

1 Kann Cannabis das Risiko für schizophrene Psychosen erhöhen?

2 Übersichtsartikel

3

4 Bugra H, Rapp C, Studerus E, Aston J, Borgwardt S, Riecher-Rössler A.

5

6

7 Psychiatrische Universitätspoliklinik, Universität Basel, c/o Universitätsspital Basel,

8 Petersgraben 4, CH-4031 Basel, Schweiz

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22 Korrespondenz:

23 Prof. Dr. med. Anita Riecher-Rössler

24 Universität Basel

25 Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel

26 Psychiatrische Universitätspoliklinik/

27 Allgemeine Psychiatrie ambulant

28 c/o Universitätsspital Basel

29 Petersgraben 4

30 CH-4031 Basel

31

32

33

34

35

36

37 **1. Hintergrund und Fragestellung**

38 **Cannabiskonsum in der Allgemeinbevölkerung**

39 Cannabis ist in Europa die am häufigsten konsumierte illegale Droge. Gemäss
40 neuesten Erhebungen haben ca. 22% der 15-64-jährigen Europäer mindestens einmal in
41 ihrem Leben Cannabis konsumiert [1], wobei eine stabile bis rückläufige Tendenz des
42 Cannabiskonsums in Europa [1-3] zu beobachten ist [1-3]. Gleichzeitig beträgt der Anteil der
43 Jugendlichen in der Altersgruppe zwischen 12 und 25 Jahren, die mindestens einmal
44 Cannabis konsumierten, 24% [3].

45

46 **Cannabisabhängigkeit**

47 Im Jahr 2009 wiesen 29.6% der aktuellen Cannabiskonsumenten in Deutschland
48 gemäss den Ergebnissen des Epidemiologischen Suchtsurveys (ESA) [4] eine
49 Cannabisabhängigkeit auf. Frauen erhielten im Erhebungszeitraum seltener eine
50 Abhängigkeitsdiagnose als Männer (27.8% versus 30.5%). Auf die Allgemeinbevölkerung der
51 18-64-Jährigen bezogen, erfüllten 1.2% die Kriterien für Cannabisabhängigkeit [4].

52

53 **Cannabis und Schizophrenie**

54 Gemäss einer Metaanalyse von Koskinen et al. [5] aus dem Jahr 2010 erfüllten etwa
55 16% der Schizophreniepatienten aktuell die DSM- oder ICD-Kriterien für einen schädlichen
56 Gebrauch oder eine Abhängigkeit von Cannabis (Interquartilabstand [IQA] = 8.6–28.6, 10
57 Studien). Auf die gesamte Lebenszeit bezogen sind dies 27.1% (IQA = 12.2–38.5, 28
58 Studien). Am häufigsten wurden aktuelle Cannabisstörungen in Stichproben mit vorwiegend
59 jungen, männlichen und erstmals an einer schizophrenen Psychose erkrankten Patienten
60 diagnostiziert (33,8%) [5]. In der Basler Fepsy-Studie erklärten 75% der Ersterkrankten [6]
61 und 36% der Individuen mit Risiko für Psychose [7], aktuell Cannabis zu konsumieren.
62 Gebrauch wie auch Missbrauch von Cannabis sind folglich bei Patienten mit schizophrenen
63 Psychosen deutlich häufiger als in der Allgemeinbevölkerung.

64

65 **Fragestellung**

66 Es stellt sich vor diesem Hintergrund die Frage, wie die Korrelation zwischen
67 schizophrenen Psychosen und Cannabiskonsum zu erklären ist. Werden schizophrene
68 Psychosen durch den Konsum von Cannabis bei vulnerablen Personen getriggert oder ist
69 ein erhöhter Konsum von Cannabis vielmehr eine Folge der Erkrankung? Bestehen
70 potentielle Zusammenhänge in beide Richtungen oder ist der korrelative Zusammenhang auf
71 Drittvariablen zurückzuführen, die sowohl mit schizophrenen Psychosen als auch
72 Cannabiskonsum assoziiert sind?

73 Folgende Erklärungsmodelle werden in der Literatur diskutiert, um den
74 Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Psychosen zu erklären (Übersichten in
75 [8,9]):

76 1. Gemeinsame ätiologische Faktoren: Möglicherweise haben sowohl
77 schizophrene Psychosen als auch Suchterkrankungen eine gemeinsame neurobiologische
78 Grundlage [8], oder aber eine andere psychische Erkrankung, z.B. eine antisoziale
79 Persönlichkeitsstörung [9], liegt der schizophrenen Psychosen wie der Suchterkrankung
80 zugrunde.

81 2. Sekundäre Suchtentwicklung: Ein Beispiel für die sekundäre Suchtentwicklung
82 wäre, dass Patienten mit einer schizophrenen Erkrankung bzw. negative Affekte selbst zu
83 behandeln versuchen, indem sie Cannabis konsumieren (Selbstmedikationshypothese).

84 3. Sekundäre Psychoseentwicklung: Dieses Modell geht davon aus, dass der
85 Konsum von Drogen kausal oder als Trigger eine psychotische Erkrankung auslösen kann.

86 In der vorliegenden Arbeit sollen zunächst die psychotropen Eigenschaften sowie die
87 psychischen Akut- und Langzeitfolgen des Cannabiskonsums beleuchtet werden. In einem
88 zweiten Schritt werden die wichtigsten Evidenzen, die für oder gegen die oben aufgeführten
89 Erklärungsmodelle sprechen, kritisch geprüft, wobei der Fokus insbesondere auf das dritte
90 Erklärungsmodell der sekundären Psychoseentwicklung gelegt wird. Dabei fließen nicht nur
91 Befunde aus epidemiologischen, sondern auch aus biologischen Studien mit ein.

92

93

94 **Methode**

95 Die Literaturrecherche erfolgte in den Datenbanken PubMed, ISI Web of Science und
96 PsycINFO anhand Kombinationen der Schlüsselwörter cannabis, marijuana, THC, hashish,
97 psychosis, schizophrenia. Metaanalysen und Reviews in englischer und deutscher Sprache
98 wurden vorwiegend berücksichtigt. Die Ergebnisse der Literaturrecherche wurden nach
99 thematischen Schwerpunkten systematisch zugeordnet und analysiert. Die resultierenden
100 Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

101

102 **2. Psychische Wirkungen von Cannabis**

103 **2.1 Psychoaktive Wirkstoffe von Cannabis**

104 Cannabis Sativa ist eine weltweit für diverse Zwecke genutzte Pflanze, die bereits vor
105 mehr als 4700 Jahren als Heilpflanze in Asien angepflanzt wurde [10]. Häufigste
106 Konsumform von Cannabis ist in Form von Zigaretten, sogenannten Joints, oder von
107 Wasserpfeifen. Cannabis enthält über 400 Inhaltsstoffe, von denen 60 als Cannabinoide
108 bezeichnet werden.

109 Tetrahydrocannabinol (THC) wirkt über das Endocannabinoidsystem, welches die
110 Cannabinoid-Rezeptoren CB1 und CB2 umfasst. CB1-Rezeptoren befinden sich vorwiegend
111 in zentralen und peripheren Nervenzellen, wo sie die Ausschüttung von Neurotransmittern
112 regulieren. CB2-Rezeptoren kommen hauptsächlich in Immunzellen vor und sind an der
113 Zytokinausschüttung beteiligt [11]. Post-Mortem Studien haben gezeigt, dass Schizophrenie-
114 Patienten im Vergleich zu Gesunden ein verändertes Endocannabinoidsystem haben: Es
115 zeigten sich Unterschiede in der Dichte der CB1-Rezeptoren im Cingulum sowie im
116 präfrontalem Cortex [12,13].

117

118 **2.2 Psychische Wirkungen des Cannabiskonsums bei Gesunden**

119 **2.2.1 Akutwirkungen bei Gesunden**

120

121 **Psychotische Symptome bei Gesunden**

122 Experimentelle Studien haben gezeigt, dass THC akut psychotische Symptome bei
123 gesunden Versuchspersonen hervorruft [14].

124 In einer neueren Studie haben Morrison et al. [15] den Zusammenhang zwischen
125 Cannabiskonsum und psychotischen Symptomen bei gesunden Menschen untersucht,
126 indem sie 22 gesunden jungen Menschen eine hohe Dosis THC injizierten. Bei einigen
127 Probanden wurden starke psychotische Symptome wie Halluzinationen, in denen der
128 Betroffene nicht zwischen Realität und Fiktion unterscheiden konnte, beobachtet. Die
129 Autoren schlossen aus dieser Untersuchung, dass THC eine akute psychotische
130 Symptomatik verursachen kann [15].

131

132 **Kognitive Leistungen bei Gesunden**

133 Verschiedene experimentelle Untersuchungen mit gesunden Versuchspersonen
134 haben gezeigt, dass Konzentrationsfähigkeit, Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen und
135 Gedächtnis unter der akuten Wirkung von Cannabis beeinträchtigt sein können [16]. Die
136 Ergebnisse in diesem Bereich sind insgesamt jedoch eher inkonsistent. Am häufigsten traten
137 Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses, der Aufmerksamkeit und des Abrufs von
138 Informationen durch Cannabiskonsum ein [17].

139

140 **2.2.2 Langzeitwirkungen bei Gesunden**

141 **Cannabis-induzierte psychotische Störungen**

142 Cannabis-induzierte psychotische Störungen sind in den wichtigsten zwei
143 Klassifikationssystemen psychischer Störungen (ICD-10, DSM-IV) als Kategorien
144 vorgesehen. Sie werden dann diagnostiziert, wenn die psychotische Störung in einem
145 unmittelbaren zeitlichen Zusammenhang mit dem Cannabiskonsum steht und die

146 psychotischen Symptome auf keine anderen Ursachen als auf den Cannabiskonsum
147 zurückgeführt werden können. Die Symptomatik tritt gewöhnlich innerhalb der auf den
148 Konsum folgenden 48 Stunden auf und dauert in der Regel rund eine Woche [18]. Typische
149 Symptome von Cannabis-induzierten Psychosen sind Depersonalisation, Derealisation,
150 Wahnsymptome, formale Denkstörungen, Verwirrtheit, Halluzinationen, Beeinträchtigungen
151 des Gedächtnisses und der Aufmerksamkeit [19]. Häufig ist dem Auftreten genannter
152 Symptome ein hoch dosierter Cannabiskonsum vorausgegangen [19].
153 Das Zeitkriterium für eine drogeninduzierte Psychose ist in DSM-IV und ICD-10
154 unterschiedlich beschrieben. Nach DSM-IV dauert die psychotische Symptomatik nicht
155 länger als 4 Wochen nach Absetzen der Substanz an. Nach ICD-10 können leichtere
156 Symptome bis zu 6 Monaten persistieren [20,21].

157 Im Unterschied zum DSM-IV müssen im ICD-10 zudem die vollen Kriterien für die
158 entsprechende Störung erfüllt sein, was Anzahl Symptome und Zeitdauer anbelangt,
159 während im DSM-IV nur ein prominentes Symptom der Störungsgruppe (wie bspw.
160 Halluzinationen oder Wahn) vorhanden sein muss [22]. Im DSM-IV wird darüber hinaus
161 verlangt, dass Symptome klinisch relevantes Leiden sowie Beeinträchtigung in sozialen,
162 beruflichen, oder anderen Funktionsbereichen verursachen, was allerdings zwischen
163 verschiedenen Kulturen variieren dürfte [23]. Es wurde gezeigt, dass die Reliabilität und
164 Validität dieser Diagnosen gesteigert werden können, wenn Elemente aus DSM-IV und ICD-
165 10 kombiniert werden [24].

166 Eine Auswertung der Daten des dänischen psychiatrischen Registers ergab, dass
167 Cannabis-induzierte psychotische Störungen relativ selten diagnostiziert werden und dass
168 77.2% derjenigen, die eine entsprechende Diagnose erhielten, in den folgenden Jahren eine
169 andere psychotische Störung entwickelten (mit 44.5% am häufigsten eine Erkrankung aus
170 dem schizophrenen Formenkreis) [25]. Es bleibt daher zu klären, ob Cannabis-induzierte
171 Psychosen eigenständige Entitäten oder eher Erstmanifestationen von längerdauernden
172 psychotischen Störungen sind. Die Erkenntnisse lassen aber immerhin den Schluss zu, dass
173 Cannabis-induzierte Psychosen ein starker Risikofaktor für andere Psychosen sein dürften.

174

175 **Amotivationales Syndrom**

176 In den 60er Jahren wurde der Begriff „Amotivationales Syndrom“ eingeführt [26]. Als
177 Symptome des „amotivationalen Syndroms“ wurden Lethargie, Passivität, verflachter Affekt
178 und mangelndes Interesse definiert [27]. Diese Beschreibung weist erhebliche Ähnlichkeiten
179 mit der schizophrenen Negativsymptomatik auf [19,27,28]. Die Existenz des amotivationalen
180 Syndroms ist jedoch umstritten, weil Studien keine verringerte Motivation bei gesunden
181 chronischen Cannabiskonsumern fanden (e.g. [29]) und bei cannabiskonsumierenden
182 Schizophrenie-Patienten im Vergleich zu cannabisabstinenten Patienten eine erhöhte

183 Negativsymptomatik weder in einer Metaanalyse von longitudinalen [30] noch in einer
184 Metaanalyse von querschnittlichen Studien [31] nachgewiesen werden konnte. Im Gegenteil,
185 die Metanalyse der querschnittlichen Studien [31] weist sogar darauf hin, dass
186 cannabiskonsumierende Schizophrenie im Durchschnitt weniger Negativsymptome zeigen.

187

188 **Anhaltende kognitive Defizite**

189 Zahlreiche Forschungsarbeiten berichten von anhaltenden kognitiven Defiziten
190 hinsichtlich des Gedächtnisses, der Exekutivfunktionen und der Aufmerksamkeit bei
191 Langzeitkonsumenten [32,33].

192 Da THC noch Tage bis Wochen nach dem letzten Konsum im Körper von
193 Konsumenten nachweisbar ist, bleibt allerdings unklar, ob es sich bei den berichteten
194 Defiziten um subakute und somit potentiell reversible, oder um länger andauernde
195 Folgewirkungen des Cannabiskonsums handelt [32].

196 In den letzten Jahren wurden verstärkt Untersuchungen mittels funktioneller
197 Magnetresonanztomographie (fMRI) durchgeführt, um die neuronalen Grundlagen der
198 kognitiven Auffälligkeiten bei Cannabiskonsumern zu untersuchen (siehe Review: [33]).
199 Die Ergebnisse von 33 funktionellen Bildgebungsstudien zeigten eine Modulation des
200 globalen und präfrontalen cerebralen Blutflusses ausgelöst durch Cannabiskonsum.
201 Abstinente chronische Cannabiskonsumern weisen bei einer Reihe kognitiver Funktionen,
202 wie assoziatives Lernen, Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis, trotz unauffälliger Leistung,
203 eine verstärkte Aktivierung in bestimmten Hirnregionen auf [33]. Die Autoren dieser Studie
204 interpretieren diese Hyperaktivität bei unauffälliger kognitiver Leistung bei
205 Cannabiskonsumern als kompensatorischen Mechanismus im Sinne der „cognitive
206 efficiency hypothesis“. Demnach benötigen abstinenten Cannabiskonsumern auch
207 längerfristig höhere neurokognitive Ressourcen, um eine Leistungsfähigkeit im normalen
208 Bereich aufrecht zu erhalten.

209

210 **2.3 Psychische Wirkungen von Cannabis bei Patienten mit schizophrenen** 211 **Psychosen**

212 Bei Patienten mit bestehender schizophrener Psychose wird ein chronischer
213 Cannabiskonsum trotz antipsychotischer Medikation mit einer Verschlechterung der
214 psychotischen Symptomatik assoziiert [34,35]. Chronische Cannabiskonsumern haben
215 zudem einen schlechteren Verlauf und sind anfälliger für Rückfälle [36]. Interessanterweise
216 haben Metaanalysen der chronischen Wirkungen des Cannabiskonsums auf die Leistungen
217 schizophrener Probanden in neuropsychologischen Verfahren gezeigt, dass
218 Schizophreniepatienten, die Cannabis konsumierten, in einzelnen Testungen besser
219 abschneiden als abstinenten Patienten [37-39]. Studien, die zwischen ehemaligem und

220 gegenwärtigem Konsum von Cannabis unterschieden, weisen darauf hin, dass die
221 verbesserte Kognition insbesondere bei den ehemaligen Konsumenten, nicht jedoch bei den
222 gegenwärtig konsumierenden Patienten vorhanden ist. Letztere schnitten in den meisten
223 Studien, mit Ausnahme einer Reduktion im Arbeitsgedächtnis, in etwa gleich gut ab wie
224 gänzlich abstinente Patienten [40]. Als wahrscheinlichste Erklärung für diesen auf den ersten
225 Blick kontraintuitiven Befund vertreten die meisten Autoren die Hypothese, dass
226 cannabiskonsumierende Schizophreniepatienten eine Subgruppe darstellen, die sich durch
227 eine geringere genetische Vulnerabilität und höheres prämorbidem Funktionsniveau
228 auszeichnet [38]. Obwohl die verbesserte Kognition bei cannabiskonsumierenden Patienten
229 mehrfach repliziert wurde, ist darauf hinzuweisen, dass sich die Effektstärken ausschliesslich
230 im kleinen bis mittleren Bereich bewegten, was die klinische Bedeutsamkeit dieser Befunde
231 relativiert. Die genannten Studien bedienen sich zudem vielfach relativ kleiner Stichproben
232 und verfügen oft über eine unzureichende Kontrolle potentiell konfundierender Variablen wie
233 Dauer der Erkrankung, Alter bei Ersterkrankung, dem Einstiegsalter für Drogen,
234 Konsummengen und gleichzeitiger Missbrauch weiterer Drogen.

235

236 **3. Kann Cannabiskonsum eine schizophrene Psychose auslösen?**

237 Die Frage, ob Cannabis einen kausalen Faktor für die Entstehung einer anhaltenden
238 schizophrenen Psychose darstellt, wird kontrovers diskutiert.

239 Dies liegt zu einem Grossteil an methodischen und ethischen Problemen, die sich bei
240 der Untersuchung dieser Fragestellung ergeben. Die randomisierte kontrollierte
241 Interventionsstudie ist in der Forschung das zuverlässigste Studiendesign, um bei einer
242 solchen Fragestellung eine eindeutige Aussage bezüglich der Kausalität zu erhalten. Jedoch
243 stützen sich in diesem Forschungsfeld die meisten Untersuchungen auf epidemiologische
244 Beobachtungsstudien, die nur eingeschränkt Aussagen zu kausalen Beziehungen zulassen.
245 Dabei besteht das Problem der Konfundierung durch andere Einflussfaktoren, welche für den
246 beobachteten Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und dem Auftreten schizophrener
247 Psychosen potentiell mitentscheidend sind.

248 Unter Berücksichtigung dieser limitierenden Bedingungen wird im Folgenden
249 dennoch versucht, die Evidenzen für einen kausalen Zusammenhang zwischen
250 Cannabiskonsum und dem Risiko einer schizophrenen Psychose kritisch zu bewerten. Zur
251 Evidenzbewertung, ob ein kausaler Faktor für eine Erkrankung vorliegt, werden die
252 Kausalitätskriterien von Hill [42] herangezogen. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass die
253 Erfüllung der Kausalitätskriterien eine zwar notwendige, aber nicht hinreichende
254 Voraussetzung für das Bestehen eines kausalen Zusammenhangs ist und somit die
255 Plausibilität eines kausalen Zusammenhangs zwar erhöhen, aber nicht abschliessend
256 belegen kann.

257

258 **Beurteilungskriterien der Kausalität**

259 Von Austin Bradford Hill [42] wurden Kriterien für die Assoziation definiert, die einen
260 Kausalzusammenhang wahrscheinlicher machen.

261

262 **1. Stärke der Beziehung:** Die Stärke der Beziehung beschreibt den Zusammenhang
263 zwischen Ursache und Krankheit. Starke Beziehungen sind mit höherer
264 Wahrscheinlichkeit kausal als schwache.

265 **2. Konsistenz der Beziehung:** Die Konsistenz ist vorhanden, wenn mehrere Studien in
266 unterschiedlichen Populationen und unter verschiedenen Bedingungen zum gleichen
267 Ergebnis kommen.

268 **3. Zeitliche Sequenz:** Kausale Beziehungen lassen sich nur über zeitliche Ereignisse
269 aufklären, denn die Ursache muss der Folge vorangehen.

270 **4. Biologischer Gradient:** Es liegt eine monotone Dosis-Wirkungs-Beziehung vor.
271 Starke Änderungen des Risikofaktors sollten zu einem häufigeren Auftreten der
272 Erkrankung führen.

273 **5. Kohärenz:** Ein angenommener Zusammenhang ist mit den vorliegenden Fakten und
274 Theorien vereinbar.

275 **6. Spezifität des Effekts:** Die Spezifität des Effekts ist gegeben, wenn bei den meisten
276 Personen, die dem Risikofaktor ausgesetzt sind, die Krankheit auftritt, und die
277 meisten, die von der Erkrankung betroffen sind, dem Risikofaktor ausgesetzt waren.

278 **7. Plausibilität:** Es gibt eine theoretische/biologische Erklärung für den vermuteten
279 kausalen Zusammenhang.

280 **8. Analogie mit ähnlichen Kausalzusammenhängen:** Ähnliche Ursachen müssen zu
281 ähnlichen Wirkungen führen.

282

283 **3.1. Evidenzen für einen kausalen Zusammenhang**

284 **3.1.1 Kohortenstudien**

285 Dieser Abschnitt geht zunächst von der Arbeit von McLaren et al. [43] aus, die in
286 einem Übersichtsartikel einen detaillierten Überblick über die wichtigsten Längsschnittstudien
287 zu Cannabiskonsum und Psychose zeigen. Kritisch diskutiert wird dabei in erster Linie die
288 Möglichkeit und Plausibilität einer kausalen Beziehung.

289 McLaren et al. identifizierten sieben Kohortenstudien [44-50], die den
290 Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und der Auslösung einer späteren
291 schizophrenen Psychose untersuchten.

292 Das für die die Postulierung eines kausalen Zusammenhangs zwingend
293 einzuhaltende Zeitkriterium [42], erfüllten alle sieben Studien. Die Kohortenstudien belegen,

294 dass bei den meisten Fällen der Cannabismissbrauch einer Psychose um mindestens ein
295 Jahr vorausging, was die These unterstützt, dass Cannabiskonsum ein Risikofaktor für
296 Psychosen ist und nicht umgekehrt. In einer deutschen Studie [51,52] wurde zwar gezeigt,
297 dass bei jeweils einem Drittel aller Patienten der Drogenmissbrauch vor, gleichzeitig mit und
298 während der Prodromalphase auftrat. Probanden mit erheblichem Cannabiskonsum bzw.
299 schwerer Abhängigkeit waren jedoch von dieser Studie ausgeschlossen. Auch in einer
300 neueren Längsschnittuntersuchung konnte gezeigt werden, dass bei cannabis-naiven
301 Personen der Cannabiskonsum dem Auftreten psychotischer Symptome vorausging [50].

302 Cannabiskonsumenten sind bei der Erstmanifestation schizophrener Psychosen im
303 Durchschnitt jünger als die Abstinente [53], was für eine schnellere Auslösung der
304 Erkrankung durch Cannabiskonsum bei vulnerablen Individuen spricht.

305 Eines der grössten Probleme nicht-experimenteller Untersuchungen ist der Einfluss
306 unbekannter Drittvariablen, welche für den beobachteten Zusammenhang zwischen
307 Cannabiskonsum und dem Auftreten psychotischer Störungen mitentscheidend sein können.
308 Mögliche Faktoren, die sowohl das Risiko für Suchterkrankungen als auch für Psychosen
309 erhöhen, sind vorbestehende psychotische Symptome, andere psychische Erkrankungen,
310 Konsum anderer Drogen, genetische Vulnerabilität, kritische Lebensereignisse, negative
311 Peer-Beziehungen, sozioökonomischer Status der Familie, schwierige Familienverhältnisse,
312 Missbrauchserfahrungen, männliches Geschlecht, IQ und bestimmte
313 Persönlichkeitseigenschaften. In den meisten der oben erwähnten Kohortenstudien wurde
314 zumindest für einige dieser konfundierenden Variablen kontrolliert. Nach statistischer
315 Korrektur durch konfundierende Variablen in Nachuntersuchungen war der Effekt des
316 Cannabiskonsums immer noch signifikant, aber deutlich reduziert. Diese Tatsache lässt auf
317 eine gewisse Konfundierung der ursprünglichen Ergebnisse schliessen. Das Gelingen einer
318 statistischen Korrektur setzt voraus, dass erstens alle Einflussfaktoren bekannt sind und
319 zweitens diese Faktoren reliabel und valide erfasst wurden. Da diese Bedingungen nicht
320 immer eindeutig erfüllt sind, kann eine weitere Konfundierung in den beobachteten
321 Zusammenhänge trotz der durchgeführten Korrekturen aber dennoch nicht ausgeschlossen
322 werden. So wurde zum Beispiel der genetische Risikofaktor nicht immer kontrolliert. Gerade
323 diese Kontrolle wäre jedoch sinnvoll gewesen, weil prädisponierte Personen einem höheren
324 Psychoseisiko ausgesetzt sind. Denkbar ist insbesondere, dass vulnerable, für Psychosen
325 prädisponierte Menschen, eher sich des Cannabis bedienen.

326 Die Erfordernisse zur Bestimmung der Konsistenz wurden durch die Studien erfüllt,
327 weil die gleichen positiven Ergebnisse unabhängig voneinander von verschiedenen
328 Forschern an verschiedenen Orten gefunden wurden. Alle Längsschnittstudien identifizierten
329 für Cannabiskonsumenten im Vergleich zu abstinenten Personen ein höheres Risiko, eine
330 Psychose zu entwickeln.

331 Auch ein biologischer Gradient ist gegeben, da in sämtlichen Studien ein „Dosis-
332 Wirkungseffekt“ nachgewiesen werden konnte, d.h. ein frühes Einstiegsalter und häufiger
333 Cannabiskonsum korrelierte mit einem höheren Psychoserisiko.

334 Obwohl die meisten der geforderten Kausalitätskriterien erfüllt wurden und somit
335 vieles für einen kausalen Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und dem Risiko für
336 schizophrene Psychosen spricht, vermögen die Längsschnittstudien einen solchen
337 Zusammenhang nicht eindeutig zu belegen, zumal viele der Studien methodische Probleme
338 aufweisen. Ein erhebliches Probleme betrifft etwa die Operationalisierung der Outcome-
339 Variable. So erfasste nur gerade eine Studie [44] den Effekt von Cannabiskonsum auf die
340 Anzahl diagnostizierter Schizophrenien nach ICD-8. Bei den anderen Studien wurden
341 lediglich subklinische psychotische Symptome mittels BPRS oder SCL 90 erfasst. Diese
342 reichen jedoch nicht aus, um die Diagnose einer Schizophrenie zu stellen [54].

343

344 **3.1.2 Epidemiologische Trends: Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum** 345 **und Inzidenz der Schizophrenie**

346 Ein wichtiges Argument gegen den kausalen Zusammenhang zwischen
347 Cannabiskonsum und schizophrenen Psychosen liegt im fehlenden Nachweis einer
348 gestiegenen Inzidenz schizophrener Erkrankungen bei gleichzeitig stark gestiegenem
349 Cannabiskonsum ab Mitte der 60er Jahre bis ca. 2003.

350 Degenhardt et al. [55] fanden keinen Zusammenhang zwischen der zunehmenden
351 Häufigkeit von Cannabiskonsum in der australischen Allgemeinbevölkerung und der Inzidenz
352 der Schizophrenie. Die Befunde zeigen, dass es innerhalb der vergangenen 30 Jahre keine
353 signifikante Zunahme des Auftretens von Schizophrenie in Australien gegeben hat, was
354 nahelegt, dass die Zunahme des Cannabiskonsums nicht kausal mit dem Auftreten der
355 Schizophrenie verbunden war. Eine Studie aus der Schweiz [56], welche die Anzahl
356 stationärer Erstaufnahmen infolge psychotischer Störungen im Kanton Zürich zwischen den
357 Jahren 1977 und 2005 untersuchte, konnte zwar einen Anstieg psychotischer
358 Neuaufnahmen bei gleichzeitigem Anstieg des Cannabiskonsums in der Gruppe der 15-24-
359 jährigen Männer nachweisen, dieser Effekt war jedoch nur in der männlichen Subgruppe
360 vorhanden, obwohl auch der Cannabiskonsum unter weiblichen Jugendlichen zur gleichen
361 Zeit etwa gleich stark zunahm [57].

362 Da der Cannabiskonsum in Grossbritannien seit den 1970er Jahren stark
363 angestiegen ist, müsste auch dort die Anzahl an schizophrenen Psychosen demzufolge
364 zugenommen haben. Um diesen Zusammenhang zu untersuchen, werteten Martin Frisher
365 und sein Team [58] die Daten von über 600.000 Patientinnen und Patienten im Altersbereich
366 zwischen 16 und 44 Jahren aus, die zwischen 1996 und 2005 einen Arzt aufgesucht hatten.
367 Die Häufigkeit der diagnostizierten Schizophrenien und anderen Psychosen in diesem

368 Zeitraum war dabei eher rückläufig, obwohl der Cannabiskonsum anstieg. Die zum Teil
369 widersprüchlichen Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Studien zum Zusammenhang
370 zwischen Cannabiskonsum und Inzidenz der Schizophrenie bzw. Cannabiskonsum und
371 Anzahl Neuaufnahmen im Falle der Züricher Studie sprechen somit eher gegen einen
372 kausalen Zusammenhang [58].

373 Falls ungeachtet dessen dennoch ein kausaler Zusammenhang zwischen Cannabis
374 und schizophrenen Psychosen besteht, stellt sich die Frage, wie viele Menschen infolge des
375 Cannabiskonsums zusätzlich an Schizophrenie erkranken, die sonst nicht erkrankt wären.
376 Die Meinungen hierzu gehen auseinander, da es wesentlich von der Einschätzung abhängt,
377 wie stark der Cannabiskonsum das Risiko an einer Psychose zu erkranken erhöht und wie
378 viele Menschen dem Risikofaktor ausgesetzt sind. Arsenault et al. [59] kommen in ihrer
379 Studie zum Schluss, dass sich etwa 8% der psychotischen Erkrankungen durch
380 Cannabisabstinenz verhindern lassen würden. Zammit et al. [60] nehmen an, dass
381 Cannabiskonsum für etwa 13% der Schizophreniefälle massgeblich sein kann.

382 Die doch eher moderat eingeschätzte Erhöhung der Inzidenz der Schizophrenie
383 durch Cannabiskonsum im Vergleich zu jährlichen Schwankungen der
384 Schizophrenieinzidenz könnte erklären, warum in den oben beschriebenen Studien oftmals
385 kein Zusammenhang zwischen Inzidenz der Schizophrenie und Cannabiskonsum
386 nachweisbar war [58,61]. Falls jedoch, wie dies von einigen Autoren postuliert wird, der
387 Cannabiskonsum das Risiko für Schizophrenie verdoppelt, wäre es eher unwahrscheinlich,
388 wenn eine gesteigerte Inzidenz der Schizophrenie nicht nachweisbar wäre [55,62]

389

390 **3.1.3 Hinweise aus biologischen Studien**

391 **Dopaminhypothese**

392 Eine der wichtigsten Bedingungen für einen kausalen Zusammenhang ist die
393 biologische Plausibilität. Relevant in diesem Zusammenhang ist v.a. die Dopaminhypothese,
394 die davon ausgeht, dass bei [63]. schizophrenen Psychosen ein hyperaktives
395 mesolimbisches Dopaminsystem zu Positivsymptomen und ein hypoaktives mesokortikales
396 Dopaminsystem zu Negativsymptomen führt. Diese Hypothese wird u.a. dadurch
397 untermauert, dass neuroleptische Medikamente, welche die postsynaptischen Dopamin-D2-
398 Rezeptoren blockieren und somit die dopaminerge Aktivität reduzieren, zu einer Reduzierung
399 der positiven psychotischen Symptomatik führen.

400 THC führt zur Aktivierung der Cannabinoid-Rezeptoren vom Typ 1 (CB1). Dadurch
401 kommt es zur Hemmung der GABAergen Interneuronen im ventralen tegmentalen Areal und
402 zu einer verstärkten Aktivität der Dopamin-Neuronen im limbischen System. Andererseits
403 kommt es zu einer Verringerung der dopaminergen Aktivität im präfrontalen Kortex durch
404 Stimulation von präfrontalen Cannabinoidrezeptoren. Cannabis hat also je nach Hirnregion

405 nicht nur einen hemmenden Einfluss auf das Dopaminsystem, sondern führt durch die
406 Stimulation von D2-Rezeptoren auch zu einer verstärkten Ausschüttung von Dopamin im
407 limbischen System [65].

408

409 **Genetische Assoziationsstudien**

410 Das Catechol-O-Methyl-transferase (COMT)-Gen ist eines der meistuntersuchten
411 Kandidatengene für Schizophrenien, insbesondere auch aufgrund seiner Rolle im
412 Dopaminstoffwechsel [66]. Das COMT-Gen befindet sich auf dem Chromosom 21q11 und
413 codiert das COMT-Enzym. COMT ist ein wichtiges postsynaptisches inaktivierendes Enzym
414 der Neurotransmitter Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin [67]. Es gibt zwei verschiedene
415 Varianten des COMT-Gens: COMT-Val und COMT-Met. Das Val-Allel ist mit einer höheren
416 Enzymaktivität und deshalb mit einem schnelleren Dopaminabbau als Met-Allel assoziiert.
417 Met-Allel-Träger weisen mit ihrer verminderten Enzymaktivität mehr präfrontales
418 synaptisches Dopamin auf [68] (siehe Review von Meyer-Lindenberg et al. [69]).

419 ~~Das Val-Allel ist mit einer hohen und das Met-Allel mit einer niedrigen Enzymaktivität~~
420 ~~assoziiert. Das Met-Allel führt zu einer deutlichen Abnahme der COMT-Enzym-Aktivität und~~
421 ~~zu einer Zunahme der Dopamin-Konzentration im präfrontalen Kortex, die zu Wahn und~~
422 ~~Halluzinationen führen kann.~~

423 Im Rahmen der Dunedin-Studie [47] konnten die Autoren einen Einfluss des
424 Catechol-O-Methyl-transferase (COMT)-Gens auf die Assoziation zwischen
425 Cannabiskonsum und Psychose feststellen [70]. Im Rahmen dieser Langzeituntersuchung
426 wiesen Träger der Valin-Variante dieses Gens eine signifikant grössere Wahrscheinlichkeit
427 auf, infolge Cannabiskonsums psychotische Symptome und eine schizophrene Psychose zu
428 entwickeln. Personen mit einer homozygoten Methionin-Variante dieses Gens zeigten kein
429 erhöhtes Psychoserisiko. Die Autoren interpretierten dies im Sinne einer Gen-Umwelt-
430 Interaktion von Cannabis und Psychose und sehen hierin eine der möglichen Erklärungen,
431 warum die meisten Menschen trotz Cannabiskonsum nicht an einer Psychose erkranken. Die
432 Studienergebnisse von Caspi et al. [70] müssen jedoch vorsichtig interpretiert werden, da nur
433 3.6% der 820 untersuchten Individuen die Kriterien einer Schizophrenie oder
434 schizophrenieformen Störung erfüllten. Somit ist das vorhergesagte Ereignis nur bei ca. 30
435 Personen eingetroffen und die Stichprobengröße als relativ klein zu betrachten. Zudem war
436 der Haupteffekt des COMT-Polymorphismus auf das Risiko einer schizophrenen Störung
437 nicht signifikant, und ein signifikanter Interaktionseffekt von COMT x Cannabiskonsum wurde
438 nur in der Untergruppe der Personen mit Beginn des Cannabiskonsums im Jugendalter,
439 nicht aber im Erwachsenenalter gefunden. Einige Autoren [71] wiesen unmittelbar nach
440 Erscheinen der Studie darauf hin, dass sich solche, auf Subgruppen beschränkte
441 Interaktionseffekte selten replizieren lassen. Tatsächlich konnte keine der später

442 durchgeführten Studien die ursprünglichen Befunde von Caspi et al. [70] replizieren. Ein
443 signifikanter Interaktionseffekt zwischen COMT-Polymorphismus und Cannabiskonsum auf
444 das Psychoseerisiko liess sich entweder gar nicht nachweisen [72-75], war nur für bestimmte
445 Subgruppen vorhanden [76,77] oder wies sogar in entgegengesetzte Richtung [67], d.h. nicht
446 die Valin-Variante des Gens war mit einem höheren Risiko assoziiert, sondern die Methionin-
447 Variante.

448 Vor diesem Hintergrund lässt sich schliesslich festhalten, dass die Bedeutung des
449 COMT-Gens als moderierende Variable zwischen dem Cannabiskonsum und psychotischen
450 Symptomen oder einer psychotischen Störung nicht ausreichend geklärt ist und weitere
451 Replikationsstudien notwendig sind.

452

453 **Risikoeffekt des Einstiegsalters**

454 Zwei neuseeländische Geburtskohortenstudien [47,48] zeigten, dass ein frühes
455 Einstiegsalter mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten psychotischer Symptome
456 verbunden ist. Casadio et al. [78] gehen deshalb davon aus, dass durch Cannabiskonsum in
457 schon sehr jungem Alter die Reifung der Hirnregionen in der vulnerablen Altersperiode
458 gestört wird. Entsprechend zeigen Bildgebungsstudien deutliche strukturelle Unterschiede
459 zwischen Cannabiskonsumenten mit einem frühen und einem späteren Konsumbeginn,
460 wobei ein früher Beginn mit einem geringeren Anteil an grauer Substanz und einem erhöhten
461 Anteil an Liquor am Gesamthirnvolumen einhergeht [79,80].

462

463 **4. Diskussion**

464 Aufgrund der aktuellen Forschungslage kann als eindeutig erwiesen angesehen
465 werden, dass sehr hohe Dosen von Cannabis unmittelbar vorübergehende psychotische
466 Symptome auslösen können [15,18,19], sogenannte cannabisinduzierte Psychosen.

467 Seit langem deuten aber verschiedene Studien darauf hin, dass der Cannabiskonsum
468 nicht nur vorübergehende psychotische Symptome auslösen kann, sondern auch anhaltende
469 schizophrene Psychosen. Der Zusammenhang zwischen Cannabis und schizophrenen
470 Psychosen ist in einer Reihe von epidemiologischen Studien untersucht worden. Die
471 Resultate dieser Studien weisen darauf hin, dass ein häufiger Cannabiskonsum das Risiko,
472 an einer schizophrenen Psychose zu erkranken, etwa verdoppelt [81]. Es wird deshalb
473 geschätzt, dass Cannabiskonsum für etwa 10% der Erstmanifestationen von schizophrenen
474 Psychosen verantwortlich ist [46,47].

475 In der vorliegenden Arbeit wurden anhand der Kausalitätskriterien von Hill (1965) die
476 Studien zu Cannabis und schizophrenen Psychosen kritisch bewertet. Da die meisten
477 Kausalitätskriterien erfüllt wurden, erscheint es plausibel, dass Cannabiskonsum kausal am
478 Ausbruch einer anhaltenden schizophrenen Psychose beteiligt sein kann. Angesichts der

479 Tatsache, dass viele Menschen jahrelang Cannabis konsumieren, ohne je eine schizophrene
480 Psychose zu entwickeln scheint das Risiko jedoch dosis- und altersabhängig zu sein.

481 Als eines der stärksten Gegenargumente für den kausalen Zusammenhang wurde
482 bisher der Befund einer relativ stabilen Inzidenz der Schizophrenie bei gleichzeitig stark
483 gestiegenem Cannabiskonsum gewertet. Allerdings berichten andere Studien eine Zunahme
484 der Inzidenzraten schizophrener Psychosen [56,82].

485 In den meisten bisherigen Studien zu Cannabis und schizophrenen Psychosen
486 wurden die Potenz und Zusammensetzung der konsumierten Cannabisprodukte nicht
487 berücksichtigt. Dies ist eine gravierende methodische Schwäche, zumal sich in den letzten
488 Jahren die Hinweise verdichteten, dass die psychotogene Potenz von Cannabis wesentlich
489 vom Verhältnis von THC zu anderen in der Cannabispflanze enthaltenen cannabidoiden
490 Substanzen abhängt [83]. Eine Schlüsselrolle scheint hierbei das Cannabidiol einzunehmen.
491 Kontrollierte Studien am Menschen haben gezeigt, dass Cannabidiol nicht nur akute
492 psychotische Wirkungen von Cannabis abschwächt [84], sondern sich möglicherweise sogar
493 zur Behandlung von bereits bestehenden Psychosen eignet [85-87]. So zeigten Patienten,
494 die während 4 Wochen mit 800mg/d Cannabidiol behandelt wurden, eine etwa gleich starke
495 Reduktion von akut-psychotischen Symptomen wie Patienten, die mit 800mg/d Amisulpride
496 behandelt wurden [88]. Die Annahme einer antipsychotischen Wirkung von Cannabidiol
497 wurde zudem durch Haaranalysen bestätigt. So berichteten Cannabiskonsumern, bei
498 denen Cannabidiol in den Haaren nachgewiesen wurde, signifikant weniger oft von positiv
499 psychotischen Symptomen als Cannabiskonsumern ohne Cannabidiolnachweis [89,90].

500 Da das Verhältnis von THC zu Cannabidiol zwischen verschiedenen Cannabissorten
501 sehr stark variieren kann (am ungünstigsten scheint das Verhältnis bei Sorten zu sein, die
502 spezifisch für einen hohen THC gezüchtet wurden, und in den letzten Jahren zunehmend auf
503 dem Schwarzmarkt angeboten wurden [91]), muss die Zusammensetzung und Potenz von
504 Cannabisprodukten in zukünftigen Studien unbedingt stärker berücksichtigt werden.

505 Es gibt Hinweise, dass Cannabisgebrauch insbesondere bei jungen Menschen als
506 Risikofaktor für schizophrene Psychosen anzusehen ist. Zahlreiche Untersuchungen gehen
507 von einer Hypothese einer neurobiologischen Entwicklungsstörung, die sich oft während der
508 Pubertät manifestiert und einer dopaminergen Hyperaktivität als pathophysiologische
509 Grundlage schizophrener Psychosen aus [92]. Die Pubertät ist eine Phase der Veränderung
510 und der Entwicklung des Gehirns und deshalb auch eine sensible Entwicklungsphase für
511 negative und dauerhafte Effekte von Cannabis.

512 Neben einem möglichen Beitrag des Cannabiskonsums bei der Auslösung
513 schizophrener Erkrankungen muss man auch von einer genetischen Komponente ausgehen.
514 Es gibt Hinweise, dass Cannabiskonsum den Ausbruch einer schizophrenen Psychose bei
515 vulnerablen Personen beeinflussen kann. Untersuchungen zur Auswirkung von

516 Cannabiskonsum bei psychose-vulnerablen Personen zeigten, dass Cannabis diese
517 Psychose auslösen kann und dass die betroffenen Personen im Durchschnitt früher
518 erkranken als abstinente Patienten [53]. Personen, welche das Val-Allel des COMT Gens
519 tragen, hatten bei höherem Cannabiskonsum ein höheres Risiko für die Entwicklung
520 psychotischer Symptome [70]. In allen späteren Arbeiten (vgl. [75] konnte der beschriebene
521 Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum, schizophrener Psychosen, aber nicht der mit
522 COMT-Varianten, bestätigt werden.

523 Es könnte im Gegensatz dazu aber auch sein, dass Menschen mit einer
524 Prädisposition für psychische Erkrankungen Cannabis einnehmen, um beginnende
525 Symptome zu lindern (Selbstmedikationshypothese). In der Christchurch Health and
526 Development Studie [48] konnte unter Kontrolle einer ganzen Reihe von möglicherweise
527 konfundierenden Faktoren wie vorhergehende psychotische Symptome, Angststörungen
528 oder Traumatisierungen in der Kindheit gezeigt werden, dass bei 18-jährigen Individuen, die
529 die Kriterien einer Cannabisabhängigkeit erfüllten, ein um das 3,3-fache erhöhte Risiko für
530 psychotische Symptome bestand (bei den 21-Jährigen betrug der entsprechende Faktor
531 2,3). Die Autoren schliessen aus diesem Befund auf eine kausale Beziehung zwischen
532 Cannabisabhängigkeit und schizophrener Psychose und verneinen somit die
533 Selbstmedikationshypothese. Auch die Dunedin Studie [47] konnte einen Zusammenhang
534 zwischen Cannabiskonsum in der Jugend und dem vermehrtem Auftreten von schizophrenen
535 Psychosen im Erwachsenenalter nachweisen.

536 Unabhängig von der Diskussion, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen
537 Cannabiskonsum und schizophrener Psychose besteht, gibt es noch weitere Gründe, die
538 dafür sprechen, vom Cannabiskonsum abzuraten:

539 Cannabiskonsum hat eine schädigende Wirkung auf Verlauf und Psychopathologie
540 der Schizophrenie. Die Untersuchungen zeigen Hinweise auf mehr psychotische Rückfälle,
541 häufigere notfallmässige und stationäre Aufnahmen und insgesamt einen chronischeren
542 Krankheitsverlauf bei Cannabismissbrauch [93].

543 Personen mit schizophrener Erkrankung, die über mindestens zwei Jahre
544 regelmässig Cannabis konsumiert hatten, erkrankten signifikant früher (mehr als 5 Jahre) in
545 der Untersuchung von Jockers-Scherubl [94] als diejenigen ohne vorherigen regelmässigen
546 Cannabiskonsum.

547 Schlussfolgernd gilt es festzuhalten, dass insgesamt zahlreiche Evidenzen einen
548 klinischen und neurobiologischen Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und
549 schizophrener Psychose andeuten. Die psychotogene Wirkung von Cannabis scheint
550 besonders bei denjenigen Personen vorhanden zu sein, die anfällig für psychische

551 Erkrankungen sind, und bei Jugendlichen, die bereits sehr früh begonnen haben, Cannabis
552 zu konsumieren.

553

554

555

556

557

558

559

560

561

562

563

564

565

566

567

568

569

570

571

572

573

574

575

576

577

578

579

580

581

582

583

584

585

586

- 587 1. **Annual Report 2010 on the State of the Drugs Problem in Europe.** *Press Release*
588 (2010).
589
590
- 591 2. **Deutschen Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht 2010.** *Press Release*
592 (2010).
593
594
- 595 3. **BZgA: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung 2010** (2010).
596
597
- 598 4. **Pabst: Substanzkonsum und substanzbezogene Störungen. Ergebnisse des**
599 **Epidemiologischen Suchtsurveys 2009.** *Sucht Zeitschrift für Wissenschaft und*
600 *Praxis, 56(5), Themenschwerpunkt: Epidemiologischer Suchtsurvey 2009* (2010) 349-
601 359.
602
603
- 604 5. Koskinen J, Lohonen J, Koponen H, Isohanni M, Miettunen J: **Rate of cannabis use**
605 **disorders in clinical samples of patients with schizophrenia: a meta-analysis.**
606 *Schizophr Bull* (2010) **36(6):1115-1130.**
607
608
- 609 6. Drewe M, Drewe J, Riecher-Rossler A: **Cannabis and risk of psychosis.** *Swiss Med*
610 *Wkly* (2004) **134(45-46):659-663.**
611
612
- 613 7. Smieskova R, Allen P, Simon A, Aston J, Bendfeldt K, Drewe J, Gruber K,
614 Gschwandtner U, Klarhoefer M, Lenz C, Scheffler K *et al*: **Different duration of at-**
615 **risk mental state associated with neurofunctional abnormalities. A multimodal**
616 **imaging study.** *Hum Brain Mapp* (2011).
617
618
- 619 8. Wobrock T FP: **Sertindol in der Schizophreniebehandlung. Eine kritische**
620 **Übersicht.** *Die Psychiatrie* 2 (2007) 117-125.
621
622
- 623 9. Gouzoulis-Mayfrank E: **Duale Diagnose Psychose und Sucht.** *Fortschritte der*
624 *Neurologie, Psychiatrie* (2006).
625
626
- 627 10. Rätsch C: *Enzyklopädie der psychoaktiven Pflanzen.* AT Verlag, Aarau (2002).
628
629
- 630 11. Iversen L: **Cannabis and the brain.** *Brain* (2003) **126(Pt 6):1252-1270.**
631
632
- 633 12. Dean B, Sundram S, Bradbury R, Scarr E, Copolov D: **Studies on [3H]CP-55940**
634 **binding in the human central nervous system: regional specific changes in density**
635 **of cannabinoid-1 receptors associated with schizophrenia and cannabis use.**
636 *Neuroscience* (2001) **103(1):9-15.**
637
638
- 639 13. Zavitsanou K, Garrick T, Huang XF: **Selective antagonist [H-3]SR141716A binding**
640 **to cannabinoid CB1 receptors is increased in the anterior cingulate cortex in**
641 **schizophrenia.** *Prog Neuro-Psychoph* (2004) **28(2):355-360.**

- 642
643
644 14. D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, Ammerman Y, Cooper T, Wu YT, Braley G,
645 Gueorguieva R, Krystal JH: **The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-**
646 **tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis.**
647 *Neuropsychopharmacology* (2004) **29**(8):1558-1572.
648
649
650 15. Morrison PD, Zois V, McKeown DA, Lee TD, Holt DW, Powell JF, Kapur S, Murray
651 RM: **The acute effects of synthetic intravenous Delta9-tetrahydrocannabinol on**
652 **psychosis, mood and cognitive functioning.** *Psychol Med* (2009) **39**(10):1607-1616.
653
654
655 16. Solowij N: *Cannabis and Cognitive Functioning.* Cambridge University Press,
656 Cambridge, England (1998).
657
658
659 17. Ranganathan M, D'Souza DC: **The acute effects of cannabinoids on memory in**
660 **humans: a review.** *Psychopharmacology (Berl)* (2006) **188**(4):425-444.
661
662
663 18. Johns A: **Psychiatric effects of cannabis.** *Br J Psychiatry* (2001) **178**(116-122).
664
665
666 19. D'Souza DC, Sewell RA, Ranganathan M: **Cannabis and psychosis/schizophrenia:**
667 **human studies.** *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2009) **259**(7):413-431.
668
669
670 20. Association AP: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed., text*
671 *revision (DSM-IV-TR).* American Psychiatric Association, Washington, DC: (2000).
672
673
674 21. WHO: **Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD 10.** (1992).
675
676
677 22. Hasin D, Hatzenbuehler ML, Keyes K, Ogburn E: **Substance use disorders:**
678 **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV)**
679 **and International Classification of Diseases, tenth edition (ICD-10).** *Addiction*
680 (2006) **101 Suppl 1**(59-75).
681
682
683 23. Saunders JB: **Substance dependence and non-dependence in the Diagnostic and**
684 **Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) and the International**
685 **Classification of Diseases (ICD): can an identical conceptualization be achieved?**
686 *Addiction* (2006) **101 Suppl 1**(48-58).
687
688
689 24. Hasin D, Samet S, Nunes E, Meydan J, Matseoane K, Waxman R: **Diagnosis of**
690 **comorbid psychiatric disorders in substance users assessed with the Psychiatric**
691 **Research Interview for Substance and Mental Disorders for DSM-IV.** *Am J*
692 *Psychiatry* (2006) **163**(4):689-696.
693
694

- 695 25. Arendt M, Rosenberg R, Foldager L, Perto G, Munk-Jorgensen P: **Cannabis-induced**
696 **psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study of**
697 **535 incident cases.** *Br J Psychiatry* (2005) **187**(510-515).
- 700 26. Smith DE: **Acute and Chronic Toxicity of Marijuana.** *J Psychedel Drug* (1968)
701 **2**(1):37-47.
- 704 27. Schwartz RH: **Marijuana: an overview.** *Pediatr Clin North Am* (1987) **34**(2):305-
705 317.
- 708 28. Verdoux H, Sorbara F, Gindre C, Swendsen J, van Os J: **Cannabis use and**
709 **dimensions of psychosis in a non-clinical population of female subjects.** *Eur*
710 *Psychiat* (2002) **17**(180s-181s).
- 713 29. Barnwell SS, Earleywine M, Wilcox R: **Cannabis, motivation, and life satisfaction**
714 **in an internet sample.** *Subst Abuse Treat Prev Policy* (2006) **1**(2).
- 717 30. Zammit S, Moore TH, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, Lewis G:
718 **Effects of cannabis use on outcomes of psychotic disorders: systematic review.** *Br*
719 *J Psychiatry* (2008) **193**(5):357-363.
- 722 31. Talamo A, Centorrino F, Tondo L, Dimitri A, Hennen J, Baldessarini RJ: **Comorbid**
723 **substance-use in schizophrenia: relation to positive and negative symptoms.**
724 *Schizophr Res* (2006) **86**(1-3):251-255.
- 727 32. Solowij N, Battisti R: **The chronic effects of cannabis on memory in humans: a**
728 **review.** *Curr Drug Abuse Rev* (2008) **1**(1):81-98.
- 731 33. Martin-Santos R, Fagundo AB, Crippa JA, Atakan Z, Bhattacharyya S, Allen P, Fusar-
732 Poli P, Borgwardt S, Seal M, Busatto GF, McGuire P: **Neuroimaging in cannabis**
733 **use: a systematic review of the literature.** *Psychol Med* (2010) **40**(3):383-398.
- 736 34. Treffert DA: **Marijuana use in schizophrenia: a clear hazard.** *Am J Psychiatry*
737 (1978) **135**(10):1213-1215.
- 740 35. Turner WM, Tsuang MT: **Impact of substance abuse on the course and outcome of**
741 **schizophrenia.** *Schizophr Bull* (1990) **16**(1):87-95.
- 744 36. Martinez-Arevalo MJ, Calcedo-Ordonez A, Varo-Prieto JR: **Cannabis consumption**
745 **as a prognostic factor in schizophrenia.** *Br J Psychiatry* (1994) **164**(5):679-681.
- 748 37. Yucel M, Bora E, Lubman DI, Solowij N, Brewer WJ, Cotton SM, Conus P, Takagi
749 MJ, Fornito A, Wood SJ, McGorry PD *et al*: **The Impact of Cannabis Use on**

- 750 **Cognitive Functioning in Patients With Schizophrenia: A Meta-analysis of**
751 **Existing Findings and New Data in a First-Episode Sample.** *Schizophr Bull* (2010).
752
753
- 754 38. Rabin RA, Zakzanis KK, George TP: **The effects of cannabis use on neurocognition**
755 **in schizophrenia: a meta-analysis.** *Schizophr Res* (2011) **128**(1-3):111-116.
756
757
- 758 39. Loberg EM, Hugdahl K: **Cannabis use and cognition in schizophrenia.** *Front Hum*
759 *Neurosci* (2009) **3**(53).
760
761
- 762 40. Meijer JH, Dekker N, Koeter MW, Quee PJ, van Beveren NJ, Meijer CJ: **Cannabis**
763 **and cognitive performance in psychosis: a cross-sectional study in patients with**
764 **non-affective psychotic illness and their unaffected siblings.** *Psychol Med* (2012)
765 **42**(4):705-716.
766
767
- 768 41. Coulston CM, Perdices M, Tennant CC: **The neuropsychology of cannabis and**
769 **other substance use in schizophrenia: review of the literature and critical**
770 **evaluation of methodological issues.** *Aust N Z J Psychiatry* (2007) **41**(11):869-884.
771
772
- 773 42. Hill AB: **The Environment and Disease: Association or Causation?** *Proc R Soc*
774 *Med* (1965) **58**(295-300).
775
776
- 777 43. McLaren JA, Silins E, Hutchinson D, Mattick RP, Hall W: **Assessing evidence for a**
778 **causal link between cannabis and psychosis: a review of cohort studies.** *Int J Drug*
779 *Policy* (2010) **21**(1):10-19.
780
781
- 782 44. Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A, Rydberg U: **Cannabis and schizophrenia. A**
783 **longitudinal study of Swedish conscripts.** *Lancet* (1987) **2**(8574):1483-1486.
784
785
- 786 45. Tien AY, Anthony JC: **Epidemiological analysis of alcohol and drug use as risk**
787 **factors for psychotic experiences.** *J Nerv Ment Dis* (1990) **178**(8):473-480.
788
789
- 790 46. van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H: **Cannabis use and**
791 **psychosis: a longitudinal population-based study.** *Am J Epidemiol* (2002)
792 **156**(4):319-327.
793
794
- 795 47. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE: **Cannabis use in**
796 **adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study.** *BMJ*
797 (2002) **325**(7374):1212-1213.
798
799
- 800 48. Fergusson DM, Horwood LJ, Ridder EM: **Tests of causal linkages between cannabis**
801 **use and psychotic symptoms.** *Addiction* (2005) **100**(3):354-366.
802
803

- 804 49. Wiles NJ, Zammit S, Bebbington P, Singleton N, Meltzer H, Lewis G: **Self-reported**
805 **psychotic symptoms in the general population: results from the longitudinal**
806 **study of the British National Psychiatric Morbidity Survey.** *Br J Psychiatry* (2006)
807 **188**(519-526.
808
809
- 810 50. Kuepper R, van Os J, Lieb R, Wittchen HU, Hofler M, Henquet C: **Continued**
811 **cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10**
812 **year follow-up cohort study.** *BMJ* (2011) **342**(d738.
813
814
- 815 51. Hambrecht M, Hafner H: **Substance abuse and the onset of schizophrenia.** *Biol*
816 *Psychiatry* (1996) **40**(11):1155-1163.
817
818
- 819 52. Hambrecht H, Häfner H, Riecher-Rössler A: **"WEICHE" DROGEN: EINE**
820 **URSACHE VON SCHIZOPHRENIE?** *Münchener Medizinische Wochenschrift*
821 (1996) **25**(430-431.
822
823
- 824 53. Large M, Sharma S, Compton MT, Slade T, Nielssen O: **Cannabis use and earlier**
825 **onset of psychosis: a systematic meta-analysis.** *Arch Gen Psychiatry* (2011)
826 **68**(6):555-561.
827
828
- 829 54. Wetzler S, Marlowe DB: **The diagnosis and assessment of depression, mania, and**
830 **psychosis by self-report.** *J Pers Assess* (1993) **60**(1):1-31.
831
832
- 833 55. Degenhardt L, Hall W, Lynskey M: **Testing hypotheses about the relationship**
834 **between cannabis use and psychosis.** *Drug Alcohol Depend* (2003) **71**(1):37-48.
835
836
- 837 56. Ajdacic-Gross V, Lauber C, Warnke I, Haker H, Murray RM, Rossler W: **Changing**
838 **incidence of psychotic disorders among the young in Zurich.** *Schizophrenia*
839 *Research* (2007) **95**(1-3):9-18.
840
841
- 842 57. **Bundesamt für Gesundheit.** *Press Release* (2005).
843
844
- 845 58. Frisher M, Crome I, Martino O, Croft P: **Assessing the impact of cannabis use on**
846 **trends in diagnosed schizophrenia in the United Kingdom from 1996 to 2005.**
847 *Schizophr Res* (2009) **113**(2-3):123-128.
848
849
- 850 59. Arseneault L, Cannon M, Witton J, Murray RM: **Causal association between**
851 **cannabis and psychosis: examination of the evidence.** *Brit J Psychiat* (2004)
852 **184**(110-117.
853
854
- 855 60. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G: **Self reported cannabis**
856 **use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical**
857 **cohort study.** *BMJ* (2002) **325**(7374):1199.
858

- 859
860 61. Hickman M, Vickerman P, Macleod J, Kirkbride J, Jones PB: **Cannabis and**
861 **schizophrenia: model projections of the impact of the rise in cannabis use on**
862 **historical and future trends in schizophrenia in England and Wales.** *Addiction*
863 (2007) **102**(4):597-606.
864
865
866 62. Macleod J, Oakes R, Copello A, Crome I, Egger M, Hickman M, Oppenkowski T,
867 Stokes-Lampard H, Davey Smith G: **Psychological and social sequelae of cannabis**
868 **and other illicit drug use by young people: a systematic review of longitudinal,**
869 **general population studies.** *Lancet* (2004) **363**(9421):1579-1588.
870
871
872 63. Leweke FM, Giuffrida A, Wurster U, Emrich HM, Piomelli D: **Elevated endogenous**
873 **cannabinoids in schizophrenia.** *Neuroreport* (1999) **10**(8):1665-1669.
874
875
876 64. Chambers RA, Krystal JH, Self DW: **A neurobiological basis for substance abuse**
877 **comorbidity in schizophrenia.** *Biol Psychiatry* (2001) **50**(2):71-83.
878
879
880 65. Kuepper R, Morrison PD, van Os J, Murray RM, Kenis G, Henquet C: **Does**
881 **dopamine mediate the psychosis-inducing effects of cannabis? A review and**
882 **integration of findings across disciplines.** *Schizophr Res* (2010) **121**(1-3):107-117.
883
884
885 66. Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE,
886 Goldman D, Weinberger DR: **Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal**
887 **lobe function and risk for schizophrenia.** *Proc Natl Acad Sci U S A* (2001)
888 **98**(12):6917-6922.
889
890
891 67. Estrada G, Fatjo-Vilas M, Munoz MJ, Pulido G, Minano MJ, Toledo E, Illa JM,
892 Martin M, Miralles ML, Miret S, Campanera S *et al*: **Cannabis use and age at onset**
893 **of psychosis: further evidence of interaction with COMT Val158Met**
894 **polymorphism.** *Acta Psychiatr Scand* (2011) **123**(6):485-492.
895
896
897 68. Bilder RM, Volavka J, Lachman HM, Grace AA: **The catechol-O-methyltransferase**
898 **polymorphism: Relations to the tonic-phasic dopamine hypothesis and**
899 **neuropsychiatric phenotypes.** *Neuropsychopharmacology* (2004) **29**(11):1943-1961.
900
901
902 69. Meyer-Lindenberg A: **Imaging genetics of schizophrenia.** *Dialogues Clin Neurosci*
903 (2010) **12**(4):449-456.
904
905
906 70. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington H, Taylor A,
907 Arseneault L, Williams B, Braithwaite A, Poulton R *et al*: **Moderation of the effect of**
908 **adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism**
909 **in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X**
910 **environment interaction.** *Biol Psychiatry* (2005) **57**(10):1117-1127.
911
912

- 913 71. Macleod J, Davey Smith G, Hickman M: **Does cannabis use cause schizophrenia?**
914 *Lancet* (2006) **367**(9516):1055.
915
916
- 917 72. Costas J, Sanjuan J, Ramos-Rios R, Paz E, Agra S, Tolosa A, Paramo M, Brenlla J,
918 Arrojo M: **Interaction between COMT haplotypes and cannabis in schizophrenia:**
919 **a case-only study in two samples from Spain.** *Schizophr Res* (2011) **127**(1-3):22-27.
920
921
- 922 73. van Winkel R, van Beveren NJ, Simons C: **AKT1 moderation of cannabis-induced**
923 **cognitive alterations in psychotic disorder.** *Neuropsychopharmacology* (2011)
924 **36**(12):2529-2537.
925
926
- 927 74. Zammit S, Spurlock G, Williams H, Norton N, Williams N, O'Donovan MC, Owen
928 MJ: **Genotype effects of CHRNA7, CNR1 and COMT in schizophrenia:**
929 **interactions with tobacco and cannabis use.** *Br J Psychiatry* (2007) **191**(402-407).
930
931
- 932 75. Zammit S, Owen MJ, Evans J, Heron J, Lewis G: **Cannabis, COMT and psychotic**
933 **experiences.** *Br J Psychiatry* (2011) **199**(380-385).
934
935
- 936 76. Henquet C, Rosa A, Delespaul P, Papiol S, Fananas L, van Os J, Myin-Germeys I:
937 **COMT ValMet moderation of cannabis-induced psychosis: a momentary**
938 **assessment study of 'switching on' hallucinations in the flow of daily life.** *Acta*
939 *Psychiatr Scand* (2009) **119**(2):156-160.
940
941
- 942 77. Henquet C, Rosa A, Krabbendam L, Papiol S, Fananas L, Drukker M, Ramaekers JG,
943 van Os J: **An experimental study of catechol-o-methyltransferase Val158Met**
944 **moderation of delta-9-tetrahydrocannabinol-induced effects on psychosis and**
945 **cognition.** *Neuropsychopharmacology* (2006) **31**(12):2748-2757.
946
947
- 948 78. Casadio P, Fernandes C, Murray RM, Di Forti M: **Cannabis use in young people:**
949 **The risk for schizophrenia.** *Neurosci Biobehav Rev* (2011) **35**(8):1779-1787.
950
951
- 952 79. Lorenzetti V, Lubman DI, Whittle S, Solowij N, Yucel M: **Structural MRI findings**
953 **in long-term cannabis users: what do we know?** *Subst Use Misuse* (2010)
954 **45**(11):1787-1808.
955
956
- 957 80. Yucel M, Zalesky A, Takagi MJ, Bora E, Fornito A, Ditchfield M, Egan GF, Pantelis
958 C, Lubman DI: **White-matter abnormalities in adolescents with long-term**
959 **inhalant and cannabis use: a diffusion magnetic resonance imaging study.** *J*
960 *Psychiatry Neurosci* (2010) **35**(6):409-412.
961
962
- 963 81. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, Lewis G:
964 **Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a**
965 **systematic review.** *Lancet* (2007) **370**(9584):319-328.
966

- 967
968 82. Boydell J, van Os J, Caspi A, Kennedy N, Giouroukou E, Fearon P, Farrell M, Murray
969 RM: **Trends in cannabis use prior to first presentation with schizophrenia, in**
970 **South-East London between 1965 and 1999.** *Psychol Med* (2006) **36**(10):1441-
971 1446.
972
973
- 974 83. Schubart CD, Sommer IE, van Gastel WA, Goetgebuer RL, Kahn RS, Boks MP:
975 **Cannabis with high cannabidiol content is associated with fewer psychotic**
976 **experiences.** *Schizophr Res* (2011) **130**(1-3):216-221.
977
978
- 979 84. Bhattacharyya S, Morrison PD, Fusar-Poli P, Martin-Santos R, Borgwardt S, Winton-
980 Brown T, Nosarti C, CM OC, Seal M, Allen P, Mehta MA *et al*: **Opposite effects of**
981 **delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and**
982 **psychopathology.** *Neuropsychopharmacology* (2010) **35**(3):764-774.
983
984
- 985 85. Zuardi AW, Hallak JE, Dursun SM, Morais SL, Sanches RF, Musty RE, Crippa JA:
986 **Cannabidiol monotherapy for treatment-resistant schizophrenia.** *J*
987 *Psychopharmacol* (2006) **20**(5):683-686.
988
989
- 990 86. Roser P, Vollenweider FX, Kawohl W: **Potential antipsychotic properties of central**
991 **cannabinoid (CB(1)) receptor antagonists.** *World J Biol Psychia* (2010) **11**(2):208-
992 219.
993
994
- 995 87. Coulston C, Perdices, M., Henderson, A. F., Malhi, G. S.: **Cannabinoids for the**
996 **Treatment of Schizophrenia? A Balanced Neurochemical Framework for Both**
997 **Adverse and Therapeutic Effects of Cannabis Use.** *Schizophrenia Research and*
998 *Treatment* (2011) **Volume 2011**(
999
- 1000 88. Leweke FM, Koethe D, Gerth CW, Nolden BM, Schreiber D, Gross S, Schultze-Lutter
1001 F, Juelicher A, Hellmich M, Klosterkoetter J: **The endocannabinoid modulator**
1002 **cannabidiol as an antipsychotic. results from the first controlled randomized**
1003 **clinical trial in acute schizophrenia.** *Biol Psychiat* (2005) **57**(8):135s-135s.
1004
1005
- 1006 89. Morgan CJ, Curran HV: **Effects of cannabidiol on schizophrenia-like symptoms in**
1007 **people who use cannabis.** *Br J Psychiatry* (2008) **192**(4):306-307.
1008
1009
- 1010 90. Morgan CJ, Schafer G, Freeman TP, Curran HV: **Impact of cannabidiol on the acute**
1011 **memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study:**
1012 **naturalistic study [corrected].** *Br J Psychiatry* (2010) **197**(4):285-290.
1013
1014
- 1015 91. Ashton CH: **Pharmacology and effects of cannabis: a brief review.** *Br J Psychiatry*
1016 (2001) **178**(101-106).
1017
1018

- 1019 92. Murray RM, McDonald C, Bramon E: **Neurodevelopmental impairment, dopamine**
1020 **sensitisation, and social adversity in schizophrenia.** *World Psychiatry* (2002)
1021 **1(3):137-145.**
1022
1023
- 1024 93. Grech A, Van Os J, Jones PB, Lewis SW, Murray RM: **Cannabis use and outcome of**
1025 **recent onset psychosis.** *Eur Psychiatry* (2005) **20(4):349-353.**
1026
1027
- 1028 94. Jockers-Scherubl MC, Wolf T, Radzei N, Schlattmann P, Rentzsch J, Gomez-Carrillo
1029 de Castro A, Kuhl KP: **Cannabis induces different cognitive changes in**
1030 **schizophrenic patients and in healthy controls.** *Prog Neuropsychopharmacol Biol*
1031 *Psychiatry* (2007) **31(5):1054-1063.**
1032
1033
1034
1035