

Cross cultural studies on adolescent cannabis use and psychosis

Citation for published version (APA):

Konings, M. (2011). Cross cultural studies on adolescent cannabis use and psychosis. Maastricht: Maastricht University.

Document status and date:

Published: 01/01/2011

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

CHAPTER VIII

Summary

Over the past two decades, research after and insight in the causal mechanisms underlying psychotic disorders has increased significantly. Multiple environmental and genetic factors have now been identified that are involved in the development of psychotic symptoms and illnesses. This thesis, *cross-cultural studies on adolescent cannabis use and psychosis*, investigates the association between adolescent cannabis use and risk on developing psychosis. Exposure to cannabis, especially its psychotogenic part Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC), has been shown to increase the risk for psychosis. This thesis confirms that cannabis is one of these environmental factors that increase psychosis risk, where this thesis investigates this association in a broader perspective by investigating this association in a developing country, Trinidad. More specifically, the results presented in this thesis confirm that cannabis is the most widely used illicit substance worldwide, especially among young adolescents, both in western and non-western societies.

Only a minority of cannabis users however, develop psychosis, which suggests that cannabis is neither a sufficient nor a necessary cause, but is maybe a component cause that impacts on the risk to develop psychotic symptoms in co-dependence with other factors. Another aim of this thesis therefore is to investigate the interaction of early childhood trauma with later cannabis use on the risk on psychosis. This thesis combines descriptive (*chapter II, III*), observational (*chapter V*) and epidemiological (*chapter VI*) studies.

Chapter I describes the etiology and phenomenology of psychosis. It describes the short and long term effects of cannabis and its psychoactive component Δ -9-tetrahydrocannabinol by summarizing and mentioning different studies who show this short and long term effect of cannabis on psychotic symptoms. Another environmental risk factor is thought to be early childhood trauma, and an overview of literature on childhood trauma as a risk factor for developing psychosis is presented.

In this thesis, studies are done in Trinidad and Tobago, a developing country and a non-western society. Cultural aspects of research on psychosis are described and examined. Its importance is emphasized since more information on the prevalence of psychosis, and possible differences in this, may give more information on the role of culture specific environmental factors that moderate the risk for psychosis. In this chapter, studies on adolescence and appearance of psychotic symptoms are further described since cannabis use is prevalent among young people. Adolescence and early adulthood appear to be critical periods for development of the brain where exposure to toxic substances like cannabis, may cause changes in, amongst other things, the frontal cortex of the brain. It is argued that the cannabinoid 1 (CB1) receptors, where endogenous cannabinoids bind, are involved. This cannabinoid system is involved in regulation of the dopamine system, and dysregu-

lation of this dopaminergic system is supposed to be involved in the etiology of psychosis.

Chapter II investigates the lifetime and current use of cannabis and alcohol in two contrasting school systems in Trinidad. This is done in order to investigate possible differences in patterns of use in a developing country and a non-western society. Cannabis use is prominent in these different schools in Trinidad (including governmental schools and schools aimed at practicing with more children present with learning disabilities). The lifetime prevalence of cannabis is shown to be high in Trinidad, with no statistical differences in the two different school systems. It is shown that one at three children in Trinidad have used cannabis at least once in their life's. Current cannabis use is shown to be high in vocational schools (one at 4) where in governmental schools this is more low (one at 20). A possible explanation for this are the differences in the school systems and therefore the kind of adolescents who attend these schools. Children in Trinidad seem to start using cannabis at a young age: a mean age of first cannabis use is found to be around 13 years. So, this study provides insight into use of cannabis in young people in a non-western society within a broader range of school types. This study shows that use of cannabis is also very common in non-western societies and it shows that these rates are comparable with the more investigated, western-societies. Since cannabis is shown to be psychotogenic and since cannabis is also associated with other psychiatric symptoms, like mood symptoms and suicidal thoughts, these findings emphasizes the importance of decreasing the use of cannabis in young people, worldwide.

Chapter III investigates the hypothesis that cannabis is not only involved in psychotic symptoms, but that exposure to cannabis may also result in more affective symptoms like depressive and manic symptoms. In this descriptive study, data are collected from ambulatory psychiatric patients in Trinidad, and five cases with different patterns of cannabis use are described. The clinical, phenomenological, presentations of psychiatric symptoms appear to be determined by dosages, frequency, duration of cannabis use and also use of other drugs than cannabis. It is shown that exposure to cannabis during early and late adolescence can result in different kind of symptoms like anxiety-, mood- and psychotic symptoms and also suicidal ideation. This chapter shows the prevalence of different kind of psychiatric symptoms in users of cannabis in this developing country where not only psychotic but also affective symptoms and suicidal thoughts are common findings in cannabis users in Trinidad and Tobago. It supports the hypothesis of the existence of a continuum in psychosis. In this continuum model, psychiatric symptoms are not considered to be present as an all or none phenomenon but are instead present in the general population along a continuum, as so called subclinical experiences. These subclinical psychotic experiences seem to be milder forms of expression of psychosis and seem

to share the same risk factors as clinical psychosis. It is thought that exposure to different (environmental) risk factors can result in an individual to move from sub-clinical symptoms to more clinical symptoms. For example, the expression of symptoms after exposure to cannabis seems in this study determined by the different patterns of cannabis use. So it seems that genetic and environmental (risk) factors may interfere and finally determine the kind of symptoms one individual develops after using cannabis.

Chapter IV further investigates the above-mentioned hypothesis of the continuum of psychosis. It is thought that subclinical psychotic experiences can be measured in the general population and mostly self-report instruments are used for this. The aim of this chapter is to investigate reliability and stability of the Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE42), a scale to investigate psychotic experiences in the general population. For this study, data on a longitudinal family study in the general population in a city in the Netherlands are used. At different time points, different scales (CAPE, Structured Interview for Schizotypy Revised (SIS-R) and Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)) are used to measure psychotic symptoms (at T1: only CAPE is used, at T2: CAPE, SIS-R, BPRS). The reliability and stability of the CAPE dimensions is tested by applying linear regression analyses of the different CAPE dimensions at these two different time points. The effect sizes for this internal stability are shown to be high (0.6–0.8). These high scores indicate that the self-reported dimensions of the psychotic experiences at baseline (T1) are strongly associated with the same dimensions at follow-up (T2), implying a good reliability of the CAPE.

The validity of the CAPE is tested by examining the associations between dimension of the CAPE at T1 and dimensions of the two already validated interview based scales: SIS-R and BPRS at T2. It is shown that these baseline self-reported positive and negative dimensions of the CAPE are associated in a dose-response fashion with the two scales at follow up, indicating a good validity for the CAPE. So, it is concluded that the CAPE is well applicable as a self-report instrument to assess different dimensions of psychotic experiences in the general population and it appears to be a stable, valid and reliable instrument.

Chapter V describes a population based, cross-sectional study that was carried out in Trinidad as well. Here scholars (aged 12 – 23 year) are asked to complete questionnaires on use of cannabis and age of onset and they also filled in the CAPE. It is found that individuals, who had started to use cannabis before the age of 14, had a, statistically significant, increased risk to develop psychotic symptoms. This statistically significant finding also remains after adjusting for possible confounding factors like age, school type, ethnicity, sex, current use of cannabis and use of other drugs. This increased risk is not observed for the individuals who start to use cannabis after

the age of 14 years. The results of this study, in this non-western society, confirms two earlier epidemiological studies (in well-developed countries) that early onset of cannabis use is associated with a greater risk to develop psychotic symptoms than later onset of use. These studies all imply that the risk of exposure to cannabis may be of developmental nature where age of use of cannabis is important and early use of cannabis may impact differently on the brain, with more detrimental impact with earlier use.

It is described in this chapter that indications for this hypothesis of different detrimental impact on the brain can be found in animal studies, where exposure to THC induce behavioural and cognitive changes in rats in their puberty but not in adult rats. Again the endocannabinoid and dopamine system are mentioned as possible explanation for the existence of such a vulnerable period. Especially during puberty synaptic dopamine activity in the prefrontal cortex (which is an important area since it seems involved in the etiology of psychosis) changes and this area is vulnerable for toxic factors like cannabis.

Chapter VI describes an epidemiological study of two different data sets (the Greek National Perinatal Study and the Dutch NEMESIS study) to investigate that exposure to different environmental risk factors may enhance the risk to develop psychosis far more compared to exposure to one risk factor. For this, in these two different data sets, the elevated risk for psychosis is calculated for individuals who have experienced early childhood maltreatment combined with or without later exposure to cannabis. It was found that an interaction between childhood maltreatment and later cannabis use is evident and this also shows statistical significance. So individuals who have experienced early childhood trauma and who use cannabis later in their lives, show a greater risk for developing psychotic symptoms compared to those who are either exposed alone to cannabis and early trauma or who are exposed to neither. It is unlikely that processes like mediation (traumatized young people have a higher risk of starting to use cannabis) play a significant role because only in the Dutch NEMESIS study and not in the Greek study, there is a significant but small association between childhood trauma and later cannabis use. These findings are in accordance with two other studies where interaction between childhood trauma and early cannabis use is also reported. In this chapter, the model of cross-sensitization is presented and further explored as possible mechanism for these findings. In this model, people become increasingly sensitive to the toxic effects of e.g. cannabis after exposure to childhood trauma. Proof for the model of (cross)sensitization is found in different animal studies and studies on other drugs use and these studies are described in this chapter. Also studies on cannabis suggest this mechanism where longer exposure to cannabis increases the risk for psychosis in a dose-response fashion suggesting this role of sensitization. The current finding that the psychosis-inducing effects of cannabis are moderated by early experience

of childhood maltreatment suggests that cross-sensitization between stress and cannabis is involved in shaping risk for psychotic symptoms.

In **chapter VII**, the results of this thesis, including the data from the mentioned studies, are discussed and further integrated. Emphasis is given to the adolescent period, but also on cross-cultural aspects and an attempt is made to describe a model to explain the pathway from cannabis use to psychosis. The chapter finishes with clinical implications as well as some directions for future research.

CHAPTER IX

Samenvatting

In de afgelopen twee decennia, is onderzoek naar en inzicht in de oorzakelijke mechanismen die aan psychotische belevingen ten grondslag liggen, beduidend gestegen. Er zijn verschillende omgevings- en genetische factoren geïdentificeerd die bij de ontwikkeling van psychotische symptomen en ziekten betrokken zijn. Dit proefschrift "*cross cultural studies on adolescent cannabis use and psychosis*" onderzoekt het verband tussen cannabis gebruik tijdens de adolescentie en risico op ontwikkelen van psychose. Er is aangetoond dat blootstelling aan cannabis, en dan met name zijn psychoactieve component Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC), het risico verhoogt op ontstaan van psychose. Dit proefschrift bevestigt dat cannabis inderdaad één van de omgevings- en risicofactoren is die het risico op psychose verhoogt, waarbij dit proefschrift dit verband in een breder perspectief brengt door het te onderzoeken in een minder ontwikkeld land, Trinidad. Verder bevestigt dit proefschrift dat cannabis het meest gebruikte illegale drugs is wat wereldwijd wordt gebruikt, met name onder jonge mensen, zowel dus in Westerse als niet Westerse maatschappijen.

Slechts een minderheid van de mensen die cannabis gebruiken, ontwikkelen echter een psychose, wat betekent dat gebruik van cannabis niet voldoende is of noodzakelijk is om psychotische symptomen te ontwikkelen. Cannabis kan een de oorzaak zijn in het risico voor psychotische symptomen waarbij het afhankelijk is van andere factoren. Een ander doel van dit proefschrift is dan ook om de interactie van vroeg kinderlijke traumatische belevingen en later cannabis gebruik en het risico op psychose verder te onderzoeken. Dit proefschrift combineert beschrijvende (*hoofdstuk II en III*), observationele (*hoofdstuk V*) en epidemiologische (*hoofdstuk VI*) studies.

Hoofdstuk I beschrijft de etiologie en fenomenologie van psychose. Het beschrijft de korte en lange termijn effecten van cannabis en zijn psychoactieve component Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC) waarbij verschillende studies die deze korte en lange termijn effecten van cannabis op psychose laten zien, worden samengevat en besproken.

Traumatische ervaringen in de vroege kindertijd worden daarbij gezien als een andere omgevings- risicofactor bij psychose. Een samenvatting van de literatuur over traumatische ervaringen in de kindertijd als risicofactor voor psychose wordt dan ook in dit hoofdstuk beschreven. In dit proefschrift, worden studies besproken die uitgevoerd zijn in Trinidad en Tobago, een ontwikkelend land en een niet Westerse samenleving. Culturele aspecten van onderzoek naar psychose worden verder beschreven en onderzocht. Het belang hiervan wordt benadrukt aangezien meer informatie over de prevalentie van psychose en mogelijke verschillen hierin, meer informatie kunnen geven over de rol van cultuur specifieke omgevingsfactoren en hun risico op psychose. In dit hoofdstuk worden verder studies beschreven over adolescenten en het hebben van psychotische symptomen aangezien cannabis

gebruik vaak voorkomt onder adolescenten. Deze adolescentie periode en jonge volwassenheid lijken cruciale periodes voor de ontwikkeling van de hersenen waar blootstelling aan giftige stoffen zoals cannabis, kan resulteren in veranderingen in met name de frontale cortex van de hersenen. Het lijkt erop dat in dit proces de cannabinoïd receptoren (CB1), waar endogene cannabinoïden aan binden, betrokken zijn. Dit cannabinoïd systeem is betrokken in het regelen en dysreguleren van het dopamine systeem en daarmee betrokken bij de etiologie van psychose.

Hoofdstuk II onderzoekt het gebruik tijdens het leven van cannabis en alcohol en huidig gebruik van cannabis en alcohol in twee verschillende schoolsystemen in Trinidad. Dit is gedaan om zo eventuele verschillen in de patronen van gebruik in een niet westerse en westerse maatschappij verder te onderzoeken. Het bleek dat gebruik van cannabis in de verschillende schoolsystemen in Trinidad (met inbegrip van zowel openbare scholen als scholen die meer gericht zijn op de praktijk en waar bijvoorbeeld kinderen met leerproblemen aanwezig zijn) veel voorkomt. Cannabis gebruik tijdens het leven is hoog in Trinidad, waarbij er geen statistische verschillen werden gezien in deze prevalentie tussen beide schoolsystemen. In dit hoofdstuk wordt aangetoond dat één op de drie kinderen in Trinidad minimaal één keer in zijn/haar leven cannabis heeft gebruikt. Het huidige gebruik van cannabis is hoog in de meer praktijk gerichte scholen (1 op 4) terwijl het huidige gebruik van cannabis veel lager is in de openbare scholen (1 op 20). Een mogelijke verklaring voor deze verschillen in de twee schoolsystemen is het type adolescenten wat de scholen bezoeken (kinderen met leerproblemen). Kinderen in Trinidad gebruiken cannabis op jonge leeftijd: de gemiddelde leeftijd van cannabis gebruik is ongeveer 13 jaar. Dus, deze studie geeft meer inzicht in het gebruik van cannabis bij jonge mensen in een niet Westerse samenleving, binnen de verschillende schoolsystemen. Deze studie laat zien dat gebruik van cannabis ook veel voorkomt in een niet Westerse samenleving en het laat zien dat de getallen van prevalentie vergelijkbaar zijn met de meer onderzochte, Westerse samenlevingen. Aangezien het aangetoond is dat cannabis gebruik kan leiden tot psychose en aangezien cannabis ook geassocieerd wordt met andere psychiatrische symptomen, zoals stemmingsproblemen en suïcidale gedachten, benadrukken onze bevindingen het belang van verminderen van cannabis gebruik door jongeren, over de hele wereld.

Hoofdstuk III onderzoekt de hypothese dat cannabis niet alleen betrokken is bij psychotische symptomen, maar ook dat blootstelling aan cannabis kan leiden tot meer affectieve symptomen zoals depressieve en manische symptomen. In deze beschrijvende studie, worden data van ambulante psychiatrische patiënten in Trinidad verzameld en er worden vijf casussen beschreven met verschillende patronen van cannabis gebruik. De klinische, fenomenologische, presentaties van psychiatrische symptomen lijken te worden bepaald door doses, frequentie en duur van ge-

bruik van cannabis en ook door bv ander drugs gebruik. Het blijkt dat blootstelling aan cannabis gedurende vroeg en late adolescentie kan leiden tot verschillende symptomen zoals angst- stemmings- en psychotische klachten en ook suïcidale ideaties. Dit hoofdstuk laat de prevalentie van verschillende soorten psychiatrische symptomen zien onder cannabis gebruikers in dit ontwikkelend land waarbij niet alleen psychotische symptomen maar ook dus affectieve symptomen en suïcidale gedachten voorkomen bij gebruik van cannabis. Dit ondersteunt de hypothese van het bestaan van een continuüm bij psychose. In dit continuüm model gaat men ervan uit dat psychotische symptomen niet in een alles-of-niets fenomeen bestaan maar dat ze ook aanwezig zijn in de normale bevolking in een continuüm van ernst , in zogenaamde subklinische ervaringen. Deze subklinische psychotische ervaringen zijn mildere vormen van de expressie van psychose en delen dezelfde risicofactoren als een klinische psychose. Men denkt dat blootstelling aan verschillende (omgevings-) risicofactoren ertoe kan leiden dat een individu van meer subklinische psychotische belevingen naar meer klinische symptomen kan gaan. Bijvoorbeeld de expressie van symptomen nadat iemand blootgesteld is aan cannabis lijkt in deze studie te worden bepaald door de verschillende patronen in cannabis gebruik. Dus het lijkt erop dat genetische en omgevingsrisicofactoren met elkaar interfereren en uiteindelijk bepalen welke symptomen een individu ontwikkelt nadat hij cannabis gebruikt.

Hoofdstuk IV onderzoekt de bovengenoemde hypothese van een continuüm bij psychose. Hierbij gaat men ervan uit dat subklinische psychotische ervaringen in de algemene bevolking gemeten kunnen worden en meestal worden hier zelfrapportages voor gebruikt. Het doel van dit hoofdstuk is om de betrouwbaarheid en stabiliteit van de Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE42) te onderzoeken : een lijst om psychotische ervaringen binnen een normale bevolking te onderzoeken. Voor deze studie zijn data van een longitudinale familie studie in de algemene bevolking in een Nederlandse stad gebruikt. Op verschillende tijdstippen, worden verschillende lijsten (CAPE, Structured Interview for Schizotypy Revised (SIS-R) and Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)) gebruikt om psychotische symptomen te meten (op T1 : alleen de CAPE, op T2 : CAPE, SIS-R, BPRS). De betrouwbaarheid en stabiliteit van de CAPE dimensies wordt onderzocht door het toepassen van lineaire regressie analyse van de verschillende CAPE dimensies over de twee verschillende tijdstippen. Het blijkt dat de interne stabiliteit hoog is (0.6–0.8). Deze hoge scores betekenen dat de zelf gerapporteerde dimensies van psychotische ervaringen op de eerste meting (T1) sterk gerelateerd zijn met dezelfde dimensies bij de latere vervolgmeting (T2), wat een goede stabiliteit van de CAPE impliceert. De betrouwbaarheid van de CAPE wordt onderzocht door de associaties van de dimensies van de CAPE op T1 en de dimensies van de twee al betrouwbare, op interview gebaseerde, schalen, SIS-R en BPRS op T2 te vergelijken. Deze zelf gerapporteerde

teerde positieve en negatieve dimensies van de CAPE laten een associatie zien, op een dosis-respons manier, met de twee schalen later wat een goede betrouwbaarheid voor de CAPE betekent.

Dus er kan geconcludeerd worden dat de CAPE een goed bruikbaar instrument is om verschillende dimensies van psychotische ervaringen in kaart te brengen in de algemene bevolking en het blijkt een stabiele, valide en betrouwbaar instrument te zijn.

Hoofdstuk V beschrijft een cross sectioneel onderzoek in de algemene bevolking dat ook in Trinidad werd uitgevoerd. Scholieren (12–23 jaar oud) werden gevraagd een vragenlijst in te vullen waarbij gevraagd werd naar gebruik van cannabis, leeftijd van starten met cannabis en ook vulden ze de CAPE in. Het bleek dat scholieren die voor hun 14^e jaar waren begonnen met het gebruiken van cannabis, een statistisch significant verhoogd risico hadden op het ontwikkelen van psychotische symptomen. Deze statistische significantie bleef ook bestaan nadat gecorrigeerd werd voor eventuele andere factoren zoals leeftijd, schooltype, etniciteit, geslacht, huidig gebruik van cannabis en gebruik van andere soorten drugs. Het verhoogd risico werd niet gezien in de personen die begonnen met het gebruik van cannabis na hun 14^e jaar. De resultaten van deze studie, in deze niet Westerse samenleving, bevestigt twee recente epidemiologische studies (in goed ontwikkelde landen) dat vroeg gebruik van cannabis geassocieerd is met een groter risico in het ontwikkelen van psychotische symptomen in vergelijking met later gebruik van cannabis. Al deze studies impliceren dat het risico van gebruik van cannabis ontwikkelingsgevoelig is, waarbij leeftijd van gebruik van cannabis belangrijk is en waarbij cannabis gebruik op vroege leeftijd een andere impact kan hebben op de hersenen, met meer schade wanneer er dus vroeg wordt gebruikt.

In dit hoofdstuk worden verdere aanwijzingen voor deze hypothese van verschillend impact op de hersenen met verschillende leeftijd van gebruik beschreven aan de hand van dieren studies, waar blootstelling aan THC leidt tot gedrags- en cognitieve problemen in ratten in hun pubertijd maar niet bij volwassen ratten. Als mogelijke verklaring voor het bestaan van zo'n kwetsbare periode wordt opnieuw het endocannabinoid en dopamine systeem besproken. Met name gedurende de pubertijd verandert de synaptische dopamine activiteit in de prefrontale cortex (wat een belangrijk gebied is aangezien het direct betrokken lijkt bij de etiologie van psychose) en dit gebied is kwetsbaar voor toxische factoren als cannabis.

Hoofdstuk VI beschrijft een epidemiologische studie van twee verschillende data sets (de Griekse Perinatal Study en de Nederlandse MEMESIS studie) om zo te onderzoeken of blootstelling aan verschillende omgevings- risicofactoren het risico op het ontwikkelen van psychose veel meer verhoogt in vergelijking met blootstelling aan één risicofactor. Daarom werden, in deze twee verschillende data sets, het

verhoogd risico op psychose berekend bij alle personen die vroeg kinderlijke traumatische ervaringen (mishandeling) hadden meegemaakt gecombineerd met of zonder latere blootstelling aan cannabis. Er werd een duidelijke interactie gevonden tussen mishandeling en later cannabis gebruik en dit was ook statistische significant. Dus personen die vroeg kinderlijke traumatische ervaringen hebben doorgemaakt en later in hun leven cannabis gebruiken, laten een veel groter risico zien om psychose te ontwikkelen in vergelijking met personen die of alleen aan cannabis of vroeg kinderlijke trauma zijn blootgesteld of in vergelijking met die personen die niet zijn blootgesteld aan beide factoren. Het is niet waarschijnlijk dat processen zoals “mediation” (getraumatiseerde jonge mensen hebben een groter risico om cannabis te gebruiken) een significante rol spelen omdat alleen in de NEMESIS studie en niet in de Griekse studie, een significante, maar kleine, associatie kon worden gevonden tussen trauma op kinderleeftijd en later cannabis gebruik. Deze bevindingen komen overeen met twee andere studies waar ook interactie tussen trauma op kinderleeftijd en vroeg cannabis gebruik werd gezien. In dit hoofdstuk wordt het model van “cross-sensitization” besproken en verder onderzocht als mogelijke verklaring voor de bevindingen. In dit model worden mensen toenemend gevoelig voor de schadelijke effecten van bv cannabis nadat ze blootgesteld zijn aan trauma op kinderleeftijd. Bewijs voor het model van “(cross)sensitization” wordt gevonden in verschillende dieren studies en studies met andere drugs en deze studies worden in dit hoofdstuk besproken. Er zijn ook studies met cannabis die dit mechanisme suggereren waarbij langerdurende blootstelling aan cannabis het risico voor psychose verhoogt op een dosisresponse manier wat de rol van sensitisatie suggereert. De huidige bevinding dat de psychose inducerende effecten van cannabis worden beïnvloed door vroege ervaringen van kindermishandeling suggereert dat “cross-sensitization” tussen stress en cannabis betrokken is bij het vormen van een risico voor psychose.

In **hoofdstuk VII**, worden de resultaten van dit proefschrift, inclusief de data van de genoemde studies, besproken en verder geïntegreerd. De adolescentie periode wordt benadrukt, maar ook de culturele aspecten en er wordt een poging gedaan om een model te beschrijven om de weg van cannabis naar psychose te verklaren. Het hoofdstuk eindigt met klinische implicaties met ook aanwijzingen voor toekomstig onderzoek.

