

# Cannabis en psychose een wereld apart

Dr Anne Van Duyse  
Sint Niklaas 5 februari 2015



# Cannabisgebruik in België

- **bij jongeren:**
- 1/4 experimenteert 1/3
- 1/8 gebruikt afgelopen maand 1/6
- 1/10 experimenteerders wordt verslaafd
- 3 à 4% problematische gebruikers (LT)
- **bij volwassenen europeanen**
- 70.000.000 gebruikten ooit cannabis
- 12.000.000 de afgelopen maand

# Hoe vaak komt schizofrenie voor

Incidentie : Hoeveel personen lijden *op bepaald moment* aan de stoornis?

2,5-5 /1.000

Life time prevalentie : De *kans* dat iemand in de loop van het leven deze stoornis zal ontwikkelen

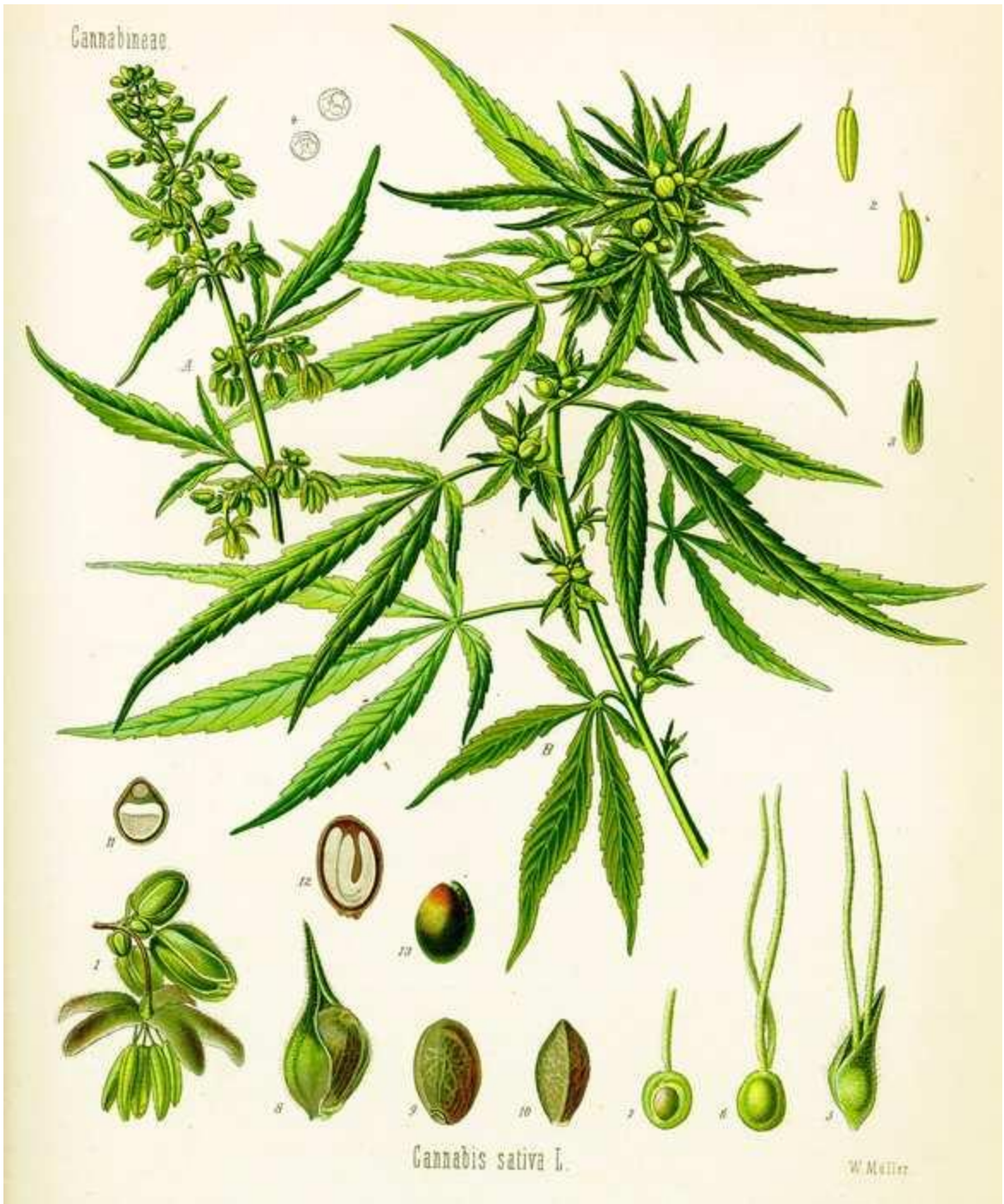
1 op 100 of 1%

- 40 à 60% van de patiënten met schizofrenie misbruiken levenslang een middel



- cannabis is het meest gebruikte drug bij mensen met schizofrenie : 40 %

9 = 5 4 3 2 1 0





Vrouwelijke bloem



Mannelijke bloeiwijze



Cannabis zaden



wiet



hasj



photo: Pete Brady

Cannabis Culture Magazine - www.cannabisculture.com

# Moeilijkheden bij het onderzoek naar de gezondheidsrisico's van cannabis : variabel THC gehalte

- Plantaardig product
  - Actieve bestanddeel?
- Variaties in de plant
  - Soort plant (herkomst, teelt)
  - kweekprocedures/omstandigheden
- Welk onderdeel van de plant
- Type product
- Wijze van inname: per OS (trager,first passmetabolisatie), inhalatie



# Uitdagingen bij het onderzoek naar cannabis

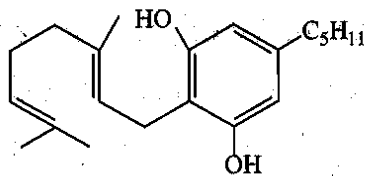
- Stap 1: detectie van het actieve bestanddeel in cannabis:  $\Delta^9$ -TetraHydroCannabinol
- Stap 2: detectie van een receptor voor cannabinoïden  
cannabinoïd CB1 en 2 receptor
- Stap 3: detectie van de endogene cannabinoïden:  
anandamide

# Stap 1: THC experimenten

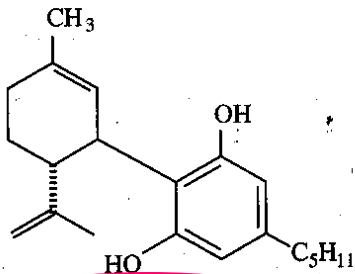
THC: ontdekking eind jaren 30

isolatie actieve substantie  $\Delta^9$ -THC begin jaren 60

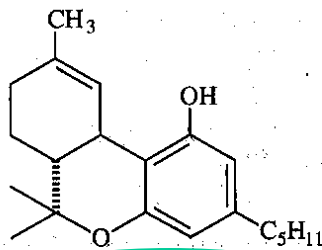
- Dosis afhankelijke effecten bij apen en mensen
- Psychotrope effecten: sedatie, desinteresse, afname agressie
- Verminderde coördinatie en performance
- Rode conjunctiva
- Verminderde spierkracht, trage bewegingen
- Stijging van de hartfrequentie



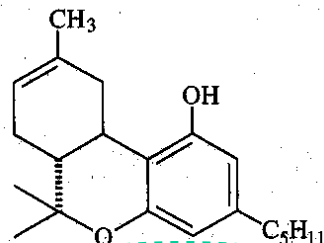
Cannabigerol



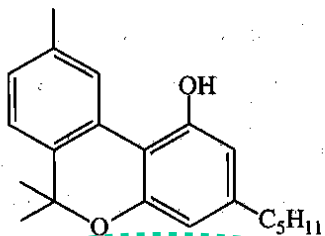
Cannabidiol



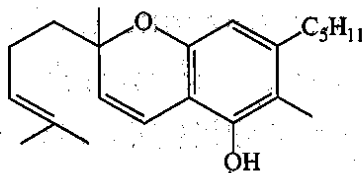
$\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol



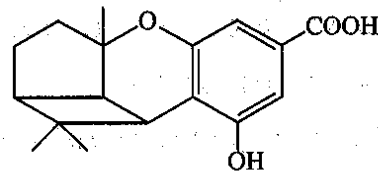
$\Delta^8$ -tetrahydrocannabinol



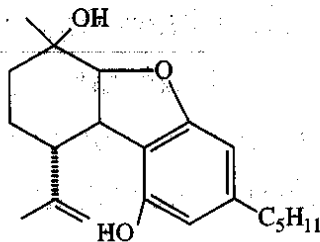
Cannabinol



Cannabichromene



Cannabicyclol



Cannabielsoin

## Stap 2 : receptoren:

- Eerste veronderstelling: cannaboiden werken zonder specifieke receptor binding, omwille van hun sterk biologisch actieve lipofiele eigenschappen
  - CB1 receptoren: vrnl centraal, thv de hersenen
  - CB2 rec: perifeer, thv de darmen, mild, in immuun cellen...

Cannabinoid receptor systeem : ruim verspreid in ons lichaam

# Stap 3 : Endogene cannabinoïden

- Lichaamseigen stof -> neurotransmitter
- Ontdekking van anandamide in 1992.
- Ananda = ‘zaligheid’
  
- Werkingsmechanisme van anandamide
  
- Ontdekking van andere substanties:
- 2-arachidonoglycerol (2-AG) (1995); noladin (2001); virodhamine (2002)
  
- Synthetische : HU-210 (800 maal zo potent als THC)

# Cannabinoid rec systeem

endocannabinoid systeem is ruim verspreid in ons lichaam en werkt in op diverse neurotransmittersystemen

-> voorcascade naar het dopaminerge systeem

# Cannabidiol en Delta 9 THC

- Delta9 THC :
  - Verstoort de binding van anandamide op de CB receptor
- Cannabidiol
  - Geen binding
  - Inhibitie van de afbraak van anandamide in de synaptische spleet

# Onmiddellijke effecten van cannabis





# Aangename gevoelens

- **Plezierig voelen**

- aangenaam gevoel

- euforie

- alles ongelooflijk  
grappig vinden

- onweerstaanbare

- lachbuien**

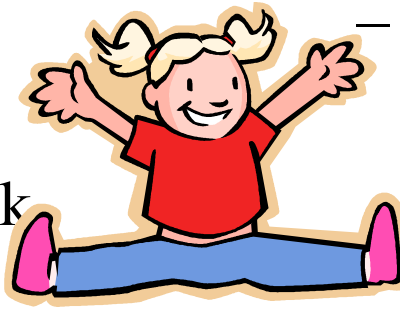
- **socialer zijn**

- grandioze gevoelens

- **Relaxed**

- ontspannen

- stressless



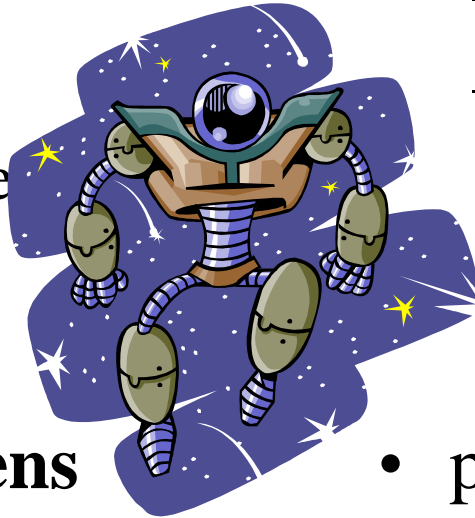
- **vervormingen**

- vertraagd tijdsgevoel

- verscherpte zintuiglijke  
ervaring

# Negatieve ervaringen

- Vermoeidheid
  - moe
  - gebrek aan energie
  - gebrek aan motivatie
- depressieve gevoelens
  - down zijn
  - apathie
- Angst
  - paniekaanvallen
  - flippen
- psychotisch
  - paranoia
  - hallucinaties
  - visioenen / wanen



# 1. Plezier

- Euforie
- onweerstaanbare drang tot lachen



## 2. Veranderde tijdsbeleving

- Alsof de tijd anders is gegaan **TRAGER**
  - > onderschatting bij productietaken
  - gedaalde bloedflow cerebellair



### 3. Effecten op cognitie en motoriek

- Inconsistente bevindingen
  - > zuiver motorische functies en sensorische functies
- dosis, ervaring, tolerantie
- WEL problemen bij aandachtvragende taken:  
vertraagde reactietijd, vnl bij complexere taken

zeker 1 uur

na cannabisroken



# Conclusie : effect op cognitie

- Het effect van cannabis op de cognitie en leerprocessen is mild
- maar herhaaldelijk gebruik leidt tot een cascade met een ontwikkeling- en leerachterstand bij adolescenten



- Effect op IQ bij langdurig, intensief gebruik tijdens de adolescentie : IQ verlaging met een 8tal punten gemiddeld (Dunedunstudie)

# 4. Angst en paniek

- Gebruik omwille van relaxatie
- toch is angstbeleving en paniekaanvallen het belangrijkste negatieve effect
- geassocieerd met :
  - weinig ervaring
  - grotere dosis
  - afhankelijkheid
- **DUS potentieel om zowel angstwerend als angstinducerend te werken**



# Cannabis: anxiolytisch en anxiogeen hypothese

- Cannabis: werking thv de CB1-receptor:
  - THC: CB1-agonistisch -> anxiogeen
  - cannabidiol: antagonistisch -> anxiolytisch
- Betrokkenheid van het endogeen opioïd systeem:
  - anxiolytisch effect
- de enzymen die anandamide afbreken:
  - worden geblokkeerd: anxiolytisch effect



# 5. Acute psychotische effecten van cannabis

- Tramer, 2001                      THC<sub>(synthetisch)</sub> als anti emeticum
  - inductie van **hallucinaties**                      bij 6%
  - Inductie van **paranoia**                      bij 5%

# 6. Acute Intoxicatie



- GI: **nausea, braken.**
- CV: **tachycardie, posturale hypotensie, palpitatie.**
- AH: lichte ademhalingsdepressie.
- Ogen: **rood doorlopen, wijde pupillen**
- emotioneel: **paniekaanval, paranoia, hallucinaties, suïcidaal** -> lachbuien



# Chronische effecten van Cannabis

- A. verslaving
- B. sociale effecten : achterstelling
- C. Depressie
- D. psychosen
- E. cognitieve aantasting
- F. mortaliteit

# A . Cannabis verslaving

## • Initiatie



– Regelmatiger gebruik

– Impulsieve gebruik

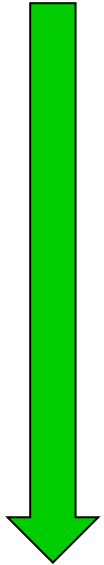
– Dwangmatige gebruik

‘automatismen’

‘vermijden negatieve effecten’

## • Verslaving

‘craving en ontwenning’



# C. Cannabis en depressie

## Minder aandacht voor link cannabisgebruik en depressie

- Minder snel in aanraking met medische zorg
- Schimmig karakter : ‘amotivationaleel syndroom’ versus depressie
- Definitie cannabisafhankelijkheid lang in het slop

## Link tussen cannabis en depressie wel logisch

- Neurobiologische redenen

## Problemen met onderzoek

- Onderzoeksgroepen, gebruikspatronen, bijgebruik, meten van depressie, gebrek aan longitudinale studies

- Degenhardt(Australië): verband met het niveau van gebruik en depressie
- kans op een stemmingsstoornis: maal 2à3

geen cannabis	6%
cannabis gebr	
cannabis verslaving	14%

Regelmatig cannabisgebruik en depressie komen vaker tezamen voor dan door toeval.

Studies wijzen in de richting dat het risico op depressie vnl. toeneemt indien het gebruik ernstiger is

# Cannabis en depressie: samenvatting

- 1. Er is een associatie tussen cannabisgebruik en depressie
- 2. De zelfmedicatietheorie, *nl dat de depressie de oorzaak van het cannabis gebruik is*, blijft niet overeind
- 3. Er is wetenschappelijke evidentie dat **zwaarder cannabisgebruik leidt tot latere depressie en eveneens suïcidaliteit:**
  - ifv hoeveelheid, frekwentie en verslavingspatroon bij vrouwen
    - wekelijks : maal 2
    - dagelijks : maal 4

# Cannabis gebruik veroorzaakt depressie - mogelijke verklaringen

- 1. Door het cannabisgebruik is er een slechtere psychologische aanpassing wat indirect tot depressie leidt
- 2. Door het cannabisgebruik treden een cascade van levensgebeurtenissen op die de kans op depressie verhogen
- 3. THC tast het neurotransmittersysteem aan (serotonine)



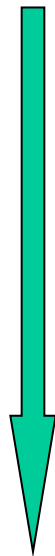
# D. Chronische psychotische episoden

## D1. Zweedse studie – Andreasson 1987

- 50 087 Zweedse dienstplichtigen werden opgevolgd:
  - Cannabisebruik op 18jarige leeftijd
  - Diagnose van Schizofrenie 15 jaar later
- 15 jaar later : bij de zware cannabisebruikers vond men 6 maal zo vaak psychose
- 27 jaar later : bij de zware cannabisebruikers vond men 6.7 maal meer risico op chronisch psychotische toestanden

# D2. Dunedun birth cohort studie

- het risico op het ontwikkelen van psychose



1 037 pasgeborenen werden opgevolgd

11 jaar                      psychotische symptomen

15 jaar                      cannabisgebruik

18 jaar                      cannabisgebruik

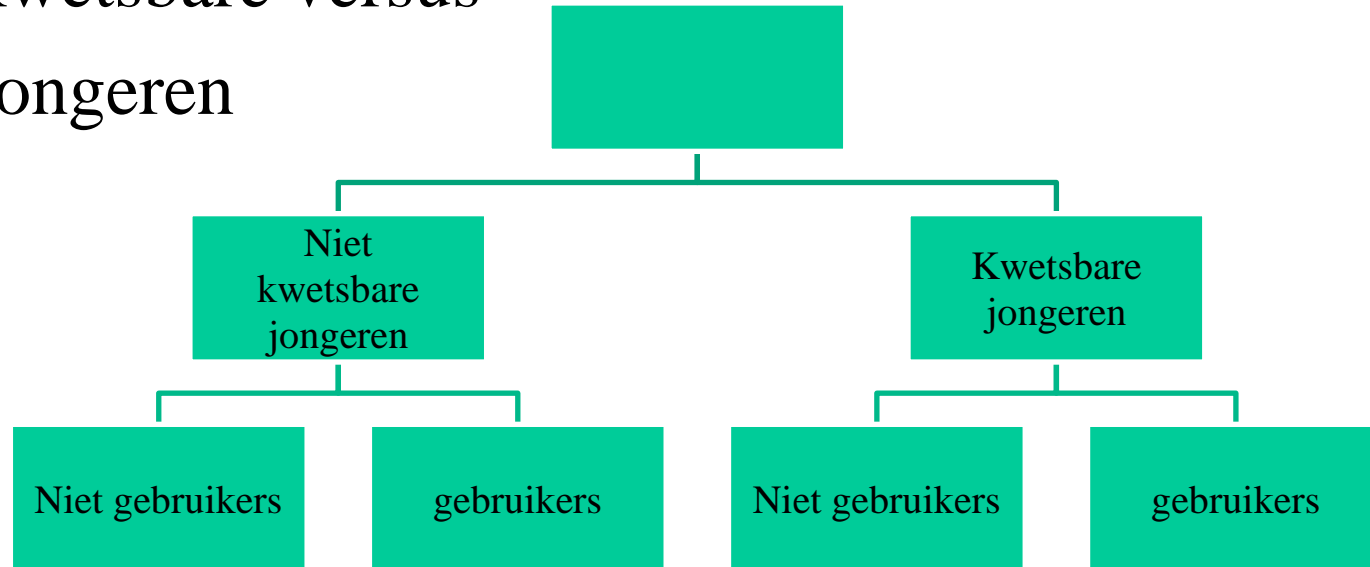
26 jaar                      psychiatrisch interview (schizofrenie)

- bij die personen die op de leeftijd van 15 of 18 jaar cannabis gebruikten

werden vaker psychotische symptomen vastgesteld  
op de leeftijd van 26 jaar werden

# dunedunstudie

opvolging van kwetsbare versus  
niet kwetsbare jongeren



- **bij gebruikers zag men meer psychotische symptomen**
- **Bij de kwetsbare jongeren was dit effect explicieter ivm de niet kwetsbare jongeren**

# D3. BMJ nov 2002

## cannabis en psychose

- Risico van cannabisgebruik op het ontwikkelen van chronische psychose op de leeftijd van 26jr
  - ifv de **leeftijd** waarop men begon met gebruik
  - ifv de **hoeveelheid** die men gebruikte
- opvolging van jongeren die cannabis gebruikers zijn:
  - start gebruik op 15 jaar: risico maal 4.5 ivm controle  
10 % ontwikkelt schizofrenie voor ze 26 jaar oud zijn
  - start gebruik op 18 jaar: risico maal 1.7
  - gecorreleerd met hoeveelheid cannabis

## D4. Nemesis studie – Van Os, 2002

- Opvolging van 4 045 psychose-vrije en 59 psychotische personen
  - Baseline
  - 1 jaar later                               psychot. S en cannabis use
  - 3 jaar later
- De gebruikers hadden 3 maal zoveel kans op psychose
- Een dosis – response verband (tot maal 6,8)
- Cannabisgebruik na 1 jaar gaf een groter risico op psychose dan na 3 jaar

# Stelling 1:

## jongeren met aanleg voor schizofrenie

- Ontwikkelen door cannabismisbruik vaker en sneller psychosen :
  - beginleeftijd is gemiddeld een 6-tal jaar vroeger, (26 -> 20jr) wat ernstige consequenties heeft op ontwikkelingsvlak
    - remodelling neuronennetwerk
- er is tevens een evolutie naar meer chronische en zwaardere vormen van schizofrenie
- Er is sneller relapse van psychose bij cannabisgebruik
- ifv langer en zwaarder gebruik

## Stelling 2:

ook niet kwetsbare jongeren hebben een verhoogde kans op het ontwikkelen van psychose/schizofrenie.

- Er zijn consistente aanwijzingen dat cannabis is geassocieerd met psychose, blijktens grote prospectieve studies

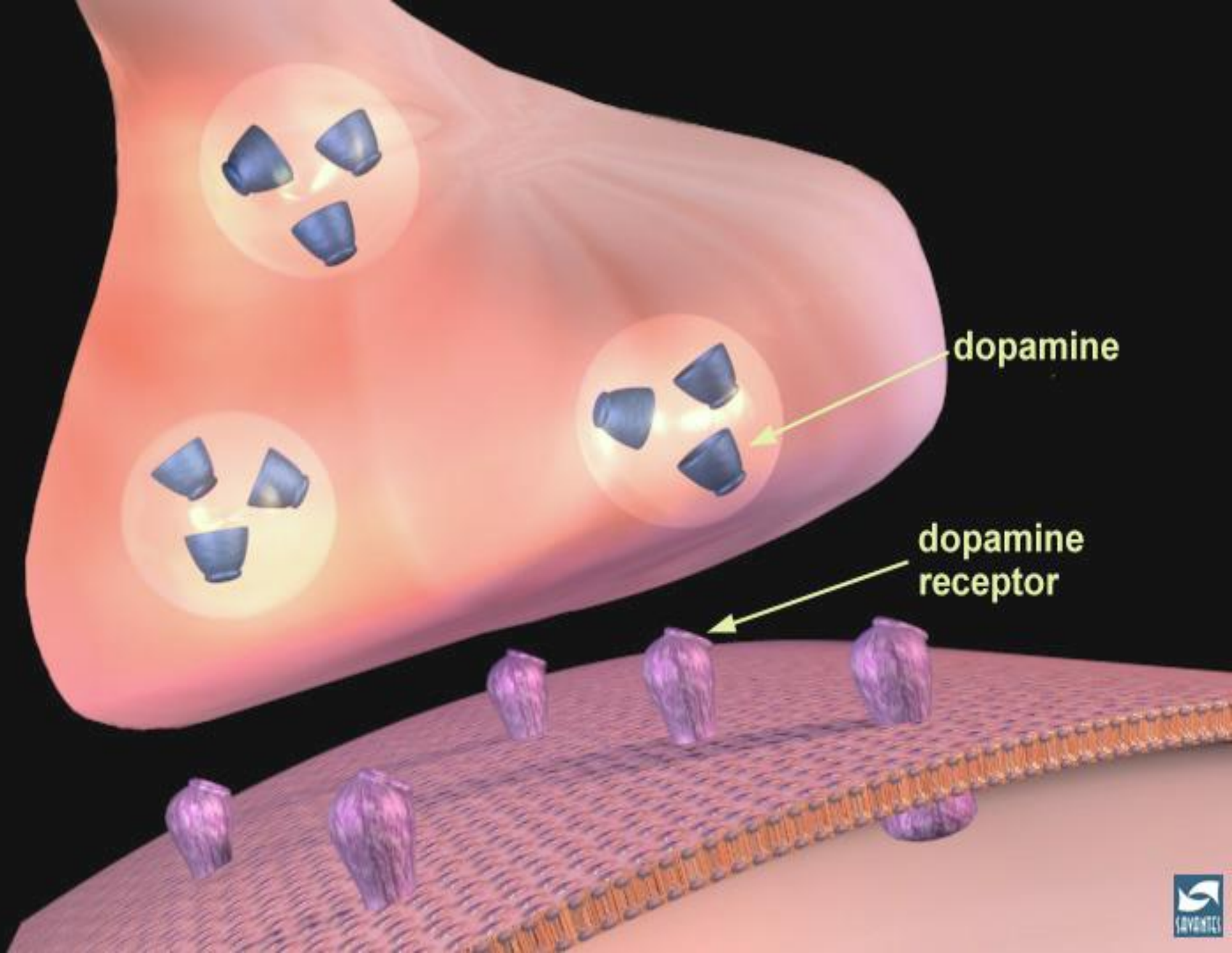
# Verklaring betreffende schizofrene psychosen bij cannabisgebruik

- Drugsgeïnduceerde psychosen
  - Amfetamines, XTC
  - Cocaine
- Klassieke psychose
  - cannabis



# Drugpsychose wordt gekenmerkt door :

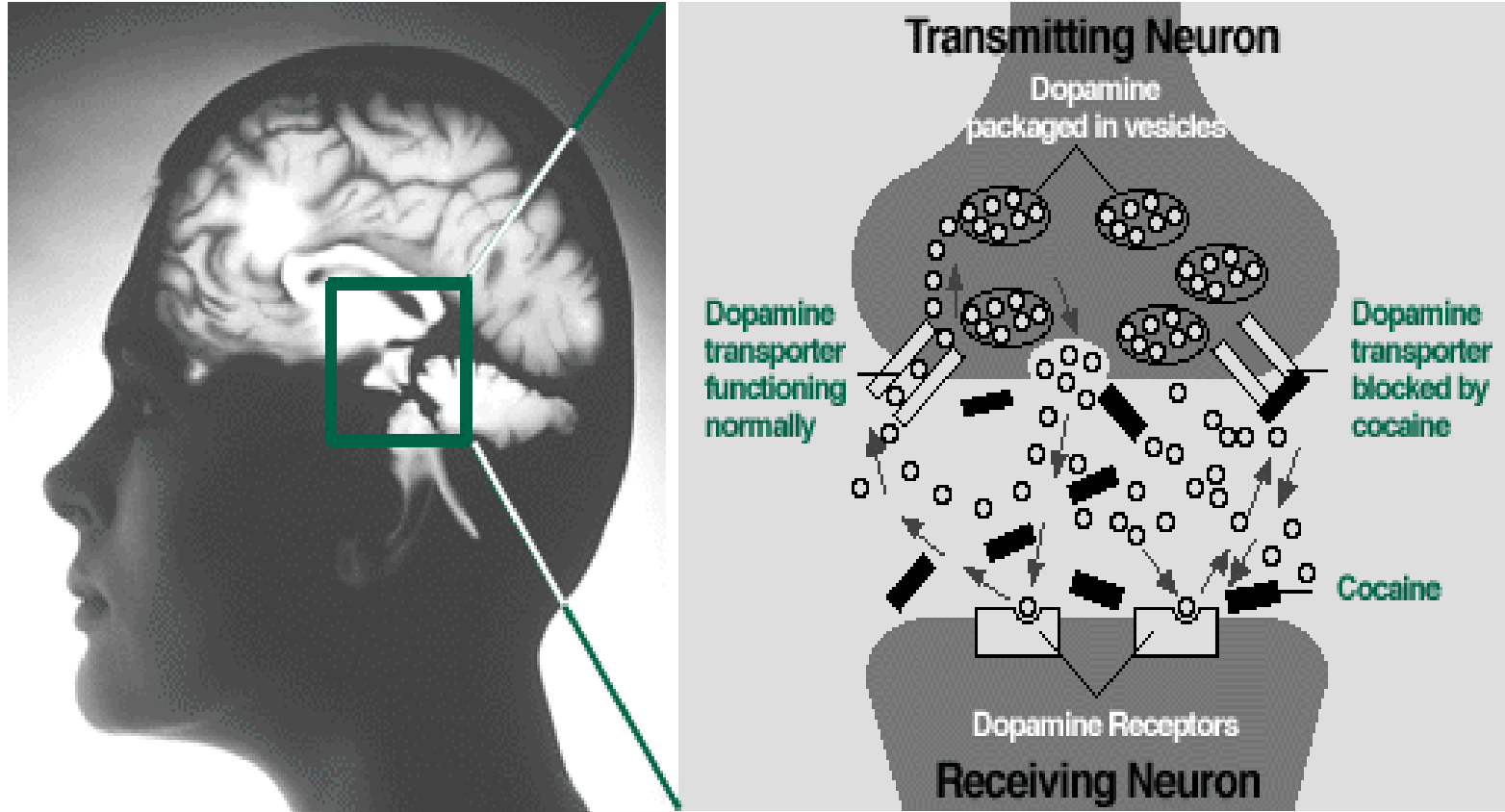
- Specifieke positieve symptomen : paranoïde angst, complot van politie, justitie, vergiftigingswaan, jeukwaan,
- Minder of geen negatieve symptomen
- Termijn : meestal van korte duur  
<4weken
- Behandeling : snel effect van medicatie



dopamine

dopamine  
receptor

# Neurobiologie van cocaine : dopamine ontregeling



- directe inwerking op het reward systeem, limbisch
- blokkert de reuptake van dopamine en epinefrine, door te binden op de cocaine receptor thv de dopamine transporters

# Schizofrene psychose wordt gekenmerkt door :

- Positieve symptomen : stemmen horen, bizarre contactname,
- Negatieve symptomen : gevoelsarmoede, passiviteit
- Termijn : klaart langzamer op
- Behandeling : later effect van medicatie


Cannabis

# Cannabidiol en Delta 9 THC

- Delta9 THC :
  - Verstoort de binding van anandamide op de CB receptor
- Cannabidiol
  - Geen binding
  - Inhibitie van de afbraak van anandamide in de synaptische spleet

# Psychose en het cannabinoïd receptor systeem

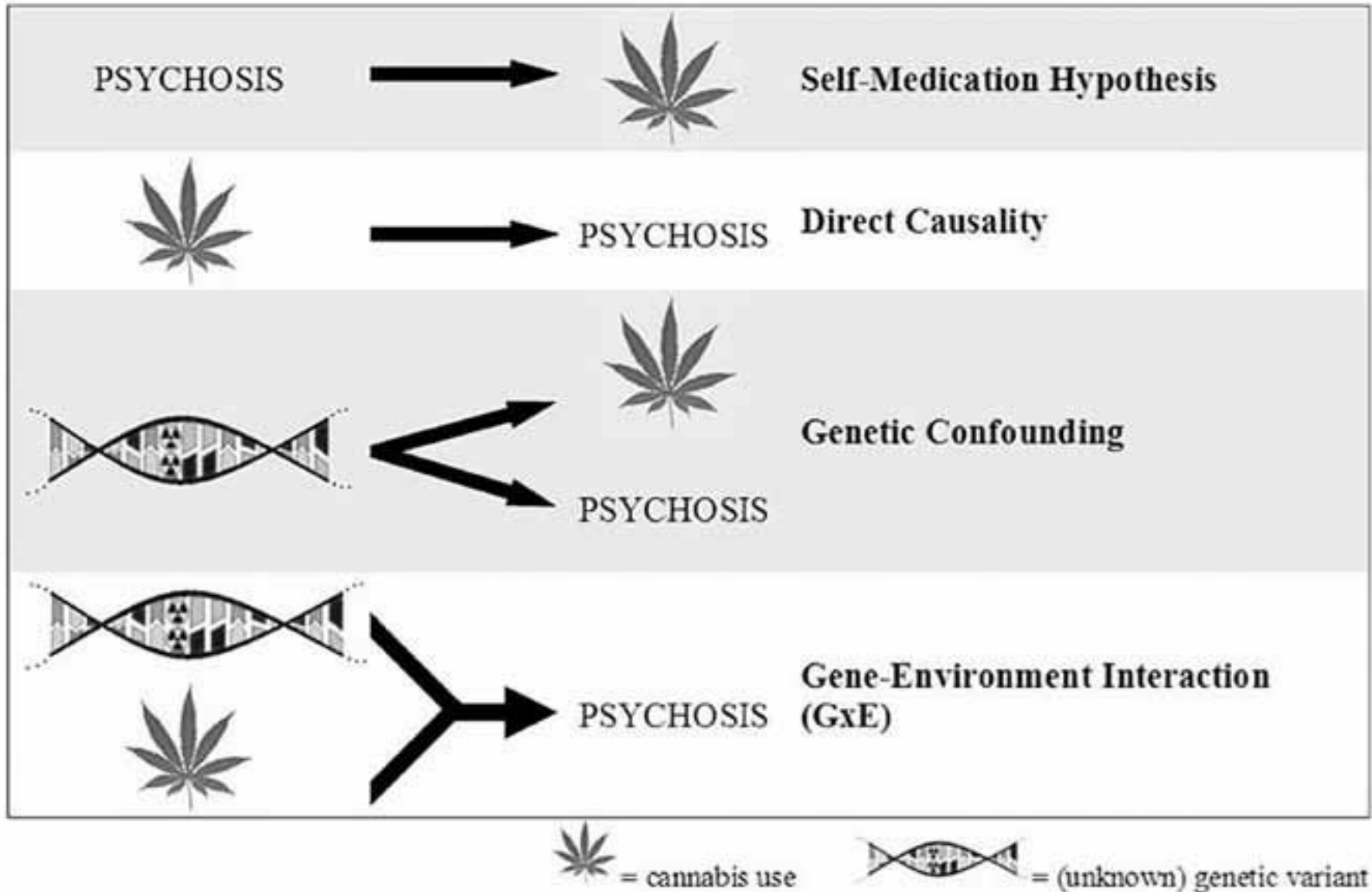
- Beschermende rol van het endocannabinoïd systeem in schizofrenie
- Ruim verspreid in de hersenen
- Invloed diverse neurotransmittersystemen
- Key role : ANANDAMIDE

- Prodromale fase  psychose

# Trial : amisulpiride versus cannabidiol

- In acute psychose bij schizofrenie
- Superior side effect profiel bij cannabidiol
- Stijging van serum anandamide spiegels
- Besluit sugereert dat cannabidiol de anandamide desactivatie inhibeert en dit een anti-psychotisch effect heeft
- -> nieuw mechanisme van behandeling van psychose

# Cannabis gebruik en psychotische stoornissen : mogelijke verbanden





# De invloed van gen- omgevingsinteractie

Er is een verhoogd risico op het ontwikkelen van  
een psychose door cannabisgebruik  
dat medebepaald wordt

door genetische factoren  
en door omgevingsfactoren

# De invloed van omgevingsfactoren

- Urbanisatie
- Trauma op kindertijd

Cannabisgebruik als een deelrisicofactor

Incombinatie met genetische factoren

Of omgevingsfactoren

Of een complexe interactie van dit alles

# Wat denk de patiënt ervan ?



- Vaststelling : patiënten met schizofrenie gebruiken meer cannabis
- FACTS : slechtere prognose
  - Ernstigere psychose, meer persisterend
  - Sneller relaps bij gebruik, meer relaps
  - Langere hospitalisaties
- Acut effect van THC : hallucinaties en wanen, meer cognitieve problemen
- POSITIEF ACUUT EFFECT:
  - Onmiddellijke stemmingsverbetering
  - Minder negatieve symptomen

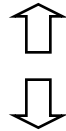
# Waarom cannabis de negatieve symptomatologie verzacht:

## ■ Invloed van THC op dopamine (DA) en acetylcholine (Ach).

### ■ Cannabis

- DA

- Ach :



### ■ Schizofrenie:

- DA hyperactiviteit ~ positieve symptoom

- Ach hyperactiviteit ~ negatieve symptoom

### ■ Neurobiologisch model verklaart

- positieve symptomen door

- negatieve symptomen door



DA activiteit en  
Ach activiteit

