



# Schizophrenie und Cannabis:

Eine komplexe Beziehung zwischen Funktionalität und Kausalität

Schnell

STIX

DFPS

COFFEESHOP  
STIX

KURZ  
KONFERENZSTRAßE  
ZENTRUM

Frühjahrstagung 2016 München-Ost

## Propsychothisches Potenzial

- Cannabis (!)
- (Meth)Amphetamine
- Kokain
- MDMA
- MDA
- MDEA (etc)
- LSD
- Psilozybin
- Meskalin

## Kein propsychothisches Potenzial

- Alkohol
- Heroin
- Benzodiazepine

# Drogenpsychose vs. Schizophrenie

Tritt eine psychotische Symptomatik nach dem Konsum von Drogen auf, kann zunächst beides... eine

- drogenassoziierte Psychose  
(= Schizophrenie = Doppeldiagnosepatienten)

oder eine

- drogeninduzierte Psychose  
vorliegen (  $\neq$  Doppeldiagnose)

## Illusion psychischer Störung als eigenständige Entität

Weltgesundheitsorganisation/Dilling et al. 2010:

„dem Komorbiditätsprinzip wird  
Rechnung getragen“

# Komorbidity: Regel oder Zufall ?

Kessler et al. (1994)  
Clark et al. (1995)  
Perkonig et al. (2000)  
Melartin et al. (2002)

## Komorbiditysprinzip:

- Unabhängiges Auftreten mehrerer Störungen
- keine Beziehungen zwischen Störungen beschrieben

## Aber: Deutliche Unterschiede im Auftreten komorbider Störungen

- Generalisierte Angststörung: 94 % Komorbidity
- Posttraumatische Belastungsstörung 87 % Komorbidity
- reine Depressionen in 20 % der Fälle
- **Psychose + Sucht etwa 50% (vorwiegend Cannabis und Alkohol)**
- Komorbidityraten steigen mit der Intensität des Behandlungssettings
  - in einigen Behandlungssettings sind kaum Einzeldiagnosen

- Durchschnittliche jeder 2. Patient komorbid
- 12-Monats-Prävalenzen von 19 psychiatrischen Diagnosen bei über 9000 Menschen der Allgemeinbevölkerung
  - 52 % eine singuläre Störung
  - 13 % litten unter zwei Störungen
  - 14 % unter drei oder mehr Störungen

Vermutlich sind die Zahlen noch höher, denn:

- **subsyndromale Störungen nicht erfasst** werden, aber Leidensdruck erzeugen
- Und **nicht alle Störungen erhoben** werden (hier keine Traumafolgestörungen und PKS, die aber in der Realität sehr häufig bestehen)

Unabhängige Beziehung, zufällige Komorbidität

Gemeinsame biologische/psychosoziale  
Risikofaktoren/Vulnerabilität

Funktionale Beziehung

Kausale Beziehung

# Cannabinoide

- Cannabis = etwa 60 Substanzen, von denen die meisten noch nicht erforscht sind. Gut bekannt sind THC, CBD, CBN und CBG
- **Phytocannabinoide** in der Hanfpflanze und anderen Pflanzen
- **Synthetische Cannabinoide**
- **Endogene Cannabinoide**, erzeugt im endogenen Cannabinoidsystem
- **THC** (CB1-Rezeptor-Agonist):
  - propsychotisch, erzeugt kognitive Störungen und Angststörungen
  - therapeutisch effektiv bei Tic-Störungen wie Tourette-Syndrom
- **CBD** (CB1-Rezeptor-Antagonist):
  - Antipsychotisch, reguliert kognitive Defizite
  - Antagonisiert bekannte THC-Effekte
- Cannabis: verschiedene Cannabinoide immer in Kombination
- Cannabinoide in Reinform (synthetisch) bei sog. „legal highs“



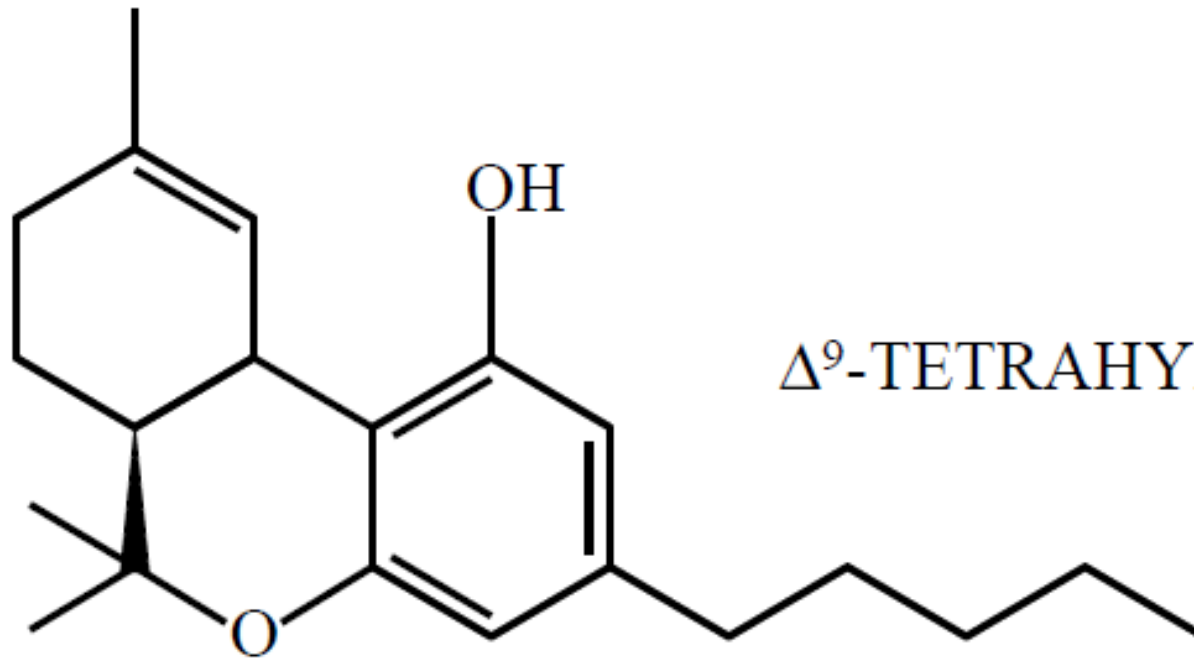
# THC versus CBD

*„meine Psychose begann, als ich aufgehört hatte, Cannabis zu konsumieren...“*

## Hypothese: Konsum vorwiegend schwacher Sorten ?

- Hochgezüchtete Pflanzen: viel THC, wenig CBD
- „Kleiderschrumpflanzen“ („Homegrown“) enthalten relativ mehr CBD und weniger THC
- Hypothese eines Psychoseschutzes durch den Konsum schwacher Sorten

# Strukturformel von THC



$\Delta^9$ -TETRAHYDROCANNABINOL

Fokussierung auf THC-ähnliche Verbindungen, bei fehlen von CBD-assoziertem Psychose-„Schutz“



„Spice“ (Kräutermischung mit synthetischem Cannabinoid);



natürliches Cannabis und Haschisch



Tablette mit dem künstlichen Cannabinoid  
ADB-FUBINACA



# Endogenes Cannabinoidsystem (ECS)

- Entdeckung eines endogenen Cannabinoidsystems (ECS) durch MECHOULAM 1970
- (endo)Cannabinoidrezeptor 1 (EC-1): ZNS
- (endo)Cannabinoidrezeptor 2 (EC-2): Peripherie und Immunsystem
- Der EC-1-Rezeptor wird in den meisten Arealen des Gehirns in hoher Anzahl exprimiert (HERKENHAM et al., 1990)
- Endocannabinoide besitzen im Unterschied zu anderen Transmittersystemen kein eigenes System, sondern sind „Trittbrettfahrer“
  - sitzen mit eigenen Rezeptoren (EC-1 Rezeptor, EC-2 Rezeptor) auf **Glutamat- und GABA-Neuronen**
- Glutamat: erregendster Transmitter
- GABA: Hemmendster Transmitter
  - Daher kann das ECS hemmende und aktivierende, damit generell homöostatisch regulierende Prozesse im Gehirn steuern

# Die Wächter-Hypothese des ECS

Science. 2002 Apr 26;296(5568):678-82.

## Endocannabinoid signaling in the brain.

Wilson RI<sup>1</sup>, Nicoll RA.

### Author information

### Abstract

The primary psychoactive ingredient in cannabis, Delta9-tetrahydrocannabinol (Delta9-THC), affects the brain mainly by activating a specific receptor (CB1). CB1 is expressed at high levels in many brain regions, and several endogenous brain lipids have been identified as CB1 ligands. In contrast to classical neurotransmitters, endogenous cannabinoids can function as retrograde synaptic messengers: They are released from postsynaptic neurons and travel backward across synapses, activating CB1 on presynaptic axons and suppressing neurotransmitter release. Cannabinoids may affect memory, cognition, and pain perception by means of this cellular mechanism.

## Das Endocannabinoidsystem als „Wächter“ im Gehirn

Hildegard von Bingen:

*„einem gesunden Geist wird Cannabis nicht schaden, ein labiler Geist wird jedoch erkranken“*

- Gesunde Transmittersysteme können unbewacht funktionieren
- Vulnerable Systeme brauchen ein funktionierendes Endocannabinoidsystem, um Entgleisungen zu kompensieren
  - Schizophrenie: Vulnerables dopaminerges System, aber auch Serotonin, Glutamat ...
  - EC1-Rezeptoren beeinflussen die GABA u GLUTAMAT-Ausschüttung, diese interagieren mit weiteren für Störungen relevanten Systemen

## Hilfreiche Cannabiseffekte:

Spezielle Fälle aufgrund erwiesenem therapeutischem Nutzen von THC sind: ADHS, Tic-Störungen (Tourette)

## Negative Cannabiseffekte:

### Depression:

Prävalenz von 25% (Hälfte = Major Depression, Hälfte = „severe mood disorders“, Chabrol et al. 2008)

Früher Konsumbeginn und Frauen = erhöhtes Risiko

### Angststörungen:

Häufigste Komplikation bei schwerem CANKonsum (Prävalenz bis 20%, Kedzior & Laeber 2014)

Doppeltes Risiko für Angst assoziierte Störungen im Erwachsenenalter bei Konsumbeginn vor 15.Lj,



## 1. Affektregulation / Selbstmedikation:

Schizophrenie → Sucht

## 2. Psychoseinduktion

Sucht → Schizophrenie

## 3. Gemeinsame (biologische) Faktoren

kurzfristig subjektiv positive Effekte möglich

↓ Angst, **Affektregulation** ↑ Coping  
↓ Negativ-Symptome

mittel- bis langfristig:

↑ Positiv-Symptome, ↑ Akut-Hospitalisationen, ↑ NL-Dosen,  
teils ↑ Negativ-Symptome  
↓ Compl **Psychoseinduktion**  
↓ Wohnverhältnisse, ↓ soziale Integration  
↑ Fremdaggressivität, Delinquenz, ↑ Suizidalität

# Modell 1: Affektregulation

- Weiterentwicklung der Selbstmedikationshypothese von Khandzian, die empirisch keine Bestätigung fand
- Regulation unspezifischer dysphorischer Affektzustände
- Fokussiert kurzfristigen Nutzen von Substanzen
  - Aversive innere Anspannung
  - Schlafstörungen
  - Unruhezustände
  - Langeweile
  - Auseinandersetzung mit dem eigenen Lebensentwurf

# Modell 1: Affektregulation

## 1. Schizophrenie (einschl. Prodrom und NW der Behandlung) → Suchtverhalten

- Selbstmedikation bei Positivsymptomen (Unruhe, Schlafstörungen, Angst) → Cannabis, Alkohol, Benzodiazepine
- Selbstmedikation bei Negativsymptomen (Anhedonie, Antriebs- und Kontaktarmut) → Cannabis, Amphetamine
- Selbstmedikation bei NW der Medikation (Anhedonie) → Cannabis, Amphetamine
- Konsum als Möglichkeit der Affektregulation (u.a. auch bei unspezifischen Prodromalsymptomen)
- social drift Hypothese

## Modell 2: Induktion der Psychose

- Fokussiert auf langfristige Folgen des Substanzkonsums
- Wirksam in Kombination mit Modellen gemeinsamer biologischer Faktoren, die als Vulnerabilitätsmarker identifiziert werden und zwischen dem Konsum und der psychischen Störung vermitteln

Wirkt Cannabis propsychotisch ?

(diverse Studien legen das nahe ...)

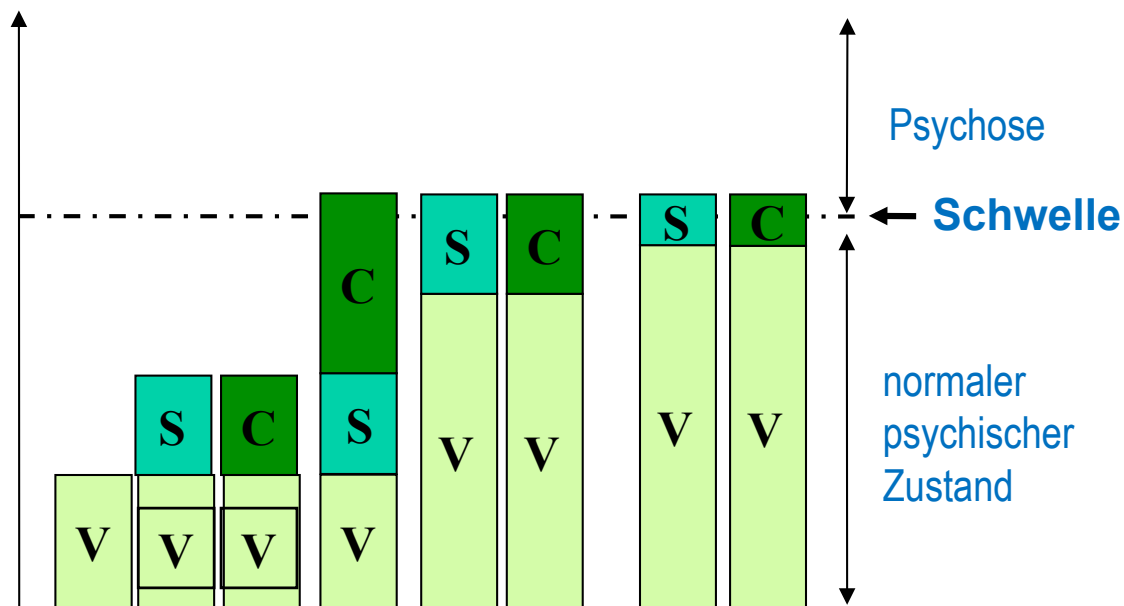
# Modell 2: Induktion der Psychose

relevant bei Cannabis, Amphetaminen, Kokain, Halluzinogenen, Ecstasy

A. Intoxikationspsychosen

B. Induzierte schizophräniforme Psychosen

**C. Anstoßen ? Ausklinken ? von schizophränen Psychosen  
(Anteil Induktion vs. Vulnerabilität?)**



V = Vulnerabilität S = Stressoren C = Cannabis 22

*Patienten mit  
Doppeldiagnose  
sind bei der  
Erstmanifestation  
der Psychose jünger !!*

*CAN.  
beschleunigt  
den Ausbruch  
der Psychose*

## Modell 2: Induktion der Psychose

### Yücel & Solovij 2008:

Subakute Cannabis-Effekte bei einer außergewöhnlich „sauberen“ Stichprobe:

20 langjährige intensiv-Konsumenten (täglich starker Konsum seit ca. 10 Jahren) ohne weitere psychische Störung und ohne Konsum anderer Substanzen

- Kognitive Einschränkungen
- Volumenreduktion im Gehirn: Amygdala & Hippocampus
- **Subklinische schizophrenieforme Symptomatik**

(Hinweis auf propsychotisches Potenzial !)



# Modell 2: Induktion der Psychose

Andreasson et al. 1987

## Schwedische Rekrutenstudie

$t_0$  45.000 Rekruten

$t_1$  Follow-up nach 14 Jahren



- Cannabiskonsum in  $t_0$  → 2,4-faches Risiko f. SCH in  $t_1$
- mind. 50 x Cannabiskonsum in  $t_0$  → 6-faches Risiko f. SCH in  $t_1$

$t_2$  (Follow-up Zeit: 27 Jahre) [Zammit et al. 2002]

 **Dosisabhängige Effekte von Cannabis**



# Modell 2: Induktion der Psychose

**Dunedin-Studie**, prospektiv, Geburtskohorte N = 1037

Untersuchungen im Alter von 11, 15, 18, und 26 J [Arseneault et al 2002, N = 759]



- **Cannabis-Konsum im Alter von 15 J.** (aber nicht 18J.):  
Risikofaktor für schizophreniforme Störung im Alter von 26 J.
- kein Effekt anderer Substanzen
- übrigens: eine aktuelle Katamnese (Meier 2013) zeigte deutlich geringeren IQ der early-onset-Konsumenten relativ zu late-onset-Konsumenten (irreversible kognitive Defizite bei CAN-Exposition im adoleszenten Gehirn)

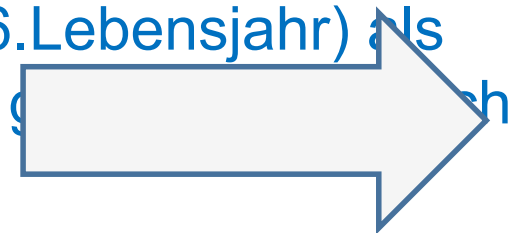
# Modell 2: Induktion der Psychose

## Warum spielt das Einstiegsalter eine Rolle ?

- Es kann angenommen werden, dass exogenes, durchgeführtes Cannabis nachhaltige Schädigungen bewirkt, wenn der Konsum erfolgt, bevor der Konsument nicht „erwachsen ist“ (z.B. vor dem 16. Lebensjahr)

– Hypothese 1: Warum spielt das Einstiegsalter eine Rolle ?  
 Hier werden zudem Befunde zu gemeinsamen biologischen Faktoren bedeutsam

- Hypothese 2: Früher Konsum als Trigger bei so geringer Vulnerabilität, dass eine Psychose bei Menschen ausbricht, die ihre Vulnerabilität ansonsten hätten kompensieren können u ohne den Konsum nicht erkrankt wären



Nature. 2016 Jan 27. doi: 10.1038/nature16549.

## **Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4.**

Sekar A<sup>1,2,3</sup>, Bialas AR<sup>4,5</sup>, de Rivera H<sup>1,2</sup>, Davis A<sup>1,2</sup>, Hammond TR<sup>4</sup>, Kamitaki N<sup>1,2</sup>, Tooley K<sup>1,2</sup>, Presumey J<sup>5</sup>, Baum M<sup>1,2,3,4</sup>, Van Doren V<sup>1</sup>, Genovese G<sup>1,2</sup>, Rose SA<sup>2</sup>, Handsaker RE<sup>1,2</sup>; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Daly MJ<sup>2,6</sup>, Carroll MC<sup>5</sup>, Stevens B<sup>2,4</sup>, McCarroll SA<sup>1,2</sup>.

### **Abstract**

Schizophrenia is a heritable brain illness with unknown pathogenic mechanisms. Schizophrenia's strongest genetic association at a population level involves variation in the major histocompatibility complex (MHC) locus, but the genes and molecular mechanisms accounting for this have been challenging to identify. Here we show that this association arises in part from many structurally diverse alleles of the complement component 4 (C4) genes. We found that these alleles generated widely varying levels of C4A and C4B expression in the brain, with each common C4 allele associating with schizophrenia in proportion to its tendency to generate greater expression of C4A. Human C4 protein localized to neuronal synapses, dendrites, axons, and cell bodies. In mice, C4 mediated synapse elimination during postnatal development. These results implicate excessive complement activity in the development of schizophrenia and may help explain the reduced numbers of synapses in the brains of individuals with schizophrenia

## Pruning-Hypothese (Nature 01\_2016)

- Erster spezifischer Befund: C4-Gen-Polimorphismus
- Zuständig für Immunreaktion & Initiierung des Pruningprozesses in der Adoleszenz
- Bei F2: „**Overpruning**“, sodass neben irrelevanten auch relevante neuronale Verbindungen und Synapsen gekappt werden

### Dies erklärt:

- Warum Jahre vor erster Episode das Gehirn atrophiert
- Warum der Prozess der Atrophie nach einigen Jahren stoppt (Ende des regulären Pruningprozesses)
- Warum Glutamatantagonisten als Medikation erfolgreich sind & **Cannabiskonsum in der Adoleszenz das F2-Risiko erhöht, denn:**
  - **Pruning erfolgt unter Einfluss des Glutamatsystems (Sitz des ECS)**

- Pruning wird auf Transmitterebene durch Glutamat reguliert
- Glutamat ist seit langem ein bekannter Hebel in der Therapie der SCH
- Das Endocannabinoidsystem hat seinen Sitz auf Glutamatergen und GABAsergen Nervenzellen
- Damit hängt funktionierendes Pruning von einer funktionierenden Glutamat-Transmission ab und diese wird durch CANkonsum gestört
- **Hypothese:**
  - **Ist C4-Genpolimorphismus evtl für beide Störungen, d.h SCH und CAN verantwortlich? (=gemeinsamer biologischer Faktor)**
  - **Oder beeinflusst CAN den für SCH relevanten Pruningprozess?**



Pharmacol Ther. 2015 Apr;148:1-16..

## **Cannabis and adolescent brain development.**

Lubman DI, Cheetham A, Yücel M

### **Abstract**

Heavy cannabis use has been frequently associated with increased rates of mental illness and cognitive impairment, particularly amongst adolescent users. However, the neurobiological processes that underlie these associations are still not well understood. In this review, we discuss the findings of studies examining the acute and chronic effects of cannabis use on the brain, with a particular focus on the impact of commencing use during adolescence. Accumulating evidence from both animal and human studies suggests that regular heavy use during this period is associated with more severe and persistent negative outcomes than use during adulthood, suggesting that the adolescent brain may be particularly vulnerable to the effects of cannabis exposure. As the endocannabinoid system plays an important role in brain development, it is plausible that adolescent cannabis use results in a disruption in the normative neuronal processes during this period. We identify synaptic pruning and white matter development as two processes that may be adversely impacted by cannabis exposure during adolescence. Potentially, alterations in these processes may underlie the cognitive and emotional deficits that have been associated with regular use commencing during adolescence



**Und auch für SCH ???**

- Prämorbid vulnerabler C4-Mechanismus könnte für sowohl SCH als auch CAN anfällig machen (entsprechend des Modells 3)

oder

- Adoleszenter Cannabiskonsum könnte eine epigenetische Störung im C4 befördern und somit eine ätiologische Funktion im Rahmen der SCH haben

ABER:

SCH+CAN Patienten = funktional (neurokognitiv) und hirnstrukturell unauffälliger als SCH



(“Warum sind komorbide Patienten funktional und strukturell unauffälliger???”)

- Bei Gesunden stört CAN-Konsum das gesunde Pruning
- Eventuell stört Cannabis bei SCH den überregulierten Pruningprozess (durch C4 ausgelöst), sodass geringeres Overpruning resultiert
- Hinweis auf einen positiven CAN-Effekt

ENDE .... Es sein denn, es ist noch Zeit....



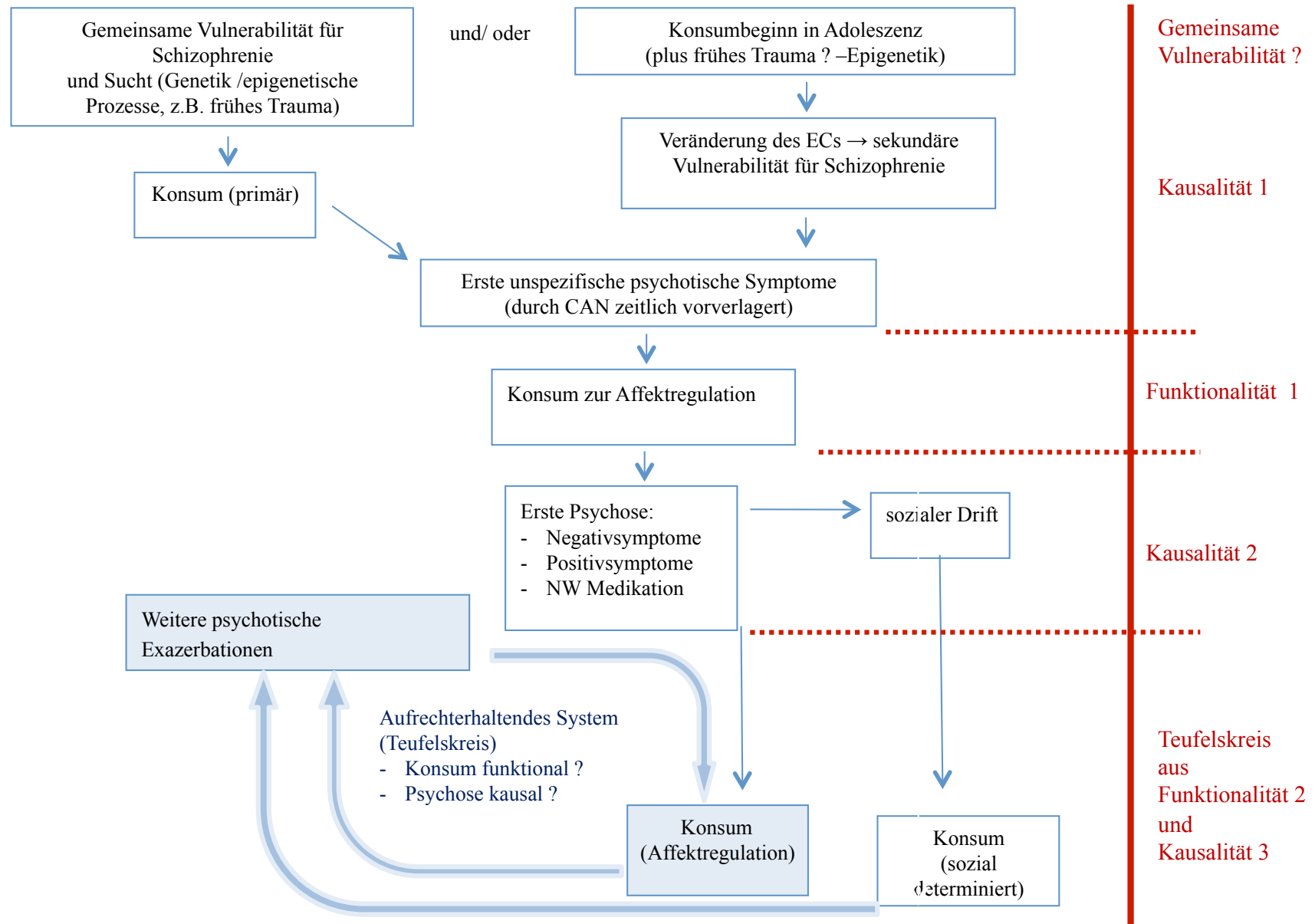
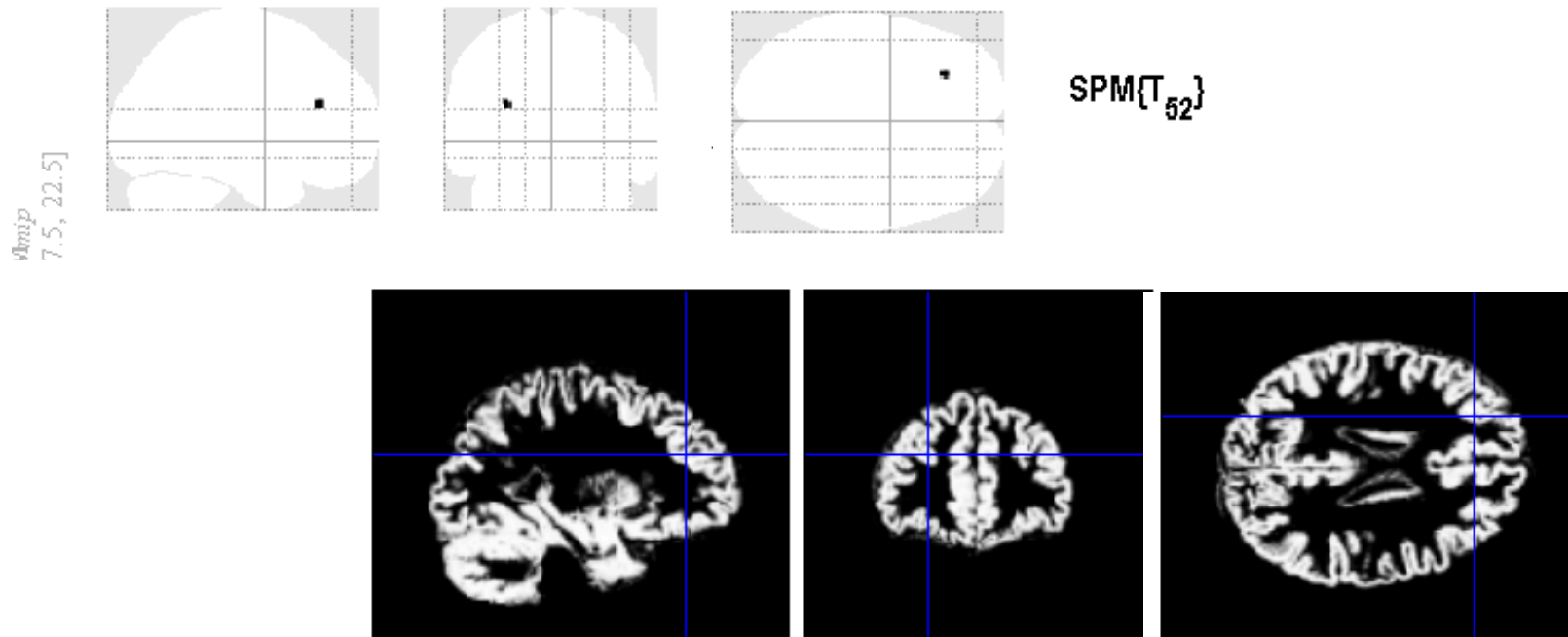


Abb.5: Kausalität und Funktionalität im integrativen Modell der Komorbidität Psychose und Cannabis-Abhängigkeit (Schnell 2016, modifiziert nach Gouzoulis-Mayfrank 2007)

# Hirnmorphologische Auffälligkeiten ?

*Schnell et al. 2012 (schizophrenia research)*



30 SCH+CAN vs. 24 SCH first episode Patienten (MRT-DARTEL-Analyse):

- increased gray matter density in **medial prefrontal regions**
- Interpretation entsprechend der **Vulnerabilitätshypothese**

- Komorbide Patienten mit SCH+CAN sind neurokognitiv und hirnstrukturell unauffälliger als abstinenter SCH-Patienten
- Bei Gesunden umgekehrter Effekt (Konsumenten weisen kognitive Defizite und Hirnanomalien auf (Yücel et al. 2008))

## Interpretation: Vulnerabilitätshypothese

- Hohes propsychotisches Potenzial von Cannabis löst bei Individuen Psychosen aus, die aufgrund sehr geringer Vulnerabilität ohne Konsum nicht erkrankt wären
- Daher ist der Durchschnitt der SCH+CAN Patienten geringer vulnerabel als SCH Patienten ohne Konsum
- Cannabis ist also nicht förderlich bei Psychosen, die höhere Funktionalität der Patienten ist lediglich ein Spiegel der geringen Vulnerabilität
- Fazit: Gute Prognose bei Abstinenz !

# Studien und Interpretationen der Autoren

*Jockers-Scherübl et al 2007; Coulston et al 2007*

**Neuroprotektion durch CAN ? Positiver CAN-Effekt ?**

*Schnell et al 2009; Loberg & Hugdahl 2009; Scholes & Iverson 2009; Yücel et al. 2010; Leeson et al. 2011*

**Geringere Vulnerabilität einer SCH+CAN-Subgruppe ? Negativer CAN-Effekt ?**



Pat wären ohne zusätzlichen „THC-Load“ nicht psychotisch geworden ?

Geringe Vulnerabilität zeigt sich in Form von höherer kognitiver Kompetenz – günstigeres Outcome bei Abstinenz ?

- Adoleszenter CAN-Konsum - irreversible Veränderungen des endocannabinoiden Systems – sekundäre Veränderung des dopaminergen Systems - erhöhte Vulnerabilität für SCH
  - Kann CAN bei zuvor nicht-vulnerablen Menschen eine Prädisposition erzeugen?

## Hinweise auf sehr komplexe Zusammenhänge:

- **frühes Trauma** bedingt epigenetische Veränderungen im COMT-Gen (Dopamin-Regulation)

plus

- **adoleszenter CAN-Konsum**

bedingt

- **erhöhtes Psychoserisiko**

(Alemany et al 2014; Uher 2014)

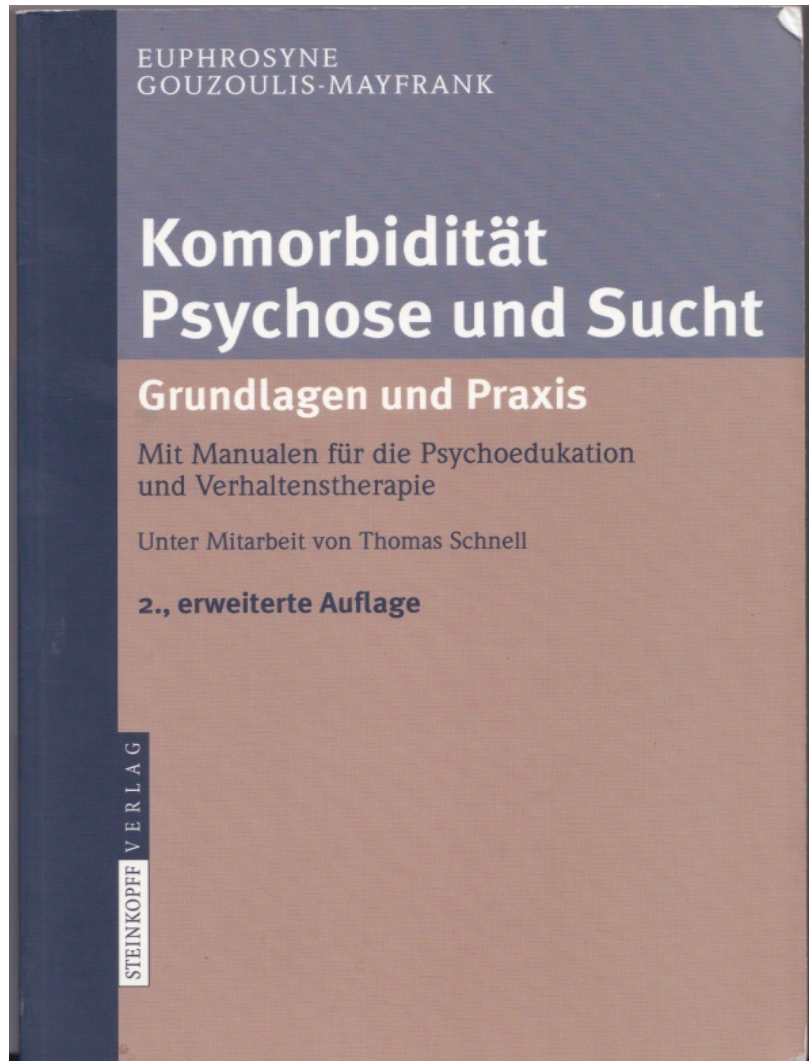
- Folgende Gene wurden in Interaktion mit Umweltfaktoren mit einem **erhöhten Psychoserisiko** assoziiert:
  - COMT: Cannabis (Caspi et al. 2005)
  - **COMT: Cannabis + frühes Trauma (Alemany et al 2014, Vinkers et al. 2013)**
  - AKT1: Cannabis (Di Forti et al 2012)
  - BDNF: frühes Trauma (Alemany et al. 2012)
  - FKBP5: frühes Trauma (Collip et al 2013, assoziiert mit psychotischen Symptomen)
  - SLC6A4: frühes Trauma (Aas et al. 2012, assoziiert mit Störungen der Neurokognition bei Psychosen)
- (Überblick in Uher 2014: Gene-environment interactions in severe mental illness. *Frontiers in Psychiatry* 5(48): 1-7)

# Fazit: Cannabiskonsum und Psychose-Risiko

CAN als eine Komponente bei der Ätiologie der Schizophrenie  
(nicht-obligat, nicht-ausreichend)

- Dosiseffekt
- Effekt des Einstiegsalters in den Cannabiskonsum – Reifung des endogenen Cannabinoidsystems bis zur Pubertät
- Interaktionseffekte zwischen Vulnerabilität für Psychose und Cannabinoiden

[Reviews: *Arseneault et al. 2004, Henquet et al. 2005b, Fergusson et al. 2006, Moore et al 2007*]





# ENDE

**Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit**

[thomas.schnell@medicalschooll-hamburg.de](mailto:thomas.schnell@medicalschooll-hamburg.de)