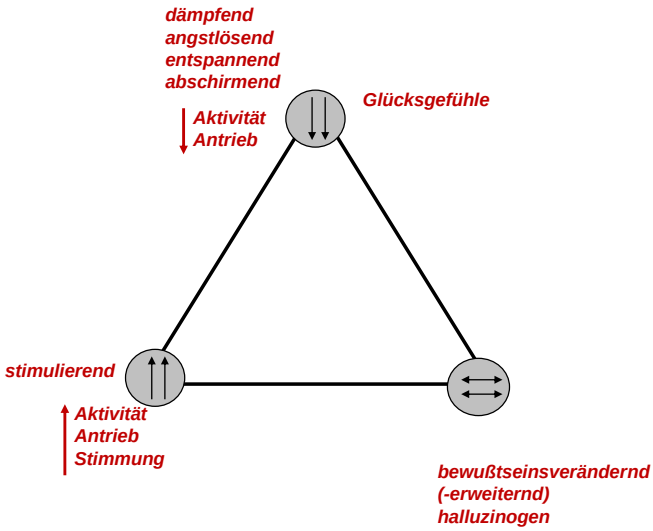
Schizophrenie und Cannabis:

Eine komplexe Beziehung zwischen Funktionalität und Kausalität

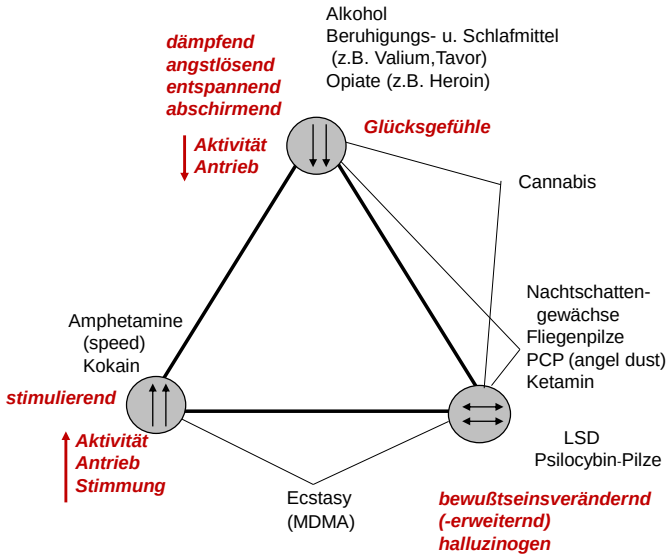
27.06.2016 Halle (Saale)

Wirkungsdreieck psychoaktiver Substanzen*



*aus KomPAkt; (Gouzoulis-Mayfrank 2007)

Wirkungsdreieck psychoaktiver Substanzen*



*aus KomPAkt; (Gouzoulis-Mayfrank 2007)

Propsychotische Substanzen

Propsychotisches Potenzial

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

Kein propsychotisches Potenzial

- Alkohol
- Heroin
- Benzodiazepine

Neurophysiologische Korrelate der Substanzwirkungen

- Alle Substanzen: Aktivierung Belohnungssystem - Nucleus Accumbens

(CAVE: Schizophrenie und Dopaminhypothese)

- Darüber hinaus individuelle Regulationsmechanismen:

Substanz	Transmitter im Gehirn
CAN	Endocannabinoidsystem (komplexe Interaktion mit SCH-Vulnerabilität, möglicherweise aufgrund Beeinflussung von Pruning?)
Amphetamine und Kokain	Dopaminagonisten
Halluzinogene	Serotonerge Regulation
MDMA; MDA	Serotonerge Regulation
Alkohol	Bi-Phasischer Prozess – erst Glutamat, dann GABA

Neurobiologie der Abhängigkeit (1)

- Existenz des Menschen braucht: Nahrung und Fortpflanzung
- Beides assoziiert mit „Wollen“ plus Bereitschaft, dafür zu arbeiten
- Essen und Fortpflanzung sind mit Lust verbunden
  - Belohnungen („rewards“) vorausgehender Anstrengung
  - Appetenzverhalten
- Eine Aufgabe des Belohnungssystems ist, sich neuen Zielen zu widmen
  - Interessiertes Zuwenden zu neuen Aufgaben

Neurobiologie der Abhängigkeit (2)

- „Reward system“ liefert neuronale Netzwerke zur Realisierung existentieller Bedürfnisse und dem Erlernen neuen Verhaltens
- Zentral dabei: mesolimbisches Dopaminsystem
- Je öfter ein Reiz im Belohnungssystem präsentiert wird, desto besser wird das benötigte Verhalten erlernt, das „Reward-System“ wird nicht mehr so stark für die Ausführung der Handlung benötigt.
  - Neurobiologisch kommt es bei der wiederholten Präsentation von Reizen zu einer Abnahme der Dopaminfreisetzung („Desensitivierung“)
  - Je automatisierter das Verhalten, desto weniger nötig ist die Unterstützung des Belohnungssystems
  - Das Belohnungssystem kann sich dann neuen Zielen widmen
    - U.U. wichtiger Grund für das stetige Weiterentwickeln des Menschen

Neurobiologie der Abhängigkeit (3)

- Das Belohnungssystem („reward-system“) wird auch bei Konsum abhängigkeitserzeugender Substanzen stimuliert.
- Aber: Desensitivierung findet im Gegensatz zu natürlichen Reizen nicht statt, sondern: „**Sensitivierungsphänomene**“
  - Individuum fokussiert immer stärker auf die Substanz
  - Gleichzeitig Vernachlässigung alternativer Aktivitäten
  - …möglicherweise bei Menschen mit erhöhtem Suchtrisiko ausgeprägter als bei Nichtrisikoprobanden

Cannabinoide

Drei verschiedene Arten von Cannabinoiden

- **Phytocannabinoide**
- **Synthetische Cannabinoide**
- **Endogene Cannabinoide**

Phytocannabinoide

Phytocannabinoide = pflanzliche Cannabinoide in der Hanfpflanze und anderen Pflanzen (z.B. Echinazeae)

- im Cannabis = etwa 60 Substanzen, von denen die meisten noch nicht erforscht sind.
  - Z.B. THC, CBD, CBN und CBG
- **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

THC versus CBD

MSH Medical School Hamburg

Cannabidiol (CBD) kompensiert die Wirkung von THC auf diversen Ebenen

CBD… …nicht psychotrop wirksam, aber neuroprotektive Eigenschaften

…antipsychotische, anxiolytische und antidepressive Eigenschaften (vgl CBD-Schizophrenie-Studie Markus Leweke, Uniklinik Köln)

…Vorbehandlung mit CBD verhinderte in einem Experiment die Induktion psychotischer Symptome durch THC

…neutralisiert akute THC-induzierte kognitive Defizite

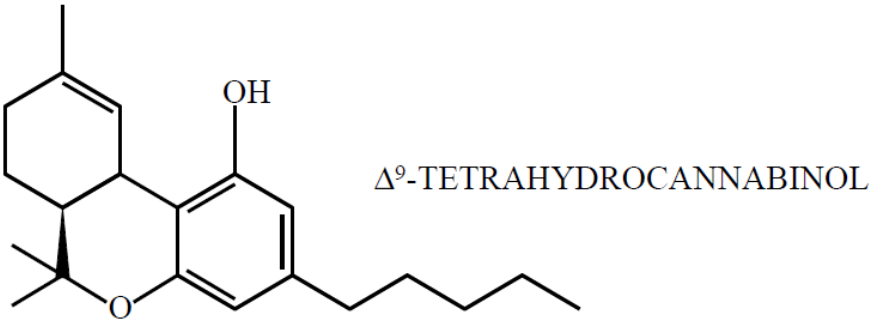
Borgwardt et al. 2008, Bhattacharyya et al. 2010

THC versus CBD

MSH Medical School Hamburg

- Starkes Cannabis enthält viel THC und wenig CBD
- Neuere Züchtungen enthalten daher teils sehr hohe Mengen an THC
- ABER: Die Behauptung, heutiges Cannabis wäre stets derart hochpotent, dass es nicht mehr vergleichbar sei mit „Cannabis der 60-er Jahre“ ist nicht richtig
  - Zwar gibt es sehr hochdosierte Züchtungen
  - Diese sind aber nicht der Standard des verfügbaren CAN auf dem Markt
  - Ähnlich wie bei Alkohol – es gibt Bier und Schnaps, das bedeutet aber nicht, dass nur noch Schnaps getrunken wird

Strukturformel von THC



Synthetische Cannabinoide

Synthetische Cannabinoide

- Cannabinoide in Reinform
- Für Medizin und Forschung
- „Legal highs“
- Dronabinol = synthetisches THC

„Legal Highs“

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

„Spice“ (Kräutermischung mit synthetischem Cannabinoid);

natürliches Cannabis und Haschisch

Tablette mit dem künstlichen Cannabinoid ADB-FUBINACA

research chemicals

Räuchermischungen

Badesalze

„Legal highs“

- Wie gefährlich sind sie?
  - Weitestgehend unerforscht …
  - Interessant für experimentierfreudige Subgruppe („alles mal probieren“)
  - Problem ist Fokussierung auf THC-ähnliche Verbindungen, bei Fehlen CBD-assoziiertem „Schutz“ des natürlichen Cannabis
  - Die wenigsten Konsumenten steigen von Cannabis um, sondern konsumieren sie zusätzlich
  - Hase und Igel-Spiel zwischen träger Gesetzgebung und der pharmakologischen Forschung

„Legal highs“

- Wie gefährlich sind sie ?
  - Irrtum, dass die Substanzen in Hinterhoflabors produziert werden
    - Ursprung in universitärer Forschung
    - Forschung der Pharmaindustrie
  - Konsummotiv: Blutprobe rein halten
    - für kleine Subgruppe relevant (Führerschein, Psychiatriepatienten)
  - Neben Cannabinoiden werden Partydrogen (Amphetamin, MDMA, Kokain) und Opiatagonisten im Internet angeboten
  - CAVE: Schwankende pharmakologische Potenz in Räuchermischungen
    - bis 90-fache Wirkung von natürlichem THC (Überdosierungen)

Endogene Cannabinoide

- **Endogene Cannabinoide**, erzeugt im endogenen Cannabinboidsystem im Gehirn
- Chemisch den pflanzlichen Cannabinoiden weniger ähnlich als man denkt… dennoch gleiche Rezeptorbindung

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)

Endogenes Cannabinoidsystem (ECS)

- Endocannabinoide besitzen im Unterschied zu anderen Transmittersystemen kein eigenes System, sondern sind „Trittbrettfahrer“
  - sitzen mit eigenen Rezeptoren (EC-Rezeptoren) 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

Positive CAN-Effekte

Die Wächter-Hypothese des ECS

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

ECS und Neuroprotektion

- **Neuroprotektive Wirkung** von Endocannabinoiden durch Hemmung des excitotoxischen Transmitters Glutamat?
- im Tierversuch und bei untersch Humanstudien jeweils geringeren Schäden der komorbiden Cannabiskonsumenten nachgewiesen:
  - neurodegenerativen Erkrankungen
  - gleichzeitiger Konsum von Alkohol und Cannabis
  - Konsum von Amphetamin und Cannabis.

ECS und Neuroprotektion

- Schutz vor exzitotoxischer Schädigung (PARMENTIER-BATTEUR et al., 2002).
- Ferner indirekter Schutz durch das Immunsystem des ZNS vermutet. Die unter Entzündungsbedingungen produzierten Endocannabinoide bewirken eine Migration der Mikrogliazellen (WALTER et al., 2003).
- Gleichzeitig scheint aber lokal eine Überaktivierung des Immunsystems durch die Hemmung des proinflammatorischen Zytokins TNF verhindert zu werden (FACCHINETTI et al., 2003).

Cannabis und psychische Störungen …

Positive Cannabiseffekte:

Hinweise auf therapeutischen Nutzen von THC:

- ADHS
- Tic-Störungen (Tourette)
- Anorexia Nervosa (Hinweis: synthetisches THC (Dronabinol) erhöht Leptinlevel und assoziiert mit Gewichtszunahme
- Erhöhung der Krampfschwelle bei Epilepsie

Hinweise auf therapeutischen Nutzen von CBD:

- Schizophrenie: Gute Wirkung und kaum Nebenwirkungen

Zudem haben beide CAN neuroprotektive und antiinflammatorische Eigenschaften, was zudem bei entzündlichen Hirnerkrankungen vielversprechend ist

Rimonabant und Suchtverhalten

- Mittlerweile wird Rimonabant noch als Medikament gegen Nikotin- und Alkoholabhängigkeit getestet.
- in mehreren Studien ein positiver Effekt dieses CB1-Rezeptorantagonisten auf das Suchtverhalten von Tieren auf Nikotin und Ethanol (COHEN et al., 2002; COHEN et al., 2005)
  - Es sank die Nikotin- und Ethanol-induzierte Ausschüttung von Dopamin im Nucleus accumbens (COHEN et al., 2002).

ECS und Schmerz

- In schmerzverarbeitenden und -weiterleitenden Zentren, wie sensorischen afferenten und efferenten Nervenbahnen können die CB1-Rezeptoren nachgewiesen werden (MARTIN und LICHTMAN, 1998; HOHMANN und HERKENHAM, 1999; MARTIN et al., 1999).
- In neueren Studien wird jetzt auch die Wirkung von Cannabinoiden am Menschen getestet. Sowohl postoperativ mit Hilfe eines oral gegebenen Cannabisextraktes (Cannador), als auch nach capsaicininduziertem Schmerzreiz beim wachen Patienten und gerauchtem Cannabis konnte eine dosisabhängige analgetische Wirkung festgestellt werden (HOLDCROFT et al.,2006). Der mögliche zu rechtfertigende Einsatz der Endocannabinoide und Cannabinoide bei akuten und chronischen Schmerzpatienten wird weiter beforscht.

Negative CAN-Effekte

Cannabis und Neurokognition…

MSH Medical School Hamburg

Neurokognitive Defizite, insb Konzentration, Aufmerksamkeit und verbales Gedächtnis

- Bei adoleszentem Konsumbeginn vermutlich irreversibel: Reduktion von 5 IQ-Punkten (Dunedin-Studie, N=1.037, Geburtskohorte von 1972, Meier et al. 2012)
- Bei erwachsenem Konsumbeginn weitgehend reversibel
- CAVE: Kog Defizite in hohem Maße auch bei Methamphetamin (irreversibel, neurotoxischer Prozess)

Kognitive Defizite bei akutem Cannabiskonsum

Akuter Cannabiskonsum ist assoziiert mit transienten, dosisabhängigen kognitiven Defiziten

Hohe wissenschaftliche Evidenz!

- **Lernen,**
- **Erinnern von neuen Informationen,**
- **Kurzzeitgedächtnis,**
- **Zeiteinschätzung,**
- **inhibitorische Kontrolle,**
- **Reaktionszeit.**

(Dolowij & Battisti, 2008; Sofuoglu et al., 2010; Solowij & Battisti, 2008).

Cannabis und psychische Störungen …

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,

Cannabis und psychische Störungen …

Negative Cannabiseffekte

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,
  - Selbst wenn Konsum im Erwachsenenalter beendet wird (Degenhardt et al. 2013)
- Jungen < Mädchen

Cannabis und psychische Störungen …

MSH Medical School Hamburg

Persönlichkeitsstörungen, insb Borderline

- Impulsivität ist generell mit Substanzkonsum assoziiert
- CAN scheint aversive Anspannung subjektiv zu reduzieren, verhindert dabei aber den Aufbau „gesunder“ Fertigkeiten (Mangel an Studien)
- Lebenszeitprävalenz für Sucht bei BPS = 78% (Kienast et al. 2014, Dt. Ärzteblatt Int.)
- Komorbid Betroffene: Impulsiver u generell klinisch instabiler (spricht gegen subjektiven Eindruck positiver Effekte hinsichtlich innerer Anspannung) – erhöhte Suizidalität, mehr Therapie-dropouts
- Therapieansätze: DBT-S / Dual-Focus Schematherapie

Depression

- Prävalenz von 25% (Hälfte = Major Depression, Hälfte = „severe mood disorders“, Chabrol et al. 2008)
- Früher Konsumbeginn und Frauen = erhöhtes Risiko
- DD amotivationales Syndrom, welches als chronische Persönlichkeitsveränderung diskutiert wird, auf Symptomebene Überschneidungen aufweist mit den Konzepten depressiver sowie hebephrener Störungen
- Kokain, Amphetamin = langfristig mit Depression assoziiert

Cannabis und psychische Störungen …

Suizidalität

- 13-jahres Prospektivstudie in Norwegen, Altersspanne Teenager bis Ende 20;:
  - Dosisabhängige Beziehung zwischen Cannabiskonsum und späterer Suizidalität (Gedanken und Versuche, Pedersen 2008)

Cannabis und psychische Störungen …

CAN und Schizophrenie

- Spezielle Beziehung, da endocannabioides System mit Vulnerabilität für Psychose assoziiert ist
- Sowohl pro- als auch antipsychotische Cannabinoide (THC vs CBD)
- Gute Prognose durch durchschnittlich geringe Vulnerabilität bei SCH+CAN ? (Propsychotisches Potenzial von CAN)
- 2 deutsche suchtübergreifende Therapiekonzepte: D´Amelio (GOAL); Schnell & Gouzoulis-Mayfrank (KomPAkt, KomPASs)

DD vs. Drogeninduzierte Psychosen

Differentialdiagnose

Substanzinduzierte Störungen

vs.

Komorbidität (Doppeldiagnose)
Psychose und Substanzmissbrauch

Was sind differenzialdiagnostische Merkmale?

Was sind Folgen einer fälschlichen Diagnose Schizophrenie?

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 (≠ Doppeldiagnose)

Drogenpsychose vs. Schizophrenie

Syndromal nicht zu unterscheiden
(zwar existieren Berichte über eher affektive Tönung cannabisinduzierter Psychosen … aber dann ggf. schwierige Abgrenzung zu schizoaffektiven Psychosen…)

Worin unterscheiden sich also beide Störungen ???

Unterschiede hinsichtlich…

- …des Verlaufs
- …der Behandlung*

CAVE: Berichte über Persistenz bzw sogar Verschlechterung der Symptomatik durch Antipsychotika bei cannabisinduzierter Psychose
(Bsp. Herr V.: einjährige antipsychotische Behandlung bis zur Remission nach Umstellung antipsychotischer Medikation auf **Benzodiazepine** …)

Prävalenz für Komorbidität Schizophrenie / Sucht

NIMH ECA Studie (Regier et al. JAMA 1990), n=20.291

Life-time Prävalenz in Allgemeinbevölkerung

von Schizophrenie	1,5%
von Missbrauch/Abhängigkeit	16,7%
darunter: Alkoholmissbrauch/Abhängigkeit	13,5%
Missbrauch/Abhängigkeit außer Alkohol	6,1%

unter schizophrenen Patienten

Life-time Prävalenz von Missbrauch/Abhängigkeit **??**

Prävalenz für Komorbidität Schizophrenie / Sucht

NIMH ECA Studie (Regier et al. JAMA 1990), n=20.291

Life-time Prävalenz in Allgemeinbevölkerung

von Schizophrenie	1,5%
von Missbrauch/Abhängigkeit	16,7%
darunter: Alkoholmissbrauch/Abhängigkeit	13,5%
Missbrauch/Abhängigkeit außer Alkohol	6,1%

unter schizophrenen Patienten

Life-time Prävalenz von Missbrauch/Abhängigkeit **47%**

Prävalenz für Komorbidität Schizophrenie / Sucht

NIMH ECA Studie (Regier et al. JAMA 1990), n=20.291

Life-time Prävalenz in Allgemeinbevölkerung

von Schizophrenie	1,5%
von Missbrauch/Abhängigkeit	16,7%
darunter: Alkoholmissbrauch/Abhängigkeit	13,5%
Missbrauch/Abhängigkeit außer Alkohol	6,1%

unter schizophrenen Patienten

Life-time Prävalenz von Missbrauch/Abhängigkeit	**47%**
darunter: Alkoholmissbrauch/Abhängigkeit	33,7%
Missbrauch/Abhängigkeit außer Alkohol	27,5%

Komorbidität in psychiatrischen Kliniken/kompl. Einrichtungen höher !!

⇒ Komorbidität mit Sucht kompliziert den Verlauf der Psychose

Prävalenz von Missbrauch / Abhängigkeit

NIMH ECA Studie (Regier et al. JAMA 1990), n=20.291

in Allgemeinbevölkerung	16,7%
unter schizophrenen Patienten	47%
unter Bipolar I Patienten	60,7%
unter Bipolar II Patienten	48,1%

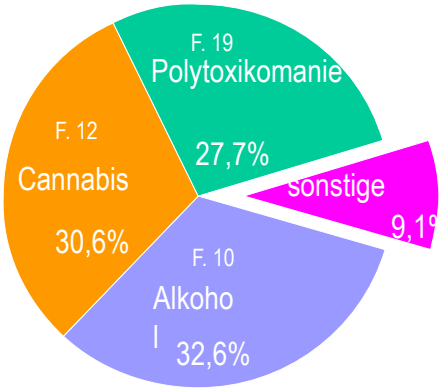
Konsum stärker assoziiert mit manischen Episoden, insb. THC (dep. Phasen eher mit Alkoholkonsum assoziiert)

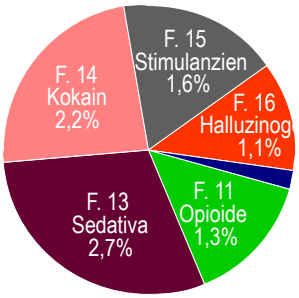
unter Patienten mit Dysthymie	31,4%
unter Patienten mit Major Depression	27,2%
unter Patienten mit Panikstörung	35,8%

Wilens et al. ´97: Unter Patienten mit **ADHS**	bis 71 %
Lieb et al. 2004: Unter Patienten mit **BPS**	bis 80 %

(erklärt sich bei beiden Störungen u.a. durch Kriterium der **Impulsivität**)

Prozentuale Verteilung substanzspezifischer Präferenzen





(Schnell et al 2010)

3 Modelle für Komorbidität Schizophrenie / Sucht

1. Affektregulation / Selbstmedikation:

   Schizophrenie → Sucht

2. Psychoseinduktion

   Sucht → Schizophrenie

3. Gemeinsame (biologische) Faktoren

CAN und SCH

kurzfristig subjektiv positive Effekte möglich

↓ Angst, ↑ Coping

↓ Negati

Affektregulation (Funktion von CAN)

mittel- bis langfristig:

↑ Positiv-Symptome, ↑ Akut-Hospitalisationen, ↑ NL-Dosen, teils ↑ Negativ-Symptome

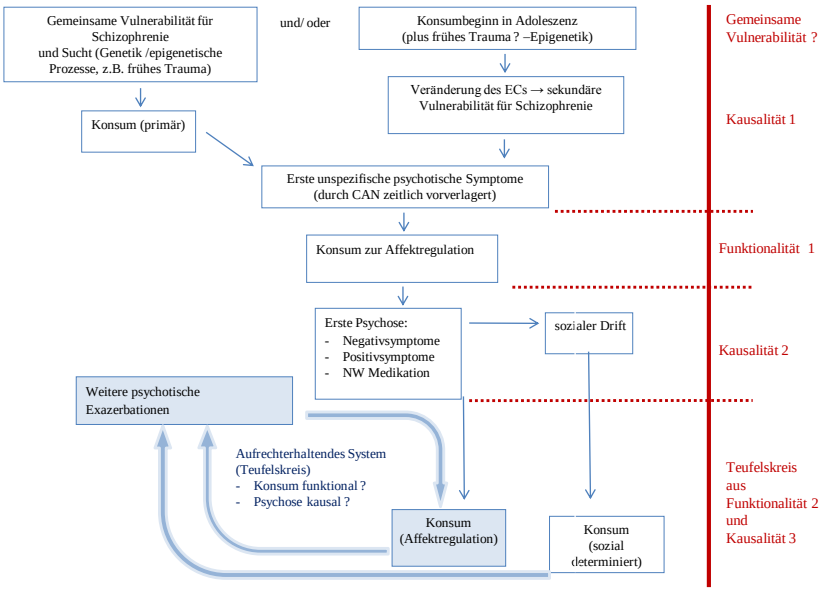
↓ Compl

↓ Wohnv

↑ Fremdaggressivität, Delinquenz, ↑ Suizidalität

Psychoseinduktion (Kausalität durch CAN)

47



Eine komplexe Beziehung …

Modell 1: Affektregulation = Funktion von Cannabis

- 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, Schlaf-störungen, 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 = Kausalität durch Cannabis

- 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

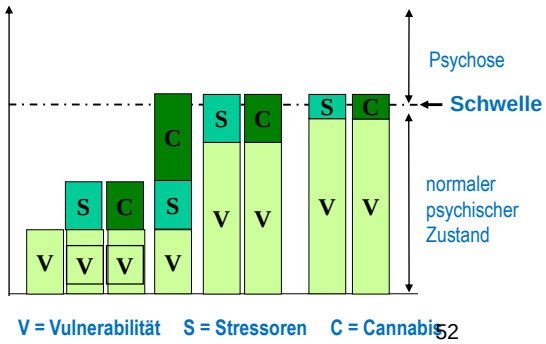
Gouzoulis-Mayfrank 2007

relevant bei Cannabis, Amphetaminen, Kokain, Halluzinogenen, Ecstasy

A. Intoxikationspsychosen

B. Induzierte schizophreniforme Psychosen

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



52

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:

Geringe SP, aber dafür bislang unerreicht spezifisch!!

20 langjährige intensiv-Konsumenten (täglicher 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 $t_0 \rightarrow$ 2,4-faches Risiko f. SCH in t_1
- mind. 50 x Cannabiskonsum in $t_0 \rightarrow$ 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 exogen zugeführtes Cannabis nachhaltige Sch ECS bewirkt, wenn der Konsum erf noch nicht „erwachsen ist (
  - H vor 16.Lebensjahr) als v r zuvor sehr g ps Menschen
  - 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

Warum spielt das Einstiegsalter eine Rolle ?

Hier werden zudem Befunde zu gemeinsamen biologischen Faktoren bedeutsam

Januar 2016: Meilenstein in der Genforschung

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

Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4.

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

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

Modell 3: Gemeinsame biologischen Faktoren

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, Glutamat und CAN

- Pruning wird auf Transmitterebene durch Glutamtat reguliert
- Glutamat ist seit langem ein bekannter Hebel in der Therapie der SCH
- Das Endocannabninoidsystem 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?**

Bedeutung von Cannabis im Kontext v. synaptischem Pruning

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 [illegible] adolescence results in a disruption in the normative neuro[illegible] 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 ???

Hypothetisches Fazit zu C4, Pruning, SCH und CAN

- 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

Alternative C4-Interpretation ….

(“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….

Ursprüngliche Interpretation: Vulnerabilitätshypothese

- Komorbide Patienten mit SCH+CAN sind neurokognitiv und hirnstrukturell unauffälliger als abstinente 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 !

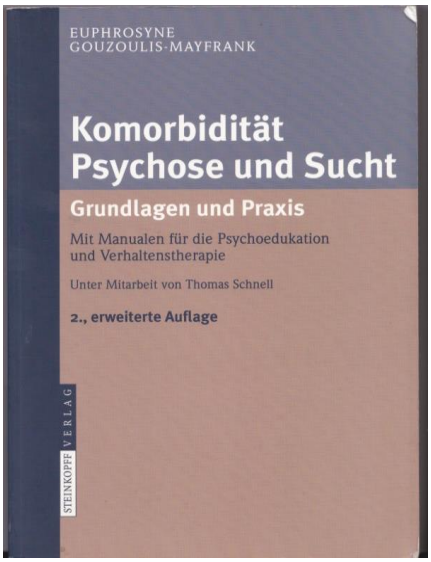
Fazit: Cannabiskonsum und Psychose-Risiko

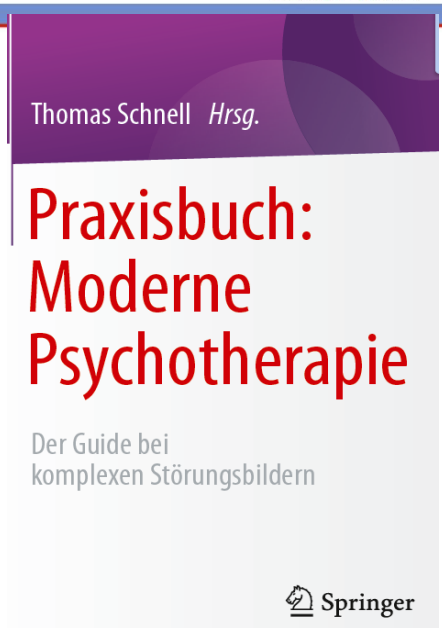
CAN als eine Komponente bei der Ätiologie der Schizophrenie (nicht-obligat, nicht-ausreichend)

- 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]*

Literaturtip





65

ENDE

Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

thomas.schnell@medicalschool-hamburg.de