

Cannabis als risicofactor voor psychose: een update

R. KUEPPER, R. VAN WINKEL, C. HENQUET

ACHTERGROND Cannabisgebruik is geassocieerd met een verhoogd risico op psychose, onafhankelijk van leeftijd, geslacht, gebruik van andere drugs en omgekeerde causaliteit. De laatste jaren is er veel onderzoek gedaan naar de onderliggende mechanismen van dit verband.

DOEL Een update geven van studies naar de relatie tussen cannabisgebruik en psychose en mogelijke onderliggende mechanismen.

METHODE Wij bespreken recent epidemiologisch en experimenteel onderzoek waarbij zowel de richting van het verband als ook de invloed van gen-omgevingsinteracties aan bod komt.

RESULTATEN De langetermijneffecten van cannabis op het psychoserisico worden in belangrijke mate beïnvloed door genetische factoren en omgevingsfactoren. Patiënten met een psychotische stoornis lijken bovendien extra gevoelig te zijn voor de acute effecten van cannabis.

CONCLUSIE Cannabisgebruik is een belangrijke risicofactor voor psychose en psychotische stoornissen. De effecten van cannabisgebruik bij patiënten met een psychotische stoornis zijn minder goed onderzocht.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 55(2013)11, 867-872]

TREFWOORDEN cannabisgebruik, gen-omgevingsinteractie, psychose, psychotische stoornissen, schizofrenie

Cannabis is het meest gebruikte geestverruimende middel ter wereld. Epidemiologisch onderzoek heeft aangetoond dat het gebruik van cannabis geassocieerd is met een verhoogd risico op psychoses (Moore e.a. 2007) en met een minder gunstig ziektebeloop bij patiënten met schizofrenie (Linszen e.a. 1994). Mensen lijken echter te verschillen in de mate waarin zij gevoelig zijn voor de negatieve effecten van cannabis. Recent onderzoek heeft zich daarom gericht op de vraag welke factoren bijdragen aan een verhoogde gevoeligheid voor cannabis.

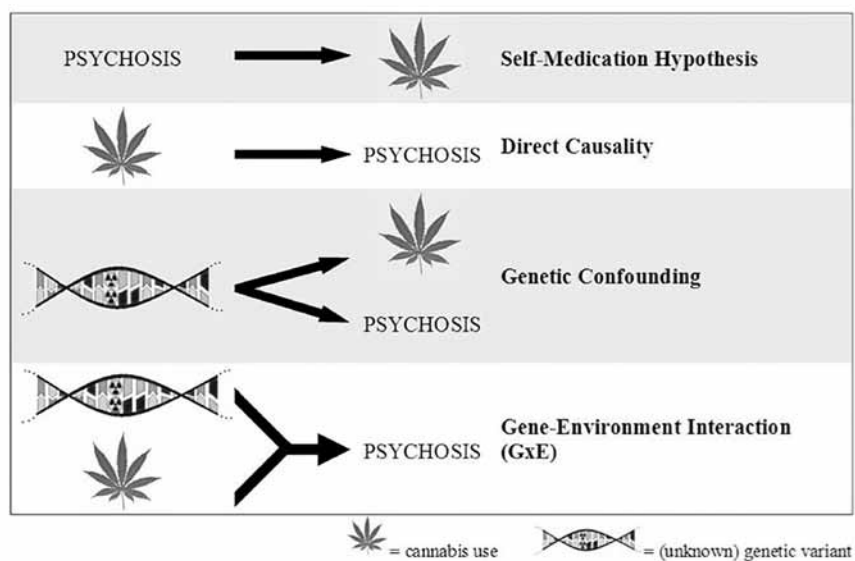
In dit artikel geven wij een update van studies naar het verband tussen cannabisgebruik en psychose, inclusief psychotische stoornissen zoals schizofrenie. We besteden zowel aandacht aan recent epidemiologisch als aan experimenteel onderzoek, waarbij we zowel de richting van het

verband als ook de invloed van gen-omgevingsinteracties bespreken.

EPIDEMIOLOGIE VAN VERBAND TUSSEN CANNABIS EN PSYCHOSE

Het gebruik van cannabis is al lang geassocieerd met psychotische symptomen en stoornissen zoals schizofrenie, maar er bestaat twijfel over de richting van het verband. De vraag is: speelt cannabis een causale rol in het ontstaan van psychose of is het verband tussen cannabis en psychose te verklaren door omgekeerde causaliteit of confounding door andere (genetische) risicofactoren (zie figuur 1) (Decoster e.a. 2012)?

FIGUUR 1 Mogelijke modellen voor het geobserveerde verband tussen cannabisgebruik en psychotische stoornissen zoals schizofrenie. Interacties tussen genen en omgeving lijken dit verband het beste te kunnen verklaren. Ontleend met toestemming van Decoster e.a. (2012)



In een grote longitudinale Duitse cohortstudie bij 2437 adolescenten in de leeftijd van 14 tot 24 jaar werd gekeken naar het verband tussen cannabisgebruik bij de start van de studie en het ontstaan van subklinische psychotische symptomen vier jaar later. Hieruit bleek dat cannabisgebruik bij aanvang het risico op psychotische symptomen vier jaar later significant vergrootte. Deze associatie was onafhankelijk van andere factoren zoals leeftijd, geslacht, sociaaleconomische status, het wonen in een verstedelijkt gebied, trauma op vroege leeftijd, gebruik van andere drugs en kwetsbaarheid voor psychose. Ook was er sprake van een dosis-responsrelatie: het risico op psychotische symptomen nam toe naarmate de frequentie van gebruik groter was. Er was bovendien geen bewijs voor omgekeerde causaliteit: psychotische ervaringen bij aanvang waren niet voorspellend voor later cannabisgebruik. Daarnaast werd een interactie gevonden tussen cannabisgebruik bij aanvang en kwetsbaarheid voor psychose (hoge scores op de SCL-90-dimensies 'paranoïde gedachten' en 'psychisme'): het risico voor psychotische symptomen vier jaar later was groter voor canna-

bisgebruikers met een kwetsbaarheid voor psychose dan voor gebruikers zonder deze kwetsbaarheid (Henquet e.a. 2005).

Om niet alleen naar de incidentie, maar ook naar het voortbestaan van psychotische symptomen te kijken en de invloed van persistent cannabisgebruik, werd hetzelfde cohort vier jaar later opnieuw geïnterviewd (Kuepper e.a. 2011). Hierbij bleek dat bij mensen die bij aanvang nog geen cannabis gebruikten en ook nog geen psychotische symptomen vertoonden, incidenteel cannabisgebruik (tussen aanvang en eerste follow-up) geassocieerd was met het ontstaan van psychotische symptomen tussen de eerste en tweede follow-up. Bovendien was het persistent gebruik van cannabis gedurende de periode van aanvang tot eerste follow-up geassocieerd met een hoger risico op het persisteren van psychotische symptomen van eerste naar tweede follow-up (Kuepper e.a. 2011).

Deze en andere longitudinale cohortstudies tonen consistent aan dat het verband tussen cannabisgebruik en psychotische stoornissen op latere leeftijd niet volledig verklaard kan worden door confounding met factoren zoals leeftijd,

geslacht, gebruik van andere drugs, persoonlijkheidstrekken en traumatische gebeurtenissen (Moore e.a. 2007). Ook omgekeerde causaliteit kan het verband tussen cannabis en psychose niet verklaren.

DE INVLOED VAN GEN-OMGEVINGSINTERACTIE

Genetische kwetsbaarheid

Het besproken onderzoek laat zien dat het risico op psychotische symptomen na cannabisgebruik groter was bij mensen met een onderliggende kwetsbaarheid voor psychose. Mensen verschillen dus in hun gevoeligheid voor de negatieve effecten van cannabis (Henquet e.a. 2008). Een studie door Caspi e.a. (2005) leverde de eerste aanwijzingen voor het belang van gen-omgevingsinteracties in de relatie cannabis-psychose. In het kader van een grote cohortstudie werden 953 mensen gevolgd en gedurende 23 jaar (tussen de leeftijd van 3 tot 26 jaar) in totaal 10 keer geïnterviewd. Daarnaast werd genetisch materiaal verzameld. Een polymorfisme in het COMT-gen, het 158Val-Met-polymorfisme, bleek het verband tussen cannabisgebruik tijdens de adolescentie en het krijgen van een schizofreniforme stoornis op latere leeftijd te beïnvloeden. Het grootste risico op een schizofreniforme stoornis onder volwassenen met vroeg cannabisgebruik was met een oddsratio (OR) van 10,9 geassocieerd met het val-val-genotype, vergeleken met een OR van 2,5 voor het val-met-genotype en een OR van 1,1 voor het met-met-genotype (Caspi e.a. 2005).

Henquet e.a. (2006) hebben dit effect later kunnen repliceren in een experimentele studie, waarbij de acute effecten van THC (delta-9-tetrahydrocannabinol, het psychoactieve bestanddeel in cannabis) sterker waren bij dragers van het val-allel. Dit was echter alleen het geval bij diegenen met een onderliggende kwetsbaarheid voor psychose. Een recente grote longitudinale studie bij 2630 mensen heeft het effect van COMT-158val-met-genotype daarentegen niet kunnen bevesti-

gen (Zammit e.a. 2011). Samen genomen is het moderatie-effect van dit polymorfisme dus niet eenduidig bewezen.

Recent werd in de grote Nederlandse *Genetic Risk and Outcome in Psychosis* (GROUP)-studie aangetoond dat eerstegraads familieleden van mensen met schizofrenie gevoeliger zijn voor de psychotische effecten van cannabis dan mensen uit een controlegroep zonder deze familiale kwetsbaarheid (GROUP 2011). Om de moleculaire basis van deze familiale kwetsbaarheid nader te onderzoeken werd in een vervolgonderzoek gekeken naar interacties tussen cannabisgebruik en singlenucleotidpolymorfismen (SNP's) in 42 kandidaatgenen bij 740 broers en zussen zonder psychotische stoornis van in totaal 801 patiënten met een psychotische stoornis en 419 controlepersonen zonder klachten (Van Winkel 2011). Bij broers en zussen zonder psychotische stoornis was er een duidelijk verband tussen variatie in drie SNP's in twee genen (rs2494732 en rs1130233 in AKT1 en rs673871 in LRRTM1) en een verhoogde schizotypiescore als reactie op cannabisgebruik.

De follow-upanalyses in de patiëntengroep bevestigden het bestaan van de significante interactie tussen cannabisgebruik en rs2494732 in AKT1, waarbij het genotype C/C het risico voor een psychotische stoornis bleek te verdubbelen (Van Winkel 2011). De follow-upanalyses in de patiëntengroep bevestigden het bestaan van de significante interactie tussen cannabisgebruik en rs2494732 in AKT1, waarbij het genotype C/C het risico op een psychotische stoornis bleek te verdubbelen (Van Winkel 2011). Het AKT1-gen codeert voor een enzym dat betrokken is bij de ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel en de dopaminerge neurotransmissiecascade postsynaptisch van de dopamine D₂-receptor. Interessant is dat deze cascade ook rechtstreeks door cannabinoïden geactiveerd kan worden, hetgeen de biologische plausibiliteit van AKT1-cannabisinteractie vergroot.

Omgevingsfactoren

Naast bewijs voor interactie tussen cannabis en genen zijn er ook aanwijzingen dat de gevoeligheid voor de psychotische effecten van cannabis beïnvloed wordt door omgevingsfactoren. Zo werd in verschillende grote prospectieve bevolkingsonderzoeken aangetoond dat zowel urbaniciteit, d.w.z. opgroeien in een verstedelijkt gebied, als ook trauma in de kindertijd de langetermijneffecten van cannabis negatief kan beïnvloeden. Kuepper e.a. (2011) lieten zien dat het risico op psychotische symptomen bij cannabisgebruikers hoger was in verstedelijkte dan in landelijke gebieden. Ook werd in verschillende cohorten aangetoond dat cannabisgebruikers die in de kindertijd een trauma hadden meegemaakt, een grotere kans op psychotische symptomen in de adolescentie vertoonden dan gebruikers zonder trauma (Konings e.a. 2012). Echter, in de Duitse EDSP-cohortstudie werd geen interactie tussen trauma en cannabis gevonden, hoewel in deze studie beide factoren apart wél het risico op psychotische symptomen op latere leeftijd voorspelden (Kuepper e.a. 2011).

In de algemene bevolking lijkt cannabisgebruik de kans op het ontstaan van psychotische stoornissen dus te vergroten, maar dat gebeurt alleen in interactie met zowel omgevingsfactoren als ook genetische factoren. Cannabisgebruik is daarmee geen directe oorzaak van psychose, maar veeleer een deelloorzaak van psychose, waarbij de mate van kwetsbaarheid bepaald wordt door onderliggende complexe gen-omgevingsinteracties (zie figuur 1).

CANNABISGEBRUIK BIJ PSYCHOSE EN SCHIZOFRENIE

Opvallend weinig studies hebben de effecten van cannabis onderzocht bij mensen met een bestaande psychotische stoornis. Het gebruik van cannabis ligt aanzienlijk hoger onder patiënten met schizofrenie dan in de algemene bevolking, waarbij het life-timegebruik (ooit cannabis gebruikt) bij patiënten tussen de 17 en 34% ligt ver-

geleken met 9-22% in de algemene bevolking. Onderzoek laat verder zien dat cannabisgebruik bij patiënten met schizofrenie geassocieerd is met een minder gunstige prognose in vorm van een grotere kans op terugval en heropnames (Van Dijk e.a. 2012). Ander onderzoek toonde echter ook aan dat cannabisgebruik mogelijk geassocieerd is met minder negatieve symptomen. Toch is er maar weinig bekend over de acute effecten van cannabisgebruik bij patiënten met een psychotische stoornis.

Uit een eerste experimentele studie, waarbij patiënten met schizofrenie en controlepersonen zonder psychotische symptomen een kleine hoeveelheid THC intraveneus kregen toegediend, bleek dat patiënten duidelijk gevoeliger waren voor de acute effecten van THC, zowel wat betreft cognitieve stoornissen als ook waanideeën en hallucinaties (D'Souza e.a. 2005).

In een andere studie werden de effecten van cannabisgebruik onderzocht in het dagelijks leven bij een controlegroep en een groep patiënten met een psychotische stoornis middels de *experience samplingmethode* (ESM; een gestructureerde dagboekmethode) (Henquet e.a. 2010). Bij alle proefpersonen was het gebruik van cannabis geassocieerd met een daaropvolgende verhoging in positief affect. Echter, bij patiënten was het gebruik van cannabis tevens geassocieerd met een vermindering van negatief affect en een toename van hallucinaties. Dit was niet het geval niet bij de controlegroep.

Dit onderzoek laat zien dat patiënten met een psychotische stoornis zowel gevoeliger zijn voor de stemmingsverhogende belonende effecten van cannabis als voor de negatieve hallucinatoire effecten. Interessant genoeg bleek bovendien dat in de patiëntengroep de stemmingsverhogende effecten van cannabis onmiddellijk na het gebruik optraden, terwijl de toename van hallucinaties pas later te herkennen was (Henquet e.a. 2010).

Dit is mogelijk een verklaring voor het feit dat patiënten veel moeite hebben met stoppen van gebruik: het gebruik wordt geassocieerd met een positief effect op stemming en het later volgende,

negatieve en psychose-inducerende effect zou aanleiding kunnen zijn om weer te gaan gebruiken. Dit komt overeen met wat patiënten aangeven als reden voor gebruik: om zich beter te voelen en zich beter te kunnen ontspannen.

Een andere verklaring zou kunnen zijn dat patiënten met psychotische klachten meer last van craving hebben dan cannabisgebruikers zonder dergelijke klachten, zoals werd aangetoond door Dekker e.a. (2012). In vergelijking met de gebruikers zonder klachten scoorden patiënten duidelijk hoger op een vragenlijst die verschillende aspecten van craving meet. Echter, in een recente ESM-studie bleken patiënten en controlepersonen die regelmatig cannabis gebruiken niet te verschillen in de mate van craving voor cannabis in het alledaagse leven (Kuepper e.a. 2013).

CONCLUSIE

Cannabisgebruik is een belangrijke risicofactor voor psychotische stoornissen. Echter, mensen verschillen in hun kwetsbaarheid voor zowel de acute effecten als de langetermijneffecten van cannabis. Zowel genetische factoren als interacties met omgevingsfactoren lijken een belangrijke rol te spelen bij de mate waarin een individu reageert op cannabis. Onze kennis over de effecten van cannabisgebruik bij patiënten met psychose of schizofrenie is nog beperkt en definitieve conclusies zijn nog niet te trekken. Meer onderzoek in deze populatie is nodig om de complexiteit van het verband tussen cannabisgebruik en psychose beter te kunnen begrijpen.

LITERATUUR

Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington H, e.a. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1117-27.

D'Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S, Forselius-Bielen K, Doersch A, Braley G, e.a. Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in

schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 594-608.

- Decoster J, van Os J, Myin-Germeys I, De Hert M, van Winkel R. Genetic variation underlying psychosis-inducing effects of cannabis: critical review and future directions. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 5015-23.
- Dekker N, Koeter M, Van Den Brink W. Craving for cannabis in patients with psychotic disorder, their non-affected siblings and healthy controls: psychometric analysis of the obsessive compulsive drug use scale. *Int J Methods Psychiatric Res* 2012; 21: 286-300.
- Dijk D van, Koeter MW, Hijman R, Kahn RS, van den Brink W. Effect of cannabis use on the course of schizophrenia in male patients: a prospective cohort study. *Schizophr Res* 2012; 137: 50-7.
- GROUP. Evidence that familial liability for psychosis is expressed as differential sensitivity to cannabis: an analysis of patient-sibling and sibling-control pairs. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 138-47.
- Henquet C, Di Forti M, Morrison P, Kuepper R, Murray RM. Gene-environment interplay between cannabis and psychosis. *Schizophr Bull* 2008; 34: 1111-21.
- Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, Kaplan C, Lieb R, Wittchen HU, e.a. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ* 2005; 330: 11.
- Henquet C, Rosa A, Krabbendam L, Papiol S, Fanasas L, Drukker M, e.a. An experimental study of catechol-o-methyltransferase Val158Met moderation of delta-9-tetrahydrocannabinol-induced effects on psychosis and cognition. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 2748-57.
- Henquet C, van Os J, Kuepper R, Delespaul P, Smits M, Campo JA, e.a. Psychosis reactivity to cannabis use in daily life: an experience sampling study. *Br J Psychiatry* 2010; 196: 447-53.
- Konings M, Stefanis N, Kuepper R, de Graaf R, ten Have M, van Os J, e.a. Replication in two independent population-based samples that childhood maltreatment and cannabis use synergistically impact on psychosis risk. *Psychol Med* 2012; 42: 149-59.
- Kuepper R, Henquet C, Lieb R, Wittchen HU, van Os J. Non-replication of interaction between cannabis use and trauma in predicting psychosis. *Schizophr Res* 2011; 131: 262-3.
- Kuepper R, Oorschot M, Myin-Germeys I, Smits M, van Os J, Henquet C. Is psychotic disorder associated with increased levels of craving for cannabis? An Experience Sampling study. *Acta Psychiatr Scand* 2013; doi: 10.1111/acps.12078.

- Kuepper R, van Os J, Lieb R, Wittchen HU, Henquet C. Do cannabis and urbanicity co-participate in causing psychosis? Evidence from a 10-year follow-up cohort study. *Psychol Med* 2011; 41: 2121-9.
- Kuepper R, van Os J, Lieb R, Wittchen HU, Hofler M, Henquet C. Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10 year follow-up cohort study. *BMJ* 2011; 342: d738.
- Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME. Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 273-9.
- Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007; 370: 319-28.
- Winkel R van. Family-based analysis of genetic variation underlying psychosis-inducing effects of cannabis: sibling analysis and proband follow-up. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 148-57.
- Zammit S, Owen MJ, Evans J, Heron J, Lewis G. Cannabis, COMT and psychotic experiences. *Br J Psychiatry* 2011; 199: 380-5.

AUTEURS

REBECCA KUEPPER, psycholoog, afd. Psychiatrie en Psychologie, South Limburg Mental Health Research and Teaching Network, EURON, Universiteit Maastricht.

RUUD VAN WINKEL, psychiater, afd. Psychiatrie en Psychologie, South Limburg Mental Health Research and Teaching Network, EURON, Universiteit Maastricht, en UPC KU Leuven, campus Kortenberg, België.

CÉCILE HENQUET, psycholoog, PsyQ Heerlen/Maastricht, Mondriaan, Zuid-Limburg.

Correspondentieadres: dr. Rebecca Kuepper, afd. Psychiatrie en Psychologie, South Limburg Mental Health Research and Teaching Network, EURON, Universiteit Maastricht, Postbus 616 (locatie Vijverdal), 6200 MD Maastricht.

E-mail: r.kuepper@maastrichtuniversity.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 23-7-2013.

SUMMARY

Cannabis use and the risk of psychotic disorders. An update – R. Kuepper, R. van Winkel, C. Henquet –

BACKGROUND *The use of cannabis has been linked to an increased risk for psychosis, irrespective of confounding factors such as age, gender, use of other drugs and reverse causality. Over the last few years a great deal of research has been done to broaden our understanding of the underlying mechanisms of this link.*

AIM *To update studies that have examined the link between cannabis use and psychosis and that have investigated the possible mechanisms underlying this link.*

METHOD *This article discusses recent epidemiological and experimental research that sheds light on the nature of the link and the influence of interactions between genes and environment.*

RESULTS *The long-term effects of cannabis on the risk factors for psychosis and psychotic disorders are influenced to a large extent by genetic and environmental factors. Furthermore, patients with a psychotic disorder seem to be extremely vulnerable to the acute effects of cannabis.*

CONCLUSION *Studies show that cannabis use is an important risk factor for psychosis and psychotic disorders. So far, however, less research has been done into the effects of cannabis use on patients already suffering from a psychotic disorder.*

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 55(2013)11, 867-872]

KEY WORDS *cannabis use, gene-environment interaction, psychosis, psychotic disorder*