

Cannabis als risicofactor van schizofrenie

J.G.C. VAN AMSTERDAM, A. OPPERHUIZEN, W. VAN DEN BRINK

ACHTERGROND Recente publicaties geven aan dat chronisch cannabisgebruik tot schizofrenie leidt. Vaak treden de eerste symptomen van schizofrenie op tijdens de adolescentie, waarin vaak ook voor het eerst met cannabis wordt geëxperimenteerd. Zodoende ligt een associatie tussen cannabisgebruik en het ontstaan van schizofrenie voor de hand.

DOEL Middels literatuuronderzoek het mogelijke causale verband tussen cannabisgebruik en schizofrenie onderzoeken.

METHODE Met behulp van WinSPIRRS is in Medline een literatuuronderzoek verricht met als trefwoorden 'cannabis-', 'marijuana abuse-' gecombineerd met 'schizophrenia-'; 'psychotic-disorders'; 'psychoses-substance-induced'.

RESULTATEN De beschikbare literatuur wijst duidelijk op een associatie tussen het ontstaan van schizofrenie en cannabisgebruik, maar het bewijs voor een causaal verband tussen beide ontbreekt. Een aantal versturende factoren (confounders) die geassocieerd zijn met het gebruik van cannabis en bijdragen aan het ontstaan van schizofrenie, kunnen in dit soort onderzoek echter niet worden uitgesloten. Daar waar hiervoor wel gepoogd is te corrigeren, nam de omvang van de geobserveerde associatie af en soms was deze niet langer statistisch significant. Ten slotte is het opmerkelijk, dat de sterke toename van het gebruik van cannabis in de algemene bevolking niet lijkt te hebben geresulteerd in een toename van de incidentie van schizofrenie. Waarschijnlijk kan het gebruik van cannabis (eerder) een schizofrene episode bij kwetsbare personen uitlokken en heeft chronisch of intensief gebruik van cannabis een nadelige invloed op het beloop van schizofrenie. Op basis hiervan wordt geadviseerd het gebruik van cannabis bij jongeren met een familiäre belasting voor schizofrenie en bij patiënten met een schizofrene stoornis te ontmoedigen.

CONCLUSIE Op basis van deze overwegingen moet geconcludeerd worden, dat er geen afdoende bewijs is voor een causaal verband tussen cannabisgebruik en het ontstaan van schizofrenie en dat een dergelijk bewijs waarschijnlijk ook in de toekomst niet te leveren is. De voorgestelde sluiting van coffeeshops kan op basis van de voorliggende gegevens echter niet verdedigd worden.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 46(2004)8, 515-524]

TREFWOORDEN cannabis, psychose, schizofrenie

Schizofrenie wordt veroorzaakt door genetische factoren, omgevingsfactoren en leefstijlfactoren. Op basis van DSM-III-criteria hebben eerste-graads familieleden van patiënten met schizofrenie 4 tot 6% kans op schizofrenie; controlepersonen daarentegen 0,2 tot 0,7% (Kennedy e.a. 1988; Varma e.a. 1997a). In het algemeen lijken de effecten van

omgevingsfactoren, zoals het geboortegewicht, seizoen van geboorte, wonen in stedelijk gebied en gezinsgrootte, kleiner dan het effect van de genetische belasting. Voor leefstijlfactoren, zoals cannabisgebruik en blootstelling aan overmatige psychische stress, is het effect op schizofrenie minder duidelijk.

In dit overzichtsartikel is op basis van literatuurgegevens de onderbouwing geëvalueerd van de op dit moment weer populaire hypothese dat cannabisgebruik kan leiden tot het ontstaan van een schizofreniestoornis. Bij de beoordeling van de retrospectieve en prospectieve onderzoeken is in het bijzonder gelet op methodologische beperkingen, zoals confounding, waardoor een geobserveerde associatie ten onrechte kan worden geïnterpreteerd als een causale relatie. Het gaat daarbij om de volgende problemen: (1) cannabisintoxicatiepsychosen zijn ten onrechte gediagnosticeerd als schizofrene of schizofreniforme stoornis; (2) het gebruik van cannabis is onvoldoende onderscheiden van het gebruik van andere psychoactieve stoffen, zoals amfetaminen, cocaïne en MDMA (ecstasy); (3) er is onvoldoende aandacht voor de aanwezigheid van prodromale symptomen van schizofrenie en voor de mogelijkheid dat het begin van de stoornis voorafging aan het gebruik van cannabis; (4) er is onvoldoende aandacht voor de (kwaliteit van de meting van) potentiële confounders bij het leggen van de relatie met cannabisgebruik en bij het ontstaan van een schizofrene stoornis.

METHODE

Relevante literatuur werd gezocht met behulp van Medline met gebruik van WINSPIRRS - 4.0 betreffende de periode van 1985 tot heden. Bij de zoekactie werden de (major) zoektermen 'cannabis-', 'marijuana abuse-' gecombineerd met de volgende (major) zoektermen: 'schizophrenia-'; 'psychotic-disorders'; 'psychoses-substance-induced'. De relevante artikelen werden geselecteerd en de referentielijsten in de opgevraagde artikelen vormden een aanvullende informatiebron, evenals het document *The health and psychological effects of cannabis use* (Hall e.a. 2001). Op deze manier zijn 130 artikelen verzameld, waarvan 30 geselecteerd werden.

RESULTATEN

Retrospectieve onderzoeken

Bij retrospectieve onderzoeken naar het causale verband tussen cannabisgebruik en schizofrenie werd het cohort meestal samengesteld uit patiënten die voor hun psychische problemen voor de eerste keer in een kliniek werden opgenomen. Het is aannemelijk dat bij de selectie van deze patiënten, aan de hand van DSM-criteria, de toxische psychosen werden onderscheiden (en uitgesloten) van de functionele psychosen. Drugs- en met name cannabisgebruik in de jaren voorafgaand aan de opname werd vervolgens bepaald via vragenlijstonderzoek. Een belangrijk deel van dit soort onderzoeken richtte zich niet specifiek op cannabisgebruik, maar onderzocht totaaldruggebruik en maakte gebruik van groepen met leeftijden die oplopen tot 64 jaar (problemen met herinnering aan de periode dat de schizofrenie nog niet manifest was). Het is evident dat de retrospectieve onderzoeken geen duidelijk beeld kunnen geven over de aanwezigheid van prodromale symptomen. Het belang van multidruggebruik of van in de loop der jaren veranderd druggebruik ten slotte, werd meestal onderbelicht, samen met de andere variabelen slechts descriptief gepresenteerd en niet als confounder meegenomen in de analyses. Hieronder volgt een selectie van enkele retrospectieve onderzoeken.

Andreasson e.a. (1987) publiceerden in 1987 als eersten een historisch cohortonderzoek, dat aangaf dat cannabisgebruik schizofrenie induceert. Op basis van de registratiegegevens van 50.465 Zweedse rekruten werd een verband gelegd tussen het zelfgerapporteerde cannabisgebruik voorafgaand aan de keuring op 18-jarige leeftijd en de diagnose schizofrenie in de daarop volgende 15 jaar (volgens de Zweedse nationale psychiatrische registratie). Cannabisgebruikers hadden een 2,4 keer zo grote kans om later met een diagnose schizofrenie opgenomen te worden. De prevalentie van schizofrenie was 1,3 keer hoger (95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,8-2,2) onder de rekruten

die 1-10 keer cannabis hadden gebruikt; 3,0 keer hoger (95%-BI 1,6-5,5) na 11-50 keer gebruiken en 6,0 keer hoger (95%-BI 4,0-8,9) na meer dan 50 keer gebruiken. Hier is sprake van een dosisafhankelijke toename, en dat is een aanwijzing voor een causaal verband. Na correctie voor 'gescheiden ouders' en een psychiatrisch beeld tijdens de keuring daalde het risico echter aanzienlijk naar 1,5 na 1-10 keer cannabisgebruik (95%-BI 0,6-3,3; niet langer significant) en naar 2,3 (95%-BI 1,0-5,3) na 10 of meer keer cannabisgebruik, wat nog net significant was. Omdat slechts een minderheid van de cannabisgebruikers schizofreen werd, concludeerden de onderzoekers dat cannabis in gevoelige individuen schizofrenie kan uitlokken. Later kwam er veel kritiek op dit onderzoek. Vooral op de lange tijd die verstreek tussen het zelfgerapporteerde cannabisgebruik en de ontwikkeling van schizofrenie (Negrete 1989), de mogelijk verkeerd gestelde diagnose (cannabisintoxicatie) en het polydruggebruik. Vooral de amfetaminen, die toen in Zweden vaak werden gebruikt, zijn in deze verdacht, omdat zij psychosen kunnen induceren (Bell 1973). Andere punten van kritiek betroffen de mogelijke onderrapportage van cannabisgebruik ten tijde van de keuring en de mogelijkheid van prodromale schizofrenie.

In een recent verschenen follow-up onderzoek van dit historische cohort Zweedse rekruten werden de psychiatrische opnames tussen 1970 en 1996 onderzocht (Zammit e.a. 2002). De resultaten waren vergelijkbaar met die van het eerdere onderzoek (Andreasson e.a. 1987). 'Ooit gebruik van cannabis' was gecorreleerd met later optredende psychosen (odds ratio (OR) 1,2; 95%-BI 1,1-1,4). Voor personen die alleen cannabis gebruikten, was de OR 1,4 (95%-BI 1,1-1,5) en bij meer dan 50 keer cannabisgebruik was de OR 6,7 (95%-BI 2,1-21,7). Op basis van hun bevindingen en van de aanname dat er een causaal verband is, stelden de auteurs dat 13% van de schizofreniegevallen voorkomen kan worden als er in de samenleving geen cannabis meer zou worden gebruikt. Echter, van de 5391 personen (10,8%) van het cohort, die ooit cannabis hadden gebruikt, ontwikkelde slechts 1,4% schizo-

frenie. Oftewel: hoewel 2 tot 3 keer vaker dan niet-gebruikers, kregen de meeste cannabisgebruikers geen psychose. Bovendien impliceren de resultaten dat de meeste personen die schizofrenie kregen, geen cannabisgebruikers waren (Gijsbers 2002). In dit onderzoek werden de uitkomsten gecontroleerd voor een groot aantal confounders, zoals de IQ-score, verstoord gedrag tijdens de jeugd, alcoholmisbruik, aanwezigheid van psychiatrische stoornissen in de familie, relationele en sociaal-integratieve interacties en persoonlijke sensibiteit. Tevens lijkt de tijdspanne van het onderzoek voldoende lang voor een betrouwbare analyse. Het stellen van de foutieve diagnose – toxische psychose in plaats van schizofrenie – werd door de auteurs niet waarschijnlijk geacht, gezien het Zweedse restrictieve beleid inzake het diagnosticeren van schizofrenie. Echter, voor verschillende andere variabelen, zoals prodromale symptomen, perinatale problemen, persoonskenmerken, waaronder persoonlijkheid, trauma, en druggebruik door familieleden werd in dit onderzoek niet gecontroleerd (Van den Brink 2003).

Gebruikmakend van vrijwel dezelfde onderzoeksopzet, kwamen Weiser e.a. (2003) in Israël tot vergelijkbare resultaten. Zij koppelden de resultaten van de psychologische testen van 270.000 mannelijke rekruten, die op 16- tot 17-jarige leeftijd tijdens de militaire keuring waren afgenomen, aan de nationale registratiegegevens van psychiatrische ziekenhuisopnames in klinieken in de daaropvolgende jaren. Op basis van de testresultaten werden 50.413 (19%) personen geselecteerd met een vermoedelijke gedrags- of persoonlijkheidsstoornis en daarvan werden 5 tot 11 jaar later 268 personen (0,5% van 50.413) voor schizofrenie opgenomen. Door 5,5% van de groep werden op moment van inclusie drugs gebruikt. In de groep met een gedrags- of persoonlijkheidsstoornis was de prevalentie van zelfgerapporteerd druggebruik onder de rekruten die later werden opgenomen voor schizofrenie (12,4%) hoger dan onder de rekruten (5,9%) die daarvoor later niet werden opgenomen (gecorrigeerd relatief risico 2,0; 95%-BI 1,3-3,1). Het is echter onduidelijk voor welke confoun-

ders in dit onderzoek gecorrigeerd werd. In ieder geval werd niet gecorrigeerd voor het gebruik van andere psycho-actieve stoffen.

Anderen vonden met retrospectief cohortonderzoek geen tijdsrelatie tussen cannabisgebruik en later optredende psychosen. In een groep van 232 patiënten (Hambrecht & Hafner 1996), die voor het eerst voor een psychose werden opgenomen, gebruikte 27,5% op dat moment reeds 1-5 jaar lang drugs en 37,9% ging pas daarna gebruiken. In dit onderzoek was er vaak sprake van polydruggebruik; slechts 37% gebruikte alleen cannabis. De onderzoekers concludeerden dat er geen bewijs was voor een causaal verband.

In een Zweeds onderzoek (Allebeck e.a. 1993) werd bij 229 cannabisgebruikende patiënten met schizofrenie (op basis van DSM-III-R-criteria; gerekruteerd uit een centraal medisch bestand) vastgesteld, dat 69% ten minste 1 jaar voor de psychotische symptomen al zware cannabisgebruiker was, terwijl 11% de eerste symptomen kreeg voordat cannabis werd gebruikt en nog eens 11% cannabis gebruikte in het jaar dat de diagnose schizofrenie werd vastgesteld. Op basis van deze tijdsrelatie concludeerden de onderzoekers, dat cannabisgebruik schizofrenie uitlokt. Vaak werden door het onderzochte cohort ook andere drugs gebruikt (alcohol 27-33%; stimulantia: 33-36%), waarvoor in dit onderzoek niet goed gecontroleerd werd. Ook voor prodromale symptomen kon niet goed worden gecontroleerd, omdat deze gegevens ontbraken in de medische bestanden.

Farrell e.a. (2002) onderzochten de relatie tussen druggebruik en schizofrenie in een representatieve steekproef van 503 gevangenen, waarvan er 48 (10%) een functionele psychose (en geen intoxicatie of 'afkickprobleem') hadden. Een hoog cannabisgebruik was geassocieerd met psychosen (gecorrigeerde OR 3,26; $p < 0,05$), maar dit was minder sterk dan voor hoog cocaïnegebruik (gecorrigeerde OR 7,11; $p < 0,001$). Opmerkelijk is, dat matig cannabisgebruik (meer dan 100 keer ooit gebruikt, maar niet verslaafd) negatief geassocieerd was met psychosen (gecorrigeerde OR 0,46; $p < 0,06$). In dit onderzoek werden alle associaties gecontro-

leerd voor een groot aantal variabelen, zoals etniciteit, multidruggebruik, dakloosheid, tijdstip waarop voor het eerst drugs werden gebruikt, maar niet voor bijvoorbeeld sociaal-demografische gegevens, sociaal functioneren, ervaren stress, trauma, en bepaalde familieanamnese.

Ten slotte werd recent door Veen e.a. (2004) bij 97 mannelijke Nederlandse patiënten met schizofrenie ($N = 133$) aangetoond dat de cannabisgebruikers ten tijde van het zich manifesteren van de ziekte 6,9 jaar jonger waren dan de niet-gebruikers. De onderzochte groep bestond echter uit verschillende etniciteiten, er was sprake van polydruggebruik en er werd geen rekening gehouden met prodromale symptomen en familiale aanleg.

Prospectieve onderzoeken

In een klein prospectief onderzoek bij 100 jongeren met een ultrahoog risico van psychosen – 'aanwezigheid van onder de oppervlakte reeds aanwezige psychische symptomen' of 'het hebben van een eerstegraads familielid met een psychose' – bleek dat 32% inderdaad een psychose ontwikkelde in het jaar volgend op de samenstelling van het cohort (Phillips e.a. 2002). Cannabisgebruik of verslaving in het jaar voorafgaand aan de psychose was echter niet geassocieerd met de ontwikkeling van een psychose. De waarde van deze waarneming is echter betrekkelijk, omdat maar 22 personen cannabis gebruikten en de onderzoeksduur erg kort was.

Onlangs zijn er 3 grote prospectieve onderzoeken gepubliceerd. Het eerste 3-jaars-follow-up onderzoek naar door cannabis geïnduceerde psychosen werd in Nederland uitgevoerd bij 4045 psychose-vrije controlepersonen en 59 psychotici, waarbij de omvang van het cannabisgebruik werd bepaald aan het begin van het onderzoek en 1 en 3 jaar na dato (Van Os e.a. 2002). Cannabisgebruik bij de beginmeting bleek in dit onderzoek een goede voorspeller te zijn voor zowel het ontstaan van psychotische symptomen in de follow-upperiode (gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, etniciteit,

burgerlijke staat, opleidingsniveau, woonomgeving en ervaring met discriminatie) met een gecorrigeerde OR van 2,8 (95%-BI 1,2-6,5), als voor de ernst van de psychotische symptomen (gecorrigeerde OR 24,2; 95%-BI 5,4-107,5) en het klinisch oordeel dat hulp voor de symptomen noodzakelijk is (gecorrigeerde OR 12,0; 95%-BI 2,2-64,3). Trendanalyse gaf een dosisafhankelijkheid aan, wat een aanwijzing is voor een mogelijk causaal verband. Cannabisgebruik had bij de psychotische patiënten een duidelijk negatief effect: 55% meer kans op een psychose. Bij de controlepersonen was kans op een psychose dan veel kleiner (2,2% meer kans), maar wel significant. De aantallen in dit onderzoek zijn echter vrij klein, wat ook de grote BI's verklaart, en er werd slechts voor een klein deel van de mogelijke confounders (inclusief gebruik van andere drugs) gecontroleerd. Er werd bijvoorbeeld niet gecontroleerd voor verstoord gedrag tijdens de jeugd, aanwezigheid van psychiatrische stoornissen binnen de familie, relationele en sociaal-integratieve interacties en persoonlijke sensibeleiteit. Bovendien vond de follow-up al na 3 jaar plaats, wat erg snel is, en werd druggebruik gemeten via zelfrapportage (geen urinebepaling). Desondanks schatten de onderzoekers op basis van de prospectieve data van de psychose-vrije personen, dat 5% van de Nederlandse schizofrene jongeren de ziekte te danken heeft aan het roken van cannabis.

Kort daarna werd deze conclusie bevestigd door het 15-jarige prospectieve cohortonderzoek bij 759 adolescenten (Arseneault e.a. 2002), waarbij een associatie werd gevonden tussen het cannabisgebruik tijdens de adolescentie en schizofrenie en depressieve symptomen op volwassen leeftijd. Bij dit onderzoek werd informatie verzameld over psychotische symptomen op 11-jarige leeftijd en zelfgerapporteerd druggebruik op 15- en 18-jarige leeftijd, terwijl de eventuele psychiatrische symptomen uiteindelijk op 26-jarige leeftijd werden bepaald. Er werd gecontroleerd voor de sociaal-economische status van de familie. De steekproef bestond uit 494 (65,1%) niet-geëxponeerden ('nooit' of 'hoogstens 1 of 2 keer' gebruik van cannabis) en 265 (34,9%) geëxponeerden. Van de geëxponeerden

meldden er 236, dat zij op 18-jarige leeftijd '3 of meer keren' cannabis hadden gebruikt, en 29 (3,8%) dat zij reeds op 15-jarige leeftijd cannabis gebruikten. Regressieanalyse toonde aan dat de kinderen, die op 15- en 18-jarige leeftijd al cannabis gebruikten, op 26-jarige leeftijd meer 'schizofrene symptomen' (maar geen schizofrenie) hadden dan de controles. Begon men op 15-jarige leeftijd met cannabis, dan hadden deze kinderen een viervoudige kans om later een schizofrene stoornis te krijgen (RR 4,0; 95%-BI 1,1-18,2). Werd 3 jaar later met het cannabisgebruik gestart, dan was de kans nog wel verhoogd, maar niet meer significant (RR 1,7; 95%-BI 0,7-4,1). Na controle voor psychotische symptomen op 11-jarige leeftijd verdween het effect, dat bij de 15-jarige starters was gezien. Dergelijke verschuivingen in resultaat geven eens te meer aan hoe moeilijk het causale verband te leggen is en dat men goed moet controleren voor premorbide factoren.

Ten slotte onderzochten Fergusson e.a. (2003) de relatie tussen cannabisgebruik en schizofrenie bij een geboortecohort van 1011 kinderen. De aanwezigheid van psychiatrische symptomen, die op 21-jarige leeftijd met de Symptom Checklist 90 (SCL-90) werden gemeten, was geassocieerd met cannabisafhankelijkheid volgens de DSM-IV op 18-jarige leeftijd (incidence rate van 2,3). De gebruikte vragenlijst met slechts 10 vragen over psychosegerelateerde symptomen is kort, zodat de waarde voor de diagnose schizofrenie uiterst beperkt is. Bovendien is – zoals de auteurs zelf ook aangeven – de temporele volgorde van het ontstaan van de cannabisafhankelijkheid en de psychosegerelateerde symptomen onzeker, omdat pas op 18-jarige leeftijd de eerste meting werd verricht. Daarom is niet uit te sluiten, dat de psychotische symptomen de oorzaak zijn van het cannabisgebruik. Voordeel van dit onderzoek was wel dat naast een uitgebreide reeks sociale kenmerken, gezins- en persoonskenmerken ook de premorbide psychotische kenmerken bekend waren, zodat daarvoor gecorrigeerd kon worden. Na correctie daalde de incidence rate van 2,3 naar 1,8 (95%-BI 1,2-2,6; $p < 0,005$).

Prevalentie van cannabisgebruik en schizofrenie

Dat er in de afgelopen twee decennia geen vergelijkbare toename is waargenomen in de prevalenties en incidenties van cannabisgebruik en van schizofrenie, geeft geen ondersteuning voor een causaal verband tussen cannabisgebruik en schizofrenie.

De *lifetime*-prevalentie van cannabisgebruik varieert van 10% in Finland tot 20-25% in andere Europese landen, zoals Nederland en het Verenigd Koninkrijk (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) 2003). De laatste cijfers in een Brits onderzoek spreken van een *lifetime*-prevalentie van cannabisgebruik van 27% onder volwassenen en van 12-27% onder adolescenten. Het cannabisgebruik in het laatste jaar is echter een betere maat voor de omvang van het druggebruik en bedraagt in de Europese Unie 10 tot 18% (EMCDDA 2003).

De prevalentie van schizofrenie ligt veel lager (gemiddeld 0,2-2% met een jaarlijkse incidentie van 0,2%). Een internationaal onderzoek gaf een jaarlijkse incidentie van 0,23 per 1000 personen (Varma e.a. 1997a). In een representatieve Nederlandse steekproef van 7000 personen (Bijl e.a. 1998; Bijl e.a. 1997) lag de prevalentie van schizofrenie en andere non-affectieve psychotische stoornissen op 0,4%. Bij 90% van de patiënten met schizofrenie heeft de ziekte zich al voor hun 30ste levensjaar geopenbaard. Opmerkelijk is dat verschillende onderzoeken wezen op een afname in de prevalentie van schizofrenie van 40-50% gedurende de afgelopen 15 jaar (Der e.a. 1990; Eagles e.a. 1988; Munk-Jorgensen & Jorgensen 1986). Anderen (Kendell e.a. 1993; Osby e.a. 2001) meldden een jaarlijkse afname van schizofrenie van 1,3 - 1,9% en schreven dit toe aan een veranderde wijze van diagnosticeren. Al met al zijn er geen sterke aanwijzingen uit dit soort onderzoek dat het toegenomen cannabisgebruik sinds de zestiger jaren heeft geleid tot een toename in schizofrenie, een bevinding die moeilijk te rijmen is met de conclusies van Van Os e.a. (2002) en Zammit e.a. (2002), dat respectievelijk 5 en 13% van alle gevallen van schi-

zofrenie het directe gevolg zouden zijn van cannabisgebruik.

De associatie verklaard

Voorstanders van de theorie dat cannabisgebruik schizofrenie in kwetsbare individuen uitlokt, refereren vaak aan de lagere leeftijd waarop bij cannabisgebruikers de eerste psychotische symptomen optreden en aan het feit dat patiënten met schizofrenie minder negatieve symptomen hebben en beter reageren op de behandeling als zij afzien van verder cannabisgebruik.

Een aantal goed gecontroleerde retrospectieve en prospectieve onderzoeken ondersteunen de hypothese, dat cannabisgebruik exacerbaties geeft van schizofreniesymptomen (Linszen e.a. 1994). Ook in biologisch opzicht is deze hypothese plausibel, omdat cannabinoïden bijvoorbeeld de neuronale afgifte van dopamine stimuleren. De associatie tussen cannabisgebruik en de uitlokking van schizofrenie kan echter ook schijn zijn. Cannabis lokt schizofrenie uit bij individuen die kwetsbaar zijn ten gevolge van een genetische aanleg voor schizofrenie of omdat zij een bepaalde persoonsstructuur hebben (bv. overgevoeligheid voor stress). Deze hypothese is conform het stress-diathesemodel van schizofrenie, waarin schizofrenie het resultaat is van een verhoging van de genetische diathesis door stressoren. Een direct bewijs hiervoor komt uit een onderzoek (McGuire e.a. 1995) dat bij zwaar cannabisgebruikende patiënten met schizofrenie aantoonde dat schizofrenie tienmaal vaker in hun familie voorkwam dan in de familie van psychotici die geen cannabis gebruiken. De relatie tussen cannabisgebruik en psychose is waarschijnlijk mede gebaseerd op verschillen in premorbide persoonlijkheidskenmerken, aangezien het aantal personen met schizotypische kenmerken, depressies en gedragsproblemen in de adolescentie onder de cannabisgebruikers hoog is (Williams e.a. 1996; Troisi e.a. 1998; Rey e.a. 2002).

Het is aannemelijk, dat het gebruik van cannabis juist het gevolg is (in plaats van de oorzaak)

van schizofrenie. Cannabis en andere drugs worden immers aangewend om de negatieve symptomen van schizofrenie, zoals lethargie en anhedonie te verlichten en de bijwerkingen van neuroleptica te onderdrukken.

Voor de normale populatie blijft het twijfelachtig of cannabisgebruik schizofrenie uitlokt die zonder cannabis niet zou zijn ontstaan. Indien het toch het geval is, lijkt het aannemelijk dat dit slechts voor een minderheid van de gevallen geldt. Immers, uit de onderzoeken met de Zweedse rekruten bleek dat het overgrote deel van de rekruten die cannabis hadden gebruikt, niet schizofreen werd en de meeste rekruten die schizofreen werden geen cannabis hadden gebruikt. Overtuigender nog is het argument dat schizofrenie slechts 1% van de populatie treft, terwijl de geschatte jaarprevalentie van cannabisgebruik in de populatie 10-18% is. En ondanks de sterke stijging van het cannabisgebruik in de 70-er en 80-er jaren onder jonge volwassenen in Australië en de vs, steeg de incidentie van schizofrenie in deze periode niet (Der e.a. 1990). Bovendien is cannabis tegenwoordig ongeveer 30 keer potenter dan 20-30 jaar geleden. Hoewel er wat discussie is over de interpretatie van de trends, is het duidelijk dat de incidentie van schizofrenie eerder gedaald of gelijk gebleven is dan gestegen (Hall & Solowij 1997).

CONCLUSIE

Het is duidelijk dat er een relatie bestaat tussen cannabisgebruik en psychosen, maar een causaal verband is tot op heden niet aangetoond. Het is bijvoorbeeld niet bekend of gebruikers mét en zonder psychische gezondheidsproblemen verschillen in de mate van cannabisconsumptie en of deze consumptie direct gerelateerd is aan de frequentie en aard van de symptomen. Resultaten van dergelijke onderzoeken zouden enig licht kunnen werpen op de causaliteit van het verband.

De genetische predispositie is duidelijk de belangrijkste factor: de psychiatrische morbiditeit is 3 tot 4 keer hoger bij eerstegraads familieleden van patiënten met schizofrenie dan bij controle-

personen (Varma e.a. 1997b). Daarnaast zijn er – afgezien van cannabisgebruik – nog vele andere risicofactoren van schizofrenie genoemd: virale infecties, een korte tijd van borstvoeding, behorend bij een lage sociale klasse, en psychische stress (46% van de patiënten met schizofrenie kampte kort voordat de schizofrenie zich manifesteerde met stress).

In feite is allang duidelijk dat de etiologie van schizofrenie multifactorieel en multicausaal is met een aangeboren genetische belasting, die interacteert met risicodragende omgevingfactoren (Van Os & Marcelis 1998). Vandaar de conclusie dat cannabis geen schizofrenie induceert, althans niet in de normale populatie. Individuen met een familiale aanleg die cannabis gebruiken, hebben mogelijk wél een verhoogd risico om schizofrenie te krijgen. Daarnaast heeft cannabisgebruik mogelijk een negatief effect op het klinisch beloop van schizofrenie. Deze conclusie sluit nauw aan bij de recente evaluatie van de literatuur door Degenhardt & Hall (2002) en staat in schril contrast met de interpretaties van Van Os e.a. (2002) en van Smit e.a. (2003).

In deze analyse zijn de tekortkomingen van de gepubliceerde onderzoeken genoemd en is er gewezen op het ontbreken van een hogere incidentie van schizofrenie sinds het gebruik van cannabis in de wereld endemische vormen heeft aangenomen. Toch bepleit Van Os in de kranten en in het vakblad *PSY*, op basis van dezelfde literatuur, dat nu wel duidelijk is dat de coffeeshops in Nederland gesloten moeten worden en het Nederlands gedoogbeleid moet worden gestopt. Het sluiten van de coffeeshops echter brengt jongeren eerder in contact met het illegale drugcircuit en leidt tot criminalisering van jongeren, inclusief de jongeren met een verhoogde kans op het ontwikkelen van schizofrenie. Kortom, het lijkt verstandig om geen voorbarige conclusies te trekken, maar de gunstige en ongunstige effecten voor de volksgezondheid van maatregelen om het cannabisgebruik onder jongeren terug te dringen nauwgezet tegen elkaar af te wegen alvorens beleidswijzigingen door te voeren (Brink 2003; Hall e.a. 2001).

LITERATUUR

- Allebeck, P., Adamsson, C., Engstrom, A., e.a. (1993). Cannabis and schizophrenia: a longitudinal study of cases treated in Stockholm County. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 88, 21-24.
- Andreasson, S., Allebeck, P., Engstrom, A., e.a. (1987). Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet*, 2, 1483-1486.
- Arseneault, L., Cannon, M., Poulton, R., e.a. (2002). Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *British Medical Journal*, 325, 1212-1213.
- Bell, D.S. (1973). The experimental reproduction of amphetamine psychosis. *Archives of General Psychiatry*, 29, 35-40.
- Bijl, R.V., Ravelli, A., & van Zessen, G. (1998). Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 33, 587-595.
- Bijl, R.V., van Zessen, G., & Ravelli, A. (1997). Psychiatrische morbiditeit onder volwassenen in Nederland: het NEMESIS-onderzoek. II. Prevalentie van psychiatrische stoornissen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 141, 2453-2460.
- Brink, W. van den. (2003). Mogelijk is er een oorzakelijk verband tussen cannabisgebruik en schizofrenie. (Referaat). *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 147, 828-829.
- Degenhardt, L., & Hall, W. (2002). Cannabis and psychosis. *Current psychiatry reports*, 4, 191-196.
- Der, G., Gupta, S., & Murray, R.M. (1990). Is schizophrenia disappearing? *Lancet*, 335, 513-516.
- Eagles, J.M., Hunter, D., & McCance, C. (1988). Decline in the diagnosis of schizophrenia among first contacts with psychiatric services in north-east Scotland, 1969-1984. *British journal of psychiatry*, 152, 793-798.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2003). Website: <http://www.emcdda.org>.
- Farrell, M., Boys, A., Bebbington, P., e.a. (2002). Psychosis and drug dependence: results from a national survey of prisoners. *British journal of psychiatry*, 181, 393-398.
- Fergusson, D.M., Horwood, L.J., & Swain-Campbell, N.R. (2003). Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychological Medicine*, 33, 15-21.
- Gijsbers, A.J. (2002). Cannabis and Psychosis - data overlooked. (E-brief). <http://bmj.bmjournals.com/cgi/eletters/325/7374/1183#27422>.
- Hall, W., Degenhardt, L., & Linskey, M. (2001). The health and psychological effects of cannabis use. Monograph Series nr. 44. 2de druk. <http://www.health.gov.au/pubhlth/publicat/document/mono044.pdf>.
- Hall, W., & Solowij, N. (1997). Long-term cannabis use and mental health. *British journal of psychiatry*, 171, 107-108.
- Hambrecht, M., & Hafner, H. (1996). Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 40, 1155-1163.
- Kendell, R.E., Malcolm, D.E., & Adams, W. (1993). The problem of detecting changes in the incidence of schizophrenia. *British journal of psychiatry*, 162, 212-218.
- Kennedy, J.L., Giuffra, L.A., Moises, H.W., e.a. (1988). Evidence against linkage of schizophrenia to markers on chromosome 5 in a northern Swedish pedigree. *Nature*, 336, 167-170.
- Linszen, D.H., Dingemans, P.M., & Lenior, M.E. (1994). Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Archives of General Psychiatry*, 51, 273-279.
- McGuire, P.K., Jones, P., Harvey, I., e.a. (1995). Morbid risk of schizophrenia for relatives of patients with cannabis-associated psychosis. *Schizophrenia Research*, 15, 277-281.
- Munk-Jorgensen, P., & Jorgensen, P. (1986). Decreasing rates of first-admission diagnoses of schizophrenia among females in Denmark 1970-84. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 74, 379-383.
- Negrete, J.C. (1989). Cannabis and schizophrenia. *British journal of addiction*, 84, 349-351.
- Os, J. van, Bak, M., Hanssen, M., e.a. (2002). Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *American journal of epidemiology*, 156, 319-327.
- Os, J. van, & Marcelis, M. (1998). The ecogenetics of schizophrenia: a review. *Schizophrenia Research*, 32, 127-135.
- Osby, U., Hammar, N., Brandt, L., e.a. (2001). Time trends in first admissions for schizophrenia and paranoid psychosis in Stockholm County, Sweden. *Schizophrenia Research*, 47, 247-254.
- Phillips, L.J., Curry, C., Yung, A.R., e.a. (2002). Cannabis use is not associated with the development of psychosis in an 'ultra' high-risk group. *Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 36, 800-806.
- Rey, J.M., Sawyer, M.G., Raphael, B., e.a. (2002). Mental health of teenagers who use cannabis. Results of an Australian survey. *British journal of psychiatry*, 180, 216-221.
- Smit, F., Bolier, L., & Cuijpers, P. (2003). Cannabisgebruik waarschijnlijk oorzakelijke factor bij het ontstaan van latere schizofrenie. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 147, 2178-2183.
- Troisi, A., Pasini, A., Saracco, M., e.a. (1998). Psychiatric symptoms in male cannabis users not using other illicit drugs. *Addiction*, 93, 487-492.

- Varma, V.K., Wig, N.N., Phookun, H.R., e.a. (1997a). First-onset schizophrenia in the community: relationship of urbanization with onset, early manifestations and typology. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 96, 431-438.
- Varma, S.L., Zain, A.M., & Singh, S. (1997b). Psychiatric morbidity in the first-degree relatives of schizophrenic patients. *American journal of medical genetics*, 74, 7-11.
- Veen, N.D., Seltén, J.P., & van der Tweel, I., e.a. (2004). Cannabis use and age at onset of schizophrenia. *American journal of psychiatry*, 161, 501-506.
- Weiser, M., Reichenberg, A., Rabinowitz, J., e.a. (2003). Self-reported drug abuse in male adolescents with behavioral disturbances, and follow-up for future schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 54, 655-660.
- Williams, J.H., Wellman, N.A., & Rawlins, J.N. (1996). Cannabis use correlates with schizotypy in healthy people. *Addiction*, 91, 869-877.
- Zammit, S., Allebeck, P., Andreasson, S., e.a. (2002). Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *British Medical Journal*, 325, 1199.

AUTEURS

J.G.C. VAN AMSTERDAM is farmacoloog en is werkzaam bij het Laboratorium voor Toxicologie, Pathologie en Genetica, RIVM, te Bilthoven.

A. OPPERHUIZEN is toxicoloog en is werkzaam bij het Laboratorium voor Toxicologie, Pathologie en Genetica, RIVM, te Bilthoven.

W. VAN DEN BRINK is als hoogleraar Psychiatrie en Verslaving verbonden aan het Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam, en is directeur van het Amsterdam Institute for Addiction Research (AIAR), Academisch Medisch Centrum, te Amsterdam.

Correspondentieadres: dr. J.G.C. van Amsterdam, RIVM-TOX, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven. Telefoon: (030) 274.2888. Fax: (030) 2744446.

E-mail: JGC.van.Amsterdam@rivm.nl.

Geen strijdige belangen meegegeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 5-4-2004.

SUMMARY

Cannabis as a risk factor for schizophrenia – J.G.C. van Amsterdam, A. Opperhuizen, W. van den Brink –

BACKGROUND According to some recent reports in the literature, chronic use of cannabis induces schizophrenia. The first symptoms of schizophrenia often appear during adolescence, which is the time when youngsters often start experimenting with cannabis. Not surprisingly, therefore, some investigators see a clear link between the use of cannabis and the development of schizophrenia.

AIM To investigate whether there's a causal relationship between the use of cannabis and schizophrenia.

METHOD Medline was searched using WINSPIRRS and using as key words 'cannabis-', 'marijuana abuse-', in combination with 'schizophrenia-'; 'psychotic-disorders'; 'psychoses-substance-induced'.

RESULTS Although the available literature clearly indicates a link between schizophrenia and the use of cannabis there is no evidence of a causal relationship. There are so many confounding factors and investigations aimed at establishing a relationship will need to take these confounders into account. In all the recently reviewed studies that have attempted to correct for such confounders the strength of the observed relationship weakened and in some cases the relationship was no longer statistically significant. Finally, it is remarkable that the steep increase in the use of cannabis in the general population does not seem to have led to an increase in the incidence of schizophrenia. Presumably, in vulnerable subjects who use cannabis a schizophrenic episode will probably occur sooner and chronic or intense use of cannabis can negatively affect the course of schizophrenia. It is therefore advisable that youngsters with a family history of schizophrenia and patients with a schizophrenic disorder be discouraged from using cannabis.

CONCLUSION On the basis of these considerations it must be concluded that there is no conclusive evidence for a causal relationship between the use of cannabis and the development of schizophrenia and that evidence for such a relationship is unlikely to be produced in the future either. Furthermore, on the grounds of the data that are currently available there is no justification for the proposed closure of coffee shops.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 46(2004)8, 515-524]

KEY WORDS cannabis, psychosis, schizophrenia