

# Adolescentie, schizofrenie en drugs: interacterende kwetsbaarheid<sup>1</sup>

## Een hypothese

L. VAN NIMWEGEN, L. DE HAAN, N. VAN BEVEREN, W. VAN DEN  
BRINK, D. LINSZEN

**ACHTERGROND** Vele onderzoeken rapporteren een samenhang tussen druggebruik en schizofrenie. Beide ontstaan vaak in de adolescentie of tijdens de vroege volwassenheid.

**DOEL** Bespreken van neurobiologische en psychosociale ontwikkelingsfactoren in de adolescentie en de vroege volwassenheid die mogelijk bijdragen aan deze samenhang.

**METHODE** Literatuuronderzoek met behulp van PubMed, handboeken en referenties, met als zoektermen: 'adolescence', 'neurodevelopment', 'psychosis', 'schizophrenia', 'dopamine' en 'substance (ab)use'; zonder beperking van tijdsperiode.

**RESULTATEN** De adolescentie kent psychosociale uitdagingen en veranderingen in de hersenen die bij gepredisponeerde individuen de kans op zowel een psychose in het kader van schizofrenie als middelenmisbruik verhoogt. Een overmatig verloren gaan van dopaminerge verbindingen kan leiden tot mesocorticale hypofrontaliteit met anhedonie en dysforie; belangrijke risicofactoren voor middelenmisbruik. Mesocorticale hypofrontaliteit kan bijdragen aan hyperactiviteit van het mesolimbisch systeem welke samenhangt met psychotische symptomen. Voor het samen voorkomen en starten van schizofrenie en middelenmisbruik in de adolescentie en vroege volwassenheid werden geen andere neurobiologische verklaringen gevonden. Er is wel een mogelijke interactie van het GABA-glutamaatsysteem met de dopaminerge neurotransmissie.

**CONCLUSIE** Drugmisbruik en schizofrenie hebben een deels overlappende pathogenese en het samen voorkomen vraagt mede daarom om geïntegreerde behandeling. In de behandeling met antipsychotica moeten dysforie en anhedonie zoveel mogelijk worden vermeden, zowel voor het welbevinden en de therapietrouw van de patiënt als voor de preventie van (verergering van) middelenmisbruik.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 49(2007)3, 169-178]

**TREFWOORDEN** adolescentie, dopamine, druggebruik, neurale ontwikkeling, schizofrenie

Vele onderzoeken rapporteren een samenhang tussen druggebruik en schizofrenie. Beide aandoeningen ontstaan vaak in de adolescentie of tijdens de vroege volwassenheid (Andreasson e.a. 1987; Arseneault e.a. 2004; Dixon e.a. 1991; Longhurst e.a. 1997;

Mathers e.a. 1991; Rolfe e.a. 1993; Schneier & Siris 1987; Weiser e.a. 2003). In dit artikel wordt een (voornamelijk neurobiologische) hypothese besproken over wat adolescenten kwetsbaar maakt voor schizofrenie, waarom ze neigen tot druggebruik en -misbruik, en

hoe de samenhang tussen het ontstaan van schizofrenie en van druggebruik bij deze leeftijdsgroep verklaard zou kunnen worden. Het begrip anhedonie neemt in deze theorie een centrale plaats in, omdat dit verschijnsel bij beide aandoeningen prominent aanwezig is. Vanwege de frequentie van gebruik krijgt vooral cannabis aandacht.

## METHODE

Aan de hand van (combinaties van) de zoektermen 'adolescence', 'neurodevelopment' 'psychosis', 'schizophrenia' 'dopamine' en 'substance (ab)use' werden (zonder beperking van de tijdsperiode) in totaal 262 publicaties via PubMed gevonden. Tevens werd gebruikgemaakt van relevante literatuurverwijzingen in de gevonden publicaties en handboeken op het gebied van schizofrenie en middelenmisbruik. Er werden 83 referenties geselecteerd die een verklarende neurobiologische hypothese gaven (naar Chambers e.a. 2001) met als kernbegrippen dopamine, beloning, anhedonie, adolescentie en psychose. Modellen waarin de rol van andere neurotransmitters dan dopamine worden beschreven bleken niet voorhanden.

Dit artikel begint met een beschrijving van de relatie tussen adolescentie, anhedonie en schizofrenie en bespreekt vervolgens de relatie tussen adolescentie, anhedonie en middelenmisbruik. Ten slotte wordt de bestaande kennis over de interactie tussen adolescentie, anhedonie, cannabisgebruik en schizofrenie samengevat.

## RESULTATEN

### *Interacterende kwetsbaarheid 1: adolescentie, anhedonie en schizofrenie*

**Epidemiologie** Een eerste psychotische episode bij schizofrenie openbaart zich meestal in de adolescentie of de vroege volwassenheid (Häfner 2003). Bij mannen ontstaat een eerste psychose meestal op een leeftijd tussen de 15 en 25 jaar, bij vrouwen meestal op een leeftijd tussen de 15 en 29 jaar (Hambrecht & Häfner 1997).

**Psychosociale aspecten** Adolescenten hebben vaker last van anhedonie dan kinderen en volwassenen (Larson e.a. 2002; Larson & Richards 1994) en ze hechten meestal een minder positieve betekenis aan stimuli die door kinderen en volwassenen wel als plezierig worden ervaren. Anhedonie is geassocieerd met een predispositie tot psychose (Gelber e.a. 2004; Katsanis e.a. 1990; Pailere-Martinot e.a. 2000).

In de adolescentie vindt de ontwikkeling tot een zelfstandig functionerend individu plaats. Bij het doormaken van een eerste psychose worden veel patiënten geconfronteerd met hospitalisatie, langdurige medische behandeling, gevoelens van rouw en stigmatisering. De meeste patiënten vertonen een stagnatie of teloorgang in de ontwikkeling van relatievorming, opleiding en werk.

**Neurobiologische aspecten** Bij schizofrenie is er sprake van disfunctionele connectiviteit tussen en binnen functionele hersensystemen (Brüne 2004), waarbij gebrekkige myelinisatie (Bartzikis 2002; Tkachev e.a. 2003) en verstoringen in de synaptische plasticiteit (Feinberg 1983) een oorzakelijke rol lijken te spelen. In de adolescentie, als myelinisatie en synaptische organisatie hun voltooiing moeten vinden, zou dit zich kunnen uiten in een eerste psychose (Akbarian e.a. 1996; Randall 1998). Disfunctionele connectiviteit zou volgens Feinberg (1983) kunnen ontstaan door een verstoorde vorm van selectie ('pruning' ofwel 'snoeien') van neuronale verbindingen tijdens de adolescentie.

Tijdens de normale ontwikkeling van de hersenen verdwijnen, vooral tijdens de adolescentie (Keshavan e.a. 1994), veel neuronale verbindingen die weinig gebruikt worden (Jeffery & Reid 1997; Weickert & Weinberger 1998): ongeveer 35% van de maximaal aanwezige synaptische dichtheid wordt geëlimineerd tijdens een normale ontwikkeling. Volgens sommige auteurs kunnen hogere percentages eliminatie leiden tot psychotische verschijnselen (Hoffman & McGlashan 1997; McGlashan & Hoffman 2000).

Het eerste proces dat van belang is bij het ont-

staan van schizofrenie zou dus kunnen bestaan uit een structurele overreductie van connectiviteit, die kan leiden tot hypofrontaliteit met als klinische uitingen versterkte anhedonie en dysforie. Het tweede proces in dit model is neuromodulator (dopaminerg) van aard en betreft een verandering van de exciteerbaarheid van alle neuronen. Het veronderstelde mechanisme is als volgt: wanneer het mesocorticale dopaminesysteem niet intact is en de dopamineaanvoer vanuit het ventrale tegmentum naar de prefrontale cortex verstoord raakt, kan dit leiden tot cognitieve defecten in taal- en aandachtsgerelateerde taken (Cohen & Servan-Schreiber 1992). Een verminderde dopamineaanvoer naar het onderdeel van de prefrontale cortex dat betrokken is bij het affect en motivatie (gyrus cingularis anterior) kan leiden tot anhedonie (Volkow e.a. 2002). Deze defecten in de prefrontale cortex kunnen op hun beurt door onvoldoende dopaminerg gereguleerde inhibitie van de terugkoppeling leiden tot een hyperdopaminerge toestand van het limbisch systeem.

Dopamine wordt een belangrijke rol toebedacht in het toekennen van betekenis aan interne representaties van gebeurtenissen in de omgeving. Een hyperdopaminerge toestand in het mesolimbisch systeem leidt tot een verstoorde betekenisgeving (De Haan & Kapur 2003). Hallucinaties zijn volgens deze hypothese een gevolg van verhoogde betekenisstoekenning aan interne representaties, en wanen zouden worden geconstrueerd om afwijkende ervaringen te kunnen plaatsen. De eerder genoemde hypofrontaliteit en vooral de stoornissen in de orbitofrontale cortex (OFC) ten slotte, blijken samen te hangen met perseveraties van gedachten en obsessieve compulsieve stoornissen (Aouizerate e.a. 2004), en zouden wel eens betrokken kunnen zijn bij bepaalde kenmerken van schizofrenie, zoals het oncorrigeerbare karakter van de aanwezige wanen of de aanwezigheid van stereotypieën.

## *Interacterende kwetsbaarheid 2: adolescentie, anhedonie en druggebruik*

*Epidemiologie* Epidemiologisch onderzoek laat zien dat het experimenteren met verslavende middelen en het begin van verslavingsproblemen, net als het ontstaan van schizofrenie, vooral in de adolescentie en vroege volwassenheid plaatsvindt (Anthony & Helzer 1991; Chambers e.a. 2003; Grant 1997; Warner e.a. 1995). Bovendien voorspelt een vroeg begin van middelenmisbruik een ernstigere verslaving en meer morbiditeit (Anthony & Petronis 1995; Kandel e.a. 1992; Taioli & Wynder 1991).

*Psychosociale aspecten* Adolescenten vertonen meer sociaal gedrag, maar ook disproportioneel veel roekeloos en stimuluszoekend gedrag, in vergelijking met andere leeftijdsgroepen (Arnett 1992). Ook adolescente knaagdieren blijken dit gedrag te vertonen (Laviola e.a. 2003). Nieuwsgierigheid en impulsiviteit leiden ook tot het experimenteren met drugs, zonder de eventueel schadelijke gevolgen ervan te overzien (Li e.a. 2001; Saiz e.a. 2003; Stanton e.a. 2001). Naast primair stimuluszoekend gedrag kan ook anhedonie er toe leiden dat adolescenten gaan experimenteren met drugs (secundair stimuluszoekend gedrag). Door de bestaande anhedonie zijn deze adolescenten minder in staat om te genieten van normale positieve bekrachtigers en gaan ze op zoek naar sterkere beloningen die wel plezier, euforie of ten minste een verlichting van verveling en dysforie verschaffen.

*Neurobiologische aspecten* Drugmisbruik kan alleen ontstaan als het middel beschikbaar is en als de gebruiker de drug als plezierig of als belonend ervaart. Drugmisbruik is geassocieerd met een functioneel deel van het brein dat bekend staat als 'het beloningssysteem', dat samenhangt met het motivationele systeem. Anatomisch bestaat dit systeem uit dopaminerge projecties vanuit het ventrale tegmentum naar de nucleus accumbens (betrokken bij het verband tussen

motivatie en actie), de amygdala (emotioneel geheugen), de prefrontale cortex (waardering van de stimulus) en andere frontale structuren. Dit circuit is betrokken bij plezier en euforie in reactie op natuurlijke beloningen (bijvoorbeeld voedselname of seks) of in reactie op het gebruik van psychoactieve middelen. Het dopaminerge beloningssysteem kan door psychoactieve stoffen op een directe manier (bv. cocaïne) of op een indirecte manier (bv. cannabis) gestimuleerd worden (Ameri 1999; Wenger e.a. 2003).

De anticipatie op het effect van het gebruik van de drug, de 'craving' of hunkering, is een van de belangrijkste kenmerken van drugmisbruik en verslaving. Hierbij is sprake van een sterk verhoogde betekenis die door de gebruiker aan drugs en aan druggebruik wordt gegeven (Franken e.a. 2004); een fenomeen dat grote gelijkenis vertoont met de eerder genoemde ontregelde betekenisgeving bij schizofrenie. Bij deze hunkering speelt limbische activiteit tijdens herinneringen aan druggebruik een belangrijke rol (Childress e.a. 1999). Naast hunkering lijkt terugval in druggebruik vooral te worden veroorzaakt door impulsiviteit en suboptimale besluitvorming – typische kenmerken van de adolescentie (Chambers e.a. 2003).

Bij patiënten met een drugverslaving zijn de projecties van het beloningssysteem naar de prefrontale cortex en de gyrus cingularis anterior (mesolimbisch systeem) geactiveerd tijdens intoxicatie en hunkering, en geïnactiveerd tijdens onttrekking. De cognitieve en emotionele processen die hiermee samenhangen leiden tot een overwaardering van de betekenis die toegekend wordt aan drugs. Als onderdeel van het mesolimbisch systeem is ook de prefrontale cortex betrokken bij het dwangmatige gebruik van drugs en de hunkering ernaar (Goldstein & Volkow 2002).

Tijdens de adolescentie vinden er nog grote veranderingen plaats in dit gedeelte van het brein. De ontwikkelingsgebonden veranderingen in de dopaminerge tonus kunnen aanleiding geven tot hypodopaminerge activiteit in het mesolimbisch systeem (Arnett 1992). Dit resulteert in een subjek-

tief gevoel van anhedonie en dysforie (Blum e.a. 2000; Chambers e.a. 2003). Normale omgevingsstimuli lijken nauwelijks effect te hebben en alleen zeer heftige ervaringen (bv. bungeejumping) en psychoactieve stoffen leiden nog tot plezier of euforie (Blum e.a. 2000). Daarbij vertonen hypodopaminerge neuronen een verhoogde dopaminerge respons in reactie op farmacologische stimulatie. Dit betekent dat de positieve bekrachtiging van psychoactieve drugs groter is bij adolescenten dan bij volwassenen (Arnett 1992; Chefer e.a. 2003) en dat het brein van adolescenten gevoeliger is voor de effecten van drugs, en ook voor nicotine (Adriani e.a. 2003). Deze hypodopaminerge toestand wordt ook gevonden bij druggebruikers tijdens onttrekking aan drugs.

Dopaminerge disregulatie in de OFC zou de cognitieve rigiditeit en de motorische impulsiviteit van verslaafden kunnen verklaren.

#### *Interacterende kwetsbaarheid 3: adolescentie, cannabisgebruik, anhedonie en schizofrenie*

*Epidemiologische en klinische aspecten* De levensprevalentie van stoornissen in middelengebruik onder niet-opgenomen patiënten met schizofrenie is ongeveer 60%, met cannabis als meest misbruikte middel (Fowler e.a. 1998; Weiser e.a. 2003). Fors cannabismisbruik door patiënten met schizofrenie kan leiden tot meer positieve symptomen (Soyka e.a. 2001), meer psychotische recidieven (Linszen e.a. 1994), meer heropnames, langere duur van opnames, noodzaak tot hogere dosering van antipsychotica, slechte therapietrouw (Dixon 1999; Seibyl e.a. 1993) en een verhoogd suïciderisico (Gut-Fayand e.a. 2001). In crosssectioneel onderzoek werden deze effecten echter niet altijd gevonden (Addington & Duchak 1997; Duke e.a. 2001; Mueser e.a. 1990).

Over het samengaan van drug/cannabisgebruik en schizofrenie concludeerden Murray e.a. (2003) dat personen met een kwetsbaarheid voor psychiatrische aandoeningen meer risico lopen om cannabis te misbruiken dan de rest van de bevolking, maar ook dat fors gebruik van cannabis

een onafhankelijke risicofactor is voor het ontstaan van psychose. In een meta-analyse van onderzoeken die de associatie tussen psychose en het voorafgaande gebruik van cannabis berekenden, werd een odds ratio van 2,1 gevonden. (Henquet e.a. 2005).

*Psychosociale aspecten* Volgens de zelfmedicatiehypothese gebruiken patiënten met schizofrenie middelen om negatieve symptomen als anhedonie en dysforie te verminderen (Mueser e.a. 1998). Een lage dosis cannabis lijkt inderdaad angst en depressie bij schizofrenie te verlichten (Dixon e.a. 1991; Linszen e.a. 1994). Werkloosheid of een gebrek aan activiteit verergert gevoelens van verveling en verhoogt de behoefte aan drugs. Ook persoonlijkheidstrekken zoals anhedonie, impulsiviteit en stimuluszoekend gedrag zijn geassocieerd met middelenmisbruik bij patiënten met schizofrenie (Arndt e.a. 1992; Dervaux e.a. 2001). Een hoog niveau aan stimuluszoekend gedrag zou daarbij een reactie kunnen zijn op anhedonie.

*Neurobiologische aspecten* Het actieve bestanddeel van cannabis, delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC), verhoogt de dopamineafgifte in de nucleus accumbens en prefrontale cortex via de stimulatie van het ventrale tegmentale gebied. Het gebruik van cannabis compenseert zo de hypodopaminerge neurotransmissie van adolescenten en patiënten met schizofrenie. Door het effect op het (mesolimbisch) beloningssysteem, zal drugmisbruik in de adolescentie op verschillende manieren interfereren met (de kwetsbaarheid voor) schizofrenie. Cannabisgebruik leidt tot een toename van dopaminerge activiteit in het striatum bij patiënten met schizofrenie (Voruganti e.a. 2001).

Psychostimulantia kunnen psychotische symptomen veroorzaken in zowel gezonde personen als in patiënten met schizofrenie (Ellison & Eison 1983; Lieberman e.a. 1990; Lillrank e.a. 1991; Sato e.a. 1992). De interactie tussen genetische kwetsbaarheid voor schizofrenie en de ontwikke-

ling van een psychose na het gebruik van cannabis, zou ook verklaard kunnen worden vanuit een polymorfisme van catechol-O-methyltransferasegen (Caspi e.a. 2005). Dit polymorfisme speelt een rol bij de eerder genoemde variatie in dopamineafbraak in de prefrontale cortex, en ondersteunt de hypothese dat dopamine een rol speelt in de neurobiologie van schizofrenie.

De neurale en motivationele veranderingen in de hippocampus en frontale cortex (Chambers e.a. 2001) zoals gezien bij schizofrenie, lijken op de veranderingen die optreden bij langdurig drugmisbruik. Bovendien lijkt een overmatige waarde die aan bepaalde interne en externe stimuli wordt gegeven zowel bij patiënten met schizofrenie als bij verslaafden voor te komen. In de eerste groep gaat het daarbij om hallucinaties en wanen, in de tweede groep om craving als reactie op interne en externe druggerelateerde cues. Neurobiologische functiestoornissen die optreden bij patiënten met schizofrenie lijken dus op die van verslaafde patiënten tijdens de onthouding van drugs.

## CONCLUSIE EN AANBEVELINGEN

In dit artikel is een hypothese besproken waarin de adolescentie gezien wordt als een periode waarin zowel de psychosociale ontwikkeling (anhedonie en stimuluszoekend gedrag) als daarmee samenhangende processen in het zich ontwikkelende brein (neuronale plasticiteit en veranderingen in dopaminerge modulatie) de risico's verhogen op het ontstaan van zowel schizofrenie als middelenmisbruik.

Een tekortkoming van dit overzicht is de focus op anhedonie, terwijl impulsiviteit en disinhibitie ook een rol spelen. Andere verklaringen zoals de zelfmedicatiehypothese of modellen met andere neurotransmittersystemen zoals glutamaat en gamma-aminoboterzuur (GABA) en hun interactie met het dopaminesysteem zijn hier evenmin uitgewerkt omdat over deze mogelijke factoren nauwelijks empirische literatuur bestaat.

De hypothese is waarschijnlijk niet specifiek voor schizofrenie want ook andere psychiatrische

aandoeningen, zoals stemmingsstoornissen en persoonlijkheidsstoornissen (Adriani & Laviola 2004), ontstaan vaak in de adolescentie, en ook deze stoornissen gaan vaak samen met middelenmisbruik en met afwijkingen in de dopaminerge neurotransmissie. Bovendien is de hier gepresenteerde hypothese deels gebaseerd op dierexperimenteel onderzoek. Het is niet zeker of alle genoemde bevindingen ook van toepassing zijn op mensen.

Op basis van de hier gepresenteerde gegevens is de conclusie dat er belangrijke overeenkomsten in hersenfunctiestoornissen bestaan tussen patiënten met schizofrenie en patiënten met een verslaving. Dopaminerg bepaalde anhedonie zou van belang kunnen zijn voor verder onderzoek naar de determinanten van de kwetsbaarheid voor verslaving en andere psychiatrische aandoeningen met een begin in de adolescentie. De samenhang tussen anhedonie, schizofrenie en drugverslaving zou verder onderzocht kunnen worden, bijvoorbeeld met beeldvormend onderzoek onder drugverslaafde patiënten met en zonder schizofrenie.

Het feit dat deze aandoeningen vaak samen gaan en elkaars prognose in negatieve zin beïnvloeden, maakt een geïntegreerde behandeling van schizofrenie en drugmisbruik gewenst en nodig. Psychotherapeutische interventies en psychoeducatie over drugmisbruik en de interactie met schizofrenie blijken effectief te zijn (Shaner e.a. 2003). Bij de behandeling met antipsychotica dient ook gelet te worden op anhedonie en dysforie als bijwerkingen. De mate van antagonisme van dopaminerge transmissie is relevant voor het subjectieve welbevinden, en neuroleptische dysforie is waarschijnlijk een gevolg van verminderde dopaminerge neurotransmissie. Een optimale dopamine-D<sub>2</sub>-receptorbezetting tussen 60 en 70%, met een hoger subjectief welbevinden, wordt al bereikt met lage doseringen antipsychotica (De Haan e.a. 2003; De Haan e.a. 2004). Dit is klinisch relevant aangezien het subjectieve welbevinden tijdens de behandeling met antipsychotica gerelateerd is aan therapietrouw en kwaliteit van leven.

In het kader van de genoemde hypothese en het optimaliseren van behandeling met antipsy-

chotica is verder onderzoek nodig naar het effect van antipsychotica op het subjectieve welbevinden en de craving naar drugs (Hutchison e.a. 2003; Naber 1998; Naber e.a. 2001; Naber e.a. 2005; Smelson e.a. 2002; Voruganti e.a. 2000). Als het subjectieve welbevinden tijdens het gebruik van antipsychotica hoog is, kan men een verminderde hunkering naar drugs verwachten (Awad & Voruganti 2004). Of antipsychotica hierin van elkaar verschillen dient onderzocht te worden in gerandomiseerd dubbelblind onderzoek.

#### NOOT

1 Dit artikel is een vertaalde versie van: Nimwegen, L. van, de Haan, L., van Beveren, N., van den Brink, W., & Linszen, D. (2005).

Adolescence, schizophrenia and drug abuse: a window of vulnerability. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 427, 35-42; en wordt met toestemming gepubliceerd.

#### LITERATUUR

- Addington, J., & Duchak, V. (1997). Reasons for substance use in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 96, 329-333.
- Adriani, W., & Laviola, G. (2004). Windows of vulnerability to psychopathology and therapeutic strategy in the adolescent rodent model. *Behavioural Pharmacology*, 15, 341-352.
- Adriani, W., Spijker, S., Deroche-Gamonet, V., e.a. (2003). Evidence for enhanced neurobehavioral vulnerability to nicotine during periadolescence in rats. *The Journal of Neuroscience*, 23, 4712-4716.
- Akbarian, S., Kim, J.J., Potkin, S.G., e.a. (1996). Maldistribution of interstitial neurons in prefrontal white matter of the brains of schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, 53, 425-436.
- Ameri, A. (1999). The effects of cannabinoids on the brain. *Progress in Neurobiology*, 58, 315-348.
- Andreasson, S., Allebeck, P., Engstrom, A., e.a. (1987). Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet*, 2, 1483-1486.
- Anthony, J., & Helzer, J. (1991). Syndromes of drug abuse and dependence, in psychiatric disorders in America: the epidemiological catchment area study. In L.N. Robins & D.A. Regier (Red.), *Psychiatric Disorders in America* (pp. 116-154). New York: Free Press.
- Anthony, J.C., & Petronis, K.R. (1995). Early-onset drug use and risk of later drug problems. *Drug and Alcohol Dependence*, 40, 9-15.
- Aouizerate, B., Guehl, D., Cuny, E., e.a. (2004). Pathophysiology of

- obsessive-compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. *Progress in Neurobiology*, 72, 195-221.
- Arndt, S., Tyrrell, G., Flaum, M., e.a. (1992). Comorbidity of substance abuse and schizophrenia: the role of pre-morbid adjustment. *Psychological Medicine*, 22, 379-388.
- Arnett, J. (1992). Reckless behavior in adolescence: a developmental perspective. *Development Review*, 12, 339-373.
- Arseneault, L., Cannon, M., Poulton, R., e.a. (2004). Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *British Medical Journal*, 325, 1212-1213.
- Awad, A.G., & Voruganti, L.N. (2004). New antipsychotics, compliance, quality of life, and subjective tolerability--are patients better off? *Canadian Journal of Psychiatry*, 49, 297-301.
- Bartzokis, G. (2002). Schizophrenia: breakdown in the well-regulated lifelong process of brain development and maturation. *Neuropsychopharmacology*, 27, 672-683.
- Blum, K., Braverman, E.R., Holder, J.M., e.a. (2000). Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. *Journal of Psychoactive Drugs*, 32(Suppl. i-iv), 1-112.
- Brüne, M. (2004). Schizophrenia-an evolutionary enigma? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 28, 41-53.
- Caspi, A., Moffitt, T.E., Cannon, M., e.a. (2005). 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. *Biological Psychiatry*, 57, 1117-1127.
- Chambers, R.A., Krystal, J.H., & Self, D.W. (2001). A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 50, 71-83.
- Chambers, R.A., Taylor, J.R., & Potenza, M.N. (2003). Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: a critical period of addiction vulnerability. *The American Journal of Psychiatry*, 160, 1041-1052.
- Chefer, V.I., Zakharova, I., & Shippenberg, T.S. (2003). Enhanced responsiveness to novelty and cocaine is associated with decreased basal dopamine uptake and release in the nucleus accumbens: quantitative microdialysis in rats under transient conditions. *The Journal of Neuroscience*, 23, 3076-3084.
- Childress, A.R., Mozley, P.D., McElgin, W., e.a. (1999). Limbic activation during cue-induced cocaine craving. *The American Journal of Psychiatry*, 156, 11-18.
- Cohen, J.D., & Servan-Schreiber, D. (1992). Context, cortex, and dopamine: a connectionist approach to behavior and biology in schizophrenia. *Psychological Review*, 99, 45-77.
- Dervaux, A., Bayle, F.J., Laqueille, X., e.a. (2001). Is substance abuse in schizophrenia related to impulsivity, sensation seeking, or anhedonia? *The American Journal of Psychiatry*, 158, 492-494.
- Dixon, L. (1999). Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia: prevalence and impact on outcomes. *Schizophrenia Research*, 35 (Suppl.), S93-S100.
- Dixon, L., Haas, G., Weiden, P.J., e.a. (1991). Drug abuse in schizophrenic patients: clinical correlates and reasons for use. *The American Journal of Psychiatry*, 148, 224-230.
- Duke, P.J., Pantelis, C., McPhillips, M.A., e.a. (2001). Comorbid non-alcohol substance misuse among people with schizophrenia: epidemiological study in central London. *The British Journal of Psychiatry*, 179, 509-513.
- Ellison, G.D., & Eison, M.S. (1983). Continuous amphetamine intoxication: an animal model of the acute psychotic episode. *Psychological Medicine*, 13, 751-761.
- Feinberg, I. (1982-1983). Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *Journal of Psychiatric Research*, 17, 319-334.
- Fowler, I.L., Carr, V.J., Carter, N.T., e.a. (1998). Patterns of current and lifetime substance use in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 24, 443-455.
- Franken, I.H., Hendriks, V.M., Stam, C.J., e.a. (2004). A role for dopamine in the processing of drug cues in heroin dependent patients. *European Neuropsychopharmacology*, 14, 503-508.
- Gelber, E.I., Kohler, C.G., Bilker, W.B., e.a. (2004). Symptom and demographic profiles in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 67, 185-194.
- Goldstein, R.Z., & Volkow, N.D. (2002). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *The American Journal of Psychiatry*, 159, 1642-1652.
- Grant, B.F. (1997). Prevalence and correlates of alcohol use and DSM-IV alcohol dependence in the United States: results of the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey. *Journal of Studies on Alcohol*, 58, 464-473.
- Gut-Fayand, A., Dervaux, A., Olie, J.P., e.a. (2001). Substance abuse and suicidality in schizophrenia: a common risk factor linked to impulsivity. *Psychiatry Research*, 102, 65-72.
- Haan, L. de, van Bruggen, M., Lavalaye, J., e.a. (2003). Subjective experience and D2 receptor occupancy on patients with recent-onset schizophrenia treated with low-dose olanzapine or haloperidol: a randomized double-blind study. *The American Journal of Psychiatry*, 160, 303-309.

- Haan, L. de, & Kapur, S. (2003). Dopamine, importantie en psychose; een theorie. *Maandblad Geestelijke volksgezondheid*, 3, 228-235.
- Haan, L. de, Lavalay, J., van Bruggen, M., e.a. (2004). Subjective experience and dopamine D2 receptor occupancy in patients treated with antipsychotics: clinical implications. *Canadian Journal of Psychiatry*, 49, 290-296.
- Häfner, H. (2003). Prodrome, onset and early course of schizophrenia. In R. Murray, P. Jones, E. Susser e.a. (Red.), *The Epidemiology of Schizophrenia* (pp. 124-148). Cambridge: Cambridge University Press.
- Hambrecht, M., & Häfner, H. (1997). Sensitivity and specificity of relatives' reports on the early course of schizophrenia. *Psychopathology*, 30, 12-19.
- Henquet, C., Murray, R., Linszen, D., e.a. (2005). The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophrenia Bulletin*, 31, 608-612.
- Hoffman, R.E., & McGlashan, T.H. (1997). Synaptic elimination, neurodevelopment, and the mechanism of hallucinated 'voices' in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 154, 1683-1689.
- Hutchison, K.E., Wooden, A., Swift, R.M., e.a. (2003). Olanzapine reduces craving for alcohol: a DRD4 VNTR polymorphism by pharmacotherapy interaction. *Neuropsychopharmacology*, 28, 1882-1888.
- Jeffery, K.J., & Reid, I.C. (1997). Modifiable neuronal connections: an overview for psychiatrists. *The American Journal of Psychiatry*, 154, 156-164.
- Kandel, D.B., Yamaguchi, K., & Chen, K. (1992). Stages of progression in drug involvement from adolescence to adulthood: further evidence for the gateway theory. *Journal of Studies on Alcohol*, 53, 447-457.
- Katsanis, J., Iacono, W.G., & Beiser, M. (1990). Anhedonia and perceptual aberration in first-episode psychiatric patients and their relatives. *Journal of Abnormal Psychology*, 99, 202-206.
- Keshavan, M.S., Anderson, S., & Pettegrew, J.W. (1994). Is schizophrenia due to excessive synaptic pruning in the prefrontal cortex? The Feinberg hypothesis revisited. *Journal of Psychiatric Research*, 28, 239-265.
- Larson, R.W., Moneta, G., Richards, M.H., e.a. (2002). Continuity, stability, and change in daily emotional experience across adolescence. *Child Development*, 73, 1151-1165.
- Larson, R., & Richards, M. (1994). *Divergent realities: the emotional lives of mothers, fathers and adolescents*. New York: Basic books.
- Laviola, G., Macri, S., Morley-Fletcher, S., e.a. (2003). Risk-taking behavior in adolescent mice: psychobiological determinants and early epigenetic influence. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27, 19-31.
- Li, X., Stanton, B., Cottrell, L., e.a. (2001). Patterns of initiation of sex and drug-related activities among urban low-income African-American adolescents. *The Journal of Adolescent Health*, 28, 46-54.
- Lieberman, J.A., Kinon, B.J., & Loebel, A.D. (1990). Dopaminergic mechanisms in idiopathic and drug-induced psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 16, 97-110.
- Lillrank, S.M., Oja, S.S., Saransaari, P., e.a. (1991). Animal models of amphetamine psychosis: neurotransmitter release from rat brain slices. *The International Journal of Neuroscience*, 60, 1-15.
- Linszen, D.H., Dingemans, P.M., Lenior, M.E., e.a. (1994). Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Archives of General Psychiatry*, 51, 273-279.
- Longhurst, J.G., Boutros, N.N., & Bowers, M.B. (1997). Cannabis-induced chronic psychosis: an underacknowledged disorder? *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 31, 304-305.
- Mathers, D.C., Ghodse, A.H., Caan, A.W., e.a. (1991). Cannabis use in a large sample of acute psychiatric admissions. *British Journal of Addiction*, 86, 779-784.
- McGlashan, T.H., & Hoffman, R.E. (2000). Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity. *Archives of General Psychiatry*, 57, 637-648.
- Mueser, K.T., Drake, R.E., Wallach, M.A., e.a. (1998). Dual diagnosis: a review of etiological theories. *Addictive Behaviors*, 23, 717-734.
- Mueser, K.T., Yarnold, P.R., Levinson, D.F., e.a. (1990). Prevalence of substance abuse in schizophrenia: demographic and clinical correlates. *Schizophrenia Bulletin*, 16, 31-56.
- Murray, R., Grech, A., Philips, P., e.a. (2003). What is the relationship between substance abuse and schizophrenia? In R. Murray, P. Jones, E. Susser e.a. (Red.), *The epidemiology of schizophrenia* (pp. 317-343), Cambridge: Cambridge University Press.
- Naber, D. (1998). Subjective experiences of schizophrenic patients treated with antipsychotic medication. *International Clinical Psychopharmacology*, 13, 41-45.
- Naber, D., Riedel, M., Klimke, A., e.a. (2005). Randomized double blind comparison of olanzapine vs. clozapine on subjective well-being and clinical outcome in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 11, 106-115.
- Naber, D., Moritz, S., Lambert, M., e.a. (2001). Improvement of schizophrenic patients' subjective well-being under atypical antipsychotic drugs. *Schizophrenia Research*, 50, 79-88.
- Pallere-Martinet, M.L., Aubin, F., Martinot, J.L., e.a. (2000). A prognostic study of clinical dimensions in adolescent-onset psychoses.



- Schizophrenia Bulletin, 26, 789-799.
- Randall, P.L. (1998). Schizophrenia as a consequence of brain evolution. *Schizophrenia Research*, 30, 143-148.
- Rolfe, M., Tang, C.M., Sabally, S., e.a. (1993). Psychosis and cannabis use in The Gambia. A case-control study. *The British Journal of Psychiatry*, 163, 798-801.
- Saiz, P.A., G-Portilla, M.P., Paredes, B., e.a. (2003). Use of cocaine by secondary school students in northern Spain. *European Addiction Research*, 9, 138-143.
- Sato, M., Numachi, Y., & Hamamura, T. (1992). Relapse of paranoid psychotic state in methamphetamine model of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 18, 115-122.
- Schneider, F.R., & Siris, S.G. (1987). A review of psychoactive substance use and abuse in schizophrenia. Patterns of drug choice. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 175, 641-652.
- Schultz, W. (2001). Reward signaling by dopamine neurons. *The Neuroscientist*, 7, 293-302.
- Seibyl, J.P., Satel, S.L., Anthony, D., e.a. (1993). Effects of cocaine on hospital course in schizophrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 181, 31-37.
- Shaner, A., Eckman, T., Roberts, L.J., e.a. (2003). Feasibility of a skills training approach to reduce substance dependence among individuals with schizophrenia. *Psychiatric Services*, 54, 1287-1289.
- Smelson, D.A., Losonczy, M.F., Davis, C.W., e.a. (2002). Risperidone decreases craving and relapses in individuals with schizophrenia and cocaine dependence. *Canadian Journal of Psychiatry*, 47, 671-675.
- Soyka, M., Albus, M., Immler, B., e.a. (2001). Psychopathology in dual diagnosis and non-addicted schizophrenics--are there differences? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 251, 232-238.
- Stanton, B., Li, X., Cottrell, L., e.a. (2001). Early initiation of sex, drug-related risk behaviors, and sensation-seeking among urban, low-income African-American adolescents. *Journal of the National Medical Association*, 93, 129-138.
- Taioli, E., & Wynder, E.L. (1991). Effect of the age at which smoking begins on frequency of smoking in adulthood. *The New England Journal of Medicine*, 325, 968-969.
- Tkachev, D., Mimmack, M.L., Ryan, M.M. e.a. (2003). Oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. *Lancet*, 362, 798-805.
- Volkow, N.D., Fowler, J.S., Wang, G.J., e.a. (2002). Role of dopamine, the frontal cortex and memory circuits in drug addiction: insight from imaging studies. *Neurobiology of Learning and Memory*, 78, 610-624.
- Voruganti, L., Cortese, L., Oyewumi, L., e.a. (2000). Comparative evaluation of conventional and novel antipsychotic drugs with reference to their subjective tolerability, side-effect profile and impact on quality of life. *Schizophrenia Research*, 43, 135-145.
- Voruganti, L.N., Slomka, P., Zabel, P., e.a. (2001). Cannabis induced dopamine release: an in-vivo SPECT study. *Psychiatry Research*, 107, 173-177.
- Warner, L.A., Kessler, R.C., Hughes, M., e.a. (1995). Prevalence and correlates of drug use and dependence in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, 52, 219-229.
- Weickert, C.S., & Weinberger, D.R. (1998). A candidate molecule approach to defining developmental pathology in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 24, 303-316.
- 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.
- Wenger, T., Moldrich, G., & Furst, S. (2003). Neuromorphological background of cannabis addiction. *Brain Research Bulletin*, 61, 125-128.

AUTEURS

L. VAN NIMWEGEN is arts in opleiding tot psychiater in het Erasmus MC, afdeling Psychiatrie te Rotterdam.

L. DE HAAN is psychiater en werkzaam in het Academisch Medisch Centrum, afdeling psychiatrie van de Universiteit van Amsterdam te Amsterdam.

N. VAN BEVEREN is psychiater en werkzaam in het Erasmus Medisch Centrum, afdeling psychiatrie te Rotterdam.

W. VAN DEN BRINK is arts-epidemioloog en hoogleraar verslavingszorg en verbonden aan het Academisch Medisch Centrum, afdeling psychiatrie van de Universiteit van Amsterdam te Amsterdam en verbonden aan Amsterdam Institute for Addiction Research te Amsterdam.

D. LINSZEN is psychiater en werkzaam in het Academisch Medisch Centrum, afdeling psychiatrie van de Universiteit van Amsterdam te Amsterdam.

Correspondentieadres: Lonneke van Nimwegen, Erasmus MC, Afdeling Psychiatrie, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam. Tel.: (010) 4632349.

E-mail: lvannimwegen@erasmusmc.nl.

Strijdige belangen: Het promotieonderzoek van L. van Nimwegen was een investigator-initiated research, dat gesubsidieerd werd door Eli-Lilly.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 5-10-2006.

## SUMMARY

Adolescence, schizophrenia and drug abuse: interactive vulnerability. A hypothesis – L. van Nimwegen, L. de Haan, N. van Beveren, W. van den Brink, D. Linszen –

**BACKGROUND** Many studies have reported an interactive vulnerability between adolescence, schizophrenia and drug abuse.

**AIM** To discuss neurobiological and psychosocial developmental factors in adolescence and early adulthood which may contribute to this co-occurrence.

**METHOD** We studied the literature by means of PubMed, manuals and bibliographic references and used the search terms: ‘adolescence’, ‘neurodevelopment’, ‘psychosis’, ‘schizophrenia’, ‘dopamine’, ‘substance (ab)use’.

**RESULTS** Adolescence is a period of psychosocial challenges and changes in the brain which, in the case of predisposed persons, can increase the probability of the onset of both schizophrenia and substance abuse. The loss of exceptionally large numbers of dopaminergic neurons can lead to mesocortical hypofrontality combined with anhedonia and dysphoria, both of which are important risk factors for substance abuse. In turn, mesocortical hypofrontality can contribute to hyperactivity of the mesolimbic system, a condition associated with psychoses. We failed to find any other neurobiological explanations for the simultaneous occurrence of schizophrenia and substance abuse and for the fact that they both begin in adolescence and early adulthood. It should be noted, however, that there is a possible interaction between the GABA-glutamate and the dopaminergic neurotransmission.

**CONCLUSION** The partly overlapping pathogenesis and the simultaneous occurrence of drug abuse and schizophrenia call for integrated treatment. In treatment involving antipsychotics it is important to prevent the development of dysphoria and anhedonia which can adversely affect the patient’s well-being and treatment compliance and even increase drug abuse.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 49(2007)3, 169-178]

**KEY WORDS** adolescent, dopamine, drug usage, neuronal development, schizophrenia