



Cannabis und psychische Störungen

Deutsche Fachgesellschaft Psychose und Sucht

Kiel 2023

Thomas Schnell

Das
endogene
Cannabinoidsystem

ECS

(Mechoulam & Parker 2013)

- Netzwerk spezifischer Rezeptoren im Gehirn
 - ...die **körpereigene Cannabinoide** bilden (endogene Cannabinoide = EC)
 - ...an denen **Cannabinoide des Cannabis** andocken
- drei unterschiedliche Cannabinoid (CB)-Rezeptortypen bislang entdeckt
 - **CB1-Rezeptor im ZNS (insb Kleinhirn, Basalganglien, Hippokampus)**
 - CB2-Rezeptor auf Zellen des Immunsystems (reguliert Immunreaktion)
 - GPR 55 (CB3) (wenig erforscht)
- **ECS kein eigenes System** wie z.B. Serotonin- oder Dopaminsystem
- Sondern: CB1-Rezeptoren als „**Trittbrettfahrer**“ auf Nervenzellen des ...
 - **Glutamat-Systems** (das erregendste System im Gehirn) und
 - **GABA-Systems** (das hemmendste System im Gehirn).

Lokalisiert im ZNS auf **GABA** u **Glutamatneuronen** als **retrograde Messenger**:

- Endocannabinoide regulieren Hirnaktivität durch retrograde Beeinflussung von **GABA (hemmend)** und **Glutamat (aktivierend)**

“maintains homeostasis ... by preventing the development of excessive neuronal activity in the central nervous system“

Weitere Funktionen des ECS:

- Schmerz
- Entzündliche Prozesse
- Hunger
- Gedächtnisfunktionen, Konsolidierung (negativer) Erinnerungen
- Suchtprozesse

- ①
- Glutamat → erregendste Transmitter
- GABA → hemmendster Transmitter
- } **Homöostase** Hirnstoffwechsel
- 

- ② Glutamat und GABA regulieren **Pruningprozess (Apoptose)**

GABA-erge Neuronen initiieren Pruning

glutamaterge Neuronen regulieren dessen Intensität

Interessant spezifisch für Schizophrenie

Metapher des Wächters / Türstehers (Schnell 2014):

- Stabiler Hirnstoffwechsel → ECS muss nicht eingreifen
 - „Club mit braven Gästen braucht keinen Türsteher“
- Vulnerabler Hirnstoffwechsel benötigt funktionierendes ECS
 - „Club mit randalierenden Gästen aber schon“

① Cannabis, ECS und Homöostase im Hirn

Hildegard von Bingen (12.Jahrhundert) über Cannabis

„Sein Same enthält Heilkraft und er ist für gesunde Menschen heilsam zu essen (...). Aber wer im Kopfe krank ist und ein leeres Gehirn hat und Hanf isst, dem bereitet dies leicht etwas Schmerz im Kopf. Aber dem gesunden Kopf und dem vollen Gehirn schadet er nicht.“



(hörte übrigens Stimmen...)

- Exogene Cannabinoide überschwemmen das ECS nach Konsum von Cannabis
- Funktionsfähigkeit des ECS nach Konsum über mehrere Tage beeinträchtigt
- „gesunder Kopf“ (Gehirn in Homöostase) benötigt keinen „Wächter“ ?
- Vulnerable Menschen benötigen funktionierendes ECS

„Sein Same enthält Heilkraft und er ist für gesunde Menschen heilsam zu essen (...). Aber wer im Kopfe krank ist und ein leeres Gehirn hat und Hanf isst, dem bereitet dies leicht etwas Schmerz im Kopf. Aber dem gesunden Kopf und dem vollen Gehirn schadet er nicht.“

CAVE: Spezifisch für Schizophrenie ? :

Gilt für psychische Störungen im Allgemeinen, d.h. unspezifisch.

Erklärt nicht nur F2-Risiko, sondern jede psychische Störung, die einen gestörten Hirnstoffwechsel als Korrelat aufweist (d.h. alle!)

Charakteristika von Cannabis

CANNABINOIDE

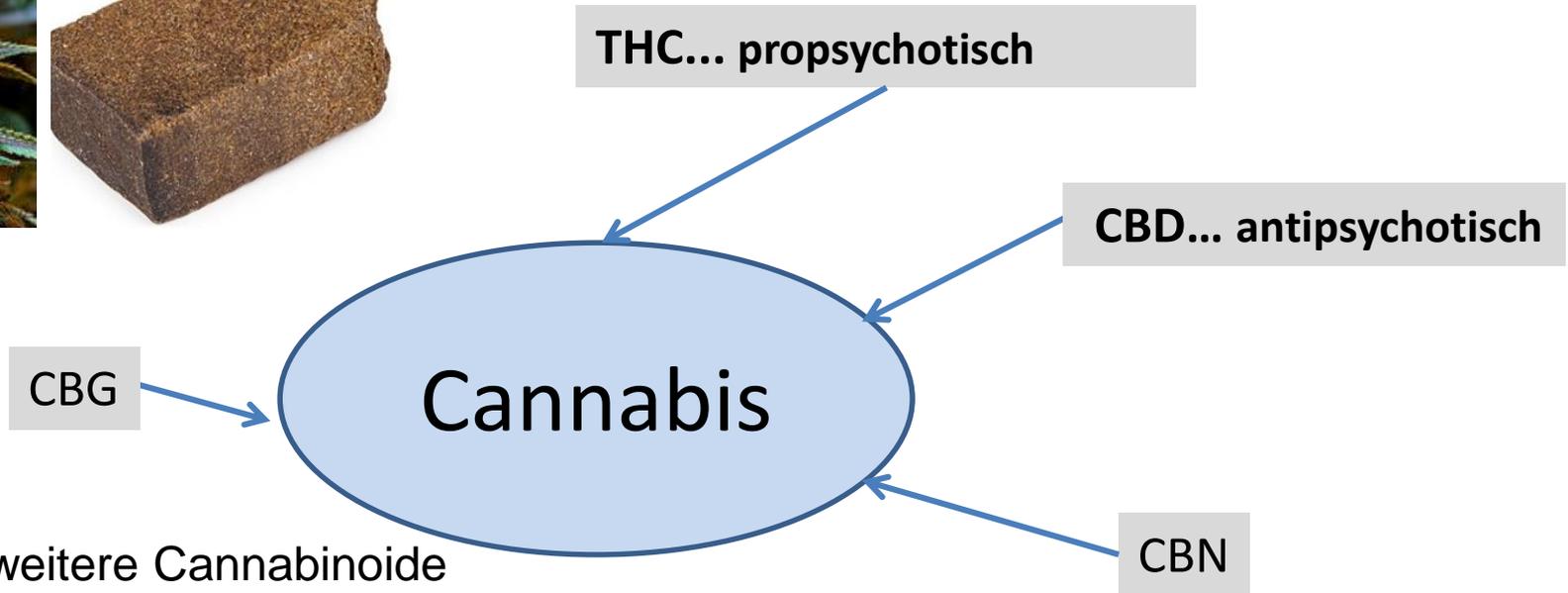
Phytocannabinoide

Synthetische Cannabinoide

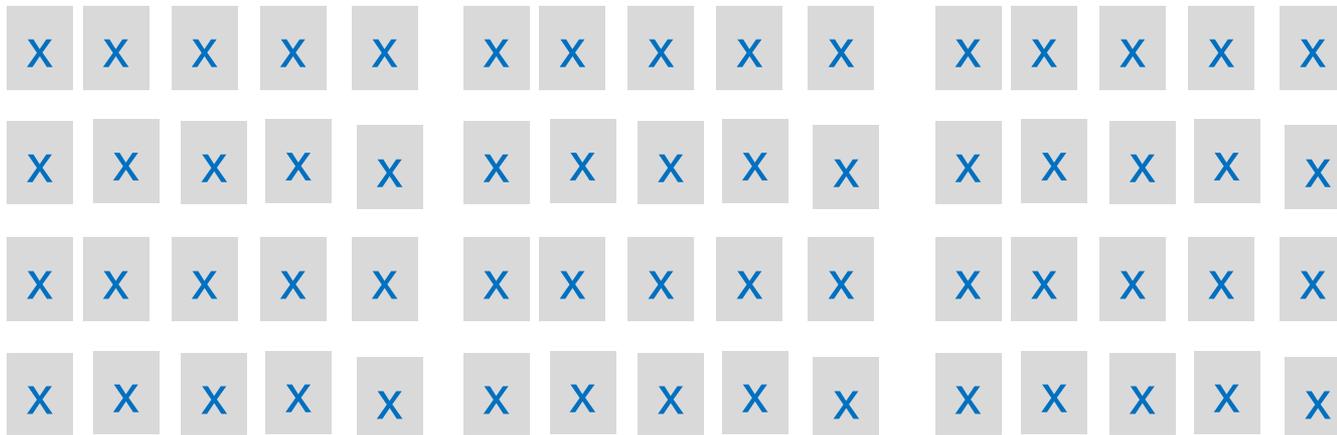
Endocannabinoide



Pharmakologische Effekte von Cannabis



plus ca. 60 weitere Cannabinoide



	Phytocann.	Endocann.	Synthetisch
CB1-Agonisten	THC	Anandamid 2-AG	Nabilone
CB1-Antagonisten			Rimonabant
Geringe direkte CB1-Affinität	CBD		

ECS=Endocannabinoides System

THC:

- Rauschwirkung; partieller Agonist CB1 aber auch CB2

CBD:

- Anti-inflammatorische Wirkung / Neuroprotektiv / Regulation Immunsystem / Anxiolytisch / Antiepileptisch
- Geringe direkte Affinität zu CB1 und 2 / Agonist von 5 HT1A (Serotonin)
(Pertwee 2008)
- Antagonist von CB1 u 2-Agonisten (daher Reduktion von THC-Effekten?)
 - ABER bei hoher Dosis CBD: ↑ Metabolism. von FAAH (fatty acid amide hydrolase)
 - FAAH deactivates Anandamid (CB1-Agonist Anandamid)
 - Fazit: **Indirekte Aktivierung des ECS**

(Elms et al. 2019)

- Bisher galt:
 - THC: Propsychotisch, angstfördernd, neurokognitive Defizite
 - CBD antagonisiert THC-Effekte
- Aktuelle Humanstudie:
 - **geringe CBD-Dosis steigert THC-Wirkung** (Boostereffekt)
 - hohe Dosis hemmt THC-Effekte

(Solowij et al 2019)

- CAVE: Im Tierversuch zeigten sich entgegengesetzte Effekte

THC-ähnliche Verbindungen (Verzicht auf CBD)



Tablette mit dem künstlichen Cannabinoid
ADB-FUBINACA



Kräutermischung mit
synthetischem Cannabinoid
(„Spice“)

Stark schwankende Konzentrationen,
die jedoch nicht deklariert werden.

Bis zu 100-facher Potenz relativ zu natürlichem THC

► **Tab. 1** Derzeit verschreibungsfähige Sorten von Cannabisblüten (Stand August 2017).

Medizinalhanf

	Gehalt THC	Gehalt CBD
Bedrocan	ca. 22 %	bis zu 1 %
Bedrobinol	ca. 13,5 %	bis zu 1 %
Bedica, granuliert	ca. 14 %	bis zu 1 %
Bediol, granuliert	ca. 6,3 %	ca. 8 %
Bedrolite, granuliert	bis zu 1 %	ca. 9 %
Bakerstreet	ca. 23,4 %	<0,5 %
Houndstooth	ca. 20,3 %	<0,5 %
Princeton	ca. 16,5 %	<0,5 %
Penelope	ca. 10,4 %	bis zu 7,5 %
Argyle	ca. 5,4 %	ca. 7 %
Pedarios 22/1	ca. 22 %	bis zu 1 %
Pedarios 20/1	ca. 20 %	bis zu 1 %
Pedarios 18/1	ca. 18 %	bis zu 1 %
Pedarios 16/1	ca. 16 %	bis zu 1 %
Pedarios 14/1	ca. 14 %	bis zu 1 %
Pedarios 8/8	ca. 8 %	ca. 8 %

THC: Tetrahydrocannabinol, CBD: Cannabidiol

Neurotherapeutics. 2015 Oct;12(4):816-24. doi: 10.1007/s13311-015-0382-6.

Cannabinoids and Schizophrenia: Risks and Therapeutic Potential.

Manseau MW¹, Goff DC².

⊕ Author information

Abstract

A convergence of evidence shows that use of *Cannabis sativa* is associated with increased risk of developing psychotic disorders, including schizophrenia, and earlier age at which psychotic symptoms first manifest. Cannabis exposure during adolescence is most strongly associated with the onset of psychosis amongst those who are particularly vulnerable, such as those who have been exposed to child abuse and those with family histories of schizophrenia. Schizophrenia that develops after cannabis use may have a unique clinical phenotype, and several genetic polymorphisms may modulate the relationship between cannabis use and psychosis. The endocannabinoid system has been implicated in psychosis both related and unrelated to cannabis exposure, and studying this system holds potential to increase understanding of the pathophysiology of schizophrenia. Anandamide signaling in the central nervous system may be particularly important. $\Delta(9)$ -Tetrahydrocannabinol in cannabis can cause symptoms of schizophrenia when acutely administered, and cannabidiol (CBD), another compound in cannabis, can counter many of these effects. CBD may have therapeutic potential for the treatment of psychosis following cannabis use, as well as schizophrenia, possibly with better tolerability than current antipsychotic treatments. CBD may also have anti-inflammatory and neuroprotective properties. Establishing the role of CBD and other CBD-based compounds in treating psychotic disorders will require further human research.

KEYWORDS: Cannabinoids; cannabidiol; cannabis; endocannabinoid; psychosis; schizophrenia

Artikel online frei verfügbar !

Cannabis und psychische Störungen

1. Negative Effekte durch Cannabinoide

1. Toxische Psychose

→ Symptomatik klingt mit Rauschwirkung ab

Beispiel: „Speed-Paranoia“ & Halluzinationen (Amphetamin)

Behandlung: Benzodiazepine + Antipsychotika 2. Generation (SGA)

Beispiel: Halluzinationen, Verwirrheitszustände, wahnhaftes Erleben, Derealisations- und Depersonalisationserleben (Cannabis)

Behandlung: Beruhigendes Einwirken (*talking down*), Benzodiazepine

CAVE: Die Gabe von Antipsychotika ist kontraindiziert. Sie kann das Syndrom verstärken und aufrechterhalten.

2. drogeninduzierte Psychose

→ Symptomatik nach einigen Wochen bis Monaten rückläufig bei Abstinenz

Cannabis, Amphetamine, MDMA, Halluzinogene

Behandlung mit SGA, bei CAN oft gering wirksam

Differenzialdiagnostik Schizophrenie: Sehen aus wie Schizophrenien (obschon oft schizoaffektive Tönung beobachtet & paranoid-halluzinatorisch, weniger negativsymptomatisch)

Vulnerabilität wahrscheinlich (nicht jeder Konsument entsprechend gefährdet)

Diagnostisches Problem: F2 oder drogeninduzierte Psychose ???

- (a) Wenn Patient antipsychotisch behandelt wird (so gut wie immer das Fall)
- (b) nach Entlassung erneut konsumiert (bei über 90%) und erneut psychotisch dekompenziert ...

3. „Doppeldiagnose“: Schizophrenie und komorbide Sucht

→ Schizoph. „ausgeklingt“, persistiert auch bei Abstinenz

- Problem: unterschiedliche historische Entwicklungen des psychiatrischen Systems und des suchtttherapeutischen Systems
 - stützend-fürsorgliche Psychiatrie und strenge direktive Suchttherapie
 - Komorbide Patienten fallen durch die Maschen beider Systeme
 - Integrative Konzepte am Vielversprechendsten !

Schizophrenie plus CAN (DD-Patient) vs. Drogeninduzierte Psychose

- Induzierte Psychose ohne Medis rückläufig
 - Aber: kein Pat. bleibt wochenlang unmediziert auf Station (Remission wegen Abstinenz oder Medikation ??)
- Nach Entlassung konsumieren meisten Pat erneut
 - Rezidiv wegen Konsum oder F2-Verlauf?
- Symptomatik: Induzierte Psychose schizoaffektive Tönung & paranoid-halluzinatorisch, weniger negativsymptomatisch
 - CAVE: **Auch bei DD-Patienten finden sich entsprechende Tendenzen** (siehe Studie Argote 2023)

eClinicalMedicine

Part of THE LANCET *Discovery Science*

ARTICLES | [VOLUME 64, 102199, OCTOBER 2023](#)

Association between cannabis use and symptom dimensions in schizophrenia spectrum disorders: an individual participant data meta-analysis on 3053 individuals

[Mathilde Argote](#)   • [Guillaume Sescousse](#) • [Jérôme Brunelin](#) • [Grégoire Baudin](#) • [Michael Patrick Schaub](#) • [Rachel Rabin](#) • et al. [Show all authors](#)

- Cannabis - higher severity of **positive dimension** & **excitement dimension**
- lower severity of **negative dimension**
- no association in **disorganization** & **depression**

CAVE: **small effect sizes** and **wide confidence intervals** (interpretation of findings should be taken with caution)

(Argote et al. 2023)

The role of cannabis in cognitive functioning of patients with schizophrenia

Thomas Schnell • Dagmar Koethe • Jörg Daumann •
Euphrosyne Gouzoulis-Mayfrank

The Impact of Cannabis Use on Cognitive Functioning in Patients With Schizophrenia: A Meta-analysis of Existing Findings and New Data in a First-Episode Sample FREE

Murat Yücel ✉, Emre Bora, Dan I. Lubman, Nadia Solowij, Warrick J. Brewer, Sue M. Cotton, Philippe Conus, Michael J. Takagi, Alex Fornito, Stephen J. Wood ... [Show more](#)

- "...findings suggest that patients with schizophrenia or FEP with a history of cannabis use have **superior neuropsychological functioning** compared with nonusing patients. This association between better cognitive performance and cannabis use in schizophrenia may be driven by a subgroup of "neurocognitively less impaired" patients, who only developed psychosis after a relatively early initiation into cannabis use"

CAVE: Oder doch ein Studienartefakt?? Induzierte Pat. wegen Diff-diagnostic-Problem fälschlich als F2-Patienten rekrutiert ???

4. Chronische Persönlichkeitsveränderung: Amotivationales Syndrom

- Einengung von Interessen, fehlende Motivation für soziale und leistungsbezogene Aktivitäten, Passivität, Affektverflachung
- Problem: unterschiedliche historische Entwicklungen des psychiatrischen Systems und des suchtttherapeutischen Systems
- Nach chronischem & starkem Konsum, insb bei frühem Beginn
- meist Besserung nach mehrwöchiger Abstinenz
- Behandlung: außer Cannabisabstinenz keine Empfehlung hinsichtlich einer spezifischen Pharmakotherapie möglich

5. Neurokognitive Defizite

- Beeinträchtigungen von Konzentration, Merkfähigkeit und Aufmerksamkeit weit über die akute Intoxikation hinaus
- häufig in Verbindung mit amotivationalem Syndrom, möglicherweise auch Ausdruck eines chronischen Intoxikationszustandes
- chronisch bei starken Konsumenten bes. bei frühem Beginn des Konsums, meist Besserung nach mehrwöchiger Abstinenz
- Behandlung: außer Cannabisabstinenz keine Empfehlung hinsichtlich einer spezifischen Pharmakotherapie möglich
- Reversibel oder irreversibel? Alter bei Konsumbeginn vermutlich entscheidend (um 16 Jahre...) :

CAN und Schizophrenie

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

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

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

Schwedische Rekrutenstudie

t_0 45.000 Rekruten

t_1 Follow-up nach 14 Jahren



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

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



Dosisabhängige Effekte von Cannabis

Dunedin-Studie, prospektiv, Geburtskohorte N = 1037

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

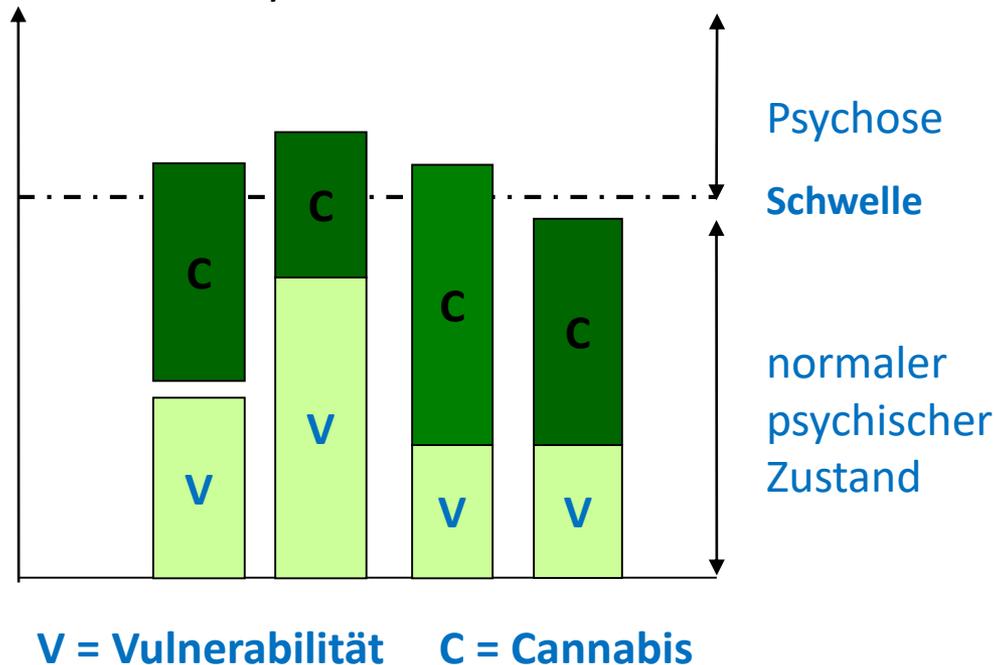


- **Cannabis-Konsum im Alter von 15 J. (aber nicht 18J.!):**
Risikofaktor für schizophreniforme Störung im Alter von 26 J.
- kein Effekt anderer Substanzen
- übrigens: eine aktuelle Katamnese (Meier 2013) zeigte deutlich geringeren IQ der early-onset-Konsumenten relativ zu late-onset-Konsumenten (irreversible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

3 CAN-Vulnerabilität-Interaktion

Schizophrenierisiko durch Cannabis abhängig vom COMT-Gen-Polymorphismus

- **langsame Verstoffwechslung von Dopamin** bei Genvariante mit **Valine 158 Allel**
 - höhere und länger dauernde Dopaminkonzentration nach CANKonsum u höheres Psychoserisiko (Caspi et al. 2006)
- **Schnellere Verstoffwechslung** bei **Methionine Allel-Variante** ohne erhöhtes Psychoserisiko nach CAN-KONsum



Eine Subgruppe von Konsumenten mit bestimmter Genvariante trägt ein erhöhtes Psychoserisiko bei Cannabiskonsum

3 CAN-Vulnerabilität-Interaktion

- Endo-Cannabinoides System: Anomalien bei F2
 - dysfunktionale **Interaktion mit dem Nucleus Accumbens**, der Zielregion im Belohnungssystem, in welcher die dopaminergen Nervenbahnen zusammenlaufen. (De Marchi et al. 2003; Giuffrida et al. 2004)
 - Bei F2 (unabhängig von CAN-Konsum) **erhöhte Cannabinoidrezeptoren-Dichte & erhöhte Level von Endocannabinoiden** verglichen mit Gesunden
 - Folgerung: **Vulnerabilität bedingt bereits vor Ausbruch der Schizophrenie erhöhtes CAN-Konsumrisiko.** (Weiser & Noy 2005)
 - **früher Konsumbeginn und außergewöhnlich intensiver Konsum** als Merkmal der Schizophrenie-Anlage (**prodromales Anzeichen**)? (Ksir & Hart 2016)

Veränderungen im ECS als Verbindung zwischen CAN-Konsum und Psychoserisiko über zwei Pfade:

- ①
- Glutamat → erregendste Transmitter }
GABA → hemmendster Transmitter }
- Homöostase** Hirnstoffwechsel
- ② **Glutamat und GABA regulieren Pruningprozess (Apoptose)**
GABA-erge Neuronen initiieren Pruning
glutamaterge Neuronen regulieren dessen Intensität
- 

Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4.

Sekar A^{1,2,3}, Bialas AR^{4,5}, de Rivera H^{1,2}, Davis A^{1,2}, Hammond TR⁴, Kamitaki N^{1,2}, Tooley Presumey J⁵, Baum M^{1,2,3,4}, Van Doren V¹, Genovese G^{1,2}, Rose SA², Handsaker RE^{1,2}; S Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Daly MJ^{2,6}, Carroll MC⁵, Steven McCarroll SA^{1,2}.

C4-Gen-Polimorphismus

- Bei Gesunden: Initiierung des **Pruning** in **Adoleszenz** durch GABA und Glutamat
 - Löschung irrelevanter synaptischer Verbindungen (Hirn-Feintuning)
- Bei Schizophrenie: „**Overpruning**“
 - übermäßiges Reduzieren von synaptischen Verbindungen
 - typische Hirnatrophie in früher Vorphase der ersten psychotischen Episode
 - D.h.: Bei Schizophrenie entgleist die GABA- /Glutamataktivität
 - Verbindung zwischen Schizophrenie-Vulnerabilität und ECS

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

Cannabis and adolescent brain development.

Lubman DI, Cheetham A, Yücel M

Abstract

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

Und auch für SCH ???

a) Homöostase: **Unspezifische Vulnerabilisierung** als Risikofaktor für psychische Störungen im Allgemeinen

b) (Over)Pruning: **Spezifische Bedeutung für Schizophrenie** aufgrund überschneidender hirnpphysiol. Mechanismen?

- ECS beteiligt an Pruning durch GABA und Glutamat
- ECS negativ beeinflusst durch CAN-Konsum
 - Konsumenten erkranken früher
 - Einige **gering vulnerable Konsumenten** erkranken primär aufgrund von Cannabiskonsum ?!!!



→ *Einige gering vulnerable Menschen erkranken primär aufgrund des CAN-Konsums in Adoleszenz ???*

- Früher (adoleszenter) CAN-Konsum bei geringer SCH-Vulnerabilität triggert Schizophrenie bei Menschen, die ohne den Konsum nicht erkrankt wären ?
 - Wichtig:
 - Vulnerabilität ist bislang nicht messbar
 - Es gibt aber **Vulnerabilitätsmarker**, d.h. Faktoren, die mit V. assoziiert sind, z.B. hohe V. und hohe **neurokognitive Defizite**

Gesunde CAN-Konsumenten:

- Neurokognitive Defizite (u.a. Yücel et al. 2008)

SCH ohne CAN:

- Neurokognitive Defizite vergleichbar denen von gesunden CAN-Konsumenten

→ **Additive neurokognitive Defizite bei SCH+CAN ???**

Stattdessen: **Kontraintuitiv hohe Funktionsfähigkeit bei SCH+CAN**
(Schnell et al. 2019)

Neurokognition bei SCH+CAN > SCH

Aber: Negativer klinischer Verlauf der Psychose bei SCH+CAN

- Neuroprotektion durch Cannabinoide?
 - Sollten Patienten also Cannabis konsumieren ?
 - unlogisch, da keine toxischen Prozesse der Psychose
 - zudem negativer klinischer Verlauf bei fortgesetztem Konsum

1. Cannabis → nicht direkt verantwortlich für gute Neurokognition
2. Einige SCH+CAN wären aufgrund geringer Vulnerabilität für Schizophrenie ohne Cannabis nicht schizophren erkrankt (propsychotisches Potenzial von Cannabis)
 - Cannabis als entscheidender Faktor in Auslösung der Psychose bei Subgruppe der SCH+CAN
 - SCH+CAN durchschnittlich geringer vulnerabel als SCH ohne CAN
3. Geringe Vulnerabilität assoziiert mit hohe neurokognitiven Leistungen

Cannabis sorgt nicht für hohe Funktionsfähigkeit bei Psychosen sondern löst Psychosen bei hoch funktionsfähigen Menschen aus!

- Konsum beenden → bessere klinische Prognose als SCH durch geringe Vulnerabilität
- Fortgesetzter Konsum → negativer Verlauf durch Psychoseinduktion von Cannabis

klinische Auswirkungen einer Beendigung des Cannabiskonsums

bei Konsumenten mit bereits bestehender Schizophrenie:

- weniger psychotische Rückfälle
 - weniger stationäre Aufnahmen
 - verkürzte Behandlungszeiten
- verglichen mit Patienten die den Cannabiskonsum fortsetzten

(Schoeler et al., 2016)

- über 90% konsumieren nach F2-Diagnose weiter

... und: Müssten Schizophrenien dann nicht viel häufiger auftreten, wenn THC-Gehalt steigt und Konsum häufiger ist und verfrühter einsetzt ???

Steigt dann die Inzidenz von F2 bei CAN ? ...Erstaunlicherweise Nein

- Anstieg des THC im Cannabis
- Verstärkter und insb. immer früherer Konsumbeginn
 - Dennoch: **Inzidenzrate Schizophrenie stabil**
- Mögliche relativierende Einflussfaktoren:
 - **Verbesserte Früherkennung** relativiert Risikofaktoren ?
 - **Discontinuation-Hypothese ???** hoch-potentes Cannabis & Schizophrenie-Risikopersonen oft besonders sensitiv auf THC-Effekte
 - **Beendigung des Konsums** aufgrund von **aversiven psychoaktiven Wirkungen** (vgl. Sami, Notley, Kouimtsidis, Lynskey, & Bhattacharyya, 2019)
 - **Vermehrtes Beenden des Cannabiskonsums relativiert potenziellen Anstieg der Inzidenz der Schizophrenie???**

Cannabis-Akuteffekte

- Breites Spektrum von
 - *Euphorie, Entspannung*
 - Aber auch *Paranoia, Panik, Depersonalisation, Amotivation, Müdigkeit, Verwirrung, Übelkeit ...*
- Frühe und fortgesetzte **angenehme Rauscherfahrungen** als zentrale Bedingung für fortgesetzten Konsum (starker Konsum und Sucht)

Umgekehrt nicht eindeutig, dass **negative unangenehme Effekte** zur Beendigung führen

- Starker u problematischer Konsum (Sami et al, 2019; Grant et al. 2005; Scherrer et al. 2009)
- Beendigung/Reduktion des Konsums (Lyons et al, 1997; Zeiger et al. 2010)

CAVE: Studien untersuchten jedoch **breites Spektrum negativer Effekte** (u.a. Müdigkeit, Verwirrung, Übelkeit)

- **nicht aber psychose-ähnliche Symptome (psychotic like experiences, PLE)**
 - PLE sind **aversivste negative Effekte ! ?**

PLE:

- Beendigung des Konsums (positive Effekte = Fortsetzung des Konsums)
- Absicht der Beendigung (vgl. Sami, Notley, Kouimtsidis, Lynskey, & Bhattacharyya, 2019)

Wirkung von Beenden des Konsums hinsichtlich Inzidenz und Symptomatik der Schizophrenie ?

Hinweise auf:

Patienten mit Konsumstopp verglichen mit Patienten die den Cannabiskonsum fortsetzten:

- weniger psychotische Rückfälle
- weniger stationäre Aufnahmen
- verkürzte Behandlungszeiten (Schoeler et al., 2016)

CAVE: Studienlage nicht eindeutig:

- Umgekehrte Effekte existieren (mehr Konsum durch aversive Effekte)
- Zudem: Einige Konsumenten berichten sowohl pos als auch neg Effekte, und einen gesteigerten Konsum
 - Überschreiben positive Effekte die negativen Effekte? (neg wird vergessen und pos bleibt verhaltenslenkend?)
 - Erinnerung an die positiven Effekte bei Konsumbeginn und stabile Hoffnung, diese erneut zu erreichen stärker als aktuelle PLE?

Neuere Studien betrachten Prävalenz des Substanzkonsums bei Schizophrenie vor dem Hintergrund konfundierender Faktoren ...

... u sehen wir eher **negative Zusammenhänge**

Ermöglicht komplexeres Verständnis der Zusammenhänge

- Lange bekannt: 2x so hoher komorbider Substanzkonsum bei **männlichen Schizophrenen** vs weibliche Patienten. (Hunt et al. 2018)
- **Gewalttätiges Verhalten** als konfundierender Faktor:
 - 61% der schizophrenen Patienten mit gewalttätigem Verhalten konsumierten Cannabis
 - vs.
 - 23% Schizophrener ohne gewalttätigem Verhalten (Moulin et al. 2018)

Fortgesetzter Cannabiskonsum nach Entwicklung einer Psychose:

- Prädiktor für ungünstigen klinischen Verlauf der Psychose
- ABER: **Geringe Adhärenz** mediiert Beziehung zwischen CAN und ungünstigem klinischen Verlauf:
 - CAN assoziiert mit **geringer Krankheitseinsicht bezüglich Psychose**,
 - Grund: Symptome tendenziell auf den Konsum von Cannabis attribuiert? (Moulin et al. 2018)
 - CAN **senkt Therapie-Adhärenz um 150 %**
(Foglia, Schoeler, Klamerus, Morgan, & Bhattacharyya, 2017)

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

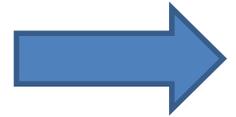
thomas.schnell@medicalschoo-amburg.de

Anhang: Zusatzmaterialien

Folgen der Störung der Gehirn-Homöostase?

Unspezifische Effekte?

Allgemein erhöhtes Risiko für psych Störungen?



CAN und psychische Störungen allgemein

Angststörungen

- Häufigste Komplikation bei schwerem CANKonsum (Prävalenz bis 20%, Kedzior & Laeber 2014)
- Doppeltes Risiko für Angst assoziierte Störungen im Erwachsenenalter bei Konsumbeginn vor 15.Lj (**Adoleszenz**)
 - Selbst wenn Konsum im Erwachsenenalter beendet wird (Degenhardt et al. 2013)
- Jungen < Mädchen

Depression

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

Suizidalität

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

Persönlichkeitsstörungen, insb Borderline

- Lebenszeitprävalenz für Sucht bei BPS = 78% (Kienast et al. 2014, Dt. Ärzteblatt Int.)
- Impulsivität ist generell mit Substanzkonsum assoziiert

- CAN scheint aversive Anspannung subjektiv zu reduzieren, verhindert dabei aber den Aufbau „gesunder“ Fertigkeiten (Mangel an Studien)

- Komorbid Betroffene:
 - Impulsiver u generell klinisch instabiler (spricht gegen subjektiven Eindruck positiver Effekte hinsichtlich innerer Anspannung)
 - erhöhte Suizidalität
 - mehr Therapie-dropouts

- Therapieansätze: **DBT-S / Dual-Focus Schematherapie**

2. Positive Effekte durch Cannabinoide

INDIKATIONEN MIT IN DER VERGANGENHEIT ERLAUBTER LEGALER SELBSTTHERAPIE

Diagnosen (in alphabetischer Reihenfolge), derentwegen Patienten zwischen 2007 und 2017 von der Bundesopiumstelle des BfArM eine Erlaubnis nach § 3 Abs. 2 BtMG für eine legale und ärztlich begleitete Selbsttherapie mit Medizinal-Cannabisblüten erhalten hatten (nach [6]):

- Allergische Diathese
- Angststörung ←
- Appetitlosigkeit und Abmagerung (Kachexie)
- Amplexusparese
- Arthrose
- Asthma
- Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ←
- Autismus
- Barrett-Ösophagus
- Blasenkrämpfe nach mehrfachen Operationen im Urogenitalbereich
- Blepharospasmus
- Borderline-Störung ←
- Borreliose
- chronische Polyarthritis
- chronisches Müdigkeitssyndrom (CFS) ←
- chronisches Schmerzsyndrom nach Polytrauma
- chronisches Wirbelsäulensyndrom
- Cluster-Kopfschmerzen
- Colitis ulcerosa
- Depressionen ←
- Epilepsie
- Failed Back Surgery Syndrome
- Fibromyalgie
- hereditäre motorisch-sensible Neuropathie mit Schmerzzuständen und Spasmen
- HIV-Infektion
- HWS- und LWS-Syndrom
- Hyperhidrosis
- Kopfschmerzen ←
- Lumbalgie
- Lupus erythematoses
- Migraine accompagnée
- Migräne ←
- Mitochondriopathie
- Morbus Bechterew
- Morbus Crohn ←
- Morbus Scheuermann
- Morbus Still
- Morbus Sudeck
- Multiple Sklerose
- Neurodermitis ←
- paroxysmale non-kinesiogene Dyskinesie (PNKD)
- Polyneuropathie ←
- Posner-Schlossmann-Syndrom
- posttraumatische Belastungsstörung ←
- Psoriasis
- Reizdarm ←
- Rheuma (rheumatoide Arthritis)
- Sarkoidose
- Schlafstörungen ←
- schmerzhafte Spastik bei Syringomyelie
- systemische Sklerodermie
- Tetraspastik nach infantiler Zerebralparese
- Thalamus-Syndrom bei Zustand nach Apoplex
- Thrombangiitis obliterans
- Tics ←
- Tinnitus ←
- Tourette-Syndrom ←
- Trichotillomanie ←
- Urtikaria unklarer Genese
- Zervikobrachialgie
- Zustand nach Schädel-Hirn-Trauma
- Zwangsstörung ←

und Schizophrenie?

- THC negativ
- CBD positiv

CAVE: Therapeutische Indikation ≠ Cannabismissbrauch

- Neuroprotektive Eigenschaften auf zellulärer Ebene:
 - Alkoholiker plus Cannabis → weniger toxisch bedingte Hirnschäden als alleinige Alkoholtrinker.
- Neuroprotektive Eigenschaften von CAN zum Schutz vor alkoholbedingtem oxidativem Stress (Jacobus et al. 2009).
- Vergleichbares bei Amphetamin plus versus ohne CAN (Studien von AG Gouzoulis-Mayfrank, Schnell, Daumann, Wagner, Becker)

- CB₁-Rezeptor in [Hippocampus](#) und [Kleinhirn](#): für Lernprozesse und Konsolidierung des Gedächtnisses zuständig
- Dazu zählt Regulation von Stress und Schutz vor Reizüberflutung
- Indem CB₁-Rezeptor das Löschen negativer Erinnerungen begünstigt, könnte er eine wichtige Rolle bei der Behandlung von [Angst- und Traumafolgestörungen](#) spielen

(Marsicano et al. 2002)

Ist Cannabis wirklich eine Kontraindikation in der PTBS-Therapie ?

posCAN

Oder wurde das einfach angenommen und nicht hinterfragt?

Behav Pharmacol. 2016 Oct;27(7):561-9. doi: 10.1097/FBP.0000000000000253.

Cannabinoids and post-traumatic stress disorder: clinical and preclinical evidence and prevention.

Mizrachi Zer-Aviv T¹, Segev A, Akirav I.

⊕ Author information

Abstract

There is substantial evidence from animal models showing that cannabinoids can modulate emotional states. Several studies have shown that cannabinoids can reduce the severity of PTSD symptoms in humans and animal models.

Pharmacol Res. 2016 Sep;111:668-78. doi: 10.1016/j.phrs.2016.07.024. Epub 2016 Jul 22.

The endocannabinoid system and Post Traumatic Stress Disorder (PTSD): From preclinical findings to innovative therapeutic approaches in clinical settings.

Beneficial effects of cannabinoid drugs in PTSD patients.

PTSD is a complex disorder characterized by a variety of symptoms, including re-experiencing of the traumatic event, avoidance of stimuli associated with the trauma, negative alterations in mood and cognition, and hyperarousal. The endocannabinoid system (ECS) is a complex signaling system that plays a role in the regulation of mood, stress, and memory processes. Studies in animal models have shown that cannabinoids administered shortly after exposure to a traumatic event were found to prevent the development of PTSD in humans and animal models. There is a need for large-scale clinical trials examining the potential decrease in PTSD symptomatology with the use of cannabis. In animal models, there is a need for a better understanding of the mechanism of action and efficacy of cannabis. Nevertheless, the end result of the current clinical and preclinical data is that cannabinoid agents may offer therapeutic benefits for PTSD.

- Allgemeine Haltung, CAN sei Kontraindikation für Expositionstherapien, würde (Um)Lernfähigkeit von Patienten verhindern, scheint eher Mythos als empirischer Befund
- Zwar stimmt dass: Chronischer CAN-Konsum vor dem Erleben von Trauma als Risikofaktor für PTBS (Endocannabinoidsystem wird gestört, welches Angstverarbeitung reguliert) (Sbarski und Akirov 2018)
- Aber: Cannabinoide nach Trauma können günstige Prozesse initiieren
- Denn: CB1-Rezeptor scheint für die Verarbeitung aversiver Erinnerungen zuständig
 - CB1-Aktivierung fördert Angstlöschung und PTBS-Verarbeitung
 - Wie also lässt sich der CB1-Rezeptor stimulieren?
 - 1.: Direkt über CB1-Agonisten
 - 2.: Indirekt über die Reduktion von Substanzen, die endogene CB1-Agonisten abbauen (erhöht im Ergebnis die Agonistenkonzentration)

- **CB1-Agonisten:** Cannabis, orales THC und Nabilon (synthetisches THC) ...
 - ... Linderung der PTBS-Symptomatik (Steenkamp et al 2017; Mizrachi et al. 2016; Loflinb et al. 2017)
 - ... Steigerung der Effekte von Psychotherapie auf PTBS-Symptome im Sinne eines Kognitiven Enhancers (Berardi et al. 2016)
 - Chronischer CAN-use reduzierte PTBS (Passie et al. 2012; Green et al. 2014) (CAVE: unbekanntes Verhältnis von THC/CBD)
 - Hill et al (2018): CAN use als Selbstmedikation bei PTBS (↑ Schlaf; ↓PTBS-Symptome)
 - CAVE: Studienlage aber von geringer Qualität, daher nur sehr begrenzt generalisierungsfähige Befunde

- Auch **Cannabidiol zeigt gute Effekte** auf PTBS (Das et al, 2013)
- CBD fördert Metabolismus von FAAH
 - FAAH deaktiviert Anandamid (endogener CB1-Agonist)
 - Fazit: Weniger FAAH → Aktivierung des Rezeptors, Erhöhung der Anandamid-Konzentration (Elms & Shannon 2019)
 - Anandamid hemmt Gedächtnisreconsolidation aversiver Erinnerungen und fördert Löschung aversiver Erinnerungen

- Pathologische Formen von natürlicher und drogenindizierter Belohnungswirkung wurden mit **dysregulierter Endocannabinoid-Aktivität** in Verbindung gebracht
 - genetisch bedingt?
 - Folge von chronischem Cannabiskonsum? (Parsons & Hurd 2015).
- Die Dopaminhypothese des mesolimbischen Belohnungssystems muss entsprechend um eine ECS-Hypothese erweitert werden
- Und für die Behandlung von Abhängigkeitserkrankungen könnte das ECS zukünftig folglich eine Bedeutung haben (Sagheddu et al. 2015).

- Rimonabant (CB1-Rezeptorantagonist) als Medikament gegen Nikotin- und Alkoholabhängigkeit
- Effekt auf Suchtverhalten von Tieren bez. **Nikotin und Alkohol** (Erste Studien: COHEN et al., 2002; COHEN et al., 2005)
 - ↓Nikotin- und Ethanol-induzierte Ausschüttung von Dopamin im Nucleus accumbens (COHEN et al., 2002).

Spezielle Fälle aufgrund **erwiesenem therapeutischem Nutzen** von Cannabis sind:

ADHS, Tic-Störungen (Tourette) und Zwänge

- Insbesondere beim Tourette hat sich THC als therapeutisch wirksam erwiesen, sodass bereits in Einzelfällen eine Medikation mit Cannabis initiiert wurde
- Gemeinsamer Wirkfaktor: Beeinflussung der Basalganglien (Bewegungskoordination, Sitz von CB1-Rezeptoren)
- CAVE: Hier ist nicht von Doppeldiagnose zu sprechen !