

# **Psychiatrische effecten van cannabisgebruik: Een kritische analyse van wetenschappelijke resultaten en onderzoeksmethoden\***

Databank van de Federale Onderzoeksacties (FEDRA) (Project DR/06)

Promotor: Prof. Dr. J. Peuskens

Kristof Vansteelandt, Phd.

Universitair Psychiatrisch Centrum, St. Jozef, Kortenberg

Katholieke Universiteit Leuven

Sinds het toenemend ter beschikking staan en gebruik van cannabis is de vraag naar het effect van cannabis op het ontstaan en verloop van psychiatrische aandoeningen zoals psychotische stoornissen en stemmingsstoornissen een prangend probleem. De doelstelling van dit project is om op een wetenschappelijke manier een overzicht te geven van de beschikbare literatuur (Medline en PsycINFO, 1985-2003) met betrekking tot de effecten van cannabisgebruik wat betreft de impact ervan op psychotische stoornissen en stemmingsstoornissen. We bespreken eerst de psychotische stoornissen; daarna hebben we het over de stemmingsstoornissen.

Uit onderzoek blijkt dat een aantal acute effecten van cannabisgebruik een sterke gelijkenis vertonen met psychiatrische symptomen in het algemeen en psychotische symptomen in het bijzonder (Thomas, 1993, 1996). Cannabisgebruikers ervaren een gevoel van euforie en veranderingen in hun denkprocessen waarbij gedachten als gefragmenteerd of als meer accuraat beschreven worden. Daarnaast treden er veranderingen op in visuele en auditieve perceptie en in de perceptie van tijd evenals wijzigingen in het korte termijngeheugen en de aandacht. Het gebruik van een hoge dosis cannabis kan zelfs leiden tot psychotische symptomen zoals wanen en hallucinaties; in deze context spreekt men soms van een cannabispsychose (Basu et al., 1999; Chaudry et al., 1991; Imade & Ebie, 1991; Núñez & Gurpegui, 2002; Onyango, 1986). Factoren die bijdragen tot dergelijke reacties lijken een hoge dosis, orale inname, het eerste gebruik van cannabis en het gebruik van meerdere drugs te zijn. De incidentie en prevalentie van dergelijke cannabispsychose zijn echter weinig gekend vooral omdat de notie cannabispsychose niet altijd duidelijk gedefinieerd wordt en er heel wat controverse bestaat omtrent de specificiteit van dergelijke diagnose of nosologische entiteit (Cantwell & Harrison, 1996; Poole & Brabbins, 1996). Recent werd wel aangetoond (Verdoux et al., 2003) dat de acute effecten van cannabisgebruik verschillend zijn voor personen die al dan niet kwetsbaar zijn voor schizofrenie of een gerelateerde stoornis. Tenslotte blijkt dat de effecten van cannabisgebruik nu intenser of ernstiger kunnen zijn dan vroeger omdat het actieve bestanddeel van cannabis, delta 9 tetrahydrocannabinol (THC), tegenwoordig in sterkere concentraties aanwezig is in de cannabisplant (Hall & Swift, 2000; Iversen, 2000; Rigter & van Laar, 2002). THC activeert endogene cannabisreceptoren waardoor veranderingen optreden in de cerebrale neurotransmissie die een biologische verklaring bieden voor het optreden van psychotische fenomenen bij controlepersonen en zeker bij

---

\* Dit is de samenvatting van een omvattende projecttekst die op vraag te verkrijgen is bij Kristof Vansteelandt, U.C. St. Jozef, Leuvensesteenweg 517, 3070 Kortenberg (e-mail: [Kristof.Vansteelandt@uc-kortenberg.be](mailto:Kristof.Vansteelandt@uc-kortenberg.be); telefoon: 02/7580814)

kwetsbare personen. Bovendien verklaart dit eveneens de toename van symptomen bij schizofrene patiënten onder invloed van cannabisgebruik.

Daarnaast is er ook uitgebreid onderzoek gedaan specifiek naar de relatie tussen cannabisgebruik en het optreden van psychotische stoornissen zoals schizofrenie, schizofreniforme of schizoaffectieve stoornis. Uit dit onderzoek blijkt dat cannabisgebruik en psychotische symptomen, schizofrenie of schizofreniforme stoornis meer samen voorkomen dan wat op basis van toeval kan verwacht worden (Degenhardt, Hall & Lynskey, 2001; Fergusson, Horwood & Swain-Campbell, 2003; Tien & Anthony, 1990). De vraag die zich stelt is hoe deze significante associatie verklaard kan worden. In deze context werden verschillende hypothesen onderzocht.

Een eerste belangrijke vaststelling is dat verschillende longitudinale, prospectieve studies aangeven dat het risico op het ontwikkelen van een psychotisch syndroom, zoals schizofrenie of schizofreniforme stoornis, groter wordt bij cannabisgebruik. Bovendien neemt dit risico toe naarmate de gebruikte dosis cannabis (THC) groter wordt (Andréasson et al., 1987; Arseneault et al., 2002; Johnstone et al., 2000; Miller et al., 2001; Tien & Anthony, 1990; van Os et al., 2002; Zammit et al., 2002). Niettegenstaande een grote groep mensen geen psychotisch syndroom ontwikkelt na het gebruik van cannabis, leidt cannabisgebruik dus wel degelijk tot een verhoogde, dosisgerelateerde, kans op het (vervroegd) ontwikkelen van een psychotisch syndroom zoals schizofrenie of een schizofreniforme stoornis.

Een andere hypothese om de associatie tussen cannabisgebruik en psychotische symptomen en stoornissen te verklaren is dat patiënten met schizofrenie, een schizofreniforme of schizoaffectieve stoornis cannabis gebruiken als vorm van zelfmedicatie (Dixon et al., 1991; Frances, 1997; Khantzian, 1997). Een eerste deelhypothese in dit kader is dat schizofrenen cannabis gebruiken als zelfmedicatie voor de symptomen van hun stoornis (Frances, 1997; Khantzian, 1997). Uit onderzoek blijkt echter dat cannabisgebruik een weinig gunstig effect heeft op de symptomatologie en het ziekteverloop van schizofrenie en gerelateerde stoornissen. Uit het geheel van de studies (Bersani et al., 2002; Brunette et al., 1997; Caspari, 1999; Hambrecht & Häfner, 1996, 2000; Hamera et al., 1995; Linszen, Dingemans & Lenior, 1994; Mathers & Ghodse, 1992; McGuire et al., 1994; Negrete et al., 1986; Peralta en Cuesta, 1992; Sembhi & Lee, 1999; Van Ammers et al., 1997; Verdoux et al., 2003) blijkt globaal dat schizofrenen die cannabis gebruiken evenveel negatieve, evenveel affectieve en even veel of meer positieve symptomen vertonen in vergelijking met schizofrenen die geen cannabis gebruiken. Daarnaast blijken de cannabisgebruikers over het algemeen jonger te zijn (wat geassocieerd is met een slechtere prognose), evenveel of meer hospitalisaties te hebben en vroeger en meer frequent geconfronteerd te worden met herval (Linszen, Dingemans & Lenior, 1994). Bij deze bevindingen moet echter nog een kanttekening gemaakt worden; sommige auteurs formuleren de hypothese, waarvoor nog verder onderzoek moet gebeuren, dat cannabisgebruik een verschillend effect heeft op verschillende subtypes van patiënten (Bersani et al., 2002; Hambrecht & Häfner, 1996, 2000). Een tweede, gerelateerde deelhypothese is dat cannabisgebruik een vorm van omgaan is met prodromen; deze laatste zijn beperkte disfuncties (zoals wat slechter sociaal functioneren) die reeds optreden jaren voor het stellen van de eigenlijke diagnose van schizofrenie. Voor deze hypothese, die slechts in erg beperkte mate onderzocht werd, werd er tot op heden weinig evidentie gevonden (Arseneault et al., 2002; Zammit et al., 2002). Een derde deelhypothese in het kader van de zelfmedicatiehypothese is tenslotte dat de redenen en motieven waarom schizofrenen cannabis gebruiken sterk gelijken op die van mensen uit de gewone populatie; patiënten zouden niet zozeer cannabis gebruiken om hun symptomen te reduceren maar

omdat ze subjectief het gevoel hebben dat ze zich beter voelen wanneer ze cannabis gebruiken (Baigent, Holme & Hafner, 1995; Spencer, Castle & Michie, 2002). Ook deze hypothese dient nog verder onderzocht te worden.

Bij de inspectie van de literatuur over cannabisgebruik en stemmingstoornissen is het eerste wat opvalt dat deze relatie veel minder systematisch bestudeerd werd dan de relatie tussen cannabisgebruik en psychotische stoornissen. Gezien er bijna geen literatuur gevonden werd over bipolaire stoornissen beperken we ons in deze bespreking tot de depressieve stoornissen zoals majeure depressie of dysthyme stoornis. Uit bijna alle studies blijkt dat er, net zoals bij de psychotische stoornissen, een significante associatie bestaat tussen cannabisgebruik en depressieve stoornissen (Degenhardt, Hall & Lynskey, 2001; Chen, Wagner & Anthony, 2002; Rey et al., 2002; Kelder et al., 2000; Troisi et al., 1998; Angst, 1996; Alpert et al., 1994; Miller et al., 1996; Winokur et al., 1998); deze associatie is wel minder sterk dan bij de psychotische stoornissen. Hoe deze associatie verklaard kan worden is tot op heden echter onduidelijk. Zo is het op dit moment nog onduidelijk of cannabisgebruik een risicofactor is voor het ontwikkelen van depressieve symptomen, majeure depressie of dysthyme stoornis; de resultaten uit verschillende studies in deze context zijn weinig eenduidig (Arseneault et al., 2002; Bovasso, 2001; Brook, Cohen & Brook, 1998; Patton et al., 2002). Uit een beperkt aantal studies blijkt wel dat er weinig evidentie gevonden wordt voor een prospectieve relatie tussen depressieve symptomen, majeure depressie of dysthyme stoornis en cannabisgebruik (Arseneault et al., 2002; Bardone et al., 1998; Henry et al., 1993; McGee et al., 2000; Kandel & Davies, 1986; Patton et al., 2002; Bovasso, 2001; Brook, Cohen en Brook, 1998); personen die depressieve symptomen, een majeure depressieve episode of dysthyme stoornis hebben neigen er dus niet meer toe om later cannabis te gaan gebruiken in vergelijking met personen zonder deze symptomen of stoornis. In die zin lijkt het weinig waarschijnlijk dat depressieve personen specifiek cannabis gebruiken om hun depressieve symptomen te behandelen. Verder onderzoek naar de effecten van cannabisgebruik op het verloop van depressieve stoornissen of onderzoek naar de subjectieve redenen voor cannabisgebruik bij depressieve personen ontbreekt echter. Uit het geheel van de studies blijkt wel dat contaminerende variabelen een belangrijke rol spelen in het verklaren van de associatie tussen cannabisgebruik en depressieve symptomen, majeure depressie of dysthyme stoornis (Chen, Wagner & Anthony, 2002; Degenhardt, Hall & Lynskey, 2001; Green en Ritter, 2000; Fergusson, Horwood en Swain-Campbell, 2002; Field et al., 2001; Kelder et al., 2000; Rey et al., 2002; Way et al., 1994); onder contaminerende variabelen verstaan we variabelen –zoals bijvoorbeeld emotionele verwaarlozing, het niet afmaken van school, vervroegd thuisverlaten, werkloosheid, het gebruik van andere legale en illegale drugs, vrienden hebben die ook drugs gebruiken– die samenhangen met zowel cannabisgebruik als depressieve stoornissen. Hoe deze variabelen juist gerelateerd zijn aan cannabisgebruik en depressieve symptomatologie, majeure depressie of dysthyme stoornis is echter nog onduidelijk. Op basis van de besproken literatuur kan er geen uitsluitend gegeven worden of (a) cannabisgebruik, na correctie voor contaminerende variabelen, een directe risicofactor is voor het ontwikkelen van depressieve symptomen, majeure depressie of dysthyme stoornis, (b) contaminerende variabelen die voorafgaan in de tijd aan zowel cannabisgebruik als depressieve stoornissen (bv. emotionele verwaarlozing als kind) de associatie tussen beiden kunnen verklaren of (c) cannabisgebruik indirect leidt tot een aantal negatieve gevolgen (zoals bijvoorbeeld, niet afmaken van school en werkloosheid, gebruiken van andere drugs) die op hun beurt de kans op een depressieve stoornis verhogen (Fergusson & Horwood, 1997; Fergusson, Horwood en Swain-Campbell, 2002). Verder onderzoek zal dit nog moeten uitwijzen.

## Referenties

- Alpert, J.E., Maddocks, A., Rosenbaum, J.F., & Fava, M. (1994). Childhood psychopathology retrospectively assessed among adults with early onset major depression. *Journal of Affective Disorders, 31*, 165–171.
- Andréasson, S., Allebeck, P., Engström, A., & Rydberg, U. (1987). Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet:ii: 1483–1486*.
- Angst, J. (1996). Comorbidity of mood disorders: A longitudinal prospective study. *British Journal of Psychiatry, 168*, 31–37.
- Arseneault, L., Cannon, M., Poulton, R., Murray, R., Caspi, A., & Moffitt, T.E. (2002). Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis : Longitudinal prospective study. *British Medical Journal, 325*, 1212–1213.
- Baigent, M., Holme, G., & Hafner, R.J. (1995). Self reports of the interaction between substance abuse and schizophrenia. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 29*, 69–74.
- Bardone, A.M., Moffitt, T.E., Caspi, A., Dickson, N., Stanton, W.R., & Silva, P.A. (1998). Adult physical health outcomes of adolescent girls with conduct disorder, depression, and anxiety. *Journal of Academic Child Adolescent Psychiatry, 37*, 594–601.
- Basu, D., Malhotra, A., Bhagat, A., Varma, V.K. (1999). Cannabispsychosis and acute schizophrenia. A case Control study from India. *Addiction and Mental Health, 5*, 71–73.
- Bersani, G., Orlandi, V., Kotzalidis, G.D., & Pancheri, P. (2002). Cannabis and schizophrenia : Impact on onset, course, psychopathology and outcomes. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosci, 252*, 86–92.
- Bovasso, G.B. (2001). Cannabis abuse as a risk factor for depressive symptoms. *American Journal of Psychiatry, 1058*, 2033–2037.
- Brook, J.S., Cohen, P., & Brook, D.W. (1998). Longitudinal study of co-occurring psychiatric disorders and substance use. *Journal of American Academic Child Psychiatry, 37*, 322–331.
- Brunette, M.F., Mueser, K.T., Xie, H., Drake, R.E. (1997). Relationships between symptoms of schizophrenia and substance abuse. *Journal of nervous and mental disease, 185*, 13–20.
- Cantwell, R., & Harrison G. (1996). Substance misuse in the severely mentally ill. *Advances in Psychiatric Treatment, 2*, 117-124.
- Caspari, D. (1999). Cannabis and schizophrenia: Results of a follow-up study. *Eur Arch Clin Neurosci, 249*, 46–49.
- Chaudry, H.R., Moss, H.,B., d& Bashir, A., & Suliman, T. (1991). Cannabis psychosis following bhang ingestion. *Britisch Journal ofAddiction, 86*, 1075–1081.

Chen, C., Wagner, F.A., & Anthony, J.C. (2002). Marijuana use and the risk of major depressive episode. Epidemiologic evidence from the United States National Comorbidity Survey. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 37, 199–206.

Degenhardt, L., Hall, W., & Lynskey, M. (2001). The relationship between cannabis use, depression and anxiety among Australian adults: Findings from the National Survey of Mental Health and Well-being. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 36, 219–227.

Dixon, L., Haas, G., Weiden, P.J., Sweeney, J., & Frances, A.J. (1991). Drug abuse in schizophrenic patients: Clinical correlates and reasons for use. *American Journal of Psychiatry*, 148, 224–230.

Fergusson, D.M., & Horwood, L.J. (1997). Early onset cannabis use and psychosocial adjustment in young adults. *Addiction*, 92, 279–296.

Fergusson, D.M., Horwood, L.J., & Swain-Campbell, N. (2002). Cannabis use and psychosocial adjustment in adolescence and young adulthood. *Addiction*, 97, 1123–1135.

Field, T., Diego, M., & Sanders, C.E. (2001). Adolescent depression and risk factors. *Adolescence*, 36, 491–498.

Frances, R.J. (1997). The wrath of grapes versus the self-medication hypothesis. *Harvard Review of Psychiatry*, 4, 287–289.

Green, B.E., & Ritter, C. (2000). Marijuana use and depression. *Journal of Health and Social Behavior*, 41, 40–49.

Hall, W., & Swift, W. (2000). The THC content of cannabis in Australia: Evidence and implications. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, 5, 503–508.

Hambrecht, M. & Häfner, H. (1996). Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 40, 1155–1163.

Hambrecht, M. & Häfner, H. (2000). Cannabis, vulnerability, and the onset of schizophrenia: An epidemiological perspective. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 34, 468–475.

Hamera, E., Schneider, J.K., Deviney, S. (1995). Alcohol, cannabis, nicotine, and caffeine use and symptom distress in schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 183, 559–565.

Henry, B., Feehan, M., McGee, R., Stanton, W., Moffitt, T.E., & Silva, P. (1993). The importance of conduct problems and depressive symptoms in predicting adolescent substance use. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 21, 469–480.

Imade, A.G.T., & Ebie, J.C. (1991). A retrospective study of symptom patterns of cannabis-induced psychosis. *Acta Psychiatr Scand*, 83, 134–136.

Iversen, L.L. (2000). *The science of marijuana*. Oxford University Press.

Johnstone, E.C., Abukmeil, S.S., Byrne, M., Clafferty, R., Grant, E., Hodges, A., Lawrie, S.M. & Owens, D.G.C. (2000). Edinburgh high risk study – findings after four years: Demographic, attainment and psychopathological issues. *Schizophrenia Research*, 45, 1–15.

Kandel, D.B., & Davies, M. (1986). Adult sequelae of adolescent depressive symptoms. *Archives of General Psychiatry*, 43, 255-262.

Kelder, S.H., Murray, N.G., Orpinas, P., Prokhorov, A., McReynolds, L., Zhang, Q., & Roberts, R. (2000). Depression and substance use in minority middle-school students. *American Journal of Public Health*, 91, 761-766.

Keshaven, M.S., & Lishman, W.A. (1986). Prolonged depersonalization following cannabis abuse. *British Journal of Addiction*, 81, 140-142.

Khantzian, E.J. (1997). The self-medication hypothesis of substance use disorders: A reconsideration and recent applications. *Harvard Review of Psychiatry*, 4, 231-244.

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.

Mathers, D.C. & Ghodse, A.H. (1992). Cannabis and psychotic illness. *British Journal of Psychiatry*, 161, 648-653.

McGee, R., Williams, S., Poulton, R., & Moffitt, T. (2000). A longitudinal study of cannabis use and mental health from adolescence to early adulthood. *Addiction*, 95, 491-503.

McGuire, P.K., Jones, P. Harvey, I., Bebbington, P., Toone, B., Lewis, S., Murray, R.M. (1994). Cannabis and acute psychosis. *Schizophrenia Research*, 13, 161-168.

Miller, P., Lawrie, S.M., Hodges, A., Clafferty, T., Cosway, R. & Johnstone, E.C. (2001). Genetic liability, illicit drug use, life stress and psychotic symptoms: Preliminary findings from the Edinburgh study of people at high risk for schizophrenia. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 36, 338-342.

Negrete, J.C., Knapp, W.P., Douglas, D. E., & Smith, W.B. (1986). Cannabis affects the severity of schizophrenic symptoms: Results of a clinical survey. *Psychological Medicine*, 16, 515-520.

Núñez, L.A., & Gurpegui, M. (2002). Cannabis-induced psychosis: A cross-sectional comparison with acute schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 105, 173-178.

Onyango, R.S. (1986). Cannabis psychosis in young psychiatric inpatients. *British Journal of Addiction*, 81, 419-423.

Patton, G.C., Goffey, C., Carlin, J.B., Degenhardt, L., Lynskey, M., & Hall, W. (2002). Cannabis use and mental health in young people: Cohort study. *British Medical Journal*, 325, 1195-1198.

Peralta, V. & Cuesta, M.J. (1992). Influence of cannabis use on schizophrenic psychopathology. *Acta Psychiatri Scand*, 85, 127-130.

Poole, R. & Brabbins, C. (1996). Drug induced psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 168, 135-138.

Rey, J.M., Sawyer, M.G., B. Raphael, Patton, G.C., & Lynskey, M. (2002). Mental health of teenagers who use cannabis. *Journal of Psychiatry*, 180, 216-221.

Rigter, H., & van Laar, M. (2002, februari). *Epidemiological aspects of cannabis use*. International Scientific Conference on Cannabis, Brussels, Belgium.

Sembhi, S. & Lee, J.W.Y. (1999). Cannabis use in psychotic patients. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 33, 529–532.

Spencer, C.R., Castle, D., & Michie, P.T. (2002). Motivations that maintain substance use among individuals with psychotic disorders. *Schizophrenia Bulletin*, 28, 233–247.

Thomas, H. (1993). Psychiatric symptoms in cannabis users. *Britisch Journal of Psychiatry*, 163, 141–149.

Thomas, H. (1996). A community survey of adverse effects of cannabis use. *Drug and Alcohol Dependence*, 47, 201–207.

Tien, A.Y., & Anthony, J.C. (1990). Epidemiological analysis of alcohol and drug use as risk factors for psychotic experiences. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 1990, 473–480.

Troisi, A., Pasini, A., Saracco, M., & Spalletta, G. (1998). Psychiatric symptoms in male cannabis users ont using other illicit drugs. *Addiction*, 93, 487–492.

Van Ammers, E.C., Sellman, J.D. & Mulders, R.T. (1997). Temperament and substance abuse in schizophrenia: Is there a relationship? *Journal of Nervous and Mental Disease*, 185, 283–287.

Van Os, J., Bak, M., Hanssen, M., Bijl, R.V., de Graaf, R., & Verdoux, H. (2002). Cannabis use and psychosis: A longitudinal population-based study. *American Journal of Epidemiology*, 156, 31–327.

Verdoux, H., Gindre, C., Sorbara, F., Tournier, M., & Swendsen, J.D. (2003). Effects of cannabis and psychosis vulnerability in daily life: An experience sampling test study. *Psychological Medicine*, 33, 23–32.

Way, N., Stauber, H.Y., Nakkula, M.J., & London, P. (1994). Depression and substance use in two divergent high school cultures: A quantitative and qualitative analysis. *Journal of Youth and Adolescence*, 23, 331–357

Winokur, G., Turvey, C., Akiskal, H., Coryell, W., Solomon, D., Leon, A., Mueller, T., Endicott, J., Maser, J., & Keller, M. (1998). Alcoholism and drug abuse in three groups – bipolar I, unipolars and their acquaintances. *Journal of Affective Disorders*, 50, 81–89.

Zammit, S., Allebeck, P., Andreasson, S., Lundberg, I., & Lewis, G. (2002). Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: Historical cohort study. *British Medical Journal*, , 325, 1195–1212.