

# Cannabismisbrauch und Schizophrenie – eine komplexe Wechselbeziehung

Thomas Wobrock

**Korrespondenzadresse:** Dr. med. Thomas Wobrock, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsmedizin Göttingen, Von-Siebold-Straße 5, 37075 Göttingen; E-Mail: [twobroc@gwdg.de](mailto:twobroc@gwdg.de)

Die Komorbidität von Substanzmissbrauch und psychotischen Störungen stellt ein zunehmendes Problem in der Behandlung betroffener Patienten dar. So führt persistierender komorbider Substanzmissbrauch bei Schizophrenie zu einem insgesamt schwereren Krankheitsverlauf im Sinne von längeren und häufigeren Krankenhausaufenthalten, höheren Rückfallraten, einer erhöhten Rate von extrapyramidal-motorischen Störungen, niedrigerer Adhärenz bezüglich der Medikation, häufigerem aggressiven Verhalten und höherer Arbeitslosigkeit (Wobrock et al. 2007). Neben legalen Substanzen wie Alkohol und Tabak ist Cannabis die am häufigsten von schizophren Erkrankten missbrauchte illegale Droge und ein Cannabismisbrauch findet sich in neueren europäischen epidemiologischen Studien in Abhängigkeit von den Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs (insbesondere bei jungen ersterkrankten Patienten) in über 50%. Bereits in älteren epidemiologischen Erhebungen konnte gezeigt werden, dass die Häufigkeit des Substanzmissbrauchs bei Patienten mit Schizophrenie gegenüber der Normalbevölkerung ungefähr 8fach erhöht ist (Regier et al. 1990).

Der Zusammenhang zwischen Cannabismisbrauch und Schizophrenie ist komplex und ein einheitliches Erklärungsmodell für diese hohe Komorbidität besteht nicht. Bevorzugt diskutiert werden neurobiologische Gemeinsamkeiten beider Krankheitsbilder, eine höhere Sensitivität für psychotrope Substanzen bei schizophrenen Patienten, Drogenkonsum (z.B. Cannabis) als Risikofaktor für die Entwicklung und Aufrechterhaltung der Psychose und prämorbid gemeinsame Persönlichkeitsmerkmale bei Doppeldiagnosepatienten.

Ob Cannabiskonsum eine Schizophrenie verursachen oder nur bei vorbestehender Vulnerabilität früher auslösen kann, wird seit Jahrzehnten kontrovers diskutiert (Caspari und Wobrock 2004). Allerdings erscheint zumindest aufgrund der Ergebnisse prospektiver epidemiologischer Langzeituntersuchungen klar, dass erhöhter Cannabiskonsum als ein Risikofaktor für das Auftreten einer späteren schizophrenen Erkrankung anzusehen ist (Zammit et al. 2002) und die frühere Manifestation einer Schizophrenie begünstigen kann, wenn man das deutlich niedrigere Ersterkrankungsalter bei

schizophrenen Patienten mit komorbidem Cannabiskonsum betrachtet (Wobrock et al. 2007).

Bei der Betrachtung der neurobiologischen Grundlagen dieses Risikos sind neuere Untersuchungen zur Gen-Umwelt-Interaktion in Bezug auf Cannabiskonsum und dopaminergere Neurotransmission interessant. So hatten Personen, welche das Val-Allel des funktionellen Val158Met-Polymorphismus des Catechyl-O-Methyltransferase (COMT) Gens tragen und damit eine höhere Aktivität dieses Katecholamine abbauenden Enzyms aufweisen als Met-Allel-Träger mit konsekutiv niedrigerer präfrontaler Dopamin-konzentration, schlechterer Arbeitsgedächtnisleitung und gekoppelter erhöhter subkortikaler Dopaminkonzentration, bei höherem Cannabiskonsum in der Adoleszenz ein 5fach höheres Risiko für die Entwicklung psychotischer Symptome (Caspi et al. 2005).

Mit der Entdeckung des endogenen Cannabinoid-Systems mit seinen Beziehungen zum dopaminergem System ergaben sich anhand tierexperimenteller Studien und Untersuchungen an schizophrenen Patienten Hinweise auf eine veränderte Pathophysiologie dieses Systems bei der Schizophrenie. So wurde eine erhöhte Cannabisrezeptordichte (CB-1) in mesiolimbischen Regionen bei schizophrenen Erkrankten nachgewiesen, genau wie Veränderungen der Konzentration an endogenen Liganden des CB-1-Rezeptors wie Anandamid im Liquor bei schizophrenen Patienten (Leweke und Koethe 2008). Da erhöhte endogene Anandamid-Spiegel bei neuroleptika-naiven Erkrankten im Gegensatz zu mit D2-Rezeptor blockierenden Antipsychotika gefunden wurden und eine negative Korrelation zwischen Anandamid-Spiegel und dem Ausmaß der psychotischen Symptomatik zu beobachten ist, wird die Erhöhung der endogenen Anandamid-Ausschüttung derzeit als kompensatorischer protektiver Mechanismus bei beginnender Psychose diskutiert. Dazu passend gingen die prodromalen Patienten mit höheren Anandamid-Konzentrationen seltener in eine Schizophrenie innerhalb des Beobachtungszeitraums von 3½ Jahren über. Dieser protektive Mechanismus wird vermutlich durch den exogenen Cannabiskonsum negativ beeinflusst, so weisen akut psychotische Patienten mit höherem Cannabiskonsum in der Vorgeschichte

signifikant niedrigere Anandamid-Level auf (Leweke und Koethe 2008). Darüber hinaus regeln Endocannabinoid die Freisetzung verschiedener anderer Neurotransmitter, vor allem von Gamma-Aminobuttersäure (GABA) und Glutamat, welche in der Pathophysiologie der Schizophrenie eine entscheidende Rolle spielen.

In tierexperimentellen Studien konnte ferner gezeigt werden, dass Exposition mit einem Cannabisrezeptoragonist (WIN 55,212-2) während der Pubertätsphase bei späterer Testung kognitive Defizite und erhöhte Ängstlichkeit verursachen kann und in der Pubertät das Endocannabinoidsystem besonders aktiv zu sein scheint (erkennbar durch z.B. erhöhte hypothalamische Anandamid-Konzentrationen). Es liegt nahe, diese Befunde mit dem Beginn der Prodromalphase/Leistungsknick nach der Pubertät bei schizophrenen Patienten und der Hypothese der gestörten Hirnentwicklung bei Schizophrenie in Verbindung zu bringen.

Trotz des Zusammentragens verschiedener Mosaiksteine zur Verbindung von Cannabiskonsum, Endocannabinoidsystem und Schizophrenie bleiben noch viele Fragen zu klären. In dem Beitrag von Brzózka et al. in diesem Heft der Suchtmedizin werden die bisher verfolgten Ansätze in der tierexperimentellen Forschung zusammengefasst und mit den bisherigen Kenntnissen aus den Untersuchungen an schizophren Erkrankten in Beziehung gesetzt. Dabei wird in besonderer Weise auch dem psychosozialen Stress eine entscheidende Rolle zugebilligt und Ansätze der Klärung des Einflusses dieses Faktors im Tiermodell vorgestellt. So wird das Zusammenspiel von genetischer Prädisposition, Stress und Cannabis in Analogie zum bekannten Stress-Vulnerabilitäts-Modell der Schizophrenie unter Berücksichtigung der neueren neurobiologischen Erkenntnisse erläutert. Im Beitrag von Malchow et al. werden die bildgebenden Befunde bei schizophrenen Patienten mit komorbidem Cannabismissbrauch unter Hinzuziehung eigener Daten zusammengestellt und dargelegt, inwieweit es Anhaltspunkte für vermehrte hirnstrukturelle Veränderungen bei dieser speziellen Patientenpopulation gibt. Dabei darf nicht übersehen werden, dass die Entstehung von Sucht und Schizophrenie als eigenständige Krankheitsbilder ein komplexes und vermutlich heterogenes Geschehen darstellt, deren Pathomechanismen noch weit von einer befriedigenden Klärung entfernt scheinen.

Ein weiterer interessanter Aspekt der neurobiologischen Erforschung des Endocannabinoidsystems im Hinblick auf die Pathophysiologie der Schizophrenie ist die Entwicklung von innovativen Therapiestrategien durch eben die Modulation dieses Systems. So wurde bereits Cannabidiol,

ein Inhaltsstoff von Cannabis und CB-1-Rezeptor-Agonist, welcher die psychotrope Wirkung von delta-9-Tetrahydrocannabinol teilweise aufheben kann, zur erfolgreichen Behandlung von ketamininduzierten psychotischen Zuständen eingesetzt. Cannabidiol war in einer kleinen Fallserie nur unzureichend wirksam bei therapieresistenter Schizophrenie (Zuardi et al. 2006), aber genauso wirksam wie Amisulprid bei akut schizophrenen Patienten. Rimonabant als CB-1-Antagonist zeigte in einer kontrollierten Studie bei Schizophrenie keine bessere Wirksamkeit auf Positiv- und Negativsymptome wie Placebo.

Der Nachweis einer Wirksamkeit von Modulatoren des Endocannabinoidsystems in der Therapie der Schizophrenie muss aber erst in einer kontrollierten Studie mit höherer Fallzahl repliziert und bestätigt werden. Zusammenfassend kann die systematische Beschäftigung mit dieser klinisch relevanten Komorbidität von Cannabismissbrauch und Schizophrenie über den Weg der neurobiologischen Grundlagenforschung helfen, neue Behandlungsmöglichkeiten zu entwickeln, wobei das Verständnis der Bedeutung des Endocannabinoidsystems für die Entstehung und Therapie verschiedener neuropsychiatrischer Erkrankungen gerade erst begonnen hat.

## Literatur

- Caspari D, Wobrock T (2004): Cannabispsychosen – Vom eigenständigen Krankheitsbild zum Komorbiditätsmodell. *Sucht* 50 (5): 320-326
- Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington H, Taylor A, Arseneault L, Williams B, Braithwaite A, Poulton R, Craig IW (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. *Biol Psychiatry* 57 (10): 1117-1127
- Leweke FM, Koethe D (2008): Cannabis and psychiatric disorders: it is not only addiction. *Addict Biol* 13 (2): 264-275
- Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK (1990): Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 264: 2511-2518
- Wobrock T, Sittlinger H, Behrendt B, D'Amelio R, Falkai P, Caspari D (2007): Comorbid substance abuse and neurocognitive function in recent-onset schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 257 (4): 203-210
- 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. *BMJ* 325: 1199
- Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, Moreira FA, Guimarães FS (2006): Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. *Braz J Med Biol Res* 39 (4): 421-429.