



Universität
Zürich^{UZH}

PDAG
Psychiatrische Dienste
Aargau AG

Cannabis und Cannabinoide in der Psychiatrie

PD Dr. med. Patrik Roser

Psychiatrische Dienste Aargau AG

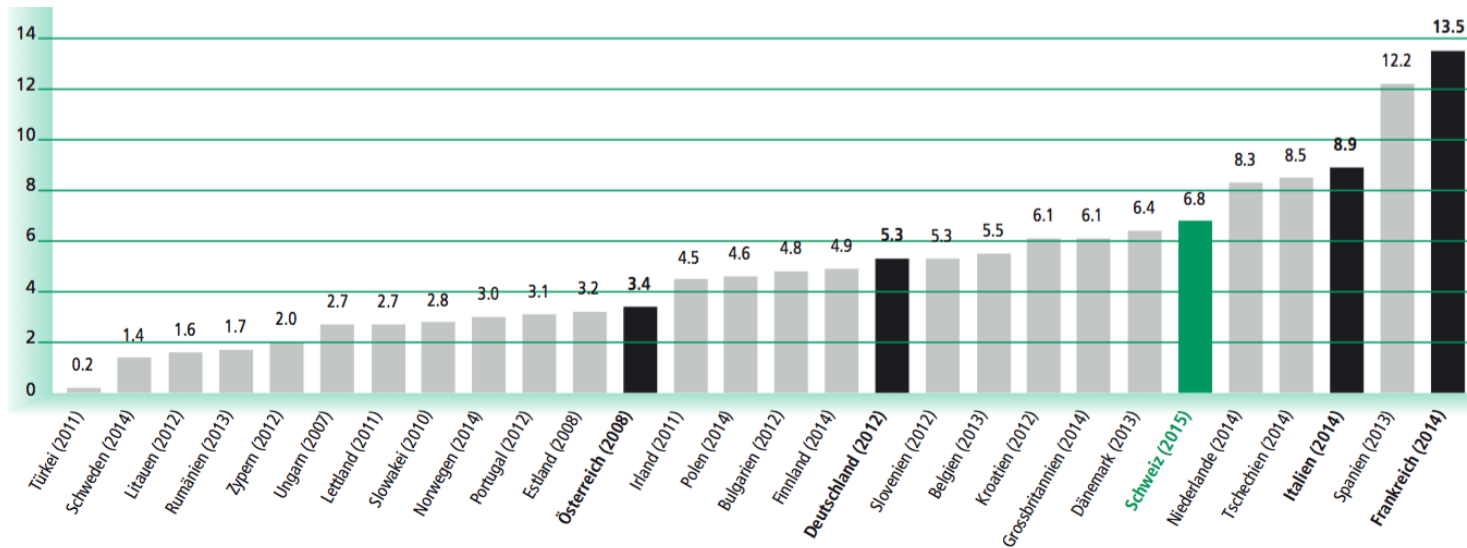
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Gliederung

1. Epidemiologie
2. Pharmakologie
3. Akute Intoxikation
4. Cannabis und Cannabisabhängigkeit
5. Cannabis und Psychose
6. Fragen und Anmerkungen

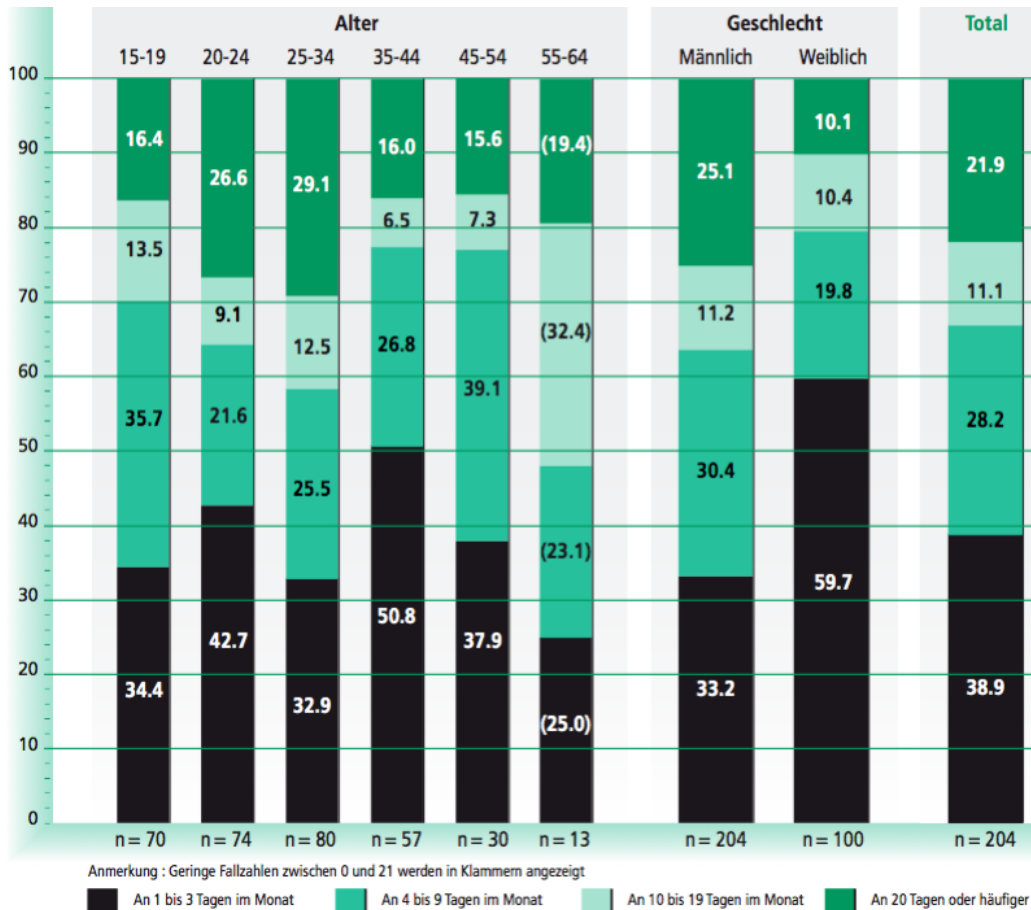
1. Epidemiologie

Anteil der 15- bis 34-Jährigen, die während der letzten 30 Tage Cannabis konsumiert haben



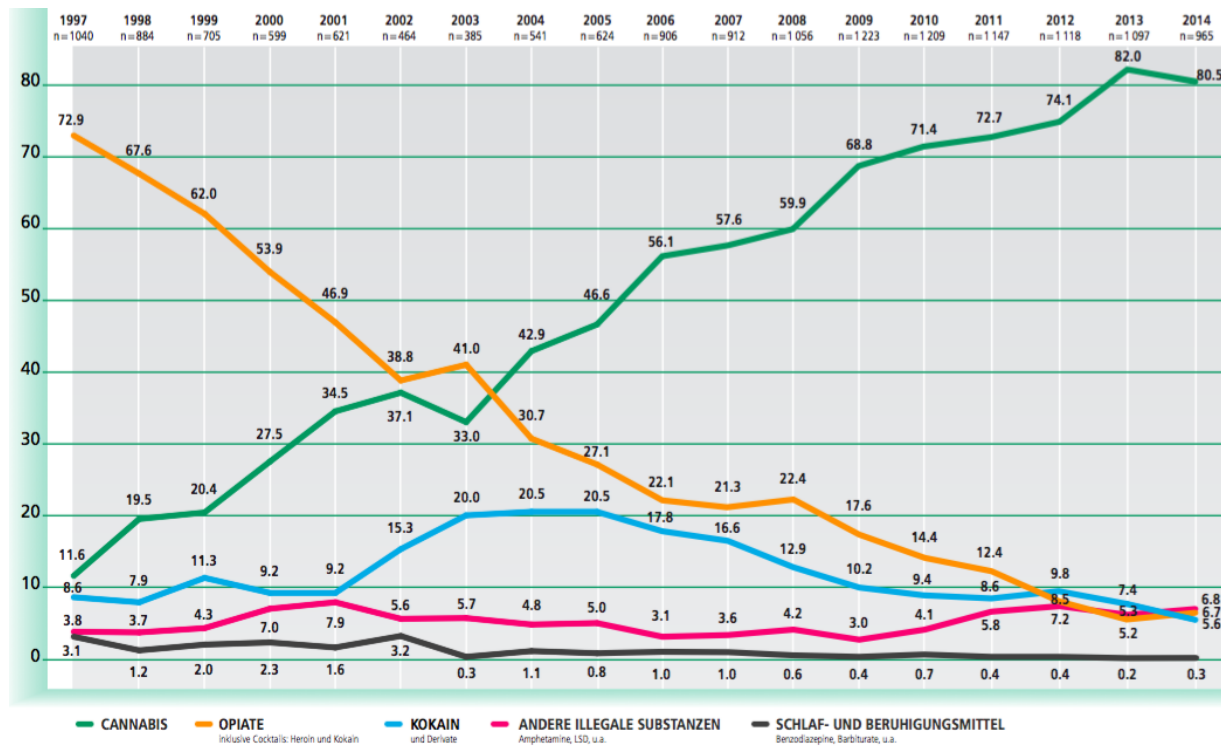
Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht (EMCDDA), 2016

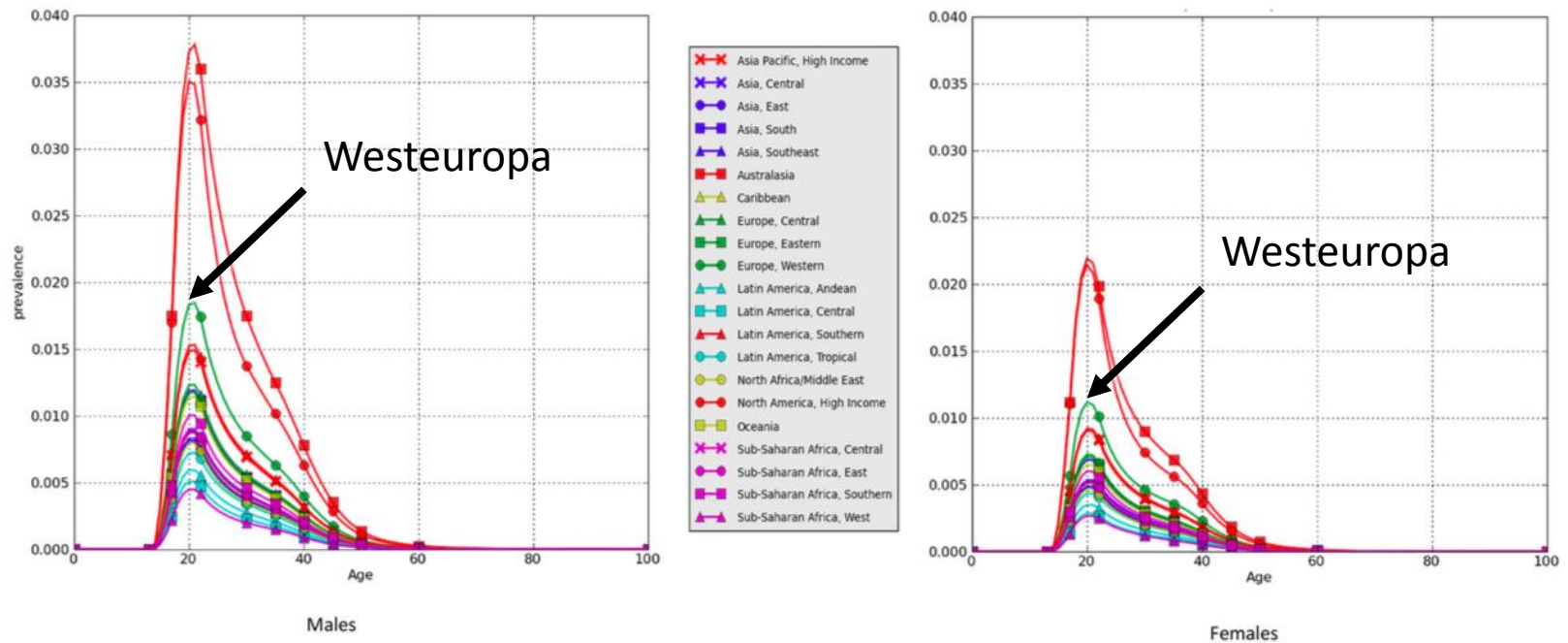
Epidemiologie



Häufigkeit des aktuellen Cannabiskonsums in den letzten 30 Tagen nach Alter und Geschlecht

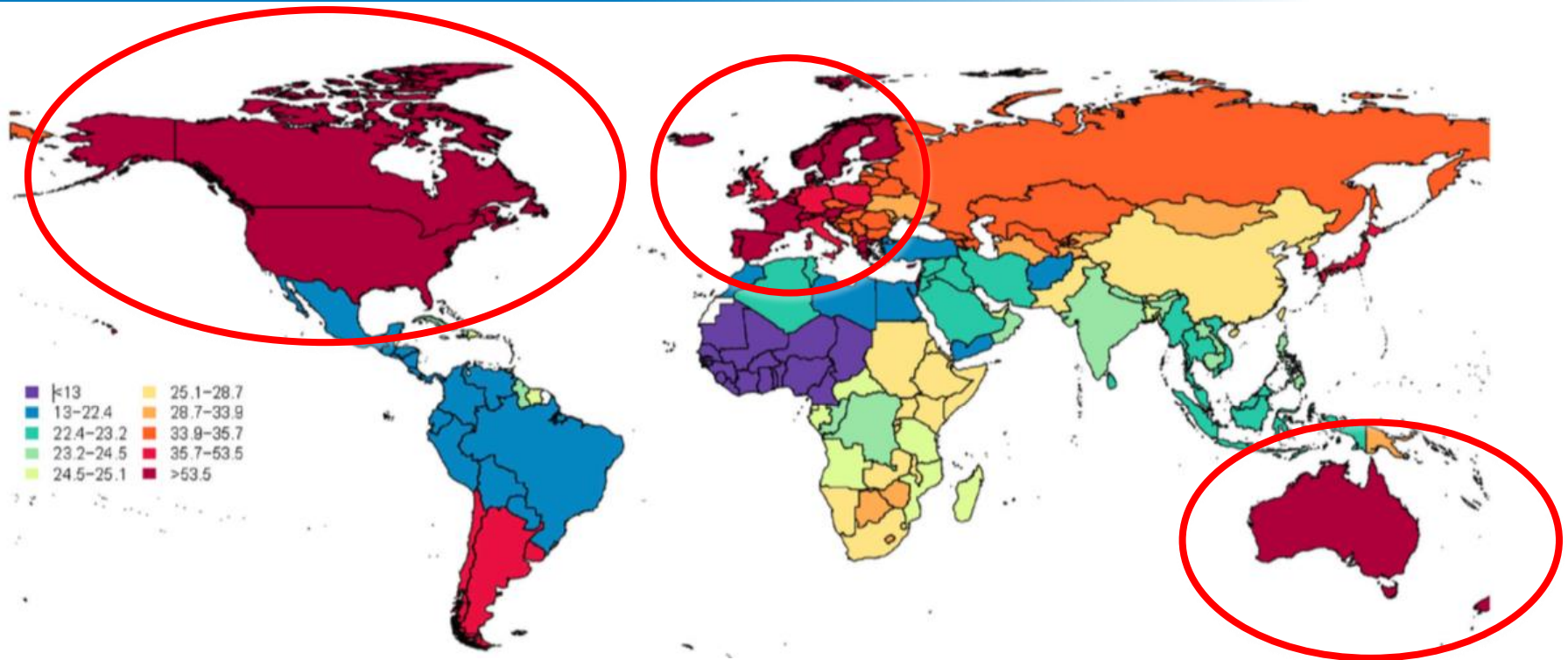
Hauptproblemsubstanz bei Eintritt in eine ambulante oder stationäre Suchthilfeeinrichtung bei unter 25-jährigen Klienten





Globale Prävalenz der **Cannabisabhängigkeit** nach Alter, Geschlecht und Region

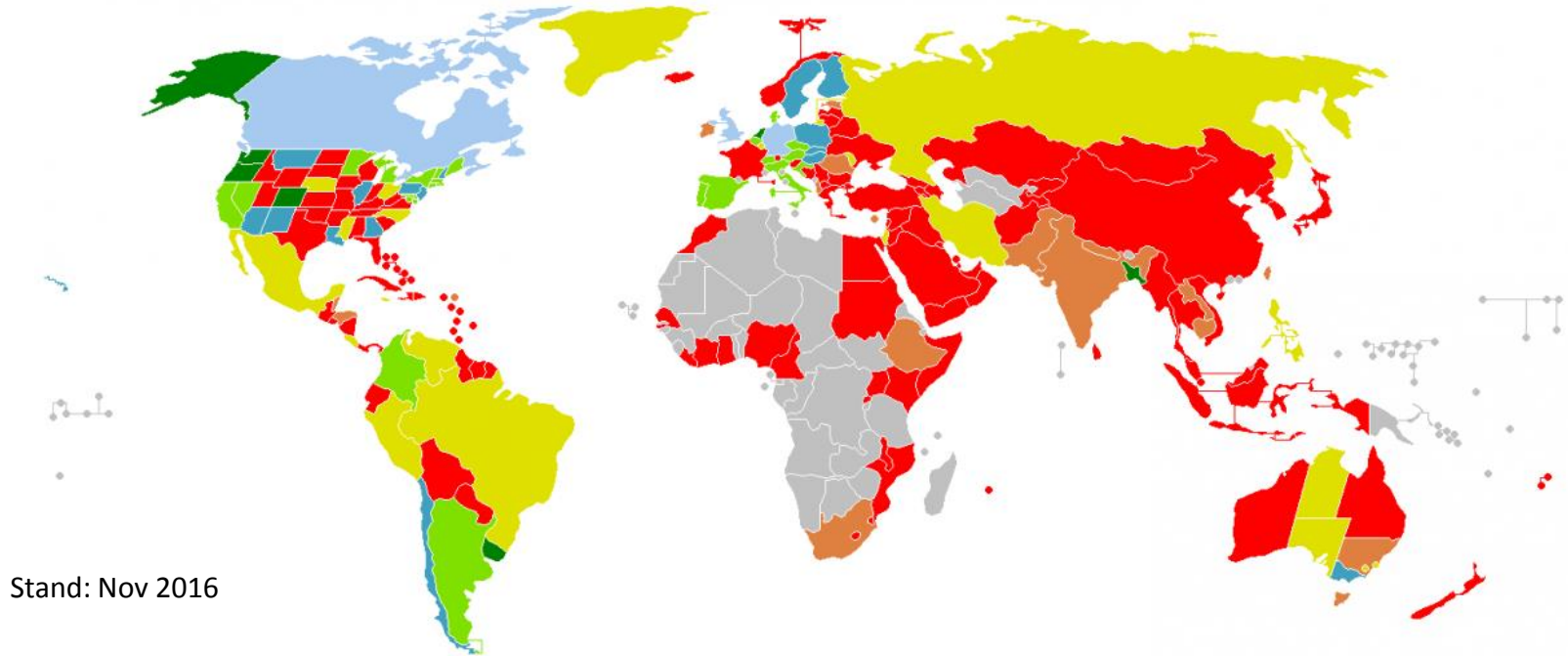
Degenhardt et al. (2013) PLoS ONE



Globale Verteilung der Cannabisabhängigkeit: DALY pro 100'000 Einwohner

Degenhardt et al. (2013) PLoS ONE

Cannabis-Legalisierung

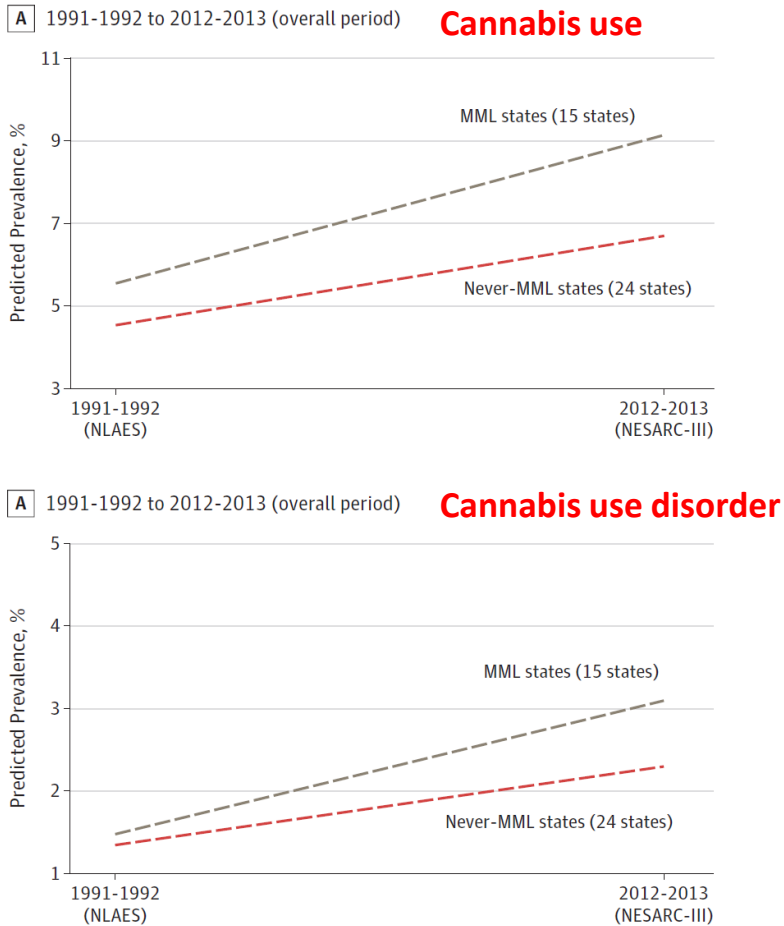


- Both medical and recreational use legal
- Medical use legal, recreational use decriminalized
- Medical use legal, recreational use illegal, but law is often unenforced
- Medical use legal, recreational use illegal
- Both medical and recreational use decriminalized
- Both medical and recreational use illegal, but law is often unenforced
- Both medical and recreational use illegal
- No information



USA: Alaska, Arizona, Colorado, Massachusetts, Nevada, Oregon, Washington, Washington DC

Cannabis-Legalisation



USA: Medical Marijuana Laws (MML)

Outcome	Model 1, Prevalence (SE) ^a	
	Never-MML States ^b (24 States)	Ever-MML States ^c (15 States)
Cannabis use		
1991-1992	4.54 (0.39)	5.55 (0.36)
2012-2013	6.70 (0.39)	9.15 (0.54)
Difference in prevalence	+2.17 (0.70) ^d	+3.60 (0.79) ^e
DiD (ever-MML vs never-MML states)	[Reference]	+1.43 (0.48) ^f
Cannabis use disorder		
1991-1992	1.35 (0.19)	1.48 (0.19)
2012-2013	2.30 (0.22)	3.10 (0.34)
Difference in prevalence	+0.96 (0.38) ^g	+1.62 (0.47) ^h
DiD (ever-MML vs never-MML states)	[Reference]	+0.66 (0.30) ⁱ

Hasin et al. (2017) JAMA Psychiatry

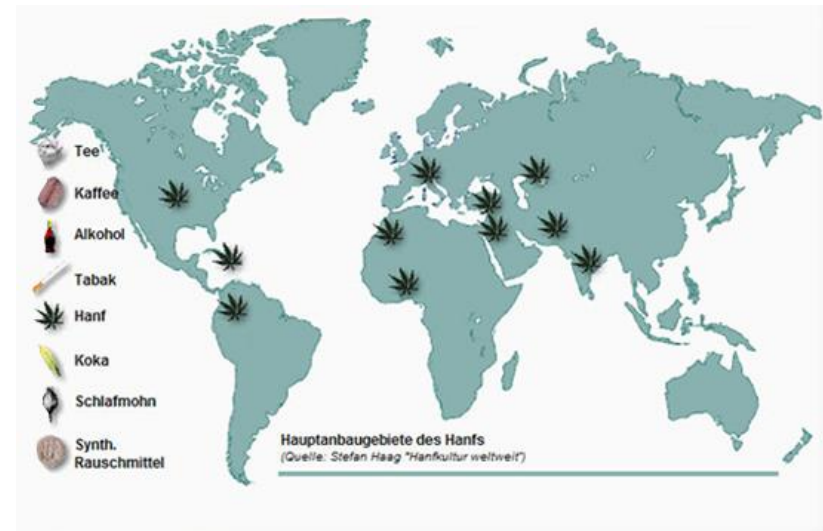
2. Pharmakologie

Cannabis



Cannabis sativa (Hanf)

Hauptanbauggebiete



Cannabis



Marihuana

THC-Gehalt: 9.4%

Sinsemilla: 17.8%

18'108 Proben
USA und Europa
2008-2017
Angaben in MW

Haschisch

THC-Gehalt: 45.9%

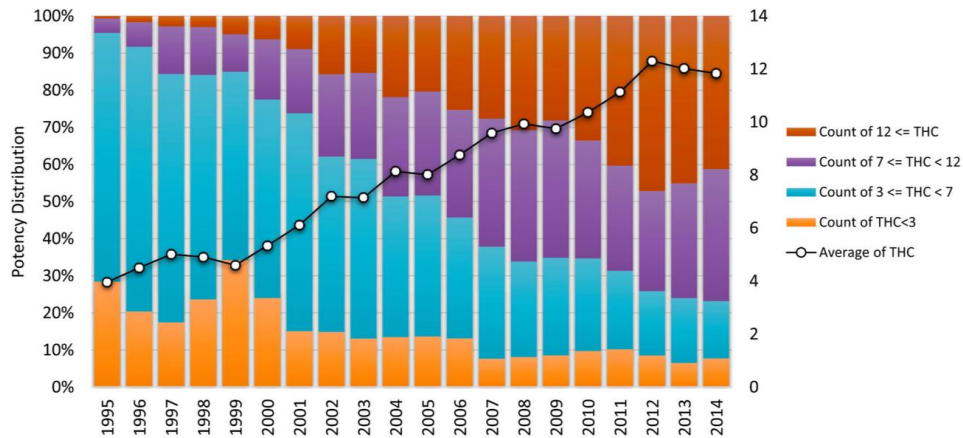


Haschischöl

THC-Gehalt: 55.7%



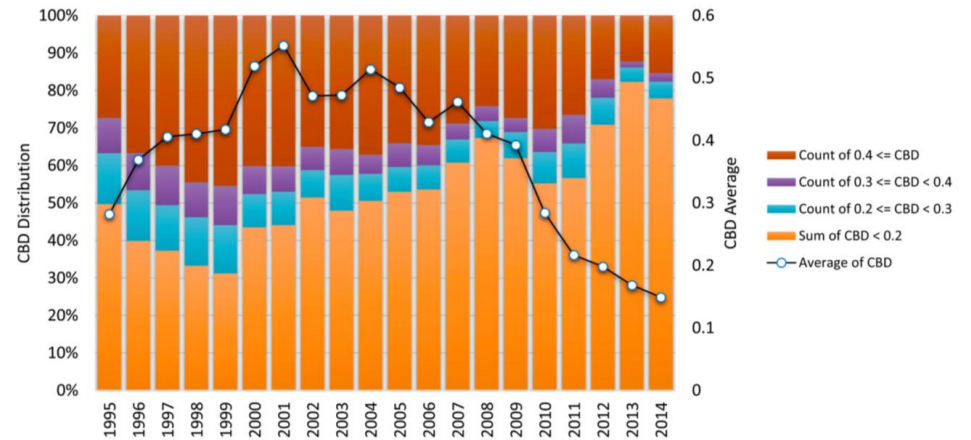
Cannabis – Zusammensetzung und Potenz



THC-Gehalt



CBD-Gehalt



1995: THC/CBD = **14:1**

2014: THC/CBD = **80:1**

(2017: THC/CBD = **100:1**)

Exogene Cannabinoide



> 500 Inhaltsstoffe

> 100 Cannabinoide

Δ -9-Tetrahydrocannabinol-Typ (Δ -9-THC)

Δ -8-Tetrahydrocannabinol-Typ (Δ -8-THC)

Cannabidiol-Typ (CBD)

Cannabigerol-Typ (CBG)

Cannabichromen-Typ (CBC)

Cannabicyclol-Typ (CBL)

Cannabielsoin-Typ (CBE)

Cannabinol-Typ (CBN)

Cannabinodiol-Typ (CBDL)

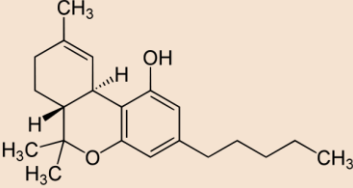
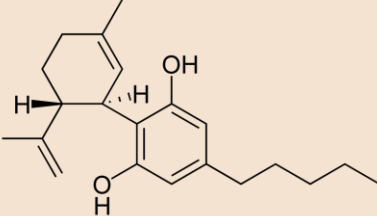
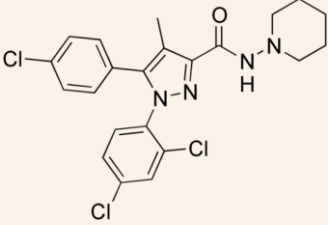
Cannabitriol-Typ (CBTL)

Cannabivarin-Typ (CBV)

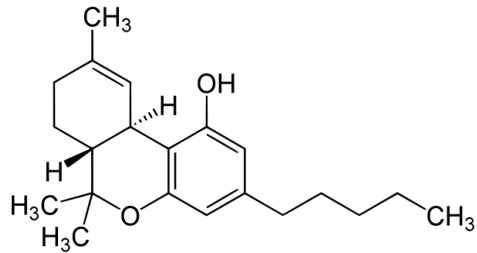
Cannabidivarin-Typ (CBDV)

Δ -9-Tetrahydrocannabivarin-Typ (Δ -9-THV)

Exogene Cannabinoide

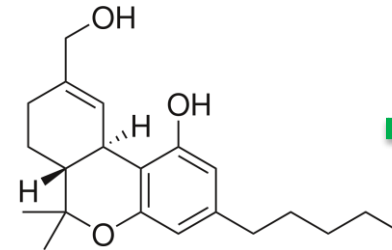
	CB1-Agonismus	CB1-Antagonismus	Alternativer Wirkmechanismus
Natürlich	 <p>Δ⁹-Tetrahydrocannabinol (THC)</p>		 <p>Cannabidiol (CBD)</p>
Synthetisch		 <p>Rimonabant</p>	

Exogene Cannabinoide



Δ⁹-Tetrahydrocannabinol (THC)

HWZ 18-96 h

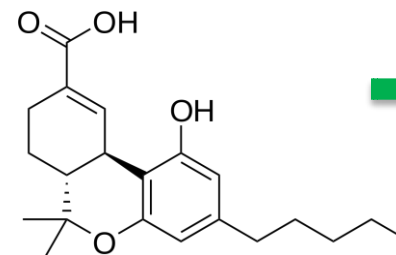


11-OH-THC (psychoaktiv)



Fettgewebe

HWZ 12-33 h



THC-COOH (nicht psychoaktiv)



Fettgewebe

HWZ 4-6 d



Ausscheidung:

- Faeces (ca. 70%)
- Urin (ca. 30%)

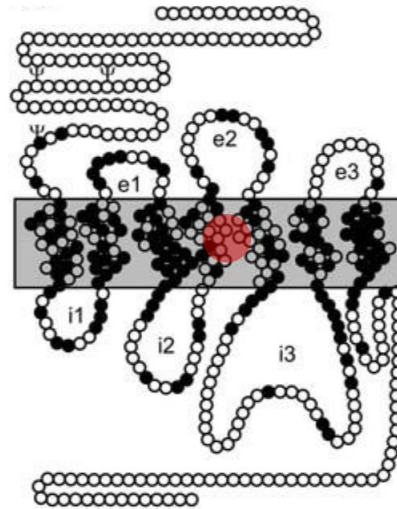
Nachweisbarkeit: **2-6 Wochen**

Cannabinoidrezeptoren

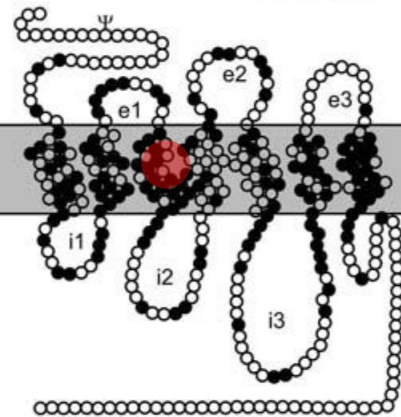
zentral

v.a. Nervensystem

CB1 receptor
(Gai/o)



CB2 receptor
(Gai)



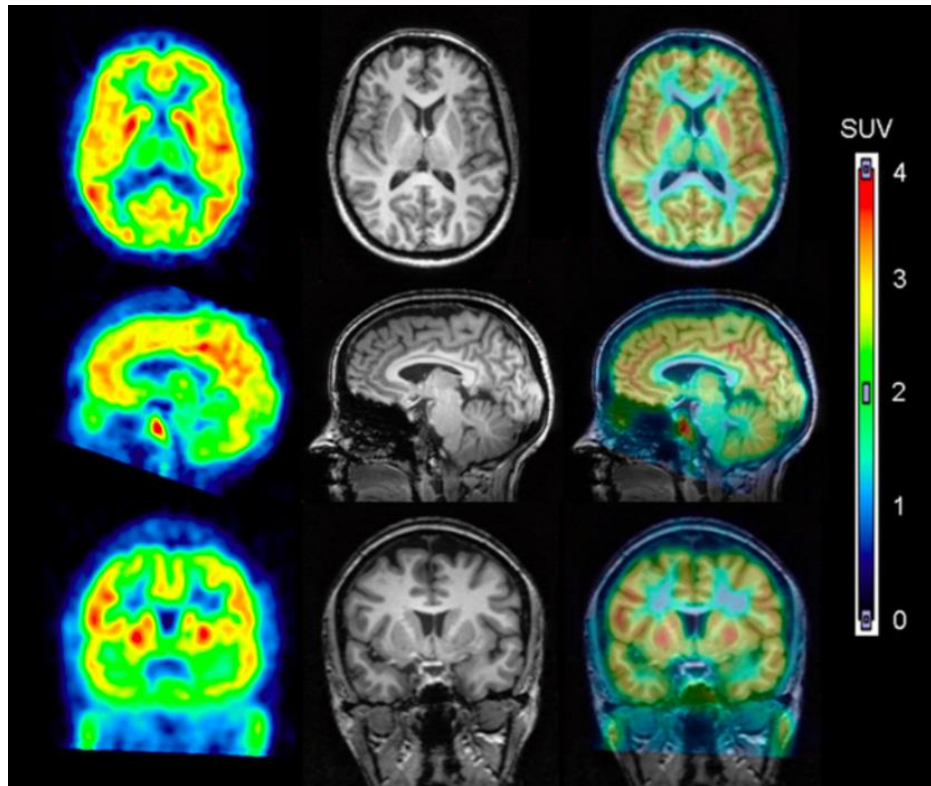
peripher

v.a. Immunsystem

Devane et al. (1988) Mol Pharmacol

Munro et al. (1993) Nature

Cannabinoidrezeptoren



Zerebraler Kortex

Striatum

Zerebellum

Hypothalamus

Amygdala

Hippokampus

CB1-R-PET

Terry et al. (2010) J Nucl Med

3. Akute Intoxikation

Akute Intoxikation

Reaktion	Symptomatik
<i>affektiv</i>	<ul style="list-style-type: none">▪ gehobene Stimmungslage bis hin zur Euphorie („High“-Gefühl)▪ grundlose Heiterkeit, Albernheit und Lachlust▪ innere Gelassenheit und Zufriedenheit▪ globale Passivität, Apathie und Lethargie▪ ggf. Angst- und Panikattacken

Iversen LL (2008) The Science of Marijuana
Solowij N (2006) Cannabis and Cognitive Functioning

Akute Intoxikation

Reaktion	Symptomatik
<i>sensorisch</i>	<ul style="list-style-type: none">▪ verstärkte Wahrnehmung externer sensorischer Stimuli▪ Gefühl einer Bewusstseinsweiterung▪ manifeste Wahrnehmungs- und Erlebnisstörungen im Sinne von illusionären Verkennungen, Pseudohalluzinationen und Synästhesien

Iversen LL (2008) The Science of Marijuana
Solowij N (2006) Cannabis and Cognitive Functioning

Akute Intoxikation

Reaktion	Symptomatik
<i>somatisch</i>	<ul style="list-style-type: none">▪ Körperschemastörungen mit einem veränderten Identitätserleben bis hin zu Depersonalisations- und Entfremdungserlebnissen▪ Appetitsteigerung, Mundtrockenheit, Mydriasis, Rötung der Bindehäute, Hypertonie, Tachykardie

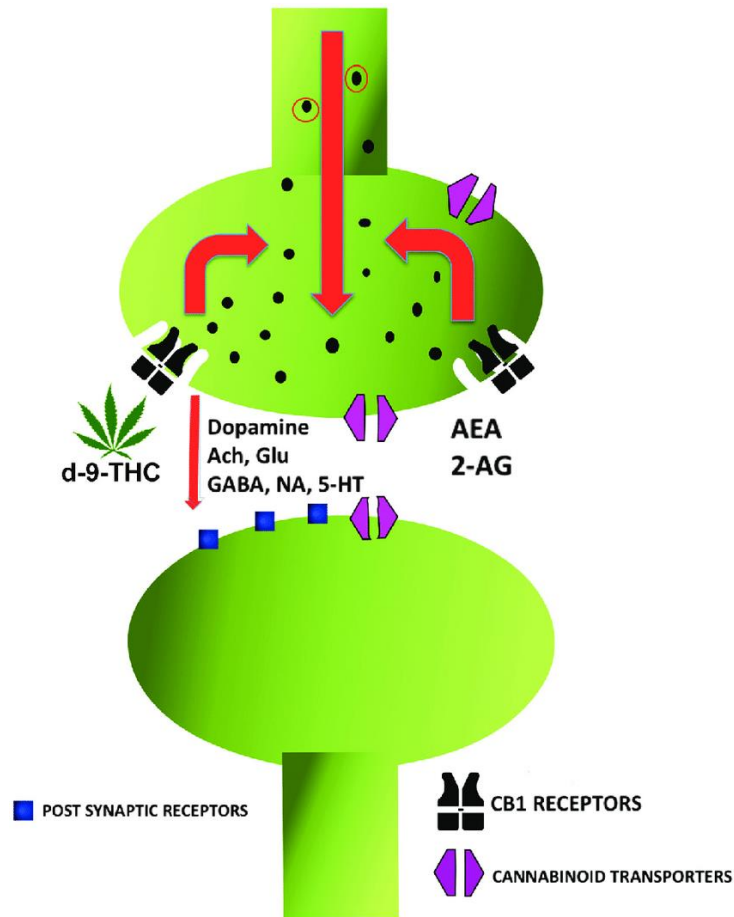
Iversen LL (2008) The Science of Marijuana
Solowij N (2006) Cannabis and Cognitive Functioning

Akute Intoxikation

Reaktion	Symptomatik
<i>kognitiv</i>	<ul style="list-style-type: none">▪ Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit, der Konzentrationsfähigkeit und des Kurzzeitgedächtnisses▪ Störungen der Zeitwahrnehmung▪ Veränderungen des formalen Denkablaufs und der Psychomotorik

Iversen LL (2008) The Science of Marijuana
Solowij N (2006) Cannabis and Cognitive Functioning

Akute Intoxikation



Atakan (2012) Ther Adv Psychopharmacol

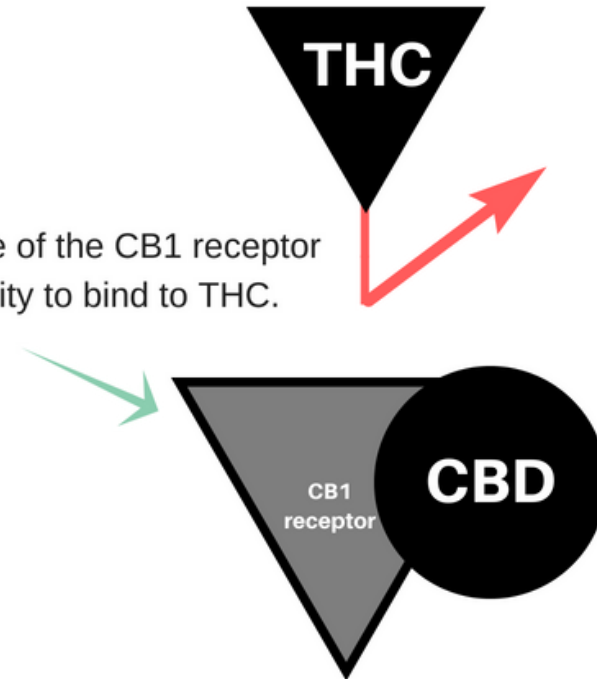
Akute Intoxikation

leads to the major psychotropic effects of cannabis consumption.



THC acting as a potent agonist of CB1

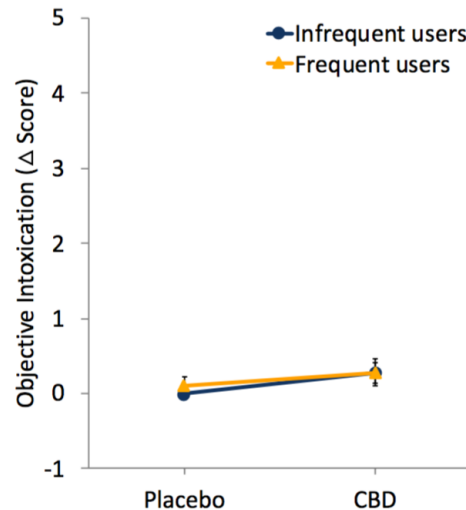
changes the shape of the CB1 receptor weakening its ability to bind to THC.



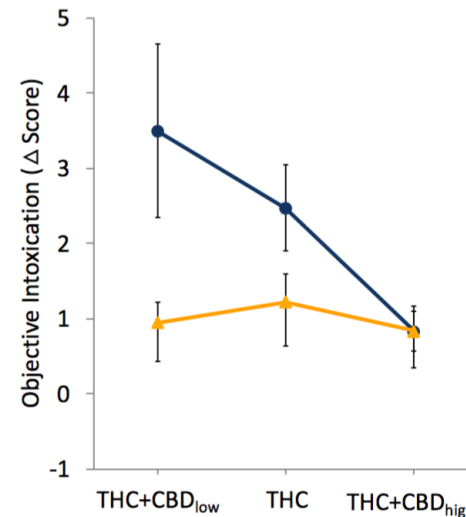
CBD acting as a negative modulator of CB1

Akute Intoxikation

(a) Placebo vs CBD



(b) THC Conditions



N = 36

regelmässiger Konsum: N = 18

unregelmässiger Konsum: N = 18

A: CBD 400 mg

B: THC 8 mg

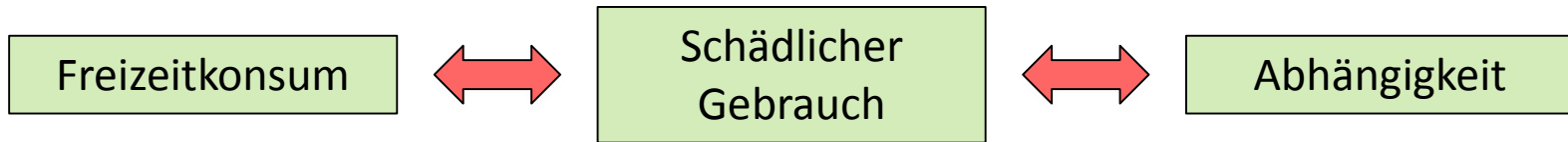
C: THC 8 mg + CBD 4 mg

D: THC 8 mg + CBD 400 mg

E: Placebo

(via Vaporizer)

4. Cannabis und Cannabisabhängigkeit



Substanzanamnese:

- Erstkonsumalter
- Konsummenge
- Konsumfrequenz
- Konsumdauer
- Konsumform
- Konsumsituation
- Konsummotivation
- Konsumwirkung

Kriterien nach ICD-10

Schädlicher Gebrauch

- Konsum ist mit einer Gesundheitsschädigung verbunden (körperlich, psychisch)

Abhängigkeit

Innerhalb eines Jahres sind 3 oder mehr der folgenden Kriterien erfüllt:

- Craving
- verminderte Kontrollfähigkeit
- körperliches Entzugssyndrom
- Toleranzentwicklung
- Vernachlässigung anderer Interessen und Aktivitäten
- fortgesetzter Konsum trotz nachgewiesener Schädigung

Screeningverfahren



Datum: _____ Name: _____

CUDIT

1. Wie oft nehmen Sie Cannabis zu sich?

- Nie 0 Punkte
- 1 x im Monat oder weniger 1 Punkt
- 2 - 4 x im Monat 2 Punkte
- 2 - 3 x in der Woche 3 Punkte
- 4 x oder mehr die Woche 4 Punkte

2. Wie viele Stunden sind Sie „stoned“ an einem typischen Tag, wenn Sie Cannabis konsumieren?

- 1 - 2 Stunden 0 Punkte
- 3 - 4 Stunden 1 Punkt
- 5 - 6 Stunden 2 Punkte
- 7 - 9 Stunden 3 Punkte
- 10 oder mehr Stunden 4 Punkte

3. Wie oft sind Sie für 6 oder mehr Stunden „stoned“?

- Nie 0 Punkte
- Weniger als einmal im Monat 1 Punkt
- Einmal im Monat 2 Punkte
- Einmal in der Woche 3 Punkte
- Täglich oder fast täglich 4 Punkte

4. Wie oft hatten Sie sich während der letzten 6 Monate erlebt, dass Sie nicht mehr mit dem Cannabiskonsum aufhören konnten, nachdem Sie einmal begonnen hatten?

- Nie 0 Punkte
- Weniger als einmal im Monat 1 Punkt
- Einmal im Monat 2 Punkte
- Einmal in der Woche 3 Punkte
- Täglich oder fast täglich 4 Punkte

5. Wie oft kam es in den letzten 6 Monaten vor, dass Sie wegen des Cannabiskonsums

Erwartungen, die man an Sie in der Familie, im Freundeskreis und im Berufsleben hat, nicht mehr erfüllen konnten?

- Nie 0 Punkte
- Weniger als einmal im Monat 1 Punkt
- Einmal im Monat 2 Punkte
- Einmal in der Woche 3 Punkte
- Täglich oder fast täglich 4 Punkte

6. Wie oft konsumierten Sie während der letzten 6 Monate bereits am Morgen Cannabis?

- Nie 0 Punkte
- Weniger als einmal im Monat 1 Punkt
- Einmal im Monat 2 Punkte
- Einmal in der Woche 3 Punkte
- Täglich oder fast täglich 4 Punkte

7. Wie oft hatten Sie während der letzten 6 Monate wegen Ihrer Cannabiskonsumgewohnheiten Schuldgefühle oder Gewissensbisse?

- Nie 0 Punkte
- Weniger als einmal im Monat 1 Punkt
- Einmal im Monat 2 Punkte
- Einmal in der Woche 3 Punkte
- Täglich oder fast täglich 4 Punkte

8. Wie oft hatten Sie sich während der letzten 6 Monate Probleme mit Ihrem Gedächtnis oder Ihrer Konzentration nach dem Cannabiskonsum?

- Nie 0 Punkte
- Weniger als einmal im Monat 1 Punkt
- Einmal im Monat 2 Punkte
- Einmal in der Woche 3 Punkte
- Täglich oder fast täglich 4 Punkte

Screeningverfahren



9. Haben Sie sich oder eine andere Person unter Cannabiseinfluss schon einmal verletzt?

- Nein 0 Punkte
 Ja 4 Punkte

10. Hat ein Verwandter, Freund oder auch ein Arzt schon einmal Bedenken wegen Ihres Cannabiskonsums geäußert oder vorgeschlagen, dass Sie Ihren Cannabiskonsum einschränken?

- Nein 0 Punkte
 Ja 4 Punkte

Total Punkte:



Datum: _____ Name: _____

CUDIT-R

Auswertung:

≥ 8 Punkte: Hinweis auf schädlichen Konsum von Cannabis

≥ 12 Punkte: Hinweis auf Cannabiskonsumstörung, Abklärung und ggf. Therapie empfohlen

Quelle: Adamson SJ, Kay-Lambkin FJ, Baker AL, Lewin TJ, Thornton L, Kelly BJ, Sellman JD. An improved brief measure of cannabis misuse: the Cannabis Use Disorders Identification Test-Revised (CUDIT-R). Drug Alcohol Depend 2010; 110: 137-43.

Screeningverfahren

Befund	Beurteilung
THC-COOH < 5 ng/ml	Einmaliger und Verdacht auf gelegentlichen Konsum
THC-COOH < 5 ng/ml + THC positiv	Gelegentlicher Konsum und letztmaliger Cannabiskonsum in engem zeitlichen Zusammenhang mit der Blutentnahme
THC-COOH \geq 5 und < 75 ng/ml	Erheblicher Konsum und Verdacht auf regelmässigen Konsum
THC-COOH \geq 75 ng/ml	Regelmässiger Konsum

Daldrup et al. (2000) Blutalkohol

Diagnostik und Klassifikation

Substanztyp	Psychische Abhängigkeit	Körperliche Abhängigkeit
Nikotin	+	+
Alkohol	++	++
Cannabis	++	(+)
Kokain	+++	(+)
Halluzinogene	++	-
Amphetamine	++	-
Opiate	+++	+++

Abhängigkeit vom Cannabistyp

Häufigkeit	<ul style="list-style-type: none">• 4 - 7 % aller Cannabiskonsumenten (D)• 15 - 20 % aller Cannabiskonsumenten (USA, AUS)
Abhängigkeitstyp	<ul style="list-style-type: none">• deutliche psychische Abhängigkeit• mässige körperliche Abhängigkeit
Risikofaktoren	<ul style="list-style-type: none">• Alter bei Konsumbeginn < 16 Jahre ist mit 28,5-fach erhöhtem Risiko für Abhängigkeit im Alter > 21 Jahre assoziiert• hoher THC-Gehalt und geringer CBD-Gehalt

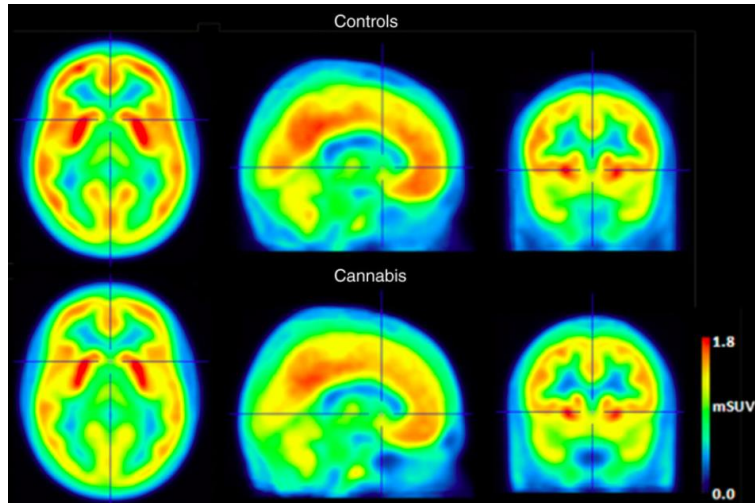
Fergusson et al. (2003) Arch Gen Psychiatry
Perkonig et al. (1999) Addiction
Swift et al. (2001) Drug Alcohol Depend

Abhängigkeit vom Cannabistyp

Abhängigkeitskriterien	<ul style="list-style-type: none">▪ Kontrollverlust (94 %)▪ Entzugssymptome (90 %)▪ Toleranzentwicklung (70 %)▪ Craving (53 %)▪ soziale und berufliche Einschränkungen (44 %)▪ Konsum trotz bekannter negativer Konsequenzen (35 %)

Fergusson et al. (2003) Arch Gen Psychiatry
Perkonig et al. (1999) Addiction
Swift et al. (2001) Drug Alcohol Depend

Abhängigkeit vom Cannabistyp



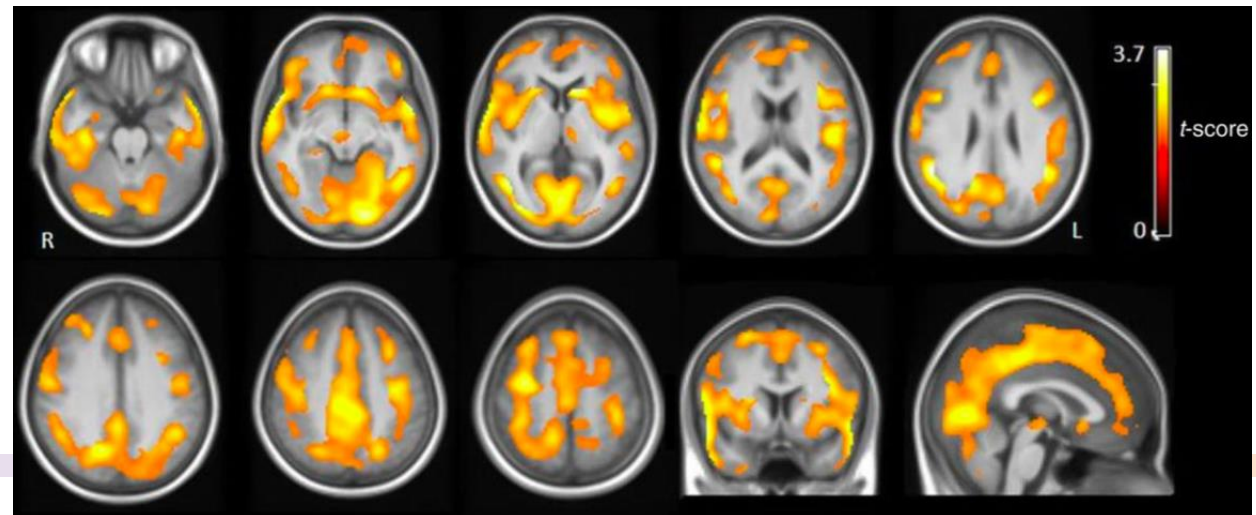
CB1-R-Downregulation

└─ Toleranzentwicklung

Ceccarini et al. (2015) Addict Biol


CB1-R-Dichte

global: - 11.7 %
temporal: - 12.7 %
ACC: - 12.6 %
PCC: - 13.5 %
NAcc: - 11.2 %



Entzugssyndrom

Beginn	1 - 3 Tage nach Absetzen
Dauer	4 - 14 Tage (in Abhängigkeit von der Schwere der Abhängigkeit)
Symptomatik	<ul style="list-style-type: none">• Craving• Stimmungsschwankungen• Nervosität, Anspannung, Unruhe, Angst• Ablenkbarkeit, Reizbarkeit, Aggressivität• Schlafstörungen, ggf. Alpträume• Appetitminderung• Schwitzen, v.a. nachts• Zittern• Hitzegefühl, Hitzewallungen• Diarrhoe, Verdauungsstörungen• Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen
Psychometrie	Cannabis Withdrawal Scale



Entzugssyndrom

Datum: _____ Name: _____

Cannabis Withdrawal Scale (CWS)

Die folgenden Aussagen beschreiben, wie Sie sich in den letzten 24 Stunden gefühlt haben. Bitte markieren Sie jeweils die Zahl, die den Schweregrad der beschriebenen Symptome am ehesten zum Ausdruck bringt.

		gar nicht			mässig			extrem			Punkte		
1	Meine Gedanken kreisten ausschliesslich um Cannabis.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
2	Ich hatte Kopfschmerzen.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
3	Ich hatte keinen Appetit.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
4	Ich hatte Übelkeit.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
5	Ich fühlte mich nervös.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
6	Ich hatte Wutausbrüche.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
7	Ich hatte Stimmungsschwankungen.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
8	Ich fühlte mich depressiv.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
9	Ich war leicht reizbar.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
10	Ich habe mir vorgestellt, bekräft zu sein.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
11	Ich fühlte mich unruhig.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
12	Ich bin früh aufgewacht.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
13	Ich hatte Bauchschmerzen.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
14	Ich hatte Alpträume und/oder merkwürdige Träume.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
15	Das Leben erschien mir furchtbar mühsam.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
16	Ich bin in der Nacht aufgrund von Schwitzausbrüchen aufgewacht.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
17	Ich hatte Schwierigkeiten mit dem Einschlafen.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
18	Ich fühlte mich körperlich angespannt.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
19	Ich hatte Hitzewallungen.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

Total Punkte:

Allsop et al. (2011) Drug Alcohol Depend

Cannabinoide in der Behandlung der Cannabisabhängigkeit?

Pharmakotherapie

Autoren	Medikation	Ergebnisse
Notzon et al. (2018)	Naltrexon LA (380 mg i.m.)	Reduktion der Konsumfrequenz
Cornelius et al. (2010)	Fluoxetin (40 mg p.o.)	kein Einfluss auf Cannabiskonsum
Haney et al. (2001)	Bupropion (300 mg p.o.)	Verschlechterung der Entzugssymptomatik
Mariani et al. (2014)	Quetiapin (300 mg p.o.)	Reduktion der Konsummenge
Cooper et al. (2013)	Quetiapin (200 mg p.o.)	Verschlechterung der Entzugssymptomatik

Fazit: Datenlage schwach und inkonsistent; bislang keine Zulassungen von Medikamenten zur Behandlung Cannabis-assoziierten Störungen (Entzug, Abhängigkeit)

Cannabinoide bei Cannabisabhängigkeit

	SAU ^a	Placebo	30 mg	90 mg
Withdrawal Checklist				
WDS ^{b,c,d,e,f} (0–36)	1.9	6.2	4.5	2.4
Anxiety (0–3)	.08	.30	.28	.05
Anger ^b (0–3)	.08	.38	.18	.00
Aggression ^{b,c,d,e,f,g} (0–3)	.09	.45	.15	.00
Decreased appetite ^b (0–3)	.12	.43	.80	.13
Depressed mood ^{b,c,e,f} (0–3)	.04	.24	.37	.05
Irritability ^{b,c,d,e,f,g,h} (0–3)	.26	.93	.35	.15
Marijuana craving ^{b,c,e,f} (0–3)	.74	1.75	1.53	.88
Restlessness (0–3)	.22	.78	.45	.65
Sleep difficulty ^{b,c,d,e,f,g} (0–3)	.28	1.13	.45	.53
Strange dreams (0–3)	.16	.68	.45	.23
Profile of Mood States				
Anger	1.26	3.98	2.00	.33
Tension ^{b,c}	2.97	5.16	4.33	3.33
Brief Symptom Inventory				
Hostility ^{b,c,d,e,f,g}	.14	.42	.12	.03
Somatization	.07	.06	.18	.10
Sleep scale				
Overall rating ^{b,c,d,e,f,g} (0–7)	2.8	4.2	2.8	2.7
Awakenings ^b	0.78	1.37	.75	.95
Craving Questionnaire				
Total ^{b,c,d,e,f,g} (0–84)	38.2	46.2	38.8	37.7
Expectancy ^{b,c,d,e,f,g} (0–21)	11.9	14.2	12.1	12.3
Compulsivity ^b (0–21)	5.5	7.4	6.2	5.6
Physiological measures				
Change in body weight ^{b,c,e,f,h}	–	–1.39	–0.71	1.79

N = 8

ABACAD-Design

A = smoking as usual

B = Placebo p.o.

C = **THC** 30 mg p.o.

D = **THC** 90 mg p.o.

Abstinenzphasen von je 5 Tagen

Budney et al. (2007) Drug Alcohol Depend

Cannabinoide bei Cannabisabhängigkeit

Table 2 Mean Peak Effects During Marijuana Administration (5.6% THC) and During Marijuana Abstinence (0.0%) as a Function of Nabilone Dose

Marijuana strength	5.6%	0.0%	0.0%	0.0%
Nabilone dose (mg/day)	0	0	6	8
Anxious cluster	18.8 (7.1)	↑27.2 (7.0)#	22.6 (6.2)	24.2 (6.0)
Bad effect cluster	7.2 (3.7)	↑14.1 (5.4)#	↓10.4 (4.8)*	11.0 (3.3)
Social cluster	67.7 (6.9)	↓58.7 (5.4)#	54.9 (4.4)	↓53.6 (4.9)*
Marijuana craving	78.0 (9.2)	↓60.1 (8.6)#	↓44.9 (9.4)**	↓48.3 (9.9)*
Hungry	66.4 (10.4)	↓36.1 (7.7) ##	44.4 (9.7)	47.0 (10.2)
Fell asleep easily	69.3 (11.1)	49.0 (9.2)	↑62.2 (8.3)*	↑77.7 (6.5)**
Sleep satisfaction	71.1 (9.1)	51.0 (8.7)	63.8 (8.5)	↑68.4 (7.1)*
Cholesterol (%)	57.9 (2.1)	↑62.1 (1.7) #	59.7 (1.5)	↓57.7 (1.6)*
Fat (%)	32.3 (2.1)	↓27.4 (1.4)##	↑30.9 (1.6)*	↑33.2 (1.8)**
Protein (%)	9.8 (0.6)	10.6 (0.6)	↓9.4 (0.3)*	↓9.1 (0.4)**
DSST (# entered)	76.6 (5.2)	↑85.4 (3.2)#	83.0 (3.7)	↓77.8 (3.7)**
RAT (# entered)	23.3 (4.1)	25.7 (5.6)	24.2 (5.3)	↓21.0 (4.6)*
Systolic pressure	115.6 (1.6)	↑119.7 (1.2)#	↓113.7 (1.8)**	↓114.5 (1.9)**
Diastolic pressure	69.3 (1.6)	↑73.7 (1.2)#	↓67.7 (1.5)**	↓66.6 (1.5)**
Heart rate	63.0 (2.6)	↑67.2 (2.0)#	66.4 (2.1)	66.4 (2.1)

N = 11

ABACAD-Design

A = Marihuana 5.6%

B = Placebo

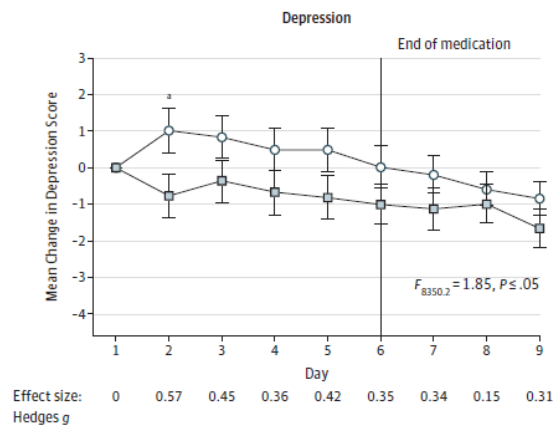
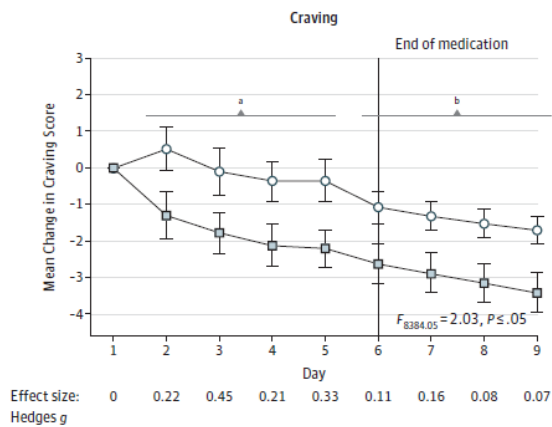
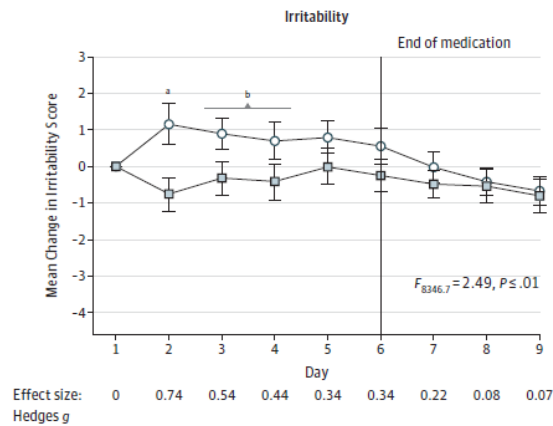
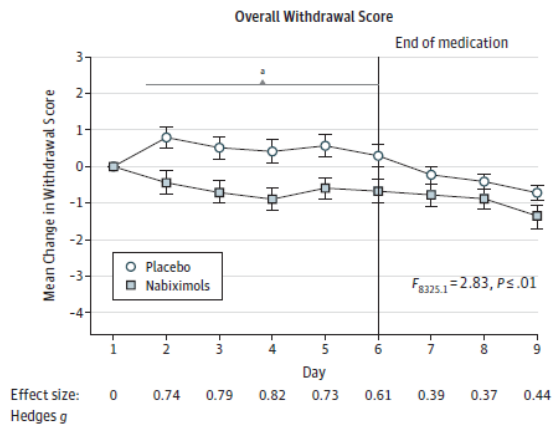
C = **Nabilone** 6 mg p.o.

D = **Nabilone** 8 mg p.o.

t = je 8 Tage stationär

Haney et al. (2013) Neuropsychopharmacology

Cannabinoide bei Cannabisabhängigkeit



N = 51

RCT

Nabiximols (THC 86 mg,

CBD 80 mg) per inhalationem

Placebo per inhalationem

t = 6 Tage stationär

Allsop et al. (2014) JAMA Psychiatry

Cannabinoide bei Cannabisabhängigkeit

Between-group differences in days of cannabis use in the previous 28-day period during the 12-week Trial and at week 24 follow-up.

	Week 0		Week 4		Week 8		Week 12		Week 24	
	P M (SD)	N M (SD)	P M (SD)	N M (SD)	P M (SD)	N M (SD)	P M (SD)	N M (SD)	P M (SD)	N M (SD)
N	67	61	55	49	43	35	38	37	29	26
Days Used^a	25.6 (4.5)	25.9 (4.6)	19.3 (10.2)	16.0 (11.3)	16.6 (11.6)	12.1 (11.8)	18.0 (11.1)	10.9 (11.0)	14.1 (11.6)	7.5 (11.0)
Difference^b (95% CI)	0.2 (-4.0, 4.4)		-3.5 (-8.1, 1.0)		-4.1(-9.2, 1.0)		-6.5** (-11.7, -1.4)		-6.1* (-10.8, -3.1)	

*p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001. Significant interaction effects in bold. P = Placebo, N = Nabiximols. a: values represent number of days used in the previous 28 days. b: Estimated difference between Nabiximols and Placebo groups in days used in the previous 28 days at the time point in question. Negative estimates indicate Nabiximols group scored lower than Placebo. p-values and confidence intervals corrected for multiple comparisons using the Benjamini-Hochberg procedure.

N = 128

Nabiximols (THC 48 mg, CBD 45 mg) per inhalationem

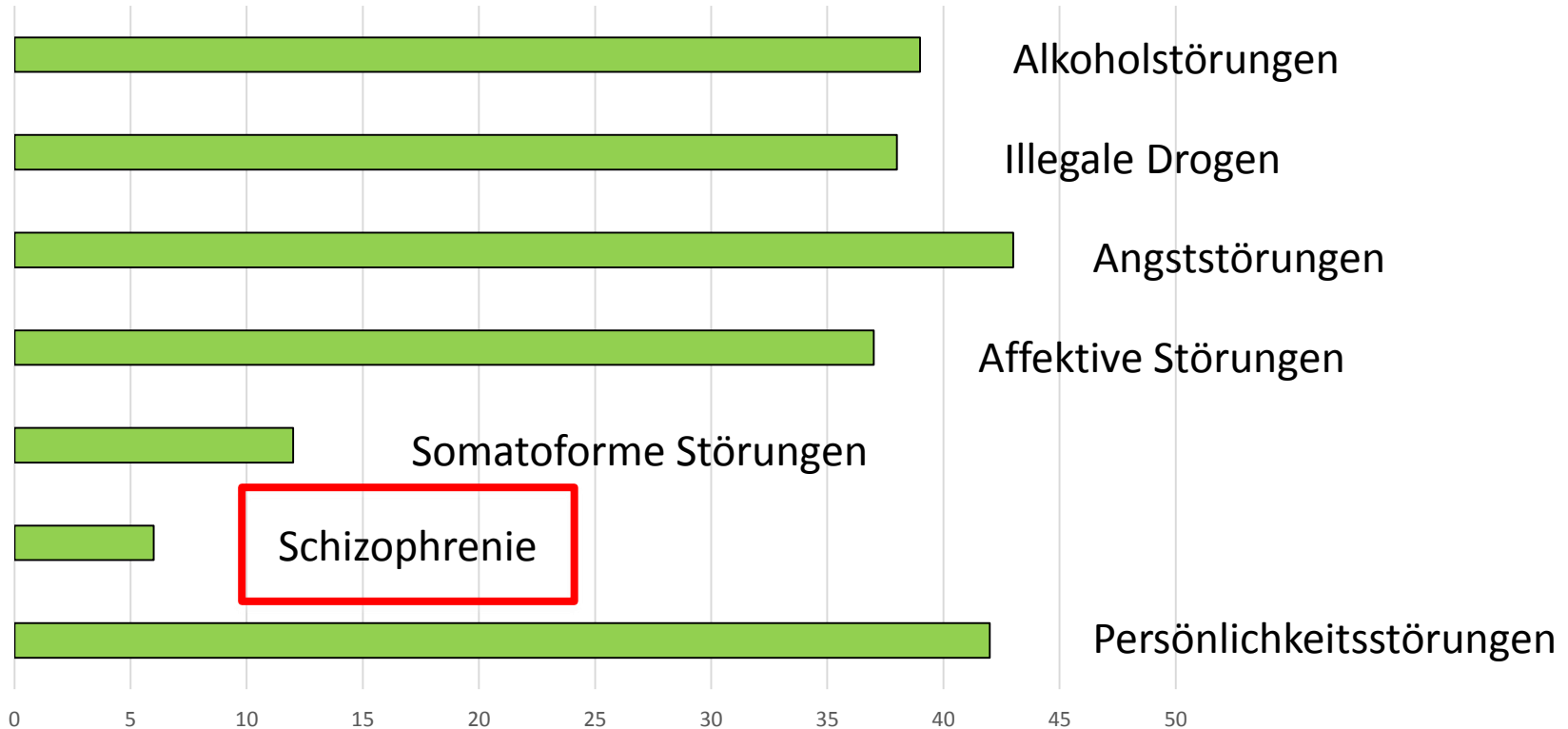
Placebo per inhalationem

t = 12 Wochen

Lintzeris et al. (2020) Drug Alcohol Depend

5. Cannabis und Psychose

Cannabis und Komorbidität



Cannabis-assoziierte Psychosen

Kategorie	Auftreten der Psychose nach Exposition		Dauer der Psychose			Ausgang der Psychose		ICD-10
	Unmittelbar	Verzögert	Stunden	Tage	Wochen	Spontane Remission	Erfordert Intervention	
I	+	-	+	-	-	+	-	F12.0
II	+	-	-	+	-	-	+	F12.5
III	-	+	-	+	+	-	+	F2

I Psychische und Verhaltensstörungen durch Cannabinoide: akute Intoxikation (F12.0)

- Auftreten des psychotischen Zustandsbildes unmittelbar nach Konsum
- Abklingen der Symptomatik nach 1 bis 3 Stunden
- keine medizinische Intervention erforderlich
- keine Zuordnung zu F12.5, da Cannabis zu den Substanzen mit primär halluzinogenen Effekten gezählt wird

Cannabis-assoziierte Psychosen

Kategorie	Auftreten der Psychose nach Exposition		Dauer der Psychose			Ausgang der Psychose		ICD-10
	Unmittelbar	Verzögert	Stunden	Tage	Wochen	Spontane Remission	Erfordert Intervention	
I	+	-	+	-	-	+	-	F12.0
II	+	-	-	+	-	-	+	F12.5
III	-	+	-	+	+	-	+	F2

II Psychische und Verhaltensstörungen durch Cannabinoide: psychotische Störung (F12.5)

- Auftreten des psychotischen Zustandsbildes unmittelbar nach Konsum (innerhalb von 48 Stunden)
- Abklingen der Symptomatik in der Regel innerhalb von 15 Tagen
- medizinische Intervention ggf. erforderlich
- keine Zuordnung zu F23, wenn ein eindeutiger zeitlicher Zusammenhang zu einem vorausgegangen Konsum besteht

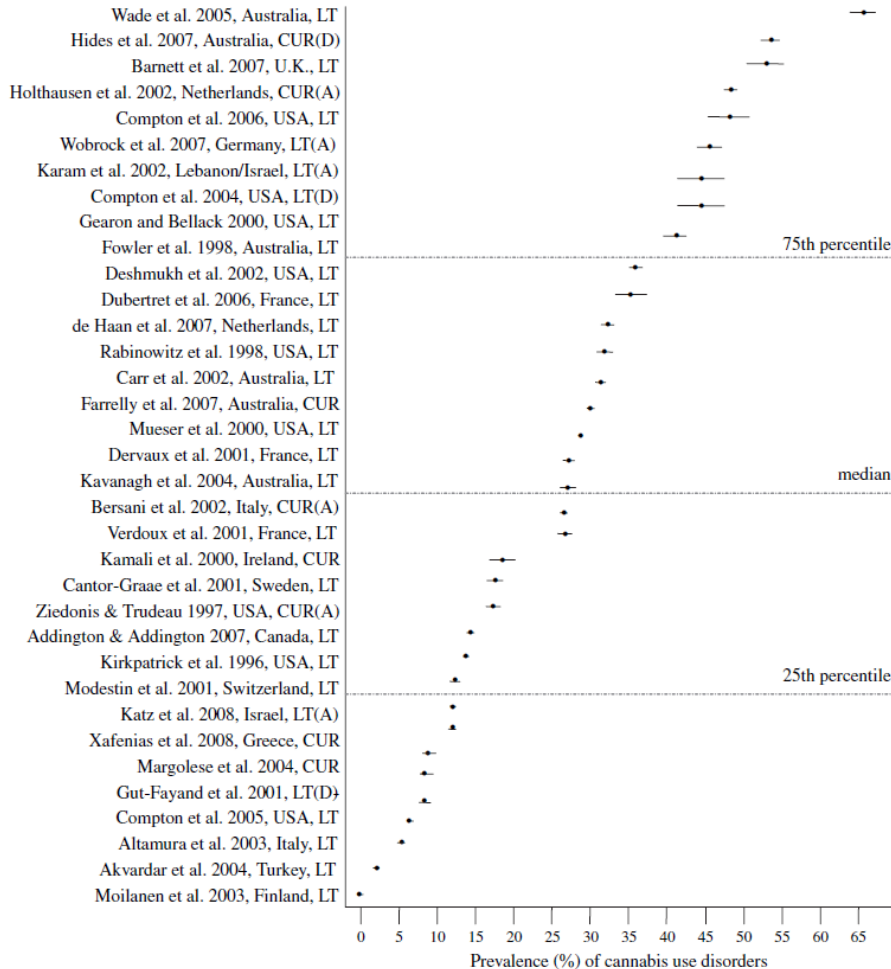
Cannabis-assoziierte Psychosen

Kategorie	Auftreten der Psychose nach Exposition		Dauer der Psychose			Ausgang der Psychose		ICD-10
	Unmittelbar	Verzögert	Stunden	Tage	Wochen	Spontane Remission	Erfordert Intervention	
I	+	-	+	-	-	+	-	F12.0
II	+	-	-	+	-	-	+	F12.5
III	-	+	-	+	+	-	+	F2

III Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis (F2x)

- Auftreten mit zeitlicher Verzögerung nach dem letzten Konsum
- kein Abklingen der Symptomatik innerhalb eines Monats
- diagnostische Kriterien der ICD-10 erfüllt
- medizinische Intervention in der Regel erforderlich

Cannabis und Schizophrenie



Cannabiskonsumstörungen bei Patienten mit Schizophrenie:

Lebenszeitprävalenz: **27.1 %**

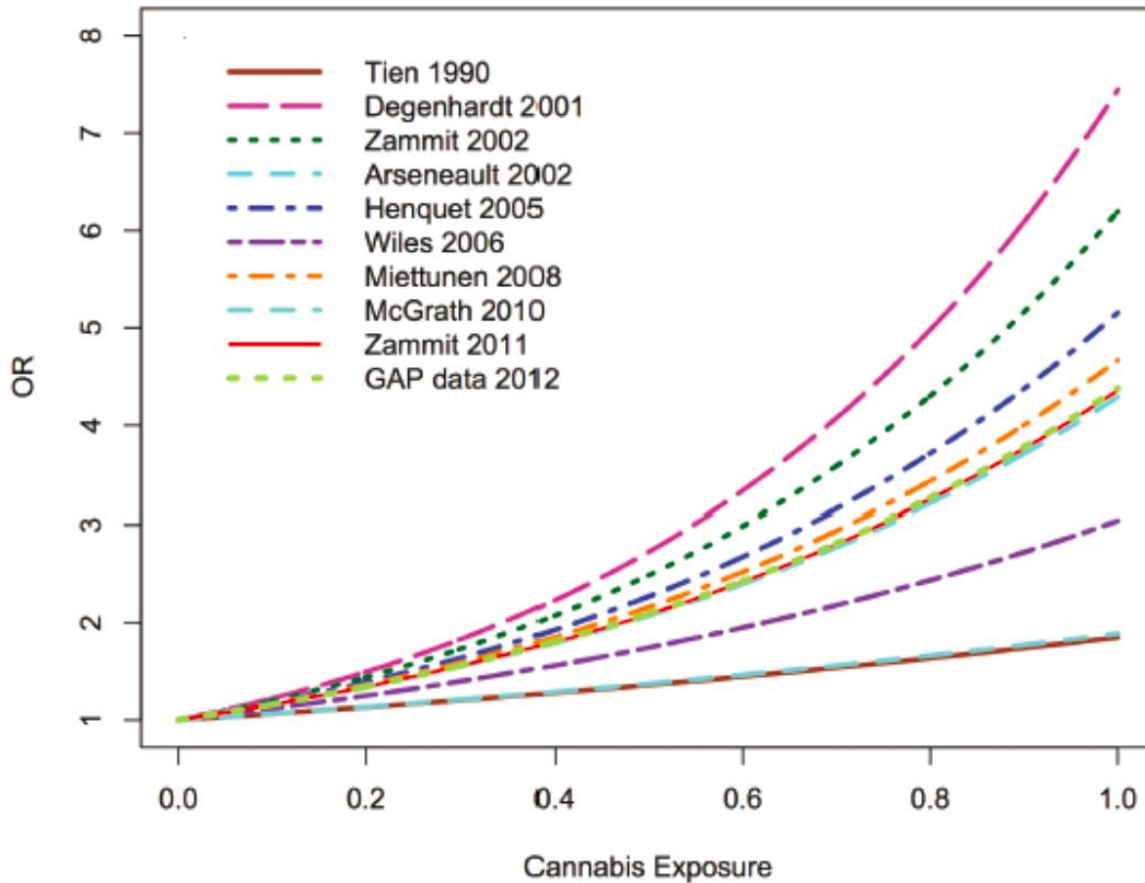
Punktprävalenz: **16.0 %**

Allgemeinbevölkerung (Westeuropa):

Lebenszeitprävalenz: **3.9 %**

Punktprävalenz: **0.34 %**

Cannabis und Schizophrenie



10 Studien

N = 66'816

Dosis-Wirkungs-Beziehung

OR 3.90

Marconi et al. (2016) Schizophr Bull

Cannabis und Schizophrenie

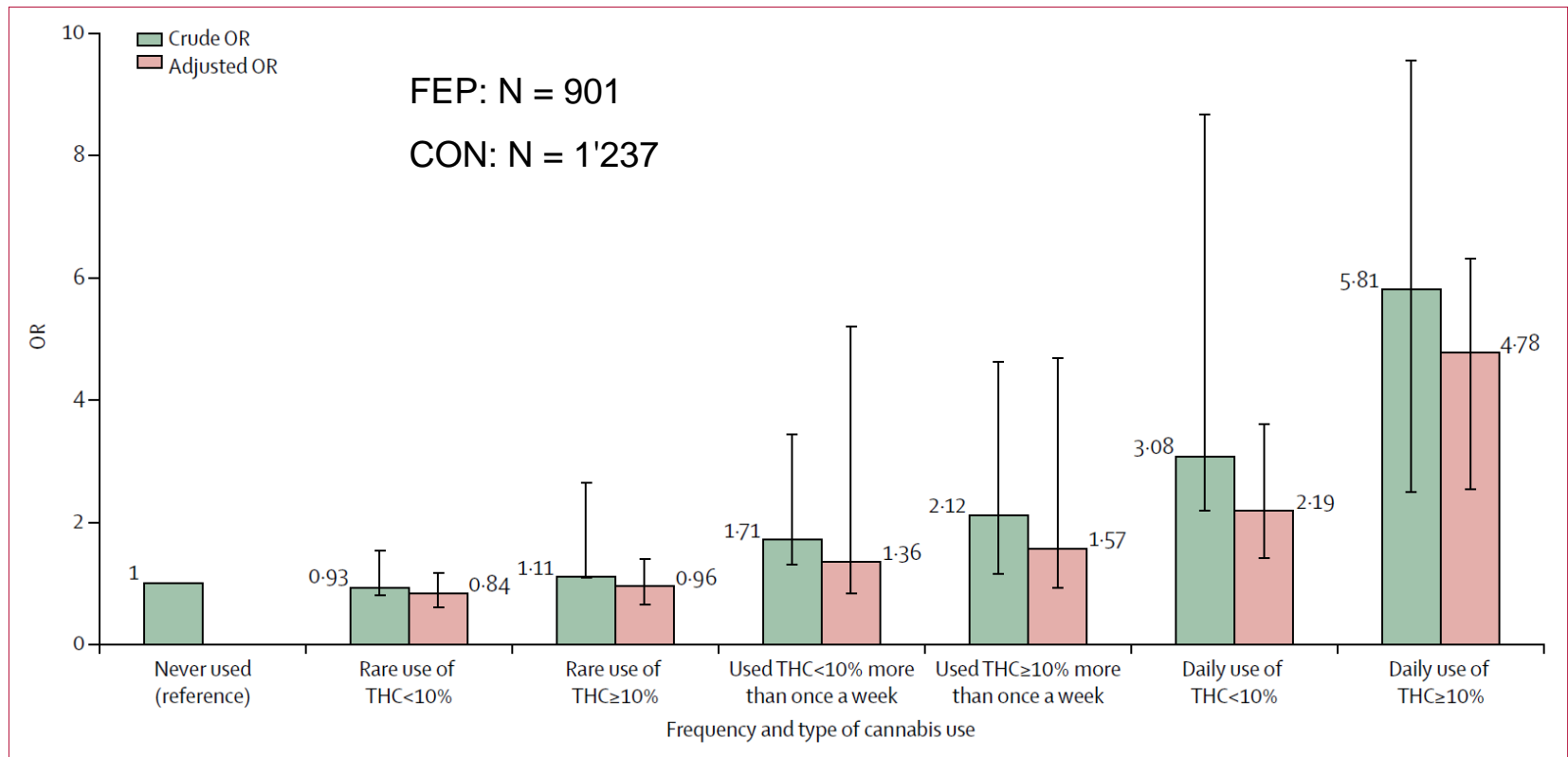
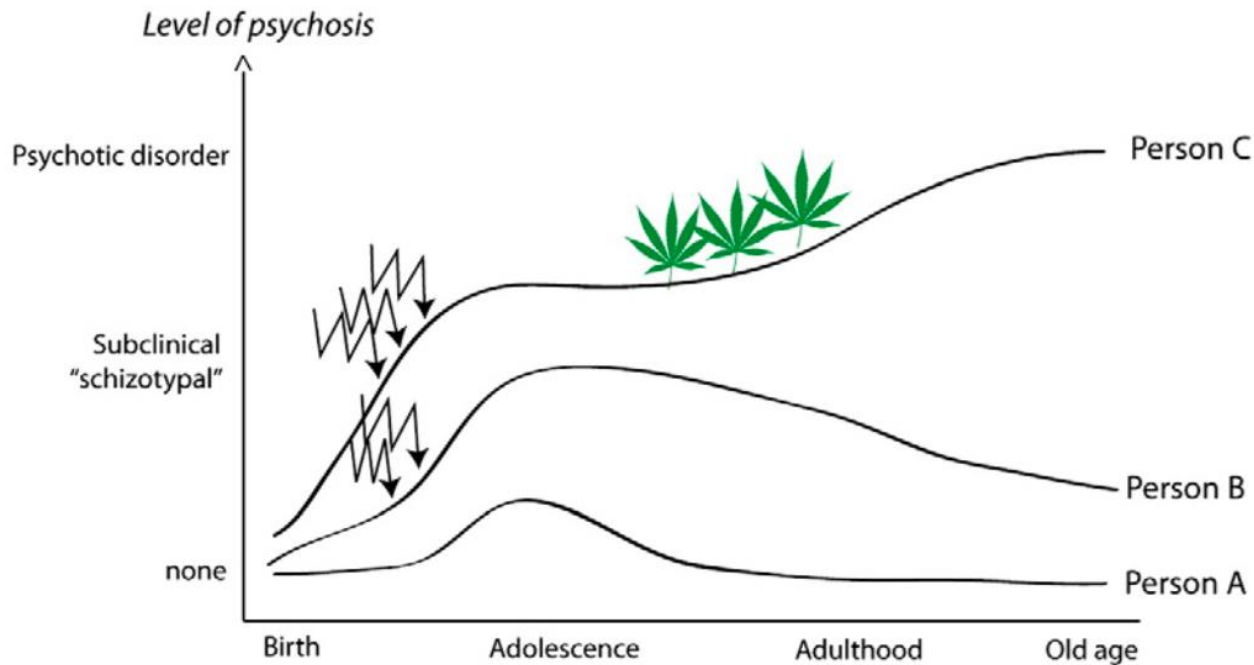


Figure 1: Crude and fully adjusted ORs of psychotic disorders for the combined measure of frequency plus type of cannabis use in the whole sample
Crude ORs are adjusted only for age, gender and ethnicity and fully adjusted ORs are additionally adjusted for level of education, employment status, and use of tobacco, stimulants, ketamine, legal highs, and hallucinogenics. Error bars represent 95% CIs. OR=odds ratio.

Gen-Umwelt-Interaktion

Cannabis ist weder **notwendige** noch **ausreichende** Ursache für die Entwicklung schizophrener Psychosen

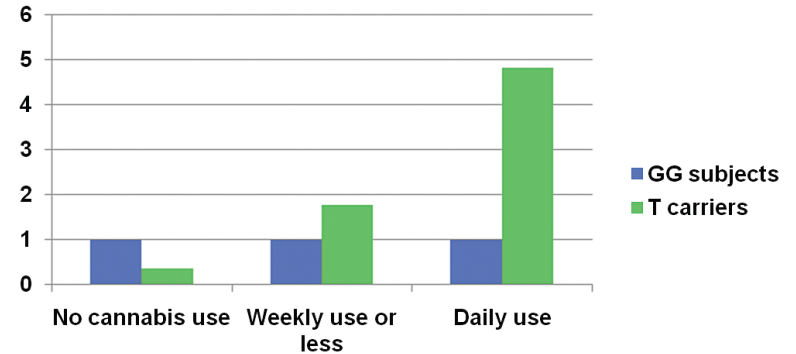
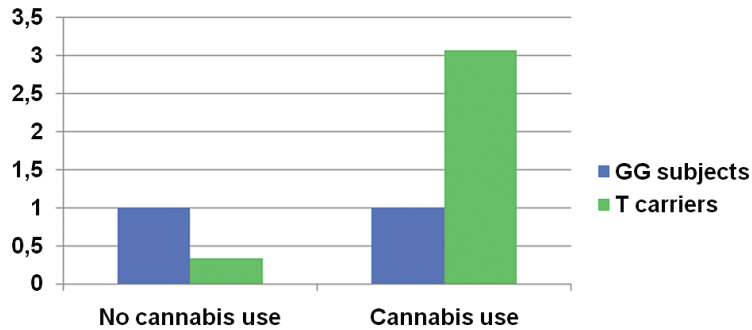


Cannabis X Genetische Vulnerabilität

DRD2 rs1076560

FEP: N = 272

CON: N = 234

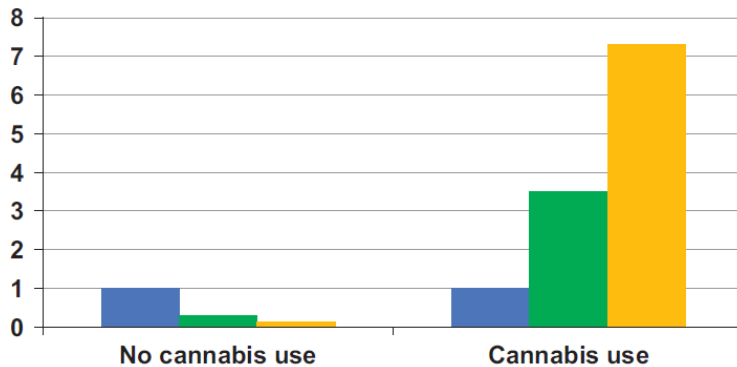


DRD2 rs1076560	No cannabis use			Cannabis use		
	Adj OR *	95% CI	P value	Adj OR *	95% CI	P value
GG	1	-	-	1	-	-
T car	0,33	0,13, 0,82	0,02	3,07	1,22, 7,63	0,02

DRD2 rs1076560	No cannabis use			Weekly use or less			Daily use		
	Adj OR *	95% CI	P value	Adj OR *	95% CI	P value	Adj OR *	95% CI	P value
GG	1	-	-	1	-	-	1	-	-
T car	0,36	0,10, 1,37	0,13	1,77	0,56, 5,60	0,33	4,82	1,39, 16,71	0,01

Cannabis X Genetische Vulnerabilität

DRD2 rs1076560 X **AKT1** rs244732

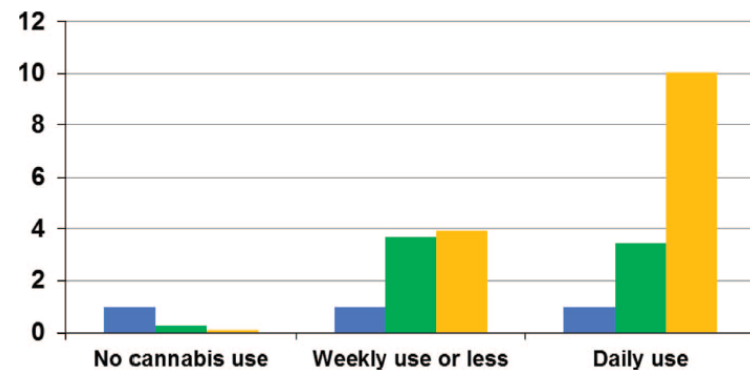


FEP: N = 222

CON: N = 228

DRD2 rs1076560/**AKT1** rs2494732

- No "risk" alleles
- One "risk" allele
- Two "risk" alleles



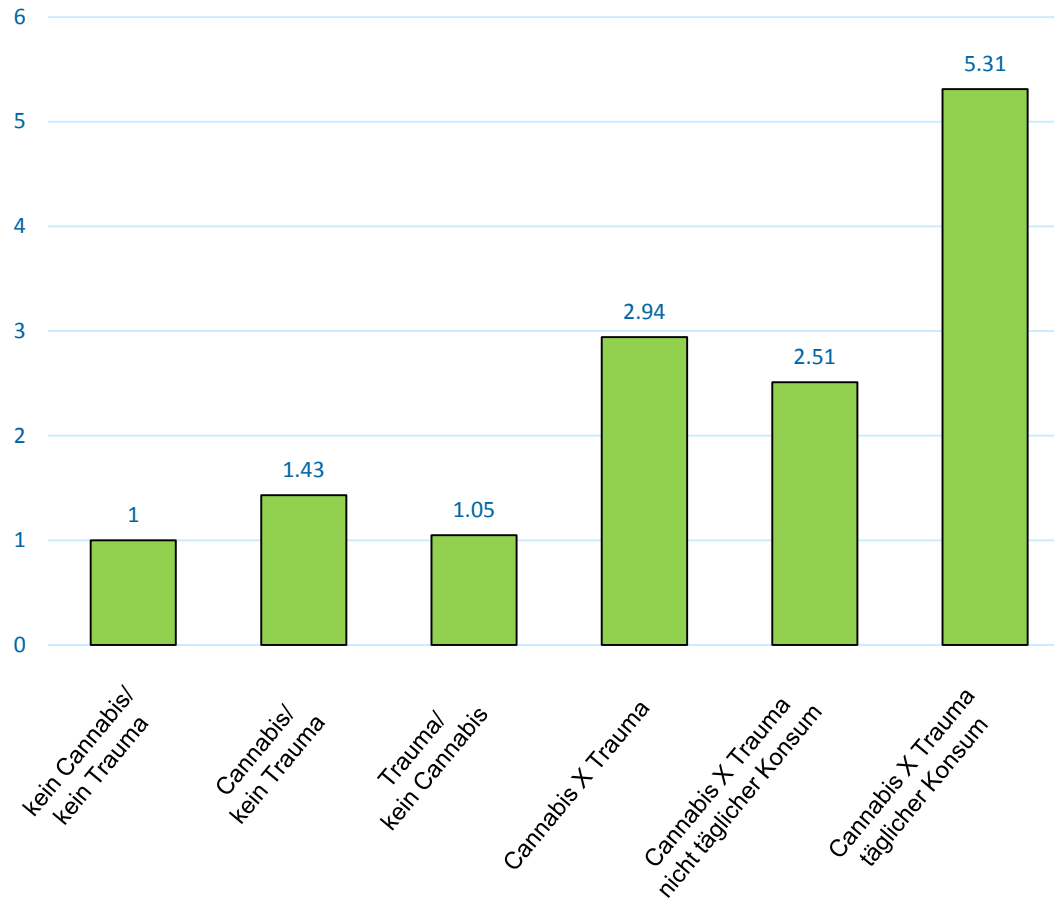
DRD2rs1076560/ AKT1 rs2494732	No cannabis use			Cannabis use		
	Adj OR *	95% CI	P value	Adj OR *	95% CI	P value
No "risk" alleles	1	-	-	1	-	-
One "risk" allele	0.29	0.09, 0.88	0.03	3.50	1.14, 10.77	0.03
Two "risk" alleles	0.14	0.03, 0.63	0.01	7.30	1.58, 33.64	0.01

DRD2rs1076560/ AKT1 rs2494732	No cannabis use			Weekly use or less			Daily use		
	Adj OR *	95% CI	P value	Adj OR *	95% CI	P value	Adj OR *	95% CI	P value
No "risk" alleles	1	-	-	1	-	-	1	-	-
One "risk" allele	0.29	0.08, 1.01	0.05	3.70	0.91, 15.01	0.07	3.47	0.99, 12.13	0.05
Two "risk" alleles	0.10	0.02, 0.55	0.01	3.93	0.61, 25.39	0.15	10.06	1.83, 55.17	0.01

Cannabis X Traumatische Kindheitserfahrungen

OR

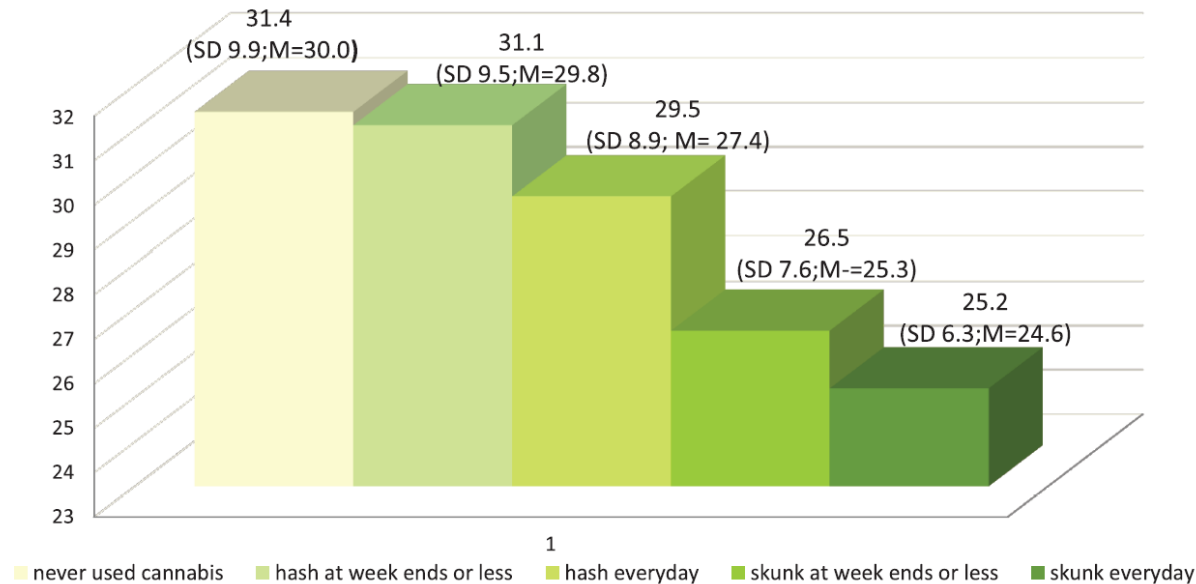
FEP: N = 231
CON: N = 214



Trauma:
Schwerer körperlicher
oder sexueller
Missbrauch im Alter
< 16 Jahre

Cannabis: Einfluss auf Erstmanifestation

Mean age (yrs) of onset of psychosis by degree of exposure to cannabis

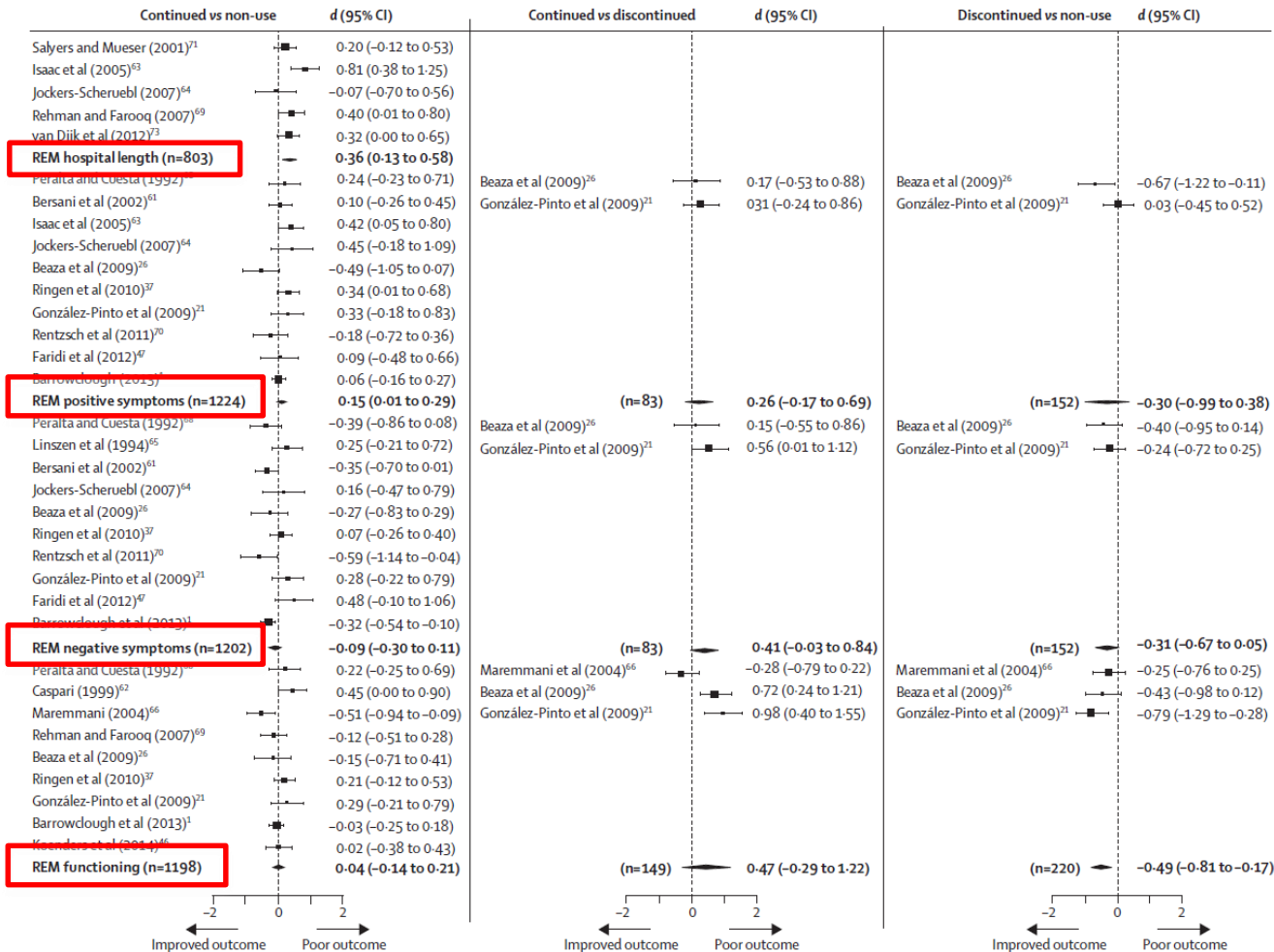


FEP: N = 410

CAN + (N = 256)

CAN - (N = 154)

Cannabis: Einfluss auf klinischer Verlauf



d(CC-NC) vs. d(DC-NC)

p=.02

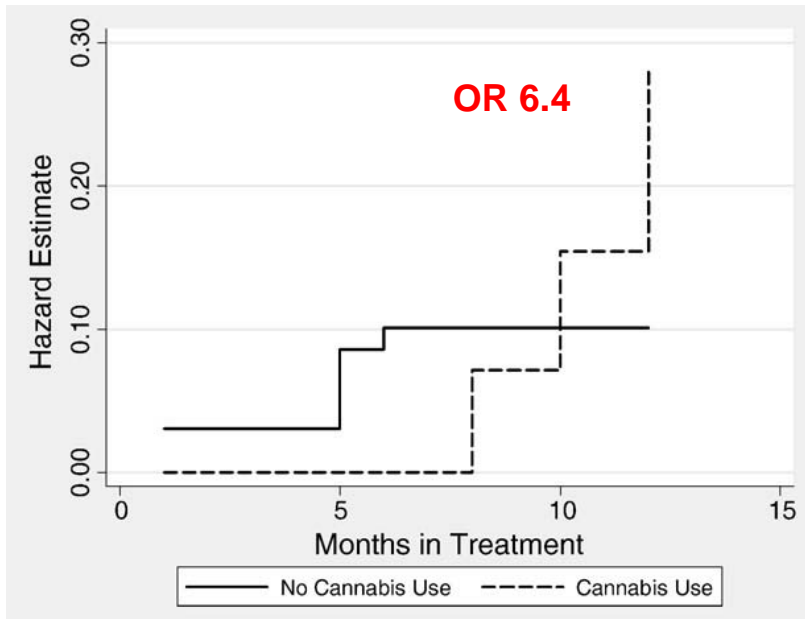
p=.05

p=.41

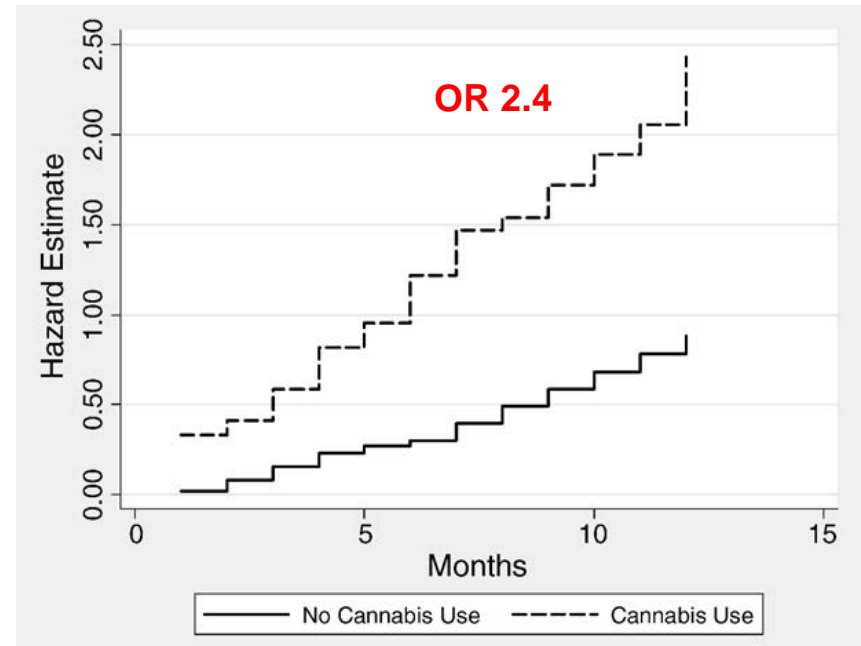
p=.008

Cannabis: Einfluss auf klinischer Verlauf

Therapieabbrüche



Medikamenten-Nonadhärenz



FEP: N = 112

CAN + (N = 49)

Medikation: SGA

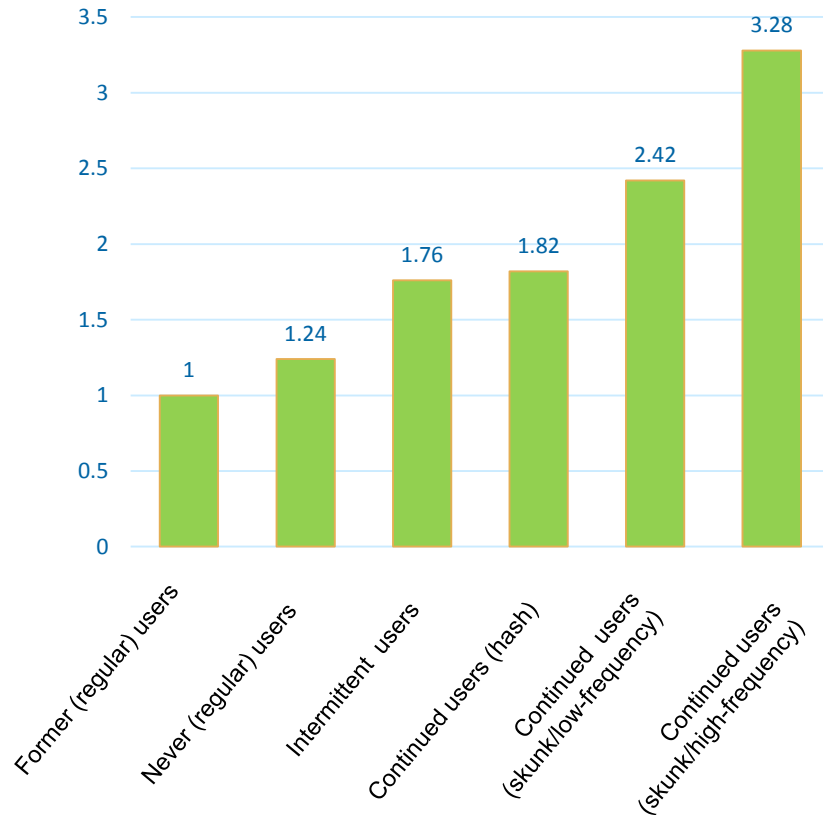
CAN - (N = 63)

Follow-Up: 12 Monate

Cannabis: Einfluss auf klinischer Verlauf

OR

Rückfallrisiko



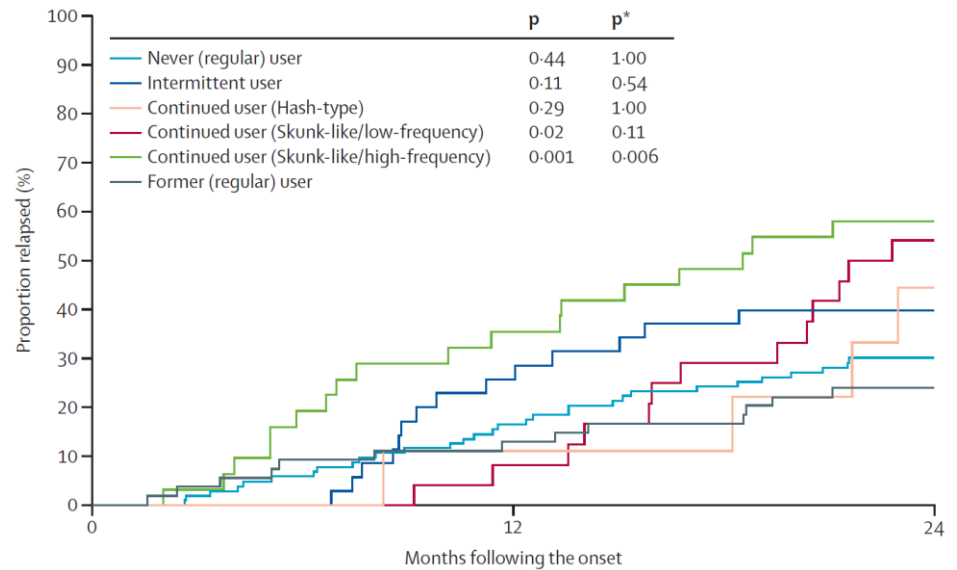
FEP: N = 256

CAN + (N = 153)

CAN - (N = 103)

Medikation: SGA

Follow-Up: 24 Monate

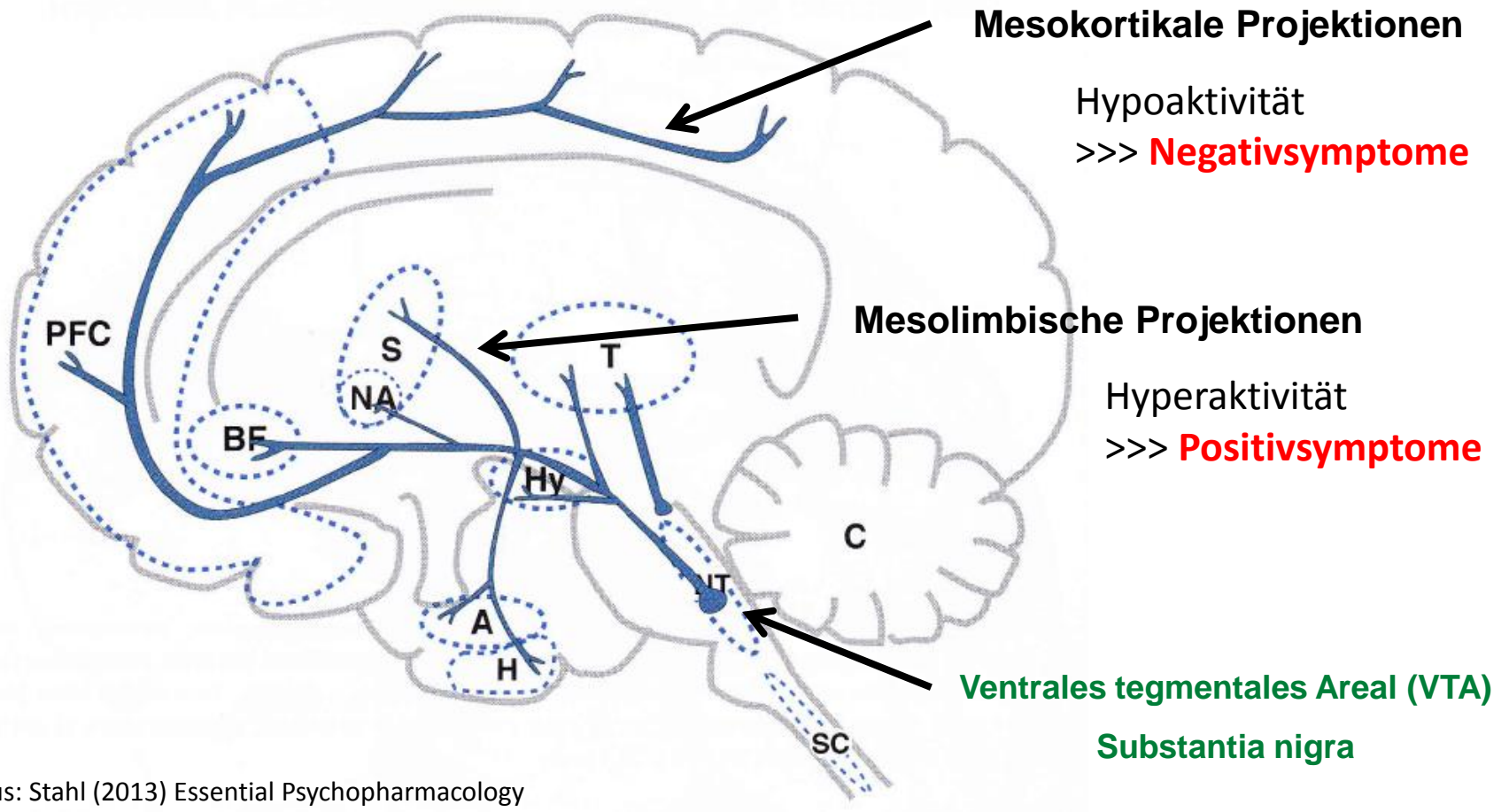


Zusammenfassung

- Regelmässiger, exzessiver und frühzeitiger Konsum von hochpotentem Cannabis ist ein anerkannter **Risikofaktor** für die Entwicklung einer schizophrenen Psychose
- Cannabiskonsum ist weder ausreichende noch notwendige Ursache für die Entwicklung schizophrener Psychosen
- Cannabiskonsum begünstigt die Ausbildung einer schizophrenen Psychose im Zusammenspiel mit weiteren Risikofaktoren (**Gen-Umwelt-Interaktion**)
- Cannabiskonsum hat einen negativen Einfluss auf Psychopathologie, psychosoziales Funktionsniveau und Therapieadhärenz bei Patienten mit einer Schizophrenie
- **Abstinenz** verbessert den Verlauf und die Prognose signifikant

Cannabinoide in der Behandlung der Schizophrenie?

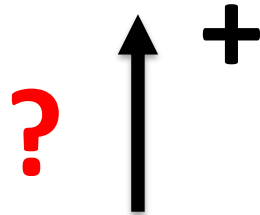
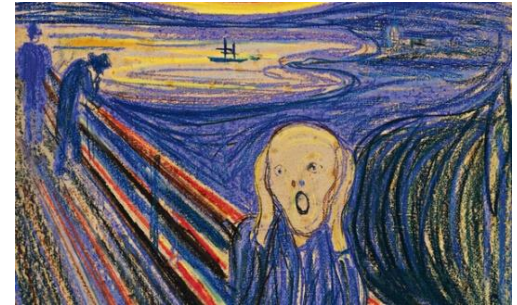
Dopaminhypothese der Schizophrenie



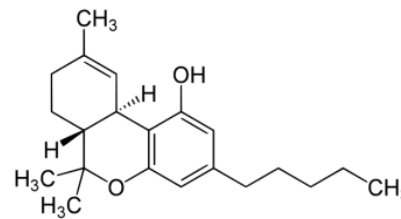
Aus: Stahl (2013) Essential Psychopharmacology

Cannabis und Schizophrenie

Dopaminerge
Dysregulation



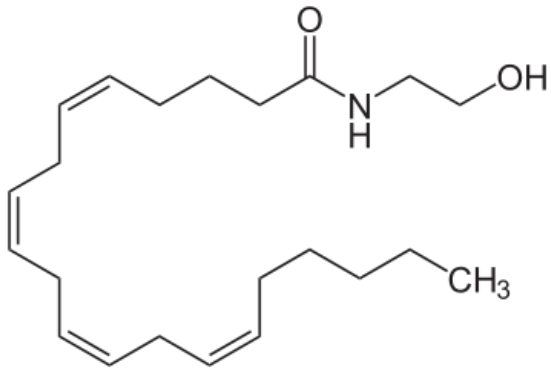
CB1-R



THC

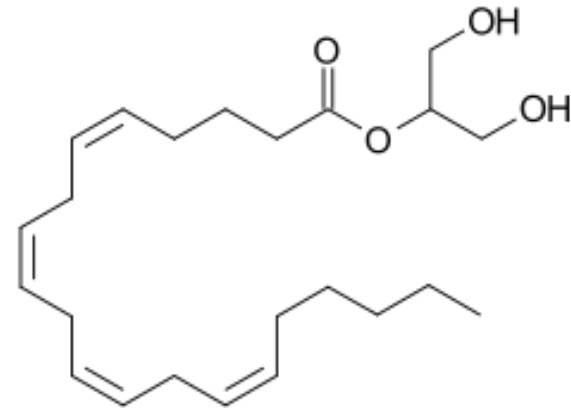


Endogene Cannabinoide



N-Arachidonylethanolamid (Anandamid, AEA)

Devane et al. (1992) Science

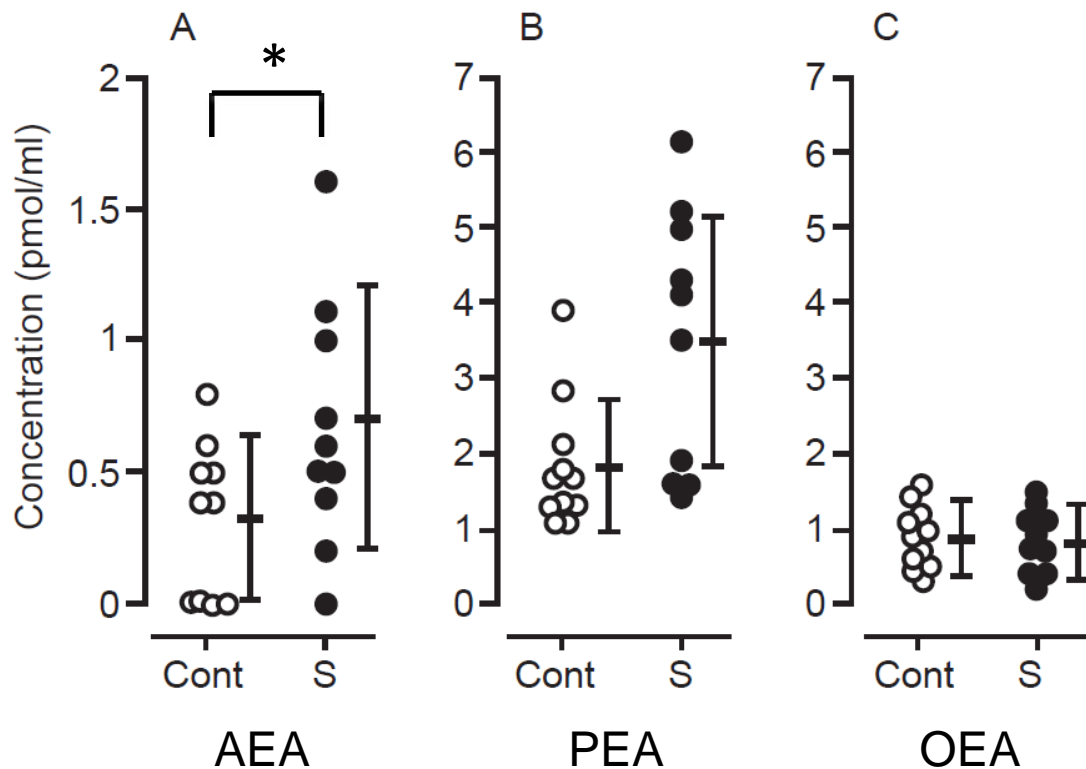


2-Arachidonylglycerol (2-AG)

Mechoulam et al. (1995) Pharmacol Biochem

Endocannabinoide und Schizophrenie

Erhöhte AEA-Konzentrationen im CSF schizophrener Patienten

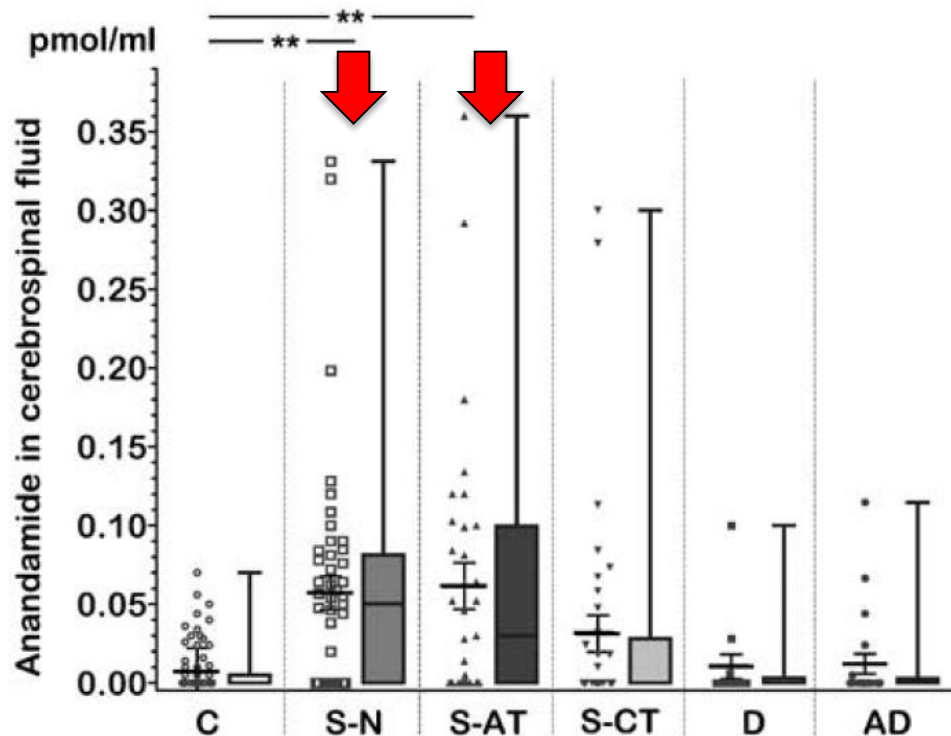


Kontrollen: N=11
 SCZ: N=10

Endocannabinoide und Schizophrenie

Erhöhte AEA-Konzentrationen im CSF schizophrener Patienten

ohne Medikation bzw. mit **atypischen Antipsychotika**



C (Kontrollen): N=84

S-N (SCZ Ø Antipsychotikum): N=47

S-AT (SCZ + Atypikum): N=34

S-CT (SCZ + Typikum): N=37

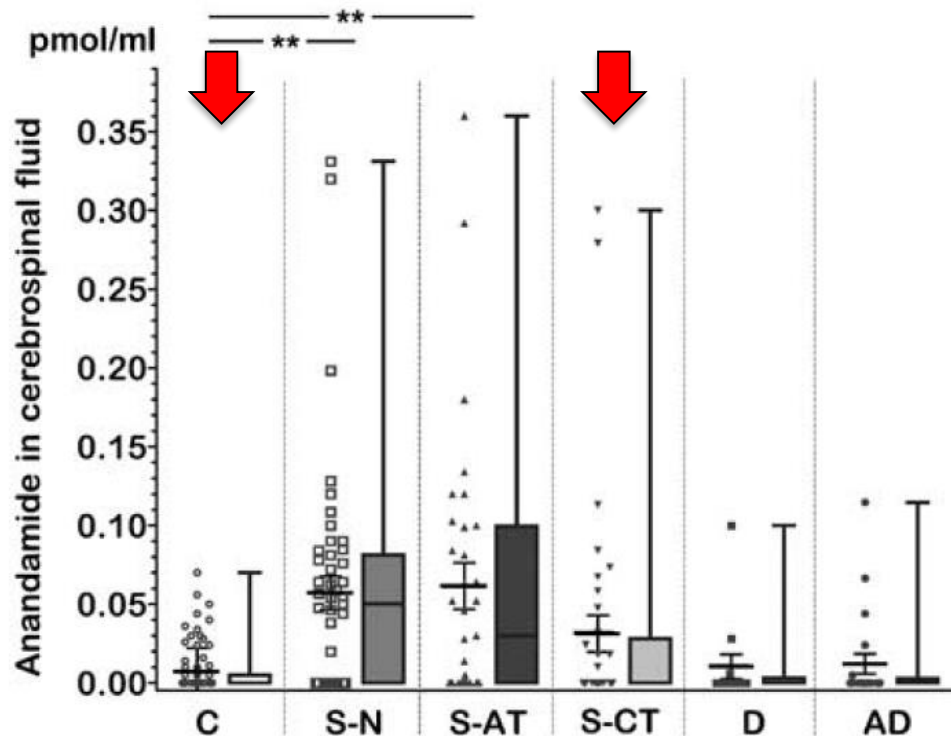
D (Demenz): N=13

AD (Depression): N=22

Giuffrida et al. (2004) Neuropsychopharmacology

Endocannabinoide und Schizophrenie

Kein Unterschied zwischen schizophrenen Patienten mit **konventionellen Antipsychotika** und gesunden Kontrollen



C (Kontrollen): N=84

S-N (SCZ Ø Antipsychotikum): N=47

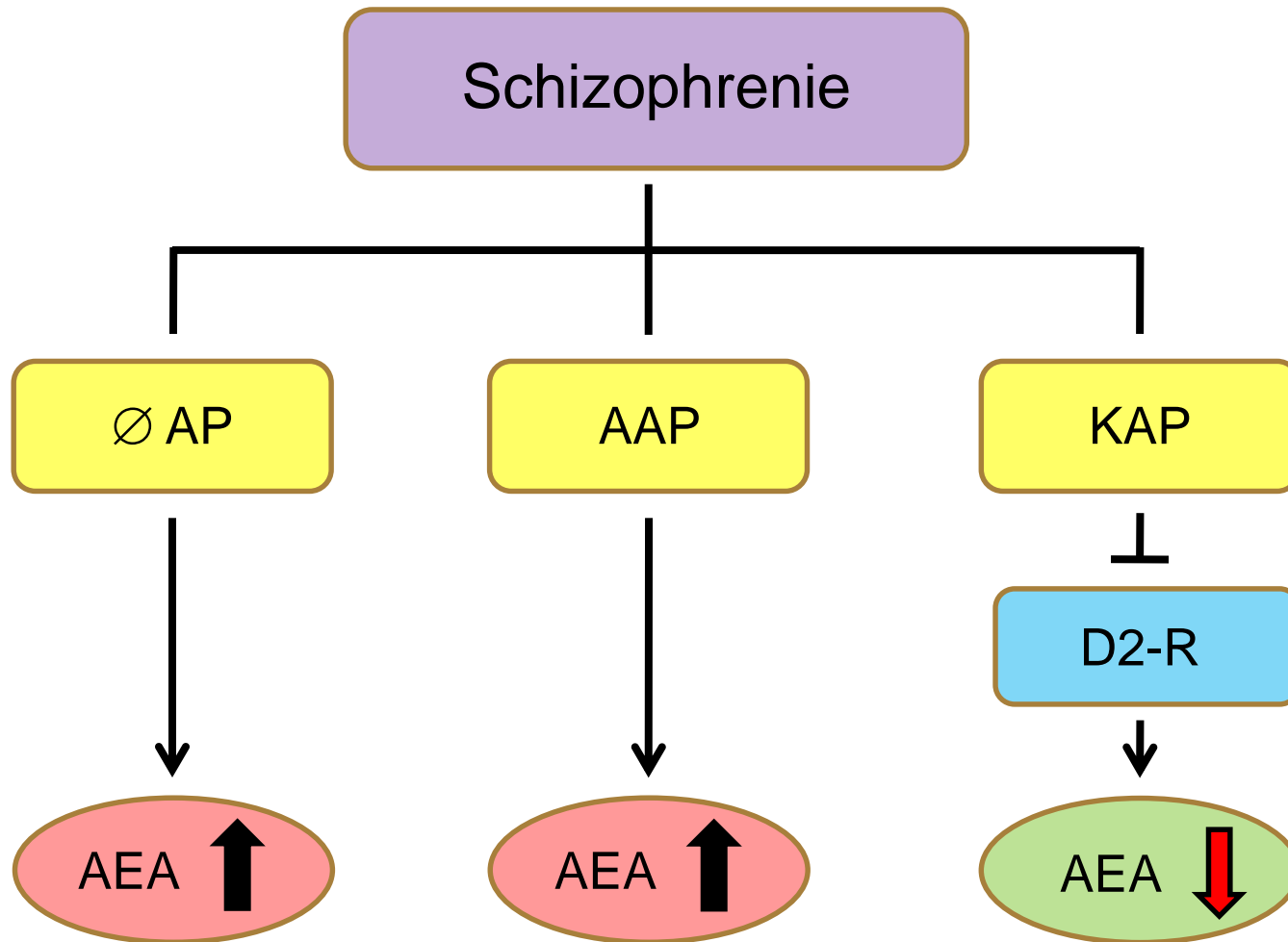
S-AT (SCZ + Atypikum): N=34

S-CT (SCZ + Typikum): N=37

D (Demenz): N=13

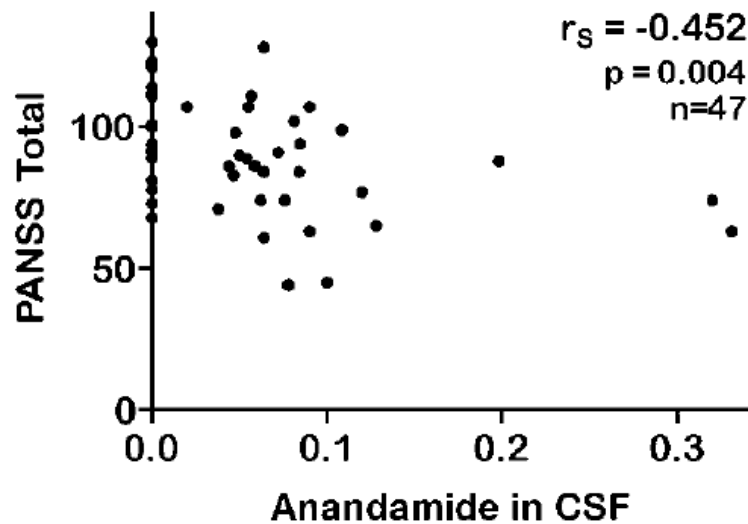
AD (Depression): N=22

Endocannabinoide und Schizophrenie



Endocannabinoide und Schizophrenie

a Schizophrenia - antipsychotic-naïve
Anandamide in CSF to PANSS T

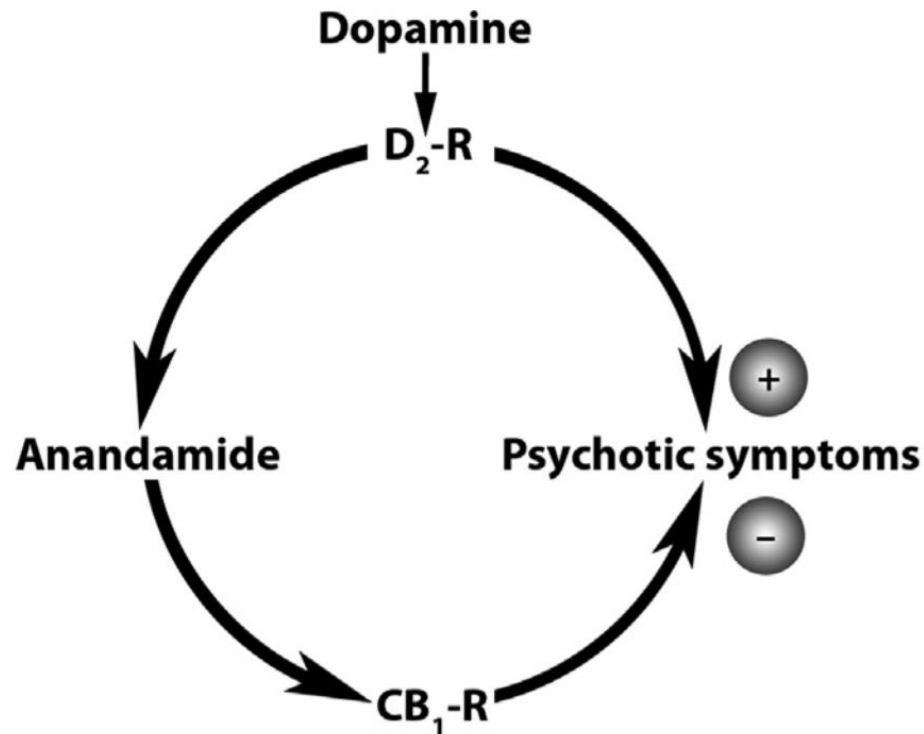


Negative Korrelation zwischen
AEA-Konzentration und

psychotischer Symptomatik (PANSS)

→ protektive Eigenschaften von AEA ?

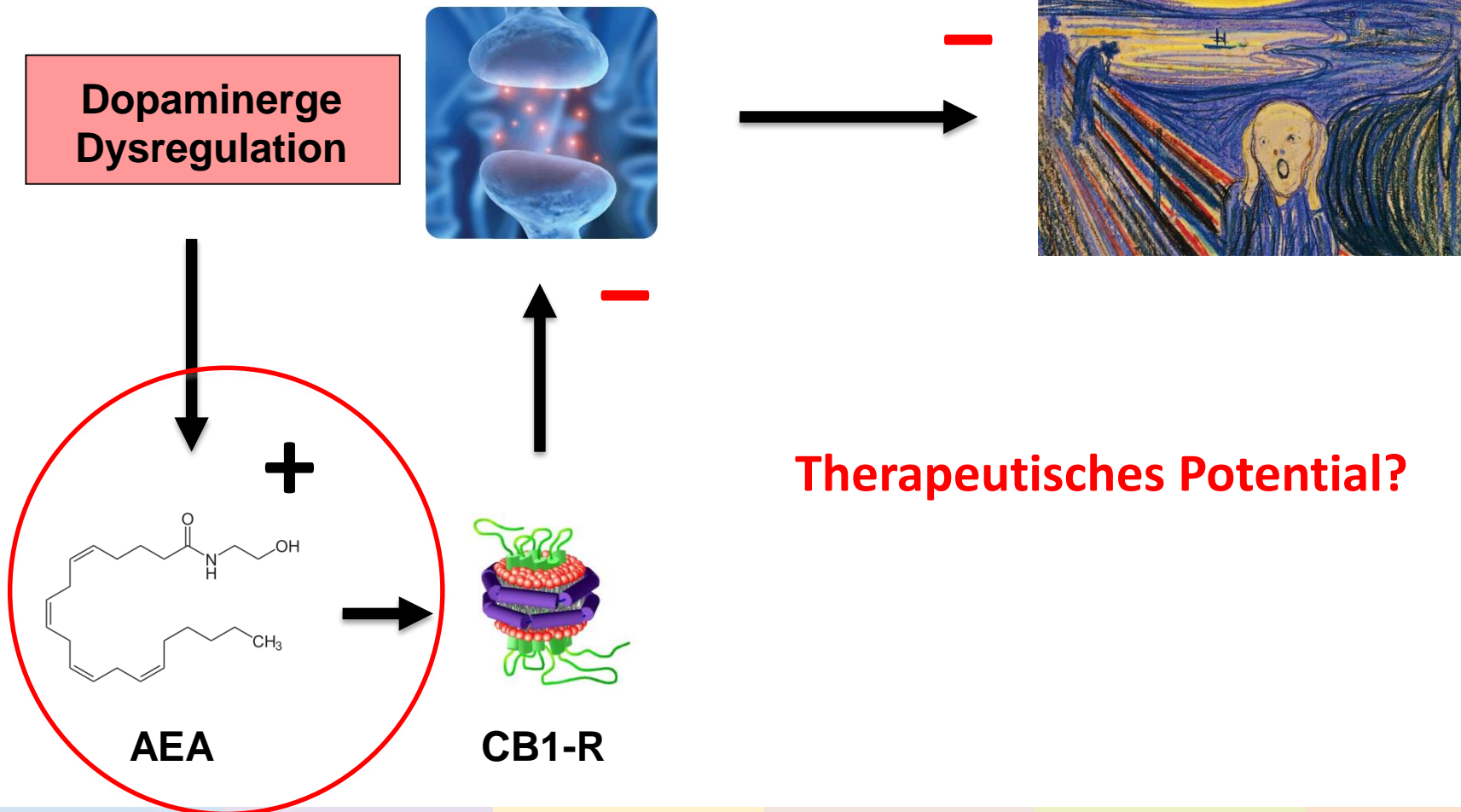
Endocannabinoide und Schizophrenie



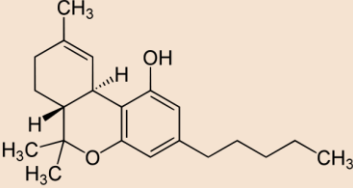
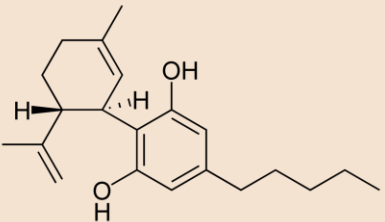
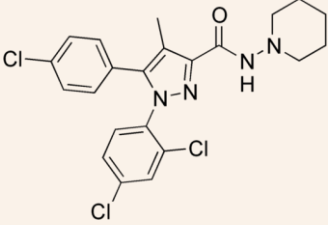
Kompensatorische Gegenregulation

der dopaminergen
Dysfunktion via AEA
und CB₁-R

Endocannabinoide und Schizophrenie

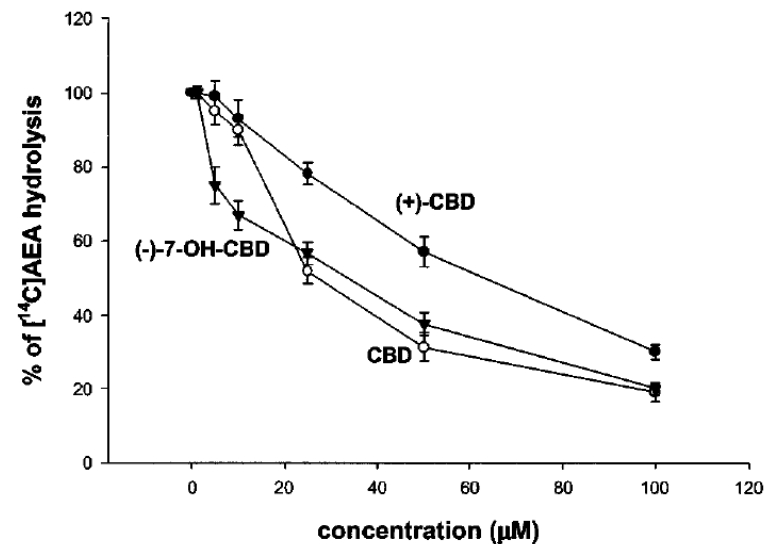
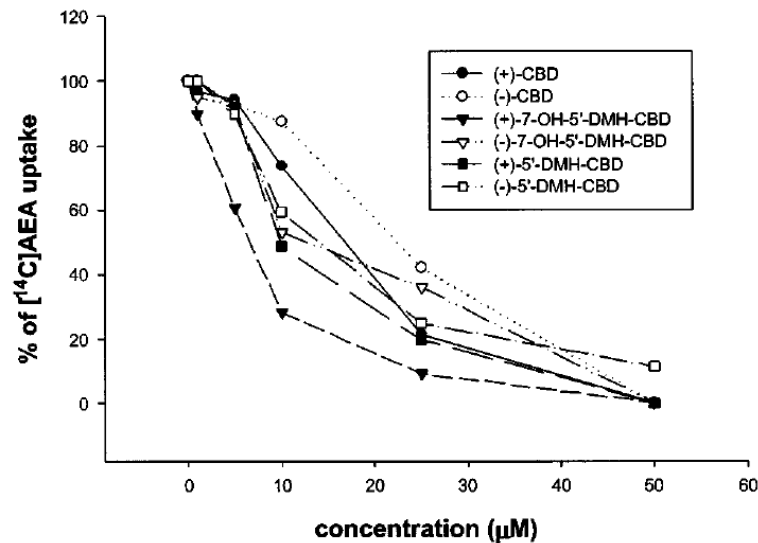


Exogene Cannabinoide

	CB1-Agonismus	CB1-Antagonismus	Alternativer Wirkmechanismus
Natürlich	 <p>Δ⁹-Tetrahydrocannabinol (THC)</p>		 <p>Cannabidiol (CBD)</p>
Synthetisch		 <p>Rimonabant</p>	

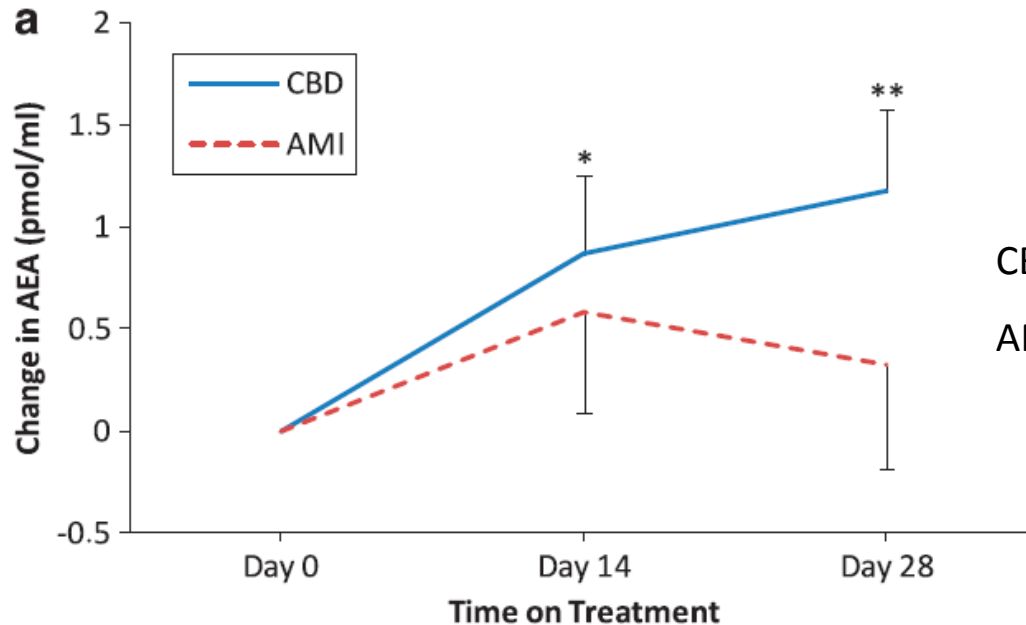
Cannabidiol – Wirkmechanismus

CBD hemmt **AEA-Wiederaufnahme** (via Blockade des FABP) und **AEA-Hydrolyse** (via Blockade der FAAH) und steigert synaptische AEA-Konzentration



RCT Cannabidiol vs. Amisulprid

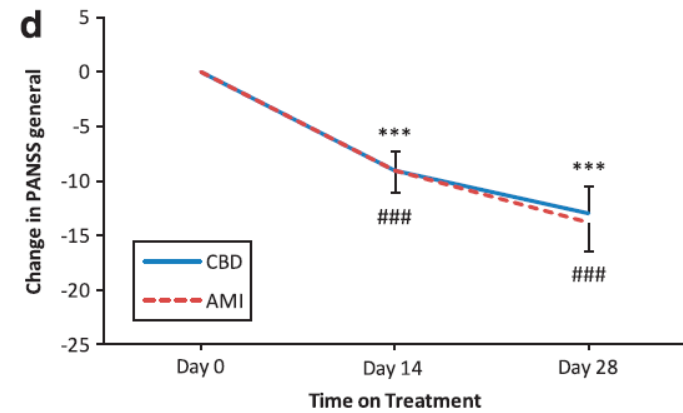
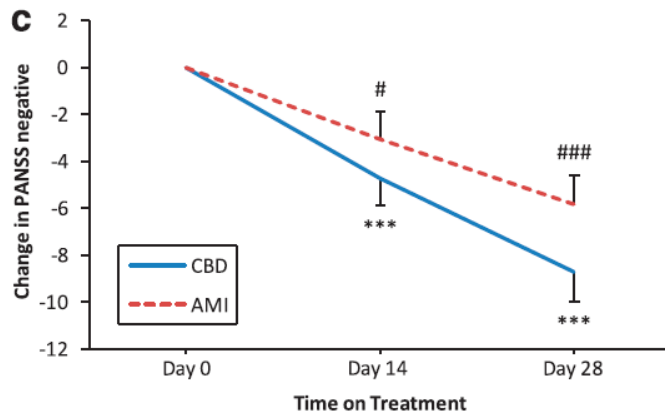
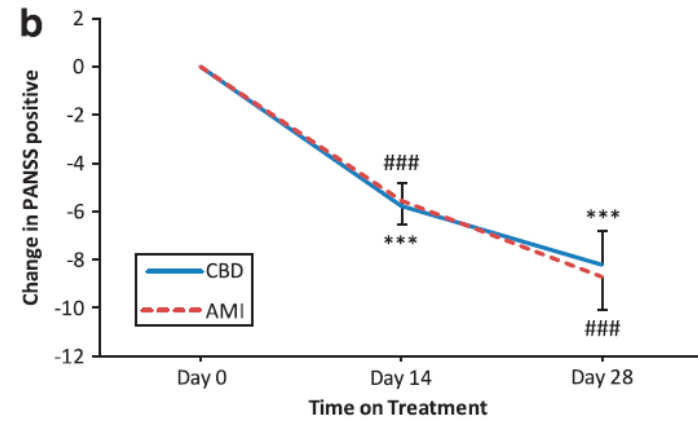
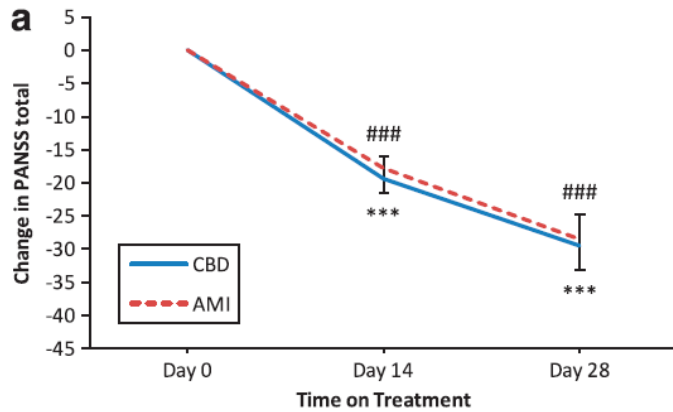
CBD steigert **AEA-Konzentration** im Serum schizophrener Patienten



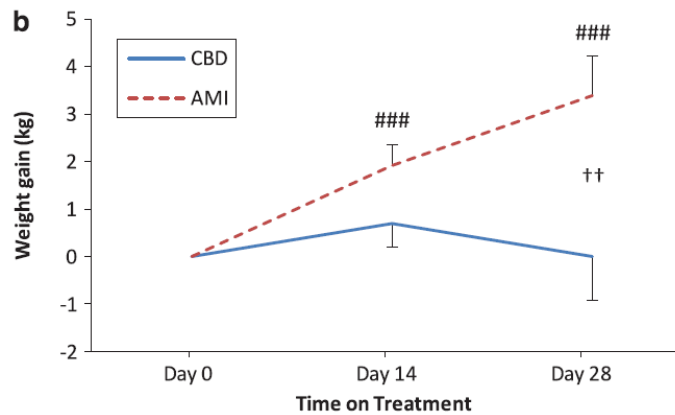
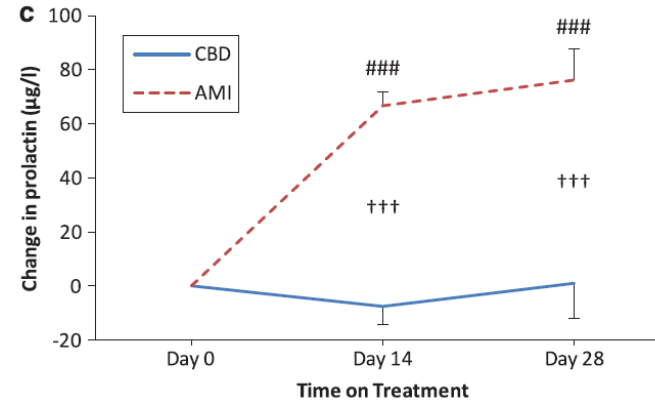
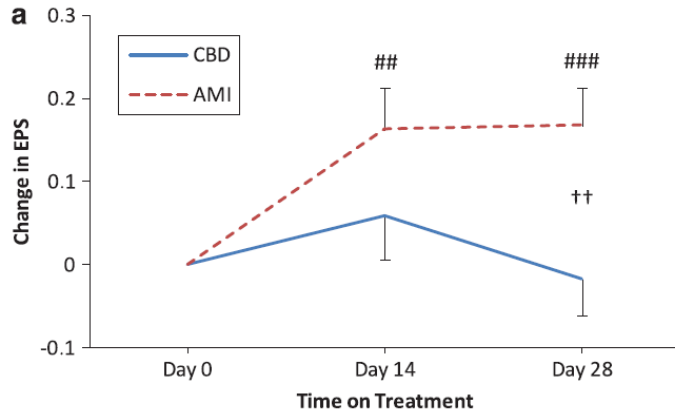
CBD: 800 mg/d; t = 4 Wochen; N = 20

AMI: 800 mg/d; t = 4 Wochen; N = 19

RCT Cannabidiol vs. Amisulprid

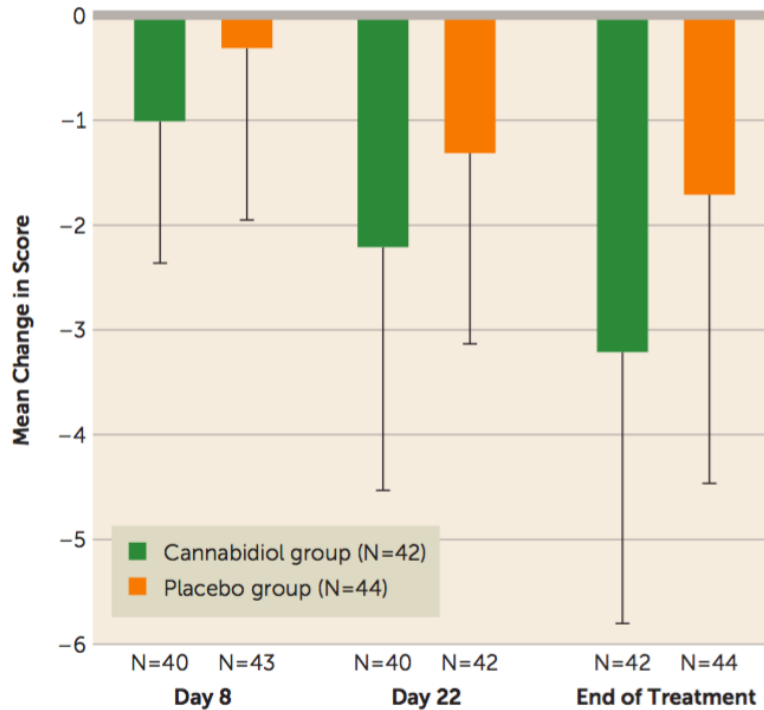


RCT Cannabidiol vs. Amisulprid



Leweke et al. (2012) Transl Psychiatry

RCT Cannabidiol vs. Placebo



^a PANSS=Positive and Negative Syndrome Scale.

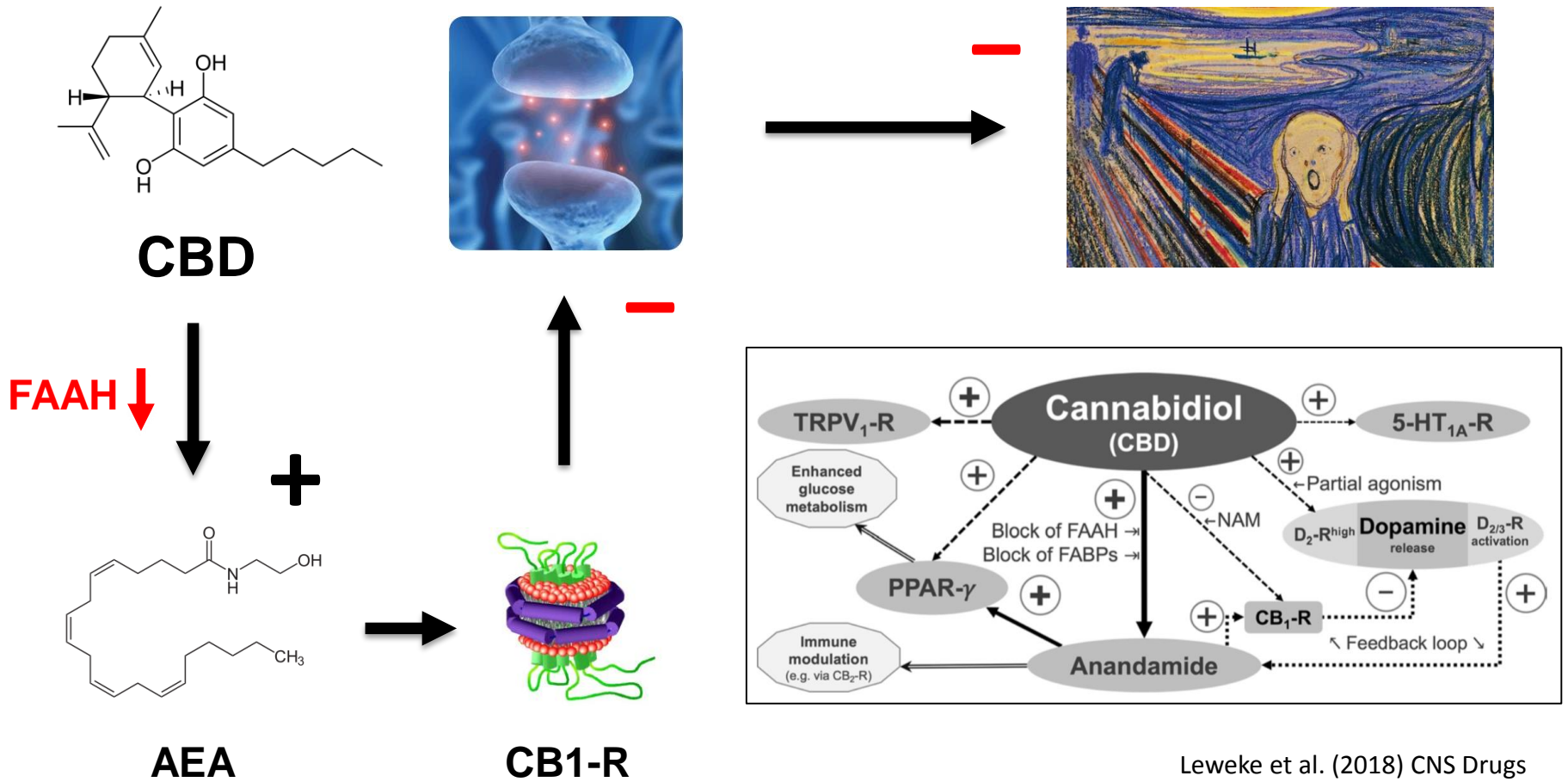
Patienten mit Schizophrenie unter stabiler antipsychotischer Medikation von mindestens 4 Wochen und PANSS-Score > 60

CBD 1'000 mg/d; t = 6 Wochen; N = 43

Placebo; t = 6 Wochen; N = 45

McGuire et al. (2018) Am J Psychiatry

Cannabidiol und Schizophrenie



- Endogene Cannabinoide wirken der dopaminergen Dysfunktion bei Schizophrenie im Sinne eines physiologischen Gegenregulationsmechanismus' entgegen
- **CBD** erhöht die endocannabinerge Aktivität und zeigt **antipsychotische Eigenschaften**

Fragen und Anmerkungen

