

**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

Onderzoeker: Kristof Vansteelandt, Phd.

Universitair Psychiatrisch Centrum St. Jozef, Kortenberg

Katholieke Universiteit Leuven

**Psychiatrische effecten van cannabisgebruik: Een kritische analyse van
wetenschappelijke resultaten en onderzoeksmethoden
(Project DR/01/007)**

Promotor: Prof. Dr. J. Peuskens

Kristof Vansteelandt, Phd.

INHOUDSTAFEL

Inleiding

Onderzoeksstrategie

Deel I: Cannabisgebruik en psychotische stoornissen

1. Acute effecten van cannabisgebruik en psychotische symptomen/stoornissen
2. Biologische mechanismen bij cannabisgebruik en psychotische stoornissen
3. Co-morbiditeit van cannabisgebruik en psychotische stoornissen
4. Cannabisgebruik als risicofactor voor het ontwikkelen van psychotische stoornissen
 - 4.1. Longitudinale, prospectieve studies
 - 4.2. High risk studies
5. De zelfmedicatiehypothese
 - 5.1. Studies met betrekking tot de temporele relatie tussen het begin van cannabisgebruik en het begin van psychotische stoornissen
 - 5.2. Studies met betrekking tot de effecten van cannabisgebruik op de symptomatologie en het verloop van de stoornis
 - 5.3. Studies met betrekking tot subjectieve redenen voor cannabisgebruik
6. Onderzoek met betrekking tot een derde, gemeenschappelijke factor aan de basis van cannabisgebruik en psychotische stoornissen

Besluit Deel I

Deel II: Cannabisgebruik en stemmingsstoornissen

1. Co-morbiditeit van cannabisgebruik en stemmingsstoornissen
 - 1.1. Co-morbiditeit van cannabisgebruik en stemmingsstoornissen in een algemene populatie
 - 1.2. Co-morbiditeit van cannabisgebruik en stemmingsstoornissen in een klinische populatie
2. Cannabisgebruik als risicofactor voor het ontwikkelen van stemmingsstoornissen: Longitudinale, prospectieve studies
3. De zelfmedicatiehypothese
4. Onderzoek met betrekking tot een derde, gemeenschappelijke factor aan de basis van cannabisgebruik en stemmingsstoornissen

Besluit Deel II

Formuleren van onderzoekslijnen

1. Het meten van de kernconcepten
2. Verder onderzoek met betrekking tot de onderzoeksvragen die in deze literatuursynthese onderzocht werden
 - 2.1. Cannabisgebruik als risicofactor voor het ontwikkelen van de stoornis: Onderzoek relevant voor preventie
 - 2.2. De zelfmedicatiehypothese: Onderzoek relevant voor het opzetten van behandelingsprogramma's
 - 2.3. Een derde, gemeenschappelijke factor aan de basis van cannabisgebruik en de stoornis: Maximaliseren van protectiefactoren en minimaliseren van risicofactoren

Inleiding

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. Mogelijkerwijs zou cannabisgebruik psychotische stoornissen zoals schizofrene stoornissen kunnen uitlokken (Andréasson et al., 1987) of vroeger doen ontstaan waarbij een vroeger begin van de stoornis een negatief effect heeft op de prognose. Het is echter ook mogelijk dat cannabisgebruik een vorm van omgaan is ('coping') met prodromen (Arseneault et al., 2002); deze laatste zijn psychologische en gedragsmatige veranderingen die soms jaren voorafgaan aan het stellen van de eigenlijke diagnose van de schizofrene stoornis. Een andere hypothese is dat psychotische patiënten juist cannabis gebruiken als een vorm van zelfmedicatie voor hun symptomen of de nevenwerkingen van hun medicatie (Khantzian, 1997). Nog een andere mogelijkheid is dat de motieven van schizofrene patiënten om cannabis te gebruiken niet sterk verschillen van die van personen uit de normale populatie (Spencer, Castle & Michie, 2002); ze zouden willen experimenteren met drugs, 'high' willen worden en erbij horen waarbij schizofrene patiënten – die vaak als niet zo veel succes ervaren op persoonlijk en interpersoonlijk vlak – gevoeliger zouden zijn voor sociale druk en het gevoel erbij te horen. Het samen voorkomen van cannabisgebruik en psychotische stoornissen bemoeilijkt ook de differentiële diagnose omdat het moeilijker is om een onderscheid te maken tussen symptomen die gerelateerd zijn aan het cannabisgebruik en symptomen die gerelateerd zijn aan de psychotische stoornis. Dit kan een snelle onderkenning van schizofrenie bemoeilijken waardoor een snelle en effectieve behandeling soms ten onrechte uitgesteld wordt. In deze context rijzen er talrijke vragen met betrekking tot de effecten van cannabisgebruik op het verloop en de uitkomst van therapie. Zo zijn er aanwijzingen dat psychotische patiënten die cannabis gebruiken sneller zouden hervallen of dat cannabisgebruik het verloop van de schizofrene psychose zou verergeren (Linszen, Dingemans & Lenior, 1994) terwijl anderen menen dat patiënten die drugs gebruiken juist een betere prognose hebben (Dixon et al., 1991).

Cannabisgebruik heeft ook duidelijk een effect op de stemming. Na gebruik voelen mensen zich 'high' of 'stoned'; daarna krijgt men een gevoel van euforie dat langzaam overgaat in een tevreden gevoel van kalmte en rust. Het gevoel van tijd verandert waarbij minuten eerder uren lijken; daarnaast worden kleuren, vormen en geluiden anders en intenser waargenomen (Cuipers, 2000). Recent ontstond er dan ook grote interesse voor de relatie tussen cannabisgebruik en stemmingsstoornissen. Ook in deze context wordt er soms verondersteld dat cannabisgebruik een vorm van zelfmedicatie is gezien er verondersteld wordt dat het gebruik ervan een gunstig effect heeft op de stemming (Degenhardt, Hall & Lynskey, 2001) of op pijn (Naef et al., 2003). Andere hypothesen zijn dan juist weer dat cannabisgebruik leidt tot een algemeen slechter psychologisch functioneren met het gebruik van andere drugs, schoolverzuim, werkloosheid, slechte interpersoonlijke relaties en depressie als gevolg (Fergusson, Horwood & Swain-Campbell, 2002). Globaal genomen is er echter nog veel onduidelijkheid over de temporele ordening van drugsgebruik en deze stoornis (de Graaf et al., 2003).

De doelstelling van dit project is om op een wetenschappelijke manier een aantal van deze vragen nauwkeuriger te bekijken en een overzicht te geven van de beschikbare literatuur (Medline en PsycINFO, 1985-2002) met betrekking tot de effecten en problemen van middellang tot langdurig cannabisgebruik wat betreft de impact ervan op de geestelijke gezondheid, meer specifiek psychotische stoornissen en stemmingsstoornissen.

Hierbij wordt een kritische evaluatie gemaakt van de studies en de gebruikte methodes wat moet leiden tot het formuleren van mogelijke onderzoeksprojecten. In de eerste sectie van dit project wordt de gevolgde onderzoeksstrategie uitgelegd; vervolgens worden Deel I, cannabisgebruik en psychotische stoornissen, en Deel II, cannabisgebruik en stemmingsstoornissen, uitgewerkt. Dit project eindigt met het formuleren van een aantal onderzoekslijnen en aangepaste onderzoeksmethoden.

Referenties

Andréasson, S., Allebeck, P., Engström, A., & Rydberg, U. (1987). Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet:ii*, 1483–1486.

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.

Cuijpers, P. (2000). Cannabis. Bohn Stafleu Van Loghum: Houten, Nederland.

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.

de Graaf, R., Bijl, R.V., Spijker, J., Beekman, A.T.F., & Vollebergh, W.A.M. (2003). Temporal sequencing of lifetime mood disorders in relation to comorbid anxiety and substance use disorders. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 38, 1–11.

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

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.

Naef, M., Curatolo, M., Petersen-Felix, S., Arendt-Nielsen, L., Zbinden, A. & Brenneisen, R. (2003). The analgesic effect of oral delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), morphine, and a THC-morphine combination in healthy subjects under experimental pain conditions. *Pain*, 105, 79–88.

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

Onderzoeksstrategie

Bij een literatuursynthese is het noodzakelijk om duidelijk aan te geven welke de gebruikte bronnen en zoektermen zijn (White, 1994). In dit project werden de volgende *bronnen* en *zoektermen* gebruikt:

Deel I: Psychotische stoornissen: PsycINFO en Medline: 1985-2002: [cannabis or marihuana or THC] en [psychosis or psychotic disorders or schizophrenia]

Deel II: Stemmingsstoornissen: PsycINFO en Medline: 1985-2002: [cannabis or marihuana or THC] and [affective disorders or depression or mania or bipolar disorder]

Bij een literatuursynthese is het verder noodzakelijk om tot een duidelijk afgebakende vraagstelling te komen. Dit omvat een duidelijke omschrijving van enerzijds de kernconcepten –cannabisgebruik, psychotische stoornissen en stemmingsstoornissen– en de wijze waarop deze geoperationaliseerd worden en anderzijds van de relatie tussen deze kernconcepten en de onderzoeksdesigns die adequaat zijn om deze relatie te onderzoeken (Hall, Rosenthal, Tickle-Degnen & Mosteller, 1993). Het opstellen van in- en exclusiecriteria voor studies in een literatuursynthese (of meta-analyse) komt neer op het vastleggen van welke operationele definities van de kernconcepten en welke onderzoeksdesigns toegelaten zijn. Een bijkomend voordeel van deze benadering is dat bij een (eventuele) statistische meta-analyse de verschillende soorten operationele definities en studiekekenmerken gebruikt kunnen worden om variabiliteit in effectgrootte te verklaren (cfr., het vaste effect regressiemodel ('fixed effect regression model'), Hedges & Olkin, 1985; het random effecten regressiemodel, Raudenbush, 1994).

Het centrale concept is deze literatuursynthese is *cannabisgebruik*. Verschillende criteria worden gehanteerd om cannabisgebruik te operationaliseren; zo heeft men het in sommige studies over *gebruik* terwijl het in andere over *misbruik* of *afhankelijkheid* gaat (Maslin, 2003). Cannabisgebruik kan ook op verschillende manieren vastgesteld worden zoals bijvoorbeeld via urine onderzoek of zelfrapportering. Dit kan gevolgen hebben voor de resultaten van het onderzoek omdat bijvoorbeeld sociale wenselijkheid of de ziekte-toestand van de patiënt de zelfrapportering kan kleuren (Hambrech & Häfner, 2003). Resultaten van studies kunnen verder beïnvloed worden door de duur, de frequentie en de wijze van het cannabisgebruik. De laatste jaren zou de concentratie van THC, het actief bestanddeel in cannabis, ook toegenomen zijn (Cuijpers, 2000; Hall & Swift, 2000) wat een rol kan spelen in de effecten van cannabisgebruik. In deze literatuursynthese wordt cannabisgebruik breed opgevat; we beperken ons niet tot misbruik en afhankelijkheid zoals omschreven in de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) 3rd (III) en 4th edition (IV) (APA, 1994) en/of de International Classification of Diseases (ICD) 8th, 9th of 10th edition (WHO, 1994). De operationele definities van cannabisgebruik in de verschillende studies zullen zo nauwkeurig mogelijk beschreven worden. Voor elk van de besproken studies zal de operationalisering van cannabisgebruik op de volgende kenmerken beoordeeld worden:

- (a) de *manier* waarop cannabisgebruik vastgesteld werd (bv. objectief via analyse van urine, zelfrapportering via vragenlijsten, ongestructureerd klinisch interview, gestructureerd interview, informatie uit medisch dossier, informatie van derden, enz.).

- (b) de *duur van het gebruik*
 - (c) de *frequentie van het gebruik*
- en eventueel:
- (d) de *wijze van gebruik* (bv. roken, oraal)
 - (e) de *oorsprong en concentratie* van het product

In deze literatuursynthese worden onder *psychotische stoornissen* en *stemmingsstoornissen* alle stoornissen verstaan die onder deze respectievelijke hoofdstukken vallen in de DSM-III en IV (APA, 1994) en/of de ICD 8th, 9th of 10th edition (WHO, 1994). Bij de psychotische stoornissen gaat het ondermeer om schizofrenie, schizofreniforme of schizoaffectieve stoornis; deze stoornissen worden voornamelijk gekarakteriseerd door wanen en hallucinaties en leiden tot een ernstig sociaal en beroepsmatig disfunctioneren. Bij de stemmingsstoornissen gaat het ondermeer over majeure depressieve episodes en dysthyme stoornis. De voornaamste kenmerken van deze stoornissen zijn een depressieve stemming gedurende het grootste gedeelte van de dag, bijna elke dag, zoals blijkt uit subjectieve mededelingen of uit observaties door anderen, een duidelijke vermindering van interesse of plezier in alle of bijna alle activiteiten, duidelijke veranderingen in gewicht, slaapproblemen, moeheid, verlies van energie, verminderd vermogen tot nadenken, concentratieproblemen en terugkerende gedachten aan de dood die een significante mate van lijden of beperkingen in sociaal of beroepsmatig functioneren veroorzaken. Daarnaast beschouwen we ook stoornissen die niet strikt aan alle criteria van de DSM of ICD voldoen maar via een vragenlijst bevraagd worden als adequaat.

De bespreking van de relatie tussen de kernconcepten zal per deelgebied gebeuren.

Referenties

American Psychiatric Association (APA) (1994). *Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders (4th edition)*. American Psychiatric Association: Washington DC.

Cuijpers, P. (2000). Cannabis. Bohn Stafleu Van Loghum: Houten, Nederland.

Hall, J.A., Rosenthal, R., Tickle-Degnen, L., & Mosteller, F. (1993). Hypotheses and problems in research synthesis. In H. Cooper & L.V. Hedges (Eds.), *The Handbook of Research Synthesis* (pp. 15-29). New York: Russel Sage Foundation.

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. (2003). Temporal order and aetiology. In Graham, H.L., Copello, A., Birchwood, M.J., & Mueser, K.T. (Eds.), *Substance misuse in psychosis: Approaches to treatment and service delivery*. John Wiley & Sons Ltd: Chichester, England.

Hedges, L.V., & Olkin, I. (1985). *Statistical methods for meta-analysis*. Orlando: Academic Press.

Raudenbush, S.W. (1994). Random effects models. In Cooper, H. & Hedges, L.V., *The Handbook of Research Synthesis* (pp. 301-322). Russel Sage Foundation: New York.

White, H.D. (1994). Scientific communications and literature retrieval. In H. Cooper & L.V. Hedges (Eds.), *The Handbook of Research Synthesis* (pp. 41-55). New York: Russel Sage Foundation.

World Health Organization (WHO) (1994). *Classification of Mental and Behavioral Disorders. Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines (10th revision)*. Genève: World Health Organization.

Deel I: Cannabisgebruik en psychotische stoornissen

De relatie tussen cannabisgebruik en psychotische stoornissen is bijzonder complex. In eerste instantie kan de vraag gesteld worden welke de acute effecten zijn van cannabisgebruik. Uit onderzoek blijkt dat een aantal verschijnselen die optreden bij cannabisgebruik een gelijkenis vertonen met psychiatrische symptomen in het algemeen en psychotische symptomen in het bijzonder (Thomas, 1993; 1996). In een beperkt aantal gevallen lijkt het gebruik van een hoge dosis cannabis ook te leiden tot het optreden van een psychotische stoornis met wanen en hallucinaties; in deze context wordt soms gesproken van een cannabispsychose (Basu et al., 1999; Chaudry et al., 1991; Núñez & Gurpegui, 2002). Bovendien blijken de acute effecten van cannabisgebruik anders te zijn voor personen die kwetsbaar zijn voor psychotische stoornissen in vergelijking met mensen die deze kwetsbaarheid niet bezitten (Verdoux et al., 2003). Ook de concentratie van THC, het actief bestanddeel van cannabis, kan een rol spelen in de acute effecten van cannabisgebruik (Hall & Swift, 2000). De literatuur met betrekking tot de acute effecten van cannabisgebruik in relatie tot psychotische symptomen en stoornissen wordt in dit project in een eerste, aparte sectie besproken. In aansluiting met dit onderzoek worden ook de biologische mechanismen van cannabisgebruik bij psychotische symptomen en stoornissen besproken.

Daarnaast werd ook heel wat onderzoek gedaan naar de relatie tussen cannabisgebruik en het optreden van functionele psychotische stoornissen zoals schizofrenie, schizofreniforme of schizo-affectieve stoornis. De hypothesen die voorgesteld worden met betrekking tot deze relatie kunnen in vier logische groepen ingedeeld worden (Hambrecht & Häfner, 2003):

- (1) Cannabisgebruik en deze stoornissen zijn onafhankelijk van elkaar en de co-morbiditeit van beiden is toeval.
- (2) Het gebruik van cannabis veroorzaakt deze stoornissen (of toch tenminste bij mensen die er reeds kwetsbaar voor zijn) (zie bijvoorbeeld, Andréasson et al., 1987; van Os et., 2002).
- (3) Cannabisgebruik is een gevolg van dergelijke reeds bestaande stoornis. Binnen deze groep kunnen nog verschillende deelhypothesen onderscheiden worden.

–Een deelhypothese is dat psychotische patiënten cannabis gebruiken om hun psychotische symptomen te reduceren; dit is de zogenaamde zelfmedicatiehypothese (Frances, 1997; Khantzian, 1997).

–Een andere, gerelateerde deelhypothese houdt verband met de prodromale manifestaties van schizofrenie of een schizofreniforme stoornis (Zamitt et al., 2002). Onderzoek toont met name aan dat schizofrenie reeds jaren voor het stellen van de diagnose voorafgegaan wordt door psychologische en gedragsmatige veranderingen (Cannon et al., 1997; Jones et al., 1994; Malmberg et al., 1998; Wampers, De Hert & Peuskens, 2000). Cannabisgebruik zou dan een vorm van omgaan ('coping') zijn met deze prodromen.

–Bij een derde deelhypothese gaan een aantal onderzoekers er van uit dat de redenen waarom psychotische patiënten cannabis gebruiken eigenlijk niet sterk verschillen van de redenen waarom mensen uit een normale populatie cannabis gebruiken. Zo zouden beiden cannabis gebruiken om bijvoorbeeld te experimenteren of omwille van het gevoel er bij te horen (Spencer, Castle & Michie, 2002). Volgens deze deelhypothese is cannabisgebruik bij

psychotische patiënten dus eerder gerelateerd aan dergelijke motieven en verwachtingen (bv. sociaal aanvaard worden) dan aan het feit dat cannabisgebruik hun symptomatologie kan verbeteren.

- (4) Tenslotte bestaat nog de mogelijkheid dat een derde, onderliggende gemeenschappelijke factor de kans op zowel een psychotische stoornis (zoals schizofrenie of een schizofreniforme stoornis) als op cannabisgebruik verhoogt (Zammit, Allebeck, Andreasson, Lundberg & Lewis, 2002).

De methodologie en onderzoeksdesigns in de literatuur verschillen met betrekking tot het soort (wetenschappelijk verantwoorde) uitspraken die ze toelaten over de relatie tussen cannabisgebruik en psychotische stoornissen. Bovendien is het doen van uitspraken over causaliteit en het uitwerken van criteria om causaliteit vast te stellen altijd een bijzonder controversieel gegeven (Rothman & Greenland, 1998). Wat er onder causaliteit verstaan wordt, kan op verschillende manieren gedefinieerd worden (Rothman & Greenland, 1998). Indien cannabisgebruik bijvoorbeeld als een voldoende voorwaarde beschouwd wordt voor het optreden van een psychotische stoornis zou elk gebruik van cannabis tot een psychotische stoornis moeten leiden; indien cannabisgebruik een noodzakelijke voorwaarde is, zouden er geen psychotische stoornissen kunnen optreden zonder cannabisgebruik. Bij een meer afgezwakte versie van causaliteit zal aangenomen worden dat cannabisgebruik, in samenwerking met andere (onbekende) kwetsbaarheidsfactoren, leidt tot schizofrenie, schizofreniforme of schizoaffectieve stoornis. Susser (1991) geeft drie criteria die als leidraad kunnen dienen om vast te stellen of er van causaliteit sprake is:

–Associatie: er moet een associatie zijn tussen de oorzaak van een fenomeen en het optreden van dat fenomeen; beiden moeten samen voorkomen.

–Temporele prioriteit: de veronderstelde oorzaak moet voorafgaan in de tijd aan het optreden van het fenomeen

–Richting: verandering in de veronderstelde oorzaak zou ook moeten leiden tot verandering in het fenomeen; de associatie tussen oorzaak en het optreden van het fenomeen komt met andere woorden niet van een derde factor die met beiden geassocieerd is (geen contaminatie).

Uiteraard geldt ook hier dat causaliteit enkel gefalsifieerd en niet bewezen kan worden.

Met deze criteria in gedachten kunnen de verschillende soorten onderzoeksdesigns uit de literatuur beoordeeld worden:

–Studies met een cross-sectioneel design bevatten geen informatie over het temporeel aspect en laten enkel toe vast te stellen of er een samenhang (of associatie) is tussen cannabisgebruik en psychotische stoornissen.

–In een aantal retrospectieve studies wordt naar het ontstaan van cannabisgebruik en psychotische stoornissen gevraagd. Deze studies geven een indicatie met betrekking tot het temporeel aspect; ze moeten echter met de nodige voorzichtigheid behandeld worden gezien er bij het vaststellen van de temporele relatie allerhande verstoringen kunnen optreden. Bij zelfrapportering is het bijvoorbeeld mogelijk dat patiënten

rapporteren dat ze met cannabis startten als zelfmedicatie na het ontstaan van hun psychotische stoornis om dit gebruik voor zichzelf te rechtvaardigen (Frances, 1997).

–De longitudinale, prospectieve studies zijn duidelijk de sterkste studies omdat het temporeel aspect hier expliciet aanwezig is.

–De kwaliteit van een studie wordt verder nog bepaald door de mate waarin rekening gehouden wordt met contaminerende factoren. Zo wordt cannabis bijvoorbeeld vaak gebruikt in combinatie met andere legale en illegale drugs –cocaïnegebruik komt bijvoorbeeld meer voor bij cannabisgebruikers dan bij niet cannabisgebruikers (Zammit et al., 2002)– waardoor het moeilijk is om uit te maken of gevonden effecten aan cannabis of aan andere drugs moeten toegeschreven worden.

–Tenslotte wijzen Van Os et al. (2002) er nog op dat elke uitspraak over de relatie tussen cannabisgebruik en psychose versterkt wordt indien de biologische mechanismen aangetoond kunnen worden. Studies waarin onderzoek gebeurt naar de biologische mechanismen van cannabisgebruik met betrekking tot acute psychotische effecten of psychotische stoornissen zoals schizofrenie of gerelateerde stoornissen worden apart besproken.

In wat volgt worden eerst de acute effecten van cannabisgebruik besproken. In aansluiting hiermee wordt biologisch onderzoek over cannabisgebruik en psychotische symptomen en stoornissen besproken. Daarnaast worden de vier bovenvernoemde hypothesen over de relatie tussen cannabisgebruik en het optreden van psychotische stoornissen zoals schizofrenie, schizofreniforme of schizoaffectieve stoornis besproken. De eerste van deze vier hypothesen wordt kort besproken gezien er in de literatuur weinig of geen discussie bestaat over het feit dat cannabisgebruik en deze stoornissen vaker samen voorkomen dan wat op basis van toeval kan verwacht worden. We beperken ons tot een aantal belangrijke studies om dit te staven. Daarna worden de overige drie hypothesen besproken. Bij elk deel zal aangegeven worden welke designs gebruikt werden en met welke contaminerende factoren rekening gehouden werd; er werd besloten dit laatste in tabelvorm (zie bijlage) te doen gezien de tekst onleesbaar werd als alle informatie in de tekst opgenomen werd. De in- en exclusiecriteria van de studies zullen ook expliciet vermeld worden. Literatuur- en reviewstudies waarin geen nieuwe empirische gegevens verzameld werden, worden buiten beschouwing gelaten.

Referenties

Andréasson, S., Allebeck, P., Engström, A., & Rydberg, U. (1987). Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet:ii*: 1483–1486.

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.

Cannon, M., Jones, P., Gilvarry, C., Rifkin, L., McKenzie, K., Foerster, A., & Murray, R.M. (1997). Premorbid social functioning in schizophrenia and bipolar disorders: Similarities and differences. *American Journal of Psychiatry*, 154, 1544–1550.

Chaudry, H.R., Moss, H.B., d& Bashir, A., & Suliman, T. (1991). Cannabis psychosis following bhang ingestion. *British Journal of Addiction*, 86, 1075–1081.

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

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. (2003). Temporal order and aetiology. In Graham, H.L., Copello, A., Birchwood, M.J., & Mueser, K.T. (Eds.), *Substance misuse in psychosis: Approaches to treatment and service delivery*. John Wiley & Sons Ltd: Chichester, England.

Jones, P., Rodgers, B., Murray, R., & Marmot, M. (1994). Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet*, 344, 1398–1402.

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

Malmberg, A., Lewis, G., David, A., & Allebeck, P. (1998). Premorbid adjustment and personality in people with schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 172, 308–313.

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

Rothman, K.J., & Greenland, S. (eds.). (1998). *Modern epidemiology (2nd ed)*. Philadelphia: Lippincott-Raven.

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

Susser, M. (1991). What is cause and how do we know one? A grammar for pragmatic epidemiology. *American Journal of Epidemiology*, 133, 635–648.

Thomas, H. (1993). Psychiatric symptoms in cannabis users. *British 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.

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.

Wampers, M., De Hert, M., & Peuskens, J. (2000). *De ondraaglijke lichtheid van preventie van schizofrene psychose*. Diegem, België: Uitgeverij Kluwer: .

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.

1. Acute effecten van cannabisgebruik en psychotische symptomen/stoornissen

Cannabisgebruik leidt acuut tot een aantal ervaringen die in mindere of meerdere mate overeenkomst vertonen met psychiatrische symptomen in het algemeen en psychotische symptomen in het bijzonder (Thomas, 1993; Thomas, 1996). Personen die cannabis gebruiken ervaren een gevoel van euforie en veranderingen in hun denkprocessen waarbij gedachten als gefragmenteerd of als meer accuraat beschreven worden. Sommige gebruikers rapporteren dat ze toegang hadden tot herinneringen die zonder cannabisgebruik ontoegankelijke waren gebleven. Daarnaast treden er veranderingen op in de tijd waarbij deze laatste trager lijkt voorbij te gaan. In nog andere gevallen worden een veranderde perceptie gerapporteerd waarbij kleuren als meer helder gezien worden of objecten een andere vorm hebben. Algemeen leidt cannabisgebruik dus tot een aantal ervaringen die gelijkenis vertonen met psychotische symptomen.

Bij inname van grote hoeveelheden cannabis kunnen echter ook visuele en auditieve hallucinaties optreden die de meeste doorsnee gebruikers niet ervaren (Thomas, 1993; Thomas, 1996). In dit geval gaat het niet meer om positief ervaren effecten maar om negatieve, aversieve reacties. In een aantal gevallen kan cannabisgebruik aanleiding geven tot een acute psychotische reactie die hoofdzakelijk bestaat uit paranoïde wanen en, meestal auditieve, hallucinaties bij mensen die mentaal gezond waren, of toch tenminste leken. Andere symptomen die hierbij optreden zijn angst, wantrouwen, verwarring, geheugenstoornissen, depersonalisatie en derealisatie (Keshaven & Lishman, 1986; Szymanski, 1981). In deze context wordt in de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition (IV) (APA, 1994) een onderscheid gemaakt tussen *cannabis-intoxicatie met waarnemingsstoornissen* (F12.04) ('cannabis intoxication') en een *psychotische stoornis door cannabisgebruik met wanen* (292.12; F12.52) of met *hallucinaties* (292.11; F14.52) ('cannabis-induced psychotic disorder'). De diagnostische criteria voor *cannabisintoxicatie* ('cannabis intoxication') zijn de volgende:

- (1) Cannabis werd recent gebruikt.
- (2) Er zijn gedrags- of psychische veranderingen die in significante mate onaangenaam zijn en die tijdens of kort na het innemen van cannabis of een verwant middel ontstonden.
- (3) Twee of meer van de volgende verschijnselen treden op binnen de twee uur na het cannabisgebruik: rode conjunctiva, toegenomen eetlust, droge mond of tachycardie.
- (4) De symptomen zijn niet het gevolg van een somatische aandoening en zijn niet eerder toe te schrijven aan een andere psychische stoornis.

Belangrijk in deze context is dat de specificatie met waarnemingsstoornissen wordt toegevoegd als er auditieve, visuele of tactiele hallucinaties voorkomen bij een intacte realiteitstoetsing. Dit laatste betekent dat de persoon in kwestie weet dat de hallucinaties een gevolg zijn van het cannabisgebruik en niet de werkelijkheid weergeven.

Indien de hallucinaties voorkomen *zonder* intacte realiteitstoetsing dient de diagnose *psychotische stoornis door cannabisgebruik met wanen* (292.12; F12.52) of met *hallucinaties* (292.11; F14.52) ('cannabis-induced psychotic disorder') gesteld te worden; in dit geval beseft de persoon dus niet meer dat de symptomen een gevolg zijn van het cannabisgebruik. De DSM-IV criteria hiervoor zijn de volgende:

- (1) Er zijn opvallende hallucinaties of wanen (met uitsluiting van hallucinaties waarvan de betrokkene weet dat ze veroorzaakt worden door cannabisgebruik).
- (2) Er zijn aanwijzingen vanuit anamnese, lichamelijk onderzoek of laboratoriumuitslagen dat de symptomen ontstonden binnen een maand na de intoxicatie of onthouding van cannabis.
- (3) De stoornis is niet toe te schrijven aan een psychotische stoornis die niet veroorzaakt is door een middel. Tot de aanwijzingen dat de symptomen eerder toe te schrijven zijn aan een psychotische stoornis die niet veroorzaakt is door cannabisgebruik kunnen de volgende gerekend worden: de symptomen gaan vooraf aan het cannabisgebruik, de symptomen bleven een substantiële periode (bijvoorbeeld een maand) aanwezig na het einde van de acute onthouding of de ernstige intoxicatie of zijn aanzienlijk ernstiger dan wat men zou kunnen verwachten op basis van de aard of hoeveelheden van het gebruikte middel of de duur van het gebruik; of er zijn andere aanwijzingen die het bestaan van een onafhankelijke niet door een middel teweeggebrachte psychotische stoornis aannemelijk maken (bv. een anamnese met recidiverende niet-middelafhankelijke episodes).
- (4) De stoornis komt niet uitsluitend voor tijdens het beloop van een delirium.

Hierbij wordt vermeld dat deze diagnose enkel moet gesteld worden in plaats van een cannabisintoxicatie als de symptomen ernstiger zijn en aparte verzorging vereisen. Indien de symptomen langer dan een maand blijven bestaan na het stopzetten van het cannabisgebruik kan het vermoeden ontstaan dat het eerder op een functionele psychotische stoornis gaat zoals bijvoorbeeld schizofrenie of schizofreniforme stoornis; in dit geval moet dergelijke diagnose gesteld worden.

Uit het voorgaande kan afgeleid worden dat de volgende kenmerken essentieel zijn voor een differentiële diagnose: (a) Indien de persoon er zich van bewust is dat de symptomen (zoals hallucinaties) veroorzaakt worden door het cannabisgebruik gaat het om een cannabisintoxicatie met waarnemingsstoornissen. (b) Indien de persoon ervan overtuigd is dat hallucinaties en wanen de realiteit weerspiegelen en de symptomen duidelijk geassocieerd zijn met cannabisgebruik gaat het om een psychotische stoornis door cannabisgebruik met wanen en hallucinaties; in dit geval moeten de symptomen duidelijk gerelateerd zijn aan het cannabisgebruik en ongeveer binnen een maand na het beëindigen van het cannabisgebruik verdwijnen. (c) Indien de wanen en hallucinaties langer dan een maand blijven bestaan na het beëindigen van het cannabisgebruik gaat het waarschijnlijk om een “functionele psychose” die uitgelokt werd door het cannabisgebruik.

In de literatuur wordt ook de term *cannabispsychose* gebruikt; hiermee wordt meestal een psychotische stoornis door cannabisgebruik met wanen (292.12; F12.52) of met hallucinaties (292.11; F14.52) bedoeld alhoewel de term niet altijd eenduidig gebruikt wordt. Er bestaat in de literatuur nogal wat controverse over het al dan niet bestaan van een cannabispsychose als nosologische entiteit en over het nut van dergelijke diagnose (Cantwell & Harrison, 1996; Poole & Brabbins, 1996). In wat volgt bespreken we een aantal studies over cannabispsychose. Gezien de term cannabispsychose niet eenduidig gebruikt wordt, geven we bij elke studie aan hoe cannabispsychose geoperationaliseerd werd.

Chaudry et al. (1991) vergeleken 15 patiënten die acute psychotische symptomen vertoonden na de consumptie van “bhang”, een typische Indische drank (lassi) met cannabis uit Azië (ondermeer India en

Pakistan), met 10 personen die eveneens “bhang” consumeerden maar zonder psychotische symptomen te ontwikkelen; door deze vergelijking kon ook gecontroleerd worden voor niet psychotische effecten van “bhang” op denken, stemming en sociale interactie. Beide groepen werden vergeleken op psychiatrische kenmerken met Fischer’s exacte tests voor proportionele data. Uit de resultaten blijkt dat de patiënten met “bhang”-geïnduceerde psychose meer chronische gebruikers waren van “bhang” en in het verleden reeds meer psychotische episodes meegemaakt hadden dan de controlegroep. Verder bleek dat patiënten bij opname op de Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) hoger scoorden dan de controles voor niet willen meewerken, opgewondenheid, hostiliteit, grandiositeit, hallucinaties, desoriëntatie en ongewone gedachten. Beide groepen verschilden niet voor angst, somatische bezorgdheid, emotionele teruggetrokkenheid, schuldgevoelens, depressie en motorische retardatie. Bij opname hadden de patiënten met “bhang”-geïnduceerde psychose een significant hogere totaalscore op de BPRS in vergelijking met de controlegroep maar deze patiënten reageerden zeer gunstig op neuroleptica en na vijf dagen verschilden hun scores op de BPRS niet meer. Na vijf dagen hadden de meeste patiënten geen of slechts milde symptomen meer. De auteurs voerden ook een principale componentenanalyse uit op de symptomen waarop de patiënten matig tot hoog scoorden bij opname; uit deze analyse kwamen drie componenten naar voren die samen 71.2 % van de variantie in de data verklaarden. Ten eerste, opwindings, grandiositeit, vijandigheid en niet willen meewerken wat lijkt op een manische component. Ten tweede, wantrouwen, maniërisme en hallucinaties wat lijkt op een paranoïd psychotische component. Ten derde, ongewone gedachten, conceptuele disorganisatie en afwezigheid van affect wat, met uitzondering van het laatste kenmerk, lijkt op een cognitieve cluster.

De auteurs wijzen erop dat de etiologie van cannabispsychose controversieel blijft. Het is onduidelijk waarom bepaalde individuen gevoelig zijn voor dergelijke cannabispsychose en waarom ze vaker lijkt voor te komen in Azië. Ze stellen verschillende hypothesen voor. Ten eerste zou het kunnen dat “bhang”-patiënten reeds kwetsbaar zijn voor schizofrenie of manische pathologie en hierdoor sterker reageren op cannabis; het feit dat patiënten reeds meer psychotische episodes meegemaakt hebben, wijst in die richting. Tegen deze hypothese pleit echter dat patiënten en controles niet verschilden in termen van familiegeschiedenis voor schizofrenie of bipolaire stoornis. Ten tweede zou het kunnen dat “bhang”-patiënten reeds schizofrenie hadden waardoor het cannabisgebruik hun toestand verergerde. Het feit dat deze patiënten reeds meerdere psychotische episodes meegemaakt hadden pleit voor deze hypothese; hun snelle en positieve reactie op neuroleptica met nagenoeg volledig herstel lijkt deze hypothese echter tegen te spreken. Een derde hypothese houdt verband met het feit dat de effecten van cannabisgebruik dosisgerelateerd zijn. “Bhang” wordt oraal ingenomen en er wordt soms gesuggereerd dat de mate van intoxicatie bij “bhang” moeilijker te controleren is dan bij het roken van cannabis. Het zou dus kunnen dat “bhang”-gebruikers gemakkelijker een te grote dosis cannabis opnemen; de groep “bhang”-patiënten met psychotische symptomen zou dan een hogere dosis cannabis genomen hebben dan de “bhang”-patiënten die geen psychotische symptomen ontwikkelden. Een reden waarom cannabispsychose vaker in Azië zou voorkomen dan in Westerse landen houdt tevens verband met het feit dat cannabis in deze landen (India, Pakistan) niet gerookt maar oraal ingenomen wordt; bij deze orale inname zouden andere metabole mechanismen een rol spelen waardoor cannabispsychose in Azië meer zou voorkomen in vergelijking met het Westen (waar cannabis enkel gerookt wordt).

Basu et al. (1999) vergeleken 20 gevallen van cannabispsychose met een controlegroep van 20 patiënten met acute schizofrenie (ICD-9) op een aantal demo grafische, klinische, ziektegerelateerde en uitkomstvariabelen

in een gevalcontrolestudie ('case-control') op basis van een retrospectieve studie van hun dossier. Patiënten met cannabispsychose dienden aan de volgende criteria te voldoen: (a) duidelijke evidentie voor psychose, (b) de duur van de psychose moet meer dan 24 uur bedragen om de effecten van acute cannabisintoxicatie uit te sluiten, (c) een duidelijke temporele relatie tussen cannabisgebruik en het optreden van de psychose, (d) regelmatig cannabisgebruik gedurende tenminste 1 maand voor het begin van de psychose, (e) geen andere organische condities die gerelateerd zijn aan psychose en (f) geen voorgeschiedenis van schizofrenie of affectieve stoornis hebben. Uit de resultaten blijkt dat er bij de schizofrene controlesubjecten meer uitlokkende factoren waren voor de opname in het ziekenhuis zoals emotionele stress of een acute fysieke ziekte in vergelijking met de patiënten met cannabispsychose. De schizofrene controlesubjecten werden ook gekarakteriseerd door een langere duur van hun ziekte. Er werden geen verschillen gevonden in termen van ziektegeschiedenis of familiegeschiedenis van mentale stoornissen of in premorbied persoonlijkheidspatroon. Wat de symptomatologie en klinische status bij opname betreft, blijkt dat de patiënten met cannabispsychose, in vergelijking met de controlesubjecten, meer gekenmerkt werden door beperkt en incongruent affect, meer formele denkstoornissen, meerdere wanen, minder hallucinaties en hallucinaties in meerdere modaliteiten (schizofrenen hoorden enkel stemmen). Follow-up gegevens waren beschikbaar voor een periode van 6 maanden tot 3 jaar. Patiënten met een cannabispsychose herstelden duidelijk sneller dan de controlesubjecten. Wanneer de analyse beperkt werd tot de patiënten die herstelden in de eerste 6 maanden, bleek dat de patiënten met cannabispsychose meer hervielen dat de controlegroep. Opmerkelijk was echter dat dit herval altijd gebeurde nadat patiënten opnieuw cannabis gebruikten. De auteurs besluiten dat cannabispsychose, niettegenstaande enige overlap met het beeld van acute schizofrenie, als een afzonderlijke nosologische entiteit beschouwd kan worden.

McGuire et al. (1994) vergeleken psychotische patiënten die positief waren voor cannabisgebruik bij urineonderzoek met een aantal psychotische patiënten die drugsvrij waren in een gevalcontrolestudie ('case control study'). Beide groepen waren niet te onderscheiden in termen van symptomen (gemeten met de Present State Examination), DSM-III diagnoses, begin van de recente stoornis, proportie eerste opnames, ethniciteit en socio-economische achtergrond; het enige verschil dat de auteurs vonden was een verschil in drugsgeschiedenis. Op basis van dit onderzoek besluiten de auteurs dat er weinig evidentie is voor de validiteit van cannabispsychose als diagnostische entiteit.

Naast de voorgaande studies worden nog een drietal studies besproken waarin cannabispsychose gedefinieerd wordt op een wijze die niet overeenkomt met DSM-IV.

Imade en Ebie (1991) vergeleken 70 patiënten met een diagnose van cannabispsychose met 163 schizofrenie patiënten (vermoedelijk patiënten met de diagnose schizofrenie die bij opname geen cannabis gebruikten) en 39 manische patiënten op basis van hun medisch dossier waarbij de drie groepen vergeleken werden in termen van geslacht, leeftijd, burgerlijke stand, werk, aantal hospitalisaties, duur van de hospitalisaties en 25 symptomen. Het enige criterium dat de auteurs gebruiken om de diagnose cannabispsychose te gebruiken is dat patiënten opgenomen werden met psychotische symptomen na het gebruik van cannabis. Of de symptomen verdwenen binnen de maand na het stopzetten van cannabisgebruik wordt niet vermeld; het is dus moeilijk uit de te maken of het hier om een *psychotische stoornis door cannabisgebruik* of om een *functionele*

psychotische stoornis, die door cannabisgebruik uitgelokt werd, gaat. Uit de resultaten blijkt dat patiënten met cannabispsychose gemiddeld jonger waren dan de andere groepen. Vervolgens werden de drie groepen vergeleken op basis van 25 symptomen. De auteurs besluiten dat ze niet in staat waren een consistent patroon van symptomen te ontdekken dat kan leiden tot een classificatie van cannabispsychose als een onafhankelijke diagnostische categorie. Het was onmogelijk om criteria vast te leggen voor een onafhankelijke diagnose gezien de symptomen die vastgesteld werden (a) vaak ook voorkwamen bij de andere twee groepen of (b) omdat de symptomen (die niet voorkwamen bij de andere groepen) te zeldzaam waren om tot een onafhankelijke diagnose te leiden. Bij deze studie kan opgemerkt worden dat de auteurs eigenlijk geen onderscheid maken tussen enerzijds een psychotische stoornis door cannabisgebruik en anderzijds schizofrenie die uitgelokt wordt door cannabisgebruik; er wordt met name geen rekening gehouden met het feit of de symptomen al dan niet verdwijnen na het stopzetten van het cannabisgebruik.

Núñez en Gurpegui (2002) maken in hun studie een onderscheid tussen drie types van psychotische stoornissen ten gevolge van cannabisgebruik: (a) Een psychose die geïnduceerd wordt door de toxische effecten van cannabis waarbij de symptomen gelijk op een functionele psychose maar waarbij de symptomen verdwijnen na stopzetting van cannabisgebruik; ze gebruiken de term intoxicatie die op functionele psychose lijkt ('intoxiation mimicking functional psychosis'). (b) Herval of ontstaan van een functionele psychotische stoornis zoals schizofrenie of schizofreniforme stoornis door cannabisgebruik. (c) Een ware cannabispsychose ('true cannabis psychosis') waarbij cannabisgebruik een psychose induceert waarbij de symptomen echter *niet* verdwijnen na het stopzetten van het cannabisgebruik. Deze operationalisaties komen dus niet overeen met de diagnoses uit de DSM-IV. De eerste diagnose komt niet overeen met cannabisintoxicatie want er wordt niet aangegeven of de personen er zich bewust van zijn dat de symptomen toe te schrijven zijn aan het cannabisgebruik. De term ware cannabispsychose verwijst bij deze auteurs (in tegenstelling tot DSM-IV) naar een stoornis waarbij de psychotische symptomen blijven bestaan na het stopzetten van het cannabisgebruik. Deze auteurs vergeleken 26 patiënten met cannabispsychose (volgens hun definitie) met 35 patiënten met acute schizofrene episode (DSM-III-R) in termen van demografische, premorbide en klinische kenmerken. Schizofrenen die cannabis gebruikten en patiënten met een intoxicatie die op een functionele psychotische stoornis lijkt (zoals in deze studie gedefinieerd) werden niet opgenomen in het onderzoek. Uit de resultaten blijkt dat er meer mannen waren bij de patiënten met een cannabispsychose in vergelijking met de patiënten met acute schizofrenie; de patiënten met cannabispsychose waren ook jonger en werden gekenmerkt door wijdlopende gedachten, derealisatie en depersonalisatie, visuele hallucinaties en sensorische vervormingen. Verder waren schizoïde persoonlijkheidstrekken meer geassocieerd met patiënten met acute schizofrenie terwijl antisociale persoonlijkheidstrekken meer geassocieerd waren met patiënten met een cannabispsychose. De auteurs besluiten dat continu, zwaar gebruik van cannabis een psychotisch stoornis kan induceren die verschilt van een toestand van intoxicatie; deze stoornis vertoont gelijkenissen maar ook verschillen met patiënten met een diagnose van acute schizofrenie.

In een andere studie (Onyango, 1986) werden cannabisgebruikers die opgenomen werden in een psychiatrisch ziekenhuis vergeleken met patiënten met schizofrenie, schizoaffectieve stoornis of manisch-depressieve stoornis in een poging om het symptoompatroon van cannabispsychose te onderzoeken. Uiteindelijk werd er in dit onderzoek slechts één patiënt gevonden die als een persoon met cannabispsychose zou kunnen omschreven worden. De auteur besluit dan ook dat er wel een aanzienlijke proportie patiënten opgenomen wordt

in psychiatrische instellingen die cannabis gebruiken maar dat het cannabisgebruik op zichzelf slechts een beperkte rol lijkt te spelen in hun pathologie. Bij die ene patiënt met een acute cannabispsychose was het verloop van de stoornis erg kort en was het bovendien onduidelijk of het niet om de eerste manifestaties van schizofrenie ging.

In aansluiting met de studies over cannabispsychose willen we nog een studie vermelden waaruit blijkt dat de acute effecten van cannabisgebruik mogelijk anders zijn bij mensen die reeds kwetsbaar zijn voor een psychotische stoornis in vergelijking met mensen die deze kwetsbaarheid niet hebben. Verdoux et al. (2003) onderzochten in een populatie van studenten, aan de hand van een Experience Sampling Methodologie (ESM), de interactie tussen kwetsbaarheid voor psychose en cannabisgebruik in hun effecten op het ervaren van psychotische ervaringen in het dagelijkse leven. Kwetsbaarheid voor psychose werd onderzocht op basis van een klinisch interview met de Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI); kwetsbaarheid werd gedefinieerd op basis van de MINI criteria voor het identificeren van mogelijke psychotische condities bij personen uit de algemene populatie (aanwezigheid van minstens één bizar en minstens twee niet bizarre psychotische symptomen gedurende de laatste maand). Een groep van kwetsbare en niet kwetsbare deelnemers kregen een polshorloge en dienden gedurende zeven opeenvolgende dagen, bij random gegenereerde alarmsignalen van het horloge, te rapporteren of ze tijdens de periode voor het afgaan van het alarm (gemiddeld drie uur) cannabis gebruikten en/of psychotische ervaringen hadden. Dit laatste werd nagegaan door middel van vier vragen: (a) “Hoe zou je de sociale sfeer en de personen die je ontmoette beschrijven (van zeer vriendelijk tot zeer vijandig)”, (b) “Had je het gevoel dat er iets vreemd gebeurde met jou of rond jou dat je niet kon verklaren?”, (c) “Had je vreemde sensorische of perceptuele ervaringen?” en (d) “Had je het gevoel dat je gedachten of emoties gelezen of beïnvloed konden worden?”. Uit de resultaten blijkt dat cannabisgebruik (onafhankelijk van kwetsbaarheid) negatief geassocieerd was met vijandigheid (deelnemers vonden mensen meer vriendelijk) en positief geassocieerd was met vreemde sensorische of perceptuele ervaringen. Uit de resultaten met betrekking tot kwetsbaarheid blijkt dat personen met een hoge kwetsbaarheid de omgeving vaker als vijandig ervaren en meer vreemde sensorische of perceptuele ervaringen hadden. Beide variabelen, cannabisgebruik en kwetsbaarheid, voorspelden onafhankelijk van elkaar vreemde sensorische of perceptuele ervaringen en hadden een tegengesteld en onafhankelijk effect op de ervaren vijandigheid van de sociale omgeving. Bovendien bleek dat de relaties tussen cannabisgebruik en vijandigheid, vreemde sensorische of perceptuele ervaringen en gedachtebeïnvloeding gemedieerd werden door kwetsbaarheid (interacties tussen cannabisgebruik en kwetsbaarheid). Weinig kwetsbare personen ervaren de omgeving als vriendelijk (en niet vijandig) terwijl dit niet het geval was voor kwetsbare personen; de kwetsbare personen daarentegen ervaren meer vreemde sensorische of perceptuele ervaringen en gedachtebeïnvloeding bij cannabisgebruik terwijl dit niet het geval was voor de niet kwetsbare groep. Uit verdere analyse bleek tenslotte nog dat de gevonden associaties tussen cannabisgebruik en psychotische ervaringen niet veranderden wanneer gecontroleerd werd voor het gebruik van andere drugs (psychostimulantia zoals ecstasy en cocaïne). De auteurs besluiten dat de acute effecten van cannabisgebruik op het ervaren van psychotische ervaringen in het dagelijks leven gemodificeerd worden door het niveau van kwetsbaarheid voor psychose van de gebruikers.

Tenslotte vermelden we nog dat de acute effecten van cannabisgebruik tevens afhankelijk zijn van de concentratie van het actieve bestanddeel (delta 9 tetrahydrocannabinol, THC) dat in de gebruikte cannabis aanwezig is. Door nieuwe variëteiten van cannabis te telen, zou de concentratie van THC in cannabis doorheen de jaren toegenomen zijn zoals blijkt uit recent onderzoek (Hall & Swift, 2000; Iversen, 2000; Rigter & van Laar, 2000).

Conclusie: Uit de besproken studies blijkt dat cannabisgebruik resulteert in een aantal ervaringen die ook optreden tijdens psychotische episodes: Illusies, cognitieve stoornissen, stemmingsverandering, depersonalisatie en derealisatie. In een aantal gevallen kan cannabisgebruik zelf resulteren in duidelijke psychotische symptomen in enge zin zoals wanen en hallucinaties; in dit geval gaat het om een psychotische stoornis door cannabisgebruik (DSM-IV). Uit de verschillende studies (Basu et al., 1999; Chaudry et al., 1991; Imade & Ebie, 1991; Núñez & Gurpegui, 2002; McGuire et al., 1994; Onyango, 1986) blijkt dat er nog veel controverse bestaat over de exacte betekenis van de term ‘cannabispsychose’, het bestaan van dergelijke stoornis als nosologische entiteit en het nut van dergelijke diagnose (Cantwell & Harrison, 1996; Poole & Brabbins, 1996). Verder blijkt dat de acuut ervaren effecten van cannabisgebruik kunnen verschillen afhankelijk van de kwetsbaarheid die personen al dan niet hebben voor psychotische stoornissen (Verdoux et al., 2003). Tenslotte kunnen de acute effecten van cannabisgebruik nu intenser zijn in vergelijking met vroeger omdat de concentratie THC in cannabis doorheen de jaren toegenomen is (Hall & Swift, 2000).

Referenties

- 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.
- Cantwell, R., & Harrison G. (1996). Substance misuse in the severely mentally ill. *Advances in Psychiatric Treatment*, 2, 117-124.
- Chaudry, H.R., Moss, H.,B., d& Bashir, A., & Suliman, T. (1991). Cannabis psychosis following bhang ingestion. *British Journal of Addiction*, 86, 1075–1081.
- Hall, W. (1998). Cannabis use and psychosis. *Drug and Alcohol Review*, 17, 433–444.
- Hall, W., & Degenhardt, L. (1999). Cannabis use and psychosis: A review of clinical and epidemiologic evidence. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 2000, 34, 26-34.
- 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.
- 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.
- Johns, A. (2001). Psychiatric effects of cannabis. *British Journal of Psychiatry*, 178, 116–122.
- Keshaven, M.S., & Lishman, W.A. (1986). Prolonged depersonalization following cannabis abuse. *British Journal of Addiction*, 81, 140–142.

- McGuire, P.K., Jones, P., Harvey, I., Bebbington, P., Toone, B., Lewis, S. Murray, R.M. (1994). Cannabis and acute psychosis. *Schizophrenia Research*, 13, 161–167.
- Núñez, L.A., & Gurpegui, M. (2002). Cannabis-induced psychosis: A cross-sectional comparison with acute schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scand*, 105, 173–178.
- Onyango, R.S. (1986). Cannabis psychosis in young psychiatric inpatients. *British Journal of Addiction*, 81, 419–423.
- Poole, R. & Brabbins, C. (1996). Drug induced psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 168, 135-138.
- Rigter, H., & van Laar, M. (2002, februari). *Epidemiological aspects of cannabis use*. International Scientific Conference on Cannabis, Brussels, Belgium.
- Szymanski (1981). Prolonged depersonalisation after marijuana use. *American Journal of Psychiatry*, 138, 231–233.
- Thomas, H. (1993). Psychiatric symptoms in cannabis users. *British 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.
- 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.

2. Biologische mechanismen bij cannabisgebruik en psychotische stoornissen

Alhoewel cannabis meerdere (ongeveer 60) psycho-actieve substanties bevat, werd aangetoond dat van deze stoffen delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) het meest belangrijke is en verantwoordelijk is voor de verschillende psychologische, neurologische en andere effecten die optreden bij cannabisgebruik. THC activeert de endogene cannabisreceptor CB₁ die verspreid ligt over verschillende hersengebieden (basale ganglia, cerebellum, cerebrale cortex, hippocampus, amygdala, thalamus, hypothalamus, ...). Deze CB₁ receptor wordt bovendien geactiveerd door verschillende “endogene” substanties waarvan de belangrijkste anandamide (arachidonylethanolamide) en 2AG (2 arachidonoylglycerol) zijn. Anandamide werd het meest bestudeerd. Het wordt postsynaptisch gesynthetiseerd en vrijgezet en activeert de presynaptisch gelegen CB₁-receptor. Deze activatie van CB₁-receptoren remt de vrijzetting van neurotransmitters uit het presynaptische uiteinde. Door de brede verspreiding van CB₁-receptoren en van anandamide zelf, evenals van andere endocannabinoïden heeft het endocannabinoïd systeem belangrijke effecten op vele neurotransmittersystemen (cholinerge, dopaminerge, GABA-erge, glutamaterge, ...) (Alger, 2002; Iversen, 2003).

Gezien deze uitgebreide interacties kan reeds vermoed worden dat het endocannabinoïd systeem betrokken is in de fysiopathologie en symptomatologie van schizofrene stoornissen. Verschillende verschijnselen die optreden bij cannabisgebruik (stoornissen in het werkgeheugen, perceptiewijzigingen, stemmingsveranderingen,...) en de symptomen bij cannabisintoxicatie of -psychose (auditieve en visuele

hallucinaties, paranoïde en grootheidswanen,...) doen eveneens vermoeden dat cannabisgebruik (THC) cerebrale mechanismen activeert die ook bij schizofrene psychose een rol spelen. Overigens blijkt een belangrijk aantal schizofrene patiënten eveneens cannabis te gebruiken (Negrete et al., 1986). Zonder hier in te gaan op de vraag waarom patiënten cannabis gebruiken (dit zal later besproken worden), blijkt ook dat bij schizofrene patiënten die cannabis gebruiken de schizofrene stoornis een ernstiger verloop kent (meer recidieven, meer hospitalisaties, minder therapietrouw ('compliance') t.o.v. antipsychotische behandeling,...) en bovendien dat cannabis de psychotische symptomatologie versterkt. Zo vermelden verschillende auteurs (Baigent et al., 1995; D'Souza et al., 2000; Negrete et al., 1986) dat wanen en hallucinaties duidelijk meer uitgesproken zijn bij patiënten die cannabis gebruiken en dat er een relatie zou bestaan tussen het gebruik van cannabis en de ernst van psychotische symptomatologie. Intraveneuze toediening van THC versterkte bij schizofrene patiënten de psychotische symptomen en induceerde psychotische symptomen bij controlepersonen. Negatieve symptomen namen eveneens toe. De proefpersonen presteerden slechter bij evaluatie van geheugen, aandacht en verbale vlotheid na toediening van THC. Tenslotte wordt vermeld dat een verschillende gevoeligheid voor de effecten van THC bestaat bij schizofrene patiënten in vergelijking tot controlepersonen (D'Souza et al., 2000). Recent worden deze bevindingen bevestigd door de studie van Verdoux et al. (2003) in een normale populatie waaruit blijkt dat kwetsbare personen de omgeving als meer vijandig ervaarden en meer vreemde sensorische of perceptuele ervaringen en gedachtebeïnvloeding hadden bij cannabisgebruik in vergelijkbaar met de niet kwetsbare groep (Zie Punt 1 voor een meer uitgebreide bespreking van deze studie).

De psychotogene effecten van THC bij niet-psychotische personen en de toename van psychotische symptomen bij schizofrene patiënten door cannabisgebruik heeft onderzoekers gestimuleerd te zoeken naar de rol van en stoornissen in het "endogeen" cannabinoïd systeem bij schizofrene patiënten en naar de biologische mechanismen die het mogelijks vergrote risico op het ontwikkelen van schizofrene psychose door cannabisgebruik zouden kunnen verklaren. De dichtheid van CB₁-receptoren is bovendien groot in die gebieden die een belangrijke rol spelen in schizofrenie zoals de prefrontale cortex, basale ganglia, anterior cingulum (Glass, 2001). Recente bevindingen tonen aan dat het endocannabinoïd systeem betrokken is in de pathofysiologische mechanismen bij schizofrenie. Sommige auteurs wijzen erop dat het gen van de cannabinoïd-receptor CB₁ gesitueerd is op chromosoom 6 (q14-15), een locus die door anderen gelinkt wordt met het verhoogde risico op schizofrenie (Cao et al., 1997). CB₁-receptorgenassociatiestudies tonen niet steeds een significant verschil tussen schizofrene patiënten en controlepopulaties (Tsai et al., 2000, Dawson et al., 1995, Leroy et al., 2001) maar andere studies suggereren een mogelijks significante associatie tussen een specifieke CB₁-gen variant en subtypen van schizofrenie (Ujike et al., 2002). Er werd eveneens in de hersenen van schizofrene patiënten bij postmortem onderzoek een verhoogde CB₁-dichtheid gevonden in de dorsolaterale prefrontale cortex (Dean et al., 2001).

Anderzijds werd bij schizofrene patiënten een verhoogde concentratie anandamide (tot 2x hoger dan in een controlegroep) gevonden in het cerebrosпинаal vocht (Leweke et al., 1999). In een latere studie toonde Leweke et al. (2002) aan dat in medicatienaïeve subjecten (schizofrene patiënten die nog niet behandeld werden met antipsychotische medicatie) de anandamideconcentratie tot 8,5 maal hoger was in het cerebrosпинаal vocht

terwijl bij behandelde patiënten geen verschil werd gevonden in vergelijking tot een controlegroep. De Marchi et al. (2002) toonde aan dat tijdens de acute psychotische fase anandamide en FAAH (het enzyme verantwoordelijk voor de afbraak van anandamide) gestegen is in het bloed van schizofrene patiënten.

De mogelijke link met een specifieke CB₁-receptor maar vooral de verhoogde concentratie van anandamide in het cerebrosпинаal vocht suggereert een rol van het endocannabinoïd systeem in de pathofysiologie van schizofrenie en Emrich et al. (1997) veronderstelt dat schizofrene symptomen kunnen verklaard worden door een abnormale hoge activiteit van endogene cannabinoïd mechanismen in de hersenen. Immers, stimulatie van CB₁-receptoren door anandamide of door exogene producten die de receptor activeren (zoals THC), verhoogt de dopaminerge activiteit in het mesolimbische systeem (van der Stelt et al., 2003). THC en endogene agonisten van CB₁-receptor blijken een verhoogde dopaminevrijzetting en vuurfrequentie van dopaminerge neuronen uit te lokken in het mesolimbische en mesocorticale systeem (French et al., 1997; Gessa et al., 1998; Tanda et al., 1997). Deze verhoogde dopaminevrijzetting en verhoogde activiteit van dopaminerge neuronen is waarschijnlijk toe te schrijven aan het verminderen of wegvallen van de inhibitie door GABA, waarvan de vrijzetting door activatie van de CB₁-receptor wordt geïnhibeerd (van der Stelt et al., 2003). Bovendien blijkt de activiteit van tyrosine hydroxylase, het enzyme dat aan de start staat van de synthese van dopamine, toe te nemen (Bonnin et al., 1996, Hernandez et al., 1997) en verhoogt de dopaminebeschikbaarheid ter hoogte van de synaptische receptoren door de verminderde activiteit van de dopaminetransportmoleculen (Sakurai et al., 1989). In een postmortem onderzoek echter vond Dean et al. (2003) integendeel verhoogde dopaminetransportactiviteit bij patiënten die voor het overlijden cannabis gebruikt hadden, hetgeen zou kunnen wijzen op een compensatoire upregulatie van de dopaminetransporter in antwoord op een verhoogde dopaminevrijzetting. Eveneens vond hij geen verhoogde tyrosine hydroxylase-activiteit. Voruganti et al. (2001) toonde aan dat bij een patiënt die cannabis gebruikte tijdens een onderzoekssessie niet alleen de psychotische symptomen toenamen enkele uren later maar eveneens dat bij deze patiënt bij middel van SPECT-onderzoek een verhoogde cerebrale dopaminerge activiteit kon worden teruggevonden.

Negatieve symptomen en cognitieve stoornissen in schizofrenie worden deels toegeschreven aan verminderde dopamine-activiteit evenals aan gedaalde glutamaterge transmissie in het frontale hersengebied. Dopaminetransmissie in frontale gebieden wordt verminderd door toediening van THC in de rat (Jentsch et al., 1998), eveneens vermindert de vrijzetting van glutamaat (van der Stelt, 2003). Overigens worden tekorten in het werkgeheugen beschouwd als een belangrijk deficit bij schizofrene patiënten dat mogelijk aan de basis ligt van positieve en negatieve symptomen. Bij herhaling is aangetoond dat THC negatieve effecten heeft op het werkgeheugen wat wordt toegeschreven aan de vermindering van de glutamaterge transmissie ondermeer ter hoogte van de hippocampus (Iversen, 2003). Dit vormt een bijkomende belasting waardoor de copingmogelijkheden van personen kwetsbaar voor het ontwikkelen van schizofrenie verder worden ondermijnd.

Schizofrene stoornissen worden toegeschreven aan cerebrale ontwikkelingsstoornissen die zijn opgetreden ten gevolge van genetische factoren en/of ten gevolge van negatieve schadelijke factoren tijdens de prenatale ontwikkeling of in de perinatale periode. Deze gestoorde hersenontwikkeling uit zich in structurele

hersenafwijkingen (vermindering van grijze stof, afwijkende migratie van neuronen, vergrote hersenventrikels), evenals in afwijkende activatiepatronen van de hersengebieden zoals blijkt uit neuro-imaging en neurofysiologisch onderzoek (Murray et al., 2002). Er bestaat als zodanig een kwetsbaarheid die bij de adolescentie of vroege volwassenheid onder invloed van biologische veranderingen in de hersenorganisatie, sociale belasting of mogelijk druggebruik kan aanleiding geven tot het optreden van een eerste psychotische episode. De gestoorde hersenontwikkeling zou eveneens aan de basis liggen van een disregulatie in het dopaminerge systeem (Murray et al., 2002). Men gaat ervan uit dat bij schizofrene patiënten een verhoogde dopaminerge activiteit wordt teruggevonden in het mesolimbische systeem terwijl in het mesocorticale systeem en de frontale gebieden een verminderde dopaminerge en glutamaterge activiteit wordt teruggevonden. De verhoogde dopaminerge activiteit in het mesolimbische systeem zou verantwoordelijk zijn voor het optreden van psychotische symptomen terwijl verminderde dopaminerge activiteit in het mesocorticale systeem en frontale gebieden verantwoordelijk zou zijn voor negatieve symptomen en cognitieve deficits (Abi-Dargham, 2002; van der Stelt, 2003).

Zoals hoger aangetoond blijkt THC langs activatie van de CB1-receptoren om de mesolimbische, dopaminerge activiteit te activeren, door toename van synthese en vrijzetting (en mogelijk door verminderde heropname) van dopamine in het mesolimbische systeem. Dit zou enerzijds het optreden van psychotische symptomen kunnen verklaren bij controlepersonen, evenals het verhoogde risico op het uitlokken van een schizofrene psychose bij kwetsbare personen en de versterking van psychotische symptomen bij schizofrene patiënten, terwijl de negatieve symptomen en cognitieve deficits kunnen worden verklaard door verminderde dopaminerge en glutamaterge neurotransmissie prefrontaal.

Referenties

Abi-Dargham, A. (2002). Recent evidence for dopamine abnormalities in schizophrenia. *Eur Psychiatry*, 17, Suppl 4, 341–347.

Bonnin, A., de Miguel, R., Castro, J.G., Ramos, J.A., & Fernandez-Ruiz, J.J. (1996). Effects of perinatal exposure to delta 9-tetrahydrocannabinol on the fetal and early postnatal development of tyrosine hydroxylase-containing neurons in rat brain. *J Mol Neurosci*, 7, 291–308.

Baigent, M., Holme, G., & Hafner, R.J. (1995). Self reports of the interaction between substance abuse and schizophrenia. *Aust NZ J Psychiatry*, 29, 69–74.

Bradley, E. (2002). Retrograde signaling in the regulation of synaptic transmission: focus on endocannabinoids. *Progress in Neurobiology*, 68, 247–286.

Cao, Q., Martinez, M., Zhang, J., Sanders, A.R., Badner, J.A., Cravchik, A., et al (1997). Suggestive evidence for a schizophrenia susceptibility locus on chromosome 6q and a confirmation in an independent series of pedigrees". *Genomics*, 43, 1–8.

Cadogan, A.K., Alexander, S.P., Boyd, E.A., & Kendall, D.A. (1997). Influence of cannabinoids on electrically evoked dopamine release and cyclic AMP generation in the rat striatum. *J Neurochem*, 69, 1131–1137.

Dawson, E., (1995). Identification of a polymorphic triplet marker for the brain cannabinoid receptor gene: use in linkage and association studies of schizophrenia. *Psych Gen*, 5, 550-51.

Dean, B., Sundram, S., Bradbury, R., Copolov, D.L. (2001). Studies on [³H]CP-55940 binding in the human central nervous system: Regional specific changes in density of cannabinoid-1 receptors associated with schizophrenia and cannabis use. *Neuroscience*, 103, 9–15.

Dean, B., Bradbury, R., Copolov, D.L. (2003). Cannabis-sensitive dopaminergic markers in post-mortem central nervous system: changes in schizophrenia". *Society of Biological Psychiatry*, 585–592.

De Marchi, N., de Petrocellis, L., Orlando, P., Daniele, F., Fezza, F., Di Marzo, V. (2003). Endocannabinoid signalling in the blood of patients with schizophrenia". *Lipids in Health and Disease, Biomed Central*, 2:5: 1–9.

D'Souza, D.C., Abi-Saab, W., Madonick, S., Wray, Y., Forselius, K., MacDougall, L., Brush, L., Cassello, K., & Krystal, J. (2000). What do challenge studies tell us and are they ethical? *Schizophrenia Research*, Vol. 41/1, 33–34.

Emrich, H.M., Leweke, F.M., & Schneider, U. (1997). Towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia: cognitive impairments due to dysregulation of the endogenous cannabinoid system. *Pharmacol Biochem Behav*, 56, 803–807.

French, D.E., Dillon, K., Wu, X. (1997). Cannabinoids excite dopamine neurons in the ventral tegmentum and substantia nigra. *NeuroReport* 8 no 3, 649–652.

Gessa, G.L., Melis, M., Muntoni, A.L., & Diana, M. (1998). Cannabinoids activate mesolimbic dopamine neurons by an action on cannabinoid CB1 receptors. *Eur J Pharmacol* 341, 39–44.

Glass, M. (2001). The role of cannabinoids in neurodegenerative diseases. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol. Psychia*, 25, 743–765.

Hernandez, M.L., Garcia-Gil, L., Berrendero, F., Ramos, J.A., & Fernandez-Ruiz, J.J. (1997). Delta 9-tetrahydrocannabinol increases activity of tyrosine hydroxylase in cultural fetal mesencephalic neurons. *J Mol Neurosci* 8, 83–91.

Hollister, L.E. (1998). Health aspects of cannabis: Revisited. *Int J Neuropsychopharmacol* 1, 71–80.

Iversen, L. (2003). Cannabis and the brain. *Brain*, 126, 1252–1270.

Jentsch, J.D., Verrico, C.D., Le, D., Roth, R.H. (1998). Repeated exposure to 9-tetrahydrocannabinol reduces prefrontal cortical dopamine metabolism in the rat. *Neuroscience Letters* 246, 169–172.

Leroy, S., Griffon, N., Bourdel, M.C., Olie, J.P., Poirier, M.F., & Krebs, M.O. (2001). Schizophrenia and the cannabinoid receptor type 1 (CB1): association study using a single-base polymorphism in coding exon 1. *Am J Med Genet*, 105, 749–752.

Leweke, F.M., Giufridda, A., Wurster, U., Emrich, H.M., & Piomelli, D. (1999). Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Neuroreport* 10, 1665–1669.

Leweke, F.M. (2002). Elevated CSF endocannabinoid levels in schizophrenic patients versus controls. *Int. J. Neuropsychopharmacology* 5 [S1], 47–47.

Murray, R.M., McDonald, C., Bramon, E. (2002). Neurodevelopmental impairment, dopamine sensitisation, and social adversity in schizophrenia. *World Psychiatry* 1:3, October 2002, 137–145.

Negrete, J., 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.

Sakurai-Yamashita, Y., Kataoka, Y., Fujiwara, M., Mine, K., Ueki, S. (1989). Delta 9-tetrahydrocannabinol facilitates striatal dopaminergic transmission. *Pharmacol Biochem Behav* 33, 397–400.

Tanda, G., Pontieri, F.E. & Di Chiara, G. (1997). Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common μ , opioid receptor mechanism. *Science*, 276, 2048–2050.

Tsai, S.J., Wang, J.C., Hng, C.J. (2000). Association study of a cannabinoid receptor gene (CNR1) polymorphism and schizophrenia. *Psychiatr Genet*, 10, 149–151.

Ujike, H., Takaki, M., Nakata, K., Tanaka, Y., Takeda, T., Kodama, M., Fujiwara, Y., Sakai, A., & Kuroda, S. (2002). CNRI, central cannabinoid receptor gene, associated with susceptibility to hebephrenic schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 7, 515–518.

Van der Stelt, M., & Di Marzo, V. (2003). The endocannabinoid system in the basal ganglia and in the mesolimbic reward system: implications for neurological and psychiatric disorders. *European Journal of Pharmacology*, 480, 133–150.

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.

Voruganti, Lakshmi N.P., Slomka, P., Zabel, P., Mattar, A., & Awad, G.A. (2001). Cannabis induced dopamine release: an in-vivo SPECT study. *Psychiatry Research: Neuroimaging Section*, 107, 173-177.

3. Co-morbiditeit van cannabisgebruik en psychotische stoornissen

In de literatuur wordt algemeen aangenomen dat cannabisgebruik en psychotische stoornissen zoals schizofrenie of schizofreniforme stoornis vaker samen voorkomen dan wat op basis van toeval kan verwacht worden. In de US National Epidemiologic Catchment Area Study (Robins & Regier, 1991) werden bijvoorbeeld gegevens verzameld bij ongeveer 20 000 personen waaruit bleek dat bij 47 % van diegenen met een lifetime¹ diagnose voor schizofrenie of schizofreniforme stoornis ook een drugsprobleem (misbruik, afhankelijkheid) voorkwam in vergelijking met 17 % in de gewone populatie; 27.5 % had een ander drugsprobleem dan alcohol. De kans om een drugsprobleem anders dan alcohol te hebben was zes keer groter bij personen met een diagnose voor schizofrenie of schizofreniforme stoornis (Regier et al., 1990). Uit deze studie blijkt tevens dat cannabisgebruik geassocieerd is met een verdubbeld risico op het rapporteren van psychotische symptomen, ook na controle voor ander drugsgebruik en andere psychiatrische stoornissen (Tien & Anthony, 1990). De auteurs besluiten dan ook dat de klinische indruk dat de co-morbiditeit van drugsgebruik bij psychotische patiënten groot

¹ De Engelstalige term 'lifetime' wordt in de tekst behouden omdat het moeilijk is deze term door een korte term te vertalen

is, ondersteund wordt door dit onderzoek. Een ander voorbeeld is de studie van Degenhardt en Hall (2001) die cannabisgebruik en schizofrenie of schizoaffectieve stoornis (via een score hoger dan 3 op de Psychosis Screener (PS)) identificeerden in een gestratificeerde, multi-stage sample van Australische volwassenen. Deze auteurs vonden dat psychotische patiënten (schizofrenie en schizoaffectieve stoornis), in vergelijking met niet psychotische patiënten, bijna 3 keer meer kans hebben om aan de DSM-IV criteria voor cannabisafhankelijkheid te voldoen. In een ordinale logistische regressie, waarbij demografische variabelen en metingen van andere mentale gezondheidsproblemen (Eysenck's Neuroticisme Score op de Eysenck Personality Questionnaire, angst- en stemmingsdiagnoses DSM-IV, regelmatig gebruik, misbruik en afhankelijkheid andere drugs) in rekening gebracht werden, was er een verdubbeling van de kans op het al dan niet hebben van cannabisafhankelijkheid voor elk extra psychotisch symptoom (PS) dat gerapporteerd werd. Fergusson, Horwood en Swain-Campbell (2003) stelden in een algemene populatie vast dat jongvolwassenen die voldeden aan de diagnose van cannabisafhankelijkheid (DSM-IV) een verhoogde mate van psychotische symptomen vertoonden op 18-jarige (Rate Ratio=3.7, 95%BI=2.8-5.0) en 21-jarige (Rate Ratio=2.3, 95%BI=1.7-3.2) leeftijd na controle voor psychotische symptomen op respectievelijk 16-jarige en 18-jarige leeftijd en allerhande andere contaminerende variabelen. Verdoux et al. (2003) onderzochten de relatie tussen de frequentie van cannabisgebruik (geen gebruik in afgelopen maand, een keer per maand tot een keer per week, meer dan een keer per week) en positieve, negatieve en depressieve symptomen in een normale populatie van studenten (Verdoux et al., 2003). Uit de resultaten van dit onderzoek blijkt dat cannabisgebruik positief geassocieerd is met de intensiteit van zowel positieve als negatieve symptomen; hierbij nam de intensiteit van zowel positieve als negatieve symptomen toe bij toename van het cannabisgebruik. Tenslotte was de associatie specifiek voor cannabis want er werden geen associaties gevonden met alcoholgebruik. Bovendien blijkt uit talrijke studies met klinische populaties dat de prevalentie van cannabisgebruik bij patiënten met schizofrenie, affectieve psychose, paranoïde psychose en reactieve psychose aanzienlijk is (Carr et al., 1994; Dalmau, Bergman, & Brismar, 1999; Dixon, 1999; Fowler et al., 1998; Mathers, Ghodse, Caans & Scott, 1991; Mueser et al., 2000; Rolfe et al., 1993; Soyka et al., 1993; Virgo et al., 2001).

Conclusie: De co-morbiditeit van cannabisgebruik en psychotische symptomen, schizofrenie, schizofreniforme of schizoaffectieve stoornis is groter dan wat op basis van toeval kan verwacht worden.

Referenties

Carr, S., Ager, A., Nyando, C., Moyo, K., Titeca, A., Wilkinson, M. (1994). A comparison of Chamba (marijuana) abusers and general psychiatric admissions in Malawi. *Social Science Medicine*, 39, 401–406.

Dalmau, A., Bergman, B., & Brismar, B. (1999). Psychotic disorders among inpatients with abuse of cannabis, amphetamine and opiates. Do dopaminergic stimulants facilitate psychiatric illness? *Eur Psychiatry*, 14, 366–371.

Degenhardt, L., & Hall, W. (2001). The association between psychosis and problematical drug use among Australian adults: Findings from the national survey of mental health and well-being. *Psychological Medicine*, 31, 659–668.

Dixon, L. (1999). Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia: Prevalence and impact on outcomes. *Schizophrenia Research*, 35, 993–100.

Fergusson, D.M., Horwood, L.J., Swain-Campbell, N.R. (2003). Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychological Medicine*, 33, 15–21.

Fowler, I.L., Carr, V.J., Carter, N.T., Lewin, T.J. (1998). Patterns of current and lifetime substance use in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 24, 443–455.

Mathers, D.C., Ghodse, A.H., Caan, A.W., & Scotti, S.A. (1991). Cannabis use in a large sample of acute psychiatric admissions. *British Journal of Addiction*, 86, 779–784.

Mueser, K.T., Yarnold, P.R., Rosenberg, S.D., Swett, C., Miles, K.M., & Hill, D. (2000). Substance use disorder in hospitalized severely mentally ill psychiatric patients: Prevalence, correlates, and subgroups. *Schizophrenia Bulletin*, 26, 179–192.

Regier, D., Farmer, M.E., Rae, D.S., Locke, B.Z., Keith, S.J., Judd, L.L., & Goodwin, F.K. (1990). Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: Results from the epidemiologic catchment area (ECA) study. *Journal of the American Medical Association*, 264, 2511–2518.

Robin, L.N., & Regier, D.A. (1991). *Psychiatric disorders in America: The epidemiologic catchment area study*. New York: The Free Press.

Rolfe, M., Tang, C.M., Sabally, S., Todd, J.E., Sam, E.B., & Hatib N'jie, A.B. (1993). Psychosis and cannabis abuse in the Gambia: A case-control study. *British Journal of Psychiatry*, 163, 798–801.

Soyka, M., Albus, M., Kathmann, N., Finelli, A., Hofstetter, S. (1993). Prevalence of alcohol and drug abuse in schizophrenic inpatients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 242, 362–372.

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.

Verdoux, H., Sorbara, F., Gindre, C., Swendsen, J.D., & van Os, J. (2002). Cannabis use and dimensions of psychosis in a nonclinical population of female subjects. *Schizophrenia Research*, 59, 77–84.

Virgo, N., Bennett, G., Higgins, D., Bennett, L., & Thomas, P. (2001). The prevalence and characteristics of co-occurring serious mental illness (SMI) and substance abuse or dependence in the patients of adult mental health and addictions services in Eastern Dorset. *Journal of Mental Health*, 10, 175–188.

4. Cannabisgebruik als risicofactor voor het ontwikkelen van psychotische stoornissen

De hypothese dat cannabisgebruik een risicofactor is voor het ontwikkelen van psychotische symptomen, schizofrenie of een schizofreniforme stoornis wordt besproken aan de hand van twee soorten studies: enerzijds longitudinale, prospectieve studies en anderzijds high risk studies.

4.1. Longitudinale, prospectieve studies (Zie Tabel 1 in Bijlage 1)

In de literatuur werden vijf longitudinale, prospectieve studies gevonden om deze hypothese te onderzoeken. Voor inclusie moeten de studies aan de volgende eisen voldoen:

- (1) Bij aanvang van de studie moet er een groep cannabisgebruikers en een groep niet cannabisgebruikers zijn die beiden géén psychotische stoornis hebben.
- (2) Beide groepen moeten in de tijd gevolgd worden (temporeel aspect) om vast te stellen of ze een psychotische stoornis ontwikkelen.
- (3) Dit moet resulteren in informatie over vier groepen:
 - niet cannabisgebruikers met psychotische stoornis
 - niet cannabisgebruikers zonder psychotische stoornis
 - cannabisgebruikers met psychotische stoornis
 - cannabisgebruikers zonder psychotische stoornis.

Gezien er informatie nodig is over deze vier cellen kan dit soort onderzoek enkel in een algemene populatie uitgevoerd worden. Het lage aantal studies dat aan de voorwaarden van dit onderzoeksopzet voldoet, houdt verband met de complexiteit van dit soort onderzoek; niet in het minst door het temporeel aspect en door de lage incidentie van psychotische stoornissen in de algemene populatie (waardoor er met erg grote groepen gestart moet worden).

In een historische cohortstudie over 15 jaar (1969-1970, follow-up in 1985) bij Zweedse mannelijke dienstplichtigen onderzochten Andréasson, Engström, Allebeck en Rydberg (1987) de relatie tussen de frequentie van cannabisgebruik en de ontwikkeling van schizofrenie. Dit onderzoek was mogelijk door zelfrapportering over cannabisgebruik bij de dienstplicht te relateren aan een nationaal register voor psychiatrische verzorging waarin alle opnames en diagnoses in Zweden gerapporteerd staan. Het relatieve risico op schizofrenie bij follow-up na 15 jaar was 2.4 keer groter (95% Betrouwbaarheidsinterval (BI) 1.8-3.3) voor éénmalige cannabisgebruikers in vergelijking met niet gebruikers en 6 maal groter (95% BI 4.0-8.9) voor zij die minstens 50 keer cannabis gebruikten in vergelijking met niet gebruikers.

Recent voerden Zammit et al. (2002) een verdere analyse uit op deze data waarbij de follow-up periode uitgebreid werd tot 1996 en waarbij aan een aantal methodologische beperkingen van het vorig onderzoek tegemoet gekomen werd. Zo werd voor talrijke contaminerende variabelen, onder meer gebruik van andere drugs en andere psychiatrische diagnoses, gecontroleerd. In het algemeen was cannabisgebruik geassocieerd met een verhoogd risico op het ontwikkelen van schizofrenie op een wijze die gerelateerd is aan de gebruikte hoeveelheid (Adjusted Odds Ratio (AOR) lineaire trend = 1.2 (95%BI 1.1-1.4)). Deze lineaire trend bleef bestaan bij de groep die enkel cannabis en geen andere drugs gebruikten (AOR lineaire trend=1.3, 95%BI 1.1 tot 1.5). De kans of schizofrenie voor mannen die meer dan 50 keer cannabis (en geen andere drugs) gebruikten was 6.7 (AOR, 95%BI: 2.1 –21.7) keer groter in vergelijking met niet gebruikers. Gelijkaardige resultaten werden bekomen wanneer de analyse beperkt werd tot subjecten die enkel vijf jaar na de start van de studie

schizofrenie ontwikkelden; op deze manier werden prodromale gevallen waarschijnlijk uitgesloten. Er werd in dit onderzoek geen relatie tussen cannabisgebruik en andere psychotische stoornissen (ondermeer affectieve en paranoïde psychose) dan schizofrenie gevonden wat suggereert dat cannabisgebruik een risicofactor is die eerder specifiek is voor het ontwikkelen van schizofrenie. Een beperking van deze studie is wel dat cannabis- en drugsgebruik enkel bij de aanvang van de studie nagegaan werd. Er kan dus niet gecontroleerd worden of er nieuwe gebruikers bijkwamen. De auteurs besluiten dat de resultaten in het algemeen aangeven dat occasioneel gebruik van cannabis weinig schadelijke effecten heeft (een grote groep cannabisgebruikers ontwikkelt nooit een psychotische stoornis). Voor een kleine subgroep van kwetsbare personen is cannabisgebruik echter een stressor die een ernstig risico inhoudt voor het ontwikkelen van schizofrenie.

Tien and Anthony (1990) deden een 1 jarig prospectief onderzoek in een psychose vrije normale populatie in Noord-Amerika. Na één jaar follow-up werden gevallen ('cases') gekarakteriseerd door de aanwezigheid van tenminste één psychotische ervaring (één psychotisch symptoom op de 12 items van de Diagnostic Interview Schedule). Om te controleren voor leeftijd werden deze gevallen gekoppeld aan alle niet gevallen in de steekproef die niet meer dan vijf jaar ouder of jonger waren. Uit deze studie blijkt dat dagelijks cannabisgebruik (maar niet occasioneel gebruik) geassocieerd is met een verdubbeld risico (relatief risico=2.0, 95%BI:1.25-3.1, $p=.0036$) op het rapporteren van psychotische symptomen, ook na controle voor ander drugsgebruik en andere psychiatrische stoornissen.

In een 3-jarige follow-up studie met metingen na één jaar en drie jaar in een algemene populatie van psychose vrije personen in Nederland vonden van Os et al. (2002) dat cannabisgebruikers in vergelijking met niet gebruikers 2.76 (AOR=2.76, 95%BI=1.18,6.47) keer meer kans hebben op een laag niveau van psychotische symptomen (ongewone gedachten en/of hallucinaties op de Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)), 24.17 (AOR=24.17; 95%CI:5.44–107.46) keer meer kans hebben op een ernstig niveau van psychotische symptomen (ongewone gedachten en/of hallucinaties op de BPRS) en 12.1 (AOR=12.1, 95%BI: 2.24-64.34) keer meer kans hebben op behoefte aan verzorging voor psychotische symptomen (zoals beoordeeld door een clinicus op basis van de Camberwell Assessment of Need schaal). Het verhoogde risico op psychotische symptomen voor mensen met een voorgeschiedenis van cannabisgebruik is bovendien dosisgerelateerd en onafhankelijk van het gebruik van andere drugs bij aanvang van de studie en follow-up. De populatie toeschrijfbare fracties voor de drie voornoemde metingen geven respectievelijk aan dat, onder de assumptie dat de relatie tussen cannabisgebruik en respectievelijk een laag of een ernstig niveau van psychotische symptomen of de behoefte aan verzorging voor psychotische symptomen causaal is, de incidentie van een laag of een ernstig niveau van psychotische symptomen en de behoefte aan verzorging voor psychotische symptomen respectievelijk 13.4, 67.1 en 50.4 procent gereduceerd kan worden indien cannabisgebruik uit de populatie geëlimineerd zou worden. Het effect van cannabisgebruik bij aanvang van de studie op de uitkomstvariabelen bij follow-up na 1 en 3 jaar was ook sterker in vergelijking met de effecten van recenter cannabisgebruik (na 1 en 3 jaar) op de uitkomstvariabelen bij follow-up na 1 en 3 jaar; dit impliceert dat de effecten van cannabisgebruik bij aanvang van de studie op de uitkomstvariabelen bij follow-up niet het gevolg zijn van recent cannabisgebruik bij follow-up; indien dit wel het geval zou zijn, zouden de effecten van recent cannabisgebruik sterker moeten zijn in vergelijking met de meting van cannabisgebruik bij aanvang van de studie. De auteurs konden bovendien aantonen dat het verschil in risico voor psychotische symptomen bij follow-up tussen cannabisgebruikers en niet gebruikers veel groter was in de groep kwetsbare personen (kwetsbaarheid gedefinieerd in termen van reeds

aanwezige psychotische symptomen bij aanvang van de studie) in vergelijking met de groep niet kwetsbare personen. In de groep die zowel cannabis gebruikten én reeds kwetsbaarheid vertoonden, konden de psychotische symptomen bij ongeveer 80 % toegeschreven worden aan de combinatie van beide factoren (synergistische actie) terwijl ze bij de overige 20 % enkel aan één van de factoren alleen (parallelisme) kon toegeschreven worden. Deze auteurs besluiten dat cannabisgebruik duidelijk een onafhankelijke risicofactor is voor het optreden van psychotische symptomen bij psychose vrije mensen.

Arseneault et al. (2002) voerden een longitudinale prospectieve studie uit met metingen op 11-, 15-, 18- en 26-jarige leeftijd in Nieuw Zeeland waarbij gecontroleerd werd voor psychotische symptomen die optraden voor het cannabisgebruik (op 11 jaar). Op die manier kan enigszins uitgesloten worden dat het cannabisgebruik een reactie is op prodromale symptomen. Een representatieve steekproef uit de algemene populatie werd opgedeeld in drie groepen: (a) een controlegroep die (65.1 %) zei 'nooit' of 'een of twee keer' cannabis gebruikt te hebben op 15 en 18-jarige leeftijd. (b) Cannabisgebruikers (Groep 18) (31.1 %) die zeiden op hun 18^e (maar niet op hun 15^e) meer dan drie maal cannabis gebruikt te hebben en (c) cannabisgebruikers (Groep 15) (3.8%) die zeiden op hun 15^e (en bijgevolg ook op hun 18^e) drie of meer keer cannabis gebruikt te hebben. Deze laatste groep is wel erg klein wanneer dit vergeleken wordt met de proportie cannabisgebruikers per leeftijdsgroep in de algemene populatie in Nieuw Zeeland (Rigter & van Laar, 2002). Meervoudige regressie met psychotische symptomen op 26 jarige leeftijd als criterium toont aan dat cannabisgebruikers uit zowel Groep 15 als Groep 18 meer psychotische symptomen vertonen in vergelijking met de controlegroep. Dit resultaat werd ook bekomen na aanpassing voor sociale status, geslacht en psychotische symptomen op 11 jaar en na aanpassing voor sociale status, geslacht en het gebruik van andere drugs (een analyse met aanpassing voor psychotische symptomen op 11 jaar én ander drugsgebruik gebeurde niet). Het effect van cannabisgebruik op psychotische symptomen bleek bovendien sterker te zijn bij gebruik op 15 jaar (Groep 15) in vergelijking met gebruik op 18 jaar (Groep 18). Logistische regressie met schizofreniforme stoornis als criterium toont aan dat zij die cannabis gebruikten op 15-jarige leeftijd (Groep 15) in vergelijking met de controlegroep 11.38 (AOR=11.38, 95%BI14.84-70.45) keer meer kans hebben om een schizofreniforme stoornis te ontwikkelen (ook na aanpassing voor Socio-Economische Status (SES), geslacht en ander drugsgebruik); voor de Groep 18 werd er geen verhoogd risico gevonden. Voor beide groepen was er ook geen verhoogd risico meer na aanpassing voor SES, geslacht en psychotische symptomen op een leeftijd van 11 jaar. De auteurs besluiten dat cannabisgebruik geassocieerd is met een hoger risico op psychotische symptomen waarbij voornamelijk gebruik op jonge leeftijd predictief is voor psychotische symptomen of de diagnose schizofreniforme stoornis. Ook deze auteurs besluiten dat, niettegenstaande cannabisgebruik voor een grote groep jongeren relatief onschadelijk is, een kleine groep van personen wel degelijk een ernstig risico lopen op het ontwikkelen van psychotische symptomen of een schizofreniforme stoornis door het gebruik van cannabis.

Bij wijze van besluit werden de resultaten van de longitudinale, prospectieve studies samengevat aan de hand van een kleine meta-analyse (zie Tabel 1). Gezien het aantal studies dat gecombineerd wordt erg klein is maar de binnen-studie steekproefomvang groot is, is de aangewezen associatiemaat om de studies te combineren de logaritme van de odds ratio (Shadish & Haddock, 1994). Het bleek echter onmogelijk te zijn om alle studies in de meta-analyse op te nemen. De gebruikte statistische procedures in Tien en Anthony (1990) laten niet toe

een vergelijkbare effect-size te berekenen; hun resultaten zijn gebaseerd op relatieve risico's ('Relative Risks') die conditioneel zijn op een 'census tract en age matching'-procedure. In de studie van Arseneault et al. (2002) zijn enkel de marginale frequenties af te leiden uit het artikel; de frequenties in de cellen zelf worden niet vermeld. Onder een vaste effecten model blijkt dat de gemiddelde gewogen log odds ratio (L_i) van de overige studies .859 (95%BI = .604 – 1.114) is met een variantie $V_i = .859$. In termen van de Odds Ratio wordt een gemiddelde effectgrootte T_i van 2.361 (95%BI = 1.829 – 3.047) gevonden. Uit deze resultaten kan afgeleid worden dat de 0-hypothese dat de effect-size 0 is, verworpen wordt. De Homogeniteitsstatistiek Q (χ^2 met $df = \#$ studies - 1) = 98.43 geeft aan dat de variantie in de effectgrootte van de studies groter is dan wat verwacht kan worden indien alle studies dezelfde populatie effectgrootte zouden delen. Met andere woorden, bij deze toetsstatistiek wordt er vanuit gegaan dat er één ware effectgrootte bestaat in de populatie die de relatie tussen cannabisgebruik en schizofrenie of psychotische symptomen weerspiegelt. Indien het inderdaad waar is dat er één ware effectgrootte bestaat, dan wordt er verwacht dat de effectgroottes die in de verschillende studies gevonden worden ongeveer even groot (of homogeen) zijn. In dit geval mag de gemiddelde, gewogen effectgrootte T_i als de beste schatting aanzien worden van deze ware effectgrootte. Indien de verschillende effectgroottes uit de studies echter sterk van elkaar verschillen of heterogeen zijn, betekent dit dat de hypothese dat er één ware effectgrootte bestaat in de populatie verworpen moet worden. In deze meta-analyse is dit laatste het geval; dit betekent dus dat T_i niet geïnterpreteerd mag worden als een schatting van een enkelvoudige effectgrootte-parameter die aanleiding gaf tot de afzonderlijke studieresultaten maar gewoon als een beschrijving van het gemiddelde van de geobserveerde effectgroottes (Shadish & Haddock, 1994). Gezien het beperkt aantal studies is het onmogelijk om verdere analyses te doen met betrekking tot deze variabiliteit.

Tabel 1

Cannabisgebruik als risicofactor voor het ontwikkelen van een psychotische symptomen en/of schizofrenie:

Resultaten meta-analyse

Studie i	Freq CB/PS	Freq CB/-PS	Freq -CB/PS	Freq -CB/-PS	N_i	OR_i	$L_i = \ln(OR_i)$	V_i	SE_i	$Weight_i$
Zammit et al. (2002)	73	5318	273	42851	42851	2.15	.77	.02	.13	56.91
Tien & Anthony (1990)										
van Os et al. (2002)	7	305	3	3730	4045	28.54	3.35	.48	.69	2.08
Arseneault et al. (2002)					759					

Noot: i=deze index duidt de studie aan en loopt van 1 tot 4; freq=frequentie; CB=cannabisgebruik ; -CB=geen cannabisgebruik ; PS=psychotische stoornis; -PS=geen psychotische stoornis; N_i is het totaal aantal proefpersonen in de studie i; OR_i is de Odds Ratio voor Studie i; L_i is de logaritme van de Odds Ratio voor Studie i; V_i is de variantie van de $\ln(OR_i)$ en SE_i de standaardfout van de schatting voor Studie i; $Weight_i$ is het gewicht van Studie i.

4.2. High risk studies

High risk studies zijn studies waarin personen onderzocht worden die zelf geen schizofrenie hebben maar die een verhoogd risico lopen op het ontwikkelen van dergelijke stoornis omdat ze een 1^e of 2^e graadsfamilielid hebben met dergelijke stoornis. Voor inclusie in deze sectie moet er in de studie een steekproef van dergelijke personen met een verhoogd risico aanwezig zijn. Er worden drie studies besproken.

In de Edinburgh High Risk Studie (EHRS) (Johnstone et al., 2000; Miller et al., 2001) werden personen in de vroege volwassenheid (16–25 jaar) geselecteerd die zelf geen diagnose voor een ernstige psychiatrische stoornis hadden maar die een verhoogd risico hadden om schizofrenie te ontwikkelen omdat ze tenminste twee 1^e of 2^e graadsfamilieleden hadden met een diagnose schizofrenie. Deze groep werd vergeleken met een controlegroep zonder enige familiale geschiedenis van schizofrenie die overeenstemden qua leeftijd, geslacht en sociale klasse. Uit de logistische regressie met de aanwezigheid van psychotische symptomen bij aanvang van de studie als criterium en de groepsvariabele (hoog risico vs. controle) en huidig cannabisgebruik of cannabisgebruik in het verleden als prediktoren blijkt dat zowel lidmaatschap van de risicogroep als cannabisgebruik –zowel recent als in het verleden– de kans op psychotische symptomen verhoogt; deze relatie was bovendien dosis gerelateerd. Bij geen enkele van de personen uit de risicogroep waren de psychotische symptomen voldoende ernstig om reeds te voldoen aan de criteria van schizofrenie of een gerelateerde stoornis. De steekproef was wel te klein om te onderzoeken of de relatie tussen cannabisgebruik en psychotische symptomen sterker was bij de personen met een hoog risico op schizofrenie in vergelijking met de personen uit de controlegroep. Opvallend was echter dat beide groepen, onafhankelijk van de psychotische symptomen, niet significant verschilden in cannabisgebruik. Voor de controlesubjecten is het natuurlijk bijzonder onwaarschijnlijk dat ze cannabis gebruiken als medicatie voor psychotische symptomen. Indien schizofrenen of personen met een gerelateerde stoornis inderdaad vaak cannabis als zelfmedicatie gebruiken, zou je kunnen verwachten dat er in de groep met personen met een verhoogd risico meer cannabisgebruikers zijn. Dit blijkt dus niet het geval te zijn. De auteurs besluiten op basis van deze redenering dat cannabisgebruik eerder een faciliterende of uitlokkende factor van schizofrenie is dan dat het als zelfmedicatie wordt gebruikt. Deze bevindingen lijken bevestigd te worden bij follow-up waarbij na 18 maanden en na 3 jaar nog steeds geen verschillen gevonden werden tussen beide groepen in cannabisgebruik (niettegenstaande de risicogroep wel duidelijk meer psychotische symptomen ontwikkelde) (Johnstone et al., 2000).

Uit een gevalscontrolestudie ('case control study') van McGuire et al. (1995) blijkt dat het 'lifetime morbid' risico op een psychotische stoornis bij 1^e graadsfamilieleden van patiënten met schizofrenie (60.9%), bipolaire stoornis (8.7%) of atypische psychose (17.4%) (er was ook nog een restgroep van 13%) die positief scoorden op cannabisgebruik bij opname groter was dan bij de 1^e graadsfamilieleden van patiënten met schizofrenie (63 %), bipolaire stoornis (17.4 %) of atypische psychose (7 %) (restgroep 4.4 %) die negatief scoorden op cannabisgebruik (Odds ratio=3.5; 95%BI 0.9–14.9, p=.052). De auteurs besluiten dat hun resultaten indicaties geven dat er een biologische link is tussen cannabisgebruik en het ontwikkelen van schizofrenie of voornoemde, gerelateerde stoornissen waarbij cannabisgebruik het ontwikkelen of het opnieuw optreden van een psychose kan uitlokken. Aansluitend hiermee kan nog gemeld worden dat Varma en Sharma (1993) vonden dat 1^e graadsfamilieleden van schizofrenen een hogere kans hebben op cannabisgebruik in vergelijking met een controlegroep van normalen.

Conclusie: De resultaten uit de longitudinale, prospectieve studies zijn eigenlijk eenduidig. In alle studies wordt besloten dat cannabisgebruik een onafhankelijke risicofactor is voor het (versneld) ontwikkelen van psychotische symptomen (Arseneault et al., 2002; Tien & Anthony, 1990; van Os et al., 2002) of schizofrenie (Andréasson et al., 1987; Zammit et al., 2002); bovendien is dit risico dosis-gerelateerd. Niettegenstaande occasioneel cannabisgebruik bij een grote groep van mensen nooit tot psychotische symptomen

of schizofrenie leidt (cfr. lage incidentie van psychose), houdt cannabisgebruik voor een subgroep van personen een ernstig risico in voor het (versneld) ontwikkelen van psychotische symptomen of schizofrenie. Arseneault et al. (2002) menen bovendien dat dit risico groter is bij cannabisgebruik op jongere leeftijd. Deze resultaten blijven ook geldig in de studies waar er enigszins gecontroleerd werd voor prodromen (Arseneault, 2002; Zammit, 2002); cannabisgebruik lijkt dus geen manier te zijn om prodromale manifestaties van psychose te hanteren (cfr. Zelfmedicatiehypothese). Ook uit de high risk studies (Miller et al., 2001; McGuire et al., 1995; Varma & Sharma, 1993) blijkt dat cannabisgebruik een risicofactor is voor het ontwikkelen van schizofrenie bij (familiaal) kwetsbare personen.

Referenties

Andréasson, S., Allebeck, P., Engström, A., & Rydberg, U. (1987). Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet*:ii: 1483–1486.

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.

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.

McGuire, P.K., Jones, P., Harvey, I., Williams, M., McGuffin, P. & Murray, R.M. (1995). Morbid risk of schizophrenia for relatives of patients with cannabis-associated psychosis. *Schizophrenia Research*, 15, 277–281.

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.

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

Shadish, W.R., & Haddock, C.K. (1994). Combining estimates of effect size. In Cooper, H. & Hedges, L.V., *The Handbook of Research Synthesis* (pp. 261-281). Russel Sage Foundation: New York.

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.

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.

Varma, S.L. & Sharma, I. (1993). Psychiatric morbidity in the first-degree relatives of schizophrenic patients. *British Journal of Psychiatry*, 162,672–678.

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.

5. De zelfmedicatiehypothese (zie Tabel 2 in Bijlage 1)

De zelfmedicatiehypothese omvat verschillende aspecten:

- (1) In eerste instantie kan men ervan uitgaan dat patiënten met schizofrenie of een schizofreniforme stoornis cannabis gebruiken om specifiek de symptomen van hun stoornis te behandelen. In deze context is het dus opportuun om te onderzoeken wat de effecten zijn van cannabisgebruik op de symptomen van schizofrenie of een schizofreniforme stoornis of, een stuk breder, op het verloop van de stoornis. Indien patiënten die cannabis gebruiken, in vergelijking met patiënten die geen cannabis gebruiken, inderdaad gekarakteriseerd worden door minder symptomen en een meer gunstig verloop van hun stoornis biedt dit evidentie voor dit aspect van de zelfmedicatiehypothese.
- (2) Daarnaast kan de zelfmedicatiehypothese verwijzen naar het feit dat patiënten cannabis gebruiken om met de prodromen –de vroege voorlopers van de stoornis– om te gaan ('coping'). Dit onderzoek werd reeds besproken in Sectie 4.
- (3) Tenslotte is het ook mogelijk dat patiënten met schizofrenie of een schizofreniforme stoornis cannabis gebruiken omdat ze subjectief het gevoel hebben zich daar beter bij te voelen (bv. omdat ze zich sociaal wat meer op hun gemak voelen) onafhankelijk van de effecten van cannabis op de specifieke symptomen van hun stoornis.

In de literatuur werden er drie soorten studies gevonden die indirect evidentie geven voor de zelfmedicatiehypothese in de brede zin van het woord:

- (1) Ten eerste werden er vier² studies gevonden waarin retrospectief gevraagd werd naar de temporele relatie tussen het begin van cannabisgebruik en het begin van de psychotische stoornis. Indien vele psychotische patiënten rapporteren dat ze cannabis begonnen te gebruiken na het ontwikkelen van hun psychose geeft dit steun voor de zelfmedicatiehypothese. De inclusiecriteria voor deze studies zijn eenvoudig; bij een groep patiënten die cannabis gebruiken en die een diagnose voor een psychotische stoornis hebben, wordt informatie verzameld over het begin van beiden.
- (2) Ten tweede zijn er een aantal cross-sectionele studies waarin de symptomatologie, een aantal karakteristieken van patiënten en het ziekteverloop vergeleken wordt tussen patiënten met een psychotische stoornis die cannabis gebruiken versus patiënten met een psychotische stoornis die geen cannabis gebruiken. In deze studies wordt dus nagegaan wat het effect is van cannabisgebruik op de symptomen en het verloop van de stoornis. De inclusiecriteria voor deze studies zijn:

² De studie van Allebeck et al. (1993) wordt hier niet besproken gezien deze op dezelfde data gebaseerd is als Andréasson et al. (1987) en Zammit et al. (2002) die reeds besproken werden bij Punt 4.

–Beide groepen (psychotische stoornis/cannabisgebruikers vs. psychotische stoornis/niet cannabisgebruikers) zijn aanwezig. Hierbij moet primair een onderscheid gemaakt worden tussen cannabisgebruikers en niet cannabisgebruikers; studies waarin psychotische drugsgebruikers in het algemeen met niet drugsgebruikers vergeleken worden, worden *niet* opgenomen gezien het hier in principe mogelijk is dat er geen enkele cannabisgebruiker bij de drugsgebruikers aanwezig is. Studies waarin er naast cannabisgebruik ook ander drugsgebruik vermeld wordt, worden wel opgenomen (ook al is er geen goede controle voor het andere drugsgebruik).

–Beide groepen moeten vergeleken worden op symptomatologie, patiëntkenmerken of het verloop of de uitkomst van de stoornis. In de mate van het mogelijke wordt een onderscheid gemaakt tussen algemene psychiatrische symptomen, positieve symptomen, negatieve symptomen en affectieve symptomen. Positieve symptomen zijn verschijnselen die er zijn maar die er niet zouden moeten zijn zoals bijvoorbeeld hallucinaties (bv., stemmen horen) en wanen. Negatieve symptomen zijn uitingen die er normaal wel zijn maar die ontbreken bij de patiënt zoals bijvoorbeeld het ontbreken van affect of sociaal rolgedrag. Affectieve symptomen zijn symptomen die verband houden met depressie en angst.

- (3) Ten derde bespreken we een aantal studies waarin onderzoek gebeurt naar de subjectieve redenen waarom psychotische patiënten cannabis gebruiken. Bij deze laatste studies wordt ervan uitgegaan dat de motieven voor cannabisgebruik bij psychotische patiënten niet zo sterk verschillen van de motieven bij personen uit een normale populatie en dat niet zozeer symptoomreductie maar andere subjectieve redenen en motieven (bv. sociale motieven) een belangrijke rol spelen.

5.1. Studies met betrekking tot de temporele relatie tussen het begin van cannabisgebruik en het begin van psychotische stoornissen

In een studie van Linszen et al. (1994) bleek dat alle patiënten met schizofrenie of een gerelateerde stoornis (DSM-III-R, patiënten met primaire alcohol- of drugsstoornis of met een korte, drugsgelateerde psychose werden uitgesloten), met uitzondering van één, minstens één jaar voor het begin van de eerste psychotische symptomen reeds cannabis gebruikten. Caspari (1998) stelde eveneens slechts bij één schizofrene patiënt vast dat het gebruik van cannabis startte na het ontwikkelen van de stoornis. Bersani et al. (2002) stelden vast dat 66.7 % van de jonge, mannelijke schizofrenen in hun steekproef tenminste 3 jaar voor het begin van de stoornis cannabis gebruikten terwijl de anderen (33.3%) pas na het begin van hun stoornis cannabis begonnen te gebruiken.

In de studies van Hambrecht en Häfner (1996, 2000) werd het begin van cannabisgebruik en de eerste episode van schizofrenie het meest expliciet bestudeerd. Deze auteurs vergeleken retrospectief de aanwezigheid, het begin en het verloop van 66 niet-specifieke, negatieve en positieve symptomen in een groep schizofrenen die cannabis gebruikten (37 % zuivere cannabisgebruikers, de anderen gebruikten ook andere drugs) door middel van een semi-gestructureerd interview, de Interview for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia (IRAOS). Op groepsniveau was er geen significant verschil tussen de gemiddelde leeftijd bij het

begin van cannabisgebruik en de gemiddelde leeftijd bij het optreden van het eerste symptoom (ongeacht of het specifieke, positieve of negatieve symptomen betrof); de gemiddelde leeftijd bij het eerste cannabisgebruik was wel significant lager dan de gemiddelde leeftijd bij het optreden van de eerste negatieve en positieve symptomen. Via een analyse van de sequentie van optreden van cannabisgebruik en psychotische symptomen werden de patiënten vervolgens opgedeeld in drie groepen: (a) 27 % gebruikte cannabis meer dan een jaar (meestal zelfs meer dan 5 jaar) voor het eerste psychotisch symptoom, (b) bij 34.6 % kwam het eerste cannabisgebruik en de eerste tekenen van psychose voor in dezelfde maand, en (c) bij 37.9 % startte het cannabisgebruik na het optreden van de eerste symptomen van psychose. De auteurs besluiten in het algemeen dat multi-causale relaties tussen cannabisgebruik en schizofrenie mogelijk zijn gezien de heterogeniteit in de temporele sequenties (Hambrecht & Häfner, 1996). Recent (Hambrecht & Häfner, 2000) voegden ze hier nog aan toe dat het misschien wel om drie verschillende groepen zou kunnen gaan: (a) De eerste groep zou kunnen lijden onder de chronische, deteriorerende effecten van cannabisgebruik waardoor hun kwetsbaarheidsdrempel voor het ontwikkelen van schizofrenie en/of het hanteergedrag ('coping') verlaagd worden. (b) De tweede groep bestaat mogelijks uit mensen die reeds kwetsbaar zijn voor schizofrenie waarbij het cannabisgebruik de (dopaminerge) stress factor is die schizofrenie uitlokt. (c) De derde groep tenslotte bestaat mogelijkerwijs uit patiënten die cannabis als zelfmedicatie gebruiken om psychotische, en in het bijzonder depressieve en negatieve, symptomen tegen te gaan. Deze patiënten zouden leren om via de dopaminerge effecten van cannabis hun hypodopaminerge prefrontale toestand tegen te gaan.

Conclusie: De resultaten van deze studies liggen nogal uiteen. Het valt waarschijnlijk niet uit te sluiten dat er verschillende types van patiënten zijn zoals gesuggereerd door Hambrecht and Häfner (1996, 2000).

5.2. Studies met betrekking tot de effecten van cannabisgebruik op de symptomatologie en het verloop van de stoornis

Bersani et al. (2002) vergeleken drie groepen van jonge schizofrene patiënten: (a) niet cannabisgebruikers, (b) occasionele gebruikers (onregelmatig gebruik, maandelijks of jaarlijks sinds minder dan drie jaar) en (c) continue gebruikers (wekelijks gebruik, langer dan 3 jaar, voldoen aan criteria misbruik DSM-IV) waarbij gecorrigeerd werd voor de duur van hun ziekte. Bij samenvoeging van de twee laatste groepen bleek dat de cannabisgebruikers lager scoorden op de negatieve symptomen (Scale for the Assessment of Negative Symptoms, SANS; Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia, PANNS) terwijl er voor positieve symptomen (Scale for the Assessment of Positive Symptoms, SAPS, PANNS) en algemeen psychiatrische symptomen (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS) geen verschillen gevonden werden. Cannabisgebruikers hadden ook een significant jongere leeftijd bij de aanvang van hun ziekte maar verschilden niet in termen van aantal hospitalisaties in vergelijking met niet cannabisgebruikers. Binnen de groep van cannabisgebruikers bleek dat de groep waarvan het cannabisgebruik vooraf ging aan hun stoornis meer positieve symptomen vertoonde dan de groep waarvan het cannabisgebruik volgde op het begin van de stoornis. Deze laatste groep scoorde ook lager op positieve symptomen in vergelijking met de niet gebruikers. Dit resultaat suggereert volgens de auteurs dat er misschien twee types van cannabisgebruikers zijn; een groep waarin cannabisgebruik eerder resulteerde in schizofrenie en een groep waarin cannabis gebruikt wordt om symptomen te reduceren. Binnen de groep van de gebruikers bleek de intensiteit van cannabisgebruik negatief te correleren met negatieve symptomen (SANS,

PANNS). In deze studie waren de meerderheid meervoudige drugsgebruikers; de auteurs melden dat cannabis bij de overgrote meerderheid een rol speelde maar er werd niet gecorrigeerd voor ander drugsgebruik.

Brunette et al. (1997) berekenden bij patiënten met een diagnose van schizofrenie of schizoaffectieve stoornis (DSM-III-R) de correlaties tussen zes indexen van ernst van schizofrene psychopathologie (wanen, hallucinaties, niet-specifieke symptomen, depressie, actuele ernst pathologie, ernst pathologie in laatste 5 jaar) en vier indexen van cannabisgebruik (aantal criteria van afhankelijkheid waaraan voldaan, life time cannabisgebruik diagnose, ernst van cannabisgebruik in laatste maand en ernst van cannabisgebruik in laatste jaar). Van de 24 mogelijke correlaties waren er slechts 3 matig significant en de omnibus test bleek niet significant. De auteurs besluiten dat de relaties tussen cannabisgebruik en psychotische symptomen zwak of niet bestaand zijn en dat deze resultaten het klinisch geloof in de zelfmedicatiehypothese sterk uitdagen.

Caspari (1999) vergeleek een groep van schizofrene cannabisgebruikers versus niet schizofrene gebruikers die overeenkwamen qua leeftijd, geslacht en jaar van opname. De schizofrenen die bij aanvang cannabis gebruikten werden gekarakteriseerd door meer hospitalisaties en een slechter psychosociaal functioneren, scoorden hoger op denkstoornissen (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS) en hostiliteit (Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie, AMDP) en lager op globaal functioneren (Global Assessment Scale, GAS). Volgens de auteur waren de scores op BPRS en AMDP tussen beide groepen echter gelijkend.

Hambrecht & Häfner (1996, 2000) vergeleken een groep schizofrenen (schizofrenie of paranoïde stoornis) met een eerste psychotische episode die cannabis gebruikten (tenminste, 90 % van de groep gebruikte cannabis, 37 % alleen cannabis) met een random geselecteerde steekproef drugsvrije schizofrenen die overeenkwamen wat betreft geslacht en leeftijd. Zij stelden vast dat drugsgebruik geassocieerd was met jongere leeftijd bij het begin van de eerste symptomen, werkloosheid, geslacht (meer mannen), alcoholgebruik en het katatone subtype, sociale conflicten en anti-sociaal gedrag. Bovendien rapporteren drugsgebruikende schizofrene patiënten vaker positieve symptomen (occulte en magische ideeën); de auteurs merken in deze context op dat positieve symptomen geassocieerd zijn met een slechtere prognose die gemedieerd wordt door enerzijds blijvend drugsgebruik en anderzijds het niet therapietrouw zijn aan medicatie ('non compliance'). Er werden geen verschillen gevonden qua negatieve symptomen.

Hamera et al. (1995) onderzochten of cannabisgebruik bij patiënten met schizofrenie (88.2 %) of schizoaffectieve (11.8 %) stoornis zou toenemen bij toename van dagelijks zelfgerapporteerde symptomen (Symptom Checklist, 12 symptomen gebaseerd op de uitgebreide versie van de BPRS en drie idiosyncratische, prodromale symptomen); de relatie tussen dagelijks zelfgerapporteerde symptomen en cannabisgebruik (over een periode van 12 weken) werd geanalyseerd door middel van 'pooled time series analyses' (met controle voor het niet nemen van neuroleptica). Cannabisgebruik was niet gerelateerd aan het optreden van symptomen.

In een prospectieve studie van een jaar vergeleek Linszen et al. (1994) door middel van 'survival analysis' een groep (a) niet, (b) milde en (c) zware cannabisgebruikers met een diagnose van schizofrenie of een gerelateerde stoornis (DSM-III-R, patiënten met primaire alcohol- of drugsstoornis of met een korte, drugsgerelateerde psychose werden uitgesloten) op het optreden van herval (gemeten via BPRS en criteria Nuechterlein et al., 1986). De resultaten tonen aan dat cannabisgebruikers significant meer en vroeger psychotisch herval ('relapse') vertoonden waarbij deze relatie sterker werd wanneer een onderscheid gemaakt

werd tussen milde en zware cannabisgebruikers. Deze effecten bleven bovendien bestaan na correctie voor leeftijd bij opname, geslacht en ander drugsgebruik. Globaal genomen werden er in deze studie geen verschillen gevonden tussen de groepen wat betreft het verloop van negatieve en affectieve symptomen (gemeten via BPRS) met uitzondering voor de milde gebruikers waarbij een lichte tendens te zien was voor afname van affectieve symptomen in vergelijking met niet gebruikers en zware gebruikers.

Mathers and Ghodse (1992) vergeleken de symptomen (PSE) van psychotische patiënten (getest met een eenvoudige vragenlijst waarbij de aanwezigheid van psychotische symptomen onderzocht werd) die cannabis gebruikten (urine positief, negatief op andere drugs) met niet gebruikers na een week, een maand en na zes maanden. Beide groepen verschilden het sterkst van elkaar na een week, na een maand verschilden ze slechts op één symptoom (moeilijker in slaap geraken) en na zes maanden verschilden ze niet meer van elkaar. De verschillen bij de eerste meting waren consistent met de symptomen van een acute cannabisintoxicatie. Bij de cannabisgebruikers waren er meer mannen en die bleken ook jonger te zijn; beide groepen verschilden niet qua psychiatrische voorgeschiedenis en drop-out.

In het onderzoek van McGuire et al. (1994) werden cannabisgebruikende psychotici (schizofrenie, bipolaire, schizoaffectieve en atypische psychoses, DSM-III) vergeleken met een niet gebruikende controlegroep die overeenkwamen qua geslacht en in termen van DSM-III diagnose. De verdeling van schizofrenie en andere subtypes van stoornissen was gelijkaardig voor beide groepen. De 25 PSE syndromen die het meest psychotische symptomen reflecteren werden gegroepeerd in (a) positief schizofrene, (b) negatief schizofrene, (c) affectief, niet-psychotische en (d) neurotische categorieën. Stapsgewijze logistische regressie met deze categorieën als prediktoren voorspelt niet of iemand een cannabisgebruiker is of niet. De PSE-syndroom profielen van gevallen en controles waren erg gelijkend. De auteurs besluiten dat beide groepen niet van elkaar onderscheiden kunnen worden in termen van pathologie.

Negrete et al. (1986) onderzochten op basis van medische dossiers het aantal ziekenhuisconsultaties en de ernst en variabiliteit van positieve symptomen (waanachtige activiteit en hallucinaties) in functie van de mate van cannabisgebruik gedurende 6 maanden in een retrospectief onderzoek bij een groep patiënten met een schizofrene stoornis (alle condities geclassificeerd als schizofrene psychose in ICD-9). Patiënten werden ingedeeld in drie categorieën: (a) niet gebruikers, (b) gewezen gebruikers ('past users') rapporteerden in het verleden cannabis gebruikt te hebben (maar niet in de laatste 6 maand, urine negatief), en (c) actieve gebruikers (positief op urinetest). In het algemeen bleken cannabisgebruikers jonger te zijn en gaat het meer om mannen dan om vrouwen. De ernst van paranoïde symptomen en hallucinaties bleek te variëren met de status van het cannabisgebruik waarbij actieve gebruikers de hoogste waanachtige en hallucinatoire activiteit vertoonden. Deze laatste groep patiënten vroegen in de zes maanden van het onderzoek ook het meeste contacten met een hospitaal aan. In een subgroep van patiënten jonger dan 30 jaar (om te controleren voor leeftijd en opnameduur) werden dezelfde resultaten gevonden. Uit regressie analyse bleek bovendien dat cannabisgebruik meer bijdraagt tot de ernst van waanachtige activiteit dan om het even welke andere factor (leeftijd, geslacht, jaren in behandeling, andere drugs). Hetzelfde geldt voor hallucinaties en aantal ziekenhuisconsultaties maar bij deze variabelen speelt ook geslacht een rol; vrouwen hebben meer hallucinaties en consulteren vaker het ziekenhuis. De auteurs besluiten uit hun onderzoek dat de sterkste gebruikers de meest uitgesproken positieve symptomen vertonen.

Peralta en Cuesta (1992) stelden vast dat wel en niet cannabisgebruikende schizofrene patiënten (DSM-III-R) niet verschillen qua globaal functioneren (Global Assessment of Functioning, GAF), prognose (Strauss-Carpenter Scale), positieve (SAPS) en negatieve symptomen (SANS). Wel bleek de intensiteit van cannabisgebruik positief gecorreleerd te zijn met de aanwezigheid van positieve symptomen (SAPS).

Uit het onderzoek van Sembhi et al. (1999) blijkt dat binnen een groep van patiënten met psychotische symptomen bij opname (getest met een korte vragenlijst; voor inclusie in de studie dient één van zes symptomen aanwezig te zijn (wanen, hallucinaties, catatonie/bizar gedrag, stoornis in realiteitstoetsing, gebrek aan inzicht, perplexiteit)) de cannabisgebruikers minder conceptuele disorganisatie, minder wantrouwen en minder ongewone gedachten vertoonden (BPRS) dan zij die geen cannabis gebruikten.

Van Ammers et al. (1997) stelden binnen een groep van mannelijke schizofrene patiënten geen significante correlaties vast tussen positieve (SAPS) en negatieve symptomen (SANS) en de hoeveelheid cannabis die gebruikt werd gedurende de vorige maand en gedurende de periode van het sterkste gebruik.

Conclusie: De resultaten van deze studies lijken nogal te variëren. Om enigszins duidelijkheid te krijgen, werden de voornaamste resultaten met betrekking tot de symptomatologie op een eenvoudige wijze samengevat in Tabel 2. Uit deze tabel blijkt dat er qua algemene symptomen weinig of geen verschillen gevonden worden. Met betrekking tot de positieve symptomen worden er ofwel geen verschillen gevonden ofwel scoren cannabisgebruikers hoger. Wat de negatieve symptomen betreft, worden er weinig verschillen gevonden terwijl de resultaten voor de affectieve symptomen eerder inconsistent zijn. Het feit dat de studies nogal uiteenlopen qua resultaten houdt mogelijks verband met verschillen in studieopzet: verschillende metingen voor schizofrenie en gerelateerde stoornissen, verschillende metingen voor cannabisgebruik, al dan niet controle voor meervoudig drugsgebruik, patiënten bij eerste opname, chronische patiënten, meting symptomen bij opname of bij ontslag, etc. (zie Tabel 2 in Bijlage 1). Een andere mogelijkheid is dat er verschillende subtypes van patiënten bestaan (zoals gesuggereerd onder 3.1) die gekarakteriseerd worden door verschillende symptoompatronen; dit zou kunnen resulteren in inconsistente resultaten.

Met betrekking tot de patiëntkenmerken en de variabelen met betrekking tot het verloop en de uitkomst van de stoornis blijkt dat patiënten met schizofrenie of een gerelateerde stoornis die cannabis gebruiken jonger zijn waarbij het voornamelijk om mannen gaat (Bersani et al., 2002; Hambrecht & Häfner, 1996, 2000; Mathers & Ghodse, 1992; Negrete et al., 1986). Verder lijkt cannabisgebruik voornamelijk geassocieerd te zijn met een aantal negatieve verloopskarakteristieken: (a) Cannabisgebruikers vertonen significant meer en vroeger psychotisch herval ('relapse') waarbij de relatie sterker wordt wanneer een onderscheid gemaakt wordt tussen milde en zware cannabisgebruikers (Linszen et al., 1994). (b) Cannabisgebruikers zijn jonger bij het begin van hun eerste symptomen (Bersani et al., 2002; Hambrecht & Häfner, 1996; 2000); algemeen geldt dat een vroeger begin van de stoornis geassocieerd is met een slechte prognose en (c) cannabisgebruikers worden gekarakteriseerd door een slechter psychosociaal functioneren (Caspari et al., 1999), werkloosheid, alcoholgebruik, sociale conflicten, anti-sociaal gedrag (Hambrecht & Häfner, 1996, 2000) en door evenveel of meer hospitalisaties (Bersani et al., 2002; Caspari, 1999; Mathers and Ghodse, 1992; Negrete et al., 1986).

Globaal geldt dus dat patiënten met schizofrenie (of een gerelateerde stoornis) die cannabis gebruiken het even goed of slechter (maar niet beter) doen in vergelijking met schizofrene patiënten die geen cannabis gebruiken.

Tabel 2

Verschillen in symptomatologie tussen cannabisgebruikers en niet gebruikers bij patiënten met een diagnose van schizofrenie of een gerelateerde stoornis

Studie	Algemene symptomen	Positieve symptomen	Negatieve symptomen	Affectieve symptomen
Bersani et al. (2002)	Gelijk	Gelijk	Lager	
Brunette et al. (1997)	Gelijk	Gelijk		Gelijk
Caspari (1999)	Lager	Hoger		
Hambrecht & Häfner (1996, 2000)		Hoger	Gelijk	Hoger
Hamera et al. (1997)	Gelijk			
Linszen et al. (1994)	Gelijk/herval hoger	Gelijk	Gelijk	Gelijk/+-lager milde groep
Mathers & Ghodse (1992)	Gelijk			
McGuire et al. (1994)	Gelijk	Gelijk	Gelijk	Gelijk
Negrete et al. (1983)		Hoger		
Peralta & Cuesta (1992)	Gelijk	Gelijk	Gelijk	
Sembhi et al. (1999)		Lager		

Noot: gelijk=gebruikers en niet gebruikers scoren gelijk; hoger=gebruikers scores hoger dan niet gebruikers, lager=gebruikers scoren lager dan niet gebruikers, lege cellen geven aan dat er in de betrokken studie geen informatie voor handen is.

5.3. Studies met betrekking tot subjectieve redenen voor cannabisgebruik

Een aantal onderzoekers gaan ervan uit dat patiënten met een psychotische stoornis cannabis (en drugs in het algemeen) gebruiken omwille van dezelfde redenen als mensen in een normale populatie (Spencer, Castle & Michie, 2002). Ze gebruiken met name cannabis om te experimenteren, om de effecten van intoxicatie te ervaren, om te ontsnappen aan emotionele stress en om deel te nemen aan sociale activiteiten en er bij te horen. In deze context kan opgemerkt worden dat patiënten met een psychotische stoornis, in vergelijking met normalen, bovendien meer gevoelig zijn voor directe positieve ervaringen die met cannabisgebruik geassocieerd zijn omdat ze door hun stoornis al weinig bekrachtigende ervaringen hebben op het gebied van school/werk en sociale en intieme relaties. Een schizofreen zal bijvoorbeeld cannabis gebruiken om niet te moeten onderdoen voor vrienden ook al weet hij of zij dat dit misschien negatieve effecten kan hebben op zijn of haar psychose. Hierbij is het best mogelijk dat de directe, positieve effecten van cannabis gebruik primeren op de negatieve gevolgen op lange termijn of dat patiënten positieve en negatieve gevolgen afwegen en kiezen voor gebruik als de negatieve gevolgen niet te groot zijn (Test, 1989; Warner et al., 1994). Niettegenstaande de negatieve effecten van cannabis op hun symptomatologie zou cannabisgebruik toch functioneel zijn in de zin dat patiënten het subjectieve gevoel hebben dat er met cannabisgebruik een aantal voordelen geassocieerd zijn (bv. sociale voordelen zoals bij de groep horen). De meeste studies in deze context gaan over de redenen van drugsgebruik in het algemeen; om die reden houden we de bespreking eerder beknopt.

In een onderzoek van Test et al. (1989) werd aan een aantal patiënten met een psychotische stoornis gevraagd waarom ze drugs gebruikten. De voornaamste redenen, gekozen door meer dan 40 % van de steekproef, waren: uit verveling, om sociale redenen en om zich minder angstig en meer ontspannen te voelen. De steekproef van deze auteurs was echter te klein om een onderscheid te maken tussen soorten drugs.

Warner et al. (1994) vonden in een gelijkaardig onderzoek dat patiënten met een psychotische stoornis, en met name zij met weinig gestructureerde dagelijkse activiteiten, cannabis gebruikten om de verveling te verdrijven en om hun angst te reduceren. Opvallend in deze studie is dat de meeste patiënten erkenden dat drugsgebruik in het algemeen hun wantrouwen niet verbeterde of zelfs verergerde.

Uit het onderzoek van Addington en Duchak (1997) blijkt dat de grote meerderheid (95%) van de patiënten rapporteerden cannabis te gebruiken om hun plezier en geluk te verhogen, om 'high' te worden, om depressie te reduceren en om meer sociaal te zijn. Veertig procent van de gebruikers rapporteerden cannabis te gebruiken om de nevenwerkingen van medicatie tegen te gaan en om hallucinaties te verminderen.

Uit een onderzoek van Dixon et al. (1991) kwam naar voren dat schizofrene, schizoaffectieve en schizofreniforme patiënten rapporteerden cannabis te gebruiken om hun depressie en angst te reduceren en om hun energieniveau te verhogen; ze rapporteerden echter ook dat hun wantrouwen en hallucinaties toenamen door cannabisgebruik. De kernmotivaties die uit dit onderzoek naar voren kwamen waren sociale affiliatie, het verbeteren van positief affect en het reduceren van negatief affect. Een kleinere groep gaf aan drugs te gebruiken om positieve symptomen te verminderen en omwille van de neveneffecten van medicatie. Deze auteurs geven aan dat de verklaring van patiënten voor hun drugsgebruik misschien post hoc rationalisaties kunnen zijn.

Baigent et al. (1995) bevroegen schizofrene patiënten naar de redenen van hun drugsgebruik met open vragen. Een inhoudsanalyse op deze open vragen resulteerde in drie categorieën met betrekking tot de start van hun gebruik: 54 % zei gestart te zijn onder druk van vrienden, 31 % om hun symptomen van dysphoria, depressie en angst te verlichten en 13 % startte gewoon om te experimenteren. De redenen waarom ze doorgingen met drugs te gebruiken waren op te delen in twee categorieën; 80 % rapporteerde door te gaan met drugsgebruik om dysphoria, angst en depressie te onderdrukken terwijl 20 % zei dat cannabisgebruik een wezenlijk aspect was van hun sociale interacties. Deze auteurs bevroegen ook de problemen van de patiënten met behulp van de Global Severity Index (GSI). Hieruit bleek dat de patiënten klaagden over hallucinaties en wanen, depressie en sociale angst. Deze laatste klachten correleerden met de redenen voor drugsgebruik waaruit de auteurs besluiten dat patiënten vermoedelijk een subjectief gevoel hebben dat cannabis deze laatste twee klachten positief kan beïnvloeden. In dit onderzoek werd echter opnieuw vastgesteld dat patiënten zich wel degelijk bewust zijn van het feit dat drugsgebruik hun psychotische symptomen kan verergeren. Schijnbaar wegen de gepercipieerde negatieve effecten van cannabisgebruik echter niet op tegen de gepercipieerde positieve effecten.

Ook Fowler et al. (1998) ondervroegen schizofrenen naar de redenen van hun drugsgebruik met open vragen. Zij onderscheidden vier grote categorieën in de antwoorden; patiënten zeiden drugs te gebruiken omwille (a) van de intoxicatie-effecten van drugs (bv. zich 'high' voelen), (b) om hun dysphoria te reduceren, geen negatieve gedachten te hebben en meer ontspannen te zijn, (c) omwille van de sociale effecten en (d) tenslotte omwille van effecten die verband houden met de symptomen en nevenwerkingen van medicatie. Bij de

cannabisgebruikers waren intoxicatie-effecten en reductie van dysphoria de meest gerapporteerde redenen terwijl sociale effecten niet vermeld werden.

Spencer, Castle and Michie (2002) deden het meest uitgebreide onderzoek. Zij onderzochten de redenen voor alcohol- en cannabisgebruik bij patiënten met een psychotische stoornis (de meerderheid voldeed aan de DSM-IV criteria voor schizofrenie; daarnaast kwamen ook bipolaire affectieve stoornis, psychotische stoornis niet anderszins omschreven, schizoaffectieve stoornis, eerste psychotische episode, korte psychotische episode, schizofreniforme stoornis, psychotische depressie, drugsgeïnduceerde psychose en waansstoornis voor) die gedurende het laatste jaar deze drugs gebruikten. Uit factoranalyse kwamen vijf motivationele factoren naar voren: (a) omgaan ('coping') met onaangenaam of negatief affect, (b) conformeren en aanvaard worden, (c) vermindering van positieve symptomen en nevenwerkingen van medicatie, (d) zich beter voelen en (e) sociale motieven. De belangrijkste redenen, in orde van belangrijkheid, om cannabis te gebruiken waren om zich beter te voelen, sociale overwegingen en cannabisgebruik als vorm van omgaan ('coping') met negatief affect in het algemeen. Cannabisgebruik om zich te conformeren en om positieve symptomen en nevenwerkingen van medicatie tegen te gaan kwamen eerder zelden voor. Vervolgens voerden deze auteurs een meervoudige regressie uit waarbij deze vijf motieven en symptomen gebruikt werden om de volgende drie criteria te voorspellen: (a) de hoeveelheid gebruikte cannabis in de voorbije maand, (b) de context van het gebruik, (c) problemen geassocieerd met cannabisgebruik en (d) psychologische afhankelijkheid (Brief Symptom Inventory). Uit de resultaten blijkt dat de motieven voor cannabisgebruik voorgaande criteria konden voorspellen. Bovendien was de verwachting dat cannabis negatief affect en de nevenwerkingen van medicatie kan reduceren het sterkst gerelateerd aan cannabisafhankelijkheid. Vervolgens onderzochten de auteurs of symptomen (Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia, PANSS; Brief Symptom Inventory, BSI) en redenen voor gebruik cannabisafhankelijkheid (Severity of Dependence Scale, Gossop et al., 1995) konden voorspellen. Uit de resultaten blijkt dat de symptomen inderdaad cannabisafhankelijkheid konden voorspellen; wanneer de redenen voor drugsgebruik echter opgenomen werden in het model verdwenen de effecten van de symptomen en bleek de verklaarde variantie sterk te stijgen; met andere woorden, de subjectieve redenen voor drugsgebruik zijn betere prediktoren voor cannabisafhankelijkheid dan de symptomen die patiënten hebben. De auteurs besluiten hieruit dat toename van symptomen lijkt te leiden tot een toename van de redenen of motivatie om drugs te gebruiken wat op zijn beurt leidt tot een hogere kans op cannabis- of drugsafhankelijkheid.

De globale conclusie van Spencer, Castle en Michie (2002) is dat de patiënten niet zozeer cannabis gebruiken omwille van hun symptomen maar omwille van de subjectieve verwachtingen die ze hebben met betrekking tot cannabisgebruik; met name om zich beter te voelen, om om te gaan te ('coping') met negatief affect, om sociale redenen en om positieve symptomen en nevenwerkingen van medicatie tegen te gaan. Een patiënt met meer ernstige symptomen zal sterkere overtuigingen en verwachtingen hebben met betrekking tot cannabisgebruik wat op zijn beurt leidt tot een grotere kans op afhankelijkheid. Met uitzondering van de reductie van positieve symptomen en nevenwerkingen zijn de motieven en verwachtingen van patiënten bovendien erg gelijkend op deze van personen uit de normale populatie.

Conclusie: Uit deze studies blijkt dat patiënten met schizofrenie of een gerelateerde stoornis niet enkel cannabis gebruiken om hun symptomen of nevenwerkingen van medicatie tegen te gaan maar ook om andere redenen die sterk overeenkomen met de redenen voor cannabisgebruik in de algemene populatie. Dit kan

verklaren waarom cannabisgebruik bij deze patiënten niet noodzakelijk geassocieerd moet zijn met een verbetering van symptomen; ook andere motieven dan symptoombreuk kunnen een rol spelen. De meeste onderzoeken gaan echter over drugsgebruik in het algemeen; verder onderzoek dat meer specifiek over cannabisgebruik gaat, lijkt dan ook aangewezen.

Algemene conclusie: Psychotische patiënten die cannabis gebruiken lijken evenveel of meer positieve symptomen te hebben, weinig te verschillen in termen van negatieve symptomen, meer en vroeger hervat te vertonen en evenveel of meer hospitalisaties te hebben. Ze lijken het dus in het algemeen even goed of slechter (maar niet beter) te doen in vergelijking met patiënten die geen cannabis gebruiken. Het is echter mogelijk dat er subtypes van patiënten bestaan waarbij cannabisgebruik een verschillend effect heeft afhankelijk van het type van patiënt. Bovendien is het mogelijk dat andere motieven dan symptoombreuk een rol spelen in cannabisgebruik bij psychotische patiënten. Het lijkt de moeite waard om deze laatste onderzoeklijnen verder te exploreren.

Referenties

- Addington, J., & Duchak, V. (1997). Reasons for substance use in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 96, 32-333.
- Allebeck, P., Adamsson, C., Engström, A. (1993). Cannabis and schizophrenia: A longitudinal study of cases treated in Stockholm County. *Acta Psychiatr Scand*, 88, 21–24.
- 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.
- 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.
- 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.
- Caspari, D. (1999). Cannabis and schizophrenia: Results of a follow-up study. *Eur Arch Clin Neurosci*, 249, 46–49.
- 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.
- Fowler, I.L., Carr, V.J., Carter, N.T., & Lewin, T.J. (1998). Pattern of current and lifetime substance abuse in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 24, 443–445.
- Gossop, M., Darke, S., Griffiths, P., Hando, J. Powis, B., Hall, W., & Strang, J. (1995). The Severity of Dependence Scale (SDS): Psychometric properties of the SDS in English and Australian samples of heroin, cocaine and amphetamine users. *Addiction*, 90, 607–614.

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.

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.

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, N.S., Erikson, A., Owley, T. (1994). Psychosis and schizophrenia in alcohol and drug dependence. *Psychiatric Annals*, *24*, 418–423.

Mueser, K.T., Nishith, P., Tracy, J.I., De Girolamo, J., & Molinaro, M. (1995). Expectations and motives for substance use in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *21*, 367–378.

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.

Nuechterline, K.H., Snyder, K.S., Dawson, M.E., Rappe, S., Gitlin, M., Fogelson, D. (1986). Expressed emotion, fixed dose fluphenazine deaconate maintenance and relapse in recent-onset schizophrenia. *Psychopharmacology Bulletin*, *1986*, 663–639.

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

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.

Test, M.A., Wallisch, L.S., Allness, D.J., & Ripp, K. (1989). Substance abuse in young adults with schizophrenic disorders. *Schizophrenia Bulletin*, *15*, 465–476.

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 den Hoofdakker, R.H., Albersnagel, F.A., & De Cuyper, H. (1990). Schizofrenie en andere functionele psychotische stoornissen. In W. Vandereycken, C.A.L. Hoogduin, & Emmelkamp, P.M.G. (Eds.), *Handboek psychopathologie: Deel 1* (pp. 107-165). Houten, The Netherlands: Van Loghum Slaterus.

Warner, M.B., Taylor, D., Wright, J., Sloat, A., Springet, G., Arnold, S., & Weinberg, H. (1994). Substance use among the mentally ill: Prevalence, reasons for use and effects on illness. *American Journal of Orthopsychiatry*, 64, 30–39.

6. Onderzoek met betrekking tot een derde, gemeenschappelijke factor aan de basis van cannabisgebruik en psychotische stoornissen

In deze sectie worden twee studies besproken waarin verondersteld wordt dat slecht premorbied functioneren een derde, gemeenschappelijke factor is die de associatie tussen cannabisgebruik en schizofrenie verklaart. In dit onderzoek wordt verondersteld dat schizofrenen met een slecht premorbied functioneren juist door hun slechte premorbied functioneren (a) niet aan cannabis geraken en (b) meer ernstige symptomen vertonen. Patiënten met een goed premorbied functioneren zouden juist door hun beter premorbied functioneren (a) wel aan cannabis geraken en (b) minder ernstige symptomen vertonen. De associatie tussen cannabisgebruik en de ernst van de psychotische symptomatie wordt hier dus verklaard door het premorbied functioneren. Niettegenstaande de bevindingen in de vorige sectie (Sectie 5) aangegeven dat patiënten die cannabis gebruiken niet gekarakteriseerd worden door minder ernstige symptomen in vergelijking met patiënten die geen cannabis gebruiken, wordt dit in dit onderzoek wel verondersteld. Deze opvattingen werden in de literatuur geformuleerd als alternatieve hypothese voor de zelfmedicatiehypothese. In deze context bespreken we twee studies. Daarna bespreken we nog een studie waarin temperamentsfactoren naar voren geschoven worden om de associatie tussen cannabisgebruik en schizofrenie te verklaren.

Arndt et al. (1992) stellen een twee fasen-theorie voor waarbij premorbide aanpassing een gemeenschappelijke factor is die aan de basis ligt van het samen voorkomen van cannabisgebruik en schizofrenie. In een eerste fase zou een subgroep van personen met een goed premorbied functioneren door hun sociale vaardigheden een hogere kans hebben om in contact te komen met drugs in het algemeen en cannabis in het bijzonder. Hierdoor zouden ze met deze drugs kunnen experimenteren voor ze reeds een psychotische stoornis hebben. In een tweede fase zou het begin van de psychose het *pathologisch gebruik* van cannabis versnellen omdat cannabis dan gebruikt zou worden om om te gaan ('coping') met de stress van de zich ontwikkelende ziekte. Dit laatste zou kunnen verklaren waarom pathologisch cannabisgebruik meer voorkomt bij schizofrenen dan in de normale populatie. Personen met een laag premorbied functioneren zouden door een gebrek aan sociaal netwerk en door hun lage sociale vaardigheden niet met drugs in contact komen. Bij het ontwikkelen van schizofrenie zouden ze dan ook geen drugs gebruiken om om te gaan ('coping') met hun symptomen. Binnen de groep van schizofrene patiënten zouden er dus twee subgroepen zijn: de cannabisgebruikers met een hoog niveau van premorbied functioneren en de niet cannabisgebruikers met een laag niveau van premorbied functioneren.

Deze auteurs onderzochten hun hypothese door een groep drugsgebruikende schizofrenen te vergelijken met een groep die geen drugs gebruiken; de personen binnen de groep van de drugsgebruikers werden vervolgens verder ingedeeld op basis van het soort drug (gezien meervoudig drugsgebruik vaak voorkwam, overlappen deze groepen). Beide groepen verschilden niet van elkaar op talrijke variabelen met betrekking tot klinische voorgeschiedenis, leeftijd bij het begin van de stoornis en de totale duur van hospitalisatie. De gebruikers en de niet gebruikers verschilden wel in termen van premorbide aanpassing (Premorbid Adjustment

Scale) waarbij drugsgebruikers gekarakteriseerd werden door een beter premorbied functioneren. Bij onderzoek naar de onafhankelijke bijdrage van de verschillende soorten drugs bleek dat alcohol en cannabis (in tegenstelling tot stimulanten en hallucinogenen) de enige waren die gerelateerd waren aan algemene premorbide aanpassing; de relatie was het sterkst voor alcohol. Dezelfde resultaten werden bekomen bij vergelijking tussen een kleine groep van zuivere cannabisgebruikers en de groep van niet gebruikers. Op basis van een gestructureerd interview (Comprehensive Assessment of Symptoms and History, (CASH)) werden beide groepen ook vergeleken op het totaal aantal premorbide (meer dan één jaar voor het begin van de psychose) en prodromale (binnen het jaar voor het begin van de psychose) symptomen; zuivere cannabisgebruikers scoorden significant lager op prodromale maar niet op premorbide symptomen. Tenslotte werden beide groepen nog vergeleken op hun actuele klinische status in termen van algemene (Global Assessment Scale (GAS), Mini-Mental State Examination (MMSE)), positieve (PANS) en negatieve (SANS) symptomen. Op basis van deze analyses werden geen significante verschillen gevonden. De auteurs wijzen erop dat de vaststelling dat drugsgebruik frequent startte voor het ontwikkelen van schizofrenie zou kunnen leiden tot de conclusie dat drugsgebruik schizofrenie kan uitlokken. Terwijl er voor cannabisgebruik redelijk plausibele biologische mechanismen (dopaminerge effecten) zijn om dit te veronderstellen is dit voor alcohol gebruik echter niet het geval; nochtans was alcoholgebruik het sterkst gerelateerd aan hoog premorbied functioneren. Op basis van deze bevindingen komen de auteurs tot hun twee fasen-theorie; deze theorie biedt een verklaring voor (a) de hogere niveaus van premorbied functioneren bij schizofrenen die alcohol/cannabis gebruiken, (b) de observatie dat cannabisgebruik vaak vooraf gaat aan het ontstaan van schizofrenie en (c) de hoge incidentie van cannabisgebruik bij schizofrene patiënten.

Deze theorie biedt ook een verklaring voor eventuele verschillen in negatieve symptomatologie tussen schizofrenen (DSM-III-R) die cannabis gebruiken en zij die geen cannabis gebruiken (Kirkpatrick et al., 1996). Patiënten met een hoog premorbied functioneren worden gekarakteriseerd door cannabisgebruik (gezien hun goede premorbide sociale vaardigheden) en door minder ernstige (vooral negatieve) symptomatologie (gezien hun beter premorbied functioneren) terwijl patiënten met een laag niveau van premorbied functioneren gekarakteriseerd worden door niet cannabisgebruik (gezien hun zwakke premorbide sociale vaardigheden) en door een meer ernstige (negatieve) symptomatologie (gezien hun reeds zwakke premorbied functioneren). Het feit dat schizofrenen die cannabis gebruiken minder negatieve symptomen hebben, is volgens deze theorie dus niet gerelateerd aan het cannabisgebruik maar wel aan het beter premorbied functioneren van deze patiënten.

De studie van Kirkpatrick et al. (1996) omtrent het 'deficit'-syndroom sluit aan bij de twee fasen-theorie van Arndt et al. (1992). Patiënten met het 'deficit'-syndroom worden –bij definitie– gekarakteriseerd door ernstige negatieve symptomen en een afname van affect. Volgens Kirkpatrick et al. (1996) zouden 'deficit'-patiënten door hun slechte premorbied functioneren en zwakke sociale vaardigheden minder kansen hebben om met drugs in contact te komen; bijgevolg worden deze gekarakteriseerd door slechter premorbied functioneren, geen drugsgebruik en meer ernstige negatieve symptomen dan de niet 'deficit'-patiënten. De resultaten van dit onderzoek tonen aan dat patiënten met het 'deficit'-syndroom een mindere mate van life time cannabisgebruik hadden in vergelijking met de niet 'deficit'-patiënten (ook na controle voor demografische variabelen, chroniciteit van de ziekte of de kwaliteit van de informatie); voor actueel cannabisgebruik werden er geen significante verschillen gevonden. Bovendien toont hun onderzoek aan dat af/aanwezigheid van het 'deficit'-syndroom en ernst van life time gebruik van om het even welke drug onafhankelijk van elkaar bijdragen tot een

slechter algemeen functioneren (Global Assessment of Functioning, GAF). Deze auteurs beschrijven drie tentatieve mechanismen die kunnen verklaren waarom ‘deficit’-patiënten minder drugs gebruiken dan niet ‘deficit’-patiënten: (a) Patiënten met betere premorbid functioneren geraken, in tegenstelling tot ‘deficit’-patiënten, door hun sociale vaardigheden gemakkelijker aan cannabis nog voor het ontwikkelen van schizofrenie; daarna gebruiken ze cannabis om om te gaan (‘coping’) met hun stoornis waardoor gemakkelijk pathologisch gebruik ontstaat; dit komt overeen met de verklaring van Arndt et al. (1992). (b) Patiënten met het ‘deficit’-syndroom proberen na het ontstaan van hun stoornis, net zoals patiënten zonder ‘deficit’-syndroom, aan cannabis te geraken om om te gaan (‘coping’) met hun psychotische stoornis maar door hun zwakke functioneren en beperkte sociale netwerk geraken ze niet aan drugs. (c) Omdat patiënten met het ‘deficit’-syndroom weinig dysphoria ervaren, hebben ze geen behoefte aan andere drugs dan de voorgeschreven medicatie of ervaren ze cannabis niet als aangenaam omwille van neuro-biologische verschillen.

Een totaal andere theorie tenslotte is die van Liraud en Verdoux (2000) waarbij temperamentsfactoren (zoals spanningsbehoefte (‘sensation seeking’), impulsiviteit en anhedonie) naar voren geschoven worden als derde factor aan de basis van cannabisgebruik en psychotische stoornissen. Deze auteurs vonden dat de kans om een life time geschiedenis van cannabismisbruik of -afhankelijkheid te hebben groter was bij patiënten met schizofrenie of een non-affectieve psychotische stoornis (schizoaffectieve stoornis, waanstoornis, psychotische stoornis niet anderszins omschreven, bipolaire stoornis of majeure depressie) indien patiënten hoger scoorden op temperamentsfactoren zoals spanningsbehoefte of impulsiviteit (ook na correctie voor geslacht, leeftijd en opleidingsniveau; AOR=1.1, 95% BI=1.0–1.2 en AOR=1.1, 95% BI=1.0–1.1). Voor spanningsbehoefte verdween dit effect echter wanneer de vijf items die expliciet verwezen naar de wens om drugs te gebruiken verwijderd werden uit de schaal. Bij deze analyses werden de patiënten ingedeeld in twee brede categorieën van stoornissen: schizofrenie breed gedefinieerd en stemmingsstoornissen (bipolaire stoornis en majeure depressie). De aard van de diagnose had geen effect op de relatie tussen cannabisgebruik en de temperamentsfactoren. Van Ammers et al. (1997) vonden in een gelijkaardig onderzoek dat drie temperamentsfactoren van Cloninger (1987), spanningsbehoefte (‘sensation seeking’), schadevermijding (‘harm avoidance’) en beloningsafhankelijkheid (‘reward dependence’) respectievelijk positief, negatief en niet gecorreleerd waren met hoeveelheid cannabisgebruik gedurende de periode van het meeste gebruik bij patiënten met schizofrenie. Er werden echter geen significante correlaties gevonden voor de hoeveelheid en actueel cannabisgebruik. Deze studies geven enigszins aan dat er, net zoals in de algemene populatie, ook bij patiënten met schizofrenie of een gerelateerde stoornis een relatie bestaat tussen deze temperamentsfactoren en cannabisgebruik. Hierbij is het echter niet duidelijk waarom cannabisgebruik bij deze patiënten meer voorkomt dan in de algemene populatie. Liraud en Verdoux (2000) suggereren in deze context dat deze temperamentsfactoren misschien vaker voorkomen bij patiënten dan in de normale populatie of dat deze temperamentfactoren bij patiënten vaker tot cannabisgebruik zouden leiden dan in de normale populatie. De reden waarom dit echter het geval zou zijn, blijft echter onduidelijk.

Conclusie: Deze onderzoeken tonen aan dat cannabisgebruik bij patiënten met schizofrenie of een gerelateerde stoornis mogelijks verband houdt met verschillen in premorbid functioneren en/of temperamentsfactoren. Verder onderzoek om deze hypothesen te toetsen is nodig.

Referenties

Arndt, S., Tyrrell, G., Flaum, M., & Andreasen, N.C. (1992). Comorbidity of substance abuse and schizophrenia: the role of pre-morbid adjustment. *Psychological Medicine*, 22, 379–388.

Cloninger, C.R. (1987). A systematic method for clinical description and classification of personality variants. *Arch of Gen Psychiatry*, 44, 573–588.

Kirkpatrick, B., Amador, X.F., Flaum, M., Yale, S.A., Gorman, J.M., Carpenter, W.T., Tohen, M., & McGlashan, T. (1996). The deficit syndroom in de DSM-IV Field Trial: I. Alcohol and other drug abuse. *Schizophrenia Research*, 20, 69–77.

Liraud, F. & Verdoux, H. (2000). Which temperamental characteristics are associated with substance use in subjects with psychotic mood disorders? *Psychiatry Research*, 93, 63–72.

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.

Besluit Deel I

Uit het onderzoek blijkt dat cannabisgebruik acuut kan resulteren in een aantal ervaringen die ook optreden tijdens psychotische episodes. In een aantal gevallen kan cannabisgebruik zelfs leiden tot duidelijke psychotische symptomen in enge zin zoals wanen en hallucinaties; over het bestaan van een cannabispsychose als nosologische entiteit en over het nut van dergelijke diagnose bestaat echter nog grote controverse. Verder blijkt dat de acuut ervaren effecten van cannabisgebruik gemedieerd kunnen worden door de kwetsbaarheid die personen al dan niet hebben voor psychotische stoornissen. De acute effecten van cannabisgebruik kunnen bovendien nu ook intenser zijn in vergelijking met vroeger omdat de concentratie THC in cannabis doorheen de jaren toegenomen is. 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 kwetsbare personen. Bovendien verklaart het eveneens de toename van symptomen bij schizofrene patiënten onder invloed van cannabisgebruik.

Uit het onderzoek blijkt ook overduidelijk dat cannabisgebruik en functionele psychotische stoornissen zoals schizofrenie, schizofreniforme of schizoaffectieve stoornis vaker samen voorkomen dan wat op basis van toeval kan verwacht worden; er bestaat dus een associatie tussen beiden (cfr., eerste criterium Susser, 1991).

Uit de literatuur blijkt tevens dat cannabisgebruik noch een voldoende, noch een noodzakelijke voorwaarde is om schizofrenie of een schizofreniforme of schizoaffectieve stoornis te ontwikkelen. Uit de longitudinale, prospectieve studies (Punt 4) blijkt dat talrijke jongeren met cannabis experimenteren zonder ooit een psychose te ontwikkelen (geen voldoende voorwaarde). Uit de cross-sectionele onderzoeken (Punt 5.2) blijkt ook duidelijk dat er patiënten zijn met schizofrenie, een schizofreniforme of schizoaffectieve stoornis terwijl ze nooit cannabis gebruikten (geen noodzakelijke voorwaarde). Uit de longitudinale, prospectieve onderzoeken blijkt echter eenduidig dat cannabis, in combinatie met andere, onbekende kwetsbaarheidfactoren, een onafhankelijke risicofactor is voor het (versneld) ontwikkelen van psychotische symptomen of een

psychotische stoornis zoals schizofrenie of een gerelateerde stoornis. Cannabisgebruik leidt dus wel degelijk tot een verhoogd risico op het (sneller) ontwikkelen van dergelijke stoornis; bovendien is dit risico dosisgerelateerd. Deze causale uitspraak kan met de nodige stelligheid gedaan worden gezien er in deze prospectieve studies een sterke controle is over het temporeel aspect (cfr. tweede criterium Susser, 1991) en er ook sterk gecontroleerd werd voor verschillende contaminerende variabelen (cfr. derde criterium Susser, 1991).

De voorgaande vaststelling sluit echter niet uit dat cannabis bij een subgroep van patiënten toch gebruikt kan worden als vorm van zelfmedicatie. Gezien cannabisgebruik geen noodzakelijke voorwaarde is voor het ontstaan van een psychotische stoornis, is het best mogelijk dat een psychotische patiënt (die nooit cannabis gebruikte) na het ontwikkelen van een psychotische stoornis cannabis begint te gebruiken. Uit de studies blijkt echter dat patiënten die cannabis gebruiken, in vergelijking met patiënten die geen cannabis gebruiken, gekarakteriseerd worden door de aanwezigheid van evenveel of meer positieve symptomen, meer en vroegere psychotisch herhal ('relapse') en evenveel of meer hospitalisaties; qua negatieve symptomen lijken er niet veel verschillen te bestaan. Over het algemeen doen psychotische patiënten die cannabis gebruiken het dus even goed of slechter (maar niet beter) dan patiënten die geen cannabis gebruiken. Het is echter mogelijk dat er subtypes van patiënten bestaan waarbij cannabis een verschillende rol speelt zoals gesuggereerd door Bersani et al. (2002) en Hambrecht en Häfner (2000). Verder onderzoek naar de relatie tussen cannabisgebruik en de symptomatologie van psychotische patiënten lijkt dus op zijn plaats. Het lijkt hierbij belangrijk om rekening te houden met (a) verschillende soorten symptomen (aspecifieke, positieve, negatieve, affectieve), (b) verschillende types van patiënten (bv. op basis van een analyse van het begin van cannabisgebruik en het begin van de psychotische stoornis; cfr. Bersani et al., 2002) en (c) verschillende contaminerende variabelen zoals bijvoorbeeld premorbied functioneren (Arndt et al., 1992) en meervoudig drugsgebruik. Of cannabis gebruikt wordt als vorm van omgaan ('coping') met prodromen werd nog weinig onderzocht; uit recent onderzoek blijkt dit eerder (Arseneault et al., 2002; Zammit et al., 2002) niet het geval te zijn maar verder onderzoek is hier op zijn plaats. Een andere mogelijkheid, die nog verder geëxploreerd moet worden, is dat psychotische patiënten cannabis gebruiken om andere redenen dan symptoomreductie (Spencer, Castle & Michie, 2002); dit onderzoek is erg beperkt in omvang maar lijkt veelbelovend.

Het onderzoek naar een derde, onderliggende factor aan de basis van de associatie tussen cannabisgebruik en schizofrenie is beperkt; deze laatste hypothese lijkt een minder prominente plaats in te nemen in de literatuur.

Referenties

Arndt, S., Tyrrell, G., Flaum, M., & Andreasen, N.C. (1992). Comorbidity of substance abuse and schizophrenia: the role of pre-morbid adjustment. *Psychological Medicine*, 22, 379–388.

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.

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.

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

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

Susser, M. (1991). What is cause and how do we know one? A grammar for pragmatic epidemiology. *American Journal of Epidemiology*, 133, 635–648.

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.

Deel II: Cannabisgebruik en stemmingsstoornissen

Een eerste vaststelling bij inspectie van de literatuur over cannabisgebruik en stemmingstoornissen is dat de relatie tussen beiden veel minder systematisch bestudeerd werd dan de relatie tussen cannabisgebruik en psychotische stoornissen. Zo werd er nagenoeg geen enkele studie gevonden over de relatie tussen cannabisgebruik en bipolaire stoornissen. In wat volgt zal het nagenoeg altijd over depressieve stoornissen zoals majeure depressie of dysthyme stoornis gaan. Verder blijkt dat de voornaamste hypothesen in verband met de relatie tussen beiden in vier grote groepen ondergebracht kunnen worden (Bovasso, 2001; Brook, Cohen & Brook, 1998):

(1) Cannabisgebruik en stemmingsstoornissen zijn onafhankelijk van elkaar en de co-morbiditeit van beiden is toeval (Degenhardt, Hall & Lynskey, 2001).

(2) Cannabisgebruik veroorzaakt stemmingsstoornissen (of toch tenminste bij mensen die reeds kwetsbaar zijn voor stemmingstoornissen) (Bovasso, 2001; Patton et al., 2002).

(3) Cannabisgebruik is het gevolg van een reeds bestaande stemmingsstoornis. Het gaat hier terug om de zelfmedicatiehypothese waarbij verondersteld wordt dat patiënten met een stemmingsstoornis cannabis gebruiken om hun stemming op positieve wijze te beïnvloeden (Gruber, Pope & Oliva, 1997; Patton et al., 2002; Khantzian, 1997).

(4) Een derde, onderliggende gemeenschappelijke factor verhoogt de kans op zowel cannabisgebruik als een stemmingsstoornis (Fergusson & Horwood, 1997; Fergusson, Horwood & Swain-Campbell, 2002; Green & Ritter, 2000).

In wat volgt zullen de vier bovenvernoemde categorieën met hypothesen op een analoge wijze besproken worden als bij de psychotische stoornissen. Bij elk deel zal opnieuw aangegeven worden (a) welke designs gebruikt werden en (b) met welke contaminerende factoren rekening gehouden werd (in tabelvorm, zie Bijlage 1). De beoordeling van de designs gebeurt opnieuw op basis van de mate waarin ze sterke of minder sterke uitspraken toelaten over causaliteit op basis van de criteria van Susser (1991) –met name associatie, temporaliteit en richting van het effect (zie Deel I). De in- en exclusiecriteria van de studies zullen ook expliciet vermeld worden; gezien de relatie tussen cannabisgebruik en stemmingstoornissen veel minder aandacht kreeg in de literatuur werden deze criteria wel wat losser gehanteerd. In deze context wensen we op te merken dat resultaten soms afgeleid werden uit studies die eigenlijk niet primair als doel hadden de relatie tussen cannabisgebruik en stemmingstoornissen te onderzoeken. Enige voorzichtigheid bij de conclusies is dus geboden. Opnieuw worden literatuur- en reviewstudies waarin geen nieuwe empirische gegevens verzameld werden buiten beschouwing gelaten.

Referenties

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.

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.

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.

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

Gruber, A.J., Pope, H.G. Jr., & Oliva, P. (1997). Very long-term users of marijuana in the United States: A pilot study. *Substance Use Misuse*, *32*, 249–264.

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

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.

Susser, M. (1991). What is cause and how do we know one? A grammar for pragmatic epidemiology. *American Journal of Epidemiology*, *133*, 635–648.

1. Co-morbiditeit van cannabisgebruik en stemmingsstoornissen (zie Tabel 3 in Bijlage 1)

Algemeen wordt aangenomen dat het beter is om de associatie tussen cannabisgebruik en stemmingsstoornissen te onderzoeken in steekproeven uit de algemene populatie. Schattingen op basis van klinische groepen leiden gemakkelijk tot artefacten omdat er allerlei verstoringen kunnen optreden in de steekproeftrekkingen en selectie van deelnemers; deze verstoringen leiden ertoe dat patiënten met een dubbele diagnose vaak overgerepresenteerd zijn in een klinische steekproef. Dergelijke verstoringen of bias worden door verschillende auteurs beschreven. Berkson's bias (Berkson, 1946) verwijst bijvoorbeeld naar het feit dat de kans dat personen met twee stoornissen opgenomen worden in de steekproef groter is om de eenvoudige reden dat er twee stoornissen zijn waarvoor de patiënt behandeld kan worden. Andere auteurs wijzen erop (Galbaud Du Fort, Newman & Bland, 1993) dat patiënten met twee stoornissen sneller behandeling zouden zoeken dan patiënten met slechts één stoornis waardoor de eerste vaker voorkomen in een klinische populatie. Nog een andere reden waarom patiënten met een dubbele diagnose vaker voorkomen in klinische steekproeven is dat patiënten met twee stoornissen gemakkelijker doorverwezen worden voor behandeling (Carron & Rutter, 1991). Omwille van deze redenen maken we in de volgende bespreking een onderscheid tussen studies die uitgevoerd werden in een algemene en in een klinische populatie. Het spreekt voor zich dat er bij de conclusie meer aandacht zal besteed worden aan de studies die uitgevoerd werden in een algemene populatie. In een aantal studies werd, naast de associatie tussen cannabisgebruik en stemmingsstoornissen, ook onderzocht in welke mate deze associatie door contaminerende variabelen verklaard kan worden (cfr. Hypothese 4). In deze sectie bespreken we deze studies summier; er wordt enkel vermeld of er –zonder controle voor contaminerende variabelen– een significante

associatie tussen cannabisgebruik en stemmingstoornissen werd vastgesteld. Een uitgebreidere bespreking van deze studies gebeurt in Sectie 4; voor alle duidelijkheid worden deze studies aangeduid met de notatie (*). In wat volgt worden de studies in twee groepen onderverdeeld:

- (1) Cross-sectionele studies waarin informatie verzameld werd over de aan- of afwezigheid van zowel cannabisgebruik als stemmingstoornissen in een normale populatie; er werden negen studies gevonden.
- (2) Cross-sectionele studies waarin de associatie tussen cannabisgebruik en stemmingstoornissen onderzocht werd in een klinische populatie; het gaat hier om studies waarin nagegaan wordt hoeveel patiënten die reeds een bepaalde stoornis hebben (bv. een stemmingstoornis) aan de criteria van een andere stoornis (bv. cannabisgebruik) voldoen. Er worden drie studies besproken.

1.1. Co-morbiditeit van cannabisgebruik en stemmingsstoornissen in een algemene populatie

In een algemene populatie op basis van data van de Australian National Survey of Mental Health and Well-Being (NSMHWB) stelden Degenhardt, Hall and Lynskey (2001) (*) vast dat er een significante associatie bestaat tussen de 12-maand co-morbiditeit van cannabisgebruik, -misbruik, -afhankelijkheid en majeure depressie, dysthymia of bipolaire I of II stoornis (DSM-IV). Patiënten die cannabis gebruiken, misbruiken of afhankelijk zijn hebben respectievelijk 2.24 (95%BI =1.73–2.91), 2.88 (95%BI=1.61–5.17) en 2.85 (95%BI=1.86–4.35) meer kans om een diagnose van een van de voornoemde stoornissen te hebben in vergelijking met personen die geen cannabis gebruiken.

Chen, Wagner & Anthony (2002) (*) onderzochten in een algemene populatie in de Verenigde Staten (National Comorbidity Study) de relatie tussen de cumulatieve lifetime frequentie van cannabisgebruik en de fase van cannabisgebruik (nooit gebruikt, niet afhankelijke gebruikers en afhankelijke gebruikers) en majeure depressie (DSM-III-R) aan de hand van ‘discrete survival analysis’-methodologie. Uit de resultaten van het onderzoek blijkt dat de geaccumuleerde kansen doorheen de tijd op een majeure depressie covariëren met de frequentie en fase van cannabisgebruik; de geaccumuleerde kansen op een majeure depressie worden dus groter naarmate er meer frequent cannabis gebruikt wordt en naarmate de betrokkenheid in cannabisgebruik toeneemt. Op basis van deze ‘discrete time survival analysis’ werden tevens relatieve risicoschattingen gemaakt voor depressie waaruit blijkt dat cannabisgebruik geassocieerd is met een verhoogd risico op een majeure depressieve episode (niet afhankelijke gebruikers: RR=1.59; 95%BI = 1.39–1.82; afhankelijke gebruikers: RR=1.90, 95%BI = 1.38–2.61 in vergelijking met niet gebruikers).

Rey et al. (2002) (*) vonden in een normale Australische populatie van adolescenten tussen de leeftijd van 13 en 17 jaar dat adolescenten die geen cannabis gebruikten gedurende de laatste maand significant lager scoorden op depressieve symptomen (Centre for Epidemiologic Studies Depression, CES-D) in vergelijking met zij die gedurende de laatste maand wel cannabis gebruikten. Wanneer de depressiescores in kwartielen ingedeeld werden en de proportie cannabisgebruikers binnen deze kwartielen berekend werd, bleek er een graduele toename van het aantal cannabisgebruikers te zijn waarbij er meer cannabisgebruikers waren bij toename van zelfgerapporteerde depressieve stemming (mannen: AOR=1.60, 95%BI = 1.40–1.82; vrouwen: 1.65; 95%BI = 1.44–1.89; na correctie voor leeftijd bij initiatie).

Kelder et al. (2000) (*) splitsten studenten uit een minderheidsgroep (niet blank in de Verenigde Staten) op in quintielen op basis van hun score op een vragenlijst over depressie (DSM Scale for Depression, meet major depressive disorder volgens DSM-IV); vervolgens berekenden ze hoe de cannabisgebruikers verdeeld waren over deze quintielen. De resultaten toonden aan dat er een stapsgewijze toename was van het aantal cannabisgebruikers tussen het eerste (laagste frequentie depressieve symptomen) en vijfde quintiel (hoogste frequentie van depressieve symptomen). Bijvoorbeeld, studenten die tot het tweede quintiel van depressieve symptomen behoren, hebben 1.7 (95%BI=1.3–2.2) keer meer kans om cannabis te gebruiken dan studenten die tot het eerste quintiel behoren terwijl studenten van het vijfde quintiel 6.1 (95%BI=4.7–7.9) keer meer kans hebben om cannabis te gebruiken dan studenten die tot het eerste quintiel behoren. In het totaal hadden 42 % van de studenten die cannabis gebruikten symptomen die wijzen op een majeure depressie volgens DSM-IV.

Troisi et al. (1998) onderzochten de relatie tussen respectievelijk sporadisch cannabisgebruik, -misbruik en -afhankelijkheid (DSM-III-R) en depressie (Structured Clinical Interview for DSM-III-R–Patient version, SCID-P; Beck Depression Inventory (BDI)) bij Italiaanse mannen tijdens hun legerdienst (mannen die nog andere drugs dan cannabis gebruikten werden uitgesloten). Uit de resultaten blijkt dat personen met occasioneel cannabisgebruik, -afhankelijkheid en -misbruik significant verschillen qua prevalentie van As I stoornissen; met As I stoornissen worden hier bijna uitsluitend stemmingsstoornissen bedoeld zoals majeure depressie, dysthymia, aanpassingsstoornis met depressieve episode (slechts één patiënt had geen stemmingsstoornis, met name een paniekstoornis met agorafobie). Met name 24 % van de occasionele gebruikers, 41 % van de cannabismisbruikers en 69 % van de cannabisafhankelijken hadden een As I stoornis. Uit paarsgewijze vergelijking tussen respectievelijk occasionele gebruikers versus misbruikers en tussen misbruikers versus afhankelijken bleek dat er tussen de eerste twee groepen geen verschillen waren in termen van As I stoornis terwijl de misbruikers significant minder As I-stoornissen hadden in vergelijking met de afhankelijken.

In een studie van Angst (1996) werd de associatie tussen majeure depressieve episode (Major Depressive Episode (MDE)), recidiverende korte depressie (Recurrent Brief Depression) en andere psychiatrische stoornissen waaronder cannabisgebruik onderzocht bij een populatie van volwassenen uit Zürich die vier keer geïnterviewd werden in een tijdsperiode van tien jaar. Om een maximaal aantal gevallen (met een psychiatrische stoornis) te bekomen, werden twee derde van de personen uit de steekproef geselecteerd uit de personen in het totale databestand met een score boven percentiel 85 op de totaalscore van de Symptom Checklist –90 (SCL-90); het overige één derde van de steekproef werd random getrokken uit de rest van het databestand. Bij de analyses werd er gecorrigeerd voor deze onderrepresentatie van lage scoorders. De longitudinale associatie tussen wekelijks cannabisgebruik en majeure depressieve episode was 2.3 (95%BI = 1.4–3.8) terwijl er geen significante associatie was met de recidiverende korte depressie (OR=1.1, 95% .7–2.0). Niettegenstaande de auteurs het over longitudinale odds ratios hebben, is het niet duidelijk op welke tijdstippen de diagnoses gesteld werden.

In hun longitudinaal onderzoek bij kinderen uit een normale populatie in Nieuw Zeeland (Christchurch Health and Development Study) onderzochten Fergusson and Horwood (1997) (*) de relatie tussen vroeg cannabisgebruik (< 16 jaar) gemeten op 16-jarige leeftijd en majeure depressie (DSM-IV) gemeten op 18-jarige leeftijd. Op basis van een interview werden de deelnemers ingedeeld in drie groepen: (a) niet gebruikers, (b) milde gebruikers (minder dan 10 keer in het afgelopen jaar) en (c) zware gebruikers (meer dan 10 keer in het

afgelopen jaar). Uit de resultaten blijkt dat er, zonder aanpassing voor contaminerende variabelen, een significante associatie bestaat tussen cannabisgebruik en majeure depressie; bij de drie groepen waren er respectievelijk 17.4, 26.5 en 45.8 procent deelnemers met een majeure depressie op 16- en 18-jarige leeftijd. Ook in een meer recente studie (Fergusson, Horwood & Swain-Campbell, 2002) op basis van dezelfde databank (deelnemers werden nu langer gevolgd in de tijd) onderzochten deze auteurs opnieuw de relatie tussen cannabisgebruik (geen gebruik, 1-11 keer, 12-50 keer, 50+ keer) en majeure depressie (DSM-III-R op 15-jarige en 16-jarige leeftijd, Diagnostic Interview Schedule for Children, DSM-IV op 18-jarige en 21-jarige leeftijd, Composite International Diagnostic Interview, CIDI) en vonden dat er een significante associatie bestaat tussen jaarlijks cannabisgebruik en de af- of aanwezigheid van majeure depressie over de leeftijdsperiode van 14 tot 21 jaar.

Field et al. (2001) (*) vergeleken depressieve en niet-depressieve studenten (ingedeeld op basis van een hogere score dan de klinische grenswaarde ('cutoff') op de Center for Epidemiologic Studies Depression Scale) op een groot aantal variabelen die relevant zijn voor depressie. Uit uni-variate anova analyses bleken de depressieve studenten hoger te scoren op cannabisgebruik dan de niet depressieve studenten.

Kouri et al. (1995) vergeleken binnen een groep studenten de zware cannabisgebruikers (elke dag gebruik voor een periode langer dan twee jaar) met de occasionele gebruikers (nooit meer dan 10 keer per maand) in de Verenigde Staten (Boston) op een aantal variabelen waaronder demografische variabelen, psychiatrische symptomen en AS I en As II stoornissen (DSM-III-R). In de urine van de deelnemers werden geen sporen van andere drugs gevonden met uitzondering van één persoon die cocaïne gebruikte. Beide groepen bleken zeer sterk gelijkend te zijn in termen van socio-demografische variabelen (burgerlijke stand ouders, werk ouders, inkomen, religieuze oriëntatie, politieke oriëntatie). Op geen enkele van de schalen van de Rand Mental Health Inventory (inclusief de schaal voor depressie) werden er significante verschillen tussen beide groepen gevonden. In beide groepen kwamen er weinig As-I stoornissen (ondermeer bipolaire stoornis, majeure depressie, dysthyme stoornis of een restcategorie met andere stemmingsstoornissen) voor en beide groepen verschilden dan ook niet van elkaar. De enige verschillen die gevonden werden, hadden betrekking op het gebruik van andere drugs. Zware cannabisgebruikers rapporteerden veel meer ander drugsgebruik dan de occasionele cannabisgebruikers en scoorden significant hoger op de totale lifetime prevalentie voor misbruik of afhankelijkheid voor andere drugs. De helft van de occasionele cannabisgebruikers vermeldde echter ook reeds andere drugs geprobeerd te hebben (meestal hallucinogene paddestoelen). De auteurs besluiten dat occasionele en zware cannabisgebruikers zowel in termen van depressie als in termen van socio-demografische variabelen weinig van elkaar verschillen. Er kan wel opgemerkt worden dat er in deze studie, in tegenstelling met de grote epidemiologische studies die gebaseerd zijn op zeer grote steekproeven, slechts twee kleine steekproeven uit de normale populatie vergeleken werden. Bij dergelijke kleine steekproeven leidt het feit dat psychiatrische stoornissen in de populatie relatief zeldzaam zijn tot het gevaar dat stoornissen in beide groepen weinig of niet voorkomen; het is dan ook logisch dat beide groepen niet van elkaar verschillen in termen van psychopathologie.

Conclusie: Uit nagenoeg alle studies in de algemene populatie blijkt dat er een significante associatie bestaat tussen cannabisgebruik en majeure depressie en/of dysthyme stoornis. Er werd slechts één studie gevonden (Kouri et al., 1995) waarin geen relatie gevonden werd tussen cannabisgebruik en stemmingstoornissen. Rekening houdend met de methodologische beperkingen van deze studie kan er globaal

besloten worden dat er in de algemene populatie een significante associatie bestaat tussen cannabisgebruik en majeure depressie en/of dysthyme stoornis.

1.2. Co-morbiditeit van cannabisgebruik en stemmingsstoornissen in een klinische populatie

Alpert et al. (1994) verzamelden aan de hand van een gestructureerd interview informatie over de comorbiditeit van psychiatrische stoornissen (waaronder cannabisgebruik) gedurende de kindertijd bij een groep volwassen patiënten met een chronische of recidiverende uni-polaire depressie (bipolaire stoornissen en psychoses kwamen niet voor) die deze majeure depressie (Major Depressive Disorder (MDD), DSM-III-R) reeds ontwikkelden voor de leeftijd van 18 jaar. Aan de hand van dit gestructureerde interview was het tevens mogelijk te bepalen of de comorbide diagnose al dan niet voorafgaat in de tijd aan de diagnose van majeure depressie. Uit de resultaten blijkt dat 12.9 % van de patiënten met een depressie voor de leeftijd van 18 jaar gedurende de kindertijd of adolescentie tevens voldeden aan de diagnose voor cannabisgebruik (-misbruik of -afhankelijkheid, DSM-III-R). In de meerderheid van de gevallen volgde het cannabisgebruik op de eerste majeure depressieve episode; enkel in 2.6 % van de gevallen ging het cannabisgebruik vooraf in de tijd. Er kan wel opgemerkt worden dat het in deze studie gaat over retrospectief gerapporteerd cannabisgebruik tijdens de kindertijd en/of adolescentie bij volwassen patiënten (actueel cannabis- of drugsgebruik werden uitgesloten).

Miller et al. (1996) stelden vast dat binnen een populatie van alcohol- en drugsverslaafden 42.1 % van de mannen en 62.4 % van de vrouwen met cannabisafhankelijkheid eveneens voldeden aan de diagnose voor majeure depressie; vrouwelijke cannabisgebruikers vertonen meer majeure depressie (DSM-III-R) in vergelijking met mannelijke cannabisgebruikers. De proportie van personen met een diagnose van majeure depressie bleek groter te worden naarmate het tijdstip van het begin van cannabisgebruik vroeger was.

Winokur et al. (1998) volgden drie groepen met betrekking tot het voorkomen van stemmingsstoornissen en cannabisgebruik over een periode van 10 jaar. De eerste groep bestond uit patiënten met een lifetime uni-polaire stemmingstoornis terwijl de tweede groep bestond uit patiënten met een lifetime bipolaire I stemmingstoornis. Aan familieleden van de eerste graad van deze patiënten werd gevraagd om namen van kennissen op te geven die overeenkwamen qua leeftijd, geslacht en socio-economische status; op basis van deze personen werd een controlegroep samengesteld. Niettegenstaande deze studie niet specifiek over cannabis maar over alcohol- en drugsverslaving in het algemeen gaat, kunnen er toch een aantal resultaten met betrekking tot cannabisgebruik uit afgeleid worden. Zo blijkt uit de resultaten dat de uni-polaire en de bipolaire patiënten respectievelijk 2.3 (OR=2.3, 95%BI = 1.4) en 3.1 (OR = 3.1; 95%BI = 1.85–4.9) keer meer kans hebben op cannabisgebruik in vergelijking met de controlegroep.

Conclusie: Uit de klinische studies blijkt globaal dat er een significante associatie bestaat tussen cannabisgebruik en stemmingsstoornissen.

Algemene conclusie: Uit nagenoeg alle studies, zowel in de algemene populatie als in klinische populaties, blijkt dat er een significante associatie bestaat tussen cannabisgebruik en stemmingstoornissen. De vraag die zich nu stelt, is hoe deze associatie verklaard kan worden. Deze vraag zal behandeld worden in de volgende drie secties.

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.
- Angst, J. (1996). Comorbidity of mood disorders: A longitudinal prospective study. *British Journal of Psychiatry, 168*, 31–37.
- Berkson, J. (1946). Limitations of the application of fourfold table analysis to hospital data. *Biometrics Bulletin, 2*, 47–53.
- Caron, C., & Rutter, M. (1991). Comorbidity in child psychopathology: Concepts, issues and research strategies. *Journal of Child Psychopathology and Psychiatry, 32*, 1063–1080.
- 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.
- 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.
- Galbaud Du Fort, G., Newman, S., & Bland, R. (1993). Psychiatric comorbidity and treatment seekings: Sources of selection bias in the study of clinical populations. *Journal of Nervous and Mental Disease, 181*, 464–474.
- 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.
- Kouri, E., Pope, H.G., Yurgelun-Todd, D., & Gruber, S. (1995). Attributes of heavy versus occasional marijuana smokers in a college population. *Biological Psychiatry, 38*, 475–481.
- Miller, N.S., Klamen, D., Hoffman, N.G., & Flaherty, J.A. (1996). Prevalence of depression and alcohol and other drug dependence in addictions treatment populations. *Journal of Psychoactive Drugs, 28*, 111–123.

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.

Troisi, A., Pasini, A., Saracco, M., & Spalletta, G. (1998). Psychiatric symptoms in male cannabis users not using other illicit drugs. *Addiction*, 93, 487-492.

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.

2. Cannabisgebruik als risicofactor voor het ontwikkelen van stemmingstoornissen: Longitudinale, prospectieve studies (zie Tabel 4 in bijlage 1)

In de literatuur werden vier longitudinale, prospectieve studies gevonden om de hypothese te onderzoeken dat cannabisgebruik stemmingstoornissen veroorzaakt (bij mensen die reeds een zekere kwetsbaarheid hebben voor deze stoornissen). De inclusiecriteria voor deze studies zijn analoog als deze bij de psychotische stoornissen:

- (1) Bij aanvang van de studie moet er een groep cannabisgebruikers en een groep niet cannabisgebruikers zijn die beiden géén stemmingsstoornis hebben.
- (2) Beide groepen moeten in de tijd gevolgd worden (temporeel aspect) om vast te stellen of ze een stemmingsstoornis ontwikkelen.
- (3) Dit moet resulteren in informatie over vier groepen:
 - niet cannabisgebruikers met stemmingstoornis
 - niet cannabisgebruikers zonder stemmingstoornis
 - cannabisgebruikers met stemmingsstoornis
 - cannabisgebruikers zonder stemmingsstoornis.

Gezien er informatie nodig is over deze vier groepen kan dit soort onderzoek enkel in een algemene populatie uitgevoerd worden.

Arseneault et al. (2002) deden in hun longitudinale prospectieve studie met metingen op 11-, 15-, 18- en 26-jarige leeftijd in een normale populatie in Nieuw Zeeland, naast onderzoek over psychose, ook onderzoek naar de relatie tussen cannabisgebruik en depressieve stoornissen. Zoals vermeld bij de bespreking van deze studie in Deel I werd een representatieve steekproef uit de algemene populatie opgedeeld in drie groepen: (a) een controlegroep die (65.1 %) zei ‘nooit’ of ‘een of twee keer’ cannabis gebruikt te hebben op 15 en 18-jarige leeftijd. (b) Cannabisgebruikers (Groep 18) (31.1 %) die zeiden op hun 18^e (maar niet op hun 15^e) drie of meer keer cannabis gebruikt te hebben en (c) cannabisgebruikers (Groep 15) (3.8%) die zeiden op hun 15^e (en bijgevolg ook op hun 18^e) drie of meer keer cannabis gebruikt te hebben. Meervoudige regressie met depressieve symptomen op 26-jarige leeftijd als criterium toont aan dat de cannabisgebruikers uit de Groep 18

maar niet uit de Groep 15 meer depressieve symptomen vertonen in vergelijking met de controlegroep. Na correctie voor sociale status, geslacht en het gebruik van andere drugs verdwijnt dit effect echter ook in de Groep 18. Logistische regressie met een depressieve stoornis als criterium toont aan dat zij die cannabis gebruikten op 18-jarige leeftijd (Groep 18) in vergelijking met de controlegroep 1.59 (AOR=1.59, 95%BI = 1.01–2.49) keer meer kans hebben om een depressieve stoornis te ontwikkelen na aanpassing voor Socio-Economische Status (SES), geslacht en ander drugsgebruik; voor de Groep 15 werd er geen verhoogd risico gevonden.

De auteurs besluiten dat cannabisgebruik in slechts zeer geringe mate de kans op een depressieve stoornis doet toenemen en met name enkel bij cannabisgebruik op latere leeftijd.

In een Amerikaanse prospectieve studie in een normale populatie (Bovasso, 2001) werden de deelnemers aan de Epidemiologic Catchment Area Study in Baltimore (opgezet in 1980) opnieuw bevestigd tussen 1996 en 1998. Uit de resultaten van dit onderzoek blijkt dat cannabisgebruikers (bij aanvang studie: Diagnostic Interview Schedule, DIS, DSM-III; indicator bij follow-up) 4 keer meer kans (OR=4.49; 95%BI = 1.51–13.26) hebben op het ontwikkelen van depressieve symptomen (bij aanvang studie: DIS, aantal depressieve symptomen DSM-III; indicator bij follow-up) in vergelijking met niet cannabisgebruikers na correctie voor contaminerende variabelen (leeftijd, geslacht, ras, burgerlijke stand, anti-sociale symptomen, hoogste opleidingsniveau bij aanvang van de studie, stressvolle gebeurtenissen, symptomen van andere syndromen, behandeling voor mentale gezondheidsproblemen en zes chronische ziekten en indicators voor vijf vormen van drugsgebruik.) Omgekeerd blijkt dat mensen met een depressie geen grotere kans hebben op cannabisgebruik bij follow-up dan personen zonder een depressie en dit zowel met als zonder correctie voor contaminerende variabelen. In een post hoc analyse onderzocht de auteur verder of cannabisgebruik bepaalde symptomen van depressie kon voorspellen. Uit deze analyses blijkt dat enkel zelfmoordgedachten en anhedonie voorspeld kunnen worden op basis van cannabisgebruik bij aanvang van de studie. Het voorkomen van zelfmoordgedachten was vier keer groter (AOR=4.55; 95%BI = 1.37–15.12) bij cannabisgebruikers in vergelijking met niet gebruikers (na correctie voor geslacht, leeftijd en ras; de andere covariaten waren niet significant); ook de kans op anhedonie was vier keer groter (AOR=4.32; 95%BI = 1.32–14.16) bij cannabisgebruik in vergelijking met niet gebruikers (na correctie voor leeftijd en anti-sociale symptomen; andere covariaten waren niet significant). Dit laatste zou eventueel kunnen wijzen op een amotivationeel syndroom; de auteurs wijzen er echter op dat het niet duidelijk is in welke mate dergelijk syndroom een impact heeft op schoolse of professionele activiteiten.

Niettegenstaande deze bevindingen is de auteur erg voorzichtig in zijn conclusies en waarschuwt hij ervoor dat contaminerende variabelen, die niet gemeten werden in het onderzoek, mogelijkerwijs de relatie kunnen verklaren.

In een prospectief onderzoek van Brook, Cohen en Brook (1998) werden in een normale populatie (New York, VS) psychiatrische diagnose en (ondermeer) cannabisgebruik (Diagnostic Interview Schedule for Children, Version 1, DSM-III-R en 7-puntenschaal op vragenlijst; opgedeeld in vier categorieën: niet, licht, matig, sterk) onderzocht op drie tijdstippen over negen jaar tussen 1975 en 1992. Cross-sectionele analyses op alle tijdstippen (1975, 1983, 1986, 1992) gaven aan dat er globaal genomen, wanneer niet gecontroleerd werd voor contaminerende variabelen, een lineaire trend was, voor zowel mannen als vrouwen, tussen de mate van cannabisgebruik en het voorkomen van de diagnose majeure depressie en dysthyme stoornis (major depressive

disorder en dysthymia; DISC, DSM-III-R). In tegenstelling tot tabaksgebruik en het gebruik van andere stimulerende drugs was cannabisgebruik niet geassocieerd met een verhoogde kans op majeure depressie en dysthyme stoornis in de volwassenheid (AOR=1.13; 95%BI = .95–1.34) na correctie voor leeftijd, geslacht en een beperkt aantal psychiatrische stoornissen in de adolescentie. Omgekeerd werd er tevens vastgesteld dat er *geen* prospectieve evidentie is dat psychopathologie in de adolescentie geassocieerd is met een verhoogde kans op drugsgebruik (inclusief cannabisgebruik) in de volwassenheid (hierbij werd gecontroleerd voor leeftijd, geslacht en drugsgebruik in de adolescentie).

Op basis van deze studie kan besloten worden dat cannabisgebruik niet prospectief geassocieerd is met depressie. De auteurs besluiten ook dat er geen evidentie is dat psychiatrische stoornissen voorafgaan aan drugsgebruik. De zelfmedicatiehypothese dat mensen met een depressieve stoornis drugs gaan gebruiken om hun symptomen te verlichten wordt hier dus tegengesproken.

In een prospectief onderzoek van Patton et al. (2002) in Australië (Victoria) werden 14- tot 15-jarige studenten gedurende 7 jaar gevolgd om na te gaan of cannabisgebruik tijdens de adolescentie (metingen in 1992, 1993, 1994, 1995) leidde tot een hogere mate van een gemengde toestand van angst en depressie op 20- of 21-jarige leeftijd in de jongvolwassenheid (1998). Het gaat in deze studie dus niet zuiver om depressie maar om wat de auteurs beschrijven als een gemengde toestand van angst en depressie die een lagere drempel heeft dan majeure depressie of een angststoornis volgens DSM maar die toch nog voldoende groot is om behandeling zinvol te maken (score > 12 op symptomen Clinical Interview Schedule Revised, CIS-R). De kans op het rapporteren van depressie en angst nam toe naarmate het cannabisgebruik groter was maar er was een significante interactie met geslacht. Enkel bij meisjes resulteerde wekelijks of meer frequent cannabisgebruik gedurende de adolescentie in een verdubbeling (AOR=1.9; 95%BI = 1.1–3.3) van de kans op depressie of angst in de jonge volwassenheid na aanpassing voor vroegere depressie en angst, alcoholgebruik, antisociaal gedrag, scheiding van ouders en opleiding ouders. Vrouwen die het voorbije jaar dagelijks cannabis gebruikten hebben 5 keer meer kans (AOR = 5.6; 95%BI = 2.6–12) om een depressieve of angsttoestand te rapporteren na correctie voor contaminerende variabelen zoals scheiding van de ouders, opleiding van ouders, actueel tabaksgebruik, frequentie van drinken en het gebruik van andere drugs. Deze laatste resultaten kunnen echter niet meer als een echte prospectieve studie gezien worden gezien dit enkel op de laatste meting gebaseerd is. Omgekeerd was depressie en/of angst in de adolescentie niet geassocieerd met een verhoogde kans op dagelijks of wekelijks cannabisgebruik in de jongvolwassenheid.

De auteurs besluiten dat frequent cannabisgebruik in de adolescentie bij vrouwen de kans verhoogt op het optreden van een gemengde toestand van depressie/angst in de volwassenheid; dit risico blijft bestaan na correctie voor contaminerende variabelen. Gezien depressie en angst, noch bij mannen, noch bij vrouwen cannabisgebruik voorspelt, lijkt de zelfmedicatiehypothese volgens deze auteurs weinig plausibel.

Conclusie: De resultaten van deze studies zijn niet eenvoudig te interpreteren. In de studie van Bovasso et al. (2001) wordt er een significante associatie gevonden na correctie voor contaminerende variabelen. In de studie van Arseneault et al. (2002) wordt er enkel een associatie gevonden bij de depressieve stoornissen en niet voor depressieve symptomen en dan nog alleen bij de groep die cannabis begon te gebruiken voor 18 jaar maar niet voor 15 jaar. In de studie van Patton et al. (2002) wordt er enkel een significante associatie gevonden

bij vrouwen maar niet bij mannen terwijl er in de studie van Brook, Cohen en Brook (1998) geen verband gevonden wordt. In een poging wat inzicht te verwerven in deze resultaten worden een aantal kenmerken van de besproken studies samengevat in Tabel 3. In deze tabel wordt voor elke studie aangegeven hoe de kernconcepten –cannabisgebruik en stemmingsstoornissen (meestal majeure depressie en/of dysthyme stoornis)– gemeten werden; daarnaast wordt tevens beschreven welke contaminerende variabelen de associatie verklaren (in het geval er geen significante associatie is na correctie voor contaminerende variabelen) of niet verklaren (in het geval er wel een associatie gevonden wordt). Uit deze tabel blijkt dat de kernconcepten in de verschillende studies op uiteenlopende wijze gemeten werden. Zo gaat het bijvoorbeeld in de studie van Patton et al. (2002) niet zuiver over depressie maar over een gemengde toestand van depressie en angst. Om die reden spitsen we onze aandacht verder toe op de andere drie studies. Uit verdere analyse van de kenmerken van de studies blijft het echter onduidelijk waarom een aantal contaminerende variabelen de associatie in de ene studie wel en in de andere studie niet kunnen verklaren. Zo verklaren variabelen als geslacht, socio-economische status en gebruik van andere drugs in de studie van Arseneault et al. (2002) de significante associatie tussen cannabisgebruik en depressieve stoornissen wel terwijl dezelfde variabelen dit niet doen in de studie van Bovasso et al. (2001). De verschillen in de wijze waarop de kernconcepten gemeten werden, spelen hier misschien een rol. Zo wordt cannabisgebruik bij Arseneault et al. (2002) gedefinieerd als meer dan drie keer gebruikt hebben in je leven terwijl het bij Bovasso et al. (2001) gaat over cannabismisbruik of -afhankelijkheid volgens DSM-III; de cannabisgebruikers in de studie van Bovasso et al. (2001) gebruikten misschien meer en frequenter cannabis waardoor de associatie met depressie mogelijksterker is en moeilijker kan verklaard worden door contaminerende variabelen. Verder onderzoek naar de prospectieve relatie tussen cannabisgebruik en depressie is echter aangewezen.

Tabel 3

Cannabisgebruik als risicofactor voor het ontwikkelen van stemmingstoornissen: Studiekenmerken

Studie	Cannabisgebruik	Stemmingstoornis	Contaminerende variabelen die de associatie verklaren	Contaminerende variabelen die de associatie niet verklaren
Arseneault et al. (2002)	gestandaardiseerd interview, DSM-IV niet gebruikers=minder dan drie keer lifetime gebruikers=meer dan 2 keer voor leeftijd resp. 15 en 18 jaar	gestandaardiseerd interview, DSM-IV	-depressieve symptomen: geen verband na correctie voor socio-economische status en geslacht -depressieve stoornis: geen verband bij gebruikers voor leeftijd 15 jaar	-depressieve stoornis: verband in Groep 18 (gebruik voor leeftijd 18 jaar maar niet voor 15 jaar) na correctie voor socio-economische status en leeftijd
Bovasso et al. (2001)	Diagnostic Interview Schedule (DIS); misbruik, afhankelijkheid DSM-III bij aanvang van de studie Indicator m.b.t. het optreden van acht aan cannabis gerelateerde problemen op basis DSM-III bij follow-up	DIS, DSM-III en DSM-III-R bij aanvang van de studie Indicator m.b.t. het optreden van acht symptomen van depressie (symptomen moeten lifetime ongeveer elk dag optreden gedurende 14 dagen) bij follow-up. Het gaat eerder om subklinische depressie		niet duidelijk of er enkel gecontroleerd werd voor socio-demografische variabelen of ook voor stressvolle gebeurtenissen (bv. echtscheiding ouders), zes chronische ziekten (bv. hypertensie, diabetes), indicator die aangeeft of er ooit een behandeling was voor een psychiatrische stoornis, aantal symptomen van zeven psychiatrische stoornissen bij aanvang van de studie en vijf vormen van ander drugsgebruik
Brook, Cohen & Brook (1998)	Diagnostic Interview Schedule for Children Version 1 (DISC) en cannabisgebruik via vragenlijst: 7-puntenschaal (0=geen gebruik, 6=dagelijks gebruik)	DISC; DSM-III-R; formele criteria worden aangevuld met score van 1sd boven gemiddelde op syndroom-specifieke symptomen en impairment measurement.	geen associatie na correctie voor leeftijd en geslacht	
Patton et al. (2002)	freq in voorbije 6 maand bij aanvang van de studie freq in voorbije 12 maand bij follow-up -nooit gebruikt -minder dan wekelijks -minstens wekelijks gebruik -dagelijks gebruik	Revised Clinical Interview Schedule (CIS- R) (afname via computer): score > 12; dit is een gemengde toestand van angst en depressie. Dit is minder ernstig dan majeure depressie of angststoornis maar voldoende ernstig zodat behandeling nog relevant is. Het gaat niet strikt over stemmingstoornissen maar over een subklinische, gemengde toestand van angst en depressie	geen significante associatie bij mannen na correctie voor depressie in adolescentie, alcohol- en tabaksgebruik, gebruik van andere illegale drugs, anti-sociaal gedrag, scheiding van ouders, opleiding ouders	significante associatie bij vrouwen na correctie voor depressie in adolescentie, alcohol- en tabaksgebruik, gebruik van andere illegale drugs, anti-sociaal gedrag, scheiding van ouders, opleiding ouders

Referenties

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.

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.

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.

3. De zelfmedicatiehypothese

In het algemeen werd er bijzonder weinig systematisch onderzoek gedaan naar de rol van cannabisgebruik als vorm van zelfmedicatie bij depressieve stoornissen. Om die reden worden hier geen formele inclusie- en exclusiecriteria gebruikt. Uit een beperkt aantal studies die eigenlijk niet primair over deze hypothese gaan, kon indirect wat evidentie afgeleid worden over de prospectieve relatie tussen depressieve stoornissen en cannabisgebruik. Bij deze studies wordt er dus vanuit gegaan dat patiënten met een depressieve stoornis cannabis gebruiken op specifiek de symptomen van hun depressie te behandelen.

Bardone et al. (1998) stelden vast, op basis van de gegevens uit de Dunedin studie in Nieuw Zeeland (cfr. Arseneault et al., 2002), dat majeure depressie of dysthyme stoornis (DSM-III-R) bij meisjes (geen jongens opgenomen in de steekproef) op 15-jarige leeftijd wel meer tabaksgebruik maar niet meer drugsgebruik voorspelt (alcohol en/of cannabis) op 21-jarige leeftijd (resp. AOR=1.1; AOR=1.0 waarbij gecontroleerd werd voor talrijke contaminerende variabelen).

In een andere studie, gebaseerd op dezelfde databank (Henry et al., 1993), werd de relatie tussen gedragsstoornis ('conduct disorder'), depressieve symptomen (DSM-III) en cannabisgebruik onderzocht op 11- en 15-jarige leeftijd. Bij de meisjes werd er geen verband gevonden tussen lidmaatschap van de depressieve groep (op basis van een grenswaarde ('cutoff score')) op 11-jarige leeftijd en cannabisgebruik (en ook het snuiven van lijn) op 15-jarige leeftijd; bij de jongens werd er aanvankelijk wel een relatie gevonden maar deze verdween nadat er gecorrigeerd werd voor lidmaatschap van de gedragsstoornisgroep (op basis van een grenswaarde ('cutoff score')).

Nog steeds op basis van dezelfde databank onderzochten McGee et al. (2000) de relatie tussen cannabisgebruik en angststoornissen en depressieve stoornissen (DSM-III) op 15-jarige, 18-jarige en 21-jarige leeftijd. Cannabisgebruik op 18-jarige leeftijd werd voorspeld door geslacht (mannen meer kans), cannabisgebruik op 15-jarige leeftijd en een mentale stoornis in het algemeen, tabaksgebruik, alcoholgebruik en een slechte gehechtheid met de ouders op 15-jarige leeftijd. Uit verder analyses met betrekking tot het type van mentale stoornis bleek angst of depressie geen cannabisgebruik te voorspellen. Cannabisgebruik op 21-jarige

leeftijd was sterk gerelateerd aan het roken van tabak, alcoholgebruik en geslacht (mannen meer kans). McGee et al. (2000) besluiten dat cannabisgebruik niet duidelijk geassocieerd is met een angststoornis en/of een depressieve stoornis en dat cannabisgebruik waarschijnlijk niet als een vorm van zelfmedicatie dient voor depressieve of angstige personen.

Kandel en Davies (1986) onderzochten als onderdeel van een veel grotere studie de relatie tussen depressieve symptomen (6 items, Symptom Checklist 90 (SCL-90), geen DSM diagnoses beschikbaar) en cannabisgebruik in een prospectief onderzoek over 10 jaar bij studenten uit de Verenigde Staten. Er was een lichte, doch niet significante tendens bij depressieve mannen (op basis van een grenswaarde ('cutoff score')) om het laatste jaar vier of meer keer cannabis gebruikt te hebben. Globaal genomen voorspelde depressie echter geen cannabisgebruik. Deze resultaten bieden dus geen evidentie voor de zelfmedicatiehypothese.

Uit de prospectieve studies van Patton et al. (2002), Bovasso (2001), Brook, Cohen en Brook (1998), die besproken werden in de vorige sectie, bleek ook dat er geen evidentie gevonden werd voor een prospectieve relatie tussen depressieve symptomen, majeure depressie en/of dysthyme stoornis en cannabisgebruik.

Bij een groep langdurige (94 % meer dan twee maal per week en 60 % dagelijks gebruik tijdens de afgelopen 10 jaar) cannabisgebruikers uit de normale populatie in Australië vonden Reilly et al. (1998) dat depressie, gebrek aan motivatie en gebrek aan energie tot de meest gerapporteerde negatieve effecten van cannabisgebruik behoorden. Ook Lex et al. (1989) vonden dat zware cannabisgebruikers een meer negatieve en een minder positieve stemming rapporteerden in vergelijking met lichte cannabisgebruikers.

In tegenstelling met de voorgaande onderzoeken vond Alpert et al. (1994) dat de meerderheid van de patiënten met een stemmingsstoornis in de steekproef retrospectief rapporteerden dat hun cannabisgebruik gestart was na het optreden van de eerste majeure depressieve episode. Waar het in de vorige studies echter om prospectief, longitudinaal onderzoek gaat, gaat het hier over een steekproef van volwassen personen in een klinische populatie die retrospectief moeten rapporteren over het samen optreden van cannabisgebruik en majeure depressie tijdens de kindertijd. Aan deze studie hoeft dus geen groot belang gehecht te worden omdat ze, in tegenstelling tot de andere studies, cross-sectioneel van aard is en beroep doet op retrospectieve rapportering over de temporele relatie tussen cannabisgebruik en majeure depressie.

Conclusie: In nagenoeg geen enkele van de voorgaande studies wordt evidentie gevonden dat personen met depressieve symptomen, een majeure depressie of een dysthyme stoornis meer kans hebben op cannabisgebruik op latere leeftijd. Op basis van deze gegevens lijkt het dus weinig waarschijnlijk dat depressieve symptomen, majeure depressie of dysthyme stoornis leiden tot cannabisgebruik als vorm van zelfmedicatie voor depressieve symptomen. Er dient wel opgemerkt te worden dat deze hypothese weinig systematisch onderzocht werd en dat de vermelde studies niet primair als doel hadden deze hypothese te onderzoeken.

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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Kandel, D.B., & Davies, M. (1986). Adult sequelae of adolescent depressive symptoms. *Archives of General Psychiatry, 43*, 255-262.
- Lex, B.W., Griffin, M.L., Mello, N.K., & Mendelson, J.H. (1989). Alcohol, marijuana, and mood states in young women. *International Journal of Addiction, 1989*, 405–424.
- 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.
- 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.
- Reilly, D., Didcott, P., Swift, W., & Hall, W. (1998). Long-term cannabis use: Characteristics of users in an Australian rural area. *Addiction, 93*, 837–846.

4. Onderzoek met betrekking tot een derde, gemeenschappelijke factor aan de basis van cannabisgebruik en stemmingsstoornissen (Zie Tabel 3 in Bijlage 1)

Het onderzoek naar de rol van contaminerende variabelen in het verklaren van de associatie tussen cannabisgebruik en stemmingsstoornissen is niet eenvoudig. Enerzijds moet men kennis hebben van een aantal risico- of beschermingsfactoren die geassocieerd zijn met cannabisgebruik en anderzijds moet men kennis hebben van een aantal risico- of beschermingsfactoren die geassocieerd zijn met stemmingstoornissen. Op basis van de kennis van beiden kan er vervolgens onderzocht worden of bepaalde, gemeenschappelijke factoren de associatie tussen beiden kunnen verklaren. Dit blijkt echter een bijzonder moeilijke opdracht te zijn waarbij talrijke

problemen opduiken. Niettegenstaande er reeds heel wat onderzoek gedaan is naar factoren die mogelijks geassocieerd zijn met cannabisgebruik, -misbruik of -afhankelijkheid werd er tot nu toe geen enkele factor of groep van factoren ontdekt die systematisch en op een duidelijke wijze geassocieerd is met cannabisgebruik (von Sidow et al., 2002). Dit heeft tot gevolg dat er tot op heden geen enkele consensus bestaat met betrekking tot een adequate typologie om kwetsbaarheids- en beschermingsfactoren voor cannabisgebruik in te delen (Höfler et al., 1999, von Sidow et al., 2002). De verschillende studies lopen dan ook erg uiteen met betrekking tot het aantal en het soort contaminerende variabelen dat in rekening gebracht wordt. Daarnaast bestaat er weinig of geen consensus in de definiëring van cannabisgebruik (bv., licht gebruik, herhaald gebruik, zwaar gebruik, misbruik, afhankelijkheid) zoals al bleek uit Sectie 2. In een aantal studies worden personen opgedeeld in twee categorieën (gebruikers versus niet gebruikers) terwijl er in andere studies een opdeling gebeurt op basis van meerdere categorieën. Bovendien lijken auteurs vaak een opdeling te kiezen in functie van de statistische analyses die ze willen uitvoeren; de indeling in termen van cannabisgebruik gebeurt hierbij op zo'n manier dat de deelnemers gelijkmatig verdeeld zijn over de verschillende cellen van het design. In sommige studies heeft men het bijvoorbeeld over '0 keer', '1-5 keer', '6-10 keer' en '> 10 keer' terwijl de opdeling in een andere studie '1-10 keer', '10-50 keer' en '> 50 keer' is. Dit heeft tot gevolg dat dezelfde begrippen of concepten een verschillende betekenis hebben in verschillende studies. In een studie waarin de meeste deelnemers geen cannabis gebruiken, betekent 'niet gebruik' dat iemand daadwerkelijk nog nooit cannabis gebruikt heeft terwijl 'niet gebruik' in een studie met veel gebruikers betekent dat iemand 'minder dan vijf keer' cannabis heeft gebruikt. Bovendien kan 'gebruik' betrekking hebben op de laatste week, de laatste maand, het laatste jaar of lifetime gebruik. Bij het operationaliseren van stemmingsstoornissen doen zich bovendien gelijkaardige problemen voor. Bij de bespreking van de studies zullen we bijzondere aandacht hebben voor de wijze waarop cannabisgebruik en stemmingsstoornissen geoperationaliseerd werden en voor het aantal en soort contaminerende variabelen dat in rekening gebracht werd; deze studiekenmerken worden weergegeven in een samenvattende tabel bij de conclusie (zie Tabel 4).

In deze sectie worden acht studies besproken die toelaten uitspraken te doen over de rol van contaminerende variabelen in het verklaren van de associatie tussen cannabisgebruik en depressieve symptomen, majeure depressie of dysthyme stoornis. In deze context willen we wel opmerken dat een aantal studies niet opgezet werden met als primair doel om deze vraagstelling te beantwoorden; enige voorzichtigheid bij de interpretatie van de resultaten is dus geboden.

Degenhardt, Hall and Lynskey (2001) onderzochten de 12-maand co-morbiditeit van cannabisgebruik, -misbruik, -afhankelijkheid en majeure depressie, dysthyme stoornis en bipolaire I en II stoornissen (DSM-IV) in een algemene populatie op basis van data van de Australian National Survey of Mental Health and Well-Being (NSMHWB). Cannabisgebruik werd ingedeeld in vier niveaus: geen gebruik (minder dan 5 keer gebruikt in afgelopen 12 maand), gebruik (meer dan 5 keer in afgelopen 12 maand maar geen DSM-IV misbruik of afhankelijkheid), DSM-IV misbruik en DSM-IV afhankelijkheid. Uit de resultaten blijkt dat er een significante associatie bestaat tussen cannabisgebruik en majeure depressie, dysthyme stoornis of bipolaire stoornissen (gegroepeerd als affectieve stoornissen) (cfr. Sectie 1). Nadat dit vastgesteld werd, voerden de auteurs een serie van meervoudige logistische regressiemodellen uit waarbij contaminerende variabelen in drie blokken in de

analyse opgenomen werden: ten eerste de socio-demografische variabelen (geslacht, leeftijd, opleiding, burgerlijke stand en werk(loosheid)), ten tweede, het gebruik van andere drugs (in het afgelopen jaar meer dan 5 keer illegale stimulantia, sedativa of opiaten gebruikt hebben, extramedicinaal gebruik van voorgeschreven stimulantia, sedativa of opiaten, DSM-IV alcoholafhankelijkheid of -misbruik en dagelijks roken van nicotine) en ten derde, de neuroticisme score op de Eysenck Personality Questionnaire. Uit deze analyses blijkt dat socio-demografische variabelen de relatie tussen cannabisgebruik en de vermelde affectieve stoornissen niet kunnen verklaren; na controle voor het gebruik van andere drugs en neuroticisme bleek echter dat er geen enkele significante associatie meer bestond tussen om het even welk niveau van cannabisgebruik (gebruik, misbruik, afhankelijkheid) en majeure depressie, dysthyme stoornis en bipolaire stoornis.

De auteurs besluiten dat hun bevindingen geen steun bieden voor een causale relatie tussen cannabisgebruik en affectieve stoornissen; in tegendeel, de significante associatie tussen cannabisgebruik en majeure depressie, dysthyme stoornis of bipolaire stoornis lijkt verklaard te kunnen worden door het feit dat cannabisgebruikers gemakkelijker voldoen aan de criteria voor het gebruik van andere drugs en hoger scoren op neuroticisme. De auteurs wijzen er wel op dat deze resultaten niet uitsluiten dat er een indirecte relatie is tussen cannabisgebruik en affectieve stoornissen. Het zou bijvoorbeeld kunnen dat cannabisgebruikers sneller overschakelen op het gebruik van andere drugs die op hun beurt de kans verhogen op het ontwikkelen van een majeure depressie. Deze laatste hypothese kan op basis van deze data echter niet onderzocht worden.

Chen, Wagner & Anthony (2002) onderzochten in een algemene populatie in de Verenigde Staten (National Comorbidity Study) de relatie tussen de cumulatieve lifetime frequentie van cannabisgebruik (“nooit gebruikt”, “1-5 keer”, “6-99 keer”, “meer dan 100 keer”), de fase van cannabisgebruik (nooit gebruikt, niet afhankelijke gebruikers en afhankelijke gebruikers, DSM-III-R, gemeten via de University of Michigan-Composite International Diagnostic Interview (UM-CIDI)) en majeure depressie (DSM-III-R, UM-CIDI) aan de hand van ‘discrete survival analysis’-methodologie. Dit laatste gebeurde op basis van informatie over de zelfgerapporteerde leeftijd bij het begin van cannabisgebruik en de eerste episode van de majeure depressie. Op die manier werd nagegaan in welke mate het risico op een eerste episode van majeure depressie afhangt van (a) de frequentie van cannabisgebruik en (b) de fase van het gebruik; in beide gevallen wordt er gecorrigeerd voor zowel vaste tijdseffect (bv. geslacht, geboortecohort) als dynamische tijdseffect (bv. dagelijks nicotinegebruik, alcoholafhankelijkheid) contaminerende variabelen. Met vaste tijdseffect contaminerende variabelen worden variabelen bedoeld die niet kunnen veranderen doorheen de tijd zoals geslacht en geboortecohort; met dynamische tijdseffect contaminerende variabelen worden variabelen bedoeld die wel kunnen variëren doorheen de tijd zoals leeftijd bij eerste tabaksgebruik, dagelijks tabaksgebruik en leeftijd bij alcoholafhankelijkheid. Er dient wel opgemerkt te worden dat deelnemers die dezelfde leeftijd hadden bij het begin van cannabisgebruik en majeure depressie uitgesloten werden uit de analyse; het onderzoek gaat ook enkel over deelnemers die jonger dan 45 jaar waren. De discrete tijdseenheden worden gedefinieerd als jaren van geboorte tot het jaar van het begin van de majeure depressie voor de depressieven en het aantal jaren van geboorte tot aan de leeftijd bij het laatste interview voor de niet depressieven. Bij dergelijke analyse wordt in functie van toenemende leeftijd de geaccumuleerde kans op een majeure depressieve episode berekend. Dergelijke analysetechniek kan de indruk wekken dat ze toelaat om causale uitspraken te doen. Er dient echter opgemerkt te worden dat de data cross-

sectioneel (en niet prospectief) verzameld werden waarbij de deelnemers retrospectief rapporteren over de leeftijd van het begin van cannabisgebruik en majeure depressie; dergelijke rapporteringen kunnen beïnvloed worden door vervormingen van het geheugen zoals de auteurs ook zelf erkennen.

Uit de resultaten van het onderzoek blijkt dat de geaccumuleerde kansen op een majeure depressieve episode groter worden naarmate er meer frequent cannabis gebruikt wordt en naarmate de betrokkenheid in cannabisgebruik toeneemt (cfr. Sectie 1). Uit deze analyses blijkt echter dat tabaksgebruik en alcoholgebruik ook geassocieerd zijn met een verhoogde kans op een majeure depressieve episode. Het was echter onmogelijk om subgroepen te maken op basis van dagelijks tabaksgebruik en de mate van cannabisgebruik (geen gebruik, niet afhankelijke gebruikers, afhankelijkheid) omdat het aantal afhankelijke cannabisgebruikers die niet dagelijks tabak gebruiken, na een noodzakelijke stratificatie op basis van geslacht, te klein was. Vervolgens werden er analyses uitgevoerd waarbij gestratificeerd werd op basis van geslacht. Uit de analyses waarin gecorrigeerd werd voor geslacht, dagelijks tabaksgebruik, alcoholafhankelijkheid en geboortecohort blijkt dat mannen die cannabis gebruiken, of ze nu tabak roken of niet, respectievelijk 1.61 en 1.56 keer (ARR=1.61, 95%BI=1.14–2.27; ARR=1.56, 95%BI=1.10–2.22) meer risico lopen op majeure depressie in vergelijking met niet tabaksrokende, niet cannabisgebruikende mannen. Voor de vrouwen geldt echter dat niet tabaksrokende, niet cannabisgebruikende vrouwen reeds 1.5 (ARR=1.50, 95%BI =1.16–1.94) meer risico lopen op het ontwikkelen van een majeure depressieve episode in vergelijking met niet dagelijks tabaksrokende, niet cannabisgebruikende mannen. Het is dan ook niet verwonderlijk dat er ook een verhoogd risico vastgesteld wordt bij vrouwen die wel tabak en/of cannabis gebruiken (ARR=2.13, 95%BI=1.50–3.04 voor niet dagelijks tabaksgebruikende, niet afhankelijke cannabisrokende vrouwen; ARR=2.62, 95%BI=2.62, 95%BI=1.93–3.55 voor dagelijks tabakrokende, niet afhankelijke cannabisgebruikende vrouwen) in vergelijking met niet tabaksrokende, niet cannabisgebruikende mannen. Wanneer analyses gedaan werden waarbij gecorrigeerd werd voor ander drugsgebruik dan tabak werden gelijkaardige resultaten bekomen.

De auteurs besluiten dat het risico op een eerste episode van een majeure depressie eerder beperkt geassocieerd is met de frequentie en betrokkenheid in cannabisgebruik. In vergelijking met niet gebruikers hebben niet afhankelijke cannabisgebruikers 1.6 keer (95% CI = 1.1–2.2) meer kans om een eerste episode van een majeure depressie mee te maken (na correctie voor geslacht, geboortecohort, alcoholafhankelijkheid en een geschiedenis van dagelijks tabaksgebruik). De associatie tussen cannabisgebruik en een majeure depressieve episode blijkt verder ook te variëren op basis van geslacht waarbij niet dagelijks tabaksgebruikende, niet cannabisgebruikende vrouwen reeds een hoger risico hebben op een majeure depressieve episode in vergelijking met niet dagelijks tabaksgebruikende, niet cannabisgebruikende mannen. De auteurs waarschuwen dat de gevonden associatie beperkt is en dat ander contaminerende variabelen (bv. co-morbiditeit met andere psychiatrische stoornissen dan drugsgebruik) de associatie mogelijk kan verklaren.

Rey et al. (2002) vonden in een normale Australische populatie van adolescenten tussen de leeftijd van 13 en 17 jaar dat adolescenten die geen cannabis gebruikten gedurende de laatste maand significant lager scoorden op depressieve symptomen (Centre for Epidemiologic Studies Depression, CES-D) in vergelijking met zij die gedurende de laatste maand wel cannabis gebruikten. Uit multivariate analyses, waarin gecorrigeerd werd voor leeftijd en een aantal syndromen op basis van de Child Behavior Checklist (CBCL), blijkt dat

cannabisgebruik (niet, $t=2$, > 2 in laatste maand) significant geassocieerd was met depressieve symptomen (CED-D) (OR=1.03, 95%BI=1.01–1.05). Uit de resultaten van een logistische regressie bleek dat cannabisgebruik (niet versus ten minste één keer ooit) op significante wijze voorspeld werd door het hebben van slechts één ouder, tabaksgebruik (meer dan 10 dagen in de voorbije maand), alcoholgebruik (minstens vijf of meer dranken in laatste maand), drugsgebruik (ooit gebruikt) en majeure depressie of dysthyme stoornis (DSM-IV op basis van interview met ouders, Diagnostic Interview Schedule for Children (DISC-IV)); er dient echter opgemerkt te worden dat de auteurs gewoon over depressie spreken en niet expliciet vermelden of het over DSM-IV diagnoses gaat. Cannabisgebruik was in deze analyse niet geassocieerd met geslacht, socio-demografische variabelen (werk ouders, opleiding en familie-inkomen, leeftijd ouders bij verlaten school), zelfmoordgedrag, aandachtsterktoornis met hyperactiviteit ('attention deficit hyperactive disorder (ADHD)') of gedragsstoornis.

Kelder et al. (2000) splitsten studenten uit een minderheidsgroep (niet blank in de Verenigde Staten) op in quintielen op basis van hun score op een vragenlijst over depressie (DSM Scale for Depression, meet majeure depressieve stoornis volgens DSM-IV); vervolgens berekenden ze hoe de cannabisgebruikers verdeeld waren over deze quintielen. De resultaten toonden aan dat er een stapsgewijze toename was van het aantal cannabisgebruikers tussen het eerste (laagste frequentie depressieve symptomen) en vijfde quintiel (hoogste frequentie van depressieve symptomen) (cfr. Sectie 1). Uit een logistische regressie met cannabisgebruik als criterium en de quintielen van depressiescores als prediktoren (gecorrigeerd voor geslacht, slechte schoolse resultaten, studiejaar en ras/ethniciteit) komt hetzelfde beeld naar voren. Verder blijkt dat studenten met een DSM-IV diagnose van majeure depressie 7.6 (AOR=7.6; 95%BI = 5.4–10.9) keer meer kans hebben op cannabisgebruik in vergelijking met studenten die tot het eerste quintiel (op basis van de DSM Scale for Depression) behoren (na correctie voor geslacht, ras en schoolse resultaten). Uit de analyse van de covariaten blijkt dat enkel het hebben van slechte schoolse resultaten significant gerelateerd is aan zowel majeure depressie als cannabisgebruik waarbij personen met slechte schoolse resultaten (lage punten) meer depressief zijn en meer cannabis gebruiken dan studenten met gemiddelde of goede schoolse resultaten (gemiddelde of hoge punten). Analoge resultaten werden bekomen wanneer depressieve symptomen als continue prediktorvariabelen gebruikt werden. De auteurs geven zelf aan dat verder onderzoek nog nodig is om na te gaan hoe deze associatie verklaard kan worden; ze halen hierbij de drie hypothesen aan die bij het begin van "Deel II: Cannabisgebruik en stemmingsstoornissen" aangehaald werden. Een beperking van hun studie is ook dat depressieve symptomen enkel gemeten werd in referentie tot de laatste twee weken en dat er niet gecontroleerd werd voor meervoudig drugsgebruik.

Field et al. (2001) vergeleken depressieve en niet-depressieve studenten (ingedeeld op basis van een hogere score dan de klinische grenswaarde ('cutoff') op de Center for Epidemiologic Studies Depression Scale) op een groot aantal variabelen die relevant zijn voor depressie. Uit uni-variate anova analyses bleken de depressieve studenten hoger te scoren op cannabisgebruik dan de niet depressieve studenten; in een stapsgewijze regressie met talrijke andere variabelen die relevant zijn voor depressie bleek cannabisgebruik echter geen significante predictor te zijn.

In het onderzoek van Fergusson en collega's (1997, 2002) worden twee hypothesen getoetst met betrekking tot de relatie tussen cannabisgebruik en majeure depressie (DSM-III-R; DSM-IV). Er dient wel opgemerkt te worden dat deze auteurs eigenlijk niet specifiek geïnteresseerd zijn in de relatie tussen cannabisgebruik en majeure depressie maar wel in de relatie tussen cannabisgebruik en maladaptieve psychosociale aanpassing (waarvan majeure depressie een onderdeel is). Naast majeure depressie verstaan de auteurs onder maladaptieve psychosociale aanpassing ook (a) het gebruik van drugs (met uitsluiting van cannabis), (b) jeugdige delinquentie en (c) het al dat niet hebben van een aantal levensopportuniteiten ('life opportunities'). We beperken ons in deze bespreking tot de resultaten met betrekking tot de relatie tussen cannabisgebruik en majeure depressie. Een eerste verklaring (Hypothese 1) is dat de relatie tussen cannabisgebruik en majeure depressie globaal genomen niet causaal is en dat een aantal risicofactoren (bv. slecht schools presteren, problemen in kindertijd), die voorafgaan aan zowel cannabisgebruik als majeure depressie, de kans op beiden doen toenemen. Een tweede, alternatieve verklaring (Hypothese 2) is dat cannabisgebruik gemakkelijk leidt tot het gebruik van andere drugs, tot een anti-conventionele levensstijl met verhoogd risico op delinquentie, werkloosheid en problemen in interpersoonlijke relaties waarbij deze gebeurtenissen op hun beurt leiden tot majeure depressie. In dit geval is er dus eerst cannabisgebruik; dit cannabisgebruik leidt tot een aantal negatieve effecten (bv. meervoudig drugsgebruik) die op hun beurt het risico verhogen op majeure depressie.

Deze twee hypothesen werden door Fergusson en collega's voor een eerste maal getoetst in een longitudinaal onderzoek bij kinderen uit een normale populatie in Nieuw Zeeland (Christchurch Health and Development Study) waarbij cannabisgebruik op 16-jarige leeftijd en maladaptieve aanpassing op 18-jarige leeftijd gemeten werd. Op basis van een interview werden de deelnemers ingedeeld in drie groepen: (a) niet gebruikers, (b) milde gebruikers (minder dan 10 keer in het afgelopen jaar) en (c) zware gebruikers (meer dan 10 keer in het afgelopen jaar). Uit de resultaten blijkt dat er, zonder aanpassing voor contaminerende variabelen, een significante associatie bestaat tussen cannabisgebruik en majeure depressie; bij de drie groepen waren er respectievelijk 17.4, 26.5 en 45.8 procent deelnemers met een majeure depressie op 16- en 18-jarige leeftijd. Om de twee voornoemde hypothesen te toetsen werden de contaminerende variabelen ingedeeld in twee groepen: (a) Antecedente factoren die als risicofactoren beschouwd worden voor zowel cannabisgebruik als maladaptieve aanpassing en die reeds aanwezig waren voor de initiatie van het cannabisgebruik en de aanwezigheid van de majeure depressie. (b) Mediërende sociale processen (bv., vrienden die drugs gebruiken) waarvan verondersteld wordt dat ze geassocieerd zijn met cannabisgebruik en kunnen leiden tot maladaptieve aanpassing. Beide groepen van contaminerende variabelen worden in twee stappen in de analyses ingebracht. Wanneer de eerste groep van variabelen de associatie kan verklaren, biedt dit steun voor de eerste hypothese; wanneer de tweede groep variabelen de associatie kan verklaren biedt dit steun voor de tweede hypothese. Uit de analyses blijkt dat de associatie tussen cannabisgebruik op 15- en 16-jarige leeftijd en majeure depressie reeds verdwijnt wanneer er gecorrigeerd wordt voor de antecedente contaminerende factoren; significante covariaten in deze analyse zijn geslacht, wijziging in de situatie met de ouders (ts. 0 en 15 jaar), seksueel misbruik in de kindertijd, intelligentie (Wechsler Intelligence Scale for Children, WISC) en aanwezigheid van stemmingsstoornissen op 14-, 16-jarige leeftijd. Het gaat hier dus om risicofactoren die reeds bestaan voor de initiatie van cannabisgebruik en de aanwezigheid van de majeure depressie. Op basis van deze resultaten blijkt

dus dat gemeenschappelijke risicofactoren die aan de basis liggen van zowel cannabisgebruik als majeure depressie de significante associatie tussen beiden kunnen verklaren (Hypothese 1).

In een recente studie onderzochten Fergusson, Horwood en Swain-Campbell (2002), op basis van dezelfde databank (waarbij er nieuwe metingen zijn op latere leeftijd), opnieuw de relatie tussen cannabisgebruik (geen gebruik, 1-11 keer, 12-50 keer, 50+ keer) en majeure depressie (DSM-III-R op 15-jarige en 16-jarige leeftijd, Diagnostic Interview Schedule for Children, DSM-IV op 18-jarige en 21-jarige leeftijd, Composite International Diagnostic Interview, CIDI). Door gebruik te maken van een vaste effecten regressiemodel was het mogelijk te controleren voor niet geobserveerde vaste tijdseffect en dynamische tijdseffect contaminerende variabelen. Bij deze laatste variabelen gaat het om het optreden van ongunstige levensgebeurtenissen, negatieve invloed van vrienden (o.a. drugsgebruik onder die vrienden), alcoholmisbruik, leeftijd bij schoolverlaten en leeftijd bij het verlaten van thuis. Cannabisgebruik en voornoemde variabelen werden jaarlijks gemeten in een leeftijdsperiode van 14 tot 21 jaar; bij elk interview vanaf 15 jaar tot 21 jaar werd de deelnemers gevraagd in welke mate de voornoemde variabelen op hen van toepassing waren gedurende het voorbije jaar. Na controle voor (niet geobserveerde) vaste tijdseffect en dynamische tijdseffect (blootstelling aan aversieve levensgebeurtenissen, affiliatie met deviante leeftijdsgenoten, alcoholmisbruik, leeftijd bij schoolverlaten en leeftijd bij het verlaten van thuis) contaminerende variabelen bleef er een significante associatie tussen jaarlijks cannabisgebruik en de af- of aanwezigheid van majeure depressie over de leeftijdsperiode van 14 tot 21 jaar bestaan; de associatie werd wel sterk verminderd door het inbrengen van deze contaminerende variabelen. Op basis van de modelparameters van de vaste effecten regressiemodellen ('fixed effects regression models') was het mogelijk de odds ratio te berekenen voor majeure depressie voor elk van de niveaus van cannabisgebruik in relatie tot de niet cannabisgebruikers. Wekelijkse cannabisgebruikers hebben bijvoorbeeld in vergelijking met niet gebruikers 1.7 (AOR=1.7, 95%BI=1.0-2.7) keer meer kans op een majeure depressie na aanpassing voor vaste tijdseffect en dynamische tijdseffect contaminerende variabelen; de sterkte van deze associatie varieert niet met leeftijd en het effect lijkt dosis-gerelateerd te zijn waarbij het minder sterk wordt naarmate er minder cannabis gebruikt wordt.

In tegenstelling tot de vorige studie van deze auteurs kan besloten worden dat de associatie tussen cannabisgebruik en majeure depressie niet verklaard kan worden door vaste tijdseffect contaminerende variabelen of door de dynamische tijdseffect contaminerende variabelen die in deze studie opgenomen werden. De auteurs bespreken verschillende hypothesen die hun bevindingen kunnen verklaren. Een eerste, eenvoudige verklaring is dat de associatie toch verklaard kan worden door een aantal tijdsdynamische contaminerende variabelen die niet in de analyse opgenomen werden. In deze context kan opgemerkt worden dat in deze studie niet gecontroleerd werd voor het gebruik van andere illegale drugs gezien dit als een vorm van maladaptieve aanpassing (een afhankelijke variabele) beschouwd werd. Een alternatieve verklaring is dat cannabisgebruik via een aantal mediërende mechanismen leidt tot maladaptieve psychosociale aanpassing (waaronder majeure depressie) (Hypothese 2). Hierbij zijn er verschillende mechanismen mogelijk. Een eerste mechanisme is dat cannabisgebruik leidt tot contacten met drugsdealers en de illegale drugsmarkt; deze contacten zouden een negatieve impact hebben op de persoon en leiden tot majeure depressie. Een tweede mechanisme is dat cannabisgebruik leidt tot een aantal psychologische effecten binnen de persoon (bv. slecht functioneren op school); deze effecten kunnen een cascade van negatieve gevolgen op gang brengen die leiden tot meerdere problemen waaronder majeure depressie. In deze context merken de auteurs op dat de bevindingen sterk

overeenkomen met de effecten die gevonden worden bij alcoholgebruik wat, volgens hen, suggereert dat de effecten eerder langs psychologische (in tegenstelling tot biologische) routes verlopen. Een derde alternatieve verklaring tenslotte is deze van omgekeerde causaliteit ('reverse causality'); volgens deze hypothese zouden personen die reeds psychologische problemen hebben gemakkelijk naar cannabis grijpen (cfr. zelfmedicatiehypothese). Volgende de auteurs moet er nog verder onderzoek gebeuren om hun bevindingen te repliceren, de richting van het verband verder uit te zoeken en de onderliggende, mediërende processen beter in kaart te brengen.

Way et. al (1994) onderzochten de relatie tussen cannabisgebruik en depressieve symptomen bij studenten uit twee scholen met respectievelijk een stedelijk ('urban') en een voorstedelijk ('suburban') karakter. Meervoudige regressies werden uitgevoerd waarbij depressie voorspeld werd op basis van cannabisgebruik en de interactie tussen geslacht en cannabisgebruik (waarbij niet gecorrigeerd werd voor het gebruik van andere drugs). In de stedelijke groep bleek er geen significante relatie te bestaan terwijl er in de voorstedelijke groep wel een significante relatie bleek te bestaan tussen cannabisgebruik en depressieve symptomen (niet gecorrigeerd voor ander drugsgebruik). Binnen de voorstedelijke groep bleek er bovendien een significante interactie met geslacht te zijn waarbij het verband sterker was voor meisjes in vergelijking met jongens. De verschillen tussen de voorstedelijke en stedelijke groep houden volgens de auteurs mogelijkerwijs verband met het feit dat de betekenis van cannabisgebruik verschillend is in deze verschillende culturele contexten. In een kleine kwalitatieve studie werden een aantal sterk depressieve (10 % hoogste scores op de Children's Depression Inventory, CDI) studenten uit beide scholen geïnterviewd. Studenten uit de voorstedelijke school rapporteerden dat ze cannabis gebruikten om te ontsnappen aan problemen of om te ontspannen; als deze studenten negatieve gevolgen van cannabisgebruik rapporteerden, vermeldden ze het feit dat vrienden of hun ouders in hen ontgoocheld zijn. De studenten uit de stedelijke gebieden wijzen er daarentegen juist op dat vrienden die drugs gebruiken door hun drugsgebruik in ernstige problemen geraken. Met ander woorden, de overtuiging dat drugs kunnen helpen om depressieve symptomen te "behandelen" zou enkel aanwezig zijn in een voorstedelijke populatie en niet in een stedelijke populatie. Dit zou verklaren waarom er enkel in de voorstedelijke populatie een relatie met depressieve symptomen gevonden wordt. Deze interpretatie impliceert dus dat cannabis gebruikt wordt als zelfmedicatie voor depressieve symptomen. De auteurs vermelden echter nog een alternatieve interpretatie waarbij het verband in de omgekeerde richting gaat. Misschien is het zo dat cannabisgebruik leidt tot depressieve symptomen omdat cannabisgebruikers in een voorstedelijk milieu gestigmatiseerd worden; dergelijke stigmatisatie zou in een stedelijk gebied niet voorkomen. Bovendien zou die stigmatisering erger kunnen zijn voor meisjes in vergelijking met jongens wat het interactie-effect met geslacht zou verklaren.

De auteurs besluiten dat dergelijke verschillen in attitudes en overtuigingen met betrekking tot cannabisgebruik misschien erg belangrijk zijn om de verschillen in de relatie tussen cannabisgebruik en depressieve symptomen in verschillende culturele contexten te begrijpen. Globaal genomen lijken deze resultaten er dus op te wijzen dat contaminerende factoren een rol spelen in de relatie tussen cannabisgebruik en depressieve symptomen.

Green en Ritter (2000) onderzochten de relatie tussen enerzijds depressieve symptomen (Center for Epidemiological Studies Depression index (CED-D)) en anderzijds leeftijd bij initiatie van cannabisgebruik, frequentie van actueel cannabisgebruik, het gebruik van andere drugs en het feit of cannabisgebruik een vorm van omgaan met problemen is ('coping'). Volgens deze studie is de leeftijd van initiatie van cannabisgebruik belangrijk omdat vroeger gebruik tot een slechtere psychologische aanpassing zou leiden. In deze studie worden verschillende psychologische mechanismen als hypothesen naar voren geschoven:

- (1) Cannabisgebruik leidt tot slechter schools presteren en werkloosheid wat geassocieerd is met depressieve symptomen.
- (2) Cannabisgebruikers zijn over het algemeen minder gehuwd in vergelijking met niet gebruikers en niet gehuwd zijn is een kwetsbaarheidfactor voor depressieve symptomen.
- (3) Vroege cannabisgebruikers hebben een grotere kans om cannabis te gebruiken in de volwassenheid waarbij actueel cannabisgebruik gerelateerd is aan een slechte psychologische aanpassing.
- (4) Cannabisgebruikers schakelen gemakkelijker over naar andere drugs en het gebruik van deze andere drugs is geassocieerd met depressieve symptomen.
- (5) Cannabisgebruikers gebruiken cannabis om om te gaan met stress ('coping'). Cannabisgebruik is echter een vorm van vermijding en dit is een ineffectieve vorm van omgaan met problemen ('coping') die de mentale gezondheid eerder ondermijnt dan bevordert.

De auteurs onderzochten deze hypothesen aan de hand van een hiërarchische regressie met depressieve symptomen als criterium en leeftijd bij het eerste cannabisgebruik (twee binair gecodeerde variabelen: gebruik onder de 16 jaar (vroege gebruikers) en gebruik boven de 16 jaar (late gebruikers)), actueel cannabisgebruik (frequentie in laatste maand), aantal jaren opleiding, werk (werkloos of niet), burgerlijke stand (gehuwd versus niet gehuwd), het aantal en de frequentie van gebruik van andere drugs gedurende het afgelopen jaar en cannabisgebruik als vorm van omgaan met problemen ('coping') (score op een aantal vragen) als prediktoren. Uit de resultaten blijkt dat zowel vroege als late cannabisgebruikers meer depressief zijn dan niet gebruikers. Wanneer er gecontroleerd wordt voor opleiding en/of werk en burgerlijke stand blijken zowel vroege als late gebruikers nog steeds meer depressief te zijn in vergelijking met niet gebruikers. Uit deze analyses blijkt tevens dat mensen met een lagere opleiding, werklozen en niet gehuwden meer depressief zijn. Wanneer actueel, volwassen cannabisgebruik aan het model wordt toegevoegd blijkt dat dit niet significant bijdraagt tot depressie terwijl vroege en late gebruikers nog steeds depressiever zijn dan niet gebruikers. Door meervoudig drugsgebruik als contaminerende variabele in te brengen, wordt de relatie tussen cannabisgebruik en depressie bij de vroege gebruikers sterk gereduceerd terwijl ze bij de late gebruikers verdwijnt. Het gebruik van andere drugs lijkt dus de relatie tussen cannabisgebruik en depressie te mediëren waarbij met name tabaks- en alcoholgebruik een sterke relatie met depressie vertonen. Tenslotte blijkt dat diegenen die zeggen cannabis te gebruiken als vorm van omgaan met problemen ('coping') meer depressief te zijn dan diegenen die dat niet doen. Opmerkelijk bij het invoeren van deze laatste predictor in het model is dat het effect van vroeg cannabisgebruik (voor 16 jaar) verdwijnt terwijl actueel cannabisgebruik, wat voordien geen effect had, wel significant wordt en bovendien leidt tot een daling van depressie. Hieruit zou afgeleid kunnen worden dat er twee types van gebruikers zijn: De eerste, vroege gebruikers waarbij cannabisgebruik leidt tot depressie; deze

relatie zou gemedieerd worden door minder schools presteren, werkloosheid, niet gehuwd zijn, gebruik van alcohol en tabak en cannabisgebruik als vorm van omgaan met problemen ('coping') in de volwassenheid. De tweede, late gebruikers waarbij actueel cannabisgebruik leidt tot een daling van depressie; deze personen gebruiken waarschijnlijk cannabis in een recreatieve sfeer bij vrienden waardoor ze zich minder depressief en meer eufor gaan voelen. Tenslotte dient nog opgemerkt te worden dat de gebruikte regressiemodellen bijzonder weinig variantie in depressieve symptomen verklaren (het meest uitgebreide model slechts 7 %). Volgens de auteurs lijken de effecten van cannabisgebruik op depressie dus indirect en zwak te zijn.

Conclusie: De voornaamste vaststelling is dat het op basis van deze studies moeilijk is om tot een eenduidig besluit te komen. In een aantal studies lijkt de associatie tussen cannabisgebruik en depressieve symptomen, majeure depressie of dysthyme stoornis verklaard te kunnen worden door contaminerende variabelen (Degenhardt, Hall & Lynskey, 2001; Fergusson & Horwood, 1997; Field, Diego & Sanders, 2001; Green & Ritter, 2000; Way et al., 1994) terwijl dit in andere studies niet het geval is (Fergusson, Horwood & Swain-Campbell, 2002; Green & Ritter, 2000; Kelder et al., 2000; Rey et al., 2002). Opvallend is bovendien dat bij twee studies die gedeeltelijk gebaseerd zijn op dezelfde data (dezelfde steekproef maar in de laatste studie langer gevolgd in de tijd) zelfs tegenstrijdige bevindingen naar voren lijken te komen (Fergusson & Horwood, 1997; Fergusson, Horwood & Swain-Campbell, 2002). Daarnaast is het ook opvallend dat contaminerende variabelen die cruciaal zijn in de ene studie dit niet zijn in een andere studie; zo wordt de associatie tussen cannabisgebruik en depressieve stoornissen (majeure depressie, dysthyme stoornis, bipolaire stoornissen) bij Degenhardt, Hall en Lynskey (2001) verklaard door het gebruik van andere drugs terwijl dit bij Chen, Wagner en Anthony (2002) niet het geval is.

Deze inconsistente resultaten houden mogelijkverwijs verband met (1) de wijze waarop de kernconcepten in de studies gemeten werden, (2) het feit dat de studies sterk uiteenlopen met betrekking tot het aantal en soort contaminerende variabelen die ze in rekening brengen en (3) het feit dat cannabisgebruik misschien slechts op een indirecte en zwakke manier gerelateerd is aan cannabisgebruik.

(1) De wijze waarop de kernconcepten in de verschillende studies gemeten werden, loopt sterk uiteen zoals blijkt uit Tabel 4. In deze tabel wordt per studie aangegeven hoe cannabisgebruik en depressieve stoornissen geoperationaliseerd werden, welke contaminerende variabelen de associatie verklaren en welke dit niet doen. Een eerste opvallend gegeven in deze tabel is dat cannabisgebruik op erg verschillende manieren gedefinieerd wordt. Bijvoorbeeld, in Degenhardt, Hall en Lynskey (2001) wordt 'niet gebruik' gedefinieerd als 'minder dan vijf keer in het afgelopen jaar' terwijl 'niet gebruik' bij Chen, Wagner en Anthony (2002) betekent dat je 'nog nooit in je leven cannabis gebruikt hebt'. In een aantal studies heeft het gebruik betrekking op de afgelopen maand (Green & Ritter, 2000), het afgelopen jaar (Degenhardt, Hall & Lynskey, 2001; Fergusson & Horwood, 1997) of lifetime gebruik (Chen, Wagner, Anthony, 2002; Rey et al., 2002) terwijl er in een aantal studies (Field, Diego & Sanders, 2001; Way et al., 1994) Likert-schalen gebruikt werden om cannabisgebruik te meten. Ook depressieve stoornissen werden op verschillende manieren gemeten gaande van DSM-III-R en DSM-IV diagnoses (Chen Wagner & Anthony, 2002; Degenhardt, Hall & Lynskey, 2001; Fergusson & Horwood, 1997; Fergusson, Horwood & Swain-Campbell, 2002; Kelder et al. 2000) tot indicators die berekend werden op basis van een (aantal) vragenlijst(en) (Rey et al., 2002; Field, Diego & Sanders, 2001; Green & Ritter,

2000; Way et al., 1994). Het lijkt niet onmogelijk dat de resultaten van de studies sterk verschillen omdat de kernconcepten op zo'n verschillende manier geoperationaliseerd werden.

(2) De studies verschillen ook sterk van elkaar met betrekking tot zowel het aantal als het soort contaminerende variabelen dat in rekening gebracht werd (Zie Tabel 4). Zo wordt er in Kelder et al. (2000) slechts gecontroleerd voor geslacht, ras en slechte schoolse resultaten terwijl er in de studies van Fergusson en collega's (Fergusson & Horwood, 1997; Fergusson, Horwood & Swain-Campbell, 2002) voor een hele lijst van contaminerende variabelen gecontroleerd wordt. Een probleem bij deze laatste studies is dan weer dat er niet gecontroleerd werd voor het gebruik van andere illegale drugs gezien dit als een onderdeel van maladaptieve aanpassing –een afhankelijke variabele– beschouwd werd. In een studie waarin weinig contaminerende variabelen opgenomen werden, is de kans natuurlijk kleiner dat de associatie door contaminerende variabelen verklaard wordt. De grote verschillen tussen de studies dragen er waarschijnlijk toe bij dat er geen contaminerende variabelen geïdentificeerd konden worden die op een systematische wijze de associatie tussen cannabisgebruik en depressieve symptomen, majeure depressie of dysthyme stoornis kunnen verklaren.

(3) Een laatste mogelijkheid tenslotte is, zoals bijvoorbeeld Green en Ritter (2000) opmerken, dat cannabisgebruik slechts op een indirecte en zwakke manier gerelateerd is aan stemmingsstoornissen. Depressieve stoornissen zoals majeure depressie of dysthyme stoornis zijn bijzonder complex en het al dan niet optreden ervan hangt samen met talrijke factoren waarvan cannabisgebruik er slechts één is. De reden waarom de resultaten met betrekking tot cannabisgebruik en deze stoornissen zo weinig consistent zijn, heeft misschien te maken met het feit dat talrijke andere factoren (onafhankelijk van cannabis) in verschillende mate een rol spelen in de diverse studies.

Toekomstig onderzoek waarin cannabisgebruik en depressieve stoornissen meer eenduidig gemeten worden en waarbij het aantal en het soort contaminerende variabelen systematisch bevraagd worden, zal meer duidelijkheid moeten brengen.

Tabel 4

Contaminerende variabelen als verklaring voor de associatie tussen cannabisgebruik en stemmingsstoornissen: Studiekenmerken

Studie	Cannabisgebruik	Stemmingstoornis	Contaminerende variabelen die de associatie verklaren	Contaminerende variabelen die de associatie niet verklaren	Opmerking-en
Degenhardt, Hall & Lynskey (2001) algemene populatie Australië	-geen gebruik: <5 keer / afgelopen 12 maand -gebruik: >5 keer in afgelopen 12 maand maar geen DSM-IV misbruik of afhankelijkheid -DSM-IV misbruik -DSM-IV afhankelijkheid	major depression, dysthymia, bipolaire I en II stoornis (DSM-IV), geen specifieke info over wijze diagnose	gebruik van andere drugs: dagelijks tabaksgebruik, DSM-IV alcoholstoornis en ander drugsgebruik (in het afgelopen jaar meer dan vijf keer illegaal of extra medicamenteus gebruik van stimulantia, sedativa of opiaten). Neuroticisme (Eysenck Personality Questionnaire).	socio-demografische variabelen (geslacht, leeftijd, opleiding, burgerlijke stand, werkstatus)	
Chen, Wagner & Anthony (2002) algemene populatie Verenigde Staten (VS)	Frequentie gebruik: -nooit gebruikt -1-5 keer lifetime -6-99 keer lifetime >100 keer lifetime Fase gebruik: -nooit gebruikt -niet afhankelijke gebruikers DSM-III-R -afhankelijke gebruikers DSM-III-R (University of Michigan-Composite International Diagnostic Interview (UM-CIDI))	Major Depressive Episode, DSM-III-R, UM-CIDI		geslacht, dagelijks tabaksgebruik, gebruik illegale drugs	
Rey et al. (2002) adolescenten 13-17 jaar oud Australië	nooit versus ooit 1 maal	depressie (CED-D) major depression, dythymia, DSM-IV (Diagnostic Interview Schedule for Children, DISC-IV; dit is een interview met de ouders)		socio-economische variabelen (geslacht, familietype, werkstatus, inkomen, leeftijd ouders bij verlaten school), zelfmoordgedrag, nicotine (meer dan 10 dagen gerookt in afgelopen maand, alcohol (vijf of meer drankjes in afgelopen maand) en andere drugs (ooit gebruikt), syndromen op basis Child Behavior Check List (CBCL), gebruik maken van diensten	
Kelder et al. (2000) studenten, adolescenten VS	=lifetime cannabisgebruik gemeten via 1 item Youth Risk Behavior Scale	major depressive disorder, DSM-IV, self-report DSM Scale for Depression (in vergelijking eerste quintiel van deze schaal)		geslacht, ras, slechte schoolse resultaten (ongewone punten)	
Field, Diego & Sanders (2001), studenten adolescenten, VS	4-point Likert scale (nooit tot regelmatig)	Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), Geen diagnose in termen DSM of ICD			

Tabel 4: Contaminerende variabelen als verklaring voor de associatie tussen cannabisgebruik en stemmingsstoornissen: Studiekenmerken (vervolg)

Studie	Cannabisgebruik	Stemmingstoornis	Contaminerende variabelen die de associatie verklaren	Contaminerende variabelen die de associatie niet verklaren	Opmerkingen
Fergusson & Horwood (1997) geboortecohort van kinderen, Nieuw Zeeland	-nooit -1-9 keer -10+ keer	-majeure depressie, DSM-IV -Composite International Diagnostic Interview (CIDI)	-geslacht -wijziging in de oudersituatie (0-15 jaar) -seksueel misbruik kindertijd -intelligentie (Wechsler Intelligence Scale for Children- Revised, WISC-R IQ) -stemmingsstoornis (14-16 jaar)	leeftijd moeder, familiale socio-economische status, gedragsproblemen op 8-jarige leeftijd, self-esteem (15 jaar), novelty seeking (16 jaar), angststoornis (14-16 jaar), alcoholmisbruik (14-16 jaar), dagelijks roken (16 jaar), jeugdige delicten (14-16 jaar), gehechtheid met ouders (15 jaar), deviante affiliatie met leeftijdsgenoten (16 jaar)	
Fergusson, Horwood & Swain-Campbell (2002) geboortecohort van kinderen, Nieuw Zeeland	-geen gebruik -1-11 keer per maand -12-50 keer per maand -50+ keer	-majeure depressie -Diagnostic Interview Schedule for Children, DSM-III-R op 15-16 jarige leeftijd -DSM-IV op 18-jarige leeftijd, Composite International Diagnostic Interview (CIDI)		-niet geobserveerde vaste tijdseffect contaminerende variabelen -geobserveerde dynamische tijdseffect contaminerende variabelen: adversieve levensgebeurtenissen, deviante peer affiliaties, leeftijd bij verlaten school, leeftijd bij verlaten thuis, alcoholmisbruik of -afhankelijkheid	geen andere illegale drugs; dit was ook outcome variabele
Green & Ritter (2000) volwassenen, VS	Leeftijd bij initiatie -niet gebruikers -vroegge gebruikers (voor 16 jaar) -late gebruikers (na 16 jaar) Actueel gebruik -aantal keer gebruik in afgelopen 30 dagen	Center for Epidemiologic Studies Depression index (CES-D), self-report	drugsgebruik (enkel bij late gebruikers) omgaan met problemen ('coping') (enkel bij vroegge gebruikers)	opleiding, werkstatus, burgerlijke stand, gebruik van andere drugs, leeftijd bij initiatie, omgaan met problemen ('coping')	actueel gebruik vermindert depressie bij late gebruikers. verklaarde variantie erg klein.
Way et al. (1994) voorstedelijke en stedelijke studenten, VS	Institute of Behavioral Science's Health Questionnaire, California Substance Use Survey, Likert schalen voor leeftijd initiatie, frequentie, hoeveelheid gebruik, met wie, waar en hoe.	Children's Depression Inventory (CDI)	enkel significante associatie bij voorstedelijke groep, urbaniteit speelt rol. geen verschillen in stedelijke populatie	andere drugs in voorstedelijke populatie, geslacht (in beide groepen significant maar interactie, sterker bij vrouwen dan bij mannen).	

Referenties

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.

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.

Höfler, M., Lieb, R., Perkonig, A., Schuster, P., Sonntag, H., & Wittchen, H.-U. (1999). Covariates of cannabis use progression in a representative population of adolescents: A prospective examination of vulnerability and risk factors. *Addiction*, 94, 1679–1694.

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

Kandel, D.B., Davies, M., Karis, D., & Yamaguchi, K. (1996). The consequences in young adulthood of adolescent drug involvement: An overview. *Archives of General Psychiatry*, 43, 746–754.

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.

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.

von Sydow, K., Lieb, R., Pfister, H., Höfler, M., & Wittchen H.-U. (2002). What predicts incident use of cannabis and progression to abuse and dependence? A 4-year prospective examination of risk factors in a community sample of adolescents and young adults. *Drug and Alcohol Dependence*, 68, 49–64.

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.

Besluit Deel II

Uit het onderzoek blijkt dat er een significante associatie bestaat tussen cannabisgebruik en depressieve symptomen of stemmingsstoornissen zoals majeure depressie of dysthyme stoornissen. Beiden lijken dus vaker

samen voor te komen dan wat op basis van toeval kan verwacht worden (eerste criterium Susser, 1991). Tot op heden is het echter onduidelijk hoe deze associatie verklaard kan worden. Met betrekking tot de zelfmedicatiehypothese blijkt dat er weinig evidentie gevonden wordt voor een prospectieve relatie tussen depressieve symptomen, majeure depressie of dysthyme stoornis en cannabisgebruik. Onderzoek naar subjectieve redenen voor cannabisgebruik bij stemmingsstoornissen ontbreekt echter volledig. Tot op heden is het onduidelijk of cannabisgebruik een risicofactor is voor het ontwikkelen van depressieve symptomen of stemmingsstoornissen zoals majeure depressie of dysthyme stoornis. Uit de resultaten blijkt in elk geval dat contaminerende variabelen een belangrijke rol spelen. 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 een risicofactor is voor het ontwikkelen van depressieve symptomen of stemmingsstoornissen zoals majeure depressie of dysthyme stoornis, (b) contaminerende variabelen de kans verhogen op zowel cannabisgebruik als depressieve symptomen of stemmingsstoornissen zoals majeure depressie of dysthyme stoornis of (c) als cannabisgebruik, indirect, leidt tot een aantal gevolgen die op hun beurt de kans op stemmingsstoornissen verhogen. Verder onderzoek zal dit moeten uitwijzen.

Referenties

Susser, M. (1991). What is cause and how do we know one? A grammar for pragmatic epidemiology. *American Journal of Epidemiology*, 133, 635–648.

Formuleren van onderzoekslijnen

In deze literatuursynthese werd onderzoek gedaan naar de effecten van cannabisgebruik met betrekking tot psychotische stoornissen en stemmingsstoornissen; bij de psychotische stoornissen ging het in de overgrote meerderheid van de gevallen om psychotische symptomen, schizofrenie of schizofreniforme stoornis en bij de stemmingsstoornissen om depressieve symptomen, majeure depressie of dysthyme stoornis. Bij beide stoornissen werd er een significante associatie vastgesteld tussen cannabisgebruik en de stoornis; beiden komen dus vaker voor dan wat op basis van toeval kan verwacht worden. Bij beide stoornissen werden er drie alternatieve verklaringen onderzocht om de significante associatie tussen cannabisgebruik en de stoornis te verklaren: Ten eerste, cannabisgebruik veroorzaakt de stoornis (of toch tenminste bij mensen met een kwetsbaarheid voor de stoornis). Ten tweede, cannabisgebruik is een vorm van zelfmedicatie om de symptomen van de stoornis te behandelen. In deze context werd niet alleen het effect van cannabisgebruik op de symptomen besproken maar werd ook, in beperkte mate, nagegaan welke effecten cannabisgebruik heeft op een aantal andere variabelen zoals herval, aantal hospitalisaties of het verloop van de stoornis. In het kader van deze tweede hypothese werd ook onderzoek besproken over de subjectieve redenen van cannabisgebruik bij mensen met een psychotische stoornis (in de meerderheid van de gevallen schizofrenie). Ten derde, gemeenschappelijke, onderliggende factoren verhogen de kans op zowel cannabisgebruik als de stoornis.

In deze context willen we erop wijzen dat inzichten met betrekking tot deze hypothesen relevant zijn voor het nemen van beleidsbeslissingen.

(1) De eerste hypothese is met name belangrijk in het kader van *preventie*. Indien cannabisgebruik een risicofactor is voor het ontwikkelen van de stoornis is het belangrijk om informatie te verstrekken over de risico's die verbonden zijn met cannabisgebruik. Uit de literatuursynthese blijkt bijvoorbeeld dat cannabisgebruik een onafhankelijke risicofactor is voor het ontwikkelen van psychotische symptomen, schizofrenie of een schizofreniforme stoornis. Naar preventie toe lijkt het belangrijk om hier voldoende informatie over te verschaffen. Hierbij lijkt het erg belangrijk om aandacht te hebben voor populaties die een verhoogd risico lopen op het ontwikkelen van de stoornis.

(2) De tweede hypothese is belangrijk voor het nemen van beleidsbeslissingen omdat de vermelde onderzoekslijnen informatie verschaffen over de effecten van cannabisgebruik bij patiënten die reeds een bepaalde stoornis (zoals een psychotische stoornis of een depressieve stoornis) hebben. Met name voor het *opzetten van behandelingsprogramma's* is het belangrijk om informatie te hebben over de effecten van cannabisgebruik op de symptomen van de stoornis, de nevenwerkingen van de medicatie, het verloop van de stoornis, therapietrouw aan medicatie ('non compliance'), het herval, de uitkomst van therapie en de psychosociale rehabilitatie in het algemeen. Indien cannabisgebruik een gunstig effect heeft op de symptomatologie van een stoornis zal dit natuurlijk tot andere behandelingsbeslissingen leiden dan wanneer cannabisgebruik een ongunstig effect heeft op de stoornis. Indien er subtypes van patiënten bestaan waarbij cannabisgebruik een gunstig effect heeft op de symptomen bij het ene subtype maar een ongunstig effect heeft op de symptomen van het andere subtype zal de behandeling hier op in moeten spelen. Voor de behandeling van patiënten lijkt het verder ook belangrijk om inzicht te verwerven in de subjectieve motieven en redenen waarom patiënten cannabis gebruiken.

Ook de derde hypothese is relevant voor het nemen van beleidsbeslissingen. Indien deze hypothese van toepassing is, is het met name belangrijk om zich te richten op de *risico- en protectiefactoren* die geassocieerd zijn met cannabisgebruik en de stoornis. Het beleid dient er dan op gericht te zijn de risicofactoren te minimaliseren en de protectiefactoren te maximaliseren.

In wat volgt worden een aantal wetenschappelijke onderzoekslijnen voor mogelijke onderzoeksprojecten besproken. In eerste instantie spitsen we onze aandacht toe op onderzoek naar de drie hypothesen of onderzoekslijnen die in deze literatuursynthese besproken werden. Daarbij hebben we echter ook aandacht voor lacunes in het bestaand onderzoek of voor nieuw onderzoek dat belovend is. We maken bij elke hypothese telkens een onderscheid tussen de psychotische stoornissen en de stemmingsstoornissen. Vooraleer we deze onderzoekslijnen bespreken maken we echter eerst een aantal bedenkingen met betrekking tot het operationaliseren van de kernconcepten in nieuw onderzoek.

1. Het meten van de kernconcepten

Uit het besproken onderzoek blijkt dat heel wat moeilijkheden bij het interpreteren van onderzoeksresultaten verband houden met het feit dat er weinig of geen consensus bestaat in de definitie van cannabisgebruik. Niettegenstaande in veel studies wel een diagnose gesteld wordt op basis van de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders III of IV (APA, 1994) en/of de International Classification of Diseases 8, 9 of 10 (WHO, 1994) wordt er vaak verder gewerkt met een indeling op basis van de frequentie van gebruik; hierbij worden personen ingedeeld in twee (gebruikers vs. niet gebruikers) of meerdere categorieën waarbij de meest uiteenlopende categorisaties gebruikt worden (bv., <5 keer vs. +5 keer, <2 keer vs. +2 keer). Daarnaast varieert de periode waarover gerapporteerd wordt sterk (de afgelopen week, maand, jaar, lifetime). In toekomstig onderzoek lijkt het zinvol om bij de definiëring van cannabisgebruik zo goed mogelijk aan te sluiten bij internationaal erkende indelingen en instrumenten. De diagnose gebeurt het best op basis van de meest recente versie van de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (APA, 1994) en/of de International Classification of Diseases (ICD) (WHO, 1994). Dit kan gebeuren op basis van een instrument dat internationaal erkend is zoals bijvoorbeeld het Composite International Diagnostic Interview (CIDI) van de Wereld Gezondheidsorganisatie ('World Health Association', WHO). Indien een indeling gemaakt wordt in termen van frequentie van gebruik zou het zinvol zijn om de vier categorieën, hiërarchische uitkomstmeting van de wereldgezondheidsorganisatie (WHO) te gebruiken die ontwikkeld werd in het kader van het Composite International Diagnostic Interview (CIDI) Cottler, Robins & Helzer, 1989; Lachner et al., 1998). De vier categorieën die gebruikt werden zijn: geen cannabisgebruik, ('no cannabis use ever'), één keer gebruikt ('one time use'), herhaald gebruik ('repeated use') (gedefinieerd als het twee tot vier keer gebruiken van de drugs) en regelmatig gebruik ('regular use') (gedefinieerd als vijf of meer keer gebruiken van de drug). Belangrijk hierbij is ook om duidelijk aan te geven over welke periode er gerapporteerd werd (de afgelopen week, de afgelopen maand, het afgelopen jaar, het afgelopen leven ('lifetime')).

Dezelfde bemerkingen gelden voor de diagnose van psychotische stoornissen en/of stemmingsstoornissen. Deze gebeuren het best in termen van de meest recente versie van DSM of ICD aan de hand van een internationaal erkend instrument zoals de CIDI. Wanneer er voor een vragenlijst geopteerd wordt (bijvoorbeeld, bij een studie in de algemene populatie waarbij de meeste mensen niet voldoen aan een DSM of

ICD diagnose), wordt er best gebruik gemaakt van een instrument met een internationale status (bij psychotische stoornissen, voor een overzicht, zie De Hert et al., 1998; bij stemmingsstoornissen, bijvoorbeeld de Hamilton Depression Scale of de Beck Depression Inventory). Verder is het ook noodzakelijk om binnen een groep van patiënten met een bepaalde diagnose voldoende bijkomende informatie te verschaffen over de groep (bv. gaat het om patiënten met een eerste psychotische opstoot of om chronische patiënten).

2. Verder onderzoek met betrekking tot de onderzoeksvragen die in deze literatuursynthese onderzocht werden

2.1. Cannabisgebruik als risicofactor voor het ontwikkelen van de stoornis: Onderzoek relevant voor preventie

Nieuw onderzoek met betrekking tot deze eerste hypothese kan het best gebeuren via prospectief, longitudinaal onderzoek in een algemene populatie. Er moet echter gewaarschuwd worden dat dergelijk onderzoek bijzonder complex is; ondermeer doordat de deelnemers aan het onderzoek doorheen de tijd gevolgd moeten worden en omdat er, gegeven de relatief lage frequentie waarmee psychiatrische stoornissen voorkomen in de algemene populatie, gestart dient te worden met grote steekproeven met alle logistieke en praktische problemen als gevolg. Indien de proefpersonen onvoldoende lang gevolgd worden of als de steekproef te klein is, loopt men het gevaar dat bijvoorbeeld geen enkele deelnemer een psychotische stoornis ontwikkelt. Een alternatief is echter om studies te doen met mensen die reeds een verhoogd risico lopen op het ontwikkelen van de stoornis zoals in de Edinburgh High Risk Study (Miller et al., 2001); bij dit soort onderzoek is het een stuk gemakkelijker om mensen te rekruteren (bijvoorbeeld broers en zussen van patiënten met de stoornis). Vervolgens kan er onderzocht worden of cannabisgebruik leidt tot een verhoogd risico op de stoornis binnen de risicogroep (cannabisgebruikers versus niet cannabisgebruikers met een verhoogd risico) en/of er verschillen bestaan tussen de risicogroep en de controlegroep.

Psychotische stoornissen

Het longitudinaal, prospectief onderzoek naar cannabisgebruik als risicofactor voor het ontwikkelen van psychotische symptomen, schizofrenie of schizofreniforme stoornis is vrij eenduidig. Uit alle onderzoeken blijkt dat cannabisgebruik een risicofactor is voor het ontwikkelen van psychotische symptomen, schizofrenie of schizofreniforme stoornis. In die zin bestaat er op dit vlak al enige duidelijkheid. In de meeste onderzoeken wordt echter niet nagegaan of cannabisgebruik geen vorm van omgaan ('coping') is met prodromen (voor een uitzondering, zie Arseneault et al., 2002). Hier lijkt nieuw onderzoek op zijn plaats. In het algemeen lijkt het ook interessant om onderzoek te doen naar kwetsbaarheidsindicatoren; is het met andere woorden mogelijk om variabelen te identificeren (zoals bijvoorbeeld prodromen) die toelaten te voorspellen welke cannabisgebruikers psychotische symptomen, schizofrenie of een schizofreniforme stoornis zullen ontwikkelen en welke niet. Naar preventie zou dit bijzonder interessant zijn. Dit onderzoek zou kunnen gebeuren aan de hand van een high risk studie in lijn met de Edinburgh High Risk Study (Miller et al., 2001).

Stemmingsstoornissen

De resultaten van het longitudinaal, prospectief onderzoek naar cannabisgebruik als risicofactor voor het ontwikkelen van depressieve symptomen, majeure depressie of dysthyme stoornis zijn weinig eenduidig. Nieuw longitudinaal, prospectief onderzoek en/of high risk studies lijken hier aangewezen. In deze context kan nog opgemerkt worden dat contaminerende variabelen een belangrijke rol lijken te spelen in het verklaren van de associatie tussen cannabisgebruik en depressieve stoornissen. In nieuw onderzoek is het aangewezen om de rol van potentiële contaminerende variabelen, waaronder bijvoorbeeld geslachtsverschillen, op een meer systematische manier te onderzoeken (zie verder voor bedenkingen in verband met contaminerende variabelen).

2.2. De zelfmedicatiehypothese: Onderzoek relevant voor het opzetten van behandelingsprogramma's

Naar het opzetten van behandelingsprogramma's is het erg belangrijk om onderzoek te doen naar de effecten van cannabisgebruik op de symptomen van de stoornis, de cognitieve functies, de nevenwerkingen van medicatie, therapietrouw aan medicatie, het herval, de uitkomst van therapie, drop-out, aantal hospitalisaties en psychosociale rehabilitatie in het algemeen. Bij dit onderzoek kunnen patiënten met een psychotische stoornis of stemmingsstoornis die respectievelijk wel of geen cannabis gebruiken vergeleken worden in termen van de vernoemde variabelen. Bij dit soort onderzoek is het erg belangrijk te vertrekken van een goede operationalisering van de kernconcepten; daarnaast is het ook belangrijk voldoende duidelijk te omschrijven op welk tijdstip de symptomen gemeten werden (aanvang therapie, einde therapie) en om welke patiënten het gaat (patiënten met een acute opname, chronische psychotische stoornissen, patiënten met een eerste episode, etc.).

In het kader van de zelfmedicatiehypothese is het ook mogelijk prospectief, longitudinaal onderzoek te doen. In dit geval wordt gestart met een groep met de stoornis (psychotische stoornis of stemmingsstoornis) en een groep zonder de stoornis die beiden geen cannabis gebruiken waarbij beide groepen gevolgd worden doorheen de tijd. Bij follow-up kan vervolgens onderzocht worden of personen met de stoornis een hogere kans hebben op cannabisgebruik in vergelijking met personen zonder de stoornis.

Daarnaast kan er tenslotte ook onderzoek gebeuren naar de rol die subjectieve redenen of motieven spelen in het cannabisgebruik (zie bijvoorbeeld het onderzoek van Spencer, Castle en Michie, 2002 in Deel I, Sectie 5.3).

Psychotische stoornissen

Bij het onderzoek naar de effecten van cannabisgebruik op de symptomatologie bij schizofrenie of schizofreniforme stoornis lijkt het belangrijk om een onderscheid te maken tussen de aard van de symptomen; met name (a) algemene symptomen, (b) positieve symptomen, (c) negatieve symptomen en (d) affectieve symptomen. Het is best mogelijk dat de effecten van cannabis verschillend zijn voor de verschillende types van symptomen. Om die reden is het belangrijk om aparte metingen te hebben voor elk van deze symptomen; anders loopt men het gevaar dat verschillende effecten elkaar 'uitmiddelen' (Bijvoorbeeld, een toename van positieve symptomen en een afname van negatieve symptomen leidt tot het uitblijven van een effect voor beide symptomen samen). Deze symptomen worden het best gemeten aan de hand van internationaal erkende instrumenten zoals de Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) (Overall & Gorham, 1962), de Scale for the

Assessment of Positive Symptoms (SAPS) (Andreasen, 1984), de Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) (Andreasen, 1989) of de Positive and Negative Syndrome Scale (PANNS) (Kay, Fiszbein & Opler, 1987; Kay, Opler & Lindenmayer, 1988; Kay, 1991).

In de context van dit onderzoek kunnen ook nog andere variabelen in overweging genomen worden. Uit het onderzoek van Hambrecht en Häfner (2000) en Bersani et al. (2002) blijkt dat er misschien wel subtypes bestaan bij de schizofrenen die cannabis gebruiken; enerzijds vonden zij patiënten die rapporteerden dat hun cannabisgebruik vooraf ging in de tijd aan hun schizofrenie terwijl andere patiënten rapporteerden dat hun cannabisgebruik volgde op het begin van hun schizofrenie. Misschien is het mogelijk dat bij het eerste soort patiënten cannabisgebruik schizofrenie eerder uitlokt terwijl de tweede groep cannabis gebruikt als een vorm van zelfmedicatie. Wanneer cannabisgebruik een gunstig effect heeft op de symptomen van de ene groep maar een ongunstig effect heeft op de symptomen van de andere groep bestaat opnieuw het gevaar dat de effecten van cannabisgebruik op de symptomen elkaar uitmiddelen. Indien er inderdaad subtypes van patiënten bestaan, zullen behandelingsprogramma's hier verder moeten op in spelen. Het lijkt dus zinvol om te onderzoeken of dergelijke subtypes van patiënten bestaan en of ze van elkaar verschillen in termen van hun symptomen.

Niettegenstaande patiënten aangeven cannabis te gebruiken om de nevenwerkingen van hun medicatie te verzachten is er weinig onderzoek op dit punt. Nieuw onderzoek lijkt hier aangewezen waarbij de nevenwerkingen van anti-psychotische medicatie geëvalueerd kunnen worden met verschillende instrumenten zoals de Simpson en Agnus Scale (Simpson & Agnus, 1970) of de Extrapyramidal Symptom Rating Scale (Chouinard et al., 1980); voor een overzicht van instrumenten verwijzen we naar De Hert et al. (1998).

Het onderzoek naar de effecten van cannabisgebruik op de overige variabelen die vermeld werden zoals cognitieve functies, therapietrouw aan medicatie, het herval, de uitkomst van therapie, drop-out, aantal hospitalisaties en psychosociale rehabilitatie is bijzonder beperkt. Naar het opzetten van behandelingsprogramma's is dit dan ook een belangrijke onderzoekslijn voor toekomstig onderzoek. Tenslotte willen we nog de onderzoekslijn vermelden naar de subjectieve redenen en motieven bij cannabisgebruik; onderzoek in de lijn met dat van Spencer, Castle en Michie (2002) zoals beschreven in Deel I, Sectie 5.3 lijkt veelbelovend. Bovendien is er in deze context weinig onderzoek gedaan dat specifiek over cannabisgebruik gaat.

Stemmingsstoornissen

Tot op heden is er slechts weinig of geen onderzoek gebeurd naar de effecten van cannabisgebruik op de symptomen, het verloop en de uitkomst van therapie bij respectievelijk depressieve en bipolaire stoornissen. Naar behandeling toe is er dan ook nood aan onderzoek waarbij patiënten met een stemmingsstoornis die respectievelijk wel of niet cannabis gebruiken vergeleken worden in termen van reeds vermelde variabelen zoals symptomen van de stoornis, therapietrouw aan medicatie, cognitieve functies, herval, de uitkomst van therapie, drop-out, aantal hospitalisaties en psychosociale rehabilitatie in het algemeen. Naar analogie met de psychotische stoornissen kan ook in deze context onderzoek gebeuren naar de subjectieve redenen van cannabisgebruik bij personen met een stemmingsstoornis.

2.3. Een derde, gemeenschappelijke factor aan de basis van cannabisgebruik en de stoornis: Maximaliseren van protectiefactoren en minimaliseren van risicofactoren

Voor we onderzoeklijnen bespreken in verband met contaminerende variabelen willen we eerst een bedenking maken met betrekking tot één belangrijke contaminerende variabele in dit onderzoek, met name meervoudig drugsgebruik. In dit project werd ervoor geopteerd enkel studies in rekening te brengen waarin expliciet nagegaan werd welke de effecten van *cannabisgebruik* (en niet drugs in het algemeen) zijn in relatie tot psychotische stoornissen en stemmingsstoornissen. Studies over de effecten van drugsgebruik in het algemeen of waarin niet statistisch gecontroleerd werd voor het gebruik van andere drugs werden buiten beschouwing gelaten. Hierdoor is het aantal studies relatief beperkt. Gegeven het feit dat cannabisgebruikers vaak ook andere drugs gebruiken (Arndt et al., 1992; Bersani et al., 2002; Degenhardt, Hall & Lynskey, 2001; Green & Ritter, 2000; Kouri et al., 1995; Zammit et al., 2002) zou er echter voor geopteerd kunnen worden om het onderzoek toe te spitsen op de effecten van drugsgebruik in het algemeen (met insluiting van cannabisgebruik) in relatie tot verschillende aspecten van de geestelijke gezondheidszorg. Welke keuze men hier neemt, hangt uiteraard sterk samen met de doelstelling van het onderzoek. Indien men specifiek geïnteresseerd is in de effecten van cannabisgebruik, is het belangrijk te controleren voor ander drugsgebruik. Wil men bijvoorbeeld in het algemeen weten of cannabisgebruikers het slechter doen in therapie (onafhankelijk van de vraag hoe dat komt) dan is het minder belangrijk of ze nu nog andere drugs gebruiken of niet.

Psychotische stoornissen

Het onderzoek naar contaminerende variabelen bij schizofrenie is vrij beperkt. Zoals vermeld bij de bespreking van de literatuur blijken deze ook niet zo'n prominente rol te spelen. Dit neemt niet weg dat er bij onderzoek naar de relatie tussen cannabisgebruik en schizofrenie altijd een aantal belangrijke contaminerende variabelen in rekening dienen gebracht te worden zoals bijvoorbeeld het gebruik van andere drugs of de comorbiditeit van andere psychiatrische aandoeningen. Verder kan er ook nog onderzoek gebeuren in lijn met bijvoorbeeld het werk van Arndt et al. (1992).

Stemmingsstoornissen

Met name in onderzoek naar de associatie tussen cannabisgebruik en depressieve symptomen, majeure depressie en dysthyme stoornis blijken contaminerende variabelen een cruciale rol te spelen. Tot op heden is de rol van contaminerende variabelen in het verklaren van de relatie tussen cannabisgebruik en depressieve symptomen, majeure depressie en dysthyme stoornis echter onduidelijk. Kunnen contaminerende variabelen de associatie tussen cannabisgebruik en depressieve symptomen, majeure depressie of dysthyme stoornis verklaren? Gaat het om variabelen die voorafgaan in de tijd aan zowel het cannabisgebruik als de depressieve symptomen, de majeure depressie of de dysthyme stoornis? Verhoogt cannabisgebruik op een indirecte manier de kans op de depressieve symptomen, de majeure depressie of de dysthyme stoornis; met andere woorden, resulteert cannabisgebruik in blootstelling aan een aantal risicofactoren die op hun beurt de kans op de depressieve symptomen, de majeure depressie of de dysthyme stoornis doet toenemen (cfr. Fergusson & Horwood, 1997; Fergusson, Horwood & Swain-Campbell, 2002)? Nieuw onderzoek (bijvoorbeeld in lijn met Fergusson &

Horwood, 1997; Fergusson, Horwood & Swain-Campbell, 2002) waarbij contaminerende variabelen op een meer systematische manier onderzocht worden is dan ook noodzakelijk. Een probleem hierbij is dat, zoals vermeld, weinig factoren of groepen van factoren gevonden werden die op een duidelijke wijze geassocieerd zijn met cannabisgebruik (von Sidow et al., 2002). Niettegenstaande er geen wetenschappelijke consensus bestaat over een aangepaste typologie van risico- of protectiefactoren kan er toch best gebruik gemaakt worden van een typologie die reeds bestaat zoals die van bijvoorbeeld Hawkins, Catalano en Miller (1992) of Petraitis, Flay en Miller (1995). Deze auteurs delen de risico- en kwetsbaarheidsfactoren op in vier grote groepen:

- (a) Socio-economische variabelen (leeftijd, geslacht, sociale klasse, urbaniciteit en opleiding).
- (b) Variabelen gerelateerd aan drugsgebruik (beschikbaarheid van drugs, attitudes t.a.v. drugs, gebruik van illegale drugs, leeftijd initiatie drugsgebruik).
- (c) Intrapersoonlijke variabelen (psychologische problemen, lage zelfwaardering, eenzaamheid, onconventionele levensstijl, psychopathologie (andere psychiatrische stoornissen), factoren uit kindertijd (gedragsproblemen, onveilige gehechtheid, sociale competentie)).
- (d) Interpersoonlijke/familiale variabelen (vroegtijdig het huis verlaten, gehechtheid met ouders, roidentificatie met ouders, niet opgevoed door beide ouders, verstoorde kind-ouder relatie, conflictueus familieklimaat, seksueel misbruik).

Door dergelijke bestaande typologie te gebruiken is het mogelijk de rol van contaminerende variabelen op een meer systematische manier te onderzoeken waarbij zowel het aantal als het soort contaminerende variabelen voldoende groot is. Bij dit soort onderzoek lijkt het ook interessant om gebruik te maken van vaste effecten regressiemodellen ('fixed effects regression models') (zie Fergusson, Horwood & Swain-Campbell, 2002) omdat zo de invloed van niet geobserveerde systematische effecten op de afhankelijke variabele geschat kunnen worden.

Bij wijze van besluit willen we nog een bedenking maken in verband met de vraagstelling in nieuwe onderzoeksprojecten. Of een onderzoek nuttige of interessante resultaten biedt, hangt in grote mate af of ze een antwoord geeft op de vraag die gesteld werd. Om die reden is het van groot belang de vraag voldoende nauwkeurig te formuleren. In deze context lijkt het belangrijk om een onderscheid te maken tussen twee soorten van vraagstellingen: enerzijds beleidsvragen en anderzijds wetenschappelijke vragen. Beiden hoeven niet noodzakelijk samen te vallen. Beleidsvragen worden ingegeven door de nood aan informatie om bepaalde beleidsbeslissingen te kunnen nemen. Een wetenschappelijke vraag wordt ingegeven door de nood aan kennis over een bepaald fenomeen. Een beleidsvraag kan bijvoorbeeld zijn 'Is cannabisgebruik schadelijk voor de volksgezondheid?' of 'Zal cannabisgebruik leiden tot verhoogde kosten in de gezondheidszorg?'. Een voorbeeld van een wetenschappelijke vraag is 'Komen cannabisgebruik en psychotische stoornissen vaker voor dan op basis van toeval kan verwacht worden?' of 'Worden psychotische patiënten die cannabis gebruiken gekenmerkt door minder negatieve, psychotische symptomen in vergelijking met psychotische patiënten die geen cannabis gebruiken?'. Beleidsvragen zijn over het algemeen breed en weinig gespecificeerd; wetenschappelijke vragen zijn specifiek en zeer nauwkeurig afgebakend. Beleidsvragen zullen dan ook vaak vertaald moeten worden naar een aantal wetenschappelijke onderzoeksvragen. Bij het formuleren van projecten lijkt het nuttig om beide

soorten vragen expliciet te formuleren of om te overleggen hoe een beleidsvraag het best kan vertaald worden in een wetenschappelijke onderzoeksvraag. Op dergelijke wijze kan voorkomen worden dat in een project op de verkeerde vragen een antwoord geformuleerd wordt.

Referenties

American Psychiatric Association (APA) (1994). *Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders (4th edition)*. American Psychiatric Association: Washington DC.

Andreasen, N. (1984). Scale for the assessment of positive symptoms. Department of Psychiatry, Iowa City.

Andreasen, N. (1989). Scale for the assessment of negative symptoms. *British Journal of Psychiatry*, 155, Suppl 78, 49–52.

Arndt, S., Tyrrell, G., Flaum, M., & Andreasen, N.C. (1992). Comorbidity of substance abuse and schizophrenia: the role of pre-morbid adjustment. *Psychological Medicine*, 22, 379–388.

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.

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.

Chouinard, G., Ross-Chouinard, A., Annabele, L. & Jones, B.D. (1980). Extrapyramidal Symptom Rating Scale. *Canadian Journal of Neurological Science*, 7/3, 233.

Cottler, L.B., Robins, L.N., & Helzer, J.E. (1989). The reliability of the CIDI-SAM: A comprehensive substance abuse interview. *British Journal of Addiction*, 84, 801–814.

De Hert, M., Bussels, J., Lindström, E., Abrahams, F., Fransens, C., & Peuskens, J. (1998). *PECC, psychosis evaluation tool for common use by caregivers*. EPO: Antwerpen, Belgium.

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.

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.

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

- 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.
- Hawkins, D.J., Catalano, R.F., & Miller, J.Y. (1992). Risk and protective factors for alcohol and other drug problems in adolescence and early adulthood: Implications for substance abuse prevention, *Psychological Bulletin, 112*, 64–105.
- Höfler, M., Lieb, R., Perkonig, A., Schuster, P., Sonntag, H., & Wittchen, H.-U. (1999). Covariates of cannabis use progression in a representative population sample of adolescents: A prospective examination of vulnerability and risk factors. *Addiction, 94*, 1679–1694.
- Kay, S.R. (1991). *Positive and negative syndromes in schizophrenia*. Brunner Mazel, New York.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., & Opler, L.A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANNS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin, 13*, 261–276.
- Kay, S.R., Opler, L.A., & Lindenmayer, J.P. (1988). Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenia. *Psychiatry Research, 23*, 99–110.
- Kouri, E., Pope, H.G., Yurgelun-Todd, D., & Gruber, S. (1995). Attributes of heavy versus occasional marijuana smokers in a college population. *Biological Psychiatry, 38*, 475–481.
- Lachner, G., Wittchen, H.-U., Perkonig, A., Holly, A., Schuster, P., Wunderlich, U. et al. (1998). Structure content and reliability of the Munich-Composite International Diagnostic Interview (M-CIDI). substance use sections. *European Addiction Research, 4*, 28–41.
- 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.
- 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.
- Overall, J.E., & Gorham, D.R. (1962). Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports, 10*, 799–912.
- Petraitis, J., Flay, B.R., Miller, T.Q. (1995). Reviewing theories of adolescent substance use: Organizing pieces in the puzzle. *Psychological Bulletin, 117*, 67–86.
- Simpson, G.M., & Agnus, J.W.S. (1970). A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 212*, 11–19.
- Spencer, C.R., Castle, D., & Michie, P.T. (2002). Motivations that maintain substance use among individuals with psychotic disorders. *Schizophrenia Bulletin, 28*, 233–247.
- von Sydow, K., Lieb, R., Pfister, H., Höfler, M., & Wittchen H.-U. (2002). What predicts incident use of cannabis and progression to abuse and dependence? A 4-year prospective examination of risk factors in a community sample of adolescents and young adults. *Drug and Alcohol Dependence, 68*, 49–64.

World Health Organization (WHO) (1994). *Classification of Mental and Behavioral Disorders. Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines (10th revision)*. Genève: World Health Organization.

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.

Bijlage 1: Studiekekenmerken

Tabel 1: Cannabisgebruik als risicofactor voor het ontwikkelen van psychotische stoornissen: Longitudinale, propectieve studies: Studiekekenmerken.

Studie	Studiekekenmerken				Meting cannabisgebruik			Meting psychotische stoornis
	Duur	Populatie	Statistiek	Gecontroleerd voor	Manier	Duur	Freq	
Andréasson et al. (1987)	15 jaar 1969/1970-1983	-N=50 087 -algemene populatie	-adjusted odds ratio -logistische regressie	diagnose begin studie, IQ sociale integratie, gestoord	zelfrapportering, gestructureerd interview psycholoog, ICD8	geen info	0 1-10	-national register (ICD8 en ICD9)
Zammit et al. (2002)*	27 jaar 1969/1970-1996	-100 % mannen -meer dan 98 % tussen 18 en 20 jaar bij aanvang studie		gedrag, sigarettconsumptie, plaats van opgroeien	door psychiater		11-50 > 50 keer**	
Tienen & Anthony (1990).	1 jaar	-N=4994 -algemene populatie -geen info over geslacht -tussen 18 en 49 jaar	-relative risk -logistische regressie	leeftijd, SES, sociale rol, andere psychiatrische condities, drugs	Diagnostic Interview Shedule (DIS) afgenomen door getrainde leken (DSM III)	geen info	use daily use	DIS door getrainde leken; case=om het even welke positieve respons voor 1 van de 12 psychotische items van de DIS (DSM III)
Van Os et al. (2002)	3 jaar 1997-1999 3 metingen: baseline, 1 jaar en 3 jaar	-N=4045 algemene populatie 52.7 % mannen gem. leeftijd: 41.5 jaar bij aanvang studie	-adjusted odds ratio -logistische regressie -sensitiviteitsanalyse -population attributable fraction	drugs, leeftijd, geslacht, etnische groep, niveau opleiding, werkloos, burgerlijke stand, urbaniciteit, ervaring met discriminatie	Composite International Diagnostic Interview (CIDI) door leek, zelfrapportering 5 puntenschaal (bijna elke dag, 3-4 dagen/week, 1-2 dagen/week, 1-3 dagen/maand, minder dan 1 keer/maand)	indirect: baseline 1 jaar 3 jaar	-any use (lifetime) -any use ts. baseline, T1, T2 -cum. freq -5 punten-schaal	-CIDI door leek -Structural Clinical Interview (SCID) voor DSM-III-R -Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) door psycholoog, psychiater
Arseneault et al. (2002)	11 jaar 1983/1984-1998	-N=759 -algemene populatie -geen info over geslacht -leeftijd aanvang 11 jaar, einde 26 jaar	-meervoudige regressie voor symptomen -adjusted odds ratios en logistische regressie voor diagnoses	SES, geslacht, drugs (glue, cocaine en opiaten)	zelfrapportering op 15 en 18 jaar	indirect: 15 jaar 18 jaar	0-2 (niet gebr.) >3 (gebruikers)	-zelfrapportering psychotische symptomen op 11 jaar -structureel interview op 26 jaar (DSM IV)

Noot: SES=Socio Economische Status, *De kenmerken van deze twee studies worden samen besproken omdat het om dezelfde data gaat. Bij geen enkele studie werd expliciet informatie gegeven over de duur van het gebruik; wanneer cannabis op verschillende tijdstippen bevraagd werd, geeft dit *indirect* enige informatie. In geen enkele studie werd informatie gegeven over de oorsprong, concentratie en wijze van gebruik van cannabis. ** Zamitt et al. (2002) : 0, ooit, 2-4, 5-10, 11-50, >50 keer.

Tabel 2: De zelfmedicatiehypothese bij psychotische stoornissen: Studiekekenmerken.

Studie	Steekproefinformatie (design, steekproefgrootte, geslacht, leeftijd)	Statistiek	Gecontroleerd voor	Meting cannabis (manier, duur, frequentie)	Meting psychotische stoornis	Meting symptomen
Bersani et al. (2002)	-cross-sectioneel, retrospectief -54 gebruikers (21 puur cannabis) -71 niet gebruikers -100% mannen -32.44+8.53 jaar	-student's t test -Pearson's correlatie	-duur ziekte, SES, klinische variabelen, familie geschiedenis: geen verschillen, gebruikers jonger en meer positieve familiegeschiedenis -geen controle voor andere drugs: zie bespreking tekst	semi-structural interview met aandacht voor gebruik, misbruik, onset, modaliteit, frequentie, duur en andere drugs, drie groepen (geen gebruik / occasioneel gebruik (zie tekst) / continuerende gebruik (zie tekst)), DSM IV gebaseerd	DSM IV, klinisch interview door arts blind voor doelstelling, chronische patiënten (gem. 10.31 jaar ziek), residentieel	SAPS SANS PANNS BPRS
Brunette et al., (1997)	-cross-sectioneel -172 gebruikers (92 cannabis) -78 % mannen -32.8+7.65 jaar	-Pearson's correlation -Spearman's rho -point-biserial correlation	-geen controle andere drugs	life time drugsgebruik, actueel drugsmisbruik of afhankelijkheid (binnen 6 maand), Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID) door getrainde interviewers, Alcohol en Drug Use Scales, Addiction Severity Index, Timeline Followback, urine test	DSM-III-R, outpatient treatment, 3 à 4 keer gehospitaliseerd	op basis SCID
Caspari (1999)	-longitudinaal (follow-up na gemiddeld 68.7 maanden) -39 gebruikers -39 niet gebruikers -beiden 30 mannen en 9 vrouwen -gebr.24.2+4.5 jaar -niet gebr.24.3+4.2 jaar	-t-test -Wilcoxon signed rank test	-geslacht, leeftijd en jaar van opname -info over behandelingsoutcome, heropname, -leeftijd, geslacht -geen verschillen op GAF -geen controle andere drugs -SES	actueel cannabis misbruik bij opname, misbruik=regelmatige gebruik gedurende verschillende maanden dat leidt tot problemen in sociaal functioneren en in therapie, geen occasioneel gebruik, op basis van dossier, gestructureerd interview	ICD-9 en ICD-10, inpatient treatment	BPRS AMDP GAS
Hambrech & Häfner (1996)	-cross-sectioneel, retrospectief -29 gebruikers	-t-test for paired samples	-geen controle andere drugs (90 % gebruikt cannabis, 37 % alleen cannabis)	life time prevalentie drugs=14.02 %, Interview for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia (IRAOS), semi-structured interview dat relatie vertoont met	ICD-9, IRAOS (zie tekst), zelfrapportering,	IRAOS
Hambrech & Häfner (2000)	-57 niet gebruikers -beide geslachten (geen specifieke info) -ts. 12-59 jaar	-Wilcoxon signed rank test	-leeftijd en geslacht	(IRAOS), semi-structured interview dat relatie vertoont met ICD-9 en DSM IV maar niet overeenkomt, drugsmisbruik: frequentie van consumptie tijdens verschillende intervallen, misbruik=meer dan één keer per week gedurende maand, onset=1 ^e maand waarin hieraan voldaan wordt	rapportering familie, IBB, 1 ^e psychotische episode	

Noot: SES=socio-economische status; ibb=interbeoordelaarsbetrouwbaarheid; voor de afkortingen bij de symptomen wordt verwezen naar de tekst. In geen enkele studie werd informatie gegeven over de oorsprong, concentratie en wijze van gebruik van cannabis.

Tabel 2: De zelfmedicatiehypothese bij psychotische stoornissen: Studiekenmerken (vervolg 1).

Studie	Steekproefinformatie (design, steekproefgrootte, geslacht, leeftijd)	Statistiek	Gecontroleerd voor	Meting cannabis (manier, duur, frequentie)	Meting psychotische stoornis	Meting symptomen
Hamera et al. (1995)	-longitudinaal (12 weken) -17 gebruikers -13 mannen en 4 vrouwen -34.2+8.5 jaar	-pooled time series analysis (ARIMA)	-compliance neuroleptica (Medication Checklist)	Substance Use Checklist, urine in twee random weken, ten minste één of twee keer per week, interview case managers, lifetime prevalentie misbruik of afhankelijkheid voor één of meerder drugs (inclusief alcohol, cannabis en meedere drugs)	SCID door case managers	symptom checklist (BPRS) 3 idiosyn- cratische prodromale symptomen
Linszen et al. (1994)	-longitudinaal (1 jaar) -24 gebruikers (11 mild, 13 zwaar) -69 niet gebruikers -gebruikers: 3 vrouwen, 21 mannen -niet gebruikers: 23 vrouwen, 46 mannen -20.6+2.44 jaar	-product limit survival analysis, covariaten met proportional hazards analysis (Cox regression) -ANOVA	-compliance neuroleptica -ziekteverloop -BPRS (start studie) -SES	DSM-III-R, dagelijks of bijna dagelijks gebruik, zelfrapportering, rapportering door staf, dossier, zwaar=meer dan één sigaret per dag, mild=tussen één sigaret per dag en één sigaret per week	DSM-III-R, 3 maand inpatient, 3 maand dagbehandeling en 9 maand gemeenschaps- behandeling	maandelijks BPRS rater blind ibb relapse op basis BPRS
Mathers & Ghodse (1992)	-longitudinaal (6 maand) -61 gebruikers -43 niet gebruikers gebr. 49 mannen niet gebr. 25 mannen gebr. 27 jaar (sd=7) niet gebr. 37 jaar (sd=11)	-chi-kwadraat	-gebruikers jonger, meer mannen en minder psychiatrische geschiedenis	urine bij opname, na week, na maand en na 6 maanden, gebruik week/maand/jaar voor opname	ICD-9, psychot. screener, inpatients	PSE rater blind
McGuire et al. (1994)	cross-sectioneel 23 gebruikers 46 niet gebruikers gebruikers 20 mannen niet gebr. 40 mannen gebr. 25.2 jaar (ts. 22.4-27.9) niet gebr. 24.7 jaar (ts 23.4-26.0)	-proporties -logistische regressie -chi-kwadraat	-geslacht	urine binnen 48 uur na opname, semi-structured interview voor gebruik in voorgaande maand, drie maanden, life time gebruik, actueel gebruik	DSM-III-R, ziekenhuis, opname acute psychose	PSE

Noot: SES=socio-economische status; ibb=interbeoordelaarsbetrouwbaarheid; voor de afkortingen bij de symptomen wordt verwezen naar de tekst. In geen enkele studie werd informatie gegeven over de oorsprong, concentratie en wijze van gebruik van cannabis.

Tabel 2: De zelfmedicatiehypothese bij psychotische stoornissen: Studiekenmerken (vervolg 2).

Studie	Steekproefinformatie (design, steekproefgrootte, geslacht, leeftijd)	Statistiek	Gecontroleerd voor	Meting cannabis (manier, frequentie, duur)	Meting psychotische stoornis	Meting symptomen
Negrete et al. (1986)	-cross-sectioneel, retrospectief -25 actieve gebruikers -51 'past users' -61 niet gebruikers 60.7 % mannen 35.7+4.1 jaar	-proporties -two tailed t-tests	-duur ziekte	medisch dossier, interview na 6 maand met info over patroon, alcohol, andere drugs, hoeveelheid, frequentie, urine na 6 maand, drie categorieën (niet gebruikers / verleden gebruikers / actieve gebruikers (2 à 3 keer per week))	ICD-9, ambulante, 6 maand in behandeling en minstens drie keer gezien, gemiddeld 10 jaar in behandeling	op basis medisch dossier, ibb
Peralta & Cuesta (1992)	-cross-sectioneel -23 gebruikers -72 niet gebruikers -gebr. 25.5+6.2 jaar, 78 % mannen -niet gebr. 27.9 +-5.2 jaar, 89 % mannen	-student t-test -chi-kwadraat -Pearson's correlatie	-geen verschillen op SES, leeftijd onset, duur ziekte, aantal hospitalisaties	DSM-III-R, minstens 1 keer per week gedurende laatste jaar, drie groepen (licht: 1 sigaret/dag-1 sigaret/week // moderate: 2-4 sigaretten/dag // heavy: 5 of meer/dag)	DSM-III-R, Landmark's manual for the assessment of schizophrenia	SAPS SANS GAF Strauss-Carpenter (prognose)
Sembhi & Lee (1999)	-cross-sectioneel -11 gebruikers, 30.6 jaar, 45 % mannen -24 niet gebruikers, 33.9 jaar, 58 % mannen	-Wilcoxon test		vragenlijst (life time, actueel gebruik), urine binnen 48 uur	brief checklist, acute opnames	BPRS
Van Ammers et al. (1997)	-cross-sectioneel -28 gebruikers -100 % mannen -30+-6.9 jaar	-Pearson's correlatie -Kendall's correlatie -student t-test		DSM IV criteria voor misbruik en afhankelijkheid, drugsgebruik in voorgaande maand en tijdens ergste gebruik	DSM IV, residentieel en outpatient, chart review (discussie psychiaters)	SAPS SANS

Noot: SES=socio-economische status; ibb=interbeoordelaarsbetrouwbaarheid; voor de afkortingen bij de symptomen wordt verwezen naar de tekst. In geen enkele studie werd informatie gegeven over de oorsprong, concentratie en wijze van gebruik van cannabis.

Tabel 3: Co-morbiditeit van cannabisgebruik en stemmingsstoornissen in een algemene en klinische populatie: Studiekenmerken.

Studie	Studiekenmerken Populatie	Statistiek	Gecontroleerd voor	Meting cannabisgebruik			Meting stemmingsstoornis
				Manier	Duur	Freq	
Degenhardt, Hall & Lynskey (2001)	-N=10641 -algemene populatie -geen info over geslacht -random trekking van 18-jarigen	-logistische regressie -odds ratio	socio-demografische zoals geslacht, leeftijd, opleiding, burgerlijke stand, werkloos(heid), andere drugs, persoonlijkheid (Eysenck Personality Questionnaire)	Composite International Diagnostic Interview (CIDI), zelfrapportering	jaar	-nooit: <=5 afgelopen jaar ->=5 maar niet voldaan aan criteria afhankelijkheid of misbruik -afhankelijkheid (DSM- IV) -misbruik (DSM-IV)	-affectieve stoornissen -symptomen in afgelopen 12 maand -stoornissen op basis van CIDI, DSM-IV en ICD-10
Chen, Wagner & Anthony (2002)	-N=8089 -algemene populatie -gemengd qua geslacht -15-54 jaar	-discrete time analysis -logistische regressie	-fixed time: geslacht, geboortecohort -dynamic time: leeftijd eerste tabakgebruik, leeftijd alcoholafhankelijkheid	CIDI, DSM-III-R -nooit -niet afhankelijk -afhankelijk	lifetime	cumulatieve lifetime frequentie -nooit -1-5 keer -6-99 keer ->100 keer	major depressieve episode, CIDI, DSM-III-R
Rey et al. (2002)	-N=1261 -algemene populatie, adolescenten -gemengd qua geslacht -13-17 jaar	-chi-kwadraat -odds ratios	-leeftijd, narrow-band syndromen	Youth Self Report, Child Health Questionnaire, Youth Risk Behavior Questionnaire, DSM-IV	lifetime maand	0,1-2,3-9,10-19,20-39,40- 99,>=100 gedurende leven, voorbije 30 dagen	zelfrapportering, Center for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D) Parent version Diagnostic Interview Schedule (DIS) for children, Child Behavior Checklist, DSM scale for depression, frequentie van symptomen, frequentie van symptomen in voorbije 2 weken, DSM-IV
Kelder et al. (2000)	-N=5721 -algemene populatie, studenten -48 % meisjes -gemiddeld 13.14 jaar	-univariate statistieken -logistische regressie, quintielen	-geslacht, ongewone punten op school, ras/ethniciteit, school	Youth Risk Behavior Survey; 1 item per drug	lifetime		

Tabel 3: Co-morbiditeit van cannabisgebruik en stemmingsstoornissen in een algemene en klinische populatie: Studiekenmerken (vervolg 1).

Studie	Studiekenmerken		Meting cannabisgebruik				Meting stemmingsstoornis
	Populatie	Statistiek	Gecontroleerd voor	Manier	Duur	Freq	
Troisi et al. (1998)	-N=132	Fischer's exact test	-meervoudig drugsgebruik	gebruik, misbruik,	geen info	-gebruik	Beck Depression Inventory (BDI),
	-algemene populatie, dienstplicht leger	MANOVA ANOVA		afhankelijkheid volgens DSM-III-R, Clinical Interview for DSM-III-R for patients (SCID-P), getrainde psychiater		-misbruik -afhankelijkheid	Spielberger State Trait Anxiety Index, Toronto Alexithymia Scale, Structured Clinical Interview for DSM-III-R for patients (SCID-P), getrainde psychiater, major depression, dysthymia, adjustment disorder with depressed mood, panic disorder with agoraphobia
Angst (1996)	-100 % mannen						-major depressive episode, brief recurrent brief depression,
	-gemiddeld 20 jaar						Symptom Check List-90 (SCL-90), interview SPIKE door psychiaters en psychologen, DSM-III, DSM-III-R

Tabel 3: Co-morbiditeit van cannabisgebruik en stemmingsstoornissen in een algemene en klinische populatie: Studiekekenmerken (vervolg 2).

Studie	Studiekekenmerken			Meting cannabisgebruik			Meting stemmingsstoornis
	Populatie	Statistiek	Gecontroleerd voor	Manier	Duur	Freq	
Field, Diego & Sanders (2001a)	-N=79 -algemene populatie, studenten -geen info over leeftijd -geen info over geslacht	-stapsgewijze regressie -ANOVA	vragenlijst met betrekking tot relatie met ouders, relatie peers, positieve en negatieve gevoelens, levensstijl, opleidingsniveau, sport en drugsgebruik	4-puntenschaal van nooit tot regelmatig	geen info		Centrum for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)
Kouri et al. (1995)	-N=89 (45 zware, 44 lichte) -algemene populatie, studenten -53 % mannen -zware: 20.2+1.6 jaar en lichte 20.4+2.3 jaar	-ANOVA	verzameld maar niet gebruikt als covariaten: demografische variabelen, leeftijd, academische jaar, residentie, etnische achtergrond, soort school, religie, andere drugs, burgerlijke stand ouders, inkomen, politieke en religieuze oriëntatie ouders	interview over drugsgebruik, Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID) urinetest	geen info	-lichte: nooit meer dan 10 keer/maand -zware: dagelijks gedurende 2 jaar	Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID) Rand Mental Health Inventory (RMHI)
Alpert et al. (1994)	-N=116 -klinische populatie, volwassenen patiënten met onset eerste majeure depressieve episode voor 18 jaar -geen info geslacht -tussen 18 en 65 jaar (subset van groep met gemiddelde leeftijd 37.8+10.5 jaar)	-ANOVA -meervoudige regressie		Structural Clinical Interview for DSM-III-R-R-Patient Edition (SCID-R-P) door psychiater	geen info		-major depression disorder, DSM-III-R, Structural Clinical Interview for DSM-III-R-R-Patient Edition (SCID-R-P), Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D), interview door psychiater

Tabel 3: Co-morbiditeit van cannabisgebruik en stemmingsstoornissen in een algemene en klinische populatie: Studiekenmerken (vervolg 3).

Studie	Studiekenmerken			Meting cannabisgebruik			Meting stemmingsstoornis
	Populatie	Statistiek	Gecontroleerd voor	Manier	Duur	Freq	
Miller et al. (1996)	-N=6355 -klinische populatie, patiënten met substance use disorder in behandeling -70.6 % mannen -tussen 14 en 66 jaar	-frequenties, proporties, chi-kwadraat	demografische, klinische en historische data door staf via standaardformulieren bij initiële opname	-acutele diagnose voor substance use disorder (DSM-III-R), gestructureerd interview via telefoon door onafhankelijke beoordelaars na 6 maand en 12 maand	geen info		life time diagnose major depression (DSM-III-R)
Vinokur et al. (1998)	-klinische populatie, 469 controle, 678 uni-polaire depressie, 277 bipolaire depressie -geen info leeftijd -geen info geslacht	-chi-kwadraat -odds ratio	-leeftijd, geslacht, socio-economische status	-Research Diagnostic Criteria (RDC): drugsmisbruik en -afhankelijkheid	geen info	lifetime drugsmisbruik en -afhankelijkheid acuteel drugsmisbruik en -afhankelijkheid	manie, major depression, schizo affective disorder via Shedule for Affective Disorder and Schizophrenia (SADS) en Shedule for Affective Disorder and Schizophrenia-Lifetime version (SADS-L)

Tabel 4: Cannabisgebruik als risicofactor voor het ontwikkelen van stemmingsstoornissen: Longitudinale, prospectieve studies: Studiekekenmerken.

Studie	Studiekekenmerken				Meting cannabisgebruik			Meting stemmingsstoornis
	Duur	Populatie	Statistiek	Gecontroleerd voor	Manier	Duur	Freq	
Arseneault et al. (2002)	11 jaar 1983/1984-1998	-N=759 -algemene populatie -geen info over geslacht -leeftijd aanvang 11 jaar, einde 26 jaar	-meervoudige regressie voor symptomen -adjusted odds ratios en logistische regressie voor diagnoses	SES, geslacht, drugs (glue, cocaine en opiaten)	zelfrapportering op 15 en 18 jaar	indirect: 15 jaar 18 jaar	Niet gebruikers: 0-2 Gebruikers: >3	-zelfrapportering symptomen -structureel interview op 26 jaar (DSM IV)
Patton et al. (2002)	7 wave cohort over 6 jaar 1992-1998 start: 14-15 jaar follow-up: 20-21 jaar	-N=1601 (follow-up) -studenten 14-15 jaar -geslacht; gemengd: geen verdere info	-multiple imputation met vijf complete data-sets op basis van multivariate mixed effect model -uni-variate en multi-variate logistische regressie	alcohol, tabak en andere drugs, anti-sociaal gedrag, psychiatrische comorbiditeit, geslacht, leeftijd, urbaniciteit, opleiding ouders	-laptop en computerized revised clinical interview schedule (CIS-R) (assisted telephone interview) -zelfgerapporteerde frequentie in voorgaande 6 maand in waves en in voorbije jaar bij follow-up	indirect: -voorbije 6 maand in wave -voorbije jaar bij follow-up -initiatie na wave 6	-nooit -minder 1 keer/week -minstens 1 keer/week	-computerized revised clinical interview shedule (CIS-R) (assisted telephone interview): info over de frequentie, ernst, persistentie en indringendheid van 14 psychiatrische symptomen -score hoger dan 12 voor mixed state van depressie en angst
Bovasso (2001)	14/16 jaar 1980-1994/1996	-N=1920 -volwassenen, normale populatie -significant meer mannen	-chi-kwadraat -odds ratios	socio-demografische variabelen, geslacht, leeftijd, burgerlijke stand, ras, opleidingsniveau, inkomen thuis, stressvolle gebeurtenissen, zes chronische ziektes, indicator voor behandeling mentale ziekte, comorbiditeit psychiatrische stoornissen	-Diagnostic Interview Schedule (DIS), DSM-III bij start, DSM-III-R bij follow-up -follow-up: index met 8 problemen gerelateerd aan cannabisgebruik	geen info	geen info	-aantal symptomen depressie Diagnostic Interview Schedule (DIS), DSM-III bij start, DSM-III-R bij follow-up -aantal symptomen DIS
Brook, Cohen & Brook (1998)	9 jaar 3 metingen 1975-1983/1986/1992	-N=698 bij follow-up -1-10 jaar bij start; gemiddeld 13.69 jaar (sd=2.78); gemiddeld 22.05 jaar (sd=2.72) bij follow-up -geen info	-chi-kwadraat en Fisher's exact test -odds ratio	inkomen, urbaniciteit, demografische variabelen, leeftijd en geslacht, psychiatrische co-morbiditeit	-Interview -Diagnostic Interview Schedule for Children Version 1, DSM-III-R -vragenlijst, 7-puntenschaal van nooit tot dagelijks -afhankelijkheid en misbruik samen	indirect	nooit light: >1/jaar en <1/maand moderate: >1week en <1/maand heavy: >=1/week	-Diagnostic Interview Schedule for Children Version 1, DSM-III-R, major depressive disorder, dystymia

Note: SES = socio-economische status

Bijlage 2: niet opgenomen studies

De studies in onderstaande lijst werden niet opgenomen in de literatuursynthese omdat ze niet voldeden aan de inclusiecriteria: Deel I: Cannabisgebruik en psychotische stoornissen.

De volgende studies werden niet opgenomen omdat patiënten met een psychotische stoornis die (legale en illegale) drugs in het algemeen gebruikten, vergeleken werden met patiënten met een psychotische stoornis die geen drugs gebruikten. Bij deze studies kon niet uitgemaakt worden of de gevonden effecten toe te schrijven zijn aan het gebruik van cannabis of aan het gebruik van andere drugs.

Referenties

Buckley, P., Thompson, P., Way, L. & Meltzer, H. (1994). Substance abuse among patients with treatment-resistant schizophrenia: Characteristics and implications for clozapine therapy. *American Journal of Psychiatry*, *151*, 385–389.

Dalmau, A., Bergman, B., Brismar, B. (1999). Psychotic disorders among inpatients with abuse of cannabis, amphetamine and opiates. Do dopaminergic stimulants facilitate psychiatric illness? *European Psychiatry*, *14*, 366–371.

Dequardo, J.R., Carpenter, C.F., Tandon, R. (1994). Patterns of substance abuse in schizophrenia: Nature and significance. *Journal of Psychiatric Research*, *28*, 267–275.

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

Duke, P.J., Pantelis, C., McPhillips, M.A., & Barnes, T.R.E. (2001). Comorbid non-alcohol substance misuse among people with schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, *179*, 509–513.

Gut-Fayand, A., Dervaux, A., Olié, J.P., Lôo H., Poirier, M.F., Krebs, M.O. (2001). Substance abuse and suicidality in schizophrenia: A common risk factor linked to impulsivity. *Psychiatry Research*, *102*, 65–72.

Jablensky, A., McGrath, J., Herrman, H., Castle, D., Gureje, O., Evans, M., Carr, V., Morgan, V., Korten, A. & Harvey, C. (2000). Psychotic disorders in urban areas: An overview of the study on low prevalence disorders. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *34*, 221–236.

Fischer, E.P., Owen, R.O., & Cuffel, B.J. (1996). Substance abuse, community service use, and symptom severity of urban and rural residents with schizophrenia. *Psychiatric Services*, *47*, 980–984.

Menezes, P.R., Johnson, S., Thornicroft, G., Marschall, J., Prosser, D., Bebbington, P. & Kuipers, E. (1996). Drug and alcohol problems among individuals with severe mental illnesses in South London. *British Journal of Psychiatry*, *168*, 612–619.

Rosenthal, R.N., Hellerstein, D.J., & Miner, C.R. (1994). Positive and negative syndrome typology in schizophrenic patients with psychoactive substance use disorders. *Comprehensive Psychiatry*, *35*, 91–98.

Salyers, M.P. & Mueser, K.T. (2001). Social functioning, psychopathology, and medication side effects in relation to substance use and abuse in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 48, 109–123.

Soyka, M., Albus, M., Kathmann, N., Finelli, A., Hofstetter, S., Holzbach, R., Immler, B. & Sand, P. (1993). Prevalence of alcohol and drug abuse in schizophrenic inpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 242, 362–372.

Strakowski, S.M., Tohen, M., Stoll, A.L., Faedda, G.L., Mayer, P.V., Kolbrener, M.L., Goodwin, D.C. (1993). Comorbidity in psychosis at first hospitalisation. *American Journal of Psychiatry*, 150, 752–757.

Swofford, C.D., Scheller-Gilkey, G., Miller, A.H., Woolwine, B., Mance, R. (2000). Double jeopardy: Schizophrenia and substance use. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 26, 343–353.

Virgo, N., Bennett, G., Higgins, D., Bennett, L., & Thomas, P. (2001). *Journal of Mental Health*, 10, 175–188.

Zisook, S., Heaton, R., Moranville, J., Kuck, J., Jernigan, T. & Braff, D. (1992). Past substance abuse and clinical course of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 149, 352–353.

Tenslotte werden de volgende studies ook uitgesloten. De motivatie wordt kort aangegeven.

-Deze studie gaat over een populatie van zware delinquenten met veel harddrugsgebruik.

Farrell, M., Boys, A., Bebbington, P., Brugha, T., Coid, J., Jenkins, R., Lewis, G., Meltzer, H., Marsden, J., Singleton, N. & Taylor, C. (2002). Psychosis and drug dependence: Results from a national survey of prisoners. *British Journal of Psychiatry*, 181, 393–398.

-In deze studie worden cannabisgebruikers vergeleken met niet cannabisgebruikers maar de patiënten kunnen naast psychose ook andere niet druggerelateerde stoornissen hebben.

Mueser, K.T., Yarnold, P.R., Bellack, A.S. (1991). Diagnostic and demographic correlates of substance abuse in schizophrenia and major affective disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 85, 48–55.

-Restcategorie.

Kovaszny, B., Fleischer, J., Tanenberg-Karant, M., Jandorf, L., Miller, A.D., Bromet, E. (1997). Substance use disorder and the early outcome of illness in schizophrenia and affective psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 23, 195–201.

Martinez-Arvalo, M.J., Calcedo-Ordoñez, A. & Varo-Prieto, J.R. (1994). *British Journal of Psychiatry*, 164, 679–681.

Weller, R.A. & Halikas, J.A. (1985). Marijuana use and psychiatric illness: A follow-up study. *American Journal of Psychiatry*, 142, 848–850.

De studies in onderstaande lijst werden niet opgenomen in de literatuursynthese omdat ze niet voldeden aan de inclusiecriteria: Deel II: Cannabisgebruik en stemmingsstoornissen.

De volgende studies werden niet opgenomen omdat ze over drugs in het algemeen en niet specifiek over cannabisgebruik gaan.

Referenties

Abraham, H.D., & Fava, M. (1999). Order of onset of substance abuse and depression in a sample of depressed outpatients. *Comprehensive Psychiatry*, *40*, 44–50.

Christie, K.A., Burke, J.D., Regier, D.A., Rae, D.S., Boyd, J.H., & Locke, B.Z. (1988). Epidemiologic evidence for early onset of mental disorders and higher risk of drugs abuse in young adults. *American Journal of Psychiatry*, *145*, 971–975.

Kandel, D.B., Davies, M., Karus, D., & Yamaguchi, K. (1986). The consequences in young adulthood of adolescent drug involvement. *Archives of General Psychiatry*, *43*, 746–754.

Kessler, R.C., Nelson, C.B., McGonagle, K.A., Edlund, M.J., Frank, R.G., & Leaf, P.J. (1996). The epidemiology of co-occurring addictive and mental disorders: Implications for prevention and service utilization. *American Journal of Orthopsychiatry*, *66*, 17–31.

Kienhorst, W.M., De Wilde, E.J., Van Den Bout, J., Diekstra, R.F.W., & Wolters, W.H.G. (1990). Characteristics of suicide attempters in a population-based sample of Dutch adolescents. *British Journal of Psychiatry*, *156*, 676–682.

King, C.A., Ghaziuddin, N., McGovern, L., Brand, E., Hill, E., & Naylor, M. (1996). Predictors of comorbid alcohol and substance abuse in depressed adolescents. *Journal of American Academic Child and Adolescent Psychiatry*, *35*, 743–751.

Klerman, G.L., Leon, A.C., Wickramaratne, P., Warshaw, M.G., Mueller, T.I., Weissman, M.M., & Akiskal, H. (1996). The role of drug and alcohol abuse in recent increases in depression in the US. *Psychological Medicine*, *26*, 343–351.

Merikangas, K.R., Angst, J., Eaton, W., Canino, G, Rubio-Stipec, M., Wacker, H., Wittchen, H.-U., Andrade, L., Essau, C., Whitaker, A., Kraemer, H., Robins, L.N., & Kupfer, D.J. (1996). Comorbidity and boundaries of affective disorders with anxiety disorders and substance misuse: Results of an international task force. *British Journal of Psychiatry*, *168*, 58–67.

Sonne, S.C., Brady, K. T., Morton, A. (1994). Substance abuse and bipolar affective disorder. *Journal of Nervous and Mental Disease*, *182*, 349–352.

Weissman, M.M., Wolk, S., Wickramaratne, P., Goldstein, R.B., Adams, P., Greenwald, S., Ryan, N.D., Dahl, R.E., & Steinberg, D. (1999). Children with prepubertal-onset major depressive disorder and anxiety grown up. *Archives of General Psychiatry*, *56*, 794–801

De volgende studies werden niet opgenomen omdat het case studies zijn of enkel anekdotische informatie brengen.

Referenties

Grinspoon, L., & Bakalar, J.B. (1998). The use of cannabis as a mood stabilizer in bipolar disorder: Anecdotal evidence and the need for clinical research. *Journal of Psychoactive Drugs*, 30, 171–177.

Payne, H.C. (2000). Case Study : Traumatic brain injury, depression and cannabis use – assessing their effects on a cognitive performance. *Brain Injury*, 14, 479–489.