position and movement. I: Miller NR, Newman NJ, red. Walsh & Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998:1509-92.
10. Doughty MJ. Consideration of three types of spontaneous eyeblink activity in normal humans: during reading and video display terminal use, in primary gaze, and while in conversation. Optom Vis Sci 2001;78:712-25.
11. Nøjgaard JK, Christensen KB, Wolkoff P. The effect on human eye blink frequency by exposure to limonene oxidation products and methacrolein. Toxicol Lett 2005;156:241-51.
12. Craig JP, Tomlinson A. Importance if the lipid layer in human tear film stability and evaporation. Optom Vis Sci 1997;74:8-13.
13. Nakamori K, Odawara M, Nakajima K et al. Blinking is controlled primarily by ocular surface conditions. Am J Ophthalmol 1997;124:24-30.
14. Collins M, Seeto R, Campbell L et al. Blinking and corneal sensitivity. Acta Ophthalmol 1989;67:525-31.
15. Prause JU, Norn MS. Relation between blink frequency and break-up time. Acta Ophthalmol 1987;65:19-22.
16. Yap M. Tear break-up is related to blink frequency. Acta Ophthalmol 1991;69:92-4.
17. Isreb MA, Greiner JV, Korb DR et al. Correlation of lipid layer thickness measurements with fluorescein tear film break-up time and Schirmer's test. Eye 2003;17:79-83.
18. Blehm C, Vishnu S, Khattak A et al. Computer vision syndrome: A review. Surv Ophthalmol 2005;50:253-62.
19. Franck C, Skov P. Foam at inner eye canthus in office workers, compared with an average Danish population as control group. Acta Ophthalmol 1989;67:61-8.
20. Franck C. Fatty layer of the precorneal film in the “office eye syndrome”. Acta Ophthalmol 1991;69:737-43.
21. Franck C. Eye symptoms and signs in buildings with indoor climate problems ('Office Eye Syndrome'). Acta Ophthalmol 1986;64:306-11.
22. Brasche S, Bullinger M, Bronish M et al. Eye- and skin symptoms in German office workers – subjective perception vs. objective medical screening. Int J Hyg Environ Health 2001;203:311-6.
23. Begley CG, Caffery B, Chalmers RL et al. Use of dry eye questionnaire to measure symptoms of ocular irritation in patients with aqueous tear deficient dry eye. Cornea 2002;21:664-70.
24. Paschides CA, Stefaniotou M, Papageorgiou J et al. Ocular surface and environmental changes. Acta Ophthalmol Scan 1998;76:74-7.
25. Smedbold HT, Ahlen C, Norbäck D et al. Sign of eye irritation in female hospital workers and the indoor environment. Indoor Air 2001;11:223-31.
26. Mendell MJ, Fisk WJ, Dong MX et al. Indoor particles and symptoms among office workers: Results from a double-blind cross-over study. Epidemiology 2002;13:296-304.
27. Wolkoff P, Wilkins CK, Clausen PA et al. Organic compounds in office environments – sensory irritation, odor, measurements, and the role of reactive chemistry. Indoor Air 2006;16:7-19.
28. Korb DR. The tear film – its role today and in the future. The Tear Film – structure, function and clinical examination. Oxford: Butterworth Heinemann, 2002:126-92.
29. Farris RL. The diagnosis and management of the dry eye. J Ophthal Nurs Technol 1997;16:164-74.
30. Craig JP, Tomlinson A. Importance if the lipid layer in human tear film stability and evaporation. Optom Vis Sci 1997;74:8-13.
31. Nichols JJ, Nichols KK, Puent B et al. Evaluation of tear film interference patterns and measures of tear break-up time. Optom Vis Sci 2002;79:363-9.
32. Brasche S, Bullinger M, Petrovitch A et al. Self-reported eye symptoms and related diagnostic findings – comparison of risk factor profiles. Indoor Air 2005;15(suppl 10):56-64.
33. Smedbold HT, Ahlen C, Norbäck D et al. Sign of eye irritation in female hospital workers and the indoor environment. Indoor Air 2001;11:223-31.
34. Kjærgaard SK, Hempel-Jørgensen A, Mølhave L et al. Eye trigeminal sensitivity, tear film stability, and conjunctival epithelium damage in 182 non-allergic, non-smoking Danes. Indoor Air 2004;14:200-7.
35. Saxena R, Srivastava S, Trivedi D et al. Impact of environmental pollution on the eye. Acta Ophthalmol Scan 2003;81:491-4.
36. Gilbard JP. Dry eye, blepharitis and chronic eye irritation: divide and conquer. J Ophthal Nurs Technol 1999;18:109-15.
37. Craig JP. Structure and function of the preocular tear film. The Tear Film: structure, function and clinical examination. Oxford: Butterworth-Heinemann, 2002:18-50.
38. Henning RA, Jacques P, Kissel GV et al. Frequent short rest breaks from computer work: effects on productivity and well-being at two field sites. Ergonomics 1997;40:78-91.
39. Galinsky TL, Swanson NG, Sauter SL et al. A field study of supplementary rest breaks for data-entry operators. Ergonomics 2000;43:622-38.
40. Korb DR, Scaffidi RC, Greiner JV et al. The effect of two novel lubricant eye drops on tear film lipid layer thickness in subjects with dry eye symptoms. Optom Vis Sci 2005;82:594-601.

Cannabis og psykose

Overlæge Merete Nordentoft

H:S Bispebjerg Hospital, Psykiatrisk Afdeling

Det er en klinisk erfaring, at cannabis kan udløse psykotiske symptomer, der ikke kan skelnes fra symptomerne ved skizofreni. På trods af det er det en udbredt holdning i befolkningen, at cannabis er et harmløst stof.

Ifølge en EU-rapport fra 2003 offentliggjort af Sundhedsstyrelsen opgiver 45% af de 15-34-årige i Danmark, at de har prøvet at ryge cannabis, og 6% oplyser, at de har gjort det inden for den seneste måned. Ca. 3% af 15-årige drenge har røget cannabis 40 gange eller mere inden for det seneste år.

Indholdet af tetrahydrocannabinol (THC), det aktive stof i cannabis, er øget stærkt i cannabis i løbet af de seneste årtier, og det varierer nu fra ganske svage koncentrationer (under 1%) til koncentrationer op til 30%. Samtidig er det blevet klart, at cannabis indeholder en lang række forskellige stoffer, og der er opstillet den hypotese, at nogle af disse muligvis har en antipsykotisk effekt. Formålet med denne artikel er at sammenfatte den viden, der er om sammenhængen mellem cannabis og psykose, og at diskutere, hvilke konsekvenser denne viden bør have.

Epidemiologiske undersøgelser af sammenhængen mellem cannabis og psykose

Med udgangspunkt i to aktuelle systematiske litteraturgennemgange er der fundet kohorteundersøgelser, der belyser sammenhæng mellem forbrug af cannabis og senere udvikling af skizofreni eller skizofreniforme symptomer. Flere af undersøgelserne er registerbaserede opfølgningsundersøgelser af rekrutter [1-3], men der er også longitudinelle befolkningsundersøgelser, som er baserede på opfølgningsinterview [4-7].

Konklusionen på de undersøgelser, der er oplistet i **Tabel 1**, er, at det er et konsistent fund, at cannabisbrug i ungdommen er forbundet med øget risiko for senere udvikling af psykosesymptomer eller skizofreni. I flere af undersøgelserne

Tabel 1. Epidemiologiske undersøgelser af sammenhængen mellem cannabis og psykosesymptomer og skizofreni.

Studie	Population	Odds-ratio for skizofreni (95% konfidensinterval)	Odds-ratio for psykosesymptomer (95% konfidensinterval)	Dosis-respons
Andreasson et al, 1987[a]	Svenske rekrutter, n = 45.570	2,3 (1,0-5,3)[b]	–	Ja
Zammit et al, 2002[a]	Svenske rekrutter, n = 50.053	3,1 (1,7-5,5)[c]	–	Ja
Weiser et al, 2003	Israelske rekrutter, n = 50.413	2,0 (1,3-3,1)[d]	–	–
Ferguson et al, 2005	Newzealandsk fødselskohorte, n = 1.265	–	1,6 (1,2-2,0)[e]	Ja
van Os et al, 2002	Hollandsk befolkningsundersøgelse, n = 4.104	–	2,76 (1,18-6,47)[f]	–
Henquet et al, 2005	Hollandsk befolkningsundersøgelse af 14-24-årige, n = 2.437	–	1,67 (1,13-2,46)[g]	Ja
Stefanis et al, 2004	Græsk befolkningsundersøgelse af 19-årige, n = 3.500	Ikke udregnet	Lineær sammenhæng mellem cannabisbrug og sværhedsgrad af paranoia, hallucinationer, grandiositet, førsterangssymptomer[h]	Ja
Arseneault, 2002	Newzealandsk fødselskohorte, n = 1.037	3,1 (0,7-13.3)[i]	–	–

a) Samme kohorte fulgt i 15 år (*Andreasson et al*) hhv. 27 år (*Zammit et al*).
b) Korrigeret for psykiatrisk diagnose ved indgangen i studiet og forældres skilsmisse.
c) Korrigeret for diagnose, intelligenskvotient, dårlig social integration, adfærdsforstyrrelse, tobaksforbrug og opvækstforhold.
d) Korrigeret for kognitiv funktion, social funktion og psykiatriske symptomer af ikkepsykotisk karakter.
e) Korrigeret for tidligere psykotiske symptomer, disposition for psykose, intelligenskvotient, seksuelt eller fysisk misbrug, alder, køn, sociodemografiske forhold, forældres uddannelse, forældres misbrug, psykisk sygdom og kriminalitet.
f) Korrigeret for alder, køn, etnicitet, uddannelsesniveau, tilknytning til arbejdsmarkedet, civilstand, bopæl (land/by) og oplevelse af diskrimination
g) Korrigeret for alder, køn, socioøkonomisk status, bopæl (land/by), traumer under opvækst, brug af andre stoffer, tobak og alkohol samt psykosetilbøjelighed ved indgangen i studiet.
h) Korrigeret for andre stoffer (ecstasy, kokain, amfetamin, heroin og LSD), depressive og negative symptomer, køn og skoleuddannelse.
i) Korrigeret for tegn på psykose i 11-års-alderen.

har man korrigeret for andre mulige konfunderende faktorer, og i de fleste undersøgelserne er der en korrigeret odds-ratio på omkring 2. Der er mulighed for, at de ovennævnte fund er udtryk for en kausal sammenhæng mellem cannabisforbrug og psykose, og en anden mulighed er selvmedicineringshypotesen. Ifølge denne hypotese skulle tidlige symptomer føre til forsøg på selvmedicinering med cannabis, og den øgede forekomst af psykosesymptomer og skizofreni, som er forbundet med cannabisforbrug, skulle dermed være et resultat af en underliggende sygdom under udvikling og ikke af cannabisforbruget i sig selv. I flere undersøgelser har man søgt at undersøge denne hypotese, og således har man i flere af de ovenstående undersøgelser kunne korrigere odds-ratio for psykosesuspekte oplevelser tidligere i livet. Således blev børnene i den newzealandske undersøgelse i 11-års-alderen stillet en række spørgsmål om, hvorvidt de havde hørt stemmer, havde følt sig udspioneret, havde tænkt, at andre kunne læse deres tanker eller havde modtaget beskeder gennem radio eller tv [4]. I den seneste hollandske befolkningsundersøgelse har man fundet, at cannabisforbruget både hos personer med og uden tegn på psykisk lidelse medfører en øget risiko for udvikling af psykosesymptomer, men risikoen er størst hos personer med tegn på psykisk lidelse [8]. Tilsvarende resultater blev også fundet i en fransk undersøgelse. Både i den ene newzealandske undersøgelse og i den græske undersøgelse fandt man, at forbrug i ungdomsårene (15 år og derunder) var mere risikabelt end forbrug senere i livet. I flere af undersøgelserne påvistes en dosis-respons-sammenhæng (Tabel 1).

Der er også gennemført flere undersøgelser, hvor forløbet for patienter med skizofreniform psykose og samtidigt cannabismisbrug sammenlignes med forløbet for en tilsvarende patientgruppe uden samtidigt cannabismisbrug. Disse undersøgelser dokumenterer, at specielt et stort cannabisforbrug er en stærk risikofaktor for recidiverende psykose, også når analyserne korrigeres for andre risikofaktorer.

Randomiserede undersøgelser af effekten af cannabis

Der er gennemført en randomiseret undersøgelse, hvor 13 velbehandlede patienter med skizofreni og 22 raske kontrolpersoner i et tre dage varende forsøg fik injiceret Δ-9-tetrahydrocannabinol i doser på 0 mg, 2,5 mg og 5 mg intravenøst [9]. Der indtrådte en midlertidig forringelse af indlæring og hukommelsesfunktioner (både verbal og visuel), en forværring af psykotiske og negative symptomer på skizofreni samt perceptionsforstyrrelser. Patienter med skizofreni var mere sårbare og fik stærkere symptomer.

Cannabis forårsager psykosesymptomer

Der kan opstilles en række kriterier for påvisning af en årsagssammenhæng mellem to begivenheder. Et kriterium er, at sammenhængen mellem de to fænomener skal være et konsistent fund. Dette kriterium er opfyldt, idet sammenhængen mellem cannabis og psykose er fundet i samtlige undersøgelser af området. Der er tale om en sammenhæng af behersket styrke, og *Arseneault et al* konkluderede i en litteraturgennemgang, at odds-ratio er ca. to. Dette forhold kan være udtryk for, at der i en delpopulation er en stærkere sammenhæng, og i en anden delpopulation kun er en ganske svag eller ingen

sammenhæng. For at postulere en årsagssammenhæng, skal man også kunne dokumentere en tidsmæssig sammenhæng, og undersøgelserne har godtgjort denne, idet cannabisforbruget ligger før psykoseudbruddet. I flere undersøgelser har man tillige kunnet påvise en dosis-respons-effekt. Endelig skal der være en biologisk mekanisme, der sandsynliggør en sammenhæng. Det er ikke kendt, hvilken mekanisme der ligger til grund for, at cannabis forårsager psykosesymptomer, men der er teoretiske overvejelser over, hvorvidt den forstyrrelse, som indtagelsen forårsager af perception, opmærksomhed og eksekutive funktioner, kan være medvirkende. THC modificerer dopaminerg transmission i hjernen og kan interagere med genetisk og miljømæssigt induceret sårbarhed for dysregulation af det dopaminerge system.

Sammenfattende må det konkluderes, at det ikke er en stærk effekt, og estimater af ætiologisk fraktion (den andel af psykoseforekomsten, som teoretisk set ville kunne elimineres, hvis de cannabisforbrugende havde samme risiko for at få psykose som baggrundsbefolkningen havde (*percent attributable fraction*)) ligger ifølge *Henquet* på 8-13%. Cannabisforbrug er ikke en nødvendig eller tilstrækkelig betingelse for at udløse psykose, idet langtfra alle, der indtager cannabis, får psykose, og langtfra alle, der får psykose, har indtaget cannabis, men cannabis spiller en rolle i psykoseudviklingen for nogle, og om det er tilfældet, er formentligt afhængigt af alder for debut af forbruget og genotype. I fødselskohorten fra Dunedin i New Zealand har man kunnet påvise, at en funktionel polymorfisme i catechol-O-methyltransferase (COMT)-genet modererede betydningen af cannabisforbrug i teenageårene med hensyn til risikoen for at der udvikledes psykosesymptomer. Bærere af to kopier af COMT-valinallellen havde betydelig risiko (odds-ratio = 10) for at få psykosesymptomer og skizofrenilignende tilstande, hvis de havde et forbrug af cannabis, mens bærere af to kopier af methioninallellen ikke havde forøget risiko [10].

Skal cannabis være tilladt?

Der er en tydelig sammenhæng mellem tilgængeligheden af et nydelsesmiddel og størrelsen af forbruget og misbruget. Til eksempel kan nævnes, at dødeligheden ved levercirrose er klart lavere i Sverige end i Danmark, og der kan i Danmark ses en klar sammenhæng mellem stigende alkoholforbrug og et øget antal alkoholrelaterede dødsfald. Samtidig har der kunnet registreres en nedgang i tobaksrygningen i Danmark, efter at der er indført en lang række restriktioner mht. hvor og hvornår rygning er tilladt. Legalisering af cannabis vil gøre stoffet lettere tilgængeligt. Fortalere for legalisering af cannabis har anført, at ved legalisering kan køb af cannabis ledsages af vejledning, og det er vel teoretisk muligt, men samtidig må det konstateres, at en sådan vejledning ikke finder sted i forbindelse med salg af alkohol og kun i ganske begrænset omfang i forbindelse med apotekernes salg af svage analgetika. Det har været fremført, at det, at cannabis nu købes illegalt, vil øge risikoen for, at der samtidig introduceres hårde stoffer, og at man inddrages i et kriminelt miljø. Dette argument modsiges af, at forbruget af amfetamin, ecstasy og kokain blandt 15-34-årige i Holland ligger på samme niveau som i Danmark. På den baggrund forekommer det ikke sandsynligt, at det kan lykkes at holde kriminelle stofforhandlere væk fra de unge ved at lovliggøre cannabis.

Konklusion

Der er i en række opfølgningsundersøgelser konsistent påvist en sammenhæng mellem cannabisforbrug i ungdommen og senere skizofreni eller skizofreniforme symptomer. Der er ikke tale om en stærk sammenhæng, og cannabisforbrug er hverken en nødvendig eller en tilstrækkelig betingelse for at udvikle psykose. I flere undersøgelser har man fundet, at stigende indtag af cannabis er forbundet med stigende risiko for psykotiske symptomer eller skizofreni. Sammenhængen mellem cannabis og psykose kan ikke alene forklares af selvmedicinering af psykiske symptomer, idet samme sammenhæng har kunnet påvises i undersøgelser, der har inddraget tidlige tegn på psykisk sygdom eller forhold forbundet hermed. Genetiske forhold spiller formentligt en rolle for, hvor følsom den enkelte er for at få psykosesymptomer eller skizofreni efter indtagelse af cannabis. Legalisering af cannabis vil formentligt øge tilgængeligheden af stoffet og dermed øge risikoen for at flere får psykosesymptomer.

Korrespondance: *Merete Nordentoft*, Psykiatrisk Afdeling, H:S Bispebjerg Hospital, DK-2400 København NV. E-mail: merete.nordentoft@dadlnet.dk

Antaget: 10. april 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang.
En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatteren.

Litteratur

1. Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A et al. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. Lancet 1987;2:1483-6.
2. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S et al. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. BMJ 2002;325:1199.
3. Weiser M, Reichenberg A, Rabinowitz J et al. Self-reported drug abuse in male adolescents with behavioral disturbances, and follow-up for future schizophrenia. Biol Psychiatry 2003;54655-60.
4. Arseneault L, Cannon M, Poulton R et al. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. BMJ 2002;325: 1212-3.
5. Fergusson DM, Horwood LJ, Ridder EM. Tests of causal linkages between cannabis use and psychotic symptoms. Addiction 2005;100:354-66.
6. van Os J, Bak M, Hanssen M et al. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. Am J Epidemiol 2002;156:319-27.
7. Stefanis NC, Delespaul P, Henquet C et al. Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis. Addiction 2004;99: 1333-41.
8. Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J et al. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. BMJ 2005;330:11.
9. D'Souza DC, bi-Saab WM, Madonick S et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. Biol Psychiatry 2005;57:594-608.
10. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-o-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. Biol Psychiatry 2005;57:1117-27.