

Cannabis og cannabinoidreceptorer – misbrug og psykose

Cand.scient.san.publ. Carsten Hjorthøj,
professor Merete Nordentoft & klinikchef Anders Fink-Jensen

Bispebjerg Hospital, Psykiatrisk Center, og
Rigshospitalet, Psykiatrisk Center

Cannabisplanten *Cannabis sativa* har gennem mange år været anvendt som rusmiddel. Planten indeholder en lang række stoffer, der tilsammen kaldes cannabinoider. Det væsentligste psykoaktive stof i planten er tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), som blev isoleret i 1964 [1]. I 1988 publiceredes et bindingssted for Δ^9 -THC i rottehjernevæv [2], og efterfølgende blev to cannabinoidreceptorer identificeret, nemlig cannabinoidreceptor 1 (CB1) [3] og cannabinoidreceptor 2 (CB2) [4] med begrænset (44%) aminosyresekvens-homologi. Nyere data tyder på, at der meget vel kunne findes flere cannabinoidreceptorer. CB1-receptoren er overvejende neuronalt lokaliseret og findes kraftigst udtrykt i cortex, basalgangliesystemet, hippocampus, cerebellum og medulla spinalis [5, 6]. I modsætning hertil er CB2-receptoren overvejende lokaliseret uden for centralnervesystemet i perifært immunologisk væv [5]. De humane CB1- og CB2-receptorer er begge G (guanin nukleotidbindende) protein-koblede, hvor aktivering af receptorerne medfører hæmning af intracellulær adenylatcyclaseaktivitet og reduceret cyklisk adenosinmonofosfat (cAMP)-niveau [5].

Endocannabinoider

Endocannabinoider er endogene ligander for cannabinoidreceptorerne, og flere er identificeret, bl.a. N-arachidonylethanolamide (anandamid) og sn-2-arachidonylglycerol (2-AG). Stofferne syntetiseres ud fra membranlipider som respons på fysiologiske stimuli som f.eks. membrandepolarisering [5, 7].

Faktaboks

Endocannabinoider spiller en rolle i hjernens belønningssystem.

Disse er derfor et muligt mål for medikamentel behandling af cannabismisbrug.

Cannabis er en sandsynlig risikofaktor for skizofreni med omkring 70 forebyggelige tilfælde årligt.

Misbrug af cannabis er associeret med dårligere prognose, compliance og funktionsniveau for personer med psykotiske lidelser.

Interaktion mellem det dopaminerge belønningssystem og cannabinoidsystemet

Det er velkendt, at det mesolimbiske dopaminsystem, der er lokaliseret i limbiske dele af basalgangliesystemet, er involveret i de belønnende effekter af euforiserende stoffer og ved fødeindtagelse og indgift af euforiserende stoffer medfører en stigning i ekstracellulært dopamin i nucleus accumbens (terminalområdet for de mesolimbiske dopaminneuroner). Cannabinoider injiceret i nucleus accumbens har belønnende effekter per se og kan forstærke effekterne af euforiserende stoffer [8]. CB1-receptoragonisten Δ^9 -THC øger den ekstracellulære dopaminkoncentration i samme område [9], og CB1-receptorantagonisten rimonabant reducerer den ekstracellulære dopaminøgning i nucleus accumbens efter indgift af euforiserende stoffer og efter indtagelse af føde med højt kalorieindhold [10, 11]. CB1-receptorer findes bl.a. lokaliseret på glutamaterge og GABAerge neuroner, der er direkte kontakt med mesolimbiske dopaminerge neuroner [10], og den CB1-modulerende effekt på dopaminsystemet sker nok overvejende via glutamaterge og GABAerge neuroner.

Kliniske studier af antagonist

CB1-receptorantagonisten rimonabant er registreret i Europa til behandling af adipositas, men blev ikke godkendt i USA primært på grund af, at anvendelse af præparatet ser ud til at medføre en øget risiko for udvikling af depression [12]. Rimonabant reducerer adfærdseffekterne af d-amfetamin i aber [13], og CB1-receptorantagonister blokerer den kokaininducerede fosforylering af ekstracellulær signalreguleret kinase hos rotter [14]. Det vil være interessant at afprøve præparatets mulige effekt på human cannabisaafhængighed, for hvilket der på nuværende tidspunkt ikke findes nogen effektiv medikamentel behandling. I en oversigtsartikel fra 2008 understreges dog vigtigheden af at afprøve forskellige stoffer og i forskellige doser for at undgå fejlfortolkninger af »off-target«-effekter, ikke mindst for præparater, der er rettet mod anandamidakkumulering, da det molekylære *target* for disse præparater langt fra er kortlagt [15].

Misbrug af euforiserende stoffer – ætiologisk risikofaktor for psykose?

Blandt patienter med debuterende psykose, der er inkluderet i det danske OPUS-projekt, opfyldte 27% de diagnostiske kriterier for skadeligt brug eller afhængighed af alkohol eller stoffer, og cannabismisbrug var hyppigst forekommende [16], og tallet er højere blandt kroniske patienter [17]. Denne hyppighed er markant højere end i baggrundsbefolkningen [18, 19].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Der er dokumenteret en sammenhæng mellem misbrug af euforiserende stoffer og/eller alkohol i ungdomsårene og senere psykose, og der har været fremsat flere teorier om denne sammenhæng: Kausalitetshypotesen: Misbrug af stoffer og/eller alkohol spiller en kausal rolle for senere udvikling af en psykotisk tilstand. Selvmedicineringshypotesen: Oplevelsen af psykotiske og negative symptomer fører til selvmedicinering med alkohol og psykoaktive stoffer. Sårbarhedshypotesen: En fælles, bagvedliggende risikofaktor gør, at nogle personer har øget risiko for udvikling af både et misbrug af euforiserende stoffer og/eller alkohol og for udvikling af en psykotisk sindslidelse.

Sammenhænge mellem afhængighed af euforiserende stoffer og psykotiske tilstande er bedst undersøgt for cannabis. Vedrørende cannabis har specielt kausalitetshypotesen og selvmedicineringshypotesen været fremherskende. Sidste år blev der i *The Lancet* publiceret en metaanalyse, der viste, at risikoen for at udvikle en psykotisk tilstand var forøget med 40% blandt folk, der mindst en gang i deres liv havde brugt cannabis sammenlignet med folk, der aldrig havde brugt cannabis ([20] bl.a. baseret på artiklerne [21, 22]). Dette er naturligvis ikke et afgørende bevis for kausalitetshypotesen, men der er flere andre forhold, der tyder på en kausal sammenhæng. For det første var der tale om en dosis-respons-sammenhæng, således at personer med stort cannabisforbrug havde en mere end fordoblet risiko sammenlignet med dem, der aldrig havde indtaget cannabis. For det andet var der kun inkluderet studier med longitudinelle design, hvoraf de fleste havde kontrolleret for psykose eller psykoselignende oplevelser ved *baseline*. Antager man, at der er tale om en reel kausal effekt, vil elimination af cannabis som ætiologisk faktor kunne forebygge omkring 800 tilfælde af skizofreni årligt i Storbritannien, hvilket svarer til 70 tilfælde årligt i Danmark [23].

Der er dog mange patienter med skizofreni og skizotypisk sindslidelse, som beskriver, at de i overensstemmelse med selvmedicineringshypotesen bruger cannabis som selvmedicinering især mod negative symptomer [24]. Det er således muligt, at både kausalitetshypotesen og selvmedicineringshypotesen kan være korrekte. I overensstemmelse hermed fandt en undersøgelse fra 2005, at sammenhængen kan gå begge veje: Anvendelse af cannabis var en risikofaktor for udvikling af psykose blandt folk, der aldrig tidligere havde haft psykotiske symptomer; og blandt folk, der aldrig tidligere havde prøvet cannabis, var fremkomst af psykotiske symptomer en risikofaktor for selvmedicinering med cannabis [25].

Misbrug af euforiserende stoffer kan fastholde og forværre en psykotisk lidelse

Der er en række undersøgelser, der tyder på, at misbrug kan fastholde og forværre psykotiske symptomer ved skizofreni. Der er ikke gennemført store forsøg, systematiske *reviews* eller metaanalyser, men der findes trods alt en del mindre undersøgelser på området. I en undersøgelse fra 1999 af 39 patienter



Cannabisplante.

med skizofreni der blev sammenlignet med kontroller, som var matchet på køn, alder og indlæggelsesår, viste man, at patienter, som brugte cannabis, havde større risiko for udvikling af alkoholmisbrug, flere genindlæggelser, dårligere psykosocial funktion og fremtrådte mere tankeforstyrrede og fjendtlige [26]. I flere undersøgelser har man vist dårligere compliance med antipsykotisk medicin blandt patienter, der misbruger euforiserende stoffer [27-30]. Det danske CapOpus-projekt er et igangværende klinisk forsøg, der undersøger effekten af specialiseret misbrugsbehandling på cannabis-misbrug blandt patienter med psykotisk sindslidelse [31]. Viser dette projekt en positiv effekt på cannabisbrug, vil det formodentlig også kunne aflæses i bedre prognose og compliance.

Korrespondance: Carsten Hjorthøj, Psykiatrisk Center, Bispebjerg Hospital, DK-2400 København NV.
E-mail: carsten@capopus.dk

Antaget: 22. oktober 2008
Interessekonflikter: Ingen

Artiklen bygger på et større antal referencer. En fuldstændig litteraturliste kan findes sammen med artiklen på www.ugeskriftet.dk

Litteratur

- Felder CC, Dickason-Chesterfield AK, Moore SA. Cannabinoids biology: the search for new therapeutic targets. *Mol Interv* 2006;6:149-61.
- Tanda G, Pontieri FE, Di CG. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common mu1 opioid receptor mechanism. *Science* 1997;276:2048-50.
- Bossong MG, van Berckel BN, Boellaard R et al. Delta9-Tetrahydrocannabinol induces dopamine release in the human striatum. *Neuropsychopharmacology* 2008. 27. august (Epub ahead of print).
- Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM et al. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2007;370:1706-13.
- Fowler CJ. "The tools of the trade" – an overview of the pharmacology of the endocannabinoid system. *Curr Pharm Des* 2008;14:2254-65.
- Petersen L, Jeppesen P, Thorup A et al. A randomised multicentre trial of integrated versus standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness. *BMJ* 2005;331:602.

20. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007;370:319-28.
25. Ferdinand RF, Sondejker F, van der Ende J et al. Cannabis use predicts future psychotic symptoms, and vice versa. *Addiction* 2005;100:612-8.

26. Caspari D. Cannabis and schizophrenia: results of a follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249:45-9.
27. Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries D et al. A prospective study of risk factors for nonadherence with antipsychotic medication in the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1114-23.

Neurobiologiske forstyrrelser ved skizofreni

Professor Birte Y. Glenthøj, professor Merete Nordentoft & klinikchef Henrik Lublin

Københavns Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Institut for Neuro- og Sansefag, Region Hovedstadens Psykiatri, Psykiatrisk Center Glostrup, Center for Neuropsykiatrisk Skizofreniforskning, og Psykiatrisk Center Bispebjerg

Skizofreni er en kompleks hjernesygdom; en hvilken som helst gruppe af patienter med en *International Classification of Diseases (ICD)-10*- eller *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (DSM)-IV*-baseret skizofrenidiagnose vil derfor lide af en række patogenetisk og patofysiologisk set forskellige sygdomme. Studier, der er baseret på de diagnostiske kriterier, vil på denne baggrund være uegnede til at belyse sygdommens neurobiologi. Dette har man gennem de senere år forsøgt at tage hensyn til ved i stedet at fokusere på biologisk set mere valide endofænotyper. Endofænotyper er objektive målbare markører for de forskellige skizofrenisygdomme, der er associeret til genetisk disposition [1].

Uanset den biologiske baggrund er skizofreni karakteriseret ved forstyrrelser i hjernens bearbejdning af indtryk. I overensstemmelse hermed er ændringer i informationsbearbejdningen – sammen med en række funktionelle, neurokemiske og strukturelle ændringer i de hjernebaner og regioner, der er centrale for de kognitive processer – væsentlige kandidatendofænotyper for sygdommen. Forstyrrelser i informationsbearbejdningen udgør således et væsentligt element i den sårbarhed, der fører til udvikling af psykotiske symptomer (Figur 1).

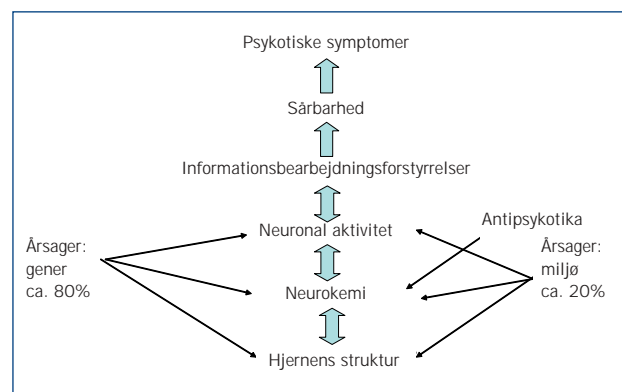
Den neurobiologiske skizofreniforskning har været hæmmet af, at de fleste studier er tværnsnitsundersøgelser af patienter, hvis hjerner har været påvirket af sygdomsprocessen og medicinering. Desuden har studierne hyppigst fokuseret på strukturelle, neurokemiske eller informationsbearbejdningsforstyrrelser uden at sammenholde disse med hinanden. Gennem de seneste år er der kommet tiltagende fokus på vigtigheden af at relatere forstyrrelser i de forskellige domæner til hinanden i

forløbsstudier. Herved er man begyndt at kunne karakterisere sammensatte endofænotyper, der øger forståelsen for sygdommen samtidig med, at de kan danne basis for videnskabeligt baserede behandlingsmetoder. I det følgende vil vi gennemgå de vigtigste fund inden for de forskellige domæner (Figur 1) og relatere dem til hinanden, hvor det er muligt.

Som de fleste andre sygdomme skyldes skizofrenierne interaktioner mellem genetisk disposition og miljøet; heraf menes generne at være ansvarlige for ca. 80% [2]. Der er fundet evidens for en lang række gener med epistasis og lav relativ risiko. Der findes imidlertid også eksempler på genetiske ændringer med høj risiko, herunder forskellige sjældne mikrodeletioner [3]. I overensstemmelse med informationsbearbejdningens centrale betydning er de fleste kendte kandidatgener for skizofreni enten direkte eller indirekte relaterede til neural plasticitet eller signalstoffunktion i de kortiko-striato-talamo-kortikale baner og hertil funktionelt associerede regioner, der er centrale for de forskellige kognitive processer, der er forstyrrede ved skizofrenisygdommene [2].

Funktionelle endofænotyper

Deficit i den tidligere informationsbearbejdning, der er blevet målt med psykofysiologiske undersøgelsesmetoder, er blandt de bedst beskrevne kandidatendofænotyper. Det drejer sig bl.a. om forstyrrelser i hjernens evne til at sortere



Figur 1. Relationen mellem strukturelle, neurokemiske og funktionelle endofænotyper for skizofreni.