

## Kurzübersicht

# Cannabinoide und Schizophrenie: Wo ist die Verbindung?

**Kirsten Müller-Vahl**

Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie & Psychotherapie, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1, D-30625 Hannover, Deutschland

## Zusammenfassung

Bei der Verbindung zwischen Schizophrenie und Cannabis sativa bzw. dem endogenen Cannabinoidrezeptorsystem sind zwei unterschiedliche Aspekte von erheblicher Bedeutung. Einerseits gibt es deutliche Hinweise, dass Cannabis als unabhängiger Risikofaktor für Psychosen zu betrachten ist und zu einem ungünstigen Verlauf der Erkrankung führen kann. Dieses Risiko scheint bei genetisch prädisponierten Menschen erhöht zu sein und könnte vom Umfang des Cannabiskonsums abhängen. Andererseits gibt es verschiedene Hinweise, die nahelegen, dass zumindest bei einer Untergruppe von Patienten Veränderungen des Endocannabinoidsystems, z. B. eine erhöhte Dichte der Cannabinoid-1-Rezeptorbindung (CB<sub>1</sub>) und erhöhte Anandamid-Spiegel im Liquor (Nervengewebe), zur Pathogenese der Schizophrenie beitragen könnten. Dementsprechend wurde neben der „Dopaminhypothese“ der Schizophrenie eine „Cannabinoidhypothese“ vorgeschlagen. Interessanterweise gibt es eine komplexe Wechselwirkung zwischen dem dopaminergen und dem Cannabinoidrezeptorsystem. Daher wurden Substanzen, die mit dem Cannabinoidrezeptorsystem interagieren, wie das nicht psychoaktive Cannabidiol (CBD), für die Behandlung von Psychosen vorgeschlagen.

**Stichwörter:** Cannabis, THC, Tetrahydrocannabinol, Schizophrenie, Psychose

Dieser Artikel kann unter der Maßgabe, dass die Originalarbeit korrekt zitiert ist (siehe die unten stehenden Copyright-Informationen), für alle nicht-kommerziellen Zwecke frei aus dem Internet herunter geladen, gedruckt und verteilt werden. Verfügbar online unter [www.cannabis-med.org](http://www.cannabis-med.org)

**Adresse des Autors:** Kirsten Müller-Vahl, [mueller-vahl.kirsten@mh-hannover.de](mailto:mueller-vahl.kirsten@mh-hannover.de)

## Einleitung

Die Schizophrenie ist eine häufige psychiatrische Erkrankung, die durch Beeinträchtigungen der Wahrnehmung oder des Denkens charakterisiert ist. Symptome der Schizophrenie werden in positive (oder produktive) Symptome, wie Wahnvorstellungen, akustische Halluzinationen und Denkstörungen, und in negative (oder Minus-) Symptome, wie Affektverflachung oder verminderte Schwingungsfähigkeit, sprachliche Verarmung, Freudlosigkeit und fehlende Motivation, eingeteilt. Die Prognose ist für viele Patienten schlecht, mit unvollständiger Erholung und schwerem Krankheitsbild. Es wird von einer multifaktoriellen Krankheitsursache ausgegangen, die genetische und umweltbezogene Faktoren, neurobiologische Veränderungen sowie psychologische und soziale Prozesse einschließt. Pathophysiologisch gibt es Hinweise auf eine Verände-

rung des dopaminergen Systems mit verstärkter dopaminergere Aktivität in subkortikalen Regionen, inklusive des Striatums, und eine verringerte dopaminerge Aktivität in kortikalen Regionen, wie dem präfrontalen Kortex. Dopaminrezeptorantagonisten (Neuroleptika) sind Medikamente der ersten Wahl zur Behandlung der Schizophrenie.

Innerhalb des Gehirns wurde ein endogenes Cannabinoidsystem mit verschiedenen Rezeptoren (vor allem der Cannabinoid-1-Rezeptor (CB<sub>1</sub>)) sowie einer Anzahl lipophiler endogener Liganden und Enzyme für die Biosynthese und den Abbau dieser Endocannabinoide entdeckt. CB<sub>1</sub>-Rezeptoren hemmen die Freisetzung mehrerer Neurotransmitter und Neuromodulatoren, inklusive Dopamin, GABA, Serotonin, Glutamat, Noradrenalin und Acetylcholin. Die beiden wichtigsten Endocannabinoide sind Anandamid (N-Arachidonoyl ethanolamid, AEA) und 2-Arachidonoylglycerol (2-

AG). Während 2-AG ein voller Agonist am Cannabinoidrezeptor ist, ist Anandamid ein partieller Agonist. Allerdings ist Anandamid zusätzlich ein voller Agonist am Vanilloidrezeptor (VR<sub>1</sub>).

### Cannabis als Risikofaktor für Psychosen

Die Beziehung zwischen Schizophrenie und der Verwendung von Cannabinoiden ist komplex und nicht vollständig verstanden. Während es als gesichert gilt, dass hohe Cannabisdosen eine vorübergehende toxische Psychose verursachen können, ist es unklar, ob Cannabiskonsum das Risiko für psychotische Erkrankungen, die nach dem Absetzen der Droge bestehen bleiben, erhöht. Allerdings gibt es deutliche Hinweise darauf, dass starker Cannabismissbrauch bei gesunden Personen ein Risikofaktor für die klinische Manifestation der Schizophrenie ist und sowohl den Beginn einer psychotischen Episode bei prädisponierten Personen als auch einen Rückfall bei Patienten mit Schizophrenie auslösen kann. Da die große Mehrheit der Cannabiskonsumenden keine Psychose entwickelt, kann angenommen werden, dass einige Menschen genetisch empfänglich für diese Cannabiswirkungen sind.

In der Allgemeinbevölkerung hat Cannabis einen negativen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit, wobei es unklar ist, ob kognitive Defizite über einen längeren Zeitraum nach der Abstinenz bestehen bleiben. Bei der Untersuchung der Cannabiswirkungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei Patienten mit einer ersten psychotischen Episode wurde gezeigt, dass die kognitive Leistungsfähigkeit bei diesen Patienten, die Cannabis verwenden, verglichen mit nicht konsumierenden Patienten genauso gut oder sogar besser ist (z. B. höhere Werte für Problemlösung, logisches Denken und visuelles Gedächtnis) [1,2,3], was einen möglichen neuroprotektiven Effekt von Cannabis bei diesen Personen mit Schizophrenie nahelegt [3].

Jüngst wurden mehrere epidemiologische Studien durchgeführt, die untersucht haben, ob Cannabiskonsum ein unabhängiger Risikofaktor für den Beginn einer Schizophrenie ist. Eine große Kohortenstudie, die mehr als 50.000 Teilnehmer umfasste, fand heraus, dass starker Cannabiskonsum im Alter von 18 Jahren das Risiko für eine spätere Schizophrenie im Vergleich zu Nichtkonsumenten um das Sechsfache erhöht, was einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Schizophrenie nahelegt [4,5]. Zudem wurde nicht nur eine Dosiswirkungsbeziehung zwischen der kumulativen Cannabisexposition und dem psychotischen Ergebnis nachgewiesen [4,6], sondern auch eine Altersabhängigkeit mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für schizophreniforme Störungen bei frühzeitigem Konsum (im Alter von 15 Jahren) verglichen mit einem späteren Cannabiskonsum (mit 18 Jahren) [6,7]. Zudem scheinen Personen mit einer etablierten Empfindlichkeit für psychotische Störungen einen deutlich schlechteren Verlauf zu haben, wenn sie Cannabis konsumieren [6,8,9,10,11].

### Wechselwirkungen zwischen dem dopaminergen und dem Cannabinoidsystem

Es gibt eine große Anzahl sowohl an tierexperimentellen Studien als auch an Humanstudien, die Befunde für eine Wechselwirkung zwischen dem Cannabinoid- und dem dopaminergen Systems ergeben haben. Da vorgeschlagen wurde, dass Psychosen durch ein überaktives dopaminerges System verursacht werden (die „Dopaminhypothese“ der Schizophrenie) [12], wurde gemutmaßt, dass Cannabinoide Psychosen durch eine Verstärkung der Aktivität des dopaminergen Systems verursachen oder verschlimmern können. Es gibt verschiedene Hinweislinien, die nahelegen, dass bei Patienten mit Cannabis-induzierter Psychose eine genetische Empfindlichkeit zu einer verstärkten dopaminergen Aktivität führt [13]. Bei Mäusen ohne Dopamintransporter (DAT-Knockout-Mäuse), ein Tiermodell, das mit einer Hyperdopaminergie, die vermutlich für eine Schizophrenie von Bedeutung ist, assoziiert wird, wurde eine signifikante Abnahme der Anandamidspiegel im Striatum nachgewiesen, was darüber hinaus nahelegt, dass eine Hyperdopaminergie zu Veränderungen des Cannabinoidsystems führt [14].

### Die „Cannabinoidhypothese“ der Schizophrenie

Die Hypothese, dass der Konsum exogener Cannabinoide zur Pathophysiologie der Psychose beiträgt, wird zudem durch Beobachtungen bei gesunden Freiwilligen unterstützt, weil die Gabe von intravenösem Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) bei gesunden Personen vorübergehende Schizophrenie-ähnliche Positiv- und Negativsymptome auslösen kann [15,16,17,18].

Der binokuläre Tiefeninversionstest (BDIT) kann als ein Modell für illusionäre visuelle Wahrnehmungen eingesetzt werden. Bei Verwendung des BDIT zur Untersuchung kognitiver Beeinträchtigungen bei Patienten mit Schizophrenie konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu Gesunden mit größerer Wahrscheinlichkeit invertierte (konkave) Gesichter tatsächlich als solche erkannten [19]. Allerdings näherte sich die Fehlerquote nach erfolgreicher Behandlung mit Antipsychotika derjenigen von Gesunden an [20]. Bei gesunden Personen kann angenommen werden, dass scheinbar unsinnige Wahrnehmungen (wie etwa ein konkaves (hohles) Gesicht) „korrigiert“ und zugunsten von auf Erfahrung beruhendem Wissen verworfen werden. Dies erklärt, warum Gesunde beim BDIT deutlich mehr falsche Antworten geben als beispielsweise Patienten mit Schizophrenie. Daher wurde vorgeschlagen, dass eine Beeinträchtigung der binokulären Tiefeninversion einen gemeinsamen Endpunkt widerspiegelt, der durch eine Beeinträchtigung adaptiver Systeme, die die Wahrnehmung steuern, charakterisiert ist [21].

Bei der Untersuchung der binokulären Tiefeninversion bei mit THC berauschten normalen Freiwilligen, die sowohl mit gesunden Kontrollen als auch mit Patienten

mit einer produktiven Psychose verglichen wurden, wurden ähnliche Veränderungen bei normalen, unter THC-Einfluss stehenden Freiwilligen und bei Patienten mit Schizophrenie entdeckt [19]. Daher können vergleichbare Störungen in der internen Regelung von Wahrnehmungsprozessen bei Patienten mit Schizophrenie und Menschen unter THC-Einfluss angenommen werden, was nahelegt, dass ein dysfunktionales Cannabinoidrezeptorsystem zumindest einem Subtyp endogener Psychosen zugrunde liegt [19]. Eine Beteiligung des Cannabinoidrezeptorsystems bei der Schizophrenie wird zudem durch Befunde im Liquor (Nervenwasser) von Patienten mit Schizophrenie unterstützt. Die Liquor-Konzentrationen der Endocannabinoide Anandamid und Palmitoylethanolamid (PEA) waren bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu nicht schizophrenen Kontrollpersonen signifikant erhöht. Daher wurde vorgeschlagen, dass Veränderungen der Endocannabinoidkonzentrationen bei der Schizophrenie entweder eine homöostatische Adaptation des Cannabinoidsystems an eine primäre dopaminerge Dysfunktion oder einen primären „hypercannabinergen“ Zustand reflektiert [22]. Zudem waren die Anandamidspiegel im Liquor bei unbehandelten Patienten mit der ersten Episode einer paranoiden Schizophrenie im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen achtmal so hoch [23]. Weil die Liquor-Anandamidspiegel bei unbehandelten Patienten mit akuter Schizophrenie negativ mit der Stärke der psychotischen Symptomatik korrelierten, wurde vermutet, dass die Anandamidzunahme bei akuter paranoider Schizophrenie eine kompensatorische Anpassung an die Erkrankung darstellt [23]. Da eine häufige Cannabisexposition die Anandamid-signalgebung im Gehirn von Patienten mit Schizophrenie, nicht jedoch bei gesunden Personen herunterreguliert, kann gemutmaßt werden, dass häufiger Cannabiskonsum das Risiko für psychotische Episoden nur bei solchen Personen erhöht, die vorbestehende pathologisch hyperaktive Anandamidspiegel aufweisen, wie sie bei Patienten mit einer Erstmanifestation einer Schizophrenie nachgewiesen wurden [24].

Es gibt nur eine begrenzte Anzahl an Untersuchungen, die die Endocannabinoidspiegel im Plasma von Patienten mit Schizophrenie gemessen und erhöhte Mengen an Anandamid und der mRNA für das Anandamid bildende Enzym Fettsäureamidhydrolase (FAAH) nachgewiesen haben [25,26]. Eine erfolgreiche antipsychotische Behandlung führte zu einer Reduzierung der Blutkonzentrationen von Anandamid, der mRNA für den Cannabinoid-2-Rezeptor (CB<sub>2</sub>) und FAAH [25]. Die Spiegel von 2-Arachidonoylglycerol (2-AG) waren bei Patienten mit einer Erstmanifestation einer Schizophrenie vor der Behandlung mit Neuroleptika im Vergleich mit Patienten mit chronischer Schizophrenie nach dem Absetzen der neuroleptischen Medikation signifikant niedriger. Auf der Basis dieser Befunde wurde vorgeschlagen, dass eine Zunahme der Anandamid-Plasmaspiegel unabhängig vom Stadium mit der Erkrankung assoziiert sein könnte, während der 2-AG-Spiegel mit dem Stadium verbunden sein könnte [26].

Hinsichtlich einer Cannabinoidhypothese der Schizophrenie ist es wichtig, dass die höchste Dichte des Cannabinoid-1-Rezeptors (CB<sub>1</sub>) im Gehirn in Regionen gefunden wurde, die für die Schizophrenie von Bedeutung sind, inklusive präfrontalem Kortex, Basalganglien, Hippocampus und anteriorem cingulärem Kortex (ACC). In Postmorten-Studien wurde gezeigt, dass die CB<sub>1</sub>-Rezeptorbindungs-dichte bei Patienten mit Schizophrenie im dorsolateralen präfrontalen Kortex und im posterioren cingulären Kortex (PCC) erhöht war. Zur Zeit sind Ergebnisse hinsichtlich des ACC widersprüchlich [27,28]. Diese Daten zeigen allerdings zum ersten Mal Veränderungen der CB<sub>1</sub>-Rezeptorbindung bei Patienten mit Schizophrenie.

### Studien zur Neuro-Bildgebung des CB<sub>1</sub>-Rezeptors

Bildgebende Verfahren zur Darstellung des Nervensystems mit der Positronenemissionstomographie (PET) und Single-Photonen-Emissionscomputertomografie (SPECT) zur Untersuchung verschiedener Aspekte des Cannabinoid-CB<sub>1</sub>-Rezeptorsystems befinden sich im Anfangsstadium. Bisher gibt es nur eine Einzelfallstudie, die eine hohe CB<sub>1</sub>-Rezeptorbindung im Striatum und Pallidum und eine mäßig starke Bindung im frontalen Kortex, dem temporalen Kortex und dem Kleinhirn bei einem Patienten mit Schizophrenie nachweist. Diese Befunde spiegeln Ergebnisse von In vitro-Studien hinsichtlich der Rezeptorverteilung wieder [29].

Aus mehreren Studien mit Magnetresonanztomografie (MRI) ist es bekannt, dass Patienten mit Schizophrenie eine fortschreitende Volumenverminderung des Gehirns aufweisen [30,31]. Im Gegensatz dazu haben volumetrische MRI-Studien mit („gesunden“) Cannabiskonsumenten zu inkonsistenten Ergebnissen mit reduzierten [32] oder normalen [33] Gehirnvolumina ergeben. Aufgrund jüngster MRI-Studien wird vorgeschlagen, dass Cannabiskonsum bei Patienten mit Schizophrenie eine vorbestehende Empfindlichkeit für Änderungen des Gehirnvolumens verstärkt [34], besonders in Regionen, die reich an CB<sub>1</sub>-Rezeptoren sind, wie dem PCC [35].

### Genetische Prädisposition für Cannabis-induzierte schizophrene Störungen

Da Varianten innerhalb des Cannabinoidrezeptor-Gens (CNR1) (multipler AAT-Polymorphismus) mit der Schizophrenie assoziiert sind, wurde vorgeschlagen, dass das CB<sub>1</sub>-Rezeptorsystem bei Patienten mit einigen Schizophrenieformen überaktiviert ist [36,37]. Zudem haben jüngste Studien gezeigt, dass spezifische genetische Varianten (das Valin-158-Allel der Catechol-O-Methyltransferase, COMT) nicht nur mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung psychotischer Symptome assoziiert sind, sondern auch zur Entwicklung Cannabis-induzierter schizophrener Störungen führen [38]. Diese Wirkung wurde allerdings nur bei Personen beobachtet, die Cannabis zum ersten Mal vor dem 18.

Lebensjahr verwendeten. Aus diesen Daten wurde eine Kombination aus Genetik und Umwelt zwischen dem COMT-Genotyp und der Cannabisverwendung auf das Schizophrenierisiko abgeleitet [38].

### CBD verbessert psychotische Symptome

Cannabidiol (CBD) ist ein wichtiger nicht psychotroper Bestandteil von Cannabis. Fallstudien [39] und eine doppelblinde kontrollierte Studie [40] legen nahe, dass CBD bei der Behandlung von Patienten, die an einer akuten Schizophrenie leiden, wirksam sein könnte. Das endogene Cannabinoidsystem wurde daher als ein möglicher neuer therapeutischer Angriffspunkt für die Behandlung der akuten Schizophrenie vorgeschlagen [40]. Allerdings bleiben die zugrunde liegenden physiologischen Mechanismen der Wirkungen von CBD bei der Schizophrenie unklar.

#### Literaturliste

1. Stirling J, Lewis S, Hopkins R, White C. Cannabis use prior to first onset psychosis predicts spared neurocognition at 10-year follow-up. *Schizophr Res* 2005;75(1):135-137.
2. McCleery A, Addington J, Addington D. Substance misuse and cognitive functioning in early psychosis: a 2 year follow-up. *Schizophr Res* 2006;88(1-3):187-191.
3. Potvin S, Joyal CC, Pelletier J, Stip E. Contradictory cognitive capacities among substance-abusing patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2008;100(1-3):242-251.
4. Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987; 2(8574):1483-1486.
5. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ* 2002;325 (7374):1199.
6. van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol* 2002;156(4):319-327.
7. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 2002;325(7374):1212-1218.
8. Helmer 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(7481):11.
9. Fergusson DM, Horwood LJ, Swain-Campbell NR. Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med* 2003;33(1): 15-21.
10. Fergusson DM, Horwood LJ, Ridder EM. Tests of causal linkages between cannabis use and psychotic symptoms. *Addiction* 2005;100(3):354-366.
11. Smit F, Bolier L, Cuijpers P. Cannabis use and the risk of later schizophrenia: a review. *Addiction* 2004;99(4):425-430.
12. Meltzer HY, Stahl SM. The dopamine hypothesis of schizophrenia: a review. *Schizophr Bull* 1976; 2(1):19-76.
13. Voruganti LN, Slomka P, Zabel P, Mattar A, Awad AG. Cannabis induced dopamine release: an in-vivo SPECT study. *Psychiatry Res* 2001; 107(3):173-177.
14. Tzavara ET, Li DL, Moutsimilli L, Bisogno T, Di Marzo V, Phebus LA, Nomikos GG, Giros B. Endocannabinoids activate transient receptor potential vanilloid 1 receptors to reduce hyperdopaminergia-related hyperactivity: therapeutic implications. *Biol Psychiatry* 2006;59(6):508-515.
15. D'Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S, Forse-lius-Bielen K, Doersch A, Braley G, Gueorguieva R, Cooper TB, Krystal JH. Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol Psychiatry* 2005;57(6):594-608.
16. D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, Ammerman Y, Cooper T, Wu YT, Braley G, Gueorguieva R, Krystal JH. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29(8):1558-72.
17. D'Souza DC, Ranganathan M, Braley G, Gueorguieva R, Zimolo Z, Cooper T, Perry E, Krystal J. Blunted psychotomimetic and amnesic effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in frequent users of cannabis. *Neuropsychopharmacology* 2008;33(10):2505-16.
18. D'Souza DC, Braley G, Blaise R, Vendetti M, Oliver S, Pittman B, Ranganathan M, Bhakta S, Zimolo Z, Cooper T, Perry E. Effects of haloperidol on the behavioral, subjective, cognitive, motor, and neuroendocrine effects of Delta-9-tetrahydrocannabinol in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 2008;198(4):587-603.
19. Emrich HM, Leweke FM, Schneider U. Towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia: cognitive impairments due to dysregulation of the endogenous cannabinoid system. *Pharmacol Biochem Behav* 1997;56(4):803-807.
20. Schneider U, Borsutzky M, Seifert J et al. Reduced binocular depth inversion in schizophrenic patients. *Schizophr Res* 2002;53(1-2):101-108.
21. Schneider U, Leweke FM, Sternemann U, Weber MM, Emrich HM. Visual 3D illusion: a systems-theoretical approach to psychosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1996;246(5):256-260.
22. Leweke FM, Giuffrida A, Wurster U, Emrich HM, Piomelli D. Elevated endogenous cannabi-



- noids in schizophrenia. *Neuroreport* 1999;10(8):1665-1669.
23. Giuffrida A, Leweke FM, Gerth CW et al. Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. *Neuropsychopharmacology* 2004;29(11):2108-2114.
  24. Leweke FM, Giuffrida A, Koethe D, Schreiber D, Nolden BM, Kranaster L, Neatby MA, Schneider M, Gerth CW, Hellmich M, Klosterkötter J, Piomelli D. Anandamide levels in cerebrospinal fluid of first-episode schizophrenic patients: impact of cannabis use. *Schizophr Res* 2007;94(1-3):29-36.
  25. De Marchi N, De Petrocellis L, Orlando P, Daniele F, Fezza F, Di Marzo V. Endocannabinoid signalling in the blood of patients with schizophrenia. *Lipids Health Dis* 2003;2:5.
  26. Yao JK, van Kammen DP, Reddy RD, Keshavan MS, Schmid PC, Berdyshev EV, Krebsbach RJ, Schmid HHO. Elevated endocannabinoids in plasma from patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002;51:64S-65S.
  27. Zavitsanou K, Garrick T, Huang XF. Selective antagonist [3H]SR141716A binding to cannabinoid CB1 receptors is increased in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28(2):355-360.
  28. Koethe D, Llenos IC, Dulay JR, Hoyer C, Torrey EF, Leweke FM, Weis S. Expression of CB1 cannabinoid receptor in the anterior cingulate cortex in schizophrenia, bipolar disorder, and major depression. *J Neural Transm* 2007;114(8):1055-63.
  29. Berding G, Schneider U, Gielow P, Buchert R, Donnerstag F, Brandau W, Knapp WH, Emrich HM, Müller-Vahl K. Feasibility of central cannabinoid CB1 receptor imaging with [124I]AM281 PET demonstrated in a schizophrenic patient. *Psychiatry Res* 2006;147(2-3):249-56.
  30. Chua SE, Cheung C, Cheung V, Tsang JT, Chen EY, Wong JC, Cheung JP, Yip L, Tai KS, Suckling J, McAlonan GM. Cerebral grey, white matter and CSF in never-medicated, first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2007;89(1-3):12-21.
  31. Cahn W, van Haren NE, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Caspers E, Laponder DA, Kahn RS. Brain volume changes in the first year of illness and 5-year outcome of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2006;189:381-2.
  32. Matochik JA, Eldreth DA, Cadet JL, Bolla KI. Altered brain tissue composition in heavy marijuana users. *Drug Alcohol Depend* 2005;77(1):23-30.
  33. Block RI, O'Leary DS, Ehrhardt JC, Augustinack JC, Ghoneim MM, Arndt S, Hall JA. Effects of frequent marijuana use on brain tissue volume and composition. *Neuroreport* 2000;11(3):491-6.
  34. Rais M, Cahn W, Van Haren N, Schnack H, Caspers E, Hulshoff Pol H, Kahn R. Excessive brain volume loss over time in cannabis-using first-episode schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* 2008;165(4):490-6.
  35. Bangalore SS, Prasad KM, Montrose DM, Gordia DD, Diwadkar VA, Keshavan MS. Cannabis use and brain structural alterations in first episode schizophrenia - A region of interest, voxel based morphometric study. *Schizophr Res* 2008;99(1-3):1-6.
  36. Ujike H, Takaki M, Nakata K, Tanaka Y, Takeda T, Kodama M, Fujiwara Y, Sakai A, Kuroda S. CNR1, central cannabinoid receptor gene, associated with susceptibility to hebephrenic schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002;7(5):515-8.
  37. Martínez-Gras I, Hoenicka J, Ponce G, Rodríguez-Jiménez R, Jiménez-Arriero MA, Pérez-Hernandez E, Ampuero I, Ramos-Atance JA, Palomo T, Rubio G. (AAT)n repeat in the cannabinoid receptor gene, CNR1: association with schizophrenia in a Spanish population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006;256(7):437-41.
  38. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington H, Taylor A, Arseneault L, Williams B, Braithwaite A, Poulton R, Craig IW. 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(10):1117-27.
  39. Zuardi AW, Morais SL, Guimarães FS, Mechoulam R. Antipsychotic effect of cannabidiol. *J Clin Psychiatry* 1995;56(10):485-486.
  40. Leweke FM, Koethe D, Gerth CW, Nolden BM, Schreiber D, Hänsel A, Neatby MA, Juelicher A, Hellmich M, Klosterkötter J. Cannabidiol as an antipsychotic. A double-blind, controlled clinical trial on cannabidiol vs. amisulpride in acute schizophrenia. Presented at: 2005 IACM 3rd Conference on Cannabinoids in Medicine. Leiden, The Netherlands, 9-10 September 2005. <http://www.cannabis-med.org/english/nav/home-conference.htm>.
- Eine ausführlichere Übersicht zu diesem Thema von derselben Autorin ist verfügbar:  
Müller-Vahl KR, Emrich HM. Cannabis and schizophrenia: towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia. Expert Rev Neurother* 2008;8(7):1037-48.