

Artikel van de Maand

# THC kan de symptomen van schizofrenie verbeteren

**Franjo Grotenhermen**

nova-Instituut, Chemiepark Knapsack, Industriestraße, D-50354 Hürth, Duitsland

## Samenvatting

Wetenschappers van het Rockland Psychiatrisch Centrum in Orangeburg, New York, hebben een verbetering gerapporteerd in de psychotische symptomen bij 4 patiënten die orale dronabinol (THC) kregen toegediend (Schwarz et al. J. Clin. Psychopharmacol. 2009;29(3):255-258). Enkel patiënten met zelfgerapporteerde eerdere positieve ervaringen met cannabis werden geselecteerd. Daarnaast moest hun aandoening ernstig en onbehandelbaar genoeg zijn om mogelijke voordelen van de behandeling te laten opwegen tegen de risico's. De toediening van dronabinol begon met een dosis van 2.5 mg twee maal daags, en werd vervolgens verhoogd tot 5 mg twee maal daags in de tweede week, en 10 mg twee maal daags in de derde week. Eén van de patiënten had 8 weken nodig voordat significante vooruitgang werd gezien, terwijl de anderen binnen kortere tijd al reageerden op de behandeling. De onderzoekers merkten op dat "deze verbetering het gevolg leek te zijn van een reductie in de diepliggende symptomen van psychose bij 3 van de 4 patiënten, en niet slechts van een non-specifiek kalmerend effect".

**Sleutelwoorden:** cannabis, THC, dronabinol, schizofrenie, psychose, case report

Dit artikel kan vrij worden gedownload, geprint en gedistribueerd voor niet-commerciële doeleinden, mits het oorspronkelijke werk op juiste wijze wordt geciteerd (zie de copyright info beneden). Beschikbaar online op: [www.cannabis-med.org](http://www.cannabis-med.org)

**Auteur's adres:** Franjo Grotenhermen, [franjo-grotenhermen@nova-instituut.de](mailto:franjo-grotenhermen@nova-instituut.de)

## Samenvatting van het Oorspronkelijke Artikel

Op het Rockland Psychiatrisch Centrum in New York werden 6 patiënten, leidend aan zware chronische schizofrenie, behandeld met dronabinol (THC) in overeenstemming en samenwerking met de 'State of New York Office of Mental Health' [10]. Bij alle patiënten was de aandoening onbehandelbaar gebleken met standaard medicatie. Het idee om dronabinol te gebruiken kwam voort uit de goede respons bij de behandeling van één van patiënten, die zeer sterk psychotisch, agressief, en ongeorganiseerd was, en bovendien ongevoelig voor diverse standaard behandelingen. Bij het reviewen van zijn geschiedenis viel het de dokters op dat hij tijdens een periode van enkele jaren erg kalm gedrag had vertoond, terwijl hij gedurende dezelfde periode cannabis gebruikte. Ze besloten om dronabinol toe te dienen, en ze observeerden dat hij kalm, logisch nadenkend, en medewerkzaam werd binnen enkele

dagen tijd. Binnen enkele weken was hij in staat om de kliniek te verlaten.

De auteurs kregen toestemming van de betreffende autoriteiten om THC te testen bij 3 verdere patiënten, en later werd dit uitgebreid tot nog 2 patiënten extra. Uit een groep van ruwweg 200 patiënten met chronische psychose voldeden de 5 geselecteerde patiënten aan de inclusie-criteria: een geschiedenis van blijvende verbetering bij een eerder chronisch gebruik van cannabis; de afwezigheid van het gebruik van meerdere medicijnen tegelijkertijd; goede fysieke gezondheid; een diagnose van schizofrenie, en een ernstige en reeds langdurende aard van de aandoening met een ongevoeligheid voor standaard behandelingen. Alle deelnemers hadden reeds vele anti-psychotische medicaties geprobeerd, met minimale of geen respons. Hun conditie was stabiel gedurende de laatste maanden of jaren, en er waren geen relevante veranderingen in behandeling in de laatste maanden voor toediening van de THC. Met uitzondering van dronabinol werden er

geen veranderingen aangebracht in de medicatie gedurende de trial periode.

Behandeling startte met 2.5 mg THC twee maal daags, waarna dit werd verhoogd tot 5 mg twee maal daags in de tweede week, en 10 mg twee maal daags in de derde week. Toediening van de medicatie werd volgehouden tot 8 weken, en werd daarna voortgezet indien de patiënt positief reageerde op de behandeling.

Uiteindelijk werden 6 patiënten (5 mannen, 1 vrouw) tussen de 21 en 43 jaar oud toegelaten in de trial. Vier van de 6 patiënten vertoonden een verbetering van klinische relevante orde. Drie van hen vertoonden een robuuste respons met een bescheiden tot opmerkelijke vermindering van de kern symptomen van psychose. Twee van deze patiënten lieten een verbetering zien binnen enkele weken na aanvang van dronabinol behandeling, terwijl de derde patiënt 8 weken nodig had voordat significant effect werd gezien. De drie patiënten waren voldoende gestabiliseerd met de cannabinoid-behandeling om de kliniek te kunnen verlaten. De auteurs merkten op dat de verbeteringen in deze drie patiënten niet simpelweg kunnen worden verklaard door middel van een non-specifiek kalmerend effect van dronabinol. Verbeteringen in de vierde patiënt waren meer beperkt, maar hij werd kalmer, meer medewerkzaam en minder agressief. Er werden geen significante bijwerkingen geobserveerd in de 6 patiënten.

De auteurs concludeerden dat deze resultaten zouden kunnen suggereren “dat de rol van cannabinoiden bij psychose wellicht complexer is dan tot recent gedacht. Dit opent een mogelijke nieuwe rol voor cannabinoiden in de behandeling van schizofrenie”.

## Achtergrond Informatie

Een aantal patiënten die leiden aan schizofrenie hebben gerapporteerd dat zij voordeel ondervinden van zelfmedicatie met cannabis [4], maar deze claim is tot op heden nog niet onderzocht in een klinische trial. Tot op heden hebben epidemiologische studies enkel verslechtering of een ongewijzigde status van symptomen gerapporteerd bij patiënten met schizofrenie bij gebruik van cannabis [7]. Daar komt bovenop dat longitudinale studies hebben aangetoond dat gebruik van cannabis het risico vergroot op het ontwikkelen van een schizofrene psychose [1]. Echter, dit risico was enkel vergroot bij adolescenten en jonge volwassenen, en slechts een klein deel van de gebruikers ontwikkelde een psychose. Het is daarom gesuggereerd dat met name hiervoor gevoelige personen met een genetische aanleg deze negatieve effecten van cannabis gebruik ervaren [3].

Tot op heden waren de positieve gevolgen van cannabis gebruik bij schizofrene patiënten, geobserveerd in studies, beperkt tot de effecten op de cognitieve prestaties. In twee studies vertoonden schizofrene patiënten die cannabis gebruikten een betere cognitieve prestatie dan patiënten die de drug niet gebruikten [2,5]. Echter, een andere studie vond een achteruitgang van neuro-

cognitieve functie geassocieerd met cannabis gebruik bij schizofrene patiënten [9].

Dronabinol is de INN (international non-proprietary name) naam van een natuurlijk voorkomende cannabinoid, de (-)-trans-isomeer van delta-9-tetrahydrocannabinol, die aanwezig is in de cannabis plant. Het wordt doorgaans simpelweg aangeduid met THC of delta-9-THC, aangezien de overige 3 isomeren niet voorkomen in de natuur. Dronabinol kan worden geïsoleerd uit de plant, maar kan ook synthetisch worden geproduceerd, of half-synthetisch door de isomerisatie van cannabidiol [11].

Het is gesuggereerd dat schizofrenie mogelijk wordt veroorzaakt door een hyperactiviteit van het endocannabinoid systeem in tenminste een deel van de patiënten; de zogenoemde endocannabinoid hypothese van schizofrenie [8]. Volgens deze hypothese veroorzaakt stimulatie van het endocannabinoid systeem psychotische problemen, terwijl een blockade van dit systeem schizofrenie zou kunnen bestrijden. De hier gepresenteerde studie toont dat in individuele patiënten de stimulatie van de CB1 receptor kan resulteren in een verbetering van de symptomen van psychose. Het is met name opmerkelijk dat de verbeteringen werden gezien in patiënten met een hevige vorm van de aandoening, waarbij niet werd gereageerd op andere medicatie. Het mag worden aangenomen dat de hoge mate van respons het gevolg is van de selectie van patiënten. De auteurs merkten op dat de non-respons op standaard medicatie met dopamine-remmende stoffen er mogelijke op wijst dat de psychotische symptomen in deze patiënten werden veroorzaakt door veranderingen in een ander neurotransmittersysteem dan dopamine, zoals wellicht het endocannabinoid systeem.

Cannabidiol (CBD) is ander natuurlijk cannabinoid waarvan is aangetoond dat het een therapeutisch potentieel heeft bij schizofrenie. CBD was effectief bij de behandeling van psychotische symptomen van 6 Parkinson patiënten [12]. In een andere studie onder 42 patiënten met acute schizofrenie, waarvan de helft dagelijks 800 mg CBD kreeg toegediend voor 4 weken, was het cannabinoid net zo effectief als amisulpride, een goed geaccepteerd anti-psychose medicijn. Aangezien CBD en THC een verschillend werkingsmechanisme hebben, kunnen beide cannabinoiden mogelijk van waarde zijn bij de behandeling van verschillende soorten patiënten.

## Commentaar

Het is goed bekend dat dronabinol en andere CB1 receptor-agonisten tegengestelde fysieke effecten hebben in verschillende personen, bijvoorbeeld dat ze pijn meestal verminderen maar soms juist verergeren, of dat ze misselijkheid en braken doorgaans verminderen maar ook wel eens veroorzaken. Mogelijk is dit ook het geval voor psychiatrische aandoeningen en symptomen zoals depressie, angsten en schizofrenie, afhankelijk van de toegediende cannabinoid dosis en individuele factoren zoals de “cannabinoid tonus” van het lichaam.

Deze factoren zijn momenteel nog maar deels begrepen. Dit onderzoek herinnert ons aan de complexiteit van het menselijk brein, en de uitdagingen die ons nog te wachten staan bij het begrijpen van zijn functie.

### Referenties

1. 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):1212-3.
2. Coulston CM, Perdices M, Tennant CC. The neuropsychological correlates of cannabis use in schizophrenia: lifetime abuse/dependence, frequency of use, and recency of use. *Schizophr Res* 2007;96(1-3):169-84.
3. Degenhardt L, Hall W. Is cannabis use a contributory cause of psychosis? *Can J Psychiatry* 2006;51(9):556-65.
4. Gieringer D. Medical Use of Cannabis: Experience in California. In: Grotenhermen F, Russo E, eds. *Cannabis and cannabinoids. Pharmacology, toxicology, and therapeutic potential*. Binghamton/New York: Haworth Press, 2002.
5. Jockers-Scherübl MC, Wolf T, Radzei N, Schlattmann P, Rentzsch J, Gómez-Carrillo de Castro A, Kühl KP. Cannabis induces different cognitive changes in schizophrenic patients and in healthy controls. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31(5):1054-63.
6. 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. Abstract presented at the 3rd Conference of the International Association for Cannabis as Medicine, Leiden, 9-10 September 2005.
7. Margolese HC, Carlos Negrete J, Tempier R, Gill K. A 12-month prospective follow-up study of patients with schizophrenia-spectrum disorders and substance abuse: changes in psychiatric symptoms and substance use. *Schizophr Res* 2006;83(1):65-75.
8. Müller-Vahl KR, Emrich HM. Cannabis and schizophrenia: towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia. *Expert Rev Neurother* 2008; 8(7):1037-48.
9. Ringen PA, Vaskinn A, Sundet K, Engh JA, Jónsdóttir H, Simonsen C, Friis S, Opjordsmoen S, Melle I, Andreassen OA. Opposite relationships between cannabis use and neurocognitive functioning in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychol Med*. 2009 Nov 6:1-11. [Epub ahead of print]
10. Schwarcz G, Karajgi B, McCarthy R. Synthetic delta-9-tetrahydrocannabinol (dronabinol) can improve the symptoms of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2009 Jun;29(3):255-8.
11. World Health Organisation. Assessment of dronabinol and its stereo-isomers. 2006, available online at: [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/4.2DronabinolCritReview.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/4.2DronabinolCritReview.pdf)
12. Zuardi A, Crippa J, Hallak J, Pinto J, Chagas M, Rodrigues G, Dursun S, Tumas V. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Psychopharmacol* 2009;23(8):979-83.