

Cannabis und Psychose

Eine Literaturanalyse

herausgegeben vom
Verein für Drogenpolitik e.V. (VfD)



<u>Inhaltsübersicht</u>	Seite
I Eine erste Bestandesaufnahme	2
II Ein Update zu einer fortgesetzten Kontroverse	5
III Was gibt es Neues?	7
Quellen	11

Keywords: Cannabis, Cannabiskonsum, Drogenpolitik, Entkriminalisierung, Psychose, Schizophrenie, Störungen, Studien, Symptome



2007 Verein für Drogenpolitik e.V (VfD)
Creative-Commons-Lizenz: Namensnennung-Nicht-Kommerziell
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.0/de>

I Eine erste Bestandsaufnahme

Über den Zusammenhang von Cannabis und Psychosen wurde schon viel geschrieben und nur wenig davon ist zutreffend und dem aktuellen Stand der Forschung entsprechend. Die beiden folgenden Zitate sollen einen Eindruck davon vermitteln, wie man mit dieser Thematik lange Zeit umging. So schreiben W. Schmidbauer und Jürgen vom Scheid in der Neuauflage des „Handbuchs der Rauschdrogen“ (1981): „Eine Cannabis-Intoxikation“ *äußert sich als schwere, psychoseähnliche Persönlichkeitsveränderung, die aber meistens mit dem Rausch ebenfalls abklingt. Erst bei Dauerkonsum steigt die Gefahr einer (toxischen) Haschisch-Psychose, die bestehen bleiben kann und mit typischen Charakterveränderungen einhergeht.*“ Noch drastischer drückt sich Erich Hesse (1966) aus: „Die regelmäßige Aufnahme des Giftes (Haschisch) führt zur Sucht und auf die Dauer zu schweren psychischen Schäden. Psychomotorische Unruhe, manische Zustände leiten über eine zunehmende Verblödung zu einer unheilbaren Demenz über.“

Die Basis für derart überzogene Behauptungen bildeten im wesentlichen frühe Untersuchungen in Indien und Nordafrika (vgl. Chopra, 1939, 1974; Soueif, 1967; Benabud, 1957), die in ihrer Aussagekraft selbstverständlich nicht mehr dem aktuellen Stand der Forschung entsprechen. Die Hauptproblematik in derartigen Aussagen besteht in der Annahme einer Kausalbeziehung der beiden Ereignisse „Cannabiskonsum“ und „Auftreten einer Psychose“. Dabei lassen sich kausale Hypothesen nur über die zeitliche Beziehung der beiden Ereignisse aufklären, denn selbstverständlich muss die Ursache immer der Folge vorangehen. Aber selbst dann, wenn der Cannabiskonsum dem Auftreten einer Psychose vorangegangen sein sollte, kann dies kein Beweis für einen ursächlichen Zusammenhang sein. Allerdings kann bei Antreffen der umgekehrten Reihenfolge die Kausalhypothese als widerlegt gelten. Da auch der Begriff der Psychose sehr unterschiedlich definiert wird, soll darunter im folgenden eine psychische Störung verstanden werden, welche dem schizophrenen Formenkreis zuzuordnen ist. Fest steht lediglich, dass Schizophrenie und Cannabiskonsum (Übrigens auch der Missbrauch von Alkohol und anderen psychotropen Substanzen) häufig assoziiert sind.

Um der Argumentation der Forschung auf diesem Gebiet folgen zu können, sollte der Leser zumindest in den Grundzügen ein ätiologisches Verständnis der Störung Schizophrenie entwickeln. Das wohl bekannteste Modell geht davon aus, dass zur Entwicklung der Störung sowohl eine Disposition oder Diathese (z.B. Virus-erkrankungen der Mutter während der Schwangerschaft), als auch ein Stressor (belastende Ereignisse oder Drogenkonsum) nötig sind. Hierzu muss man wissen, dass Schizophrenie zwar keine rein erbliche Erkrankung ist, aber ein sehr deutlicher genetischer Faktor existiert, d.h. eine Diathese kann auch genetisch übertragen werden. Auf der Ebene neurobiologischer Betrachtungen der Störung bezieht man sich in erster Linie auf den Botenstoff Dopamin, dessen Aktivität bzw. Konzentration in bestimmten Hirnregionen möglicherweise verändert ist. Diese sogenannte Dopamin-Hypothese der Schizophrenie ergibt sich aus der Fähigkeit von Stimulantien aber auch antipsychotischen Medikamenten jeweils selektiv bestimmte Symptome der Störung zu verstärken bzw. mindern. Gerade diese biologischen Betrachtungen sind im Kontext „Cannabis und Psychose“ von besonderer Bedeutung, da aus medizinisch-psychiatrischer Sicht auch biologische Argumente für eine Assoziation zwischen Cannabis und Schizophrenie hervorgebracht werden (vgl. Bowers et al. 2001).

Mindestens vier verschiedene Hypothesen lassen sich über die Assoziation von Cannabiskonsum und Schizophrenie aufstellen:

1. Cannabiskonsum als Versuch, Symptome der Störung zu mindern, oder auch Nebenwirkungen einer Medikation verringern. Unterstützung findet dies vor allem in den Aussagen von Betroffenen über die Motive ihres Konsums.
2. Cannabiskonsum kann Schizophrenie verursachen. Gestützt wird dies überwiegend durch theoretische Betrachtungen, welche sich auf neurobiologische Überlegungen beziehen (Verursachungshypothese).
3. Es existiert lediglich eine zufällige Assoziation der Ereignisse Cannabiskonsum und Beginn einer Schizophrenie, da beides (insbesondere bei Männern) in die gleiche Risikoperiode fällt.
4. Cannabis kann eine sogenannte Cannabispsychose auslösen, welche sich in verschiedenen Merkmalen von der Schizophrenie abgrenzen lässt, also eine unabhängige Diagnoseentität darstellt. Eine solche Unterscheidung dürfte allerdings weniger aus drogenpolitischen, als vielmehr aus psychologisch-psychiatrischer Sicht interessant sein.

Bevor nun auf einige Forschungsergebnisse näher eingegangen wird, soll noch einmal kurz auf die methodischen Schwierigkeiten bei der Überprüfung solcher Überlegungen eingegangen werden. Wird die Annahme, dass Cannabis Psychosen verursachen könnte als Gegenargument gegen eine Entkriminalisierung herangezogen, so sollte dies auf klaren Aussagen der Forschung zu diesem Gebiet beruhen. Tatsache ist jedoch, dass genau diese weitgehend fehlen und vermutlich auch nicht in absehbarer Zukunft folgen werden. Probleme des Untersuchungsgegenstandes liegen z.B. in der Tatsache, dass nicht wenige Cannabiskonsumenten gleichzeitig auch Konsumenten anderer psychotroper Substanzen sind, so dass Einzelfalldarstellungen einer Psychose nach Cannabiskonsum schon aus diesem Grund nicht einfach zu interpretieren sind. Ein weiteres großes Hindernis in der Erforschung einer Kausalbeziehung zwischen Cannabiskonsum und dem Auftreten einer Psychose liegt wie bereits angesprochen in statistisch-methodischen und nicht zuletzt auch ethischen Schwierigkeiten. So können solche Versuchsanordnungen, welche eine Klärung der Frage ermöglichen würden nicht durchgeführt werden und es bleibt im Idealfall nur ein prospektives bzw. längsschnittliches Vorgehen, was in den seltensten Fällen realisiert wird. Vielmehr wird retrospektiv versucht, Daten über das Auftreten psychotischer Symptome und Cannabiskonsum zu erheben, was allerdings erhebliche Nachteile mitbringt. Eine grundsätzliche Frage drängt dabei allerdings auf: Wenn Cannabiskonsum tatsächlich einen unabhängigen Faktor in der Entstehung einer Psychose darstellen sollte (also auch bei solchen Personen die Störung hervorrufen könnte, die sie sonst nicht entwickelt hätten), dann müsste man annehmen, dass in solchen Populationen in denen die Prävalenz des Cannabiskonsums höher ist, auch die Prävalenzen psychotischer Störungen aus dem schizophrenen Formenkreis höher sein müssten. Nun liegt aber die Prävalenz der Schizophrenie trotz verschiedener Cannabis-Konsumentenzahlen in unterschiedlichen Populationen bzw. Kulturen immer in etwa bei 1 % und weist daher nicht die zu erwartenden Schwankungen auf. Dazu kommt auch, dass in historischer Betrachtung mit der zunehmenden Verbreitung des Cannabiskonsums und potenterer Sorten auch eine Zunahme der Störung Schizophrenie zu erwarten wäre. Hinweise hierfür finden sich jedoch nicht (vgl. Hall et al. 1994). Natürlich können aus wissenschaftlicher Sicht solche Betrachtungen keinen „Gegenbeweis“ für eine Kausalbeziehung liefern, dennoch erscheint das Argument einer Verursachung von Psychosen durch den Konsum von Cannabis, als eine Gefahr solch großen Ausmaßes, dass ein völliges Verbot als gerechtfertigt erscheint, hinfällig zu sein. Begründet werden kann dies durch die sehr spärlichen unterstützenden Hinweise der Forschung, die sich trotz einer Vielzahl durchgeführter Untersuchungen ergeben. Interessanterweise wird die Richtigkeit der Hypothese aber trotz der fehlenden Untermauerung durch die Forschung nicht in Frage gestellt, so dass man beinahe von einem *“Da muss doch etwas zu finden sein-Effekt“* sprechen könnte.

Der Stand der Forschung

Verschiedene Studien zur vorliegenden Thematik lassen sich in ihrer Vorgehensweise differenzieren:

1. Einzelfalldarstellungen des Auftretens psychotischer Reaktionen nach Cannabiskonsum
2. Psychopharmakologische Überlegungen zur Wirkung der Cannabisinhaltsstoffe
3. Untersuchungen zur Reihenfolge des Auftretens einer Psychose und Cannabiskonsum
4. Epidemiologische Untersuchungen des Erkrankungsrisikos bezüglich Schizophrenie bei Cannabiskonsumenten

Im Folgenden soll nun ein kurzer Überblick über die Forschungsergebnisse auf diesem Gebiet vermittelt werden.

Hambrecht und Häfner (1996) fanden drei gleich große Gruppen psychotischer Patienten mit Drogenkonsum, vor Auftreten der ersten Symptome, zeitgleich oder danach. Ein Auslösen der Schizophrenie durch den Drogenkonsum ist daher bei 2/3 der untersuchten Personen möglich. Allerdings ist auch bekannt, dass Cannabismissbrauch eine Folge der Schizophrenie sein kann und zwar im Sinne eines inadäquaten Bewältigungsversuchs, die Symptome der Störung zu reduzieren. Auch Holtmann et al. (2002) halten als Ergebnis eigener Untersuchungen fest, dass Substanzmissbrauch möglicherweise einen Risikofaktor für die Entwicklung psychotischer Störungen darstellt, ohne allerdings eine direkt auslösende Wirkung zu haben. In die gleiche Richtung gehen auch die Ergebnisse von Fleischhaker et al. (2002), die ebenfalls eine Interpretation als Kausalbeziehung oder Selbstmedikation zulassen.

Bowers et al. (2001) geben einen detaillierten Überblick über verschiedene Studien und kommen dabei zu folgenden Schlussfolgerungen:

- ◆ Starke Hinweise finden sich lediglich dafür, dass Cannabiskonsum bei Schizophrenen die Prognose verschlechtert.
- ◆ Ob Cannabiskonsum einen primäreren ätiologischen Faktor der Schizophrenie darstellt ist weiterhin unklar. Die meisten Studien haben mehr oder weniger große methodische Schwierigkeiten und es finden sich auch Ergebnisse, welche deutlich gegen die Verursachungshypothese sprechen.
- ◆ Gesichert ist, dass akute Intoxikationen (i.d.R. bei Überdosierung) zu psychotischen Reaktionen führen können, welche nach einiger Zeit wieder vollständig abklingen. Rezidive sind jedoch bei wiederholter Einnahme möglich.

Auch nach der Übersichtsarbeit von Turner et al. (1990) muss die Frage, ob Cannabis Schizophrenie verursachen kann, ungeklärt bleiben. Cannabiskonsum kann möglicherweise bei prädisponierten Personen zu einem früheren Auftreten schizophrener Symptomatik führen. Ob solche Symptome allerdings auch ohne eine bestehende Diathese aufgetreten wären, lässt sich nicht sagen.

Entgegen der von Bowers et al. (2001) berichteten negativeren Prognose Schizophrener mit Cannabisabusus, kommen Zisook et al. (1992) aufgrund eigener Untersuchungen zu dem Ergebnis, dass nach 6-monatiger Abstinenz keine Unterschiede zu einer Gruppe abstinenter schizophrener Personen zu finden sind.

Lediglich Andreasson et al. (1987) zeigten in einer groß angelegten Längsschnittstudie, dass das Erkrankungsrisiko für Schizophrenie innerhalb eines Zeitraumes von 15 Jahren größer ist, wenn die untersuchten Personen Cannabis zum Zeitpunkt der Erstbefragung konsumiert hatten. Das Erkrankungsrisiko stieg in Abhängigkeit von der Konsumhäufigkeit an, was für die Verursachungshypothese sprechen würde. Abgesehen von einigen methodischen Mängeln dieser Untersuchung stehen diese Befunde im Widerspruch zu den Ergebnissen von Hall et al. (1994).

In einem weiteren Review-Artikel von Hall & Degenhardt (1999) werden folgende Aussagen über eine Assoziation von Cannabiskonsum und Psychose getroffen:

- ◆ Wenig Evidenz findet sich für die Hypothese einer „*Cannabispsychose*“ als eigenständige Diagnoseentität.
- ◆ Cannabiskonsum kann bestehende psychotische Symptome verstärken und möglicherweise bei prädisponierten Personen eine Schizophrenie auslösen.
- ◆ Die am stärksten umstrittene Frage ist die der Verursachung einer Schizophrenie durch Cannabis bei Personen, die andernfalls nicht erkrankt wären. Dies halten die Autoren für unwahrscheinlich.

Auch Thomas (1993) kommt nach einer ausführlichen Literaturanalyse zu dem Schluss, dass mehrere Jahrzehnte der Forschung keine überzeugenden Argumente geliefert haben, für die Annahme, dass ein moderater Cannabiskonsum zu persistierenden psychiatrischen Problemen führen kann.

Dies deckt sich mit der Übersichtsarbeit von Thornicroft (1990), nach der sich lediglich spärliche Hinweise für die Verursachungshypothese finden.

Bleibt festzuhalten, dass in Einklang mit dem heutigen ätiologischen Verständnis der Schizophrenie, ein gewisses Risiko besteht, dass psychotrope Substanzen (darunter auch Alkohol oder best. Medikamente) bei prädisponierten Personen eine Schizophrenie vorzeitig auslösen können. Hinweise auf ein eigenständiges Störungsbild im Sinne einer „*Cannabis-Psychose*“ finden sich kaum. Die Behauptung, dass Cannabiskonsum persistierende psychotische Störungen wie die Schizophrenie verursacht, ist ohne entsprechende Resonanz in der Forschung als Willkürbehauptung einzustufen und kann daher auch nicht als ernstzunehmendes Argument gegen die Freigabe gelten. Besonders ein Problem scheint mit der behandelten Thematik assoziiert zu sein: Welch undankbare Aufgabe für die Wissenschaft, bereits gefällte Entscheidungen der Politik mit entsprechenden Befunden zu untermauern. Gerade in diesem schwierigen und von Abhängigkeiten geprägten Zusammenspiel zwischen Wissenschaft und Politik scheint die Gefahr der Unterdrückung oder selektiver Darstellung von Information besonders groß. Eine weitere Gefahr liegt sicherlich aber auch darin, dass die Ergebnisse der Forschung nur noch von Wissenschaftlern richtig interpretiert werden können und der Wissenschaftler politische Entscheidungen dominiert. Gefahren des Missbrauchs in der Anwendung und Umsetzung von Forschungsergebnissen sind offensichtlich auf beiden Seiten, d.h. Politik und Wissenschaft groß.

II Ein Update zu einer fortgesetzten Kontroverse

Alleine zwischen den Jahren 2004 und 2005 erschienen in der Fachzeitschrift „*Addiction*“ neun Briefe an den Herausgeber, Kommentare und Stellungnahmen verschiedener Autoren zu der Frage der Assoziation zwischen Cannabiskonsum und Auftreten einer Psychose (Fergusson, 2004a; Teesson, 2004; Zammit & Lewis, 2004; Hall, 2004; Fergusson, 2004b; Atakan, 2004; Smit, 2004; Mirken & Earleywine, 2005; Fergusson et al., 2005a). Was war dem vorausgegangen, bzw. hat dieses schon lang diskutierte Thema wieder in den Mittelpunkt wissenschaftlicher Auseinandersetzungen gerückt?

Während der Zeit in welcher der erste Teil des vorliegenden Aufsatzes erstellt wurde, lag lediglich eine einzige Längsschnittuntersuchung zum Thema vor (Andreasson et al., 1987). Mittlerweile sind jedoch vier weitere solche prospektiv angelegten Studien veröffentlicht worden (Arseneault et al., 2002; Fergusson et al., 2005b; Van Os et al., 2002; Zammit et al., 2002).

Wieder einmal werden die später noch zu erläuternden Ergebnisse dieser Studien vielfach missverstanden oder auch willentlich missbraucht, um als Argumente in der politischen Auseinandersetzung um eine Entkriminalisierung von Cannabis zu dienen. So argumentieren Drewe et al. (2004), dass aufgrund der gefundenen Assoziation von Cannabiskonsum und psychotischen Störungen, eine Entkriminalisierung von Cannabis mit massiven negativen Folgen verbunden wäre. Hierbei machen sie jedoch zwei äußerst fragwürdige Schlussfolgerungen: Entkriminalisierung führt zu einem Anstieg der Konsumentenzahlen und führt in Folge zu einem Anstieg in der Prävalenz psychotischer Störungen. In dieser Schlussfolgerung sind gleich zwei falsche Annahmen enthalten, denn erstens ist eine Entkriminalisierung keineswegs zwangsläufig mit einem Anstieg der Konsumentenzahlen verbunden (vgl. Reinerman et al., 2004) und zweitens folgt einem Anstieg der Cannabiskonsumierenden nachweislich keine zunehmende Prävalenz psychotischer Störungen (Degenhardt et al., 2003). Auf letzteren Befund weisen die Autoren sogar selbst hin, offensichtlich aber ohne darin die Zweifelhaftheit ihrer Thesen zu erkennen. Es spiegelt sich in solchen Behauptungen, das auch von Strang et al. (2000) bemängelte geringe Bemühen um wissenschaftliche Objektivität in einer äußerst aufgeladenen Debatte wieder.

Stellt sich daher die Frage, was die oben bereits angedeuteten „*neuen*“ Studienergebnisse nun bedeuten und vor allem was sie *nicht* bedeuten. Dies soll im Folgenden überblicksartig aufgezeigt werden.

Um auch solchen Lesern, welche weniger mit der zugrundeliegenden Forschungsmethodik vertraut sind ein Verständnis zu vermitteln, wird es allerdings erforderlich sein, einige Erläuterungen zu den verwendeten Methoden relevanter Untersuchungen zu geben. Dies betrifft vor allem die Methode der logistischen Regression, welche in den meisten Studien zum vorliegenden Thema Verwendung findet. Man untersucht hierbei den Einfluss eines Faktors (die sog. unabhängige Variable) wie Cannabiskonsum auf Gruppenzugehörigkeitswahrscheinlichkeiten (Psychose vs. keine Psychose). Der Effekt der unabhängigen Variable (hier: Cannabiskonsum) wird üblicherweise über die sogenannte *odds ratio* angegeben, welche in diesem Zusammenhang ausgedrückt, wie sich das Risiko für das Auftreten psychotischer Symptome ändert, wenn eine Person Cannabis konsumiert. Sie hilft insofern die Wirkung einer unabhängigen Variable in einer einzigen Zahl festzuhalten: Eine odds ratio von 2 bedeutet, dass sich bei Erhöhung des zugehörigen x-Wertes der unabhängigen Variable um eine Einheit, das Chancenverhältnis um einen Faktor zwei verändert. War es vorher 2:1, ist es jetzt 4:1.

Arseneault et al. (2002) untersuchten in einer neuseeländischen Population den Einfluss von Cannabiskonsum für das Auftreten psychotischer Symptome. Personen, welche im Alter von 15 Jahren Cannabis konsumierten, hatten eine etwa 4 mal höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer schizophrenieformen Störung im Alter von 26 Jahren. Wurde allerdings ein mögliches Auftreten psychotischer Symptome bereits im Alter von 11 Jahren (also noch vor dem Cannabiskonsum) berücksichtigt, so schrumpfte der Effekt dramatisch und erreichte auch keine Signifikanz mehr. Zu Bemängeln ist auch die Stichprobengröße bezüglich der frühen Cannabiskonsumierenden (15 Jahre), denn diese liegt mit nur 29 Personen doch erheblich unter der Gruppe der Nichtkonsumenten, welche knapp 500 Personen umfasste. Die Verursachungsrichtung kann letztlich auch nicht völlig geklärt werden, da die Autoren das Auftreten psychotischer Symptome lediglich mit 11 Jahren, danach zwischen 11 und 18 Jahren aber nicht mehr kontrolliert hatten, so dass die Symptomatik möglicherweise doch dem Konsum vorausging. Genau dies macht deutlich, wie schwer es letztlich ist, die Verursachungsfrage zu klären.

Henquet et al. (2005) fanden, dass der Effekt von Cannabiskonsum für das spätere Auftreten psychotischer Symptome für solche Personen, welche eine Prädisposition für psychotische Störungen aufwiesen wesentlich größer ist, als für Personen, bei welchen kein erhöhtes Risiko festgestellt wurde. Für solche Menschen, welche nach Ansicht der Autoren keine Diathese für psychotische Störungen aufwiesen war der risikoe erhöhende Effekt mit einer odds ratio von 1,53 äußerst gering. Geht man davon aus, dass das von den Autoren verwendete Kriterium für prädisponiert vs. nicht prädisponiert nicht optimal zwischen beiden Gruppen trennt (was durchaus wahrscheinlich ist), so ist der Effekt möglicherweise noch geringer.

Stefanis et al. (2004) bestätigten in einem Querschnittsdesign die Assoziation zwischen Cannabiskonsum und psychotischer Symptomatik. Die Selbstmedikationshypothese, bei welcher Cannabiskonsum als Folge einer Psychose angesehen wird (siehe Teil 1 dieses Aufsatzes), schlossen die Autoren aus. Die Schlussfolgerungen, welche diese Studie ermöglicht, erscheinen aus mehreren Gründen stark limitiert. Erstens können Querschnittsdesigns noch viel weniger als prospektiv angelegte Untersuchungen Kausalität nachweisen (vgl. Fergusson, 2004) und was die Wirkungsrichtung angeht ist ein Effekt präexistierender psychotischer Symptome auf Cannabiskonsum auch unabhängig von der Selbstmedikationshypothese denkbar.

Fergusson et al. (2005b) zeigten, dass das Risiko für psychotische Symptome für Cannabiskonsumenten um den Faktor 1,56 bis 1,77 gegenüber den Nichtkonsumenten erhöht ist. Da sie feststellen konnten, dass die Verursachungsrichtung für Cannabiskonsum zu psychotischen Symptomen deutlicher war als der umgekehrte Fall, schlossen sie auf einen Verursachungszusammenhang in entsprechender Richtung. Alternative Erklärungen wurden zwar weitestgehend berücksichtigt, konnten aber letztlich nicht ausgeschlossen werden.

Diese Ergebnisse wurden bereits aus mehreren Gesichtspunkten kritisiert (vgl. Mirken & Earleywine, 2005) und an dieser Stelle soll nur festgehalten werden, dass ein Nachweis von Kausalität durch das gewählte Studiendesign nicht möglich ist, auch wenn die Autoren sich gerade mit dieser Einsicht schwer tun. Immerhin erkennen sie die Tatsache an, dass alternative Erklärungen für die beobachtete Assoziationen unabhängig von einem Kausalzusammenhang letztlich nicht ausgeschlossen werden können. Darüber hinaus ist der gefundene Effekt eher gering und würde der Kontrolle bezüglich weiterer Drittvariablen möglicherweise nicht standhalten.

Die Verursachungsrichtung ist also, anders als dies gelegentlich dargestellt wird, noch nicht entschieden. Ferdinand et al. (2005) halten auch eine gemeinsame Drittvariable für Cannabiskonsum und psychotische Störungen für möglich und konnten zeigen, dass anders als in den Studien von Arseneault et al. (2002) und Fergusson et al. (2005b), auch die umgekehrte Verursachungsrichtung im Sinne der Selbstmedikation denkbar bleibt.

Smit et al. (2004) führten eine Literaturanalyse durch und berichten von einem wesentlichen Problem bezüglich der Verursachungsthese. Der Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Schizophrenie (ausgedrückt über die odds ratio) wird mit zunehmender Berücksichtigung alternativer Erklärungsfaktoren immer kleiner. Hierbei handelt es sich um ein Problem, welches in der Statistik durchaus bekannt ist und mit dem letztlich immer zu dann rechnen ist, wenn man vom Forschungsideal des randomisierten Kontrollgruppenexperiment abweicht. Das Risiko alternativer Erklärungen zur Kausalinterpretation einer beobachteten Assoziation ist extrem groß. Genau aus diesem Grund ist allerdings auch die Aussage von Smit et al. (2004), Cannabiskonsum verdoppelt das Risiko schizophren zu werden, als reine Willkürbehauptung einzustufen. Die Gründe hierfür liefern die Autoren schließlich selbst, erkennen aber nicht die Fragwürdigkeit ihrer These.

Einigkeit besteht lediglich in der Annahme, dass prädisponierte Personen tatsächlich einem höheren Risiko ausgesetzt sind. Dies wird allerdings schon seit langem vermutet, wobei mit einer Untersuchung von Caspi et al. (2005) mittlerweile auch ein genetischer Faktor gefunden wurde, welcher das höhere Risiko bestimmter Personengruppen erklären könnte. Nach Ansicht der Autoren stellt Cannabiskonsum keine primäre Ursache psychotischer Störungen dar und einem Anstieg von Cannabiskonsum folge auch keine höhere Prävalenz psychotischer Störungen. Von einem unabhängigen ätiologischen Faktor kann in diesem Zusammenhang keine Rede sein. Genau in diesen Aussagen liegt auch der Grund für die mangelnde drogenpolitische Relevanz der zitierten Studien, denn die Majorität der Cannabiskonsumenten hat aufgrund der fehlenden Diathese nicht mit den beschriebenen psychischen Störungen zu rechnen. Ob allerdings diejenigen, für welche ein höheres Risiko z.B. aufgrund ihrer genetischen Konstitution besteht, vor dem Entwickeln einer entsprechenden Störung bewahrt werden könnten, ist damit noch völlig unentschieden.

Van Os et al. (2002) konnten bei 4.045 Personen in ihrer Stichprobe bei 0,25% psychotische Symptome von einem Ausprägungsgrad feststellen, welcher von den Autoren als pathologisch eingeschätzt wurde. Der Prozentsatz unter den Cannabiskonsumenten war höher als in der Gruppe der Nichtkonsumenten. Wurde allerdings berücksichtigt, dass einige Personen schon zu Beginn der Untersuchung psychotische Symptome zeigten, so ergab sich lediglich eine Differenz von 2,24% zwischen Konsumenten und Nichtkonsumenten. Sowohl bei Arseneault et al. (2002), als auch bei Van Os et al. (2002) berichteten die überwiegende Mehrheit (90% bis 98%) der Cannabiskonsumenten keinerlei Symptome einer entsprechenden Störung.

Bleibt festzuhalten, dass nach wie vor große Unsicherheit bezüglich der Verursachungsrichtung besteht und darüber hinaus die gefundenen Effekte eher als moderat anzusehen sind. Die Frage, ob Cannabis tatsächlich einen unabhängigen Risikobeitrag für die Inzidenz psychotischer Störungen darstellt, ist wie bereits erwähnt, alles andere als geklärt. Letzteres ergibt sich vor allem aus dem bislang fehlenden Nachweis einer positiven Korrelation zwischen Inzidenz psychotischer Störungen und Cannabiskonsum. Das Argument von Arseneault et al. (2004), dies sei auf die Tatsache zurückzuführen, dass ein Anstieg psychotischer Störungen auf Populationsebene schwierig zu messen sei, kann letztlich nicht befriedigen, denn wenn der Effekt derart klein ist, dass keine Quantifizierung möglich ist, wäre auch die klinische Relevanz des Phänomens erheblich anzuzweifeln. Erst recht könnten dann aber die zitierten Studien nicht länger als Argument gegen eine Liberalisierung in der Cannabisgesetzgebung herhalten. Arseneault et al. (2004) führen hierzu noch ein äußerst fragwürdiges Gedankenexperiment durch: Würde man den Cannabiskonsum eliminieren, so sollte man die Inzidenz der Schizophrenie um etwa 8% reduzieren können. Aber wie sollte dies möglich sein, angesichts der fehlenden Korrelation von Cannabiskonsum und Prävalenz der Schizophrenie auf Populationsebene? Die von Gardner (2004, S. A17) getroffene Aussage „*You can't trust the drug 'experts'*“ behält also offensichtlich auch im Kontext der Cannabisdebatte seine Relevanz.

Während einige der bereits zitierten Autoren die nach wie vor ungelösten Probleme der Kausalitätsfrage schlichtweg ignorieren, kommen Macleod et al. (2004) nach einer Literaturübersicht zu großen Zweifeln an der Verursachungsthese. Auch sie stellen hierzu ein Gedankenexperiment an: Cannabiskonsum hat sich in den letzten 30 Jahren von etwa 10% auf bis zu 50% selbstberichtete Konsumerfahrung erhöht. Würde man einen kausalen Effekt annehmen können, so sollte sich die Inzidenz der Schizophrenie verdoppelt haben. Wie bereits mehrfach erwähnt wurde, ist dies aber keineswegs der Fall, weshalb die Autoren die Verursachungsfrage als alles andere als geklärt ansehen.

Van Os et al. (2002) berichten in einer weiteren Arbeit von dem schon länger bekannten Effekt eines Lebens in der Großstadt, für das Risiko an Schizophrenie zu erkranken. Die gefundenen odds ratio von 1,19 – 1,42 sprechen nach Ansicht der Autoren für eine solche risikoe erhöhende Wirkung. Lässt sich im Hinblick auf die oben aufgeführte Debatte beinahe etwas polemisch die Frage stellen, ob man denn nun auch das Leben in einer Großstadt rechtlich verfolgen sollte?

Was gibt es Neues?

Betrachtet man die wissenschaftliche und öffentliche Diskussion zu diesem Thema im Jahr 2007, so ist zwar einerseits viel darüber gesprochen und geschrieben worden, andererseits waren wirkliche Neuigkeiten darunter kaum zu finden. In den letzten Jahren wurden mehrere groß angelegte epidemiologische Studien veröffentlicht, welche einen Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und psychotischen Störungen nachwiesen. Dabei wurde vor allem die Möglichkeit einer Kausalbeziehung kritisch diskutiert. Ungeachtet gerade dieser wichtigen Frage wurden wiederholt Gedankenexperimente (siehe hierzu beispielsweise den Beitrag „*Der Cannabis-->Psychose-Link: Vom Missbrauch unklarer Studienergebnisse für drogenpolitische Schlussfolgerungen*“ in *Forschung aktuell* des Vereins für Drogenpolitik (VfD) vom März 2007 veröffentlicht, welche streng genommen nur dann Sinn machen, wenn ein Kausalitätsnachweis bereits erbracht wäre. Genau dies ist aber nicht der Fall und wird auch in absehbarer Zukunft, aufgrund der methodischen Probleme dieser Fragestellung, so bleiben müssen.

Vgl. hierzu „*Cannabis und Psychose Teil 2*“

<http://www.drogenpolitik.org/cannabis/psychose2/index.php>

Vgl. hierzu: „*Der Cannabis-->Psychose-Link: Vom Missbrauch unklarer Studienergebnisse für drogenpolitische Schlussfolgerungen*“; Zusammenfassung von: Pollack, H.A. & Reuter, P. (2007): The implications of recent findings on the link between cannabis and psychosis. *Addiction*, 102, 173-176.

<http://www.drogenpolitik.org/forschungaktuell/index.php>

In einem weiteren derartigen Gedankenexperiment von Hickman et al. (2007) stellten die Autoren ein Rechenmodell vor, welches die zukünftigen Steigerungen in der Inzidenz der Schizophrenie in Abhängigkeit einer Zunahme des Cannabiskonsums prognostizieren soll. Eine solche Prognose macht allerdings, wie schon gesagt, nur dann Sinn, wenn Cannabis einen eigenständigen kausalen Faktor in der Ätiologie der Schizophrenie darstellt. Auch dieser Sachverhalt wurde bereits auf den Seiten des VfD diskutiert. Voraussetzung für den Sinngehalt solcher Gedankenexperimente ist demnach die Richtigkeit der Hypothese, dass es Menschen gibt, welche nur aufgrund ihres Cannabiskonsums eine Schizophrenie entwickelten und anderweitig ohne den Konsum der Substanz nicht erkrankt wären (Anthony & Degenhardt, 2007; Macleod et al., 2007). Ungeachtet dieser ungelösten Probleme werden gerade die durch die veröffentlichten Gedankenexperimente heraufbeschworene Horrorszenarien für drogenpolitische Diskussionen instrumentalisiert. Anthony & Degenhardt (2007) fordern im Kontext dieser drogenpolitischen Diskussionen, den Nutzen der Cannabisprohibition gegenüber den gesellschaftlichen und sozialen Schäden abzuwägen. Wie wichtig diese Forderung ist, zeigt sich einmal mehr an den jüngsten Fällen von Vergiftungen infolge gestreckten Marihuanas in Deutschland (siehe: http://hanfverband.de/letter/04_12_2007.html).

Gerade der fehlende Kausalitätsnachweis führte auch als Reaktion auf die Veröffentlichung von Hickman et al. (2007) zu einer Diskussion in der Fachzeitschrift „Addiction“, in welcher der Artikel erschien. Als Reaktion auf die Kritik von Anthony & Degenhardt (2007, S. 517) scheinen die Autoren ihr Rechenmodell selbst infrage zu stellen: „Anthony and Degenhardt seem sceptical as to whether current evidence supports strongly the hypothesis that a substantial proportion of clinically important psychosis is attributable primarily to cannabis use. We share this scepticism; indeed, we have expressed it in detail elsewhere.“

Ein gewichtiges Argument gegen die Kausalitätsannahme liegt noch immer in dem fehlenden Nachweis einer gestiegenen Inzidenz schizophrener Erkrankungen in den vergangenen 2 Jahrzehnten, bei gleichzeitig stark gestiegenem Cannabiskonsum in der Gruppe der 12-25-jährigen. Schließlich müsse man ja, so die Gegner der Kausalitätsannahme, eine der zunehmenden Verbreitung von Cannabis entsprechende Zunahme schizophrener Neuerkrankungen feststellen. Dies erfolgte aber bislang nicht. Viel Beachtung fand dementsprechend eine Untersuchung des psychiatrischen Universitätsklinikums Zürich, in welcher dieser Nachweis angeblich erbracht wurde: „The zurich figures appear to provide the missing link“, so die Autoren der Studie (Ajdacic-Gross, 2007, S. 16). Untersucht wurde die Anzahl stationärer Erstaufnahmen infolge psychotischer Störungen im Kanton Zürich zwischen den Jahren 1977 und 2005. Zwar blieb die Zahl der Neuerkrankungen in diesem Zeitraum relativ stabil, es zeigte sich jedoch, bei einer alters- und geschlechtsspezifischen Analyse, ein Anstieg in der Gruppe der 15-24-jährigen Männer. Auf der Suche nach einer angemessenen Erklärung dieses Anstiegs kamen die Autoren der Studie zu dem Schluss, dass dies eine Folge des zunehmenden Cannabiskonsums unter Jugendlichen sein müsse. Damit sei der Beweis erbracht, dass sich der Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und psychotischen Störungen auch auf epidemiologischer Ebene nachweisen ließe.

Zwar kam die Nachricht zeitlich sehr passend zur aktuellen Diskussion um die Entkriminalisierung von Cannabis in der Schweiz, aber beim genaueren Hinsehen ergaben sich doch Zweifel an der Zuverlässigkeit des erbrachten „Beweises“. So meldete die *Neue Züricher Zeitung* in ihrer Online-Ausgabe, dass das Schweizer Bundesamt für Gesundheit Kritik an den Ergebnissen der Züricher Studie anmeldete. Der Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Psychosen sei gar nicht Gegenstand der Studie gewesen. Eine ähnliche Position bezog auch der Leiter der Forschungsgruppe Substanzstörungen an der Universitätsklinik Zürich, Rudolf Stohler: „In der Studie erscheine der Zusammenhang zwischen dem Cannabiskonsum und der Schizophrenie gesucht“. In der Tat weist die Züricher Studie einige gravierende Probleme auf, was ihre Aussagekraft über den Zusammenhang von Cannabis und Psychosen angeht. Problematisch sind vor allem die folgenden Aspekte:

1. Die Kurve psychotischer Neuerkrankungen ist insgesamt über den Beobachtungszeitraum sehr stark fluktuierend. In den Jahren 2001/2002 zeigt sich ein deutlicher Rückgang psychotischer Störungen mit einem Abwärtstrend auch in den Folgejahren. Dies steht in Kontrast zu dem Trend beim Konsum von Cannabis. Dieser war auch in den betreffenden Jahren eher stabil oder gar zunehmend. Von einer gleichförmigen Entwicklung beider Verlaufskuren kann keine Rede sein.
2. Die Zunahme psychotischer Neuerkrankungen fand sich lediglich in der Teilgruppe männlicher Jugendlicher, nicht aber bei jungen Frauen. Da aber der Cannabiskonsum auch unter weiblichen Jugendlichen im betreffenden Zeitraum zunahm, spricht dies gegen die Annahmen der Autoren.

3. In den 1990er Jahren fand sich auch ein deutlicher Anstieg im Konsum von Ecstasy. Woher kommt da die Gewissheit, dass nicht auch diese Substanzen eine Rolle spielten? Die Bemerkung der Autoren, dass es in der Forschung keine ausreichende Belege für einen Zusammenhang zwischen Ecstasykonsum und Psychosen gäbe, ist schlichtweg falsch: Schon lange gibt es Hinweise, dass Amphetaminderivate (darunter auch MDMA) Psychosen auslösen können (Kokkindis & Anisman, 1980; Landabaso, 2002). Neurobiologisch betrachtet, erscheint die „*Ecstasy-Hypothese*“ kaum weniger wahrscheinlich, als die „*Cannabis-Hypothese*“. Hier hätten die Autoren wohl doch etwas besser ihre „*Hausaufgaben*“ machen sollen.
4. Streng genommen untersucht die Studie auch gar nicht die Inzidenzkurven von Schizophrenie im eigentlichen Sinne, sondern jene, psychotischer Störungen. Hierzu zählen längst nicht nur chronische Erkrankungen wie die verschiedenen Formen der Schizophrenie, sondern auch akute vorübergehende Psychosen. Dass mit zunehmender Verbreitung von Cannabis auch häufiger psychotische Störungen (z.B. in Zusammenhang mit akuten Intoxikationen) auftreten, ist durchaus plausibel, allerdings ist es doch etwas anderes zu behaupten, Cannabis verursache Schizophrenie.
5. Die Autoren wollen in ihren Zahlen direkte Zusammenhänge zwischen dem drogenpolitischen bzw. gesetzlichen Umgang mit Cannabis in der Schweiz und der Inzidenz psychotischer Störungen erkennen. So glauben sie, im Rückgang psychotischer Störungen ab 2001/2002 die Folgen einer veränderten Cannabispolitik (Schließung von Hanfshops und strengere Polizeikontrollen) zu Beginn des neuen Jahrtausends erkennen zu können. Dies ist mehr als zweifelhaft, denn zunächst einmal müssten derartige drogenpolitische Entscheidungen zu geringeren Konsumentenzahlen führen. Genau dies ist augenscheinlich aber nicht der Fall, wie bereits mehrfach aufgezeigt wurde: Die Cannabispolitik hat, wenn überhaupt, nur sehr geringen Einfluss auf die Konsumentenzahlen (Cohen & Kaal, 2001; Degenhardt et al., 2007). In jedem Fall erscheint die Annahme, man könne in der Inzidenzkurve psychotischer Störungen, Änderungen in der Cannabispolitik eines Landes erkennen, mehr als fragwürdig. Schließlich müsste dann zunächst ein Zusammenhang zwischen Drogenpolitik und Cannabiskonsum nachweisbar sein, was zwar intuitiv nahe liegt, augenscheinlich aber nicht der Fall ist.

Vgl. hierzu: Neue Zürcher Zeitung, Nachrichten, Zürich, 25. Juli 2007: Kritik an Zürcher Schizophrenie-Studie – Zusammenhang mit Cannabis umstritten

http://www.nzz.ch/nachrichten/zuerich/kritik_an_zuercher_schizophrenie-studie_1.532470.html

Vielfach ergeben sich bei der Untersuchung derartiger Fragestellungen eine Menge methodischer Schwierigkeiten (vgl. Ben Amar & Potvin, 2007). Eines der größten Probleme nicht-experimenteller (ex post facto) Untersuchungen ist jenes unbekannter Drittvariablen, welche möglicherweise für den beobachteten Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und dem Auftreten psychotischer Störungen mitentscheidend sind. In diesem Zusammenhang brachten Zullino et al. (2007) einen interessanten neuen Aspekt in die Diskussion ein. In einer von ihnen zitierten Studie zum Zusammenhang von Tabakkonsum und schizophrenen Erstsymptomen konnte gezeigt werden, dass Cannabiskonsumern, welche zugleich auch Zigarettenraucher waren, ein doppelt so hohes Psychoserisiko hatten als jene Personen, welche Tabak ausschließlich in Zusammenhang mit Cannabis konsumierten. Interessanterweise zeigte sich in der gleichen Studie auch ein erhöhtes Psychoserisiko für Tabakkonsumenten, unabhängig von Cannabis. Die Autoren stellen daher die Frage, ob es überhaupt gerechtfertigt sei, vor spezifischen *Cannabiseffekten* zu warnen oder ob nicht vielmehr auch Tabakkonsumenten im Allgemeinen über ihr erhöhtes Psychoserisiko aufzuklären wären. Anhand solcher Befunde zeigt sich einmal mehr, dass plakative Slogans wie „*Cannabis verursacht Schizophrenie*“ viel zu einfach gedacht sind.

Schließlich zog noch eine weitere wissenschaftliche Veröffentlichung Diskussionen nach sich. Moore et al. (2007) veröffentlichten in der medizinischen Fachzeitung „*The Lancet*“ einen metaanalytischen Übersichtsartikel zum Zusammenhang von Cannabis und Psychosen. Nach Durchsicht der Literatur zu diesem Thema kommen die Autoren zu folgendem Schluss (S. 319): „*However, we conclude that there is now sufficient evidence to warn young people that using cannabis could increase their risk of psychotic illness in later life.*“ Nun ist es ja nicht gerade so, dass man hier erst seit kurzem warnen würde, vielmehr überschlugen sich die Medien in den letzten Jahren mit immer neuen Horrormeldungen zu diesem Thema. Die Arbeit von Moore et al. liefert jedenfalls nichts wirklich Neues, schließlich fasst sie ja nur das zusammen, was ohnehin bereits bekannt ist.

Dementsprechend bemerken Macleod et al. (2007, S. 1539) in einem Leserbrief als Reaktion auf die Veröffentlichung: „*In their conclusions, Moore and colleagues suggest that there is „now“ sufficient evidence to advise young people against cannabis use, implying that some new and more conclusiv data on cannabis and pschosis have recently emergend. This is not the case; ... The evidence that it additionally causes mental health harm seems to us as equivocal and difficult to interpret as it always has been.*“ Und Moore et al. scheinen selbst nicht so recht an die praktische Bedeutung ihrer Untersuchungsergebnisse zu glauben. So schreiben sie in einer Stellungnahme zu den Leserbriefen (S. 1539): „*For any individual, use of cannabis is quite unlikely to lead to psychotic illness, even if the relation is causal.*“ Tatsächlich ist es bei Gruppenstatistiken immer so, dass die Aussagekraft, auf den Einzelfall bezogen, sehr beschränkt ist. Die drastischen Warnungen vor jeglichem Cannabiskonsum, welche momentan immer wieder, insbesondere von Psychiatern, ausgesprochen werden, hören sich ganz anders an. Dabei wird oft vergessen, dass auch (gut gemeinte) Furchtappelle sehr viel Schaden anrichten können, nicht zuletzt dadurch, dass die sogenannten „*Drogenexperten*“ zunehmend an Glaubwürdigkeit verlieren. Verschärft wird dieser Glaubwürdigkeitsverlust noch durch die vielfach undurchsichtige Verstrickungen zwischen wissenschaftlichen und drogenpolitischen Intentionen. Da erscheint es fast etwas ironisch im Editorial des *Lancet* (S. 292) folgende Sequenz zu lesen:

„*In 1995, we began a Lancet editorial with the since much-quoted words: „The smoking of cannabis, even long term, is not harmful to health.“ Research published since 1995, including Moore’s systematic review in this issue, leads us now to conclude that cannabis use could increase the risk of psychotic illness.*“

Dass Cannabiskonsum Psychosen auslösen kann, ist, wie bereits in den Beiträgen Cannabis und Psychose 1 und 2 dargestellt wurde, mit Sicherheit keine echte Neuigkeit. Dazu hätte es auch nicht eines neuen meta-analytischen Reviews bedurft. Darüber hinaus relativieren die Autoren jenes Reviews selbst (Moore et al., 2007) jene bahnbrechenden Erkenntnisse, welche die Herausgeber des *Lancet* nun zu ihrer Einsicht brachten, dass Cannabis doch nicht völlig harmlos sei. Dies wurde in der oben zitierten Stellungnahme der Autoren zu den Leserbriefen deutlich. Es scheint eher so, als hätte man beim *Lancet* „*kalte Füße*“ bekommen, angesichts der aktuellen Cannabisdiskussion in Großbritannien. Man kann es im Grunde gar nicht oft genug sagen: Zur Fragestellung des Zusammenhangs zwischen Cannabis und Psychosen läuft bereits seit zwei Jahrzehnten ein gigantischer Feldversuch. Angesichts der seit den 1980er Jahren massiv gestiegenen Lebenszeitprävalenzen des Cannabiskonsums, müsste man relativ einfach entsprechende Veränderungen in der Inzidenz schizophrener Erkrankungen nachweisen können. Nicht gemeint sind damit jene vorübergehenden psychotischen Episoden, welche in unmittelbarem Zusammenhang mit Intoxikationen stehen. Dass diese möglicherweise häufiger zu beobachten sind, kann angesichts gestiegener Konsumentenzahlen von Cannabis genauso wenig verwundern, wie die gestiegenen Zahlen von Krankenhauseinweisungen aufgrund von Alkoholvergiftungen bei Jugendlichen in Zusammenhang mit vermehrtem Konsum von Spirituosen bzw. entsprechenden Mixgetränken.

Zusammenfassend kann man festhalten, dass das Jahr 2007 wenig wirklich neue Erkenntnisse gebracht hat. Auffallend häufig offenbarten die Autoren wissenschaftlicher Veröffentlichungen zu dieser Thematik auch ihre drogenpolitischen Ambitionen. So wurde auch gerade in Großbritannien (übrigens interessanterweise auch der Erscheinungsort der Fachzeitschriften *Addiction* und *The Lancet*) und in der Schweiz (Zürcher Studie) über dieses Thema in der Öffentlichkeit diskutiert, also gerade in jenen Ländern, in welchen Änderungen der Cannabispolitik mehr oder weniger auf der Tagesordnung stehen. Da kam die Unterstützung durch die Wissenschaft den Cannabisgegnern gerade recht und das letztlich nichts wirklich Neues aus der Forschung zu erfahren war, interessierte dann auch kaum jemanden.

Quellen:

- Ajadacic-Gross, V. et al. (2007). Changing incidence of psychotic disorders among the young in Zurich. *Schizophrenia Research*, 95, 9-18.
- Andreasson, S., Allebeck, P., Engstromm, A., & Rydberg, U. (1987). Cannabis and schizophrenia: A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet*, 2, 1483-1486.
- Andreasson, S., Allebeck, P. & Rydberg, U. (1989). Schizophrenia in users and nonusers of cannabis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 505-510.
- Anthony, J. & Degenhardt, L. (2007). Projecting the impact of changes in cannabis use upon schizophrenia in England and Wales: The role of assumptions and balance in framing an evidence-based cannabis policy. *Addiction*, 102, 515-516.
- Arseneault, L., Cannon, M., Poulton, R., Murray, R., Caspi, A. & Moffitt, T. (2002). Cannabis use in adolescence and the risk of adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ*, 325, 1212-1213.
- Arseneault, L., Cannon, M., Witton, J. & Murray, R. (2004). Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *British Journal of Psychiatry*, 184, 110-117.
- Atakan, Z. (2004). Cannabis and psychosis: how important is the link?. *Addiction*, 99, 513-514.
- Basu, D., Malhotra, A., Bhagat, A. & Varma, V. (1999). Cannabis-Psychosis and acute schizophrenia. *European Addiction Research*, 71-73.
- Benabud, A. (1956). Psycho-pathological aspects of the cannabis situation in Morocco: Statistical data for 1956. *Bulletin on Narcotics*, 1-15
- Ben Amar, M. & Potvin, S. (2007). Cannabis and psychosis: what is the link? *Journal of Psychoactive Drugs*, 39, 131-142.
- Bersani, G., Orlandi, V., Kotzalidis, G., Pancheri, P. (2002). Cannabis and schizophrenia: impact on onset, course, psychopathology and outcome. *European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience*, 86-92.
- Bowers, M., Boutros, N., D'Souza, D. & Madonick, S. (2001). Substance abuse as a risk factor for schizophrenia and related disorders. *International Journal of Mental Health*, 33-57.
- Caspi, A., Moffitt, T., Cannon, M., McClay, J., Murray, R., Harrington, H. et al. (2005). 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. *Biological Psychiatry*, 57, 1117-1127.
- Chopra, G. & Smith, J. (1974). Psychotic reactions following cannabis use in east Indians. *Archives of General Psychiatry*, 24-27.
- Chopra, R.N., Chopra, G. & Chopra, L.C. (1942). Cannabis sativa in relation to mental diseases and crime in India. *Indian Journal of Medical Research*, 155-171.
- Cohen, P. & Kaal, H. (2001), *The irrelevance of drug policy*, Amsterdam, CEDRO.
<http://www.cedro-uva.org/lib/cohen.3cities.html>
- Degenhardt, L. (2007). UK classification of cannabis: is a change needed and why? *The Lancet*, 370, 1541.
- Drewe, M., Drewe, J. & Riecher-Rössler (2004). Cannabis and the risk of psychosis. *Swiss Medicine Weekly*, 134, 659-663.
- Ferdinand, R., Sondeijker, F., van der Ende, J., Selten, J., Huizink, A. & Verhulst, C. (2005). Cannabis use predicts future psychotic symptoms, and vice versa. *Addiction*, 100, 612-618.
- Fergusson, D. (2004a). Cannabis and psychosis: accumulating evidence. *Addiction*, 99, 1351-1352.
- Fergusson, D. (2004b). Cannabis and psychosis: two kinds of limitations which attach to epidemiological research. *Addiction*, 99, 512-513.
- Fergusson, D., Horwood, J. & Ridder, E. (2005a). Mirken refuted: reasons for believing that the association between cannabis use and risk of psychosis is probably causal. *Addiction*, 100, 715-716.
- Fergusson, D., Horwood, J. & Ridder, E. (2005b). Tests of causal linkages between cannabis use and psychotic symptoms. *Addiction*, 100, 354-366.
- Fleischhaker, C. Priemer, K., Schulz, E. & Remschmidt, H. (2002). Psychotische Störungen und Drogenmissbrauch bei Jugendlichen. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 87-95.
- Gardner, D. (2004). You can't trust the drug 'experts'. *The Ottawa Citizen*, Tuesday, 13. April, S. A17.

- Häfner, H., Bühler, B., Hambrecht, M., Löffler, W., Maurer, K. & an der Heiden, W. (2002). Vorzeitige Auslösung der Schizophrenie durch Substanzmissbrauch und Folgen für den weiteren Verlauf. *Nervenheilkunde*, 198-206.
- Hall, W. (2004). The psychotogenic effects of cannabis use: challenges in deducing residual uncertainties and communicating the risks. *Addiction*, 99, 511.
- Hall, W. & Degenhardt, L. (2000). Cannabis use and psychosis: A review of clinical and epidemiological evidence. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 26-34.
- Hall, W., Solownij, N. & Lemon, J. (1994). The health and the psychological effects of cannabis use. *National Drug strategy monograph series, No. 25*. Canberra: Australian Government Publication Service.
- Hambrecht, M. & Häfner, H. (1996). Führen Alkohol- und Drogenmissbrauch zu Schizophrenie? *Nervenarzt*, 36-44.
- Henquet, C., Krabbendam, L., Spauwen, J., Kaplan, C., Lieb, R., Wittchen, H-U. & van Os, J. (2005). Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ, in press*.
- Hesse, E. (1966). Rausch-, Schlaf- und Genußgifte. Stuttgart: Enke.
- Hickman, M. et al. (2007). Cannabis and schizophrenia: model projections of the impact of the rise in cannabis use on historical and future trends in schizophrenia in England and Wales. *Addiction*, 102, 597-606.
- Holtmann, M., Becker, K., Hartmann, M. & Schmidt, M. (2002). Gibt es einen zeitlichen Zusammenhang von Substanzmissbrauch und Psychose bei Jugendlichen? *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 97-103.
- Kokkinds, L. & Ansiman, H. (1980). Amphetamine models of paranoid schizophrenia: an overview and elaboration of animal experimentation. *Psychological Bulletin*, 88, 551-579.
- Landabaso, M. et al. (2002). Ecstasy-induced psychotic disorder: six-month follow-up study. *European Addiction Research*, 8, 133-140.
- Lieberman, J., Kinon, J. & Loebel, A. (1990). Dopaminergic mechanisms in idiopathic and drug-induced psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 97-109.
- Linzen, D., Dingemans, P. & Lenior, M. (1994). Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Archives of General Psychiatry*, 273-279.
- Macleod, J. et al. (2007). Cannabis and psychosis – Correspondence. *The Lancet*, 370, 1539.
- Macleod, J. et al. (2007). Response to the commentaries. *Addiction*, 102, 516-517.
- Mirken, B. & Earleywine, M. (2005). The cannabis and psychosis connection questioned: a comment on Fergusson et al. 2005. *Addiction*, 100, 713-714.
- Moore, T. et al. (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *The Lancet*, 370, 319-328.
- Nunez, L. & Gurpegui, M. (2002). Cannabis-induced psychosis: A cross-sectional comparison with acute schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 1773-1778.
- Pencer, A. & Addington, J. (2003). Substance use and cognition in early psychosis. *Journal of Psychiatry and Neurosciences*, 48-54.
- Reinarman, C., Cohen, P. & Kaal, H. (2004). The limited relevance of drug policy: Cannabis in Amsterdam and in San Francisco. *American Journal of Public Health*, 94, 836-842.
- Schmidbauer, W. & vom Scheidt, J. (1984). *Handbuch der Rauschdrogen*. München: Fischer Handbücher.
- Smit, F. (2004). More converging evidence. *Addiction*, 99, 515.
- Souief, M. (1967). Hashish consumption in Egypt with special reference to psychosocial aspects. *Bulletin on Narcotics*, 1-12.
- Stefanis, N., Delespaul, P., Henquet, C., Bakoula, C., Stefanis, C. & van Os, J. (2004). Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis. *Addiction*, 99, 1333-1341.
- Strang, J., Witton, J. & Hall, W. (2000). Improving the quality of the cannabis debate: defining the different domains. *BMJ*, 320, 108-110.
- Teesson, M. (2004). Cannabis and psychosis: extending the debate. *Addiction*, 99, 1352-1353.
- Thornicroft, G. (1990). Cannabis and psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 25-33.
- Thomas, H. (1993). Psychiatric symptoms in cannabis users. *British Journal of Psychiatry*, 141-149.

- Turner, W. & Tsuang, M.T. (1990). Impact of substance abuse on the course and outcome of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 87-95.
- Zammit, S. & Lewis, G. (2004). Exploring the relationship between cannabis use and psychosis. *Addiction*, 99, 1353-1354.
- Zammit, S. et al. (2007). Cannabis and psychosis – Correspondence. Authors reply. *The Lancet*, 370, 1539-1540.
- Zisook, S., Heaton, R., Moranville, J., Kuck, J., Jernigan, T. & Braff, D. (1992). Past substance use and clinical course of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 552-553.
- Zullino, D. et al. (2007). Cannabis and psychosis – Correspondence. *The Lancet*, 370, 1540.