

Risiko Cannabis?

Risiko Cannabispolitik?

Zum aktuellen internationalen wissenschaftlichen Stand der gesundheitlichen Risikobewertung von Cannabis

Prof. Dr. med. Derik Hermann

Klinik für Abhängiges Verhalten
und Suchtmedizin

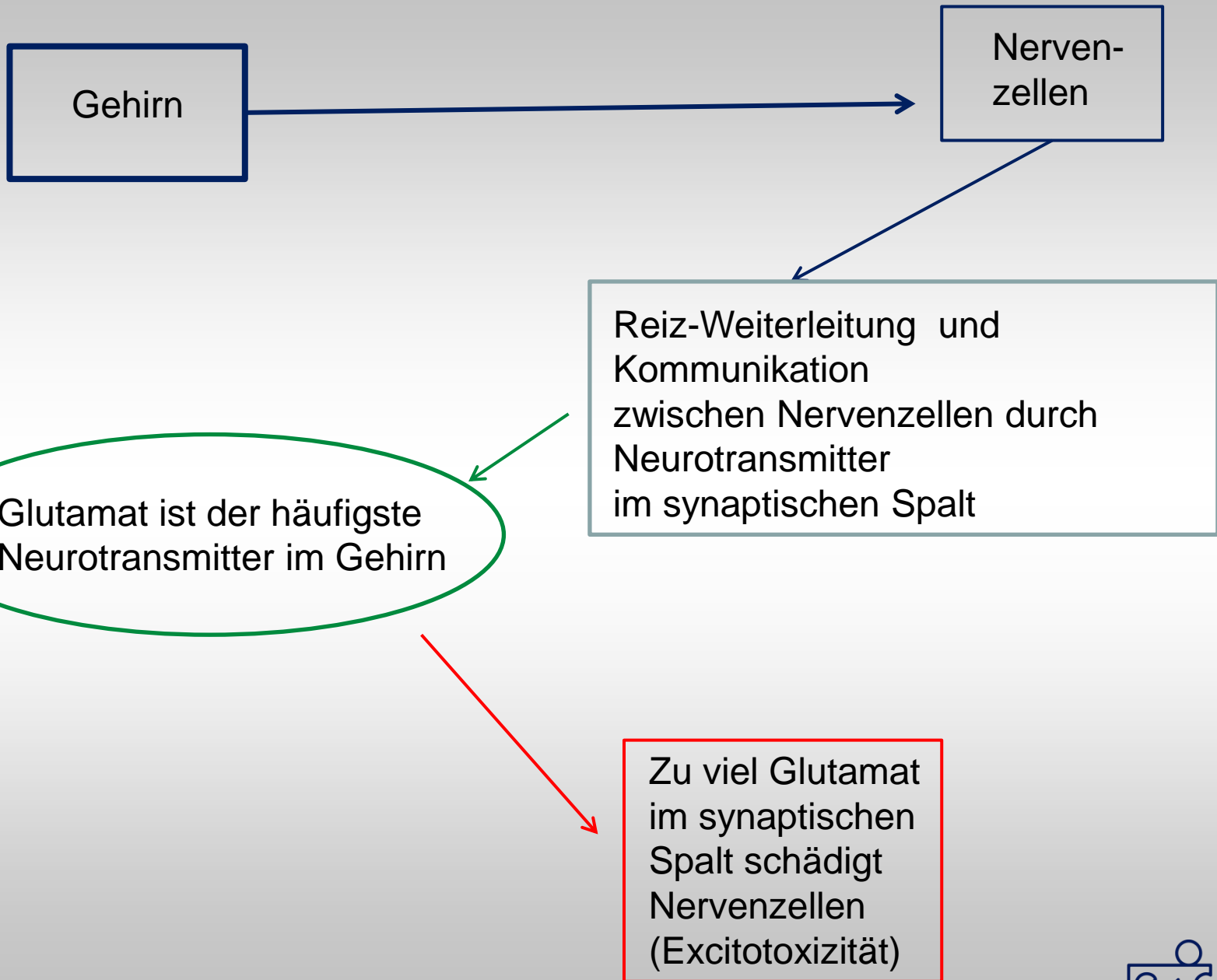
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit (ZI),
Mannheim



Cannabis

- Blüten (Grass, Marihuana) des indischen Hanfs (*Cannabis sativa*), oder Harz (Haschisch)
- 1964 Identifizierung von Delta-9-Tetrahydro-cannabinol (THC)
- zweithäufigster nicht psychotroper Inhaltsstoff: Cannabidiol
- Entdeckung der CB1-Rezeptoren (1988; Gehirn) und CB2-Rezeptoren (1993; hämatopoetischen Zellen und Milz)
- Entdeckung der endogenen Cannabisrezeptorliganden Anandamid (1992) und 2-AG (Arachidonylglycerol; 1995)

- **Wie wirkt Cannabis im Gehirn?**



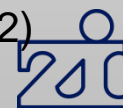
Endocannabinoide

- von der Postsynapse ausgeschüttet
- wirken retrograd
- präsynaptischen Hemmung der Ausschüttung von anderen Neurotransmittern
- hemmen die Nervenzellübertragung (Wilson & Nicoll 2001 in Nature)
- Durch Reduktion des synaptischen Glutamates ev. neuroprotektiv?
- Hemmung von inhibitorischen GABAergen Neuronen ev. erregende Gesamtwirkung



Wirkung von Cannabis

- Endocannabinoide schützen das Gehirn vor Übererregung
- Forschung zu Neuroprotektion bei ischämischem Schlaganfall, M.Parkinson, Multiple Sklerose, Neurodegenerative Erkrankungen
- Verlangsamung zentralnervöser Vorgänge, Sedierung, „High“-Gefühl, Antriebsminderung, Gleichgültigkeit, psychomotorische Hemmung, Feinmotorikstörung
- Reduzierter Speichelfluss, niedriger Blutdruck, Herzrasen, Schmerzreduktion (z.B. Calignano et al. 1998 in Nature)
- Erhöhte Aktivität Hungerzentrum ("Heißhunger") (DiMarzo et al. 1998 in Nature)
- Endocannabinoide vermitteln Schlaf-Induktion (Mechoulam et al. 1997 in Nature)
- Löschen von unangenehmen Erinnerungen: Könnte hilfreich sein bei Traumata, Schmerzen, Depressionen (Marcicano et al. 2002)



Gesundheitsschäden durch Cannabis

Was ist neu? – aktuelle Studienergebnisse

- Psychose
- Neuropsychologische Defizite

- Abhängigkeit
- Angsterkrankungen
- Unfälle
- Tabakbedingte Schäden: Lungenfunktion, kardiovaskuläre Erkrankungen

- Gesundheitsschäden abhängig von Dosis, Frequenz, THC- und Cannabidiol Gehalt, Beimischungen



Cannabiskonsumenten entwickeln häufiger eine Psychose als Nicht-Cannabiskonsumenten

Table 1 | General population studies of the effect of cannabis use on the risk of psychosis

| Country in which the study was conducted | Number of participants | Follow up | Odds ratio (95% confidence interval) | Study design |
|--|------------------------|------------|--------------------------------------|------------------|
| United States | 4,494 | NA | 2.4 (1.2, 7.1) | Population based |
| Sweden | 50,053 | 25 years | 2.1 (1.2, 3.7) | Conscript cohort |
| The Netherlands | 4,045 | 3 years | 2.8 (1.2,6.5) | Population based |
| Israel | 9,724 | 4–15 years | 2.0 (1.3, 3.1) | Population based |
| New Zealand (Christchurch) | 1,265 | 3 years | 1.8 (1.2, 2.6) | Birth cohort |
| New Zealand (Dunedin) | 1,253 | 15 years | 3.1 (0.7,13.3) | Birth cohort |
| The Netherlands | 1,580 | 14 years | 2.8 (1.79,4.43) | Population based |
| Germany | 2,436 | 4 years | 1.7 (1.1, 1.5) | Population based |
| United Kingdom | 8,580 | 18 months | 1.5 (0.55,3.94) | Population based |

NA, not applicable. Aus Murray et al. Nature Reviews Neuroscience 2007

Problem: Gemeinsame psychosoziale Risikofaktoren für Psychose, neuropsycholog. Defizite und Cannabis

- Niedrige Bildung, niedriges Einkommen
- Arbeitslosigkeit, keine Ausbildung
- Hoher Mediengebrauch, wenig Sport
- Körperliche und psychische Erkrankungen
- Gewalterfahrung, Psychische Traumata in der Kindheit
- Konsum von Alkohol, Tabak und Drogen

→ Höheres Risiko für Cannabiskonsum

→ Höheres Risiko für Psychose

→ Höheres Risiko für neuropsychologische Defizite

→ Hohe Anfälligkeit für politisch liberale oder konservative Verzerrung

→ Ist Wissenschaft objektiv und neutral?



Problem: Gemeinsame psychosoziale Risikofaktoren für Psychose, neuropsycholog. Defizite und Cannabis

Systematischer Review zum Thema Cannabis und Psychose
(Moore et al. Lancet 2007)

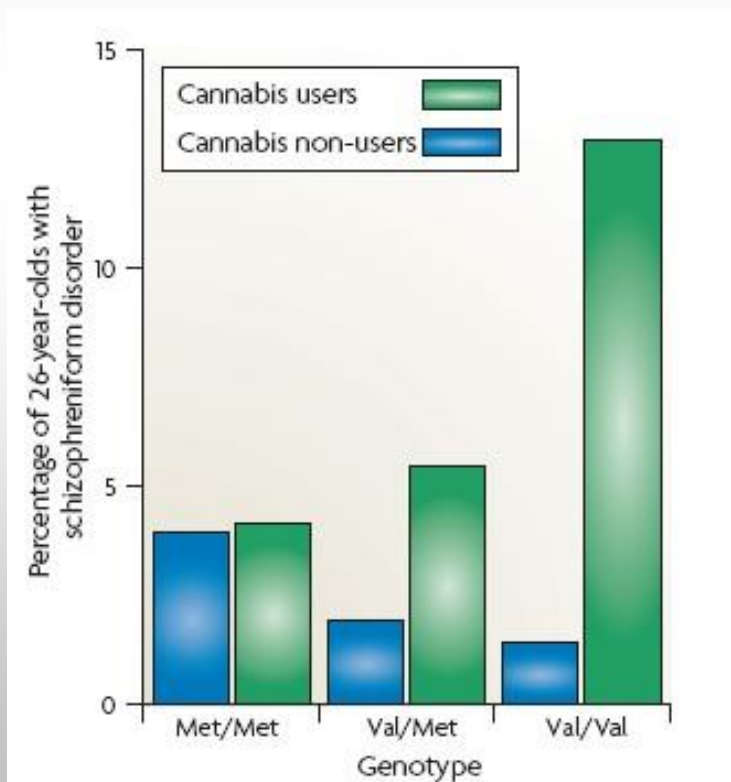
- 35 Studien
- 60 potentielle Einflussfaktoren wurden kontrolliert
- 41 % erhöhtes Risiko für Psychose, falls jemals Cannabis konsumiert wurde



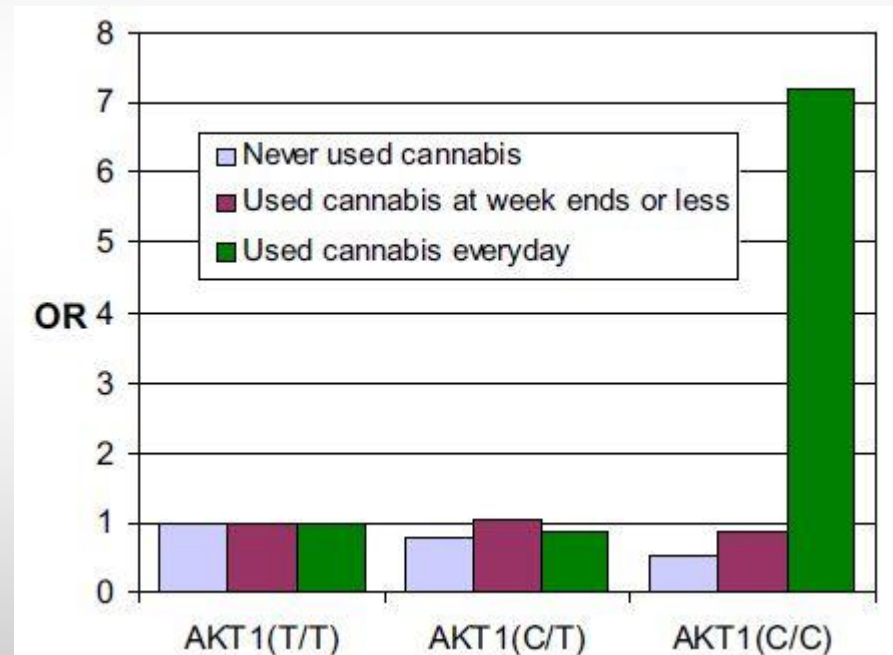
Cannabis und Psychose: Genetik

Genetische Variation im Dopaminabbau (COMT), Caspi et al. Biol Psychiatry 2005

nicht repliziert in drei Studien (N=1438, N=2630, N=740) (Zammit et al. 2007, 2011, Van Winkel 2011)



AKT1-Gen und Cannabis-Psychose (Van Winkel, Arch Gen Psychiatry 2011, Di Forti et al. Biol Psychiatry 2012)



Cannabis und Psychose: kausaler Zusammenhang?

Aktuelle Studie von Power et al. 2014 (Mol Psychiatry):

Dieselben Gene, die das Risiko für Psychose erhöhen, erhöhen auch die Wahrscheinlichkeit, überhaupt Cannabis zu konsumieren und größere Mengen Cannabis zu konsumieren (jedoch nur kleine Varianzaufklärung).

Nicht: „Cannabis führt zur Psychose“, sondern „Psychose-Risiko führt zu Cannabiskonsum“



Ist das Risiko für alle Menschen gleich groß, durch Cannabiskonsum eine Psychose zu entwickeln?

Faktoren, die das Auftreten einer Psychose unter Cannabis beeinflussen:

- Alter bei Beginn des Cannabiskonsums
- Positive Familienanamnese für Psychose
- Ausmaß der Schizotypie
- Psychische Traumata in der Kindheit
- Genetische Faktoren
- Gehalt an THC und dem antipsychotischen Cannabidiol
- Cave: fehlende Differenzierung transienter Intox.-Symptome versus Psychose



Wie viele Personen müssten kein Cannabis konsumieren, um 1 Fall einer Psychose zu verhindern?

| Alter | Männer | Frauen |
|-------|--------|--------|
| 20-24 | 1360 | 2480 |
| 35-39 | 2900 | 3260 |

Für Schizophrenie liegen die Zahlen etwa doppelt so hoch.

Etwa die Hälfte der Patienten mit Cannabis-induzierter Psychose entwickeln Schizophrenie

N = 18.478 Patienten wegen einer Cannabis induzierten Psychose von 1987-2003 stationär in Finnland behandelt und je acht Jahre nachverfolgt:

- 46% entwickelten eine Schizophrenie

Zum Vergleich:

- Bei Amphetamine-induzierter Psychose waren es 30%,
- Bei Alkohol-induzierter Psychose 5%

Cannabis und Psychose: kausaler Zusammenhang?

Trotzdem werden die Kriterien für einen kausalen Zusammenhang (Cannabis führt bei bestimmten Personen zur Psychose) weitgehend erfüllt (Radhakrishnan et al. 2014):

Enge zeitliche Beziehung zwischen Cannabiskonsum und Psychose

Enge Dosis-Wirkungsbeziehung

Hohe Konsistenz (alle longitudinale Studien zeigten dosisabhängige Assoziation)

Moderate Stärke der Assoziation (RR 1,4)

Experimentelle Evidenz: für akute Psychose hoch, für chronische, hochdosiert, im frühen Alter beginnenden Cannabiskonsum aus ethischen Gründen nicht möglich

Jedoch geringe Spezifität (nur 2,6% der Cannabiskonsumern entwickeln Psychose,; nur 21% der Patienten mit Psychose haben vorher Cannabis konsumiert; VanOs et al. 2002)

Biologische Plausibilität: Mechanismus, wie Cannabis zur Psychose führt, ist unklar



Cannabis und Abhängigkeit

- Weitgehend unbestritten, Kriterien siehe ICD-10 und DSM-IV
- In USA von 1993 bis 1999 Anzahl der Cannabisabhängigen verdoppelt auf N = 232.105
- Prävalenz der Cannabisabhängigkeit in Deutschland ca 0,5% der 18-64 Jährigen (epidem. Suchtsurvey 2012, Kraus et al. Sucht 2013)
- Ca 10% der täglichen Cannabiskonsumenten sind abhängig (Murray et al. 2007)
- Prozentsatz derjenigen, die eine Abhängigkeit entwickeln, nachdem sie jemals eine Substanz konsumiert haben (Hall et al. 2015)

Cannabis 9%

Kokain 17%

Nikotin 32%

Alkohol 15%

Heroin 23 %

Stimulantien 11%

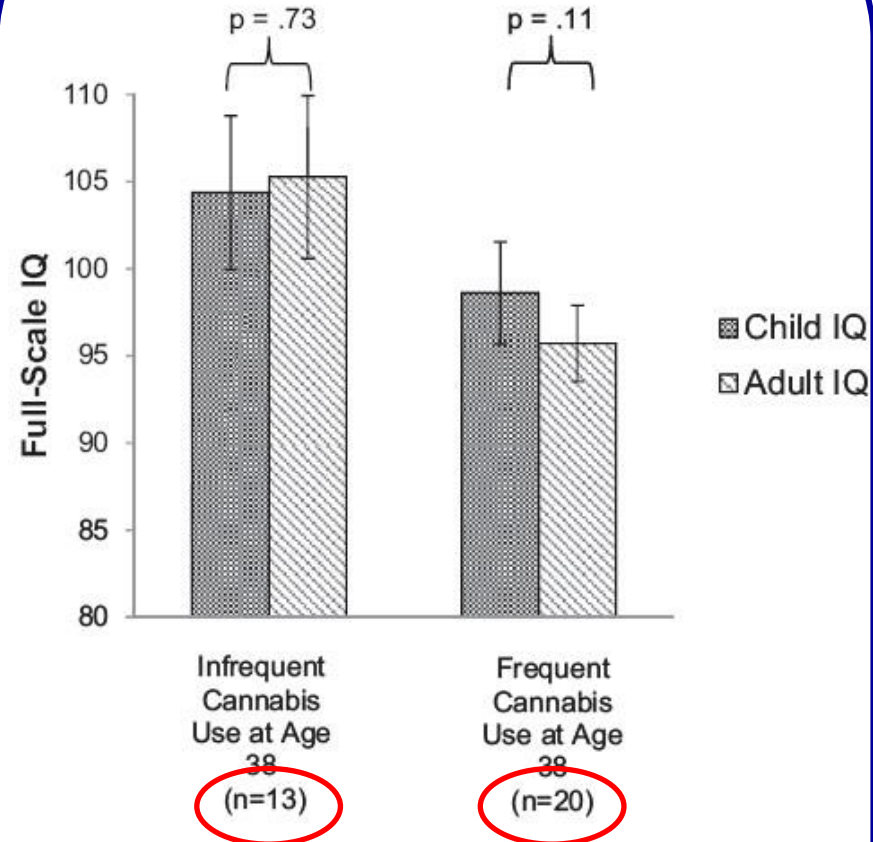
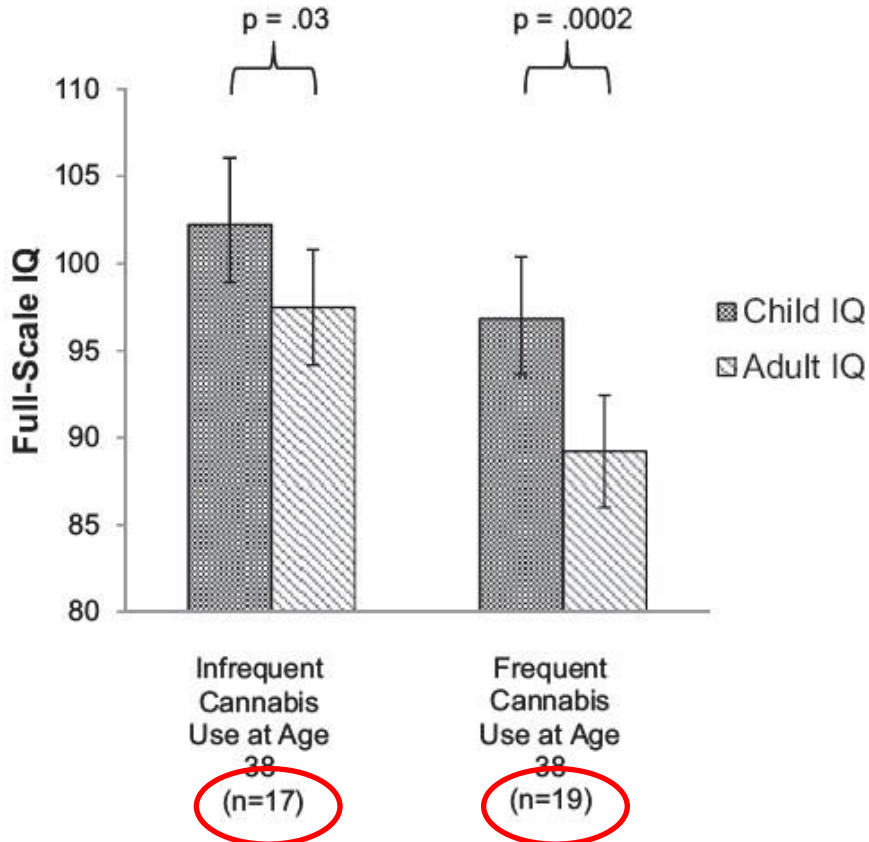


Neuropsychologische Defizite durch Cannabiskonsum

Meier et al. PNAS 2012

- N=1037 Personendes Geburtsjahrgang 1972/73 nachverfolgt
- Cannabiskonsum erhoben in Interviews im Alter von 18, 21, 26, 32, und 38
- Intelligenztests im Alter von 13 J. und 38 J
- Fortgesetzter Cannabiskonsum war assoziiert mit Verminderung kognitiver Leistungen (IQ)
- Defizite nur bei frühem Beginn (< 18 J.), die sich bei andauerndem Konsum weiter verschlechterten und sich bei Abstinenz nicht völlig zurückbildeten
- Keine Defizite bei Beginn des Cannabiskonsums im Erwachsenenalter
- „In fact, adult-onset cannabis users did not appear to experience IQ decline as a function of persistent cannabis use.“





Zusammenfassung von 3 longitudinalen Studien (N=3765) aus Australien und Neuseeland (Silins et al. Lancet Psychiatry 2014)

Einteilung des Cannabiskonsums in nie, weniger als monatlich, mehr als monatlich, mehr als wöchentlich, täglich

Tägl. Cannabiskonsum vor 17 J. erhöht das Risiko

- des Schulabbruchs um 64%,
- einer Cannabisabhängigkeit um Faktor 18
- einer Abhängigkeit von anderen Drogen um Faktor 8
- von Suizidversuchen um Faktor 8



Zusammenfassung von 3 longitudinalen Studien (N=3765) aus Australien und Neuseeland (Silins et al. Lancet Psychiatry 2014)

Einteilung des Cannabiskonsums in nie, weniger als monatlich, mehr als monatlich, mehr als wöchentlich, täglich

Tägl. Cannabiskonsum vor 17 J. erhöht das Risiko

- Schulabbruch bei 63% (von N=48, versus 20% Schulabbruch bei Nie-Cannabis)
- einer Cannabisabhängigkeit um Faktor 18 (55% von N=42 versus 4% bei Nie-Can.)
- Gebrauch anderer Drogen um Faktor 8 (31% von N=49 versus 9% bei Nie-Can.)
- von Suizidversuchen um Faktor 8 (4% von N=45 versus 2% bei Nie-Can.)

Problem: Nur N=50 täglicher Cannabiskonsum, Ca. N=190-230 wöchentlich oder öfters;

- des Schulabbruch bei 53% (statt 63%)
- einer Cannabisabhängigkeit um Faktor 9 (statt 18)
- Gebrauch anderer Drogen um Faktor 4,7 (statt 8)
- von Suizidversuchen um Faktor 4 (statt 8)



Junges Alter bei Beginn des Cannabiskonsums als Risikofaktor für Psychosen

Arseneault et al. 2002 BMJ

- N=759 Personen,
- Häufiger Schizophrenie im Erwachsenenalter, wenn Cannabiskonsum mit 15 J. begonnen wurde im Vergleich zu 18 J.

Schimmelfmann et al 2011, Schizophr Res

- N=625 first-episode psychosis (FEP) patients
- Nur Cannabiskonsum vor dem Alter von 14 J. war mit einem früherem Auftreten von Psychosen assoziiert



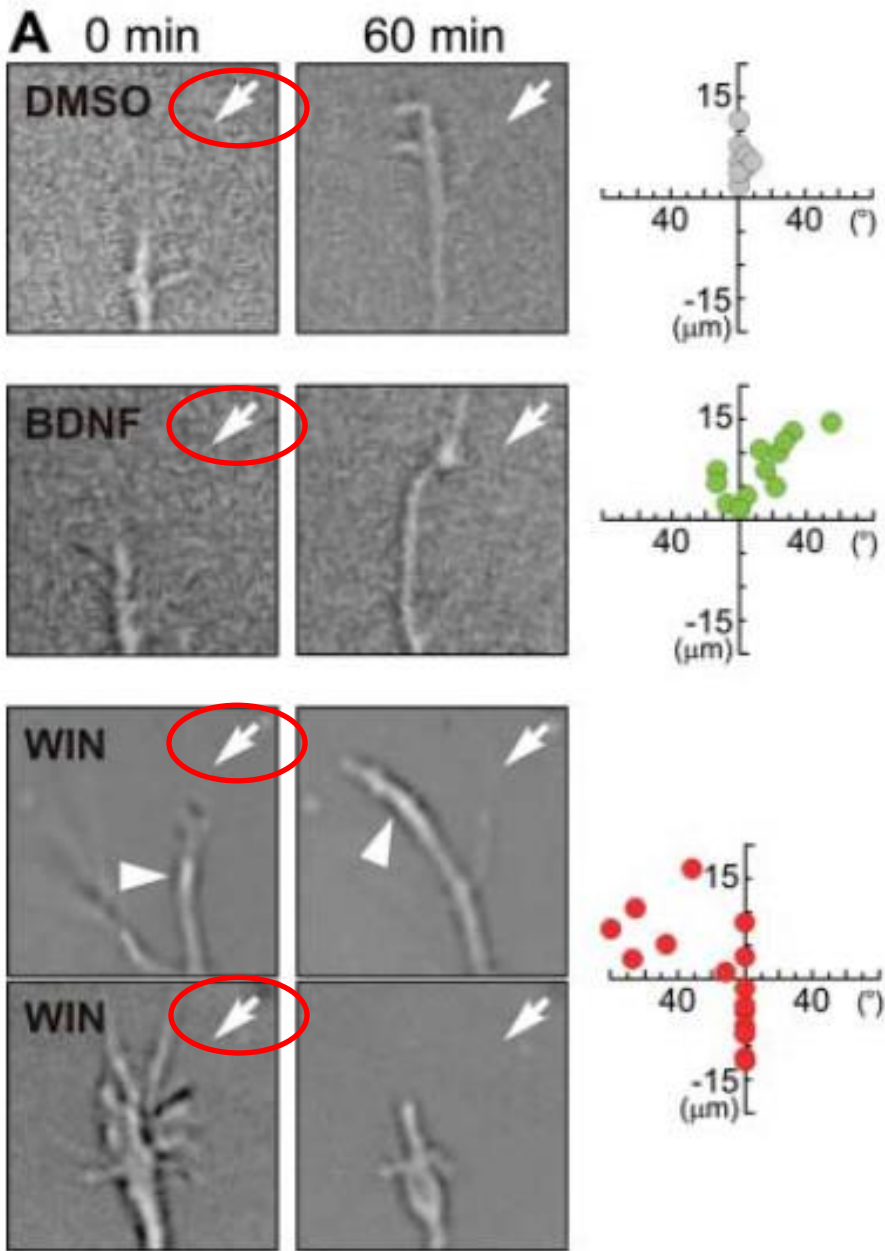
Gründe, warum Cannabiskonsum bei Jugendlichen schädlich ist

Umbau des Gehirns während der Pubertät wird durch Endocannabinoide gesteuert

- Bildung, Reifung und Wanderung neuer Nervenzellen im Gehirn
- Wachstum von Axonen
- Entwicklung der Glia
- Positionierung inhibitorischer GABAerger und exzitatorischer glutamaterger Neurone

Cannabiskonsum stört diesen fein gesteuerten Umbauprozess





Pfeilspitze: hier wird eine der folgenden 3 Substanzen appliziert

DMSO = dimethyl sulfoxide: Kontrollsubstanz ohne Einfluss auf Wachstum eines Nervenzellausläufers

BDNF = brain derived neurotrophic factor: Wachstumshormon für Nervenzellen

WIN = synthetic CB_1 Rezeptor agonist WIN55,212-2

Folgerung: Cannabiskonsum ist mit gesundheitlichen Risiken verbunden

Ziel: Cannabiskonsum so gering halten wie möglich, darüber besteht Einigkeit bei Befürwortern und Gegnern einer Legalisierung

Forderung: Jugendschutz muss gewährleistet sein

Fragen: Führt der jetzige Umgang mit Cannabis zu weniger Gesundheitsschäden als ein kontrollierter legaler Verkauf?

Wird ein Jugendschutz besser durch legalen Verkauf von Cannabis gewährleistet oder durch ein Verbot?

Hypothese: Verbot fördert gesundheitsschädliche Konsumformen von Cannabis.



Cannabis-Konsumtrends

- höheres THC und niedrigeres Cannabidiol in neueren Cannabissorten
- pseudo-legale synthetische Cannabinoide in „Spice“-Produkten
- Meldungen von mit Blei gestreckten Cannabisprodukten

Deutsches Ärzteblatt 31.10.2008

ORIGINALARBEIT

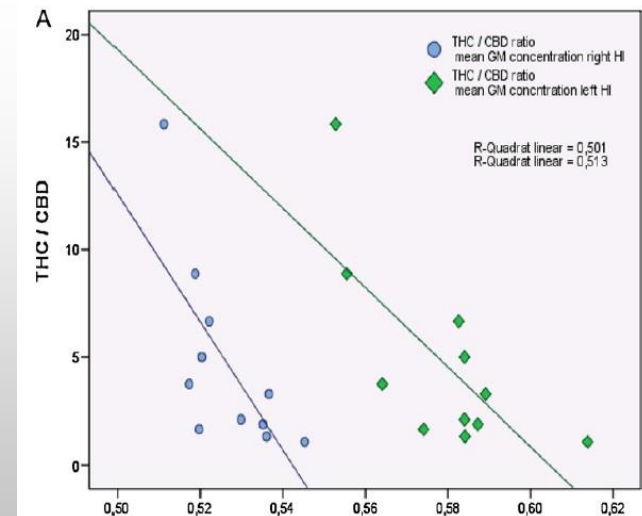
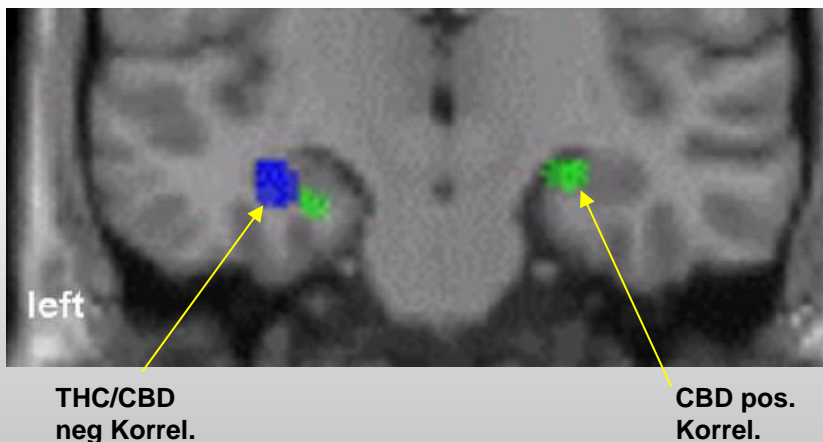
Bleiintoxikationen durch gestrecktes Marihuana in Leipzig

Franziska P. Busse, Georg Martin Fiedler, Alexander Leichtle, Helmut Hentschel, Michael Stumvoll



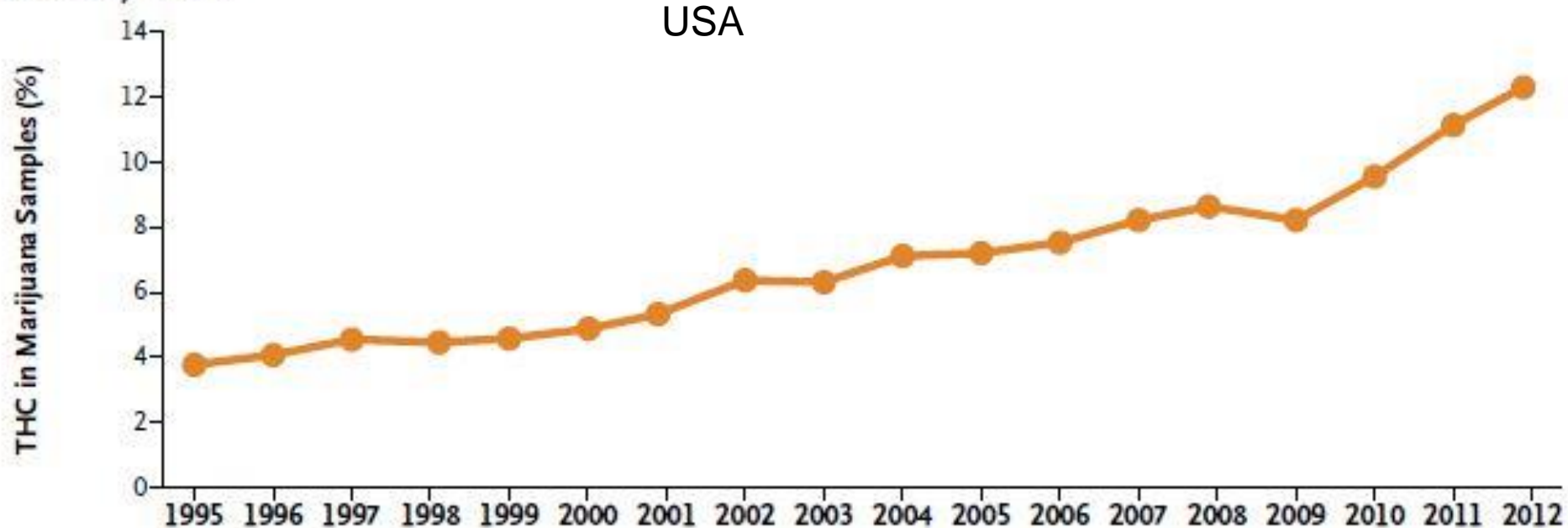
Cannabidiol (CBD) kompensiert die Wirkung von THC

- CBD nicht psychotrop wirksam, aber neuroprotektive Eigenschaften
- CBD zeigt antipsychotische, anxiolytische und antidepressive Eigenschaften
- Eine Vorbehandlung mit CBD verhinderte die Induktion psychotischer Symptome durch THC (Bhattacharyya et al. 2010).
- Hippocampus Schrumpfung bei Cannabiskonsum: Je höher THC, je niedriger CBD



Höheres THC und niedrigeres Cannabidiol in neueren Cannabissorten

A Potency of THC



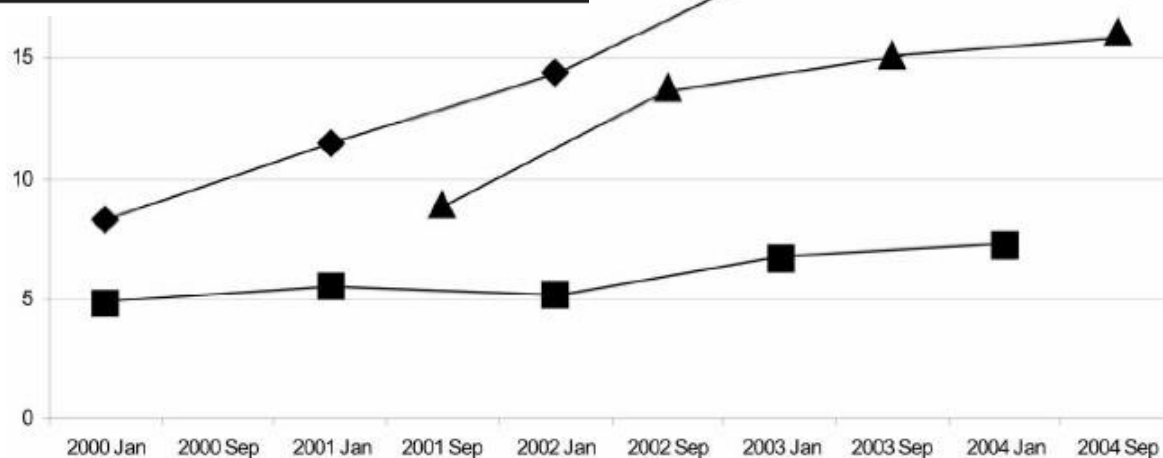
Volkow et al. NEJM 2014

Höheres THC und niedrigeres Cannabidiol in neueren Cannabissorten

% CBD

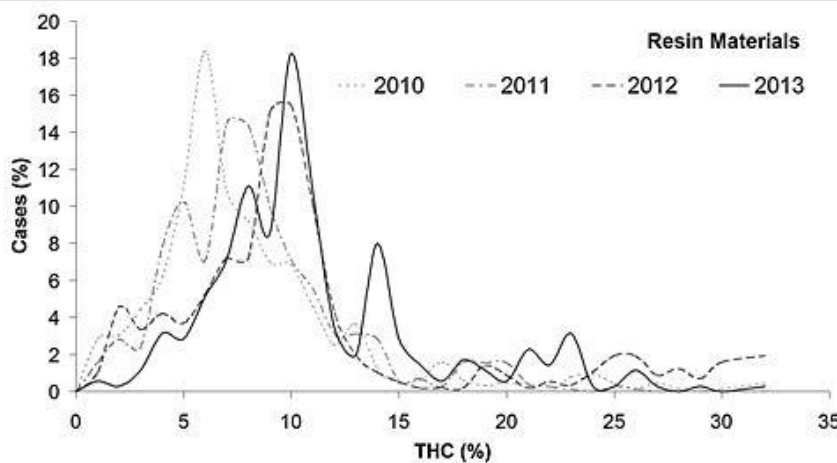
Product Median (lowest - highest value)

| | |
|--------------------|-------------------|
| Nederwiet | 0.25 (0.0 - 0.7) |
| Imported marijuana | 0.20 (0.0 - 2.0) |
| Nederhasj | 0.60 (0.0 - 1.0) |
| Imported hashish | 8.10 (3.7 - 13.5) |
| χ^2 (df=3) | 107.3 |

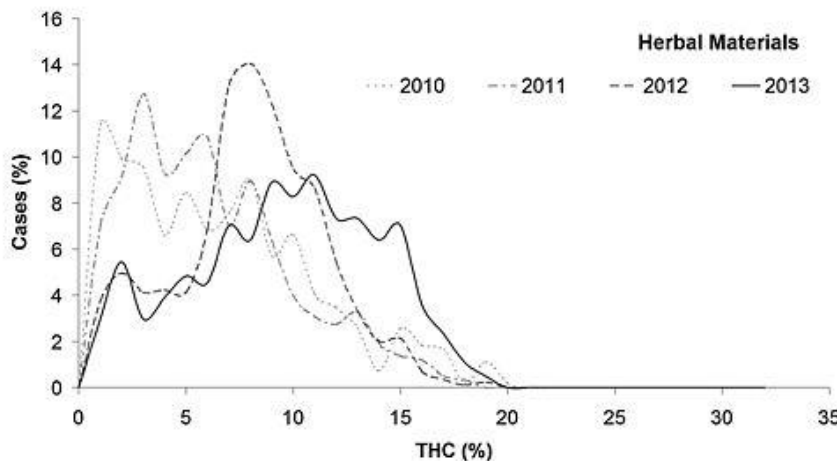


Median THC concentrations (%) in Nederwiet and imported marijuana from the January measurements over 5 years and in Nederwiet from the four September measurements. ◆ Nederwiet January, ■ imported marijuana January, ▲ Nederwiet September

Höheres THC und niedrigeres Cannabidiol in neueren Cannabissorten



A significant increase in median values of THC contents was observed in 2013 for both herbal products (+24.6%) and cannabis resin (+9.7%), confirming the previously observed trend (2010-2012) in cannabis potency of seized products in the Venice area (Italy). A significant decreasing trend of the CBD content of cannabis products was also confirmed.



Italien

Zamengo^{et al} 2014

Cannabis-Konsumtrends: Räuchermischungen

- 2008 Aufkommen von Räuchermischungen mit synthetischen Cannabinoiden („Spice“)
- Regelmäßige Verbote durch Aufnahme ins BtmG, aber jeweils rasch neue Produkte mit anderen synthetischen Cannabinoiden
- **Enthalten kein Cannabidiol, daher potentiell schädlicher als Cannabis**
- Kein Nachweis im Urin in üblichen Drogentests möglich
- Preise entsprechen in etwa den Schwarzmarktpreisen für Cannabis
- Meist 4-8-fach stärkere Wirkung als Cannabis, aber einzelne Produkte mit mehr als 100-facher Wirkstärke
- Mehr **Überdosierungen**

Cannabis-Konsumtrends: Räuchermischungen

An Outbreak of Exposure to a Novel Synthetic Cannabinoid

TO THE EDITOR: Although early reports of exposure to synthetic cannabinoids described a benign course,¹ with little need for emergency care, on August 24, 2013, patients began to present to Denver emergency departments with severe symptoms after exposure to a novel synthetic cannabinoid known locally as “black mamba.” The Colorado Department of Public Health and Environment (CDPHE) was notified on September 3. Medical toxicologists and CDPHE epidemiologists developed a case definition and began prospective monitoring with assistance from the Centers for Disease Control and Prevention. Records from poison control centers, care providers in nonhospital settings, and law enforcement were reviewed. A total of 263 cases of possible exposure to the synthetic cannabinoid that met the CDPHE definition were identified statewide for the period August 21 to September 19. Among these cases, only 15 had been identified by the state poison control call-in centers.

Among the 263 cases identified, there were 76 patients who presented to the emergency departments at two teaching hospitals in Denver and Aurora. Exposure was confirmed by means of patient history, bedside consultation, or laboratory analyses of products recovered from patients. The majority of cases involved single-agent ingestions; most patients were young men, and symptoms included altered mental status, tachycardia followed by bradycardia, and seizures (for additional details see the Supplementary Appendix, available with the full text of this letter at NEJM.org). The care of most patients was managed in the emergency department, but 7 patients

required admission to intensive care units. The outbreak then ended abruptly; only 10 cases were reported at these two hospitals from September 13 to October 25.

Multiple product brands (Fig. 1) were recovered from patients through a joint effort by hospital staff and law enforcement officials, and a consistent molecule was identified by the Denver Police Crime Laboratory with the use of mass spectrophotometry. The molecule, known as ADB-PINACA (N-[1-amino-3,3-dimethyl-1-oxobutan-2-yl]-1-pentyl-1H-indazole-3-carboxamide), was a novel synthetic cannabinoid. We are not aware of any laboratory that can detect ADB-PINACA in blood or urine.

During this outbreak, exposure to ADB-PINACA was associated with neurotoxicity and

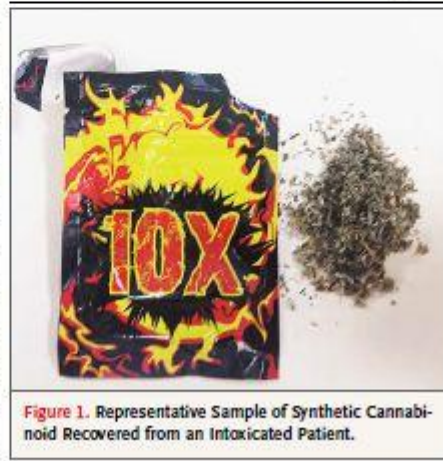


Figure 1. Representative Sample of Synthetic Cannabinoid Recovered from an Intoxicated Patient.

- 24.08.13 - 19.09.13 wurden 76 Patienten mit Intoxikation eines synthetischen Cannabinoids („Black mamba“) in die Notaufnahme in Denver und Aurora eingeliefert,
- 7 Patienten mussten auf die Intensivstation aufgenommen werden

Cannabis-Konsumtrend hin zu mehr gesundheits-schädigenden Cannabisprodukten

Höherer THC-Gehalt

Niedriger Cannabidiol-Gehalt

Synthetische Cannabinoide

Gesundheitsschädliche Beimischungen (Blei)

Folgen der Prohibition ?

Analogie zur Alkoholprohibition: Whiskey statt Bier ?



Folgerung: Cannabiskonsum ist mit gesundheitlichen Risiken verbunden

Ziel: Cannabiskonsum so gering halten wie möglich, darüber besteht Einigkeit bei Befürwortern und Gegnern einer Legalisierung

Forderung: Jugendschutz muss gewährleistet sein

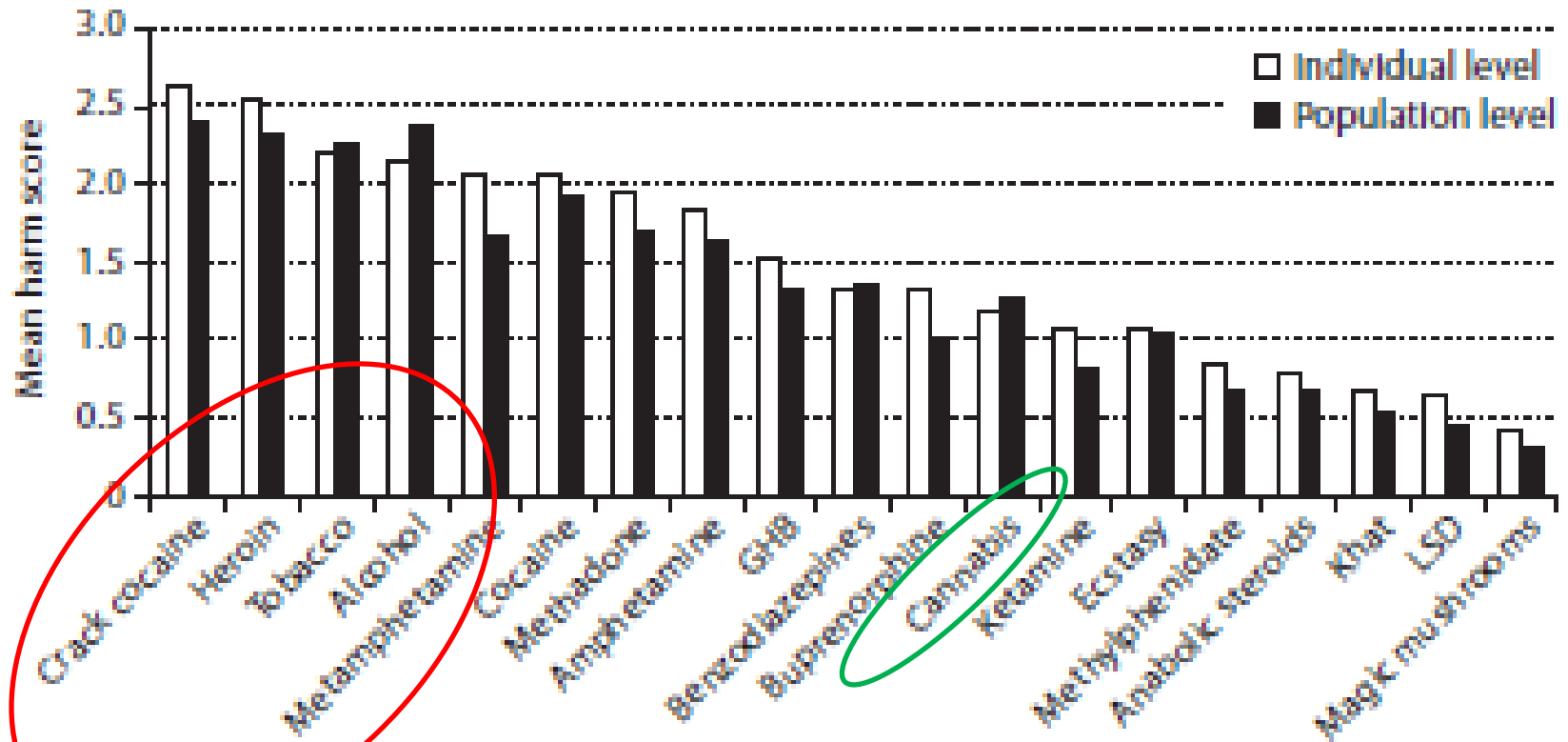
Prohibition verstärkt gesundheitsschädliche Konsumformen (Hoher THC Gehalt, wenig CBD, Verunreinigungen, synthetische Cannabinoide)



„Cannabis ist gesundheitsschädlicher als
Alkohol“



Einschätzung der Gefährlichkeit verschiedener Substanzen durch Experten



Vergleich Alkohol

74.000 Todesfälle (DHS)

Hirnatrophie mit neurologischen Defiziten und Ataxie, FAS
Polyneuropathie, Wernicke-Korsakov Syndrom,
Abhängigkeit, Alkoholhalluzinose, Suizide,
Aggression, Unfälle (Frakturen, Hirnblutungen),
Kardiomyopathie (art. Hypertonie, Herzinsuffizienz)
Herzrhythmustrg. (z.B. VHF)
Pankreatitis (Diabetes mell), Gastritis, GI Blutung
Leberzirrhose, ev. Ösophagusvarizen, Gerinnungsstrg
Knochenmarksdepression (Anämie, Panzytopenie)
Arteriosklerose, Psoriasis, Karzinome z.B. HNO
Bereich
Risiko für Autounfälle um Faktor 6-11 erhöht

Cannabis

ev. 2 Todesfälle

Psychose
Neuropsych. Defizite
Abhängigkeit
Unfälle
Tabakbedingte
Schäden:
Lungenfunktion,
kardiovaskuläre
Erkrankungen

Risiko für Autounfälle
um Faktor 2 erhöht



World Health Organisation 2010 „Global strategy to reduce the harmful use of alcohol“

Evidenzbasierte Empfehlungen für Politiker, wie negativen Folgen von Alkohol reduziert werden können:

- Verfügbarkeit von Alkohol reduzieren
- Alkoholwerbung- und marketing einschränken
- Alkoholpreise erhöhen
- Vermeidung negativer Konsequenzen des Alkoholrausches: Ausschank an bereits Betrunkene verhindern, Mitarbeiter von Bars und Kneipen schulen
- Früherkennung und Behandlung von riskantem Alkoholkonsum
- Kampagnen in lokalen Krankenhäusern, Gaststätten und bei öffentlichen Veranstaltungen



Public Health Anforderung an den Umgang mit Cannabis

- Cannabiskonsum so gering halten wie möglich
- Cannabiskonsum von Jugendlichen verhindern
- Gesundheitsrisiken reduzieren (THC Gehalt begrenzen; zu hohem Cannabidiol-Gehalt verpflichten)
- Die Öffentlichkeit über Gesundheitsrisiken durch Cannabis informieren
- Das Image von Cannabis als Jugenddroge verändern

Haden M, Emerson B. A vision for cannabis regulation: a public health approach based on lessons learned from the regulation of alcohol and tobacco. Open Med. 2014 Jun 10;8(2):e73-80. eCollection 2014.



Zusammenfassung

- Cannabis-Risiken umfassen Psychosen (abhängig v. individ. Risiken/Genen), Abhängigkeit (10% bei tägl. Konsum) und kognitive Defizite (bei Beginn als Jgl.) → **Cannabis ist nicht harmlos**
- Risikanter Trend zu hohem THC-Gehalt, niedrigem CBD-Gehalt und synthetischen Cannabinoiden → **Prohibition fördert gesundheitsschädliche Konsumformen**
- Cannabis ist vor allem schädlich, wenn der Konsum vor Abschluss der Hirnentwicklung begonnen wird → **Kann Jugendschutz durch staatlich kontrollierten Verkauf besser gewährleistet werden?**
- **Ziel: Konsum gering halten**
- **Können Gestaltungsmöglichkeit einer möglichen Legalisierung unter Public Health Aspekten genutzt werden?**

