



# Hvis man lider af skizofreni, skal man være særligt varsom med at bruge amfetamin og cannabis

*Rusmidler kan fremkalde og forværre psykotiske symptomer. Men er nogen rusmidler værre end andre, eksempelvis for mennesker, der lider af skizofreni? Ved at kombinere data fra to danske registre har vi bidraget til at svare på dette vigtige spørgsmål.*

AF KRISTINE RØMER THOMSEN, BIRGITTE THYLSTRUP, MICHAEL MULBJERG PEDERSEN, MADS UFFE PEDERSEN, ERIK SIMONSEN & MORTEN HESSE

Personer, der lider af skizofreni, har ofte et rusmiddelbrug ved siden af deres skizofreni (1). Et stort forbrug af rusmidler kan forværre og forøge psykotiske symptomer for denne gruppe (2, 3), og de får ofte et sværere sygdomsforløb sammenlignet med skizofrene uden rusmiddelbrug. Dette viser sig bl.a. ved, at de har sværere ved at tage deres medicin regelmæssigt og får flere tilbagefald til psykotisk sygdom (4, 5).

Forværringen af de psykotiske symptomer skyldes bl.a., at rusmidlerne påvirker neurotransmitteren dopamin (se Figur 1). På et neurobiologisk niveau hænger psykotiske symptomer nemlig sammen med en øget dopaminaktivitet i hjernens såkaldte "belønningssystem", især i striatum, som er den del af hjernens såkaldte "belønningssystem" (6). Fælles for alle rusmidler er, at de øger koncentrationen af dopamin i striatum, enten direkte (fx amfetamin, kokain) eller indirekte (fx cannabis, alkohol), og det er derfor, at forskellige typer af rusmidler kan fremkalde midlertidige psykoselignende symptomer hos raske personer og forværre psykotiske symptomer hos personer, der lider af psykotiske lidelser som skizofreni. At forskellige rusmidler netop kan fremkalde psykoselignende



symptomer er fx vist i eksperimentelle undersøgelser af cannabinoider (2, 7), amfetamin (8, 9) og kokain (10).

## Vi mangler viden om specifikke rusmidlers rolle

Fordi forskellige rusmidler kan fremkalde og forværre psykotiske symptomer, er det et oplagt spørgsmål, om der er nogle rusmidler, man især skal være varsom med, hvis man lider af en psykotisk sygdom som skizofreni. Er det fx sådan, at misbrug af nogle bestemte rusmidler i særlig grad øger risikoen for, at man får brug for behandling igen? Det ved vi faktisk meget lidt om. Tidligere undersøgelser har mest fokuseret på at sammenligne personer med skizofreni, der bruger rusmidler, med personer, der også har skizofreni, men som ikke bruger rusmidler. I disse undersøgelser har det altovervejende fokus været på cannabis, og resultaterne har fx vist, at skizofrene, der bruger cannabis, har en højere risiko for genindlæggelse pga. psykotiske symptomer sammenlignet med skizofrene, der ikke bruger cannabis (11) eller er stoppet med at bruge

Hvis man har lyst til at læse mere uddybende om resultaterne, kan vi henvise til nedenstående artikel:

Rømer Thomsen K., Thystrup B., Pedersen M.M., Pedersen M.U., Simonsen, E. & Hesse M.: Drug-related predictors of readmission for schizophrenia among patients admitted to treatment for drug use disorders, *Shizophrenia Research*, In Press, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920996417305881>

cannabis (12). Derudover ser det ud til, at et stort forbrug af cannabis med høje niveauer af tetrahydrocannabinol (THC) i særlig grad kan øge risikoen for genindlæggelse (13).

Der er altså en del viden om cannabis' betydning for tilbagefald (pga. forværring af psykotiske symptomer), men vi mangler viden fra studier, som har sammenlignet brug af *forskellige typer af rusmidler* for at blive klogere på, om der er nogle bestemte rusmidler, man især skal være opmærksom på i forhold til at forebygge tilbagefald.

**Formålet med vores undersøgelse var derfor at undersøge, om der er nogle specifikke rusmidler, som øger risikoen for en ny behandlings-episode pga. forværring af skizofrenien.**

Ved at undersøge personer med en skizofrenidiagnose, som blev indskrevet i misbrugsbehandling i Danmark, var vi i stand til at undersøge en lang række rusmidlers rolle: opiater, cannabis, amfetamin, alkohol, benzodiazepiner, kokain og MDMA.

### **634 personer med skizofreni blev fulgt fra 2000-2013**

Fra 2000 til 2006 blev 634 personer med en skizofrenidiagnose indskrevet i misbrugsbehandling (ambulant eller døgnbehandling) i Danmark. Ved indskrivning i misbrugsbehandling svarer disse personer bl.a. på, hvilke rusmidler de primært har brugt i tiden op til indskrivningen. Ved at følge denne gruppe via *Det Psykiatriske Centralregister* frem til februar 2013, kunne vi derfor undersøge, hvorvidt brug af specifikke typer af rusmidler øger/mindske risikoen for, at man igen kommer i psykiatrisk behandling pga. forværring af skizofreni.

Frem til 2013 kom 78.7% af de personer, vi fulgte, i skizofrenibehandling igen, mens 6.8% døde uden at komme i behandling igen. I den univariate analyse (hvor der ikke tages højde for andre vigtige faktorer, der kan påvirke resultatet, såsom alder, køn, psykiatrisk historik mv.), fandt vi en statistisk signifikant sammenhæng mellem brug af amfetamin ved indskrivning i misbrugsbehandling og øget risiko for senere at komme i skizofrenibehandling igen. I den multivariate analyse (hvor der tages højde for

andre vigtige faktorer), fandt vi en statistisk signifikant sammenhæng mellem brug af amfetamin ved indskrivning i misbrugsbehandling og øget risiko for senere at komme i skizofrenibehandling igen - og mellem brug af cannabis ved indskrivning i misbrugsbehandling og øget risiko for senere at komme i skizofrenibehandling igen.

### **Amfetamin øger risikoen for, at man kommer i behandling igen**

Den øgede risiko, vi fandt i forbindelse med brug af amfetamin, er i tråd med tidligere studier, der har vist, at brug af amfetamin kan fremkalde og forværre psykotiske symptomer blandt personer, der lider af skizofreni (8, 9). Selvom alle rusmidler øger dopamin-koncentrationen, opnås dette via forskellige mekanismer. Særligt for amfetamin er dets evne til at øge den præsynaptiske dopaminfunktion ved at øge dopaminsyntesen (dvs. dannelsen af dopamin) og frigivelsen af dopamin fra den præsynaptiske nervecelle og ud i synapsen, hvilket ikke gælder for fx kokain, som primært virker ved at hæmme genoptagelsen af dopamin efter brug (14, 15), se Figur 1. Ifølge en ny oversigtsartikel er det især de præsynaptiske dopaminfunktioner, som amfetamin påvirker, som er forhøjet ved personer, der lider af skizofreni. Sammenlignet med personer, der ikke lider af skizofreni, har de således en øget dopaminsyntese og en øget dopaminfrigivelse (6). Amfetamins præsynaptiske virkningseffekt kan således hjælpe med til at forklare, hvorfor især amfetamin øger risikoen for en ny behandlingsepisode pga. forværring af skizofreni. Forskerne har endnu ikke en fyldestgørende forklaring på, hvorfor netop de præsynaptiske dopaminfunktioner er vigtige for skizofreni.

Derudover er det vigtigt at påpege, at der i de seneste år er sket ændringer i forhold til forekomsten af amfetamin og kokain på det illegale danske stofmarked. På baggrund af de stoffer, som er blevet beslaglagt i de største danske byer, kan man se, at siden 2010 er forekomsten af amfetamin faldet, mens forekomsten af kokain er steget. Fx er andelen af amfetamin (blandt de beslaglagte stoffer) faldet fra 33% i 2010 til 17% i 2016, mens andelen af kokain er steget fra 37% i 2010 til 70% i 2016 (16). Vores undersøgelse dækker perioden fra 2000 og frem til starten af 2013, og altså primært perioden før 2010. Fremtidige



undersøgelser er nødvendige for at undersøge, om den øgede forekomst af kokain siden 2010 leder til andre resultater end vores undersøgelse.

## Cannabis øger også risikoen, men sammenhængen er mindre tydelig

I vores undersøgelse var cannabisbrug også forbundet med en øget risiko, om end sammenhængen var mindre robust. Tidligere studier har vist, at brug af cannabis øger risikoen for tilbagefald blandt personer, der lider af skizofreni (17), men sammenhængen er ikke altid robust (18), og studierne er begrænset af, at de ikke har inkluderet stort forbrug af andre stoffer.

En mulig forklaring på, at vi og andre studier ikke har fundet en robust sammenhæng mellem cannabisbrug og øget risiko for en ny behandlingsepisode, er, at vi ikke har taget højde for, hvilke typer af cannabis personerne har brugt. Cannabis består af mindst 80 forskellige cannabinoider, og nyere forskning har vist, at mens nogle cannabinoider (især THC) fremkalder og forværrer psykotiske symptomer, har en anden af de vigtige cannabinoider, cannabidiol (CBD), den

modsatte effekt (19, 20) og kan faktisk have en række positive helbredseffekter, bl.a. psykosedæmpende og angstdæmpende effekter, som derved potentielt kan modvirke THC's psykosefremkaldende effekt (19) (se også Thomsen, K: 'Forskellige cannabinoider virker modsat på vores hjerne, kognition og adfærd' i dette nummer af STOF).

Udfordringen er, at der i løbet af de sidste 20 år er set en stigning i THC-niveauet i de overordnede cannabistyper: marihuana og hash. En omfattende undersøgelse fra Frankrig (21) viser, at gennemsnitsniveauet af THC i marihuana er steget gradvist fra 2% i 1995 til 13% i 2016, mens der i hash har været en langsom stigning frem til 2009, efterfulgt af en dramatisk stigning siden 2012 (10% i 2009 og 23% i 2016). Den samme tendens gør sig gældende i andre europæiske lande og i USA (22). Hvis vi ser på Danmark, steg gennemsnitsniveauet af THC i hash fra 8% i 1992/93 (23) til 29% i 2014 (24), og rapporter fra Institut for Retsmedicin på Aarhus Universitet viser en gradvis stigning op til 2011 efterfulgt af en markant stigning i 2012.

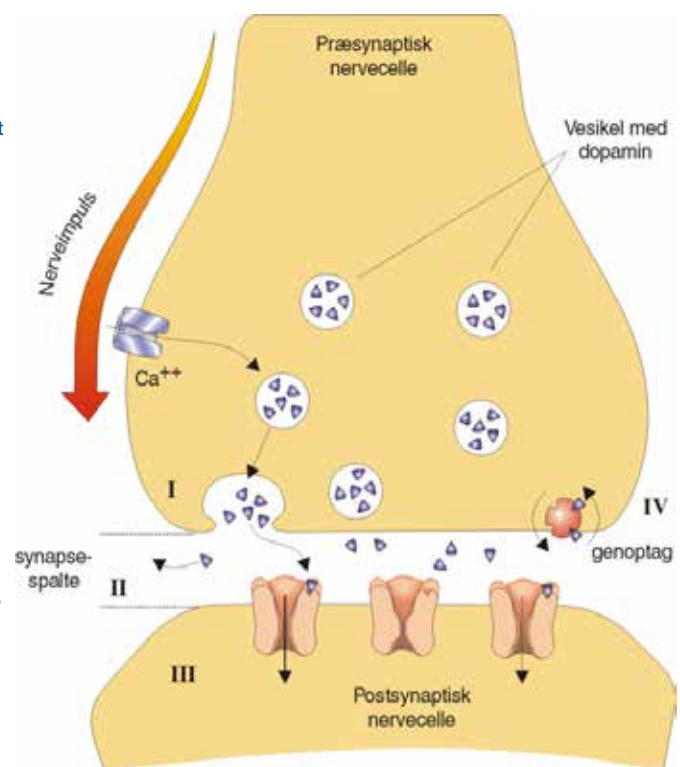
**Neurotransmittere** er signalstoffer, som findes i nervesystemet, og som gør det muligt for nerveceller at kommunikere med hinanden. Det sker ved, at neurotransmittere frigives fra en præsynaptisk nervecelle ("afsender") (I) ud i synapsespalten (II), hvorefter de binder sig til receptorer på en postsynaptisk nervecelle ("modtager") (III), og nerveimpulsen sendes videre. Mange psykiske lidelser er kendetegnet ved ubalancer i hjernens neurotransmittersystemer. Fx hænger psykotiske symptomer sammen med en forhøjet aktivitet af neurotransmitteren dopamin, og antipsykotisk medicin virker således ved at dæmpe dopaminaktiviteten.

Når man indtager rusmidler, påvirkes forskellige neurotransmittersystemer. Selvom alle rusmidler øger dopamin-aktiviteten, sker det via forskellige mekanismer. Fx øger amfetamin den præsynaptiske

dopamin-funktion (I) ved at øge dopamin-syntesen og dopaminfrigivelsen (14, 15), mens kokain (og amfetamin) virker ved at blokere den mekanisme, som sørger for, at dopamin genoptages i den præsynaptiske celle efter brug (IV).

Det, at rusmidlerne påvirker dopaminsystemet på forskellige måder, kan hjælpe med til at forklare, hvorfor især brug af amfetamin øger risikoen for en ny behandlingsepisode (pga. forværring af skizofrenien) i vores undersøgelse. Det er nemlig især de præsynaptiske dopaminfunktioner, som amfetamin påvirker, som i forvejen er forhøjede ved personer, som lider af skizofreni (6).

Figuren er gengivet med tilladelse fra Henrik Rindom og Jens Bøgeskov fra deres bog "Rusmidlernes biologi - om hjernen, sprut og stoffer" (2004), som vi kan anbefale, hvis man ønsker en indføring i, hvordan rusmidler påvirker vores hjerne og psyke.





Vores undersøgelse dækker perioden fra 2000 og frem til starten af 2013 og derved altså mest perioden før den dramatiske THC-stigning i hash. Dette kan evt. også være med til at forklare, hvorfor sammenhængen mellem cannabis og risikoen for, at man kommer i skizofrenibehandling igen, ikke var stærkere i vores undersøgelse. Tager man den løbende stigning i THC-niveauet siden i betragtning, er der stor sandsynlighed for, at cannabisbrug i dag medfører en endnu større risiko for, at man får brug for behandling for skizofreni igen.

### Vigtigt at tale om brug af amfetamin og cannabis

Den øgede risiko forbundet med brug af amfetamin peger på, at det er vigtigt at tale om brug af amfetamin blandt personer, som har en skizofrenidiagnose. Selvom vi fandt, at sammenhængen med cannabis var mindre robust, peger undersøgelsen også på vigtigheden af at tale om cannabisbrug. Ud over, at tidligere studier har vist, at cannabis forværrer psykotiske symptomer (2, 7), særligt ved cannabistyper med et højt indhold af THC (13), understreger den stigning i THC-indholdet, som er set i løbet af de sidste 20 år i hash og marihuana (21) endnu mere behovet for at tale om og tage hånd om brugen af hash og marihuana blandt personer, som lider af skizofreni. Her er det vigtigt at huske, at personer, som lider af skizofreni, kan opleve cannabisbrug som et rekreativt brug og en støtte i hverdagen, der blandt andet kan være med til at reducere negative symptomer (25). Af samme grund kan samtaler med patienter i behandling med fordel tage udgangspunkt i en psykoedukativ tilgang, hvor patienten både får mulighed for at fortælle om hans eller hendes oplevelse af den potentielt positive effekt, som cannabisbruget giver, samtidig med, at der undervises i, hvordan brug af cannabis, særligt med højt niveau af THC, på længere sigt kan forværre psykotiske symptomer.

Samlet set peger undersøgelsen på, at man bør være opmærksom på, at brug af amfetamin og cannabis måske bør diagnosticeres som skadeligt brug ved skizofreni, selv hvis der ikke er nogen umiddelbart iøjnefaldende skadesvirkninger, og forbruget forekommer at være under kontrol. ■

## REFERENCER

1. Toftdahl NG, Nordentoft M, & Hjorthøj C (2016) Prevalence of substance use disorders in psychiatric patients: a nationwide Danish population-based study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 51(1):129-140.
2. D'Souza DC, Sewell RA, & Ranganathan M (2009) Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 259(7):413-431.
3. Arseneault L, Cannon M, Witton J, & Murray RM (2004) Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *British Journal of Psychiatry* 184:110-117.
4. Malla A, et al. (2008) Factors influencing relapse during a 2-year follow-up of first-episode psychosis in a specialized early intervention service. *Psychol Med* 38(11):1585-1593.
5. Wade D, et al. (2006) Substance misuse in first-episode psychosis: 15-month prospective follow-up study. *Br J Psychiatry* 189:229-234.
6. Howes OD, et al. (2012) The Nature of Dopamine Dysfunction in Schizophrenia and What This Means for Treatment. *Arch Gen Psychiatr* 69(8):776-786.
7. Morrison PD, et al. (2009) The acute effects of synthetic intravenous Delta9-tetrahydrocannabinol on psychosis, mood and cognitive functioning. *Psychol Med* 39(10):1607-1616.
8. Alharbi FF & el-Guebaly N (2016) Cannabis and Amphetamine-type Stimulant-induced Psychoses: A Systematic Overview. *Addict Disord Their Treat* 15(3):190-200.
9. Curran C, Byrappa N, & McBride A (2004) Stimulant psychosis: systematic review. *British Journal of Psychiatry* 185:196-204.
10. Roncero C, et al. (2014) An international perspective and review of cocaine-induced psychosis: a call to action. *Subst Abuse* 35(3):321-327.
11. Manrique-Garcia E, et al. (2014) Prognosis of schizophrenia in persons with and without a history of cannabis use. *Psychol Med* 44(12):2513-2521.
12. Schoeler T, et al. (2016) Continued versus discontinued cannabis use in patients with psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 3(3):215-225.
13. Schoeler T, et al. (2016) Effects of continuation, frequency, and type of cannabis use on relapse in the first 2 years after onset of psychosis: an observational study. *Lancet Psychiatry* 3(10):947-953.
14. Calipari ES & Ferris MJ (2013) Amphetamine Mechanisms and Actions at the Dopamine Terminal Revisited. *J Neurosci* 33(21):8923-8925.
15. Sulzer D (2011) How addictive drugs disrupt presynaptic dopamine neurotransmission. *Neuron* 69(4):628-649.
16. Lindholm C, et al. (2017) Narkotika på gadeplan 2016. Sundhedsstyrelsen.
17. Dalmau A, Bergman B, & Brismar B (1999) Psychotic disorders among inpatients with abuse of cannabis, amphetamine and opiates. Do dopaminergic stimulants facilitate psychiatric illness? *European Psychiatry* 14(7):366-371.
18. San L, Bernardo M, Gomez A, & Pena M (2013) Factors associated with relapse in patients with schizophrenia. *Int J Psychiatry Clin Pract* 17(1):2-9.
19. Iseger TA & Bossong MG (2015) A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. *Schizophr Res* 162(1-3):153-161.
20. Rømer Thomsen K, Callesen MB, & Feldstein Ewing SW (2017) Recommendation to reconsider examining cannabis subtypes together due to opposing effects on brain, cognition and behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 80:156-158.
21. Dujourdy L & Besacier F (2017) A study of cannabis potency in France over a 25 years period (1992-2016). *Forensic Sci Int* 272:72-80.
22. National Academies of Sciences E, and Medicine (2017) The health effects of cannabis and cannabinoids: The current state of evidence and recommendations for research. (Washington, DC).
23. Lindholm C, Andreasen MF, & Kaa E (2008) *Det illegale stofmarked i Århus: Status og udvikling over 10 år*. Aarhus Universitetsforlag, Aarhus, Danmark.
24. Lindholm C, et al. (2015) Narkotika på gadeplan 2014. Sundhedsstyrelsen.
25. Saddichha S, Prakash R, Sinha BN, & Khess CR (2010) Perceived reasons for and consequences of substance abuse among patients with psychosis. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 12(5).