

Samenhang tussen gebruik van cannabis en recidief/exacerbatie van psychose bij patiënten met schizofrenie*

D.H.LINSZEN, P.M.DINGEMANS EN M.E.LENOIR

Onderzoeken naar de relatie tussen cannabisgebruik en schizofrenie hebben de volgende, deels tegenstrijdige, resultaten opgeleverd: door cannabis ontstaat een toename van psychotische symptomen;¹⁻⁵ er is geen verschil in psychotische symptomen zoals wanen en hallucinaties in vergelijking met schizofrenie zonder cannabisgebruik;^{6, 7} door cannabis ontstaat een afname van negatieve symptomen, met name van affectvlakheid en spraakarmoede.^{6, 7} Verder systematisch onderzoek naar deze relatie is nodig om de uiteenlopende resultaten te begrijpen. Verheldering van de relatie is zowel van theoretisch belang voor wat betreft het duidelijk maken van het ontstaan van recidieven en exacerbaties van psychose als van praktische betekenis voor de behandeling van drugsgebruik door schizofrene patiënten. Daarbij spelen vragen zoals: 'brengen verschillen in de hoeveelheid cannabisgebruik verschillen in symptomenbeeld bij schizofrene patiënten teweeg?' of 'doen zich positieve gevolgen voor bij verschillende mate van cannabisgebruik zoals vermindering van psychotische of negatieve symptomen?' Genoemde onderzoeken bestonden voornamelijk uit gevalbeschrijvingen. In de schaarse gecontroleerde onderzoeken werden psychotische symptomen retrospectief geëvalueerd op grond van gegevens uit de medische status.³ In een ander onderzoek nam de observatieperiode slechts 1 week in beslag,⁶ of werden schizofreniesymptomen op één tijdstip vastgelegd.⁷

Wij onderzochten de relatie tussen cannabisgebruik en symptomatisch beloop van psychotische, negatieve en affectieve symptomen bij jonge schizofrene patiënten in een prospectieve longitudinale opzet.

PATIËNTEN EN METHODEN

Patiënten werden in het onderzoek opgenomen als bij hen de diagnose 'schizofrenie' was gesteld of als zij een daaraan verwante stoornis volgens DSM-III-R-criteria hadden overeenkomend met functionele psychose.⁸ Er moest een indicatie bestaan voor onderhoudsmedicatie met antipsychotica. Patiënten moesten 15-26 jaar oud

Zie ook de artikelen op bl. 494 en 498.

SAMENVATTING

Doel. Onderzoeken wat de samenhang is tussen cannabisgebruik en het symptomatisch beloop van kort tevoren ontstane schizofrenie en verwante stoornissen.

Opzet. Prospectief, longitudinaal cohortonderzoek.

Plaats. Divisie Psychiatrie, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam.

Methode. Van de 164 aanmeldingen voldeden 108 aan de selectiecriteria. Hiervan werden tussen 1986 en 1990 97 jonge patiënten achtereenvolgens opgenomen; 93 namen deel aan het onderzoek. Het beloop van psychotische, negatieve en affectieve symptomen van 24 cannabis-gebruikende en 69 niet-gebruikende patiënten werd onderzocht gedurende 12 maanden, met behulp van de 'Brief psychiatric rating scale'. Een onderscheid werd gemaakt tussen patiënten die matig ($n = 11$) en veel ($n = 13$) cannabis gebruikten. Het gebruik werd niet gecontroleerd door urineonderzoek.

Resultaten. Cannabisgebruik bleek significant samen te hangen met het meer en eerder vóórkomen van recidieven en exacerbaties van psychose ($p = 0,03$). Deze relatie werd sterker, wanneer matig en veel gebruik werden onderscheiden ($p = 0,002$). Het beloop werd niet beïnvloed door andere variabelen, met name niet door gebruik van andere drugs. Het beloop van negatieve symptomen hing niet samen met het al of niet gebruiken van cannabis. Er werd een trend aangetoond tussen matig cannabisgebruik en een lager niveau van angst en depressie ($p = 0,09$).

Conclusie. Cannabisgebruik, vooral veel gebruik, dient beschouwd te worden als een risicofactor voor deterioratie bij schizofrenie en daarmee samenhangende stoornissen.

zijn en samenwonen met of in nauw contact staan met ouders of andere familieleden. Exclusiecriteria waren: primaire alcohol- of 'hard'-drugsafhankelijkheid en korte, door drugs veroorzaakte psychosen waarvoor alleen detoxificatie nodig was.

Uit 164 aanmeldingen was een cohort van 108 patiënten die voldeden aan deze selectiecriteria. Van deze cohort werden in volgorde van aanmelding van 1986 tot 1990 97 patiënten opgenomen, die samen met hun ouders instemden met deelname aan een onderzoek naar de effectiviteit van een 15 maanden durend behandelprogramma met een klinische behandel fase van 3 maanden en een 12 maanden durend voornamelijk ambulante behandelprogramma. Dit onderzoeksverslag heeft betrekking op de ambulante fase van 12 maanden, waarin de patiënten een onderhoudsdosering van antipsycho-

* Dit onderzoek werd eerder gepubliceerd in *Archives of General Psychiatry* (1994;51:273-9) met als titel 'Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders'.

Academisch Medisch Centrum, afd. Psychiatrie, Tafelbergweg 25, 1105 BC Amsterdam.

Dr.D.H.Linszen, psychiater; dr.P.M.Dingemans, psycholoog; mw.dr.s. M.E.Lenior, psycholoog/data-analist.

Correspondentie-adres: dr.D.H.Linszen.

tica kregen en individuele steunende therapie met afnemende frequentie. Bij de helft van de patiënten vond gerandomiseerd naast de individuele behandeling een gedragsmatige gezinsinterventie plaats in dezelfde frequentie als het op het individu gerichte programma. Tussen deze twee behandelingsvormen (met en zonder gezinsinterventie) bleken geen verschillen te bestaan in invloed op het symptomenbeeld, met name niet op het recidiveren en exacerberen van psychose ($p = 0,87$).⁹ Wat betreft de vraagstellingen van dit onderzoek kon de groep derhalve als één cohort worden beschouwd.

Meetinstrumenten

Ouders of familieleden van patiënten werden geïnterviewd met de 'Psychiatric and social history schedule' (PSHS).¹⁰ In dit interview werd onder meer gevraagd naar prognostische factoren,¹¹ premorbide functioneren,¹² en drugsgebruik.

Cannabisgebruik. Cannabisgebruik werd aanwezig geacht als

– dit werd gemeld door de patiënt en de ouders of bleek uit eerdere behandelverslagen van vóór de indexopname, en

– dit werd gemeld zowel door de patiënt als door de behandelstaf tijdens de 12 maanden durende ambulante behandel fase.

Als aan één van deze criteria niet werd voldaan, werd cannabisgebruik als niet aanwezig gescord. Cannabisgebruik werd niet systematisch en herhaald bevestigd door urineonderzoek; toch maakt de combinatie van gegevens over het gebruik van de patiënt zelf, van de familieleden en van de therapeuten over een geruime periode een juiste beoordeling aannemelijk.

Binnen de cannabis-gebruikende groep werden twee subgroepen onderscheiden: één met matig en één met veel gebruik. Matig gebruikende patiënten rookten eenmaal per week tot eenmaal per dag. Patiënten die veel cannabis gebruikten, rookten meer dan één joint per dag. Een onafhankelijk onderzoeker (P.M.D.) evalueerde maandelijks psychopathologische symptomen met behulp van de 'Brief psychiatric rating scale' (BPRS).¹³ De BPRS-interviewer was getraind op de Universiteit van Californië in Los Angeles (UCLA). De betrouwbaarheidsscore kappa werd aan het begin en halverwege het onderzoek bepaald. De interbeoordelaarbetrouwbaarheid tussen de interviewer en gestandaardiseerde UCLA-BPRS-scores was goed (kappa: 0,79). De onderzoeker was niet op de hoogte van eventueel cannabisgebruik door patiënten.

Psychoserecidieven. De maandelijks verzamelde BPRS-gegevens werden gebruikt om psychoserecidieven gedurende de afgelopen maand te evalueren. Psychoserecidieven werden gebaseerd op de items: hallucinaties, conceptuele desorganisatie (wanen) en ongewone gedachteninhoud (formele denkstoornissen) met de daarbij behorende 7-puntsschalen. In navolging van Nuechterlein et al. maakten wij een onderscheid naar drie soorten recidieven en exacerbaties:¹⁴

– remissie gevolgd door recidief (met een score ≤ 3 op de BPRS-recidiefschalen gedurende de eerste maand

van de dagbehandeling en een score 6 of 7 op één van deze schalen gedurende de rest van de onderzoeksperiode);

– partiële remissie gevolgd door belangrijke exacerbatie (met een score ≤ 3 gedurende ten minste 1 maand, met daarbij: ofwel een score van 5 op een recidiefschaal volgend op deze periode plus een toename van 2 punten op een verwante recidiefschaal, ofwel of een score van 5 op een recidiefschaal langer dan 1 maand);

– persisterende symptomen gevolgd door een belangrijke exacerbatie (met een score van 4 of 5 op een recidiefschaal gedurende de eerste maand van de dagbehandeling en: ofwel een voortduren van deze toestand gedurende de daarop volgende periode en vervolgens een toename van 2 punten op deze schaal, ofwel een toename van 1 punt op deze schaal (tot 6 of 7) met tegelijk een toename van 2 punten op een andere recidiefschaal).

Negatieve symptomen. Negatieve symptomen werden geoperationaliseerd met de items van de anergiefactor van de BPRS (factor II),¹⁵ affectieve symptomen met de items van de angst/depressiefactor (factor I).

Therapietrouw. Therapietrouw met betrekking tot antipsychotische medicatie werd maandelijks vastgelegd door de behandelend psychiater en de sociaal-psychiatrisch verpleegkundige tijdens hun contacten met de patiënt gedurende de periode van 12 maanden van het onderzoek. Beiden vroegen de patiënt onafhankelijk naar diens gebruik van antipsychotische medicatie en noteerden hun schatting van de terapietrouw. De sociaal-psychiatrisch verpleegkundige telde steekproefsgewijs (circa 4 keer per patiënt per jaar) ter controle de pillen in de cassettes, die gevuld aan de patiënten werden verstrekt. Een onderzoeksassistent ging de terapietrouwgegevens opnieuw na voor elke maand van het onderzoek en scoorde de terapietrouw op een 4-puntsschaal: 1 (0-24% gebruik antipsychotische medicatie: niet of onregelmatig), 2 (25-49%: tamelijk onregelmatig), 3 (50-74%: tamelijk regelmatig), 4 (75-100%: regelmatig, inclusief depotmedicatie).

Procedure

De totale onderzoeksperiode van aanmelding van de eerste patiënt tot het einde van de behandeling van de laatste patiënt was 1986-1990, de selectieperiode was 1986-1989. Bij de intake voor de opname van de 97 patiënten werden de gegevens ten behoeve van de PSHS vastgelegd door de onderzoekspsycholoog (P.M.D.). Tijdens de opname onderzochten een onderzoeksassistent en een psychiater (D.H.L.) de juistheid van de gegevens van de PSHS van de ouders door ze te vergelijken met aantekeningen uit de medische status, met de biografische anamnese en met eerdere ontslagbrieven. Elkaar tegensprekende gegevens werden voorgelegd aan de informanten. Cannabisgebruik en het gebruik van alcohol en andere psychoactieve stoffen gedurende de ambulante fase werden onafhankelijk vastgelegd door de behandelend psychiater en de sociaal-psychiatrisch verpleegkundige. De BPRS werd maandelijks afgenomen tijdens de gehele behandelperiode (15 maanden).

Statistiek. Verschillen tussen groepen patiënten werden getoetst met de χ^2 -toets voor twee steekproeven. Recidieven of duidelijke exacerbaties van psychotische symptomen werden geanalyseerd met behulp van overlevingscurven. De overlevingstijd tot het eerst optredende recidief/exacerbatie werd geanalyseerd in samenhang met cannabisgebruik, met de mate van dit gebruik en met de duur ervan voor opname als onafhankelijke variabelen. Het effect van covariabelen werd geanalyseerd met behulp van 'proportional hazards'-analyse (Cox-regressie met aannemelijkheid-ratio-toets). Voor de vergelijkingen van het beloop van negatieve en affectieve symptomen werd variantieanalyse met herhaalde metingen uitgevoerd op de gemiddelden van negatieve en affectieve itemscores van de BPRS.

RESULTATEN

Van de 97 na elkaar opgenomen patiënten vielen 4 patiënten uit voordat de eerste BPRS kon worden afgenomen. Er was geen verband tussen behandeling (individuele behandeling dan wel individuele en gezinsbehandeling) en cannabisgebruik ($p = 0,25$). Patiënten hadden de volgende klinische ontslagdiagnosen: schizofrenie (52 patiënten; 56%), schizo-affectieve stoornis (19 patiënten; 20%), schizofreniforme stoornis (11 patiënten; 12%) en

andere psychotische stoornis (waanstoornis, atypische psychose: 11 patiënten; 12%). Therapietrouw aan anti-psychotische medicatie bleek hoog te zijn gedurende het gehele onderzoek: de gemiddelde score gedurende de dagbehandeling was 3,8 (SD: 0,85) en gedurende ambulante zorg 3,8 (SD: 0,58).

Cannabisgebruik. Volgens de gegeven definitie waren 24 van de patiënten (26%) cannabisgebruikers (tabel). De frequentie van het gebruik varieerde van eens per week tot 4-5 joints per dag. De gemiddelde leeftijd waarop men ermee begonnen was, bleek 16 jaar (SD: 2,2) te zijn. De gemiddelde duur van het gebruik vóór opname was 3,9 jaar (SD: 2,3). Alle cannabis-gebruikende patiënten op één na startten hun gewoonte ten minste 1 jaar voor hun psychotische symptomen (gemiddelde: 3 jaar; uitersten: 0-7). Binnen de groep van 24 cannabisgebruikers konden 13 veel gebruikende patiënten (54%) worden onderscheiden. Hard-druggebruik was zeldzaam, maar daarop was ook al geselecteerd bij opname in het onderzoek: 2 patiënten gebruikten incidenteel cocaïne en ecstasy (1 gebruiker zat in de groep die geen cannabis gebruikte, de ander gebruikte veel cannabis en een enkele maal cocaïne en ecstasy); het maakte geen belangrijk verschil bij de analyse van de groepen (wel versus geen cannabisgebruik, en matig versus veel ge-

Kenmerken van 93 patiënten met schizofrenie, uitgesplitst naar cannabisgebruik

kenmerk	alle patiënten (n = 93)	niet-gebruikers (n = 69)	cannabisgebruikers (n = 24)	p*
<i>demografisch</i>				
leeftijd bij opname; gemiddeld (SD)	20,6 (2,4)	20,8 (2,5)	19,8 (1,98)	0,04
geslacht; aantal (%)				
vrouw	26 (28)	23 (33)	3 (13)	0,05
man	67 (72)	46 (67)	21 (88)	
score op prognostische schaal; gemiddeld (SD)†	61,7 (11,8)	62,2 (11,55)	60,4 (9,70)	0,52
<i>psychiatrisch</i>				
leeftijd bij begin schizofrenie; gemiddeld (SD)	19,1 (2,56)	19,3 (2,70)	18,8 (2,11)	0,38
psychotische episoden; aantal (%)				
1	52 (56)	37 (54)	15 (63)	0,45
> 1	41 (44)	32 (46)	9 (38)	
schizofrenie; aantal (%)‡				
nee	41 (44)	30 (44)	11 (46)	0,84
ja	52 (56)	39 (57)	13 (54)	
somscore van positieve en negatieve symptomen (BPRS); gemiddeld (SD)§	15,1 (4,77)	14,6 (4,70)	16,3 (4,85)	0,13
<i>drugs</i>				
alcoholgebruik; aantal (%)				
nee	84 (91)	67 (97)	17 (74)	0,00
ja	8 (9)	2 (3)	6 (26)	
gemiddelde therapietrouw voor anti-psychotische medicatie; aantal (%)				
0-24% (niet/onregelmatig)	3 (3)	2 (1)	1 (4)	0,23
25-49% (tamelijk onregelmatig)	2 (2)	1 (1)	1 (4)	
50-74% (tamelijk regelmatig)	13 (14)	7 (10)	6 (25)	
75-100% (regelmatig)	75 (81)	59 (86)	10 (27)	

BPRS = 'Brief psychiatric rating scale'.¹³

*Waarde van p voor het verschil tussen niet-gebruikers en gebruikers van cannabis.

†Schaal van Strauss en Carpenter.¹¹

‡Schizofrenie volgens DSM-III-R.⁸

§ Deze BPRS-items werden gescoord van 1 (niet aanwezig) tot 7 (zeer ernstig); de gemiddelde itemscores van de laatste 2 maanden van de klinische opname werden genomen.

bruik). De karakteristieken van de patiëntengroep en vergelijkingen tussen de niet-gebruikende en de gebruikende groep zijn samengevat in de tabel.

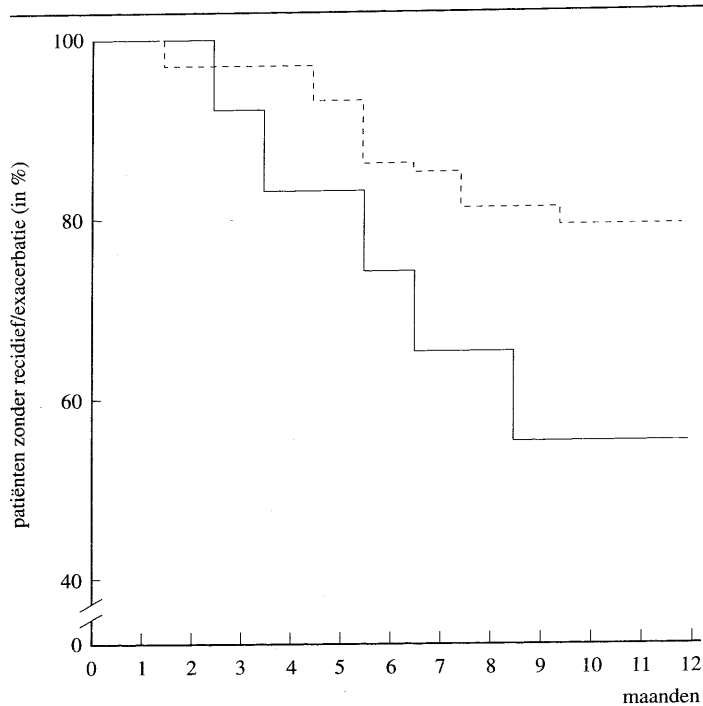
De twee groepen gaven geen significante verschillen te zien voor variabelen van klinisch belang (DSM-III-R-diagnosen, eerder beloop van de ziekte, somscore van positieve en negatieve symptomen op de BPRS bij het begin van het onderzoek,¹⁷ en therapietrouw aangaande antipsychotische medicatie gedurende de behandeling). Bovendien was er geen verschil in: sociale klasse van het gezin van herkomst,¹⁶ onderwijs, ras en dosering van antipsychotische medicatie gedurende de behandeling (gegevens niet in de tabel vermeld). Statistisch significante verschillen tussen cannabisgebruikers en niet-gebruikers werden gevonden voor leeftijd bij opname, geslacht en alcoholgebruik. Tussen de veel en matig gebruikende cannabisgroep werden geen verschillen gevonden.

Recidief/exacerbatie van psychose. In de cannabisgroep recidiveerde of exacerbeerde de psychose bij 10 van de 24 patiënten (42%); bij de 69 patiënten die geen cannabis gebruikten, recidiveerde of exacerbeerde de schizofrenie bij 12 patiënten (17%). Recidief/exacerbatie trad bij cannabisgebruik significant vaker/eerder op dan bij patiënten die niet gebruikten ($p = 0,03$; figuur).

Acht patiënten in de veel gebruikende groep van 13 patiënten kregen een recidief (61%), tegen 2 van de 11 matig gebruikende patiënten (18%). Met de onderverdeling in een matig en een veel gebruikende groep kwam een geordend effect aan het licht ($p = 0,002$): de kans op een recidiefpsychose nam toe bij meer cannabisgebruik.

Om het effect te onderzoeken van de duur van cannabisgebruik vóór de huidige opname werd een survival-analyse verricht van drie groepen: geen gebruik, ≤ 3 jaar gebruik vóór de huidige opname en > 3 jaar gebruik. Opnieuw werd een geordend effect gevonden ($p = 0,02$; χ^2 -trendtoets); bij een langere periode van gebruik nam het risico van recidief toe.

De effecten van cannabis op recidief/exacerbatie van de psychose werden opnieuw onderzocht met als covariabelen: leeftijd bij opname, geslacht en gebruik van alcohol. Een sterke trend van cannabisgebruik bleef, als gecorrigeerd werd voor verschillen tussen de gebruikers en de niet-gebruikers ($p = 0,06$). Ook werd de mate van cannabisgebruik geanalyseerd: het effect van de intensiteit ervan (geen, matig of veel gebruik) op recidief/exacerbatie van de psychose bleef sterk significant ($p = 0,01$). Het effect van de duur van het gebruik vóór opname werd minder sterk als gecorrigeerd werd voor verschillen tussen gebruikers en niet-gebruikers ($p = 0,08$). Dit werd veroorzaakt doordat de duur van het cannabisgebruik korter was voor jongere (20 jaar of jonger) dan voor oudere patiënten ($p = 0,01$). Wat betreft geslacht en alcoholgebruik werden geen significante verschillen gevonden tussen de twee groepen van cannabisgebruikers. Aannemelijkheidsquotient (likelihood ratio)-tests toonden geen significante effecten van geslacht, leeftijd bij opname en alcoholgebruik aan op de Kaplan-Meier-functie en evenmin waren interactie-effecten aantoonbaar.



Recidief/exacerbatie van psychose en cannabisgebruik bij patiënten met schizofrenie: Kaplan-Meier-curven van patiënten zonder recidief/exacerbatie van psychose (vastgesteld met 'Brief psychiatric rating scale'):¹³ geen (---) en wel cannabisgebruik (—).

Diagnostische heterogeniteit. De onderzochte populatie kan in diagnostisch opzicht als te heterogeen worden beschouwd. Daarom voerden wij dezelfde analyses uit op een subgroep van 52 patiënten (56%) met uitsluitend de diagnose 'schizofrenie' volgens DSM-III-R-criteria. Post hoc-analysen onthulden een sterk significant blijvende relatie tussen de mate van cannabisgebruik en de tijd tot het psychotisch recidiveren ($p = 0,01$). Dit effect bleef bij correctie voor leeftijd, sekse en alcoholgebruik ($p = 0,01$).

Negatieve symptomen. Er was geen verband tussen cannabisgebruik en het beloop van negatieve symptomen ($p = 0,286$). Negatieve symptomen namen echter in het algemeen af, met een significante toename bij maand 2 en een afname bij maand 10. Er was een interactie-effect tussen cannabisgebruik en tijd ($p = 0,03$). Dit interactie-effect werd sterker wanneer de cannabisgroep werd onderverdeeld naar matig en veel gebruik ($p = 0,002$): een significant interactie-effect werd gevonden op maand 10 voor matige gebruikers en voor niet-gebruikers. Op dit tijdstip nam de gemiddelde negatieve-symptomenscore toe voor niet-gebruikers terwijl hij voor de matige gebruikers afnam. Er werd geen effect van cannabisgebruik gevonden op het beloop van affectieve symptomen ($p = 0,53$), maar er was wel een trend voor de mate van gebruik ($p = 0,09$): in de matig-gebruiksgroep was er een lager niveau van angst en depressie dan in de niet- en veel-gebruiksgroep.

BESCHOUWING

De relevantste bevinding van dit prospectieve onderzoek bij patiënten met kort tevoren ontstane schizofre-

nie en aan schizofrenie verwante stoornissen was het optreden van significant meer en eerdere psychotische recidieven of exacerbaties in de groep van cannabis-gebruikende patiënten. Wanneer een onderscheid gemaakt werd naar de mate van gebruik, bleek dat de psychose vooral bij patiënten die veel gebruiken meer en eerder recidiveerde of exacerbeerde. Deze bevinding werd niet ontkracht door verschillen in alcohol- en (of) ander psychoactieve-drugsgebruik, noch door verschillen in dosering of in therapietrouw ten aanzien van antipsychotische medicatie. De psychopathologische symptomenstatus, de prognostische scores of een anamnese met eerdere en (of) meer psychoserecidieven waren gelijk voor gebruikers en niet-gebruikers. Geen andere demografische of klinische factoren konden worden vastgesteld die de relatie tussen cannabisgebruik en psychoserecidief beïnvloedden.

Twee aanvullende bevindingen wijzen in de richting van een mogelijk causale relatie tussen cannabisgebruik en psychoserecidief. In de eerste plaats maakten 14 van de 24 gebruikende patiënten volgens de aantekeningen in de medische status melding van een onmiddellijke toename van psychotische symptomen nadat zij cannabis gebruikten. Van de 14 patiënten waren er 13 klinisch in remissie, toen zij de toename van psychotische symptomen meldden. Zes patiënten konden een dergelijke toename niet bij zichzelf vaststellen; slechts 1 patiënt vertelde juist minder last te hebben van psychotische symptomen wanneer hij cannabis gebruikte. De toename van psychotische symptomen na cannabisgebruik is in overeenstemming met eerdere casuïstiek.^{2,5}

In de tweede plaats ging bij alle patiënten, op één na, het cannabisgebruik vooraf aan het begin van de eerste psychotische episode en wel ten minste 1 jaar. Deze bevinding komt overeen met die uit Zweeds epidemiologisch onderzoek.¹⁸ Daarin concludeerden de auteurs dat cannabisgebruik vóór de ziekte een onafhankelijke risicofactor voor schizofrenie is. De op zijn minst 1 jaar lange latentietijd tussen cannabisgebruik en de eerste psychotische episode kan als volgt worden verklaard: de chronische gebruiker heeft steeds meer nodig om een roes te bereiken. Op een gegeven moment treedt een saturatiepunt op, voordat een roes optreedt, waarop de patiënt psychisch decompenseert.¹⁹

Natuurlijk blijft het mogelijk dat cannabisgebruik een gevolg van het recidiveren is of samenhangt met of toeneemt bij een dreigende psychotische episode. Ook kunnen de cannabis-gebruikende patiënten, zowel voor als na het ontstaan van hun psychose, tot een populatie behoren die verschillend is van de niet-gebruikers. Hoewel wij geen verschil vonden wat betreft de meeste achtergrondvariabelen, zoals premorbide functioneren en een familieanamnese met schizofrenie, tussen gebruikers en niet-gebruikers, is het mogelijk dat personen die regelmatig cannabis gebruiken gevoeliger zijn voor spanningverwekkende gebeurtenissen in hun leven, of minder effectieve coping-strategieën hebben om met die gebeurtenissen om te gaan.

Wat de relatie tussen cannabisgebruik en negatieve symptomen van schizofrenie betreft, beschouwen wij de

bevinding van het significante interactie-effect tussen tijd en gebruik van beperkte waarde. Er kon geen effect van cannabisgebruik op het beloop van negatieve symptomen vastgesteld worden. Dezelfde overweging geldt voor cannabisgebruik en het beloop van affectieve symptomen. Wel tenderden angst- en depressiesymptomen bij matig gebruik minder aanwezig te zijn dan bij de groep met geen en veel gebruik. Deze bevinding geeft enige ondersteuning aan de zogenaamde zelfmedicatie-hypothese, bij patiënten met matig cannabisgebruik;² volgens deze hypothese proberen patiënten hun negatieve en affectieve symptomen,^{7, 20} of de bijwerkingen van antipsychotische medicatie succesvol te bestrijden,⁵ door drugs te gebruiken. Daar staat tegenover dat geen zogenaamd amotivationeel syndroom, met een toename van negatieve symptomen, in de cannabisgroep kon worden waargenomen, ook niet in de veel gebruikende groep.

In dit onderzoek werd geen systematische urineonderzoek op cannabisafbraakproducten verricht ter controle van het gebruik. Martin et al. vonden echter dat de informatie over het soft-druggebruik door patiënten in hoge mate betrouwbaar is.²¹ Bovendien was de evaluatie van het cannabisgebruik in het huidige onderzoek gebaseerd op informatie uit verschillende bronnen: de mededelingen van patiënten, ouders, psychiater en verpleegkundigen.

CONCLUSIE

De bevindingen van dit onderzoek ondersteunen de visie dat cannabisgebruik, met name veel gebruik, een risicofactor kan zijn voor een slechter beloop van schizofrenie. Onderzoek naar behandelinterventies met als doel ontmoediging van cannabisgebruik door schizofrene patiënten is aangewezen om het effect op het recidiveren na te gaan. Verder zijn bij volgend onderzoek kwantitatieve, in de tijd herhaalde schattingen van het cannabisgebruik geboden. Laboratoriumbevestiging van cannabisgebruik is geïndiceerd met herhaalde metingen van dosis-responseffecten, direct na gebruik.²² Al leveren de resultaten van dit onderzoek geen sluitend bewijs op voor de rol van cannabis als oorzaak voor psychoserecidief bij jonge schizofrene patiënten, toch is er een aanzienlijke kans dat cannabisgebruik een bijdrage levert aan een verergering van een toch al ernstige ziekte.

Wij danken J.Verhoeff, psychiater, voor steun aan dit onderzoeksproject en dr.H.Büller, internist, voor zijn adviezen. Dit onderzoek werd gedeeltelijk gefinancierd door het Praeventiefonds (project 28-1241).

ABSTRACT

Cannabis use and the course of reset/onset schizophrenic disorders.

Objective. To assess the relation between cannabis use and the symptomatic course of recent onset schizophrenia and related disorders.

Design. Prospective longitudinal cohort study.

Setting. Division of psychiatry, Academic Medical Center, University of Amsterdam.

Method. Of 164 applicants, 108 met the selection criteria. From 1986 to 1990, 97 admitted young patients were hospital-

ized and 93 participated in the study. The course of psychotic, negative and affective symptoms, assessed monthly with the Brief Psychiatric Rating Scale, was analysed for cannabis using patients ($n = 24$) and non-users ($n = 69$). Mild ($n = 11$) and heavy ($n = 13$) cannabis-using patients were distinguished. Cannabis use was not checked with urinalysis.

Results. Significantly more and earlier psychotic relapses occurred in the cannabis using group ($p = 0.03$). This association became stronger, when a distinction was made between mild and heavy cannabis use ($p = 0.002$). No confounding effect of other variables, e.g. other street drugs was found. Cannabis use and the course of negative symptoms were not related. A trend was found between mild cannabis use and less anxiety and depression over twelve months ($p = 0.09$).

Conclusion. The results show that cannabis use is associated with more and earlier psychotic relapses. Cannabis use, and particularly heavy use, is a risk factor for a deteriorating course of schizophrenia and related disorders.

LITERATUUR

- 1 Weil AT. Adverse reactions to marijuana, classification and suggested treatment. *N Engl J Med* 1970;282:997-1000.
- 2 Treffert DA. Marijuana use in schizophrenia: a clear hazard. *Am J Psychiatry* 1978;135:1213-5.
- 3 Negrete JC, Knapp WP, Douglas DE, Smith B. Cannabis affects the severity of schizophrenic symptoms: results of a clinical survey. *Psychol Med* 1986;16:515-20.
- 4 Cleghorn JM, Kaplan RD, Szechtman B, Szechtman H, Brown GM, Franco S. Substance abuse and schizophrenia: effect on symptoms but not on neurocognitive function. *J Clin Psychiatry* 1991;52:26-30.
- 5 Knudsen P, Vilmar T. Cannabis and neuroleptic agents in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1984;69:162-74.
- 6 Rottanburg D, Robins AH, Ben-Arie O, Teggin A, Elk R. Cannabis-associated psychosis with hypomanic features. *Lancet* 1982;ii:1364-6.
- 7 Peralta V, Cuesta MJ. Influence of cannabis abuse on schizophrenic psychopathology. *Acta Psychiatr Scand* 1992;85:127-30.
- 8 American Psychiatric Association, Committee on Nomenclature and Statistics. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-III-R). 3rd ed. revised. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1987.
- 9 Linszen DH, Dingemans PM, Scholte WF, Does JW van der, Nugter MA, Lenior ME. Behandeling, 'expressed emotion' en psychoseriedief bij recent ontstane schizofrene stoornissen. *Tijdschr Psychiatrie* 1993;35:625-40.
- 10 Psychiatric and Social History Schedule (PSHS). Los Angeles: University of California, Mental Research Center for the study of schizophrenia, 1984.
- 11 Strauss JS, Carpenter WT jr. Prediction of outcome in schizophrenia. III. Five year outcome and its predictors. *Arch Gen Psychiatry* 1977;34:159-63.
- 12 Kokes RF, Strauss JS, Klorman R. Premorbid adjustment in schizophrenia. Part II. Measuring premorbid adjustment: the instruments and their development. *Schizophr Bull* 1977;3:186-213.
- 13 Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychol Rep* 1962;10:799-812.
- 14 Nuechterlein KH, Snyder KS, Dawson ME, Rappe S, Gitlin M, Fogelson D. Expressed emotion, fixed-dose fluphenazine decanoate maintenance, and relapse in recent-onset schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1986;22:633-9.
- 15 Thiemann S, Csernansky JG, Berger PA. Rating scales in research: the case of negative symptoms. *Psychiatry Res* 1987;20:47-55.
- 16 Hollingshead AB, Redlich FC. Social class and mental illness. New York: Wiley, 1968:387-97.
- 17 Breier A, Schreiber JL, Dyer J, Pickar D. National Institute of Mental Health Longitudinal Study of Chronic Schizophrenia. Prognosis and predictors of outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:239-46.
- 18 Andreasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987;ii:1483-6.

- 19 Heller H, Dingemans P, Linszen D. Cannabis en schizofrenie. Een literatuuronderzoek. *Tijdschr Psychiatrie* 1992;34:699-709.
- 20 Dixon L, Haas G, Weiden PJ, Sweeney J, Frances AJ. Drug abuse in schizophrenic patients: clinical correlates and reasons for use. *Am J Psychiatry* 1991;148:4-30.
- 21 Martin GW, Wilkinson A, Kapur BM. Validation of self-reported cannabis use by urine analysis. *Addict Behav* 1988;13:147-50.
- 22 Thornicroft G. Cannabis and psychosis. Is there epidemiological evidence for an association? *Br J Psychiatry* 1990;157:25-33.

Aanvaard op 2 januari 1995

Bladvulling

Sterfte en woning

E. CACHEUX, te Parijs, heeft aan de Société française d'hygiène aldaar eenige belangwekkende uitkomsten medegedeeld van zijn statistische nasproingen. Reeds vroeger had hij met EMILE MULLER vastgesteld, dat de levenskans der huiseigenaars te Parijs veel grooter is dan die der concierges, die over het algemeen goed gevoed, maar slecht gehuisvest zijn; alsmede, dat in de wijken der groote steden de sterfte evenredig is aan het getal arme lieden, die de resp. wijk bewonen.

BERTILLON heeft uit de volkstelling in 1892 te Parijs afgeleid, dat de sterfte aldaar het grootst is in de wijken, die het grootste aantal overbevolkte woningen bevatten, ofschoon uit den aard der zaak de overvulling niet de eenige oorzaak is, maar ook de armoede, de toestand der woning, en vele andere invloeden medewerken. In 5 wijken bedraagt de sterfte dientengevolge meer dan 26 per duizend.

Te Berlijn zijn de overvulde woningen talrijker, dan te Parijs. Te Budapest leeft de helft der bevolking in verblijven, die slechts uit één vertrek bestaan en gemiddeld per kamer 4.5 personen herbergen. Te St.-Petersburg bestaat 1/3 van alle gezinnen resp. uit 6 tot 10 personen; terwijl te Parijs van de gezinnen van 6 tot 9 personen 76 per honderd meer dan 6 vertrekkers per gezin bewonen, bedraagt die verhouding te St.-Petersburg slechts 16 pCt.

Te Budapest lijden, volgens KÖRÖSI, van de kinderen der armen 39 pCt. aan klierziekte en 70 pCt. aan ziekten van het darmkanaal; hersenziekten zijn daarentegen menigvuldiger onder de kinderen der meer bemiddelden, en evenzeer ook de aangeboren lichaamsszwakte. Aan tuberculosis sterft aldaar meer dan 1/3 der volwassenen; die ziekte sleept 50 pCt. meer armen, dan rijken, ten grave; aan pleuritis en bronchitis sterven 1/4-maal meer armen, dan rijken. In de overvulde woningen is de sterfte aan infectie-ziekten 43 pCt. grooter, dan in de overige; de verhouding is voor de pokken 250 pCt. grooter, voor kinkhoest 100 pCt., voor croup 57 pCt., voor diphtherie 24 pCt., terwijl voor febris scarlatina daarentegen geen verschil bestond. In de woningen, waarin meer dan 5 personen per kamer verblijf houden, maakt de kinkhoest 124 pCt. meer slachtoffers, dan in de niet overvulde verblijven; de pokken 364 pCt.; de febris scarlatina en de diphtherie daarentegen zijn niet menigvuldiger in de overvulde woningen.

KÖRÖSI heeft voorts den levensduur berekend der bewoners van de verschillende verdiepingen te Budapest. In de kelderwoningen was de gemiddelde leeftijd 39 jaren en 11 maanden; gelijkvloers 42 jaren en 3 maanden; op de 1ste en 2e verdiepingen 44 jaren en 2 maanden; op de 3de en 4de verdiepingen 42 jaren.

(Wetenschappelijke Mededeeling. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1895;39I:415-6.)