

Leidt olanzapine tot een afname van de psychomimetische effecten van Δ^9 -tetrahydrocannabinol?

Daniël Kleinloog^{ab*}, Marieke Liem-Moolenaar^a, Gabriël Jacobs^{ab}, Erica Klaassen^a, Marieke de Kam^a, Ron Hijman^c en Joop van Gerven^{ab}

^a Centre for Human Drug Research (CHDR), Leiden.

^b Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), Leiden.

^c Universitair Medisch Centrum (UMC) Utrecht.

* Correspondentie: danielkleinloog@gmail.com.

Kernpunten

- Toediening van Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC, dronabinol) leidt tot voorbijgaande psychomimetische symptomen.
- Deze symptomen kunnen verminderd worden met olanzapine.
- Toediening van THC kan gebruikt worden als model voor psychose en antipsychotisch effect.

Inleiding

Schizofrenie en andere vormen van psychose ontstaan door een complexe ontregeling van het centrale zenuwstelsel. De pathofysiologie is niet volledig bekend en de symptomen van schizofrenie zijn erg heterogeen. De huidige (dier)modellen voor psychose en antipsychotische werking zijn niet in staat dit complexe beeld adequaat na te bootsen [1, 2].

Als alternatief voor diermodellen kunnen psychotrope middelen toegediend worden aan mensen om psychomimetische symptomen op te wekken. Dit kan gedaan worden met dopaminerge (onder andere amfetamine [3]), serotonerge (onder andere psilocybine en LSD [4]), glutaminerge (onder andere ketamine [5]) of cannabinoïde (onder andere THC [6]) middelen.

Intraveneuze toediening of inhalatie van Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC, dronabinol) leidt tot een voorbijgaande toename van psychomimetische symptomen bij gezonde vrijwilligers, gemeten met de Positieve en Negatieve Syndromen Schaal (PANSS) [7-10]. Deze symptomen, die kunnen dienen als model voor psychose, kunnen onderdrukt worden met de dopamine-antagonist haloperidol [9-10].

Het gebruik van THC als model voor psychose kan verder onderbouwd worden door de relatie tussen het endocannabinoïdesysteem en psychose. Naast het verband tussen cannabisgebruik en psychose [11, 12] zijn er verhoogde concentraties van het endocannabinoïde anandamide gevonden in de liquor van onbehandelde patiënten met schi-

ABSTRACT

Does olanzapine inhibit the psychomimetic effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol?

OBJECTIVE

Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC, dronabinol) produces transient psychomimetic effects in healthy volunteers, constituting a pharmacologic model for psychosis. The dopaminergic antagonist haloperidol has previously been shown to reduce these effects. This study aimed to further explore this model.

DESIGN

Randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study.

METHODS

The effect of a single oral dose of olanzapine (with dopaminergic, serotonergic, adrenergic, muscarinergic and histaminergic properties) or two oral doses of diphenhydramine (histamine antagonist) on the effects of THC inhalation was examined in 49 healthy, male, mild cannabis users.

RESULTS

Transient psychomimetic symptoms were seen after THC administration, as measured on the positive and negative syndrome scale (20.6% increase on positive subscale, $P < 0.001$) and the visual analogue scale for psychedelic effects (increase of 10.7 mm on feeling high). Following the combination of THC and olanzapine, the positive subscale increased by only 13.7% and feeling high by only 8.7 mm. This reduction of THC effects on the positive subscale failed to reach statistical significance ($P = 0.066$). However, one third of the subjects did not show an increase in psychomimetic symptoms after THC alone. Within responders, olanzapine reduced the effects of THC on the positive subscale ($P = 0.005$). Other outcome measures included pharmacokinetics, eye movements, postural stability, pupil/iris ratio, and serum concentrations of cortisol and prolactin.

CONCLUSION

Inhalation of THC led to a transient increase in psychomimetic symptoms. In responders, these symptoms could be reduced by co-administration of olanzapine.

Kleinloog D, Liem-Moolenaar M, Jacobs G, Klaassen E, de Kam M, Hijman R, van Gerven J. Leidt olanzapine tot een afname van de psychomimetische effecten van Δ^9 -tetrahydrocannabinol? PW Wetenschappelijk Platform. 2015;9:a1511.

Dit artikel is een vertaling van: Kleinloog D, Liem-Moolenaar M, Jacobs G, Klaassen E, de Kam M, Hijman R, van Gerven J. Does olanzapine inhibit the psychomimetic effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol? J Psychopharmacol. 2012 okt;26(10):1307-16.

zofrenie [13, 14]. De concentraties van anandamide waren omgekeerd evenredig met de ernst van de symptomen op de PANSS, wat kan wijzen op een beschermende functie van het endocannabinoïdesysteem [14].

De farmacologische werking van haloperidol berust, net als van de meeste typische antipsychotica, voornamelijk op dopamine-antagonisme [15]. Atypische antipsychotica, zoals olanzapine, hebben naast dopamine-antagonisme een breder farmacologisch profiel met invloed op serotonerge, glutaminerge, muscarinerge, histaminerge en adrenerge receptoren.

Het belangrijkste doel van de huidige studie is te onderzoeken of olanzapine de psychomimetische effecten van THC beïnvloedt, om zo het THC-model voor psychose verder te valideren. Om de rol van sedatie (door histamine-antagonisme) op deze interactie verder te onderzoeken is tevens de histamine-antagonist difenhydramine aan de opzet toegevoegd.

Methoden

Opzet

Dit was een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, vijfgroepige, kruislingse interactiestudie met een periode van minimaal twee weken tussen twee studiedagen. De studie werd uitgevoerd volgens *good clinical practice* (GCP) en de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek (WMO) en werd goedgekeurd door de lokale medisch-ethische toetsingscommissie.

Proefpersonen

Voor de studie werden gezonde, mannelijke, matige cannabisgebruikers (maximaal eenmaal per week) van 18 tot 45 jaar met een *body mass index* van 18 tot 30 kg/m² geworven. Na schriftelijke toestemming werd een medische keuring verricht. Klinisch relevante afwijkingen (met name een voorgeschiedenis van psychose of depressie of een positieve familieanamnese) waren redenen voor exclusie. Tijdens de studieperiode mochten geen drugs (inclusief cannabis) gebruikt worden en dit werd elke studiedag gecontroleerd met een urinetest. Na de keuring werden vrijwilligers getraind voor de studieprocedures.

Interventies

In deze studie werden de effecten onderzocht van een eenmalige dosering olanzapine 10 mg (Zyprexa). Deze dosering heeft een verwachte bezettingsgraad van de dopamine-D₂-receptoren van 60-70%, wat voldoende is voor klinisch effect [16].

Zuiver THC werd toegediend via inhalatie met de Volcano vaporizer [17] in drie opeenvolgende doseringen van 2 mg, 4 mg en 6 mg met een interval van 90 minuten. De eerste dosering THC werd 4 uur na de gift olanzapine (of placebo) gegeven, omdat de olanzapine dan zijn maximale plasmacentratie zou moeten bereiken [18].

Difenhydramine werd toegevoegd als positieve controle

en gegeven in twee doseringen van 15 mg (of placebo), één en drie uur na olanzapine (of placebo) om het verwachte concentratie-tijdprofiel van olanzapine te volgen.

Alle behandelingen waren placebogecontroleerd met gebruikmaking van dubbele dummies. De proefpersonen kregen de volgende behandelcombinaties in een gerandomiseerde volgorde: (1) alleen THC, (2) alleen olanzapine, (3) olanzapine en THC, (4) difenhydramine en THC, (5) alleen placebo's.

Uitkomstmaten

Psychomimetische symptomen werden gemeten met de PANSS, een klinisch gevalideerd meetinstrument dat is gebaseerd op een gestructureerd interview [19]. De interviews werden vier keer per studiedag afgenomen: één keer voor de eerste gift medicatie en na elke toediening van THC (of placebo). Alle interviews werden vastgelegd op video en herbeoordeeld door een tweede geblindeerde persoon. De PANSS bestaat uit 30 items die gescoord worden op een zevenpuntsschaal en zijn onderverdeeld in drie subschalen: positief, negatief en algemeen. De positieve subschaal werd vooraf aangemerkt als belangrijkste uitkomstmaat en bestaat uit 7 items met een totaalscore die kan variëren van 7 tot 49.

Algemene effecten op het centrale zenuwstelsel werden gemeten met de NeuroCart. Deze testbatterij omvat visuele analoge schalen (VAS'en), oogbewegingen, lichamelijke stabiliteit, pupil/iris-ratio, Stroop's kleur-woordtest en de visuele verbale leertest (VVLT) en metingen van serumspiegels van cortisol en prolactine. Alle deze metingen werden herhaaldelijk uitgevoerd tijdens de studiedag, inclusief twee aanvangsmetingen.

VAS'en worden veel gebruikt om subjectieve effecten te meten. In deze studie werden de gecombineerde schalen gebruikt voor alertheid, stemming en kalmte [20] en voor psychedelische effecten [21]. De score op elk individueel item kan variëren van 1 tot 100 mm.

Daarnaast werden herhaaldelijk bloedmonsters afgenomen om het farmacokinetische profiel van THC (inclusief de belangrijkste metabolieten), olanzapine en difenhydramine te bepalen. Deze bloedmonsters werden geanalyseerd met hogedrukvoelstofchromatografie-massaspectrometrie.

Statistiek

De berekening van de statistische bewijskracht werd gebaseerd op een eerdere, vergelijkbare studie [10]. Voor 80% bewijskracht om een vergelijkbaar verschil aan te tonen met een vergelijkbare variatie en een significantieniveau van 0,05 zijn 38 patiënten nodig. Omdat randomisatie werd verricht met blokken van 10 proefpersonen, werd de totale benodigde groepsgrootte verhoogd naar 40. Proefpersonen die minder dan drie studiedagen voltooiden werden vervangen.

Alle farmacodynamische eindpunten werden geanalyseerd met een *mixed model* variantie-analyse. Parameters

van de PANSS en hormonen waren niet normaal verdeeld en werden voor de analyse logaritmisch getransformeerd. Na de analyse werden de uitkomsten teruggetransformeerd en de uitkomsten zijn geïnterpreteerd als procentuele verschillen. De VAS'en voor psychedelische effecten waren niet normaal verdeeld en konden ook niet gecorrigeerd worden. Dit wordt voor een groot deel toegeschreven aan het feit dat psychedelische effecten afwezig zijn in placebocondities en het feit dan een groot deel van de proefpersonen geen effect liet zien op een aantal van deze maten. De VAS'en voor psychedelische effecten worden beschreven als gemiddelde \pm standaarddeviatie (SD). Om de interactie tussen olanzapine en THC verder te onderzoeken werd een exploratieve analyse uitgevoerd voor de VAS 'high'-gevoel, waarbij alleen de behandelcombinaties met THC werden meegenomen.

Het farmacokinetische profiel van THC, olanzapine en difenhydramine werd geëvalueerd met behulp van een gegevensgestuurde compartimentele analyse en simulatie (met NONMEM versie 7.2.0).

Resultaten

Proefpersonen

In totaal werden 49 vrijwilligers geïncludeerd, van wie 33 (67%) alle vijf studiedagen afmaakten. 1 proefpersoon (2%) stopte tijdens de eerste studiedag, 5 (10%) na de eerste studiedag, 3 (6%) na de tweede studiedag, 5 (10%) na de derde studiedag en 2 (4%) na de vierde studiedag. Voegtijdige beëindiging van de studie gebeurde vanwege *non-compliance* bij 13 (27%) proefpersonen (2 hadden cannabis gebruikt, 1 begreep de tests niet, 7 konden niet op alle studiedagen verschijnen en 3 zijn zonder opgaaf van reden niet verschenen) en vanwege bijwerkingen bij 3 (6%) proefpersonen (1 had paranoïde gedachten na THC, 1 had een paniekaanval na THC en 1 voelde zich te gesedeerd na de combinatie van THC en olanzapine). Alle proefpersonen die minstens één toediening van studiemedicatie hebben gehad, zijn betrokken in de analyse.

PANSS

De scores op de verschillende subschalen van de PANSS zijn weergegeven in tabel 1 en de verschillen voor de belangrijkste contrasten in tabel 2. Vergeleken met placebo, leidt toediening van THC tot een gemiddelde verhoging op de positieve subschaal van de PANSS met 20,6% (95%-betrouwbaarheidsinterval [BI95] 13,1-28,6%; $P < 0,001$). De combinatie van THC en olanzapine leidde tot een gemiddelde verhoging met 13,7% (BI95 6,5-21,3%; $P < 0,001$). Deze vermindering van THC-geïnduceerde symptomen door olanzapine was niet statistisch significant voor de hele groep ($P = 0,066$).

Omdat een substantieel deel van de proefpersonen geen verandering op de positieve PANSS liet zien na THC (en er dus ook geen symptomen waren om te onderdrukken met olanzapine), werd een secundaire analyse uitgevoerd

voor responders. Een responder werd gedefinieerd als een proefpersoon die minstens 1 punt stijging (ten opzichte van aanvang) op de positieve subschaal liet zien op een van de dagen waarop THC werd toegediend. Bij de 33 responders (67%) gaf THC een gemiddelde verhoging op de positieve PANSS met 25,1% (BI95 16,6-34,1%; $P < 0,001$). Indien THC met olanzapine werd gecombineerd nam deze verhoging af tot 13,2% (BI95 5,4-21,5%; $P = 0,001$). Deze verlaging was significant ($P = 0,005$). De psychomimetische effecten, zoals gemeten op de positieve subschaal van de PANSS voor responders, worden weergegeven in figuur 1.

De toevoeging van olanzapine had geen effect op de THC-effecten op de negatieve en algemene subschaal van de PANSS.

Difenhydramine had geen invloed op de effecten van THC op de PANSS.

VAS 'high'-gevoel

Tabel 1 en tabel 2 geven overzichten van de scores op de verschillende clusters van de VAS'en en de verschillen tussen de belangrijkste contrasten. De gemiddelde score voor VAS 'high'-gevoel steeg van 0,0 mm (SD 0,2, spreiding 0,0-1,0) na placebo naar 10,7 mm (SD 11,9, spreiding 0,0-38,3) na THC. In combinatie met olanzapine leidde THC tot een VAS 'high'-gevoel van gemiddeld 8,7 mm (SD 14,0; spreiding 0,0-67,4). Olanzapine lijkt de effecten van THC enigszins te onderdrukken. In een verkennende analyse, waarbij alleen de studiegroepen met THC en proefpersonen die een respons lieten zien werden meegenomen, was de onderdrukking van het THC-geïnduceerde 'high'-gevoel door olanzapine statistisch significant ($P = 0,020$). Difenhydramine had geen effect op het THC-geïnduceerde 'high'-gevoel. Deze effecten zijn weergegeven in figuur 2.

Prolactine

THC zorgde voor een daling in serumprolactineconcentraties van 17% vergeleken met placebo (BI95 9-24%; $P < 0,001$). De combinatie van THC en olanzapine leidde tot een stijging in serumprolactineconcentraties van 255% vergeleken met placebo (BI95 224-289%; $P < 0,001$). Na de combinatie van olanzapine en THC waren de serumprolactineconcentraties 10% lager dan na olanzapine alleen (BI95 1-17%; $P = 0,026$). De serumprolactineconcentraties worden weergegeven in figuur 3.

Farmacokinetiek

Het farmacokinetische profiel van THC werd het beste beschreven met een lineair tweecompartimentenmodel met nulde-orde absorptie. Het schijnbare verdelingsvolume was 10,3 L en de schijnbare klaring 149 L/h. De farmacokinetiek van olanzapine werd beschreven met een ééncompartimentmodel met gebufferde absorptie en een schijnbaar verdelingsvolume van 7 L en een schijnbare klaring van 0,3 L/h. Difenhydramine werd beschreven met een ééncompartimentmodel met lineaire absorptie en een schijnbaar verdelingsvolume

Tabel 1 Gemiddelde kleinste kwadraten voor geselecteerde farmacodynamische uitkomstmaten

	Placebo	Olanzapine	THC	THC + olanzapine	THC + difenhydramine
Positieve PANSS	7,4	7,7	8,9	8,4	9,0
Positieve PANSS (responders)	7,4	7,6	9,3	8,4	9,1
Negatieve PANSS	8,1	11,4	8,8	12,6	9,0
Algemene PANSS	17,2	19,9	18,3	21,5	19,1
VAS 'high'-gevoel (mm)	0,0	0,8	10,7	8,7	11,8
VAS interne waarneming (mm)	0,0	0,3	0,4	0,7	0,6
VAS externe waarneming (mm)	0,0	0,4	1,7	1,4	1,7
VAS alertheid (mm)	51,0	45,5	48,8	42,5	47,4
VAS kalmte (mm)	51,2	52,4	52,9	53,4	52,9
VAS stemming (mm)	52,1	51,4	53,2	51,1	52,6
Serumcortisol (mmol/L)	0,23	0,13	0,28	0,21	0,24
Serumprolactine (mg/L)	9,0	32,0	7,5	28,9	7,7

PANSS: Positieve en Negatieve Syndromen Schaal; THC: Δ^9 -tetrahydrocannabinol (dronabinol); VAS: visuele analoge schaal.

Tabel 2 Schattingen van verschillen, 95%-betrouwbaarheidsintervallen en P-waarden voor de belangrijkste contrasten

	Olanzapine versus placebo			THC versus placebo			THC + olanzapine versus THC		
	verschil	BI95	P	verschil	BI95	P	verschil	BI95	P
Positieve PANSS (%)	+3,4	-3,0- +10,3	0,305	+20,6	+13,1- +28,6	< 0,001	-5,7	-11,5- +0,4	0,066
Positieve PANSS (responders) (%)	+2,4	-4,7- +9,9	0,516	+25,1	+16,6- +34,1	< 0,001	-9,5	-15,5- -3,1	0,005
Negatieve PANSS (%)	+41,0	+28,1- +55,2	< 0,001	+9,5	-0,5- +20,5	0,063	+42,5	+29,7- +56,5	< 0,001
Algemene PANSS (%)	+15,6	+9,6- +22,0	< 0,001	+6,2	+0,7- +12,0	0,027	+17,4	+11,4- +23,7	< 0,001
VAS alertheid (mm)	-5,4	-7,0- -3,9	< 0,001	-2,2	-3,8- -0,6	0,006	-6,2	-7,8- -4,7	< 0,001
VAS kalmte (mm)	+1,2	+0,2- +2,3	0,024	+1,7	+0,6- +2,7	0,003	+0,5	-0,6- +1,6	0,351
VAS stemming (mm)	-0,7	-1,8- 0,4	0,217	+1,1	-0,0- +2,2	0,054	-2,2	-3,3- -1,1	< 0,001
Serumcortisol (%)	-45	-54- -35	< 0,001	+22	+3- +44	0,024	-25	-36- -11	0,001
Serumprolactine (%)	+255	+224- +289	< 0,001	-17	-24- -9	< 0,001	+286	+253- +321	< 0,001

BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval; PANSS: Positieve en Negatieve Syndromen Schaal; THC: Δ^9 -tetrahydrocannabinol (dronabinol); VAS: visuele analoge schaal.

van 805 L en een schijnbare klaring van 106 L/h. De farmacokinetische parameters worden weergegeven in tabel 3 en de farmacokinetische profielen in figuur 4.

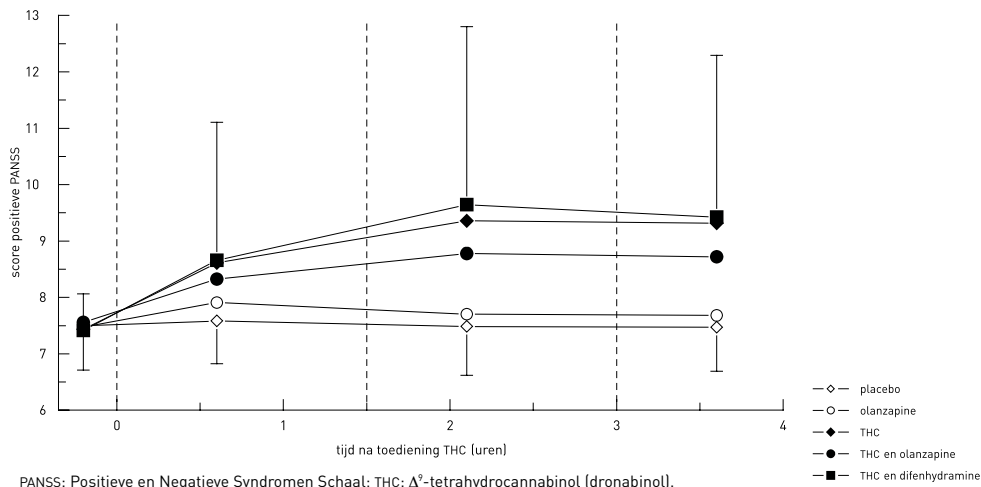
Beschouwing

THC veroorzaakt voorbijgaande psychomimetische effecten bij gezonde vrijwilligers, zoals gemeten op de positieve subschaal van de PANSS en op de VAS 'high'-gevoel. Dit effect wordt onderdrukt door olanzapine, maar niet door difenhydramine. Deze inductie van psychomimetische effecten en de onderdrukking daarvan door antipsychotische medicatie geeft aan dat het model een verband heeft met klinische psychotische symptomen.

De mate waarin THC een verhoging op de positieve PANSS veroorzaakte, was vergelijkbaar met eerdere studies [7-10, 22-24]. De combinatie met olanzapine leidt tot 33,5% afname van deze symptomen (47,4% bij responders). Deze afname is kleiner dan de afname door haloperidol in een studie van Liem-Moolenaar e.a. [10], maar groter dan de afname door haloperidol in een studie van D'Souza e.a. [9].

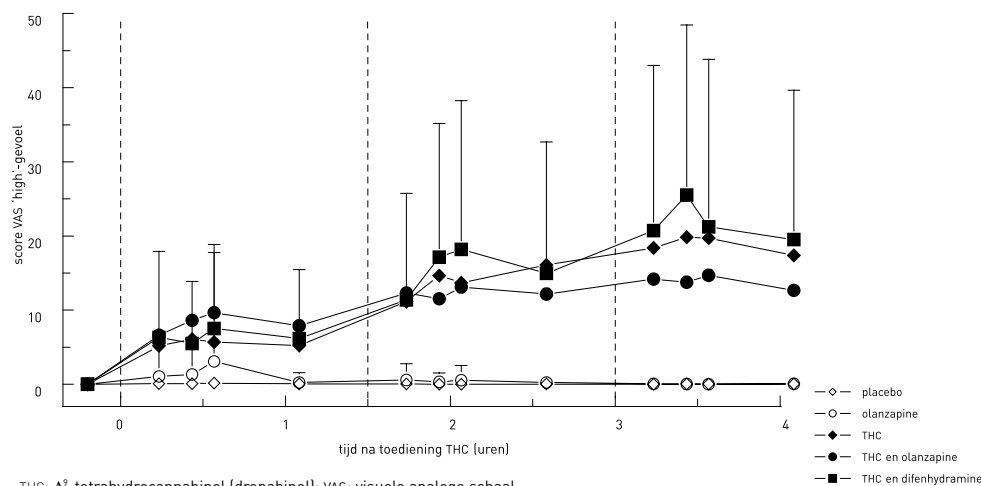
Toediening van THC leidde ook tot een bekend 'high' gevoel en andere subjectieve en objectieve effecten. Enkele van deze effecten werden beïnvloed door olanzapine. Zo werden de 'high'-gevoelens onderdrukt door olanzapine, in tegenstelling tot eerdere bevindingen met haloperidol

Figuur 1 Gemiddelde kleinste kwadraten voor geselecteerde farmacodynamische uitkomstmaten



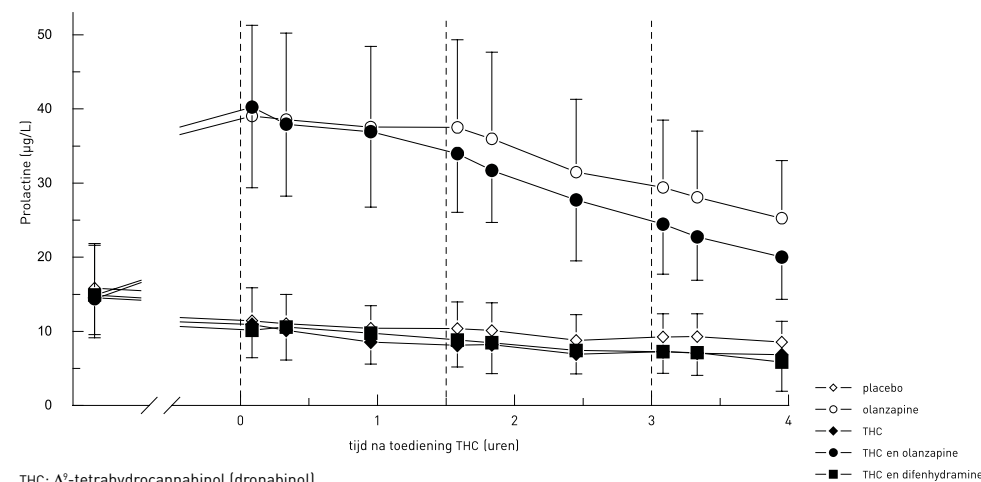
PANSS: Positieve en Negatieve Syndromen Schaal; THC: Δ⁹-tetrahydrocannabinol (dronabinol).

Figuur 2 Effect op de VAS 'high'-gevoel over de tijd (gemiddelde ± standaarddeviatie)



THC: Δ⁹-tetrahydrocannabinol (dronabinol); VAS: visuele analoge schaal.

Figuur 3 Effect op serumprolactineconcentraties (gemiddelde ± standaarddeviatie)

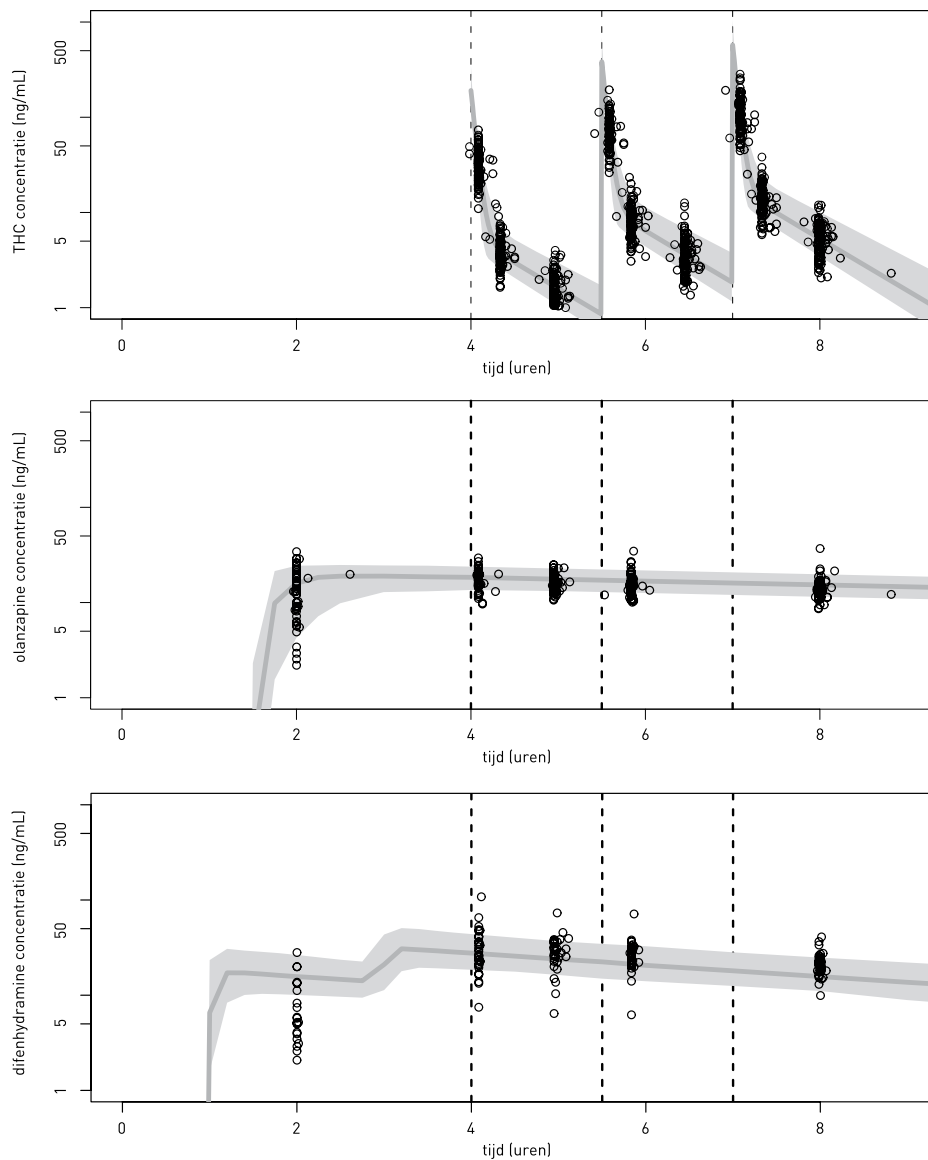


THC: Δ⁹-tetrahydrocannabinol (dronabinol).

Tabel 3 **Geschatte farmacokinetische parameters (\pm standard error) voor THC, olanzapine en difenhydramine**

	THC	Olanzapine	Difenhydramine
V_d / F (L)	10,3 (0,8)	7,0 (0,2)	805 (56)
CL / F (L/h)	149,0 (5,0)	0,3 (0,0)	106 (5)
k_a	-	5,6 (0,8)	18,9 (3,4)
lag time (h)	-	1,47 (0,06)	0,98 (0,00)
V_2 (L)	34,5 (2,2)	-	-
Q (L/h)	62,9 (3,5)	-	-

CL: klaring; F : biologische beschikbaarheid; k_a : absorptieconstante; Q : intercompartimentele klaring; THC: Δ^9 -tetrahydrocannabinol (dronabinol); V_d : verdelingsvolume; V_2 : Volume van het perifere compartiment.

Figuur 4 **Simulaties (mediaan met 95%-betrouwbaarheidsinterval) en observaties van concentraties voor THC, olanzapine en difenhydramine**

THC: Δ^9 -tetrahydrocannabinol (dronabinol).

[9-10]. Het is moeilijk de effecten op VAS 'high'-gevoel goed te vergelijken met deze eerdere studies, omdat er sprake is van non-responders (de vele scores van 0 leiden tot een scheve verdeling). Hierdoor zijn zelfs non-parametrische tests moeilijk toepasbaar.

Zoals met elk model, heeft ook het THC-model voor psychose beperkingen. Het model weerspiegelt een beperkt deel van het klinische spectrum van schizofrenie. De absolute stijging in psychomimetische symptomen is voorbijgaand en laag, maar statistisch significant. Dit kan ook gezien worden als een ethisch voordeel in studies met gezonde vrijwilligers, waar de inductie van psychomimetische symptomen niet alleen reproduceerbaar moeten zijn, maar ook mild, veilig en kortdurend.

De variabiliteit en verdeling van enkele uitkomstmaten bemoeilijkten de analyse en interpretatie van de resultaten. Een derde van de deelnemers liet geen stijging van de metingen op de PANSS of VAS zien en de verdeling van scores op de VAS voor psychedelische effecten is niet normaal. Dit kan deels verklaard worden door het subjectieve karakter van het 'high'-gevoel. De problemen die worden veroorzaakt door non-respons zouden verholpen kunnen worden door het gebruik van een proefdosering THC als onderdeel van het selectieproces voor een interactiestudie.

Helaas was de dosering van difenhydramine niet equipotent aan de dosering van olanzapine (zoals bleek uit een aantal tests die hier niet worden beschreven), hoewel het tijdprofiel vergelijkbaar was en de concentratie tijdens de farmacodynamische tests constant was. Doordat er geen sprake was van equipotentie is niet met zekerheid te zeggen dat de sederende effecten geen invloed hebben gehad op de afname van psychomimetische symptomen. Maar in een eerdere studie met haloperidol was sprake van minder sedatie en een grotere afname van psychomimetische symptomen [10]. Het is dus aannemelijk dat sedatie geen uitgebreide invloed heeft gehad op de THC-geïnduceerde psychomimetische symptomen.

De duidelijke, reproduceerbare, psychomimetische effecten van THC wijzen op een rol voor het endocannabinoidesysteem bij psychose. Daarbij dient wel de kanttekening geplaatst te worden dat de exogene toediening van THC niet per definitie gelijk is aan het effect van endocannabinoiden. In de meeste THC-studies wordt het psychomimetische effect van THC toegeschreven aan activatie van dopaminereceptoren. THC verhoogt de afgifte van dopamine in het striatum, via activatie van cannabinoïde-CB₁-receptoren [25]. Verder blijkt de mate van psychomimetische symptomen van THC gerelateerd aan een afname van striatale activatie [23]. THC leidt ook tot een afname van binding van [¹¹C]raclopride in extrastriatale regio's, maar dit hoeft niet per se op dopamine-afgifte te wijzen [26].

De toename van dopamine-afgifte door THC is beperkt in vergelijking met andere drugs (amfetamine, cocaïne, alcohol en nicotine), ondanks relatief hoge doseringen van THC. Dit zou kunnen verklaren waarom

andere studies [22, 27] geen dopamine-afgifte zagen en kan wijzen op een mild en indirect effect van THC. Deze beperkte toename van dopamine-afgifte past bij de beperkte absolute stijging op de positieve PANSS, welke veel lager is dan tijdens klinische psychotische episodes.

De neuro-endocriene effecten wijzen ook op betrokkenheid van dopaminerge systemen bij de THC-geïnduceerde psychomimetische effecten. Dopamine wordt gezien als 'prolactine-remmende factor' en een stijging van de serumprolactinespiegel wordt gezien als biomarker voor dopamine-antagonisme [28]. Dit verklaart ook waarom olanzapine een dergelijke forse stijging van prolactine laat zien, zowel met als zonder THC. Toediening van THC leidt echter tot een daling van het serumprolactinegehalte, wat wijst op dopamine-afgifte.

In eerdere studies werd waargenomen dat de dopamine-antagonist haloperidol de THC-geïnduceerde psychomimetische effecten kan verlagen [9, 10]. In deze studie gaf olanzapine, met een breder farmacologisch werkingsmechanisme, eveneens een afname van symptomen. Het gebruik van middelen met een ander werkingsmechanisme kan leiden tot een beter begrip van de rol van verschillende farmacologische systemen in psychose en van het THC-model voor psychose.

Deze studie ondersteunt het gebruik van THC als model voor psychose en antipsychotische activiteit voor zowel pathofysiologische als farmacologische doeleinden. Dit model kan gebruikt worden in vroege onderzoeksfases om de klinische effectiviteit van nieuwe geneesmiddelen te onderzoeken.

Dit onderzoek is deels betaald door het initiatief Assuring Safety without Animal Testing (ASAT) van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. De overige kosten kwamen voor rekening van het Centre for Human Drug Research (CHDR) te Leiden.

Literatuur

- 1 Jones CA, Watson DJ, Fone KC. Animal models of schizophrenia. *Br J Pharmacol.* 2011 okt;164(4):1162-94.
- 2 Nestler EJ, Hyman SE. Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nat Neurosci.* 2010 okt;13(10):1161-9.
- 3 Strakowski SM, Sax KW, Setters MJ, Keck PE Jr. Enhanced response to repeated d-amphetamine challenge: evidence for behavioral sensitization in humans. *Biol Psychiatry.* 1996 nov 1;40(9):872-80.
- 4 Vollenweider FX, Vollenweider-Scherpenhuyzen MF, Bäbler A, Vogel H, Hell D. Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *Neuroreport.* 1998 dec 1;9(17):3897-902.
- 5 Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry.* 1994 mrt;51(3):199-214.
- 6 Sewell RA, Skosnik PD, Garcia-Sosa I, Ranganathan M, D'Souza DC. [Behavioral, cognitive and psychophysiological effects of cannabinoids: relevance to psychosis and schizophrenia]. *Rev Bras Psiquiatr.* 2010 mei;32 Suppl 1:S15-30.
- 7 D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, et al. The psychotomimetic effects

- of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology*. 2004 aug;29(8):1558-72.
- 8 Morrison PD, Zois V, McKeown DA, et al. The acute effects of synthetic intravenous delta9-tetrahydrocannabinol on psychosis, mood and cognitive functioning. *Psychol Med*. 2009 okt;39(10):1607-16.
 - 9 D'Souza DC, Braley G, Blaise R, et al. Effects of haloperidol on the behavioral, subjective, cognitive, motor, and neuroendocrine effects of Delta-9-tetrahydrocannabinol in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008 jul;198(4):587-603.
 - 10 Liem-Moolenaar M, te Beek ET, de Kam ML, et al. Central nervous system effects of haloperidol on THC in healthy male volunteers. *J Psychopharmacol*. 2010 nov;24(11):1697-708.
 - 11 D'Souza DC, Sewell RA, Ranganathan M. Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009 okt;259(7):413-31.
 - 12 McLaren JA, Silins E, Hutchinson D, Mattick RP, Hall W. Assessing evidence for a causal link between cannabis and psychosis: a review of cohort studies. *Int J Drug Policy*. 2010 jan;21(1):10-9.
 - 13 Leewe FM, Giuffrida A, Wurster U, Emrich HM, Piomelli D. Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Neuroreport*. 1999 jun 3;10(8):1665-9.
 - 14 Giuffrida A, Leewe FM, Gerth CW, et al. Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. *Neuropsychopharmacology*. 2004 nov;29(11):2108-14.
 - 15 Agid O, Mamo D, Ginovart N, et al. Striatal vs extrastriatal dopamine D2 receptors in antipsychotic response – a double-blind PET study in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2007 jun;32(6):1209-15.
 - 16 Kapur S, Zipursky RB, Remington G, et al. 5-HT2 and D2 receptor occupancy of olanzapine in schizophrenia: a PET investigation. *Am J Psychiatry*. 1998 jul;155(7):921-8.
 - 17 Zuurman L, Roy C, Schoemaker RC, et al. Effect of intrapulmonary tetrahydrocannabinol administration in humans. *J Psychopharmacol*. 2008 sep;22(7):707-16.
 - 18 Mattiuz E, Franklin R, Gillespie T, et al. Disposition and metabolism of olanzapine in mice, dogs, and rhesus monkeys. *Drug Metab Dispos*. 1997 mei;25(5):573-83.
 - 19 Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261-76.
 - 20 Bond A, Lader M. The use of analogue scales in rating subjective feelings. *Br J Med Psychol*. 1974 sep;47(3):211-8.
 - 21 Bowdle TA, Radant AD, Cowley DS, Kharasch ED, Strassman RJ, Roy-Byrne PP. Psychedelic effects of ketamine in healthy volunteers: relationship to steady-state plasma concentrations. *Anesthesiology*. 1998 jan;88(1):82-8.
 - 22 Barkus E, Morrison PD, Vuletic D, et al. Does intravenous D9-tetrahydrocannabinol increase dopamine release? A SPET study. *J Psychopharmacol*. 2011 nov;25(11):1462-8.
 - 23 Bhattacharyya S, Morrison PD, Fusar-Poli P, et al. Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology*. 2010 feb;35(3):764-74.
 - 24 D'Souza DC, Ranganathan M, Braley G, et al. Blunted psychotomimetic and amnestic effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in frequent users of cannabis. *Neuropsychopharmacology*. 2008 sep;33(10):2505-16.
 - 25 Bossong MG, van Berckel BN, Boellaard R, et al. Delta 9-tetrahydrocannabinol induces dopamine release in the human striatum. *Neuropsychopharmacology*. 2009 feb;34(3):759-66.
 - 26 Stokes PR, Egerton A, Watson B, et al. Significant decreases in frontal and temporal [11C]-raclopride binding after THC challenge. *Neuroimage*. 2010 okt 1;52(4):1521-7.
 - 27 Stokes PR, Mehta MA, Curran HV, Breen G, Grasby PM. Can recreational doses of THC produce significant dopamine release in the human striatum? *Neuroimage*. 2009 okt 15;48(1):186-90.
 - 28 de Visser SJ, van der Post J, Pieters MS, Cohen AF, van Gerven JM. Biomarkers for the effects of antipsychotic drugs in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2001 feb;51(2):119-32.