

Cannabis og schizofreni: Har vi svaret nå?

Jørgen G. Bramness

Avdeling for rusmidler og tobakk, Folkehelseinstituttet, Oslo; Institutt for klinisk medisin, UiT – Norges arktiske universitet, Tromsø

Avdeling for rusmidler og tobakk, Folkehelseinstituttet, Oslo; Institutt for klinisk medisin, UiT – Norges arktiske universitet, Tromsø

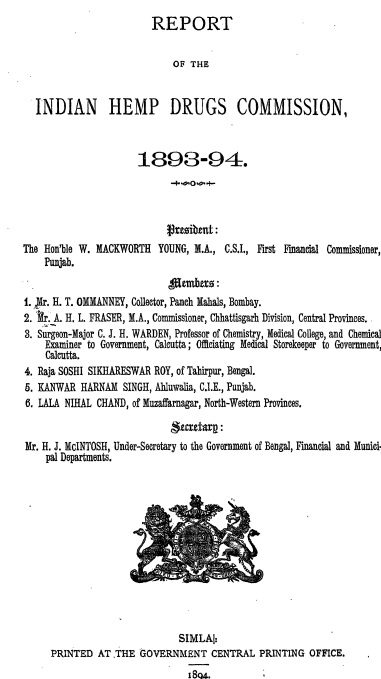
jobr@fhi.no

Eline Borger Rognli

Seksjon for klinisk rus- og avhengighetsforskning (RusForsk), Oslo Universitetssykehus

Seksjon for klinisk rus- og avhengighetsforskning (RusForsk), Oslo Universitetssykehus

Diskusjonen om cannabis som en risikofaktor for schizofreni er langvarig, sammensatt og pågår fortsatt. Her er en oppsummering.



Figur 1. Forsiden på rapporten til The Indian Hemp Drugs Commission, som ble utgitt i 1894. Kilde: National Library of Scotland

I 1893 uttrykte det britiske Underhuset bekymring over virkningene av hamp fra Bengal i India. Den indiske regjeringen utpekte syv menn til Indian Hemp Drugs Commission (Mackworth Young et al., 1894). Ett år og 1200 intervjuer senere leverte kommisjonen sin 3200 sider lange og 8 bind sterke rapport (fig. 1). De konkluderte med at:

In respect to the alleged mental effects of the drugs, the Commission have come to the conclusion that the moderate use of hemp drugs produces no injurious effects on the mind. It may indeed be accepted that in the case of specially marked neurotic diathesis, even the moderate use may produce mental injury. For the slightest mental stimulation or excitement may have that effect in such cases. But putting aside these quite exceptional cases, the moderate use of these drugs produces no mental injury. It is otherwise with the excessive use. Excessive use indicates and intensifies mental instability.

Man kunne tro at en så grundig undersøkelse med en så balansert konklusjon ville satt punktum for diskusjonen. Cannabisbruk er farlig for de sårbare, men andre kan røyke sin hamp i fred. Men siste ord var ikke sagt.

Svenske rekrutter

I 1987 kom en svensk undersøkelse av 45 570 rekrutter som ble undersøkt på sesjon og fulgt i det svenske pasientregisteret i 15 år for å se etter tilfeller av schizofreni (Andréasson et al., 1987). Resultatene viste at cannabisbruk økte risikoen for schizofreni. Konklusjonen ble styrket av at man fant et dose-respons-forhold: Jo flere ganger de hadde brukt cannabis, jo større var risikoen. Disse funnene har blitt gjentatt i flere store, longitudinelle undersøkelser og bekreftet i metaanalyser (Marconi et al., 2016; Radhakrishnan et al., 2014; Semple et al., 2005). Disse viser at cannabisbrukere har en omtrent doblet risiko for schizofreni sammenliknet med ikke-brukere, og at risikoen øker jo mer cannabis man har brukt.

Det store spørsmålet er (...) om cannabis kan gi schizofreni hos individer som ville ha forblitt friske dersom de ikke hadde brukt cannabis

Motsatt kausalitet og genetisk konfundering

Parallelt med disse studiene kom kritiske motargumenter. Disse var særlig knyttet til motsatt kausalitet; at personer med schizofreni eller i en tidlig schizofreniutvikling har økt tilbøyelighet til å bruke cannabis, og genetisk konfundering; at det er en felles underliggende genetisk risiko for både cannabisbruk og schizofreni.

Cannabisbruk forekommer ofte blant personer med schizofreni (Ringén et al., 2013). Nærmere halvparten (44 %) av personer med førstegangpsykose har eller har i løpet av livet hatt en cannabisbrukslidelse (Koskinen et al., 2010). Disse kan oppleve at cannabisbruk letter psykosesyntomene (selvmedisinering), kontrær bivirkninger av psykofarmaka, hjelper for søvn, gir flukt fra en vanskelig situasjon, eller tilhørighet i et ikke-dømmende miljø (Pettersen et al., 2013). Schizofrenien kan altså skape et behov for eller en trang til å bruke cannabis. Selv om den svenske studien (Andréasson et al., 1987) og forskerne etter undersøkte tilsynelatende friske individer som ikke hadde fått en diagnose eller ikke hadde psykotiske symptomer, betyr det ikke at de helt klarte å utelukke sårbare individer i en prodromal fase, eller individer som ennå ikke hadde kommet i prodromalfasen. Sammenhengen mellom cannabisbruk og schizofreni kunne derfor likevel skyldes motsatt kausalitet. Altså at de som var sårbare for schizofreni begynte med cannabis mange år før de fikk diagnosen, men at cannabisbruken likevel var forårsaket av denne sårbarheten for schizofreni.

Og at det også for dem kan handle om å dempe symptomer og gjøre livet bedre. Dersom mye av den observerte sammenhengen fra cannabisbruk til schizofreni egentlig skyldes motsatt kausalitet, vil det være slik at schizofreni etter cannabisbruk hovedsakelig utvikles hos sårbare individer som ville ha utviklet schizofreni uansett. I disse tilfellene vil cannabisbruk i høyden fremskynde psykoseutviklingen.

En annen mulig forklaring på den observerte sammenhengen mellom cannabisbruk og senere schizofreni, er at felles genetisk sårbarhet påvirker både tilbøyelighet til å bruke cannabis og risiko for schizofreni. At den observerte sammenhengen skyldes en tredje bakenforliggende variabel. En nylig publisert oversiktsartikkel over forskning med genetisk informerte metoder (søsken- og tvillingstudier, mendeliansk randomisering samt mål på genetiske sammenhenger, så som polygenetisk risikoskår) konkluderte at mye av sammenhengen mellom cannabis og schizofreni funnet i befolkningsbaserte undersøkelser, trolig skyldes genetisk konfundering (Gillespie & Kendler, 2021). Altså at om man tar ut den delen av sammenhengen som forklares av genetisk sårbarhet for psykose, er den gjenværende sammenhengen mellom cannabis og schizofreni betydelig svakere, men ikke helt borte (Nesvåg et al., 2017).

Basert på all samlet kunnskap kan vi trygt si at cannabisbruk virker sammen med genetisk og miljøervert sårbarhet i å øke risikoen for schizofreni (Løberg et al., 2014). Det store spørsmålet er hvorvidt cannabis kan betraktes som en selvstendig risikofaktor, altså hvorvidt det kan sies å være en kausal effekt fra cannabisbruk til schizofreni. Sagt med andre ord: om cannabis kan gi schizofreni hos individer som ville ha forblitt friske *dersom de ikke hadde brukt cannabis*. Hvis så er tilfelle, skulle man forvente at forekomsten av schizofreni ville svinge i takt med cannabisbruken i samfunnet.

Tidlige epidemiologiske undersøkelser fant ikke at cannabisbruk og forekomsten av schizofreni svangte i takt. Snarere ble en betydelig økning i bruken av cannabis i den vestlige verden fulgt av en *nedgang* i forekomsten av schizofreni (Hall & Degenhardt, 2000). Dette var tilsynelatende et skudd for baugen for cannabis som årsak til schizofreni. Men argumentet om at cannabisbruk og schizofreni skal følge hverandre hvis det skal være en kausal sammenheng, har svakheter. For det første vil ikke effekten av cannabisbruk være umiddelbar, utvikling av schizofreni tar tid. For de andre krever det undersøkelser som bruker gode og troverdige registreringssystemer, med like registreringspraksiser over tid, hvilket vi vet ikke er tilfelle. For det tredje er schizofreni en multifaktoriell lidelse. En økning i schizofreni-insidens som en konsekvens av økt cannabisbruk vil ikke kunne observeres dersom man i samme tidsperiode har hatt en tilsvarende reduksjon i en eller flere av de andre risikofaktorene for schizofreni.

Sterkere cannabis

De senere årene har cannabis blitt et sterkere produkt (ElSohly et al., 2016). Mengden av det mest potente psykoaktive stoffet tetrahydrocannabinol (THC) har økt. Mens man for 20–30 år siden så cannabisprodukter med et innhold av THC på omkring 5 %, ser man i dag et gjennomsnittlig innhold på over 20 % i Kripas sine beslag. Dersom man drar en parallell til alkohol, vil dette tilsvare forskjellen på vin og sprit. Man kunne tenke seg at dette førte til at folk inntok mindre cannabis og doserte seg fram til en ønsket rus, men undersøkelser viser at man samtidig med økningen i cannabisproduktenes styrke har sett en økning i blodkonsentrasjonen av THC (Vindenes et al., 2013).

Av praktiske og etiske grunner kan ikke sammenhengen mellom cannabisbruk og schizofreni undersøkes med RCTer

Nyere undersøkelser peker mot at sterkere cannabis (THC > 10 %) i høyere grad er assosiert med psykose (Di Forti et al., 2015). Hvis man legger til grunn at det er en årsakssammenheng bak assosiasjonen, kan man regne ut hvor stor andel av nye tilfeller av psykose som kan tilskrives høypotent cannabis (den populasjonsattribuerbare andelen), og en undersøkelse av elleve byer anga at den var 12 % samlet, med så høye tall som 30–50 % i London og Amsterdam (Di Forti et al., 2019). Ut fra samme tankegang har man estimert at andelen nye tilfeller av schizofreni som knyttes til cannabisbruk, har økt parallelt med styrkegraden av cannabis (Hjorthøj, Posselt, et al., 2021). Disse funnene har gitt ny næring til diskusjonen om cannabis som selvstendig årsaksfaktor for schizofreni.

I tillegg har man vist at antall nye tilfeller (insidensen) av schizofreni faktisk *har* økt i Danmark for perioden 2000 til 2012, uten at det ble knyttet til cannabis i akkurat denne undersøkelsen (Kühl et al., 2016). En fersk amerikansk undersøkelse viser at selvrapportert psykose har økt 2,5 ganger fra 2001–2002 til 2012–2013, og at økningen henger sammen med cannabisbruk (Livne et al., 2022). Flere studier viser også en økning i forekomst av cannabisutløst psykose (Callaghan et al., 2022; Hjorthøj, Larsen, et al., 2021; Rognli et al., 2022). Argumentet om at man ikke ser en økning i insidens av schizofreni, har altså blitt svekket.

Å tenke klart om kausalitet

En årsak-effekt-sammenheng vises best gjennom randomiserte kontrollerte studier (RCTer). Av praktiske og etiske grunner kan ikke sammenhengen mellom cannabisbruk og schizofreni undersøkes med RCTer. Kausalitet kan likevel vurderes ved å holde det samlede evidensgrunnlaget opp mot et sett med kriterier for kausalitet, nemlig Bradford Hill-kriteriene (Hill, 1965). Disse kriteriene er mye brukt i forskning for å vurdere om en sammenheng mellom to forhold er en *assosiasjon* eller en mulig *kausal* sammenheng, altså om det ene forårsaker det andre. I det følgende drøfter vi i hvilken grad eksisterende kunnskap støtter Hill-kriteriene for en kausal sammenheng fra cannabisbruk og schizofreni.

Effektstørrelse

Cannabisbruk doubler risiko for senere schizofreni (Henquet et al., 2005; Moore et al., 2007; Semple et al., 2005), mens risikoen er fire ganger så høy når man ser på de som bruker mye cannabis (Marconi et al., 2016). Styrken på sammenhengen er altså betydelig.

Reproduserbarhet

Sammenhengen mellom cannabisbruk og senere schizofreni har vært repetert gjennom mange år, på ulike steder og med ulike undersøkelsesmetoder (Ganesh & D'Souza, 2022; Marconi et al., 2016). Det er også vist at cannabisbruk øker risiko for psykotiske opplevelser i normalbefolkningen (Linscott & van Os, 2013), og i en tidligere undersøkelse fant vi at cannabisbruk var forbundet med fem ganger høyere risiko for senere forskrivning av antipsykotika (Rognli et al., 2020).

Spesifisitet

Cannabis er ikke en spesifikk risikofaktor for schizofreni. Det overveiende flertall av de som bruker cannabis får ikke schizofreni, og mange med schizofreni har ikke brukt cannabis (Koskinen et al., 2010). Cannabisbruk er verken en nødvendig eller tilstrekkelig betingelse for schizofreni. Spesifisitetskriteriet oppfylles ikke for sammenhengen mellom cannabisbruk og schizofreni, men spesifisitetskriteriet er ansett som lite anvendbart for multifaktorielle sykdommer.

Rekkefølge

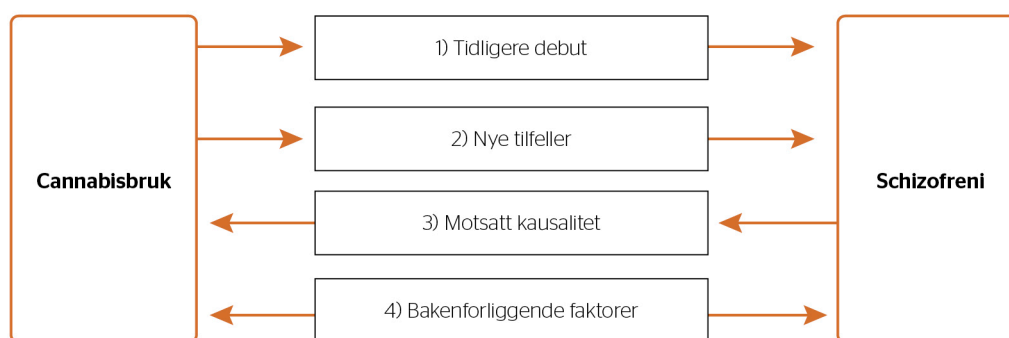
Det er vist at cannabisbruken kommer før schizofrenidiagnosen. Rekkefølgekriteriet synes altså oppfylt, men *beviser* ikke kausalitet. Både motsatt kausalitet og genetisk konfundering kan forklare de observerte funnene vedrørende rekkefølge.

Dose-respons-forhold

Det er demonstrert at mer cannabisbruk (Andréasson et al., 1987; Zammit et al., 2002), yngre debutalder (Helle et al., 2016) og høyere styrke (THC innhold) på cannabis (Di Forti et al., 2009) øker risikoen for schizofreni ytterligere, slik at dette kriteriet synes oppfylt på flere måter.

Plausibilitet

Plausibilitetskriteriet etterspør *mulige* forklaringer på *hvordan* cannabis kan gi schizofreni. En forklaring er at høy stimulering av D2-dopaminreseptoren (DRD2), som oppstår ved mye psykotiske symptomer, kan gi høyere endocannabinoid aktivitet som en kompenserende mekanisme (Leweke & Koethe, 2008). Endocannabinoider er oppregulert hos personer med intense psykotiske opplevelser (Koethe et al., 2009). Det kan synes som om systemet er forstyrret hos personer med schizofreni. Personer med schizofreni har høyere tetthet av cannabinoid 1-reseptorer (CB1-reseptorer) i prefrontal cortex, hippocampus og basalgangliene (Desfossés et al., 2010). Vi ser altså at de samme nevrobiologiske systemene er involverte, men her er vi på et meget overordnet og generelt nivå. Forskere er nøye med å påpeke at sammenhengen mellom cannabisinntak, det endocannabinoid systemet og schizofreni er mangslungen og ikke endelig forstått (Fernandez-Espejo et al., 2009). Oppfyllelsen av dette kriteriet strandeder kanskje mest på en manglende endelig forståelse av det nevrobiologiske grunnlaget for schizofreni.



Figur 2. Ulike forklaringsmodeller for sammenhengen mellom cannabisbruk og schizofreni

Samsvar

Er den kausale antagelsen i samsvar med øvrig etablert forståelse av sykdommen? Om cannabisbruk er en risikofaktor for schizofreni, behøver vi ikke fundamentalt endre vår forståelse av schizofreni. Men

vi må kanskje justere vår forståelse litt. Noen forskere inkluderer rusmiddelbruk generelt, dog ikke cannabis spesifikt, i sin forståelse av årsaken til schizofreni (Howes & Kapur, 2009).

Eksperimentelle studier

Slike studier er svært vanskelig å gjennomføre av etiske grunner. Det er imidlertid gjort flere blindede placebo-kontrollerte eksperimentelle studier som ikke har schizofreni som utfall, men akutte psykotiske symptomer. Her ser man at en enkelt dose med THC gir psykotiske positive symptomer og negative symptomer (Hindley et al., 2020) og økt paranoiditet (Freeman et al., 2014), slik at kriteriet synes å være delvis oppfylt.

Samlet vurdering

Sett i bort fra et siste kriterium om analoge studier, er mange av Hill-kriteriene oppfylt, og mye (men ikke alt) taler for en årsakssammenheng mellom cannabisbruk og schizofreni. Da kan vi videre slutte at årsakssammenhengen kan forstås på fire mulige måter: 1) Cannabis gir tidligere debut av schizofreni kun hos sårbare (som ville fått schizofreni før eller senere uansett) 2) cannabis kan utløse schizofreni hos individer som ellers ikke ville fått sykdom, 3) det er motsatt kausalitet eller 4) det er bakenforliggende faktorer som kan forklare det hele (fig. 2) (Hamilton & Monaghan, 2019).

Figur 2. Ulike forklaringsmodeller for sammenhengen mellom cannabisbruk og schizofreni

Dette kan virke som ulike forklaringer, men delvis er det glidende overganger mellom forklaringsmodellene, og de er ikke gjensidig utelukkende. Dessuten vet vi ikke hvor sårbar man må være, og vi har heller ikke en fullstendig forståelse av hva sårbarhet innebærer. Uansett er det forklaringsmodell 2) – at cannabis kan utløse schizofreni hos individer som ellers ikke ville fått sykdom – som gir grunnlag for å snakke om en populasjonsattribuerbar andel, altså hvor stor andel av dem som får en schizofrenidiagnose kan tilskrive denne diagnosen cannabisbruk.

Cannabisutløst psykose som krever sykehusinnleggelse er den betydeligste risikofaktoren for schizofreni vi kjenner

Psykosker skaper psykose. Det er skadelig for hjernen å oppleve psykose. I diskusjonen om cannabis og schizofreni har cannabisutløst psykose fått påfallende lite oppmerksomhet. Cannabisutløst psykose som krever sykehusinnleggelse er den betydeligste risikofaktoren for schizofreni vi kjenner, med en overgang til schizofreni på om lag 30 % (Kendler et al., 2019; Niemi-Pynttari et al., 2013; Starzer et al., 2017). Og jo flere innleggelser med psykose utløst av cannabis, jo større risiko. Sammen med kolleger har vi nylig vist en økning i forekomsten av cannabisutløst psykose i de skandinaviske landene de senere årene (Rognli et al., 2022). Denne økningen sammenfaller med økningen i potensen av cannabis og gir en sterk indikasjon på årsakssammenhengen mellom cannabisbruk og psykose.

Hvor står vi?

Det kan se ut som om Indian Hemp Drugs Commission hadde mye rett allerede i 1894. Mange kan røyke sin cannabis uten at det skader dem eller gir psykosesyntomer eller schizofreni. Men noen er sårbare og bør la være. En slik stress-sårbarhetsmodell støttes av norske forskere (Løberg et al., 2014). Men vi kjenner ikke *hvor* sårbar man må være før det er farlig. Vi kan heller ikke screene presist for *hvem* som er sårbare.

Diskusjonen rundt årsakssammenheng mellom cannabis og schizofreni er særlig relevant i lys av endringer i regulering av cannabis i mange land. Dersom det er en kausal sammenheng mellom cannabisbruk og schizofreni, vil endringer i form av flere brukere, yngre brukere, eller mer bruk hos allerede etablerte brukere, kunne gi flere tilfeller av schizofreni. Hvorvidt en mer liberal regulering fører til mer bruk, ligger imidlertid utenfor denne artikkelens tema. Bruken av cannabis i Norge har vært relativt stabil de senere årene, men cannabis har blitt et sterkere produkt. Dette er viktig fordi sterkere cannabis også vil kunne gi flere tilfeller av schizofreni, gitt at det er en kausal sammenheng.

Det er sannsynlig at både genetisk sårbarhet og cannabisbruk på en kompleks måte virker sammen med andre årsaker, og at dette kan lede til cannabisutløst psykose og schizofreni. Bradford Hills-kriteriene legger opp til å finne den «sanne» kausalitet. Men dette er kompleks forskning, og kanskje kan vi aldri bli ett hundre prosent sikre. Noen argumenterer at vi heller bør være pragmatiske og fokusere på faktorer vi faktisk kan modifisere (Galea, 2013; Glass et al., 2013). Cannabis er en påvirkbar risikofaktor for schizofreni. Og med vår beste forståelse i dag er det grunnlag for å anta at noen individer vil unngå schizofreni dersom de ikke bruker cannabis.

Referanser

- Andréasson, S., Allebeck, P., Engström, A. & Rydberg, U. (1987). Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet*, 2(8574), 1483–1486. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(87\)92620-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(87)92620-1)
- Callaghan, R. C., Sanches, M., Murray, R. M., Konefal, S., Maloney-Hall, B. & Kish, S. J. (2022). Associations Between Canada's Cannabis Legalization and Emergency Department Presentations for Transient Cannabis-Induced Psychosis and Schizophrenia Conditions: Ontario and Alberta, 2015 - 2019. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 7067437211070650. <https://doi.org/10.1177/07067437211070650>
- Desfossés, J., Stip, E., Bentaleb, L. A. & Potvin, S. (2010). *Endocannabinoids and Schizophrenia. Pharmaceuticals*, 3(10), 3101–3126. <https://doi.org/10.3390/ph3103101>
- Di Forti, M., Marconi, A., Carra, E., Fraietta, S., Trotta, A., Bonomo, M., Bianconi, F., Gardner-Sood, P., O'Connor, J., Russo, M., Stilo, S. A., Marques, T. R., Mondelli, V., Dazzan, P., Pariante, C., David, A. S., Gaughran, F., Atakan, Z., Iyegbe, C., . . . Murray, R. M. (2015). Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: a case-control study. *Lancet Psychiatry*, 2(3), 233–238. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(14\)00117-5](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(14)00117-5)
- Di Forti, M., Morgan, C., Dazzan, P., Pariante, C., Mondelli, V., Marques, T. R., Handley, R., Luzi, S., Russo, M., Paparelli, A., Butt, A., Stilo, S. A., Wiffen, B., Powell, J. & Murray, R. M. (2009). High-potency cannabis and the risk of psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 195(6), 488–491. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.064220>
- Di Forti, M., Quattrone, D., Freeman, T. P., Tripoli, G., Gayer-Anderson, C., Quigley, H., Rodriguez, V., Jongsma, H. E., Ferraro, L., La Cascia, C., La Barbera, D., Tarricone, I., Berardi, D., Szöke, A., Arango, C., Tortelli, A., Velthorst, E., Bernardo, M., Del-Ben, C. M., . . . Murray, R. M. (2019). The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. *Lancet Psychiatry*, 6(5), 427–436. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(19\)30048-3](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(19)30048-3)
- ElSohly, M. A., Mehmedic, Z., Foster, S., Gon, C., Chandra, S. & Church, J. C. (2016). Changes in Cannabis Potency Over the Last 2 Decades (1995 - 2014): Analysis of Current Data in the United States. *Biological Psychiatry*, 79(7), 613–619. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.01.004>

- Fernandez-Espejo, E., Viveros, M. P., Núñez, L., Ellenbroek, B. A. & Rodriguez de Fonseca, F. (2009). Role of cannabis and endocannabinoids in the genesis of schizophrenia. *Psychopharmacology* (Berl), 206(4), 531–549. <https://doi.org/10.1007/s00213-009-1612-6>
- Freeman, D., Dunn, G., Murray, R. M., Evans, N., Lister, R., Antley, A., Slater, M., Godlewska, B., Cornish, R., Williams, J., Di Simplicio, M., Igoumenou, A., Brenneisen, R., Tunbridge, E. M., Harrison, P. J., Harmer, C. J., Cowen, P. & Morrison, P. D. (2014). How Cannabis Causes Paranoia: Using the Intravenous Administration of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) to Identify Key Cognitive Mechanisms Leading to Paranoia. *Schizophrenia Bulletin*, 41(2), 391–399. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu098>
- Galea, S. (2013). An argument for a consequentialist epidemiology. *American Journal of Epidemiology*, 178(8), 1185–1191. <https://doi.org/10.1093/aje/kwt172>
- Ganesh, S. & D'Souza, D. C. (2022). Cannabis and Psychosis: Recent Epidemiological Findings Continuing the “Causality Debate”. *The American Journal of Psychiatry*, 179(1), 8–10. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2021.21111126>
- Gillespie, N. A. & Kendler, K. S. (2021). Use of Genetically Informed Methods to Clarify the Nature of the Association Between Cannabis Use and Risk for Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 78(5), 467–468. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3564>
- Glass, T. A., Goodman, S. N., Hernán, M. A. & Samet, J. M. (2013). Causal inference in public health. *Annual Review of Public Health*, 34, 61–75. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031811-124606>
- Hall, W. & Degenhardt, L. (2000). Cannabis use and psychosis: a review of clinical and epidemiological evidence. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 34(1), 26–34. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1614.2000.00685.x>
- Hamilton, I. & Monaghan, M. (2019). Cannabis and Psychosis: Are We any Closer to Understanding the Relationship? *Current Psychiatry Reports*, 21(7), 48. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1044-x>
- Helle, S., Ringen, P. A., Melle, I., Larsen, T. K., Gjestead, R., Johnsen, E., Lagerberg, T. V., Andreassen, O. A., Kroken, R. A., Joa, I., Ten Velden Hegelstad, W. & Løberg, E. M. (2016). Cannabis use is associated with 3years earlier onset of schizophrenia spectrum disorder in a naturalistic, multi-site sample (N=1119). *Schizophrenia Research*, 170(1), 217–221. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.11.027>
- Henquet, C., Krabbendam, L., Spauwen, J., Kaplan, C., Lieb, R., Wittchen, H. U. & van Os, J. (2005). Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ*, 330(7481), 11. <https://doi.org/10.1136/bmj.38267.664086.63>
- Hill, A. B. (1965). The environment and disease: Association or causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 58(5), 295–300. <https://doi.org/10.1177/003591576505800503>
- Hindley, G., Beck, K., Borgan, F., Ginestet, C. E., McCutcheon, R., Kleinloog, D., Ganesh, S., Radhakrishnan, R., D'Souza, D. C. & Howes, O. D. (2020). Psychiatric symptoms caused by cannabis constituents: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, 7(4), 344–353. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(20\)30074-2](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(20)30074-2)
- Hjorthøj, C., Larsen, M. O., Starzer, M. S. K. & Nordentoft, M. (2021). Annual incidence of cannabis-induced psychosis, other substance-induced psychoses and dually diagnosed schizophrenia and cannabis use disorder in Denmark from 1994 to 2016. *Psychological Medicine*, 51(4), 617–622. <https://doi.org/10.1017/s0033291719003532>

- Hjorthøj, C., Posselt, C. M. & Nordentoft, M. (2021). Development Over Time of the Population-Attributable Risk Fraction for Cannabis Use Disorder in Schizophrenia in Denmark. *JAMA Psychiatry*, 78(9), 1013–1019. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.1471>
- Howes, O. D. & Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophr Bull*, 35(3), 549–562. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp006>
- Kendler, K. S., Ohlsson, H., Sundquist, J. & Sundquist, K. (2019). Prediction of onset of substance-induced psychotic disorder and its progression to schizophrenia in a Swedish national sample. *American Journal of Psychiatry*, 176(9), 711–719. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18101217>
- Koethe, D., Giuffrida, A., Schreiber, D., Hellmich, M., Schultze-Lutter, F., Ruhrmann, S., Klosterkötter, J., Piomelli, D. & Leweke, F. M. (2009). Anandamide elevation in cerebrospinal fluid in initial prodromal states of psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 194(4), 371–372. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.053843>
- Koskinen, J., Löhönen, J., Koponen, H., Isohanni, M. & Miettunen, J. (2010). Rate of cannabis use disorders in clinical samples of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull*, 36(6), 1115–1130. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp031>
- Kühl, J. O. G., Laursen, T. M., Thorup, A. & Nordentoft, M. (2016). The incidence of schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders in Denmark in the period 2000 - 2012. A register-based study. *Schizophr Res*, 176(2 - 3), 533–539. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.06.023>
- Leweke, F. M. & Koethe, D. (2008). Cannabis and psychiatric disorders: it is not only addiction. *Addiction Biology*, 13(2), 264–275. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2008.00106.x>
- Linscott, R. J. & van Os, J. (2013). An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. *Psychol Med*, 43(6), 1133–1149. <https://doi.org/10.1017/s0033291712001626>
- Livne, O., Shmulewitz, D., Sarvet, A. L., Wall, M. M. & Hasin, D. S. (2022). Association of Cannabis Use-Related Predictor Variables and Self-Reported Psychotic Disorders: U.S. Adults, 2001 - 2002 and 2012 - 2013. *Am J Psychiatry*, 179(1), 36–45. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2021.21010073>
- Løberg, E. M., Helle, S., Nygård, M., Berle, J., Kroken, R. A. & Johnsen, E. (2014). The Cannabis Pathway to Non-Affective Psychosis may Reflect Less Neurobiological Vulnerability. *Front Psychiatry*, 5, 159. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00159>
- Mackworth Young, M. A., Ommanney, H. T., Fraser, A. H. L., Warden, C. J. H., Soshi Sikhaheswar Roy, R., Harnam Singh, K., Nihal Chand, L. & McIntish, H. J. (1894). *Report of the Indian hempo drug commission*. House of Commons.
- Marconi, A., Di Forti, M., Lewis, C. M., Murray, R. M. & Vassos, E. (2016). Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. *Schizophr Bull*, 42(5), 1262–1269. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw003>
- Moore, T. H., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., Barnes, T. R., Jones, P. B., Burke, M. & Lewis, G. (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet*, 370(9584), 319–328. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)61162-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)61162-3)
- Nesvåg, R., Reichborn-Kjennerud, T., Gillespie, N. A., Knudsen, G. P., Bramness, J. G., Kendler, K. S. & Ystrom, E. (2017). Genetic and Environmental Contributions to the Association Between Cannabis Use and Psychotic-Like Experiences in Young Adult Twins. *Schizophr Bull*, 43(3), 644–653. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw101>
- Niemi-Pynttari, J., Sund, R., Putkonen, H., Vormaa, H., Wahlbeck, K. & Pirkola, S. P. (2013). Substance-induced psychoses converting into schizophrenia: a register-based study of 18,478

- Finnish inpatient cases. *Journal of Clinical Psychiatry*, 74(1), e94 - 99. <https://doi.org/10.4088/JCP.12m07822>
- Pettersen, H., Ruud, T., Ravndal, E. & Landheim, A. (2013). Walking the fine line: self-reported reasons for substance use in persons with severe mental illness. *Int J Qual Stud Health Well-being*, 8, 21968. <https://doi.org/10.3402/qhw.v8i0.21968>
- Radhakrishnan, R., Wilkinson, S. T. & D'Souza, D. C. (2014). Gone to Pot - A Review of the Association between Cannabis and Psychosis. *Front Psychiatry*, 5, 54. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00054>
- Ringen, P. A., Melle, I., Berg, A. O., Agartz, I., Spigset, O., Simonsen, C., Sundet, K. & Andreassen, O. A. (2013). Cannabis use and premorbid functioning as predictors of poorer neurocognition in schizophrenia spectrum disorder. *Schizophrenia Research*, 143(1), 84–89. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.10.021>
- Rognli, E. B., Bramness, J. G. & von Soest, T. (2020). Cannabis use in early adulthood is prospectively associated with prescriptions of antipsychotics, mood stabilizers, and antidepressants. *Acta Psychiatr Scand*, 141(2), 149–156. <https://doi.org/10.1111/acps.13104>
- Rognli, E. B., Taipale, H., Hjorthøj, C., Mittendorfer-Rutz, E., Bramness, J. G., Heiberg, I. H. & Niemelä, S. (2022). Annual incidence of substance-induced psychoses in Scandinavia from 2000 to 2016. *Psychol Med*, 1–10. <https://doi.org/10.1017/s003329172200229x>
- Semple, D. M., McIntosh, A. M. & Lawrie, S. M. (2005). Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *Journal of Psychopharmacology*, 19(2), 187–194. <https://doi.org/10.1177/0269881105049040>
- Starzer, M. S. K., Nordentoft, M. & Hjorthøj, C. (2017). Rates and predictors of conversion to schizophrenia or bipolar disorder following substance-induced psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 175(4), 343–350. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17020223>
- Vindenes, V., Strand, D. H., Kristoffersen, L., Boix, F. & Morland, J. (2013). Has the intake of THC by cannabis users changed over the last decade? Evidence of increased exposure by analysis of blood THC concentrations in impaired drivers. *Forensic Science International*, 226(1 - 3), 197–201. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2013.01.017>
- Zammit, S., Allebeck, P., Andreasson, S., Lundberg, I. & Lewis, G. (2002). Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ*, 325(7374), 1199. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7374.1199>