

Cognitieve schade door intensief gebruik en overdoses van GHB¹

J.G.C. VAN AMSTERDAM, T.M. BRUNT, M.T.B. MCMASTER, R. NIESINK, M.S. VAN NOORDEN, W. VAN DEN BRINK

ACHTERGROND In verschillende landen, waaronder Nederland, lijkt het gebruik van gamma-hydroxyboterzuur (GHB) toe te nemen. GHB wordt door veel recreatieve gebruikers als een onschuldige drug zonder ernstige bijwerkingen gezien. In de laatste jaren neemt het aantal patiënten met een GHB-verslaving gestaag toe.

DOEL Signaleren van mogelijke neurotoxiciteit ten gevolge van chronisch intensief GHB-gebruik.

METHODE Literatuuronderzoek in PubMed.

RESULTATEN Diverse studies wijzen op een toename van het aantal incidenten ten gevolge van risicovol GHB-gebruik of een GHB-overdosering. Voor andere verdovende middelen, zoals ketamine en alcohol, werd aangetoond dat ze neurotoxische schade kunnen veroorzaken, resulterend in cognitieve functiestoornissen. GHB, alcohol en ketamine vertonen duidelijke overeenkomsten in hun werkingsmechanisme. Dit suggereert dat GHB vergelijkbare neurotoxische effecten zou kunnen hebben als ketamine en alcohol. Een GHB-overdosering leidt net als binge drinking en een hoge dosis ketamine tot een coma dat waarschijnlijk schadelijk is voor de hersenen, vooral als deze coma's herhaaldelijk optreden.

CONCLUSIE Het risico op neurotoxische schade lijkt verhoogd bij chronisch, intensief gebruik, zoals bij een GHB-verslaving. Onderzoek naar de mogelijke neurotoxische effecten op lange termijn, bijvoorbeeld door bestudering van blijvende effecten op cognitieve functies bij GHB-gebruikers en ex-gebruikers lijkt nuttig.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 54(2012)12, 1001-1010]

TREFWOORDEN cognitie, gamma-hydroxyboterzuur, geheugen, GHB, neurotoxiciteit, 'party drugs', recreatieve drugs

Gamma-hydroxyboterzuur (GHB) werd voor het eerst in 1960 gesynthetiseerd als anestheticum en als voorloper van de neurotransmitter gamma-aminoboterzuur (GABA). Momenteel wordt GHB niet meer als anestheticum toegepast vanwege de bijwerkingen zoals braken en epileptische aanvallen, de slechte pijnstillende werking, alsmede de moeilijke controle van de dosering en de duur van

het effect. GHB is als natriumoxybaat nog wel geregistreerd voor de behandeling van narcolepsie (Black e.a. 2009) en wordt door sommige behandelaren 'off-label' gebruikt bij alcoholontwenning (Caputo e.a. 2009) en sinds kort in Nederland ook bij de ontwenning van GHB-verslaafden (de Jong e.a. 2012; van Noorden e.a. 2010).

Sinds de jaren negentig worden GHB en de chemische voorlopers (precursoren) gamma-butyrolacton (GBL) en 1,4-butaandiol (1,4-BD) ook gebruikt voor recreatieve doeleinden vanwege hun versterkende effect op euforie, sociale en seksuele gevoelens (Sumnall e.a. 2008). Bij gebruikers van GHB gaat het vooral om jonge volwassenen van 18-30 jaar (van Laar e.a. 2011). De prevalentie van GHB-gebruik is (nog) relatief laag: in 2009 had 1,3% van de Nederlandse bevolking van 15 tot 65 jaar ooit GHB gebruikt, en 0,4% had dat ook recent nog gedaan.

Hoewel Nederland naar schatting maar 22.000 actuele GHB-gebruikers heeft (van Laar e.a. 2011), zijn er signalen dat de omvang van de problematiek rond GHB redelijk groot is. Het Letsel Informatie Systeem (LIS) van Consument en Veiligheid, dat informatie verzamelt over spoedeisende hulp (SEH) van ziekenhuizen, signaleerde bijvoorbeeld in zes jaar tijd een verzesvoudiging van het jaarlijkse aantal slachtoffers na gebruik van GHB (tot ongeveer 1200 in 2009) (Nijman 2011). Dit komt overeen met 23 slachtoffers per week.

Ook diverse landelijke instellingen voor verslavingszorg en preventie signaleerden vanaf 2008 een toename van de hulpvraag rond GHB-gebruik (Ouweland e.a. 2011). In 2010 waren er 536 patiënten ingeschreven met primaire GHB-problematiek, terwijl dit er in 2008 nog 210 waren.

Ondanks het gevaar van intoxicaties en de hoge verslavende potentie van GHB en zijn precursoren, worden deze stoffen door gebruikers in het algemeen als veilig en onschadelijk beschouwd (Miotto e.a. 2001; Zvosec e.a. 2011). Wij verrichtten een literatuuronderzoek om te bepalen of intensief gebruik van GHB en het herhaald optreden van GHB-intoxicaties en GHB-coma's kunnen leiden tot neurotoxiciteit op lange termijn.

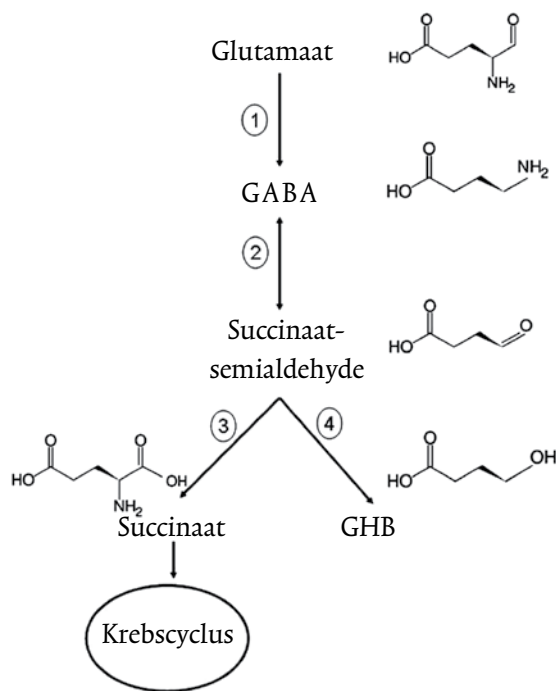
METHODE

Wij zochten in PubMed en in de Cochrane Library naar literatuur tot december 2011 met de volgende zoektermen: 'gamma hydroxybutyrate' of 'GHB', gecombineerd met 'overdose', 'coma', 'dependence', 'withdrawal', 'toxicity' of 'neurotoxicity' en vervolgens gefilterd met 'human' en 'animal'. De gevonden artikelen waren vervolgens een verdere bron voor relevante literatuur en kruisreferenties.

WERKINGSMECHANISME

GHB fungeert als een neurotransmitter of neuromodulator. Het bindt het sterkst aan specifieke GHB-receptoren, die het talrijkst zijn in de hippocampus en de cortex. Daarnaast is GHB een zwakke agonist van de $GABA_B$ -receptor. Ten slotte is GHB zowel een afbraakproduct van GABA als een voorloper ervan, dus de concentratie van GHB heeft ook invloed op de concentratie van GABA. GABA is de belangrijkste inhibitoire neurotransmitter in de hersenen en GHB lijkt in hoge concentraties soortgelijke effecten te hebben als GABA. Dit verklaart het aanvankelijke gebruik van GHB als anestheticum.

FIGUUR 1 De endogene aanmaak van GHB



TABEL 1 Vermoedelijke relaties tussen GHB-concentratie, werkingsmechanisme en respons			
Concentratie (in vivo)	Receptor	Fysiologische respons	Effect/functie
Fysiologisch	GHB-receptor	verhoogde glutamaataafgifte	Onbekende fysiologische functie (waarschijnlijk slaapcontrole)
Suprafysiologisch	GHB-receptor	Sterk verhoogde glutamaataafgifte	Excitotoxiciteit (?), neurotoxiciteit
Farmacologisch	GABA _B -receptor	Remming van (excitatoire) functies	Sedatie
Suprafarmacologisch	GABA _B -receptor; transformatie in GABA; GABA _A -receptor (?)	Remming van vitale functies	Hypoxie, aantasting van geheugen

EFFECTEN, INTOXICATIES EN COMA

De effecten van GHB zijn bifasisch met zowel stimulerende, euforische als sederende effecten. Euforische effecten worden vooral gezien bij lage doseringen en worden toegeschreven aan binding aan de GHB-receptor, resulterend in activatie van het dopaminerge systeem. Ontspannende en sederende effecten zouden optreden bij hogere doseringen via activatie van de GABA_B- en GABA_A-receptoren (Snead & Gibson 2005). Er is een smalle dosis-responsmarge tussen de gewenste subjectieve ontspannende, de sederende en de comateuze effecten van GHB (Abanades e.a. 2007).

Een GHB-vergiftiging kan leiden tot sufheid, slaap, verwarring, krampen, collaps, hypostatische pneumonie en coma met ademhalingsdepressie. Een GHB-coma kan gepaard gaan met aspiratie, braken en verstikking (Devlin & Henry 2008). Doorgaans komt de gebruiker echter binnen 4 tot 8 uur weer bij bewustzijn. Er werd geen lineaire relatie gevonden tussen de plasma-GHB-concentratie en het slaapinducerende effect, wat de steilheid van de dosis-responsrelatie en het 'alles-of-niets'-effect ondersteunt (Felmlee e.a. 2010). De kans op een coma is groter als de gebruiker GHB met andere dempende stoffen, zoals alcohol en/of ketamine, combineert (Kim e.a. 2007).

Verskillende observationele studies uitgevoerd op SEH-afdelingen rapporteerden dat GHB één van de belangrijkste oorzaken was van overdosering van drugs en drugsgelateerde bezoeken aan de SEH (Dietze e.a. 2008; Krul & Girbes 2011; Liechti e.a. 2006; Munir e.a. 2008; Van Sassenbroeck e.a. 2007; Zvosec e.a. 2011). Er zijn aanwijzingen dat

een groot aantal gebruikers meer dan één keer door GHB in coma raakt en alle gebruikers melden dat hun laatste overdosering onbedoeld was (Degenhardt e.a. 2002; Liechti e.a. 2006).

Eén van de problemen van GHB-geïnduceerde coma's is dat de gebruiker meestal zonder klachten (bijvoorbeeld hoofdpijn) uit het coma ontwaakt, waardoor hij of zij denkt dat GHB-coma's geen blijvende schade geven (Van Sassenbroeck e.a. 2007). Dit verklaart mogelijk ook waarom dezelfde gebruikers vaker dan één keer in coma raken. Een Zwitserse studie meldde dat in drie jaar tijd 7 van de 48 patiënten met een GHB-coma zelfs zes keer waren opgenomen op de SEH (Liechti e.a. 2006). Zvosec e.a. (2011) meldden 226 fatale intoxicaties in 10 jaar tijd ten gevolge van GHB-gebruik. Deze fatale afloop is vooral toe te schrijven aan een cardiorespiratoire stilstand (Knudsen e.a. 2010), al dan niet versterkt door tegelijkertijd gebruikte dempende middelen zoals alcohol.

Samenvattend: het aantal GHB-vergiftigingen in verschillende westerse landen neemt toe, wat vooral veroorzaakt wordt door het smalle 'therapeutische venster', het zich onvoldoende bewust zijn van de mogelijke negatieve effecten van een overdosis en het frequente gelijktijdige gebruik van GHB in combinatie met andere drugs.

GHB-VERSLAVING EN DE BEHANDELING

Het regelmatige gebruik van GHB, bijvoorbeeld meerdere keren per dag, kan leiden tot afhankelijkheid en ernstige ontwenningsverschijnselen na abrupt staken van het gebruik (Gal-

loway e.a. 1997; Gonzalez & Nutt 2005, McDonough e.a. 2004, Perez e.a. 2006). Ontwenningssverschijnselen kunnen al snel na het eerste gebruik van GHB optreden en bij frequent gebruik ernstig zijn. Het onthoudingssyndroom bestaat uit tremoren, verhoogde hartslag, angst, slapeloosheid, braken en, in meer ernstige gevallen, hallucinaties, wanen en een escalierend delirium dat – indien onbehandeld – levensbedreigend kan zijn (Dyer e.a. 2001; McDonough e.a. 2004; van Noorden e.a. 2009, 2010; Veerman e.a. 2010). Deze symptomen lijken sterk op de verschijnselen bij ontwenning van andere sedativa, zoals alcohol of barbituraten. In een steekproef onder GHB-gebruikers rapporteerde 21% ontwenningssklachten (Miotto e.a. 2001). Doordat de vaak ernstige ontwenningssverschijnselen snel na het laatste gebruik ontstaan, kunnen gebruikers zich gedwongen voelen om elke twee uur of zelfs vaker een dosis GHB te nemen (Snead & Gibson 2005).

De behandeling van een onthoudingssyndroom na het stoppen met intensief GHB-gebruik is nog niet systematisch onderzocht. De beschikbare literatuur beveelt aan om de patiënt te sederen met hoge doseringen benzodiazepines (McDonough e.a. 2004; Tarabar & Nelson 2004). Recente ervaringen in de verslavingszorg suggereren dat titratie met natriumoxybaat en vervolgens afbouwen mogelijk effectiever is dan de behandeling met benzodiazepines (de Jong e.a. 2012). Deze methode wordt momenteel verder onderzocht.

GHB-GEÏNDUCEERDE NEUROTOXICITEIT

De berichten uit de verslavingszorg in Nederland over cognitieve problemen bij het gebruik van GHB roept de vraag op of GHB neurotoxische eigenschappen heeft. Het is echter moeilijk te bepalen of deze cognitieve stoornissen het gevolg zijn van directe neurotoxische effecten op hersenweefsel of ontstaan door de coma's die veel gebruikers doormaken. Helaas zijn er slechts enkele studies uitgevoerd naar neurotoxische effecten van GHB.

Dierexperimentele studies

Hoge endogene concentraties van GHB verminderen de cognitieve functie van knaagdieren (Gibson e.a. 1998, 2003; Pearl e.a. 2009; Sgaravatti e.a. 2009). In verschillende dierstudies werd ook een afname van leervermogen en geheugen aangetoond na toediening van GHB (Kueh e.a. 2008; Pedraza e.a. 2009; Sircar e.a. 2008, 2010). Pedraza e.a. (2009) onderzochten bij ratten het effect van herhaalde toediening van GHB (10 en 100 mg per kg) op neurologische schade, werkgeheugen en ruimtelijke geheugen. Hun studie toonde aan dat toediening van een lage dosis van 10 mg/kg GHB gedurende 15 dagen neurologische stoornissen induceert en neuronale schade geeft in de prefrontale cortex en de hippocampus, het gebied van de hersenen dat primair betrokken is bij de neuronale verwerking van informatie en executieve functies. Het is van belang dat morfologische effecten vooral werden waargenomen in GHB-receptorrijke gebieden en niet in gebieden zonder GHB-receptoren (Pedraza e.a. 2009). Bovendien blokkeerde voorbehandeling met een GHB-receptorantagonist zowel de neurologische schade als de verstoring van het werkgeheugen, hetgeen suggereert dat de neurotoxische effecten door de GHB-receptor gemedieerd worden. Het was bovendien opmerkelijk dat het neurotoxische effect van de hogere dosering (100 mg/kg, gedurende 15 dagen) significant lager was dan het effect van de lagere GHB-dosis.

Onderzoek bij de mens

Meer dan de helft van de zware gebruikers rapporteerde ernstige geheugenproblemen: bij 13% trad dit op gedurende en bij 45% na het GHB-gebruik (Miotto e.a. 2001). In slechts enkele experimentele studies werden de cognitieve functies (inclusief het geheugen) van GHB-gebruikers onderzocht en al dan niet vergeleken met die van niet-gebruikende gezonde vrijwilligers (Carter e.a. 2009; Miotto e.a. 2001; Schwartz e.a. 2000; Varela e.a. 2004). De studies van Carter e.a. toonden stoornis-

sen aan in werkgeheugen en episodisch geheugen na acute toediening van GHB, zowel bij gebruikers met een verleden van drugsgebruik als bij gezonde vrijwilligers (Carter e.a. 2006, 2009). In de experimentele humane studies met het klinisch gebruik van natriumoxybaat werden alleen de acute effecten van GHB op de cognitieve functies onderzocht (Abanades e.a. 2006, 2007; Carter e.a. 2006, 2009). Systematische studies naar de blijvende effecten op cognitieve functies na langdurig recreatief GHB-gebruik bij (langdurig) abstinente proefpersonen zijn nog niet uitgevoerd.

GHB, ALGEHELE NARCOSE EN NEUROTOXICITEIT

GHB is een (obsoleet) narcosemiddel. Verschillende dierproeven wijzen erop dat een reeks door lachgas geïnduceerde algehele narcoses langetermijnschade geeft op cognitie en geheugen, terwijl dit bij andere algehele narcosemiddelen (bijv. propofol) niet het geval is (Jevtovic-Todorovic e.a. 2001; Perouansky & Hemmings 2009). De cognitieve functies van kinderen waren verslechterd na anesthesie met sevofluraan-lachgas (Millar e.a. 2006), terwijl andere onderzoekers geen cognitieve achteruitgang vonden na anesthesie met lachgas (Leung e.a. 2006). Bovendien induceren narcosemiddelen, met name bij nog niet volwassen knaagdieren, neurotoxische effecten zoals celdood, gedragsstoornissen, aantasting van leervermogen en geheugenstoornissen (Culley e.a. 2004; Fredriksson e.a. 2007; Loepke e.a. 2009; Satomoto e.a. 2009). Mogelijk zijn de cognitieve stoornissen middelspecifiek en vloeien ze niet voort uit de narcose per se.

Kenmerkend voor een GHB-vergiftiging is het kortstondige bewustzijnsverlies dat gepaard gaat met hypoventilatie, lichte hypothermie en bradycardie. Of dat bij het klinische gebruik van narcosemiddelen in dezelfde mate gebeurt, is echter niet duidelijk. Een eenduidig beeld bij het klinisch gebruik van narcosemiddelen op hypothermie en bradycardie kan niet worden gegeven. Een aantal GHB-gebruikers raakte meerdere keren

binnen een relatief korte periode in coma (Liechti e.a. 2006). Als zodanig leiden herhaalde GHB-geïnduceerde coma's meermaals tot een tijdelijke hypoxie. Met name de hippocampus is kwetsbaar voor hypoxie (Cervos-Navarro & Diemer 1991; Di e.a. 2008; Hossmann 1999; Morrell & Twigg 2006), zodat de neuronale defecten vooral in dit hersengebied worden verwacht. In theorie kunnen deze defecten leiden tot aantasting van het leervermogen en het geheugen (Fernandes e.a. 2008).

BEHANDELING VAN GHB-INTOXICATIES

Bij sommige SEH-patiënten met een GHB-vergiftiging treden hypotensie en zuurstoftekort in het brein op, zodat de aandacht primair gericht moet zijn op het ondersteunen en monitoren van de vitale functies: ademhaling, hartslag en bloeddruk. Bij ernstige respiratoire insufficiëntie is soms intubatie van de patiënt noodzakelijk. Een antidotum voor een GHB-coma is niet bekend. De patiënt herstelt in de regel weer snel, doordat GHB snel uit het lichaam geëlimineerd wordt.

ANDERE VERDOVENDE MIDDELEN

Ketamine GHB wordt regelmatig gebruikt door mensen die ook recreatief ketamine gebruiken. Ketamine is ook een narcosemiddel en heeft sterke sedatieve, hallucinogene en pijnstillende eigenschappen (Degenhardt & Dunn 2008; Kelly e.a. 2006). Er is groeiende consensus dat recreatief ketaminegebruik het werkgeheugen belemmert, hetgeen na beëindiging van het gebruik niet herstelt (Morgan & Curran 2006; Morgan & Sedensky 2011; Rowland 2005). Morgan e.a. (2010) toonden onlangs bij frequente ketaminegebruikers (gebruik van ten minste vier keer per week) aan dit gebruik samenging met een afname van het werkgeheugen, episodisch geheugen, executieve functies en psychologisch welbevinden. De ketaminegebruikers werden bij een follow-up een jaar later opnieuw getest (vóór de test had men minstens 24 uur geen drugs gebruikt; abstinente ketaminegebruikers waren minstens 1

maand 'drugsvrij'). Effecten op het geheugen bleken persistent (Morgan e.a. 2010). Uit dierexperimenteel onderzoek blijkt verder dat zowel GHB als ketamine in de hippocampus hyperpolarisatie en neuronale inhibitie veroorzaakt. Deze zouden kunnen samenhangen met de aantasting van de cognitieve functies, inclusief het geheugen (Berton e.a. 1999; Kamiyama e.a. 2011).

Alcohol De sedatieve en euforische effecten van GHB zijn vergelijkbaar met die van alcohol (Miotto e.a. 2001). Wat betreft de etiologie van neurocognitieve defecten, met inbegrip van geheugenstoornissen, is er een verschil tussen acuut overmatig en chronisch alcoholgebruik. Chronisch alcoholmisbruik valt veelal samen met thiaminedeficiëntie en algemene ondervoeding en dat kan leiden tot wernicke-encefalopathie en het syndroom van Korsakoff. Bij binge-drinken, dat veel voorkomt bij jongeren, gaat het in de regel om zwaar drinken in een korte tijd, gevolgd door een periode van onthouding. Blootstelling aan een matige of hoge dosis alcohol, zoals een nacht lang zwaar drinken, onderdrukt of verstoort de activiteit in de hippocampus, waardoor het vermogen om nieuwe herinneringen te verwerven en op te slaan vermindert (White 2003, 2004). Hoewel gedegen studies ontbreken, geven verschillende studies bij adolescenten en jongvolwassenen aan dat frequent bingedrinken ernstige geheugenproblemen geeft op korte en lange termijn (bijvoorbeeld Heffernan & Bartholomew 2006; Howland e.a. 2010; Tapert e.a. 2001).

DISCUSSIE

GHB is de laatste jaren onder gebruikers van recreatieve drugs steeds populairder geworden. Intoxicaties met GHB komen frequent voor en leiden vaak tot kortdurend bewustzijnsverlies (coma's). Het chronische gebruik van GHB zou bij de gebruiker een blijvende afname van de cognitieve vaardigheden kunnen veroorzaken. Dierexperimenteel onderzoek geeft aan dat GHB kan leiden tot neurotoxiciteit. Echter, hoewel bij chro-


nische GHB-gebruikers ernstige geheugenproblemen zijn gemeld (Miotto e.a. 2001), is vooralsnog onduidelijk of deze het gevolg zijn van gebruik van GHB zelf of van de door GHB geïnduceerde coma's. Ondanks de waargenomen acute effecten van GHB en de overeenkomsten met die van alcohol en ketamine, zoals voorbijgaande amnesie en omkeerbaar coma, is er nog geen systematisch onderzoek gedaan naar de langetermijneffecten van GHB op het cognitief functioneren. Recent is duidelijk geworden dat het verslavingspotentieel van GHB aanzienlijk is en dat ontwenning tot ernstige schade kan leiden.

CONCLUSIE

In verschillende landen, waaronder Nederland, lijkt met de toename in het gebruik van GHB ook het aantal incidenten ten gevolge van risicovol GHB-gebruik met frequente overdosering toe te nemen. Daarnaast neemt het aantal patiënten met een GHB-verslaving gestaag toe. Wij bepleiten daarom studies bij GHB-gebruikers naar de mogelijke neurotoxische schade op lange termijn, middels bijvoorbeeld de bestudering van blijvende effecten op cognitie en geheugen na langdurige abstinentie. GHB-gebruikers die herhaald onder invloed van GHB in coma raken, vormen een bijzondere risicogroep. Daarom is ook onderzoek naar effectieve behandeling van GHB-verslaving en GHB-neurotoxiciteit nodig. Dit geldt temeer doordat veel gebruikers GHB als een veilige drug zonder bijwerkingen beschouwen.

NOOT

¹ Dit is een sterk ingekorte en bewerkte versie van een artikel van J.G.C. van Amsterdam, T.M. Brunt, M.T. McMaster, R.J. Niesink met als titel 'Possible long-term effects of γ -hydroxybutyric acid (GHB) due to neurotoxicity and overdose' (*Neurosci Biobehav Rev* 2012; 36: 1217-27).

 Het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) verleende financiële steun voor het beschreven onderzoek.

LITERATUUR

- Abanades S, Farre M, Barral D, Torrens M, Closas N, Langohr K, e.a. Relative abuse liability of gamma-hydroxybutyric acid, flunitrazepam, and ethanol in club drug users. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 625-38.
- Abanades S, Farre M, Segura M, Pichini S, Barral D, Pacifici R, e.a. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) in humans: pharmacodynamics and pharmacokinetics. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1074: 559-76.
- Berton F, Brancucci A, Beghé F, Cammalleri M, Demuro A, Francesconi W e.a. Gamma-hydroxybutyrate inhibits excitatory postsynaptic potentials in rat hippocampal slices. *Eur J Pharmacol* 1999; 380: 109-16.
- Black J, Pardi D, Hornfeldt CS, Inhaber N. The nightly administration of sodium oxybate results in significant reduction in the nocturnal sleep disruption of patients with narcolepsy. *Sleep Med* 2009; 10: 829-35.
- Caputo F, Vignoli T, Maremmanni I, Bernardi M, Zoli G. Gamma hydroxybutyric acid (GHB) for the treatment of alcohol dependence: a review. *Int J Environ Res Public Health* 2009; 6: 1917-29.
- Carter LP, Griffiths RR, Mintzer MZ. Cognitive, psychomotor, and subjective effects of sodium oxybate and triazolam in healthy volunteers. *Psychopharmacol (Berl)* 2009; 206: 141-54.
- Carter LP, Koek W, France ChP. Lack of effects of GHB precursors GBL and 1,4-BD following i.c.v. administration in rats. *Eur J Neurosci* 2006; 24: 2595-600.
- Cervos-Navarro J, Diemer NH. Selective vulnerability in brain hypoxia. *Crit Rev Neurobiol* 1991; 6: 149-82.
- Culley DJ, Baxter MG, Yukhananov R, Crosby G. Long-term impairment of acquisition of a spatial memory task following isoflurane-nitrous oxide anesthesia in rats. *Anesthesiol* 2004; 100: 309-14.
- Degenhardt L, Darke S, Dillon P. GHB use among Australians: characteristics, use patterns and associated harm. *Drug Alcohol Depend* 2002; 67: 89-94.
- Degenhardt L, Dunn M. The epidemiology of GHB and ketamine use in an Australian household survey. *Int J Drug Policy* 2008; 19: 311-6.
- Devlin RJ, Henry JA. Clinical review: Major consequences of illicit drug consumption. *Crit Care* 2008; 12: 202.
- Di PM, Caltagirone C, Fadda L, Sabatini U, Serra L, Carlesimo GA. Hippocampal atrophy is the critical brain change in patients with hypoxic amnesia. *Hippocampus* 2008; 18: 719-28.
- Dietze PM, Cvetkovski S, Barratt MJ, Clemens S. Patterns and incidence of gamma-hydroxybutyrate (GHB)-related ambulance attendances in Melbourne, Victoria. *Med J Aust* 2008; 188: 709-11.
- Dyer JE, Roth B, Hyma BA. Gamma-hydroxybutyrate withdrawal syndrome. *Ann Emerg Med* 2001; 37: 147-53.
- Felmlee MA, Wang Q, Cui D, Roiko SA, Morris ME. Mechanistic toxicokinetic model for gamma-hydroxybutyric acid: inhibition of active renal reabsorption as a potential therapeutic strategy. *AAPS J* 2010; 12: 407-16.
- Fernandes JS, Mori MA, Ekuni R, Oliveira RM, Milani H. Long-term treatment with fish oil prevents memory impairments but not hippocampal damage in rats subjected to transient, global cerebral ischemia. *Nutr Res* 2008; 28: 798-808.
- Fredriksson A, Ponten E, Gordh T, Eriksson P. Neonatal exposure to a combination of N-methyl-D-aspartate and gamma-aminobutyric acid type A receptor anesthetic agents potentiates apoptotic neurodegeneration and persistent behavioral deficits. *Anesthesiol* 2007; 107: 427-36.
- Galloway GP, Frederick SL, Staggers FE, Gonzales M, Stalcup SA, Smith DE. GHB: an emerging drug of abuse that causes physical dependence. *Addiction* 1997; 92: 89-96.
- Gibson KM, Gupta M, Pearl PL, Tuchman M, Vezina LG, Snead OC III e.a. Significant behavioral disturbances in succinic semialdehyde dehydrogenase (SSADH) deficiency (gamma-hydroxybutyric aciduria). *Biol Psychiatry* 2003; 54: 763-8.
- Gibson KM, Hoffmann GF, Hodson AK, Bottiglieri T, Jakobs C. 4-Hydroxybutyric acid and the clinical phenotype of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency, an inborn error of GABA metabolism. *Neuropediatrics* 1998; 29: 14-22.
- Gonzalez A, Nutt DJ. Gamma hydroxy butyrate abuse and dependency. *J Psychopharmacol* 2005; 19: 195-204.
- Heffernan TM, Bartholomew J. Does excessive alcohol use in teenagers affect their everyday prospective memory? *J Adolesc Health* 2006; 39: 138-40.
- Hossmann, KA. The hypoxic brain. Insights from ischemia research. *Adv Exp Med Biol* 1999; 474: 155-69.
- Howland J, Rohsenow DJ, Greece JA, Littlefield CA, Almeida A, Heeren T, e.a. The effects of binge drinking on college students' next-day academic test-taking performance and mood state. *Addiction* 2010; 105: 655-65.
- Jevtovic-Todorovic V, Wozniak DF, Benshoff ND, Olney JW. A comparative evaluation of the neurotoxic properties of ketamine and nitrous oxide. *Brain Res* 2001; 895: 264-7.
- Jong CAJ de, Kamal R, Dijkstra BAG, de Haan HA. Gamma-hydroxybutyrate detoxification by titration and tapering. *Eur Addict Res* 2012; 18: 40-5.

- Kamiyama H, Matsumoto M, Otani S, Kimura SI, Shimamura KI, Ishikawa S, e.a. Mechanisms underlying ketamine-induced synaptic depression in rat hippocampus-medial prefrontal cortex pathway. *Neuroscience* 2011; 177: 159-69.
- Kelly BC, Parsons JT, Wells BE. Prevalence and predictors of club drug use among club-going young adults in New York city. *J Urban Health* 2006; 83: 884-95.
- Kim SY, Anderson IB, Dyer JE, Barker JC, Blanc PD. High-risk behaviors and hospitalizations among gamma hydroxybutyrate (GHB) users. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2007; 33: 429-38.
- Knudsen K, Jonsson U, Abrahamsson J. Twenty-three deaths with gamma-hydroxybutyrate overdose in western Sweden between 2000 and 2007. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54: 987-92.
- Krul J, Girbes ARJ. Gamma-hydroxybutyrate: Experience of 9 years of gamma-hydroxybutyrate (GHB)-related incidents during rave parties in The Netherlands. *Clin Toxicol* 2011; 49: 311-5.
- Kueh D, Iwamoto K, Poling A, Baker LE. Effects of gamma-hydroxybutyrate (GHB) and its metabolic precursors on delayed-matching-to-position performance in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2008; 89: 179-87.
- Laar M van, Cruts AA, van Ooyen-Houben MM, Meyr RF, Croes E, Brunt T, e.a. Netherlands national drug monitor; NDM annual report 2010. Utrecht: Trimbos-instituut; 2011.
- Leung JM, Sands LP, Vaurio LE, Wang Y. Nitrous oxide does not change the incidence of postoperative delirium or cognitive decline in elderly surgical patients. *Br J Anaesth* 2006; 96: 754-60.
- Liechti ME, Kunz I, Greminger P, Speich R, Kupferschmidt H. Clinical features of gamma-hydroxybutyrate and gamma-butyrolactone toxicity and concomitant drug and alcohol use. *Drug Alcohol Dep* 2006; 81: 323-6.
- Loepke AW, Istaphanous GK, McAuliffe JJ III, Miles L, Hughes EA, McCann JC, e.a. The effects of neonatal isoflurane exposure in mice on brain cell viability, adult behavior, learning, and memory. *Anesth Analg* 2009; 108: 90-104.
- McDonough M, Kennedy N, Glasper A, Bearn J. Clinical features and management of gamma-hydroxybutyrate (GHB) withdrawal: a review. *Drug Alcohol Depend* 2004; 75: 3-9.
- Millar K, Asbury AJ, Bowman AW, Hosey MT, Musiello T, Welbury RR. The effects of brief sevoflurane-nitrous oxide anaesthesia upon children's postoperative cognition and behaviour. *Anaesthesia* 2006; 61: 541-7.
- Miotto K, Darakjian J, Basch J, Murray S, Zogg J, Rawson R. Gamma-hydroxybutyric acid: Patterns of use, effects and withdrawal. *Am J Addict* 2001; 10: 232-41.
- Morgan CJA, Curran HV. Acute and chronic effects of ketamine upon human memory: a review. *Psychopharmacol (Berl)* 2006; 188: 408-24.
- Morgan CJA, Muetzelfeldt L, Curran HV. Consequences of chronic ketamine self-administration upon neurocognitive function and psychological wellbeing: a 1-year longitudinal study. *Addiction* 2010; 105: 121-33.
- Morgan PG, Sedensky M. A new phase in anesthetic-induced neurotoxicity research. *Anesthesiol* 2011; 114: 10-1.
- Morrell MJ, Twigg G. Neural consequences of sleep disordered breathing: the role of intermittent hypoxia. *Adv Exp Med Biol* 2006; 588: 75-88.
- Munir VL, Hutton JE, Harney JP, Buykx P, Weiland TJ, Dent AW. Gamma-hydroxybutyrate: a 30 month emergency department review. *Emerg Med Australas* 2008; 20: 521-30.
- Nijman S. Ongevallen waar alcohol of drugs bij betrokken zijn. Amsterdam: Stichting Consument en Veiligheid. 2011.
- Noorden MS van, van Dongen LC, Zitman FG, Vergouwen TA. Gamma-hydroxybutyrate withdrawal syndrome: dangerous but not well-known. *Gen Hosp Psychiat* 2009; 31: 394-6.
- Noorden MS van, Kamal R, de Jong CA, Vergouwen AC, Zitman FG. GHB -afhankelijkheid en -onthoudingssyndroom. Diagnostiek en behandeling. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010; 154: A1286.
- Ouwehand AW, Wisselink DJKWG, van Delden EB, Mol A. Kerncijfers verslavingszorg. National Information System on Alcohol and Drugs (LADIS), Stichting Informatie Voorziening Zorg (IVZ); 2011. <http://www.sivz.nl/ivz-verslavingszorg/127-kerncijfers-verslavingszorg-2010>.
- Pearl PL, Shamim S, Theodore WH, Gibson KM, Forester K, Combs SE, e.a. Polysomnographic abnormalities in succinic semialdehyde dehydrogenase (SSADH) deficiency. *Sleep* 2009; 32: 1645-8.
- Pedraza C, García FB, Navarro JF. Neurotoxic effects induced by gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in male rats. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12: 1165-77.
- Perez E, Chu J, Bania T. Seven days of gamma-hydroxybutyrate (GHB) use produces severe withdrawal. *Ann Emerg Med* 2006; 48: 219-20.
- Perouansky M, Hemmings HC Jr. Neurotoxicity of general anesthetics: cause for concern? *Anesthesiol* 2009; 111: 1365-71.
- Rowland LM. Subanesthetic ketamine: how it alters physiology and behavior in humans. *Aviat Space Environ Med* 2005; 76: C52-C58.

- Sassenbroeck DK Van, De Neve N, De Paepe P, Belpaire FM, Verstraete AG, Calle PA, e.a. Abrupt awakening phenomenon associated with gamma-hydroxybutyrate use: a case series. *Clin Toxicol* 2007; 45: 533-8.
- Satomoto M, Satoh Y, Terui K, Miyao H, Takishima K, Ito M, e.a. Neonatal exposure to sevoflurane induces abnormal social behaviors and deficits in fear conditioning in mice. *Anesthesiol* 2009; 110: 628-37.
- Schwartz RH, Milteer R, LeBeau MA. Drug-facilitated sexual assault ('date rape'). *South Med J* 2000; 93: 558-61.
- Sgaravatti AM, Magnusson AS, Oliveira AS, Mescka CP. Effects of 1,4-butanediol administration on oxidative stress in rat brain: study of the neurotoxicity of gamma-hydroxybutyric acid in vivo. *Metab Brain Dis* 2009; 24: 271-82.
- Sircar R, Basak A, Sircar D. Gamma-hydroxybutyric acid-induced cognitive deficits in the female adolescent rat. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1139: 386-9.
- Sircar R, Basak A, Sircar D, Wu LC. Effects of gamma-hydroxybutyric acid on spatial learning and memory in adolescent and adult female rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2010; 96: 187-93.
- Snead OC, Gibson KM. Gamma-hydroxybutyric acid. *N Engl J Med* 2005; 352: 2721-32.
- Sumnall HR, Woolfall K, Edwards S, Cole JC, Beynon CM. Use, function, and subjective experiences of gamma-hydroxybutyrate (GHB). *Drug Alcohol Depend* 2008; 92: 286-90.
- Tapert SF, Brown GG, Kindermann SS, Cheung EH, Frank LR, Brown SA. fMRI measurement of brain dysfunction in alcohol-dependent young women. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 236-45.
- Tarabar AF, Nelson LS. The gamma-hydroxybutyrate withdrawal syndrome. *Toxicol Rev* 2004; 23: 45-9.
- Varela M, Nogue S, Oros M, Miro O. Gamma hydroxybutyrate use for sexual assault. *Emerg Med J* 2004; 21: 255-6.
- Veerman SRT, Dijkstra HN, Liefing-Kluft I. Levensbedreigende onthoudingsverschijnselen door gammahydroxyboterzuur. *Tijdschr Psychiatrie* 2010; 52: 411-6.
- White AM. What happened? Alcohol, memory blackouts, and the brain. *Alcohol Res Health* 2003; 27: 186-96.
<http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh27-2/186-196.pdf>
- Zvosec DL, Smith S, Porrata T, Strobl A, Dyer JE. Case series of 226 gamma-hydroxybutyrate-associated deaths: lethal toxicity and trauma. *Am J Emerg Med* 2011; 29: 319-32.

AUTEURS

JAN VAN AMSTERDAM, farmacoloog, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven.

TIBOR BRUNT, medisch bioloog, DIMS en Trimbos-instituut, Utrecht.

MINNI MCMASTER, student medische biologie, Vrije Universiteit, Amsterdam.

RAYMOND NIESINK, medisch bioloog, coördinator DIMS, tevens: Trimbos-instituut, Utrecht.

MARTIJN VAN NOORDEN, psychiater, afd. Psychiatrie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

WIM VAN DEN BRINK, arts, epidemioloog en hoogleraar Psychiatrie en Verslaving, afd. Psychiatrie, Academisch Medisch Centrum van de Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA), en directeur, Amsterdams Instituut voor Verslavingsonderzoek (AIAR).

Correspondentieadres: dr. Jan van Amsterdam, RIVM, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven.

E-mail: jan.van.amsterdam@rivm.nl

Geen strijdige belangen meegeedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 7-5-2012.

SUMMARY

Cognitive impairment due to intensive use and overdoses of gammahydroxybutyric acid (GHB) – J.G.C. van Amsterdam, T.M. Brunt, M.T.B. McMaster, R. Niesink, M.S. van Noorden, W. van den Brink –

BACKGROUND In several countries, including the Netherlands, the use of GHB seems to be increasing. Many recreational users of GHB consider the drug to be harmless and to have no serious side effects. In recent years the number of patients with GHB addiction has been increasing steadily.

AIM To draw attention to the possible development of neurotoxicity due to chronic and intensive use of GHB.

METHOD We reviewed the literature using PubMed.

RESULTS Several studies point to an increase in the number of incidents arising from the risky use of GHB or from a GHB overdose. Other drugs, such as ketamine and alcohol, are known to cause neurotoxicity, leading to cognitive impairment. As outlined in this review article, GHB, alcohol and ketamine show clear similarities in their mechanism of action. This suggests that GHB might have almost the same neurotoxic effects as ketamine and alcohol. An overdose of GHB, just like binge-drinking and a high dose of ketamine, may lead to a coma that probably harms the brain, particularly if comas occur repeatedly.

conclusion The risk of neurotoxicity is likely to increase with chronic, intensive use of GHB, which is a feature of GHB-addiction. We therefore advocate research into the possible toxic effects of GHB in the long term, involving, for instance, the study of lasting effects on the cognitive functions of GHB users and former users.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 54(2012)12, 1001-1010]

KEY WORDS cognition, gamma-hydroxybutyric acid, GHB, memory, neurotoxicity, party drugs, recreational drugs