

Blijvende neuropsychologische stoornissen en structurele en functionele hersenafwijkingen na langdurig cannabisgebruik

M.R. WEEDA, B.D. PETERS, L. DE HAAN, D.H. LINSZEN

ACHTERGROND In de discussie over het beleid ten aanzien van cannabisgebruik is de vraag relevant of eventuele schadelijke effecten van cannabis reversibel zijn.

DOEL Het geven van een literatuuroverzicht van onderzoeken naar blijvende neuropsychologische stoornissen en structurele en functionele hersenafwijkingen als mogelijk gevolg van langdurig cannabisgebruik.

METHODE Met Medline (januari 1966- december 2003) en EMBASE (januari 1988- december 2003) werden met de zoekwoorden 'cannabis', 'marijuana', 'neuropsychological tests', 'cognition', 'CT-scan', 'MRI', 'PET', 'SPECT' en 'brain' 29 onderzoeken gevonden. Alleen neuropsychologische en functionele beeldvormende onderzoeken met een abstinentieperiode van minimaal 98 uur werden geselecteerd.

RESULTATEN Op basis van zes onderzoeken kan geconcludeerd worden dat er vooralsnog onvoldoende bewijs is voor of tegen het optreden van blijvende stoornissen door langdurig cannabisgebruik. Mogelijk heeft cannabisgebruik in de vroege adolescentie blijvend effect op cognitief functioneren en de hersenstructuur. Aanwezigheid van cognitieve en cerebrale afwijkingen voorafgaand aan cannabisgebruik en subacute effecten van cannabis konden niet uitgesloten worden.

CONCLUSIE Blijvend effecten van cannabisgebruik zijn onvoldoende onderzocht. Toekomstig onderzoek moet zich vooral richten op het effect van cannabisgebruik gedurende de vroege adolescentie. Longitudinale onderzoeken met neuropsychologische en beeldvormende metingen voorafgaand aan cannabisgebruik kunnen meer duidelijkheid verschaffen. De abstinentieperiode in deze onderzoeken moet minimaal zeven weken zijn.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)3, 185-193]

TREFWOORDEN adolescentie, cannabis, cognitie, hersenen

Voor een adequate discussie over het te voeren beleid ten aanzien van recreatief en medicinaal cannabisgebruik, is kennis over de lichamelijke, psychische, cognitieve en cerebrale effecten van cannabisgebruik noodzakelijk. Een relevante vraag hierbij is of eventuele negatieve effecten reversibel zijn.

In dit artikel zal een overzicht worden gegeven van onderzoeken naar de mogelijke blijvende cognitieve en cerebrale effecten van langdurig cannabisgebruik. Neuropsychologisch onderzoek kan inzicht verschaffen in blijvende cognitieve effecten, en beeldvormend hersenonderzoek in blijvende cerebrale effecten van langdurig cannabisgebruik.

Met CT en MRI kan de structuur van de hersenen afgebeeld worden. Met de technieken SPECT (*single photon emission computed tomography*) en PET (*positron emission tomography*) kan de activiteit van hersengebieden gemeten worden: veranderingen in bloeddorstrooming en metabolisme worden gemeten na toediening van radioactieve contrastmiddelen.

Aan dit onderzoek kleven enkele belangrijke methodologische problemen. Bij onderzoek naar blijvende neuropsychologische stoornissen en functionele hersenafwijkingen ten gevolge van cannabisgebruik moet de abstinenteduur van cannabis lang genoeg zijn. De actieve metabolieten van cannabis hebben een eliminatiehalfwaardetijd van 72-98 uur bij chronische gebruikers (Johansson e.a. 1989; Johansson & Halldin 1989). Na weken en zelfs na maanden abstinentie worden nog cannabismetabolieten in de urine van chronische gebruikers gevonden (Ellis e.a. 1985). In het verleden zijn veel onderzoeken uitgevoerd met een abstinentieperiode van 24 uur of korter. De daarin waargenomen cognitieve effecten moeten dus als acute en niet als chronische effecten worden beschouwd. Daarnaast kunnen ze het gevolg zijn van de abstinentie na chronisch gebruik en moeten ze misschien geïnterpreteerd worden als onthoudingsverschijnselen (Haney e.a. 1999). In dit literatuuroverzicht is de maximale eliminatiehalfwaardetijd bij chronische cannabisgebruikers, 98 uur, gehanteerd als minimale abstinenteduur bij de selectie van onderzoeken. Reden hiervoor is dat de eliminatiehalfwaardetijd een replicerbaar gegeven is, terwijl de gegevens ten aanzien van de duur van aanwezigheid van metabolieten in de urine in de literatuur erg uiteenlopen en de betekenis daarvan minder duidelijk is.

Bij onderzoek naar blijvende neuropsychologische stoornissen en functionele en tevens structurele hersenafwijkingen is er nog een ander methodologisch probleem. Bij het vergelijken van testresultaten van langdurige cannabisgebruikers met die van matige of niet-gebruikers kunnen namelijk andere eigenschappen van chronische cannabisgebruikers van invloed zijn op de resultaten.

Hierbij kan worden gedacht aan: verschillen in neuropsychologisch en intellectueel functioneren voorafgaand aan het cannabisgebruik, polydruggebruik, verschillen in opleiding, inkomen, levensstijl en in toegang tot medische zorg (Block & Ghoneim 1993; Pope e.a. 1995; Wert & Raulin 1986). Bovendien moeten neuropsychologische effecten en hersenafwijkingen ten gevolge van cannabisgebruik worden onderscheiden van feitelijk psychiatrische stoornissen, al dan niet geïnduceerd of verergerd door het cannabisgebruik (Pope e.a. 1995).

In dit artikel wordt een overzicht gegeven van resultaten van onderzoeken naar de blijvende neuropsychologische stoornissen, en de structurele en functionele hersenafwijkingen als gevolg van langdurig cannabisgebruik.

METHODE

De artikelen zijn verzameld met Medline (periode januari 1966- december 2003) en EMBASE (periode januari 1988- december 2003) met de zoekwoorden 'cannabis', 'marijuana', 'neuropsychological tests', 'cognition', 'CT-scan', 'MRI', 'PET', 'SPECT' en 'brain'. Er werden 29 onderzoeken gevonden. Alle beeldvormende onderzoeken naar de hersenstructuur werden geselecteerd. Uit de neuropsychologische onderzoeken en uit de functionele beeldvormende hersenonderzoeken werden alleen onderzoeken met een abstinentieperiode langer dan 98 uur geselecteerd.

RESULTATEN

Van de 29 gevonden publicaties voldeden 4 neuropsychologische onderzoeken en 1 functioneel beeldvormend onderzoek aan het selectie criterium van minimaal 98 uur abstinentie. Vijf beeldvormende onderzoeken naar het effect van cannabis op de hersenstructuur werden gevonden.

Neuropsychologische en cognitieve effecten Schwartz e.a. (1989) vergeleken 10 cannabisge-

bruikers (gemiddeld 16 jaar oud), gerekruteerd uit een drugsmisbruikbehandelprogramma, met 17 controlepersonen (gemiddeld 15,3 jaar oud). De controlegroep bestond uit 8 gebruikers van andere drugs, gerekruteerd uit hetzelfde behandelprogramma, en 9 personen die nooit drugs gebruikt hadden. De gebruikers hadden gemiddeld 18 gram cannabis (ca. 35 joints) per week gebruikt gedurende gemiddeld 7,6 aaneengesloten maanden; gebruikers van andere drugs hadden minder dan 35 maal in hun leven cannabis gebruikt, en waren niet afhankelijk van andere drugs; niet-gebruikers hadden nooit cannabis of andere drugs gebruikt. De gebruikers waren gematcht met controlepersonen wat betreft leeftijd, geslacht, intelligentie, socio-economische status, woonomgeving en opleiding van de ouders. Deze variabelen waren tevens covariaten in de statistische analyse. Exclusie vond plaats bij reeds bestaande leerproblemen, alcoholmisbruik of phencyclidinemisbruik (*Angel Dust*), een voorgeschiedenis van epileptische insulden of een hersenschudding, huidige psychose of psychose in de voorgeschiedenis. Er werd een abstinentieperiode van 6 weken, prospectief en gecontroleerd (urine), aangehouden. Er werden 7 neuropsychologische tests (aandacht, uitvoerende functies, verbaal leren en geheugen, visueel-ruimtelijk leren en geheugen) afgenomen, na 2 dagen en na 6 weken abstinentie. Na 6 weken abstinentie scoorden de gebruikers significant slechter dan de controlepersonen op visueel-ruimtelijk geheugen en verbaal geheugen. Ten opzichte van dag 2 waren de scores van cannabisgebruikers op de visueel-ruimtelijke testonderdelen verbeterd. De gemiddelde testcores, standaarddeviaties, en effectgroottes werden niet vermeld.

In een ander onderzoek (Pope e.a. 2001) werden 63 gebruikers (gemiddelde leeftijd 36 jaar), 45 vroegere gebruikers (gemiddelde leeftijd 41 jaar) en 72 controlepersonen (gemiddelde leeftijd 39,5 jaar) gerekruteerd uit de algemene bevolking. Gebruikers hadden in hun leven minimaal 5.000 keer cannabis gebruikt, en gebruikten tot aanvang van het onderzoek ten minste 7 keer per week canna-

bis; vroegere gebruikers hadden minimaal 5.000 keer cannabis gebruikt, maar niet meer dan 12 keer in de laatste 3 maanden; controlepersonen hadden minimaal 1 en maximaal 50 keer cannabis gebruikt, en niet meer dan 1 keer in het laatste jaar. Huidige en vroegere gebruikers waren gematcht met controlepersonen wat betreft leeftijd, geslacht, etniciteit, socio-economische status van de ouders, middelenmisbruik en psychiatrische stoornissen bij eerstegraads familieleden. Het verbaal IQ op dag 0 en de bovenstaande variabelen waren covariaten in de analyse. De verbale intelligentie op dag 0 was de maat voor het 'basale intelligentieniveau', dat onaangetast zou blijven door potentieel beschadigende effecten op het brein en dus ook niet of nauwelijks zou verslechteren door voortgaand cannabisgebruik. Exclusie vond plaats bij meer dan 100 keer harddruggebruik, alcoholmisbruik/afhankelijkheid, een psychiatrische stoornis, of een somatische aandoening met eventuele cognitieve effecten. De abstinentieperiode was prospectief 4 weken, gecontroleerd (urine). Op dag 7 en na 4 weken werden aandacht, verbaal leren en geheugen, en visueel-ruimtelijk geheugen gemeten; tevens werden na 4 weken uitvoerende functies gemeten. Het verbale IQ op dag 0 was bij huidige gebruikers significant lager dan bij controlepersonen: 106 versus 115 (effectgrootte 0,59). Op dag 7 hadden de huidige gebruikers een verminderd verbaal geheugen ten opzichte van controlepersonen (met en zonder correctie voor het verbale IQ) en na 4 weken bleef 1 subtest hiervan significant verminderd (effectgrootte 0,49; zonder correctie voor het verbale IQ).

Het verbale geheugen na 4 weken abstinentie bleek niet gerelateerd aan het aantal keren dat de proefpersonen cannabis hadden gebruikt in hun leven, terwijl de concentratie van δ -9-tertrahydrocannabinol (δ -9THC, het psychoactieve bestanddeel van cannabis) in de urine op dag 0 wel gerelateerd bleek.

Fried e.a. (2002) onderzochten 9 vroegere gebruikers en 37 niet-gebruikers; alle proefpersonen waren tussen de 17 en 20 jaar oud, en werden gerekruteerd uit de *Ottawa Prenatal Prospective Study*.

De vroegere gebruikers hadden ooit regelmatig (gedefinieerd als minimaal 1 keer per week) cannabis gebruikt, maar niet in de laatste 3 maanden; de niet-gebruikers hadden nooit regelmatig cannabis gebruikt, en geen cannabis gebruikt in de afgelopen 2 weken. Er werd gematcht op leeftijd, geslacht, inkomen van het gezin, alcoholgebruik, harddruggebruik (geen) en het IQ dat was gemeten tussen het 9de en 12de levensjaar. Indien een variabele gerelateerd was aan de uitkomstmaat dan was deze ook covariaat in de statistische analyse. De abstinentieperiode was retrospectief vastgesteld door middel van zelfrapportage en urine-tests vóór de testafname. Bij de proefpersonen werd het IQ nogmaals gemeten. Uitkomstmaat was het verschil tussen IQ-score in de kindertijd (9de-12de jaar) en dat in de adolescentie (17de-20ste jaar). De vroegere gebruikers verschilden niet significant in verandering van IQ-score van de niet-gebruikers (2,6 vs. 3,5; de standaarddeviaties en effectgroottes werden niet vermeld).

Pope e.a. (2003) hebben nog een onderzoek gedaan met dezelfde proefpersonen als in hun eerdere onderzoek (Pope e.a. 2001; zie hiervoor), aangevuld met 29 vrouwelijke proefpersonen. De groepen gebruikers en vroegere gebruikers werden verdeeld in 69 personen die vóór hun 17de waren begonnen met cannabisgebruik (gemiddelde leeftijd 36 jaar), en 53 personen die na hun 17de waren begonnen met cannabisgebruik (gemiddelde leeftijd 44 jaar); er waren 87 controlepersonen (gemiddelde leeftijd 40 jaar). Het cannabisgebruik van gebruikers, vroegere gebruikers en niet-gebruikers werd gedefinieerd als in het onderzoek van 2001. De groepen werden gematcht op geslacht, etniciteit, socio-economische status van de ouders, psychiatrische stoornissen bij eerstegraads familieleden en aantal keren cannabisgebruik. De leeftijd van eerste cannabisgebruik, het verbale IQ (gemeten op dag 0), het middelenmisbruik bij eerstegraads familieleden, en de bovenstaande variabelen werden ook covariaten in de analyse. De exclusiecriteria waren gelijk aan die in het onderzoek uit 2001. De abstinentieperiode was prospectief 4 weken, gecontroleerd (urine). Het verbale IQ op

dag 0 was bij de groep die met cannabisgebruik was gestart voor hun 17de significant lager dan bij de controlegroep: 104 versus 118 (effectgrootte 1,0); en ook significant lager dan bij de late gebruikers: 104 versus 116 (effectgrootte 0,74). Na 4 weken werden aandacht, verbaal en visueel-ruimtelijk geheugen en uitvoerende functies getest. De proefpersonen (gebruikers en vroegere gebruikers) die na hun 17de waren begonnen met cannabisgebruik, verschilden na 4 weken niet significant van de controlepersonen. De proefpersonen (gebruikers en vroegere gebruikers), die voor hun 17de waren begonnen met cannabisgebruik, scoorden na 4 weken significant lager op de testen van verbaal geheugen dan de controlepersonen (zonder correctie voor het verbale IQ, effectgroottes 0,41-0,47).

Structurele en functionele hersenafwijkingen In geen enkel onderzoek met CT werden bij langdurige cannabisgebruikers afwijkingen in de hersenstructuur gevonden (Co e.a. 1977; Hannerz & Hindmarsh 1983; Kuehnle e.a. 1977).

Block e.a. (2000) onderzochten met MRI de hersenstructuur van 18 jongvolwassenen die frequent cannabis gebruikten en 13 niet-gebruikende controlepersonen (gerekruteerd door middel van advertenties op de universiteit en in lokale kranten). Gebruikers gebruikten minstens 7 maal per week gedurende ten minste 2 jaar; niet-gebruikers hadden in hun leven minder dan 2 keer cannabis gebruikt. De subjecten waren gematcht op leeftijd, geslacht, lengte en gewicht, en intelligentie (gemeten op 10-jarige leeftijd). Van de cannabisgebruikers had niemand meer dan 99 keer harddrugs gebruikt, en geen van de controlepersonen had ooit harddrugs gebruikt. Overige exclusiecriteria waren een organische hersenziekte, schizofrenie, een bipolaire stoornis en huidige depressie. In dit onderzoek werd speciale aandacht geschonken aan de hippocampus, een gebied in het brein met een van de hoogste dichtheden van cannabisreceptoren (Herkenham e.a. 1990). Er werden geen verschillen gevonden tussen gebruikers en controlepersonen in globale hersenvolumes

(totale cerebrale grijzestofvolume, cerebrale witte stofvolume, intracraanieel volume; effectgroottes respectievelijk 0,23; 0,32; en 0,20), of volumes van de verschillende breinregio's, waaronder de hippocampus (effectgroottes 0-2). De volumes van de ventrikels waren zelfs kleiner bij de cannabisgebruikers dan bij de controlepersonen (effectgrootte 5).

Met behulp van MRI en PET is onderzocht of de leeftijd waarop het cannabisgebruik aanvangt invloed heeft op hersenmorfologie en hersenfunctie (Wilson e.a. 2000). Hiervoor werden 32 mannen en 25 vrouwen (gemiddelde leeftijd 29,8 jaar, allen cannabisgebruikers) gerekruteerd door middel van lokale advertenties. Zij werden verdeeld in 2 groepen: de vroege starters (< 17de jaar; n = 32) en de late starters (\geq 17de jaar; n = 25). Zij hadden gemiddeld 15 respectievelijk 14 jaar cannabis gebruikt, met gemiddeld 189 respectievelijk 181 joints per jaar. Er werd gematched op leeftijd, geslacht en alcoholgebruik. De duur van cannabisgebruik en huidig cannabisgebruik waren covariaten in de analyse. Exclusiecriteria waren het hebben van een psychiatrische of neurologische stoornis en misbruik van andere drugs de afgelopen 6 maanden. De abstinentieperiode bedroeg 2 weken, gecontroleerd (urine). Zowel mannen als vrouwen die vóór hun 17de waren begonnen met cannabisgebruik hadden (na correctie voor het totale hersenvolume) op de MRI een lager percentage corticale grijze stof (effectgrootte 0,6) en een hoger percentage witte stof (effectgrootte 0,7) vergeleken met de latere starters. Het totale hersenvolume, het volume van de ventrikels en de volumes van specifieke hersengebieden, waaronder de hippocampus, verschilden niet tussen beide groepen. De gemiddelde cerebrale bloeddorstrooming van mannen die cannabisgebruik startten vóór hun 17de was significant hoger dan die van mannen die startten ná hun 17de (effectgrootte 1,1). Geen van bovengenoemde variabelen hing samen met de duur van cannabisgebruik. Velen rapporteerden ooit harddrugs te hebben gebruikt, en het gemiddeld aantal keren dat harddrugs gebruikt werden door vroege starters was significant hoger dan bij

late starters (4,3 keer (standaarddeviatie 1,9) versus 2,9 keer (standaarddeviatie 2,2)).

BESPREKING

In het onderzoek van Schwartz e.a. (1989) werd een blijvend verslechterd neuropsychologisch functioneren gevonden na langdurig cannabisgebruik. Echter, sommige prestaties van de cannabisgebruikers verbeterden na 6 weken abstinentie ten opzichte van 2 dagen abstinentie; mogelijk zette deze verbetering zich voort en zouden deze verschillen in cognitief functioneren na een langere periode van abstinentie verdwenen zijn. Daarbij is dit onderzoek beperkt door het kleine aantal onderzochte proefpersonen.

In het onderzoek van Pope e.a. (2001) met een grotere groep proefpersonen werd geconstateerd dat een subacuut neuropsychologisch disfunctioneren grotendeels reversibel was na 4 weken abstinentie. Op een subtest van verbaal geheugen bleven zware gebruikers na 4 weken abstinentie significant slechter presteren dan controlepersonen (hoewel met een geringe effectgrootte: 0,49). Vroegere gebruikers presteerden niet slechter dan controlepersonen. Bovendien bleek het verbale geheugen na 4 weken abstinentie niet gerelateerd aan het aantal keren dat de proefpersonen cannabis hadden gebruikt in hun leven, terwijl de concentratie van δ -9-THC in de urine op dag 0 wel gerelateerd bleek. Dit suggereert dat de verminderde prestatie wat betreft verbaal geheugen na 4 weken een subacuut effect van cannabisgebruik betrof in plaats van een blijvend effect. In een tweede analyse bij grotendeels dezelfde groep proefpersonen, vonden Pope e.a. (2003) dat na 4 weken abstinentie het verbale geheugen van gebruikers, maar ook van ex-gebruikers, die voor hun 17de waren begonnen met cannabisgebruik, lager was dan dat van controlepersonen. Gebruikers en ex-gebruikers die waren gestart na hun 17de verschilden in verbaal geheugen niet van de controlepersonen.

Interessant genoeg mat een van de twee afwijkende neuropsychologische testen in het onderzoek van Schwartz e.a. (1989) het verbale geheugen

gen. Op basis van drie neuropsychologische onderzoeken kan dus worden geconcludeerd dat er een verband is tussen cannabisgebruik en het verbale geheugen.

Opmerkelijk is dat in het onderzoek van Pope e.a. (2003) de vroege starters een lager verbaal IQ (op dag 0) hadden dan controlepersonen. Ook de huidige gebruikers in het onderzoek van Pope e.a. uit 2001 hadden een lager verbaal IQ op dag 0 dan de controlepersonen. Na correctie voor deze verschillen in verbaal IQ was het verbale geheugen in beide onderzoeken niet meer significant afwijkend tussen de groepen. Aangezien Pope e.a. (2001, 2003) het verbale IQ gebruikten als maat die waarschijnlijk onaangetast blijft door potentieel beschadigende effecten op het brein, dus ook cannabisgebruik, zijn de gevonden verschillen in het verbale geheugen (én verbaal IQ) wellicht niet een gevolg van het cannabisgebruik, maar gingen ze eraan vooraf. Dit kan niet bewezen worden omdat verbale IQ-scores vóór het cannabisgebruik ontbreken. Bovendien suggereert de correlatie tussen het verbale geheugen en δ -9THC (Pope e.a. 2001) dat na 4 weken abstinentie het lagere verbale geheugen bij huidige gebruikers nog een subacuut effect van cannabis was. Dit verklaart echter niet het slechter presteren van zowel huidige gebruikers als ex-gebruikers met een start van gebruik vóór hun 17de in het onderzoek van Pope e.a. uit 2003. Deze resultaten (Pope e.a. 2003) suggereren dat alleen cannabisgebruik tijdens de puberteit een negatief effect heeft en leidt tot blijvende stoornissen. In aansluiting hierop is het interessant dat het onderzoek dat de meest opvallende cognitieve afwijkingen bij cannabisgebruikers vond (Schwartz e.a. 1989), verricht is bij een groep jonge gebruikers met een gemiddelde leeftijd van 16 jaar. Mogelijk heeft alleen cannabisgebruik in de puberteit een negatief effect op de hersenen, of leidt cannabisgebruik in de puberteit tot minder succesvol aanleren van verbale informatie.

De bevindingen van de functionele en structurele hersenonderzoeken sluiten aan bij de hypothese dat cannabisgebruik dat wordt gestart tijdens de puberteit een negatief effect heeft op de

hersenen en leidt tot blijvende stoornissen. Drie CT-onderzoeken en één MRI-onderzoek naar het effect van langdurig cannabisgebruik op de hersenen vonden geen structurele afwijkingen (Block e.a. 2000; Co e.a. 1977; Hannerz & Hindmarsh 1983; Kuehnle e.a. 1977). Het MRI-onderzoek van Block e.a. (2000) liet zelfs kleinere ventrikels bij de cannabisgebruikers zien. Deze opvallende bevinding pleit in ieder geval niet voor de hypothese dat cannabisgebruik een negatief effect heeft op de hoeveelheden witte en grijze stof.

Bij personen die vroeg in de adolescentie cannabis hadden gebruikt, werden met MRI- en PET-onderzoek (Wilson e.a. 2000) verschillen gevonden in zowel hersenmorfologie als hersenfunctie, ten opzichte van personen met cannabisgebruik op latere leeftijd. Nadeel van dit onderzoek is het ontbreken van een controlegroep. Tevens rapporteerden vele cannabisgebruikers, vroege starters significant meer dan late starters, ooit andere drugs geprobeerd te hebben. Een polydrugeffect is dus niet uit te sluiten, al betrof het geen frequent gebruik.

Een mogelijke verklaring voor het uitsluitend optreden van blijvende effecten van cannabis als het gebruik reeds vroeg in de adolescentie plaatsvindt, is het feit dat gedurende de adolescentie de hersenontwikkeling zich in een cruciale fase bevindt, waarbij ook de geslachtshormonen een rol spelen (Clark & Goldman-Rakic 1989). Cannabis remt de gonadale en hypofysaire hormonen, zoals testosteron, luteïniserend hormoon, prolactine, groeihormoon en gonadotropine (Cone e.a. 1986; Mendelson e.a. 1986; Rettori e.a. 1988; Wenger e.a. 1992). Mogelijk verstoort cannabisgebruik gedurende de (vroege) adolescentie de cerebrale ontwikkeling door veranderingen in de gonadale en hypofysaire hormoonhuishouding. Deze hypothese wordt verder ondersteund door de bevinding (Wilson e.a. 2000) dat vroegere starters een lager lichaamsgewicht en een geringere lichaamslengte hadden. De gevonden hogere cerebrale bloeddoorstroming bij vroege starters (Wilson e.a. 2000) past bij een achtergebleven hersenontwikkeling, aangezien tijdens de normale ontwikkeling in de pu-

berteit de cerebrale bloeddorstroming afneemt (Chiron e.a. 1992).

In het licht van een achtergebleven hersenontwikkeling is de interpretatie van het afgenomen percentage grijzestofvolume en het toegenomen percentage witte stofvolume (Wilson e.a. 2000) minder eenduidig. Bij de normale hersenontwikkeling neemt het totale witte stofvolume vanaf de adolescentie toe (o.m. door myelinisatie) tot ongeveer het 40ste levensjaar, en daarna weer af. Het totale grijzestofvolume neemt vanaf de adolescentie af gedurende het verdere leven; deze afname is sterker in de adolescentie dan op latere leeftijd (Sowell e.a. 2003). Een verklaring voor de bevinding van Wilson e.a. (2000) zou kunnen zijn dat cannabisgebruik in de adolescentie leidt tot een sterkere afname van het aantal synapsen (grijze stof), en wellicht tot een sterkere toename van witte stof, al lijkt dit laatste onwaarschijnlijker. Daarnaast is het mogelijk dat de hersenontwikkeling wordt verstoord door een direct effect van cannabinoïden op het hersenweefsel.

CONCLUSIE

Op basis van dit literatuuronderzoek kan worden geconcludeerd dat er onvoldoende bewijs is voor of tegen het optreden van blijvende stoornissen als gevolg van langdurig cannabisgebruik. Mogelijk zijn er blijvende neuropsychologische afwijkingen, en dan vooral verminderde verbale capaciteiten, en veranderingen in de hersenmorfologie en hersenfunctie als gevolg van cannabisgebruik gedurende de vroege adolescentie. De resultaten van de onderzoeken zijn door methodologische problemen echter niet eenduidig. Neuropsychologische beperkingen voorafgaand aan het cannabisgebruik, effecten van harddruggebruik en subacute effecten ondanks abstinentie kunnen een rol spelen.

Onze aanbeveling is om meer onderzoek te doen naar het effect van cannabisgebruik op de hersenen en het neuropsychologisch functioneren, en dit vooral te richten op het effect van vroeg starten met het gebruik. Bij onderzoeken moet de

abstinentieperiode minimaal zeven weken zijn. Longitudinale onderzoeken met neuropsychologische en beeldvormende metingen voorafgaand aan cannabisgebruik kunnen meer duidelijkheid verschaffen. Op basis van huidig beschikbaar onderzoek is het onvoldoende gerechtvaardigd om in voorlichting te waarschuwen voor mogelijk blijvende stoornissen door cannabisgebruik. Start van cannabisgebruik in de vroege adolescentie heeft mogelijk wel blijvende effecten.

LITERATUUR

- Block, R.I., & Ghoneim, M.M. (1993). Effects of chronic marijuana use on human cognition. *Psychopharmacology*, 110, 219-228.
- Block, R.I., O'Leary, D.S., Ehrhardt, J.C., e.a. (2000). Effects of frequent marijuana use on brain tissue volume and composition. *Neuroreport*, 11, 491-496.
- Chiron, C., Raynaud, C., Maziere, B., e.a. (1992). Changes in regional cerebral blood flow during brain maturation in children and adolescents. *Journal of Nuclear Medicine*, 33, 696-703.
- Clark, A.S., & Goldman-Rakic, P.S. (1989). Gonadal hormones influence the emergence of cortical function in nonhuman primates. *Behavioral Neuroscience*, 103, 1287-1295.
- Co, B.T., Goodwin, D.W., Gado, M., e.a. (1977). Absence of cerebral atrophy in chronic cannabis users. Evaluation by computerized transaxial tomography. *JAMA*, 237, 1229-1230.
- Cone, E.J., Johnson, R.E., Moore, J.D., e.a. (1986). Acute effects of smoking marijuana on hormones, subjective effects and performance in male human subjects. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 24, 1749-1754.
- Ellis, G.M., Jr., Mann, M.A., Judson, B.A., e.a. (1985). Excretion patterns of cannabinoid metabolites after last use in a group of chronic users. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 38, 572-578.
- Fried, P., Watkinson, B., James, D., e.a. (2002). Current and former marijuana use: preliminary findings of a longitudinal study of effects on IQ in young adults. *Canadian Medical Association Journal*, 166, 887-891.
- Haney, M., Ward, A.S., Comer, S.D., e.a. (1999). Abstinence symptoms following smoked marijuana in humans. *Psychopharmacology*, 141, 395-404.
- Hannerz, J., & Hindmarsh, T. (1983). Neurological and neuroradiological examination of chronic cannabis smokers. *Annals of Neurology*, 13, 207-210.
- Herkenham, M., Lynn, A.B., Little, M.D., e.a. (1990). Cannabinoid re-

- ceptor localization in brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87, 1932-1936.
- Johansson, E., & Halldin, M.M. (1989). Urinary excretion half-life of delta 1-tetrahydrocannabinol-7-oic acid in heavy marijuana users after smoking. *Journal of Analytical Toxicology*, 13, 218-223.
- Johansson, E., Halldin, M.M., Agurell, S., e.a. (1989). Terminal elimination plasma half-life of delta 1-tetrahydrocannabinol (delta 1-THC) in heavy users of marijuana. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 37, 273-277.
- Kuehnle, J., Mendelson, J.H., Davis, K.R., e.a. (1977). Computed tomographic examination of heavy marijuana smokers. *JAMA*, 237, 1231-1232.
- Mendelson, J.H., Mello, N.K., Ellingboe, J., e.a. (1986). Marijuana smoking suppresses luteinizing hormone in women. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 237, 862-866.
- Pope, H.G., Jr., Gruber, A.J., Hudson, J.I., Cohane, G., e.a. (2003). Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association? *Drug and Alcohol Dependence*, 69, 303-310.
- Pope, H.G., Jr., Gruber, A.J., Hudson, J.I., Huestis, M.A., e.a. (2001). Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Archives of General Psychiatry*, 58, 909-915.
- Pope, H.G., Jr., Gruber, A.J., & Yurgelun-Todd, D. (1995). The residual neuropsychological effects of cannabis: the current status of research. *Drug and Alcohol Dependence*, 38, 25-34.
- Rettori, V., Wenger, T., Snyder, G., e.a. (1988). Hypothalamic action of delta-9-tetrahydrocannabinol to inhibit the release of prolactin and growth hormone in rat. *Neuroendocrinology*, 47, 498-503.
- Schwartz, R.H., Gruenewald, P.J., Klitzner, M., e.a. (1989). Short-term memory impairment in cannabis-dependent adolescents. *American Journal of Diseases of Children*, 143, 1214-1219.
- Sowell, E.R., Peterson B.S., Thompson, P.M., e.a. (2003). Mapping cortical change across the human life span. *Nature Neuroscience*, 6, 309-315.
- Wenger, T., Croix, D., Tramu, G., e.a. (1992). Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on pregnancy, puberty and the neuroendocrine system. In L. Murphy & A. Bartke (Red.), *Marijuana/Cannabinoids: Neurobiology and Neurophysiology*. Boca Raton: CRC Press.
- Wert, R.C., & Raulin, M.L. (1986). The chronic cerebral effects of cannabis use. I. Methodological issues and neurological findings. *The International Journal of the Addictions*, 21, 605-628.
- Wilson, W., Mathew, R., Turkington, T., e.a. (2000). Brain morphological changes and early marijuana use: a magnetic resonance and positron emission tomography study. *Journal of Addictive Diseases*, 19, 1-22.

AUTEURS

M. R. WEEDA is arts in opleiding tot psychiater en werkzaam bij GGZ Buitenamstel, locatie Psychiatrisch Consultatieve Dienst, VU Medisch Centrum Amsterdam.

B. D. PETERS is arts-onderzoeker en werkzaam bij de Adolescentenkliniek van het Psychiatrisch Centrum, AMC Amsterdam.

L. DE HAAN is psychiater en werkzaam bij de Adolescentenkliniek van het Psychiatrisch Centrum, AMC Amsterdam.

D. H. LINSZEN is psychiater en hoogleraar in de psychiatrie en werkzaam bij de Adolescentenkliniek van het Psychiatrisch Centrum, AMC Amsterdam.

Correspondentieadres: M.R. Weeda, GGZ Buitenamstel, Locatie Valeriuskliniek, Valeriusplein 9, 1075 BG Amsterdam. Tel.: (020) 7885666. Fax: (020) 6737458.

E-mail: marjanw@ggzba.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 5-9-2005.

SUMMARY

Residual neuropsychological, structural and functional brain abnormalities after long-term cannabis use – M.R. Weeda, B.D. Peters, L. de Haan, D.H. Linszen –

BACKGROUND An important question that arises in policy discussions concerning the use of cannabis is whether the possible harmful effects of cannabis are reversible.

AIM To review studies on residual neuropsychological, structural and functional brain abnormalities that may have resulted from the long-term use of cannabis.

METHOD When we searched Medline (January 1966 – December 2003) and EMBASE (January 1988 – December 2003) using the key words ‘cannabis’, ‘marijuana’, ‘neuropsychological test’, ‘cognition’, ‘CT-scan’, ‘MRI’, ‘PET’, ‘SPECT’ and ‘brain’, we found 29 studies in our area of interest. We selected only those neuropsychological and functional brain imaging studies in which the patients had a controlled abstinence period longer than 98 hours.

RESULTS On the basis of six studies we concluded that there was insufficient evidence to prove conclusively that long-term cannabis use causes or does not cause residual abnormalities. The results of our review were also inconclusive whether cannabis use during adolescence may have a lasting effect on cognitive functioning and brain structure. However, we could not rule out the possibility that (1) certain cognitive and cerebral abnormalities existed in patients before cannabis use began and (2) that patients were suffering from subacute effects of cannabis.

CONCLUSION So far, research into the residual effects of cannabis use has been inadequate. Future studies should concentrate on the effect of cannabis use during early adolescence. More insight should come from longitudinal studies involving neuropsychological measurements and brain imaging before cannabis use begins. The abstinence period should be at least seven weeks.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)3, 185-193]

KEY WORDS adolescent, brain, cannabis, cognition