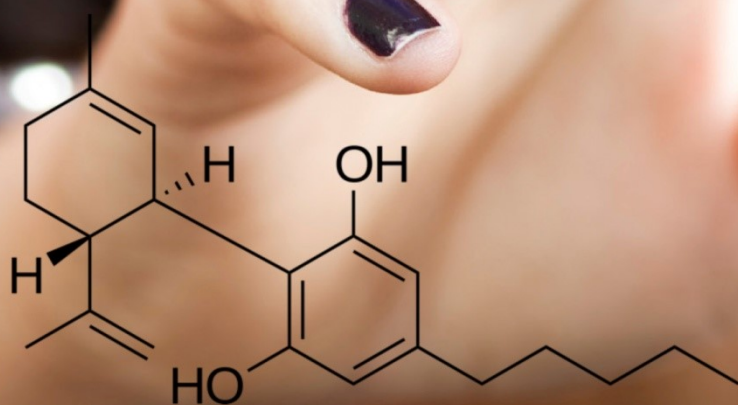
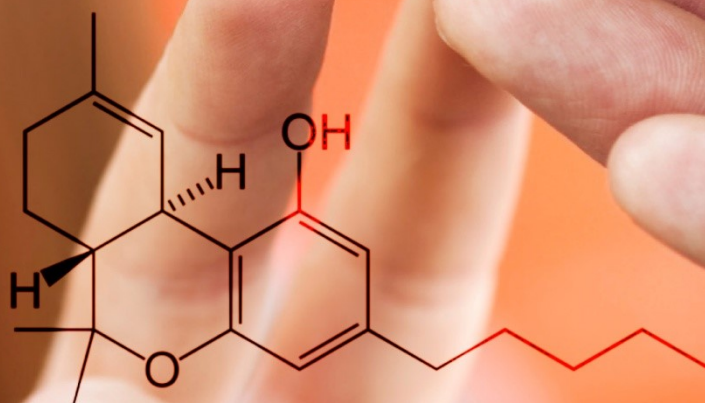


# THC, CBD en gezondheidseffecten van wiet en hasj: Update 2016





*Raymond Niesink en Margriet van Laar*

# **THC, CBD en gezondheidseffecten van wiet en hasj:**

## **Update 2016**

*Opdrachtgever en financier:*  
Ministerie van VWS, Directie VGP

*Samenstelling:*  
Raymond Niesink  
Margriet van Laar

*Met dank aan:*  
Toine Ketelaars  
Sander Rigter

*Beeld voorblad*  
Studio Trimbos

*Productie*  
Trimbos-instituut

*Foto omslag*  
[www.Istockphoto.com](http://www.Istockphoto.com)

Versie: december 2016 v 1.1

Deze uitgave is te bestellen via [www.trimbos.nl/webwinkel](http://www.trimbos.nl/webwinkel) met artikelnummer AF 1490

Trimbos-instituut  
Da Costakade 45  
Postbus 725  
3500 AS Utrecht

T: 030-297 11 00  
F: 030-297 11 11

© 2016, Trimbos-instituut, Utrecht.

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veeveelvoudigd en/of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, zonder voorafgaande toestemming van de samenstellers.

## Voorwoord

Sinds 1999 onderzoekt het Trimbos-instituut in opdracht van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) de sterkte van cannabisproducten zoals die door Nederlandse coffeeshops aan haar klanten wordt verkocht (Niesink et al., 2000). Aanvankelijk viel het met de sterkte, met een gemiddelde van 8,5% THC in de meest verkochte nederwietvarianten, nog wel mee. Maar al binnen enkele jaren steeg het gemiddelde THC-percentages flink (Pijlman et al., 2005; Niesink et al., 2015).

Om mogelijke gezondheidsproblemen te monitoren zijn door het ministerie in de loop der jaren diverse onderzoeken geïnitieerd, gefinancierd en (via ZonMW) gepromoot, zoals: een literatuuronderzoek naar de effecten van hoge doseringen THC (de Wolff, 2001), een onderzoek naar demografische kenmerken en motieven van gebruikers van sterke wiet (Korf et al., 2004), de effecten van acute toediening van sterke cannabis aan vrijwilligers (Mensinga et al., 2006), een literatuurstudie naar de gezondheidseffecten van THC en CBD (Niesink en Van Laar, 2012) en, via ZonMW, de CanDep-studie (van der Pol et al., 2011). In 2008 werd op verzoek van het ministerie een multidisciplinaire risicoschatting uitgevoerd door de risicobeoordelingscommissie van het Coördinatiecentrum Assessment en Monitoring van nieuwe drugs (CAM, 2008). Inmiddels is het gemiddelde THC-gehalte zowel in Europa (Potter et al., 2008), als in de rest van de wereld (Slade et al., 2012; Cascini et al., 2012) aanzienlijk gestegen. Dit heeft het onderzoek naar de effecten van sterke wiet, in casu THC, de afgelopen jaren een sterke impuls gegeven.

Er zijn inmiddels meer dan 60 systematische reviews en meta-analyses gepubliceerd waarin de veiligheid, de toxicologie, sterkte, en mogelijke therapeutische toepassingen van exogene cannabinoïden worden beschreven. Er is uitgebreid onderzoek gedaan naar de veiligheid en medicinale mogelijkheden (Niesink & Van Laar, 2012). Toch bestaat er met betrekking tot de veiligheid van het gebruik van cannabis nog steeds geen consensus. Sommige onderzoeken spreken elkaar tegen en veel onderzoeken zijn niet erg overtuigend.

De onzekerheid is veelal niet zozeer het gevolg van het ontbreken aan voldoende kennis maar wordt mede veroorzaakt doordat de aanpak van de onderzoeken, en ook de kwaliteit ervan, erg van elkaar verschilt. In deze literatuurbeschrijving geven we een korte beschrijving van de belangrijkste chemische bestanddelen van cannabis en hoe deze samenwerken met het lichaamseigen endocannabinoïdsysteem, een kort overzicht van de huidige stand van zaken van het onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van exogene cannabinoïden, inclusief een beknopte samenvatting van de therapeutische mogelijkheden en een samenvatting van wat er bekend is over de acute en lange-termijn effecten van cannabis.

Per thema is bekeken wat er sinds het vorige literatuuroverzicht is gepubliceerd over de effecten van cannabis en over de invloed van THC en CBD. De afgelopen vier jaar is er weliswaar veel gepubliceerd, maar van een echte doorbraak lijkt geen sprake. Een belangrijk aandachtspunt was ook nu het onderzoek dat is gedaan naar specifieke risicogroepen, met name gebruikers die al op jeugdige leeftijd zijn begonnen met cannabisgebruik.

## Inhoud

Voorwoord .....	1
Samenvatting en aanbevelingen .....	5
<b>1 Inleiding .....</b>	<b>11</b>
1.1 De plant Cannabis sativa L.....	11
1.2 Wiet en hasj.....	13
1.3 Nederwiet.....	14
1.4 THC en CBD in nederwiet en hasj.....	15
1.5 Gebruik van wiet en hasj in Nederland .....	17
<b>2 Cannabinoïden.....</b>	<b>21</b>
2.1 Fytocannabinoïden.....	21
2.2 Endogene cannabinoïden.....	23
2.2.1 Het endocannabinoïdsysteem.....	24
<b>3 Farmacologie en toxicologie van cannabis, THC en CBD.....</b>	<b>27</b>
3.1 Farmacologie .....	27
3.1.1 Farmacologie van cannabis .....	27
3.1.2 Farmacologie van THC.....	28
3.1.3 Farmacologie van CBD.....	30
3.1.4 Medicinale cannabis.....	32
3.2 Toxicologie.....	34
3.2.1 Toxicologie van cannabis.....	35
3.2.2 Toxicologie van THC.....	45
3.2.3 Toxicologie van CBD .....	47
<b>4 Psychische effecten van cannabis, THC en CBD .....</b>	<b>49</b>
4.1 Psychotische symptomen en psychotische stoornissen.....	50
4.2 Cannabis, THC, CBD en angst.....	53
4.3 Cannabis, THC, CBD, depressie en bipolaire stoornis.....	55
4.4 Cannabis, THC, CBD en effecten op cognitie en motoriek .....	56
4.4.1 Acute effecten .....	57
4.4.2 Chronische effecten .....	58
<b>5 Cannabismisbruik, -afhankelijkheid en -verslaving.....</b>	<b>63</b>
<b>6 Functionele en structurele veranderingen in de hersenen.....</b>	<b>73</b>
<b>7 Risicogroepen: puberteit en adolescentie.....</b>	<b>77</b>
Conclusies.....	87
Raadplegen van de literatuur .....	91

Referenties .....	93
Bijlage I .....	119
Bijlage II .....	120
Bijlage III a .....	121
Bijlage III b .....	122
Bijlage IV .....	123
Begrippenlijst.....	124



## Samenvatting en aanbevelingen

In 2012 werd door het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) gevraagd om een literatuuronderzoek te doen naar de meest recente bevindingen op het gebied van de gezondheidseffecten van cannabis. Gevraagd werd om daarbij vooral aandacht te besteden naar de effecten in relatie tot de actieve verbindingen THC en CBD. De weerslag van dat onderzoek is destijds vastgelegd in een rapport (Niesink & Van Laar, 2012). In het huidige literatuuroverzicht bespreken we de huidige stand van wetenschap met betrekking tot de gezondheidseffecten van cannabis en het onderzoek dat sinds het vorige rapport is verschenen.

Het gemiddelde THC-gehalte in cannabis is, ten opzichte van de jaren negentig, flink gestegen; inmiddels is de stijging in Nederland tot een eind gekomen en ligt het gemiddelde THC-gehalte van nederwiet tussen de 15 en 17% (Rigter en Niesink, 2016). Overigens is de sterkte van wiet ook in andere landen, waaronder de VS (Slade et al., 2012), de afgelopen decennia toegenomen.

Om de effecten van specifieke cannabinoïden te bepalen is het belangrijk om te weten aan hoeveel van deze stoffen iemand daadwerkelijk is blootgesteld. Met betrekking tot de blootstelling aan THC is aangetoond dat (een deel van de) gebruikers bij cannabis met een hoog THC-gehalte het gebruikspatroon aanpast door minder cannabis in een joint te stoppen of minder van de rook te inhaleren (Freeman et al., 2014; van der Pol et al., 2014).

### *Cannabinoïdsysteem*

Het endogene cannabinoïdsysteem speelt een belangrijke rol bij diverse fysiologische processen. Er komen steeds meer aanwijzingen dat bij sommige psychische aandoeningen sprake is van een verstoring van het endogene cannabinoïdsysteem (veranderingen in de productie of release van endogene cannabinoïden of veranderingen in de hoeveelheid cannabisreceptoren in bepaalde hersengebieden).

### *Farmacologie en toxicologie*

Cannabis is niet een onschuldige drug, maar anderzijds is cannabis ook niet de meest gevaarlijke drug die er is. Maatschappelijke opvattingen over cannabis zijn vaak van iedere nuance gespeend: cannabis is goed of cannabis is slecht.

Er is inmiddels veel gepubliceerd over de schadelijke effecten van cannabisgebruik. Tabel 1 geeft een overzicht van de mogelijk schadelijke effecten die volgens de huidige stand van wetenschap in verband gebracht kunnen worden met het acuut of chronisch gebruik van cannabis. Het is vaak niet duidelijk in hoeverre THC of andere cannabinoïden verantwoordelijk zijn voor de lichamelijke effecten van cannabis (ademhaling, hart- en vaatziekten etc.). In recreatief gebruikers is dit moeilijk vast te stellen omdat andere factoren, zoals het roken zelf en het nuttigen van tabak hier mede verantwoordelijk voor zijn.

Nog steeds geldt dat THC, zeker in vergelijking met veel andere stoffen, weinig toxisch is en CBD is voor zover nu bekend nog minder toxisch. Een mogelijk belangrijk aspect dat in de afgelopen jaren wel naar voren kwam is dat CBD, indien in hoge doseringen gebruikt, mogelijk de afbraak van andere stoffen, waaronder geneesmiddelen, kan beïnvloeden.

Sinds ons vorig literatuuroverzicht zijn er geen onderzoeken gepubliceerd die een ander licht werpen op de vraag hoe groot het gezondheidsrisico van cannabis met een hoog THC-gehalte is; ook zijn er geen onderzoeken gepubliceerd waaruit een grenswaarde voor de toxiciteit voor THC afgeleid zou kunnen worden, Het is dus niet te voorspellen boven welke THC -concentratie cannabis (extra) schadelijk is.

**Tabel 1** Samenvatting van de mogelijk schadelijke effecten van acuut of chronisch/intensief gebruik van cannabis volgens de huidige stand van wetenschap.

<i>Effecten van kortdurend gebruik</i>
Verslechtering van het korte-termijn geheugen (moeilijkheden bij het studeren en bij het opslaan van informatie)
Stoornissen in motorische coördinatie (negatieve invloed op rijvaardigheid en vergrootte kans op blessures)
Veranderingen in beoordelingsvermogen (hoger risico op seksueel overdraagbare aandoeningen)
In geval van hoge doseringen: angst en paniekaanvallen
<i>Effecten van langdurig of intensief gebruik</i>
Kans op cannabisverslaving (~ 9 % van alle gebruikers, 17% van degenen die het gebruik beginnen in de adolescentie en 25 - 50% van hen die dagelijks gebruiken)*
Veranderingen in hersenontwikkeling*
Lager opleidingsniveau, vergrootte kans op schooluitval *
Cognitieve stoornissen (lager IQ bij degenen die al tijdens de adolescentie frequent gebruikten) *
Minder tevreden en voldaan over het leven en wat men heeft bereikt (ten opzichte van de rest van de bevolking) *
Chronische bronchitis
Verhoogd risico op chronische psychotische aandoeningen (waaronder schizofrenie) bij personen met een aanleg hiervoor
Psychotische symptomen en psychotische stoornissen in zware gebruikers, met name degenen met een voorgeschiedenis van psychotische symptomen of een familiegeschiedenis van deze aandoeningen.
Verminderd opleidingsniveau onder adolescenten die regelmatig gebruik maken.
Persistente cognitieve stoornissen tot een maand na stoppen met gebruik.
Cognitieve stoornissen bij degenen die al vroeg in hun leven met het gebruik zijn begonnen en gedurende een jaar of tien iedere dag gebruikten.
* Dit effect is sterk geassocieerd met het beginnen met cannabisgebruik in de adolescentie.

De betrokkenheid van het endogene cannabinoïde systeem bij verschillende fysiologische processen biedt nieuwe veelbelovende therapeutische mogelijkheden. Er worden inmiddels tientallen klinische trials uitgevoerd om de mogelijkheden voor het toepassen van cannabidiol (CBD) of van gemengde THC en CBD plantenextracten te onderzoeken.

#### *Psychische aandoeningen en cognitief functioneren*

Er zijn verschillende onderzoeken gepubliceerd waaruit blijkt dat het tijdstip waarop met (regelmatig) cannabisgebruik wordt begonnen een belangrijke factor is voor de persistentie en ernst van schadelijke effecten.

- Er is een relatie tussen langdurig intensief cannabisgebruik, vooral in jonge gebruikers, en het later optreden van schizofrenie of chronische psychosen. Op

populatie-niveau is dit verband weliswaar klein, maar de relatie lijkt veel groter in bijzondere risicogroepen zoals gebruikers met een onderliggend psychiatrisch ziektebeeld al dan niet met pre-morbide symptomen. Ook het type cannabis (hasj of (sterke) wiet) blijkt van invloed te zijn op het risico een psychose te ontwikkelen.

- Bij cannabisgebruikers die dagelijks hasj gebruikten (zelfrapportage) werd geen verhoogd risico op psychosen waargenomen, terwijl bij cannabisgebruikers die zeiden dagelijks sterke wiet (skunk) te hebben gerookt de kans op het ontwikkelen van schizofrenie vijf keer zo hoog bleek te zijn dan bij leeftijdsgenoten die geen cannabis hadden gebruikt (Di Forti et al., 2015).
- Op grond van de resultaten van het onderzoek van Di Forti c.s. wordt geschat dat één op de 4 nieuwe gevallen van schizofrenie in Zuid-Londen het gevolg is van het gebruik van sterke wiet (skunk) (Di Forti et al., 2015).
- Schizofreniepatiënten die na hun eerste psychotische ervaring doorgaan met het gebruik van cannabis hebben een slechtere prognose dan degenen die stoppen met het gebruik van cannabis. Cannabis met een hoog THC-gehalte (skunk) geeft hierbij de slechtste prognose (Schoeler et al., 2016).

De resultaten uit het onderzoek naar (blijvende) effecten van cannabis op cognitief functioneren wijzen op een verhoogde kwetsbaarheid voor neurocognitieve stoornissen door cannabisgebruik bij adolescenten, waarbij het niet zeker is dat deze effecten omkeerbaar zijn (Lisdahl et al., 2014).

Op basis van de huidige overwegend cross-sectionele onderzoeken is het niet mogelijk om conclusies te trekken met betrekking tot causaliteit voor psychische of andere effecten die door cannabis veroorzaakt worden.

#### *Frequent gebruik, misbruik en afhankelijkheid*

Naast een toename in de sterkte van cannabis is ook de prevalentie van stoornissen in cannabisgebruik zoals zich dat uit in een toenemende hulpvraag de afgelopen jaren, met name internationaal, flink toegenomen. Verschillende onderzoekers denken dat deze toename te wijten is aan het toegenomen THC-gehalte, maar harde bewijzen daarvoor zijn er (nog steeds) niet.

- De biologische mechanismen die ten grondslag liggen aan (frequent) gebruik van cannabis enerzijds en een cannabisverslaving anderzijds zijn vermoedelijk niet dezelfde.
- Gebruikers kunnen afhankelijk worden van cannabis, vooral bij frequent gebruik en wanneer men al op jonge leeftijd met het gebruik is begonnen. Of iemand afhankelijk wordt hangt vaak ook af van andere persoonlijke en omgevingsfactoren (huidige problemen en cannabisgebruik om problemen te vergeten) (Van der Pol et al., 2013).
- Bij de transitie van frequent regelmatig gebruik van cannabis naar een cannabisverslaving speelt de sterkte (THC-gehalte) van de gebruikte cannabis een minder prominente rol dan andere, psychosociale, factoren.

#### *Functionele en structurele veranderingen in de hersenen*

Cannabisgebruik kan leiden tot morfologische veranderingen bij volwassenen en adolescenten, maar vroeg beginnen met gebruik, de duur van het gebruik, en de hoeveelheid/frequentie van gebruik zijn factoren die bijdragen aan de mate waarin die verandering optreden (Wrege et al., 2014).

### *Puberteit en adolescentie*

Er zijn inmiddels overtuigende aanwijzingen dat vroeg beginnen met cannabis (puberteit/adolescentie) en zwaar gebruik van cannabis (frequent en veel) het voorkomen van psychotische ervaringen vergroot (Van Gastel, 2013).

- Er zijn aanwijzingen dat bij adolescenten al kort na het starten met het gebruik van drugs functionele veranderingen in de hersenen kunnen optreden (Batalla et al., 2013).

### *Aanbevelingen*

Veel meer dan tot nu toe het geval is dient onderzoek naar de ongewenste/schadelijke effecten van cannabis zich te richten op onderzoek naar de schadelijke gevolgen van cannabisgebruik onder risicogroepen, met name onder jongeren die al op (zeer) jeugdige leeftijd beginnen met blowen.

Met betrekking tot de ongewenste effecten van cannabisgebruik zijn er nog veel onzekerheden. Er is vooral dringend behoefte aan prospectief longitudinaal onderzoek, onderzoek waarbij jongeren al onderzocht worden (neuropsychologisch, brain-imaging) nog vóóordat met cannabisgebruik wordt begonnen. Alleen dergelijk onderzoek kan uitsluitsel geven over de bijdrage van cannabis aan blijvende gezondheidsverstoringen (cognitie, verslaving, psychose).

De resultaten van dergelijke longitudinale prospectieve studies kunnen ons antwoord geven op de vraag wat de kenmerken zijn van degenen die zich ontwikkelen tot probleemgebruiker. Daarmee zou het beter dan nu mogelijk zijn om al op zeer jonge leeftijd degenen op te sporen die gevoelig zijn voor cannabismisbruik en zouden gerichte preventieve interventies ingezet kunnen worden ter voorkoming van misbruik.

Prospectief longitudinaal onderzoek over langere perioden is echter duur. Daarom is het wenselijk om met betrekking tot vragen over middelengebruik, waaronder cannabisgebruik, aan te sluiten bij bestaande longitudinale prospectieve onderzoeken.

De bestaande onzekerheden met betrekking tot de effecten van (sterke) cannabis mogen ons echter niet beletten cannabisgebruikers voor te lichten over het feit dat het gebruik van sterke wiet, vooral het dagelijks gebruik ervan, zeer waarschijnlijk het risico op een verslaving verhoogt en ook het risico op andere schadelijke effecten, waaronder bijvoorbeeld psychotische effecten (Hall & Degenhardt, 2015).

Veel is op dit moment nog onduidelijk met betrekking tot de effecten van cannabis, maar de verwachting is dat de minder repressieve regelgeving, zoals momenteel in de VS in diverse staten al geschiedt, het onderzoek naar de gewenste en ongewenste effecten van cannabis, de komende jaren enorm zal stimuleren.

De communicatie met (potentiële) gebruikers over de risico's van cannabisgebruik moet gaan over de werkelijke gevolgen van het dagelijks gebruik van cannabis, hierbij moeten de risico's niet worden overdreven maar ook niet worden gebagatelliseerd.

Voor wat betreft het verschil in schadelijke effecten van hasj met relatief veel CBD (geïmporteerde hasj) ten opzichte van (sterke) wiet is er nog veel onduidelijk. Maar,

maatregelen die de beschikbaarheid van deze hasj zouden tegengaan zouden echter ongewenste gevolgen kunnen hebben, zoals een verschuiving in het gebruik van producten met veel CBD ten opzichte van de hoeveelheid THC naar producten met veel THC en weinig CBD.



# 1 Inleiding

## 1.1 De plant *Cannabis sativa* L.

De cannabisplant komt van oorsprong uit Centraal-Azië, vermoedelijk uit de gebieden aan de voet van de Himalaya. Tot de 16e eeuw kwam de plant niet op het westelijk halfrond voor. Cannabis, wiet en hasj zijn afkomstig van één en dezelfde plant, de cannabis- of hennepplant. De plant met als geslachtsnaam *Cannabis* behoort tot de familie der hennepachtigen (*Cannabaceae*). Tot de familie van de *Cannabaceae* behoort nog één ander geslacht, de hop (*Humulus lupulus*). De cannabisplant kent mannelijke en vrouwelijke bloemen (tweeslachtig); deze komen voor op verschillende planten (tweehuizig) (Paris en Nahas, 1973). Vroeger konden mannelijke planten pas verwijderd worden wanneer deze al volgroeid waren, tegenwoordig zijn er zaden te koop (gefeminiseerd) die alleen vrouwelijke planten voortbrengen.

- Om in de natuur vruchtbare zaden te kunnen produceren moeten vrouwelijke planten bevrucht worden met pollen (stuifmeel). Om het opvangen van de mannelijk plant afkomstige pollen uit de lucht te vergemakkelijken beschikt de vrouwelijke plant over kliertjes op bladeren, steel en bloemen, de trichomen. De trichomen produceren een kleverige hars. Zolang de vrouwelijke bloem niet is bevrucht blijven de trichomen deze hars afscheiden, zodra bevruchting heeft plaatsgevonden stopt de productie ervan.

Door de eeuwen heen is er in de literatuur veel discussie geweest over het aantal soorten dat er van cannabis zou bestaan. Dat komt mede omdat er van nature drie zeer van elkaar verschillende fenotypen bestaan: de *Cannabis sativa*, de *Cannabis indica* en de *Cannabis ruderalis* (Figuur 1.1). In de lekenpers wordt beweerd dat er twee soorten zouden bestaan, de *Cannabis sativa* en de *Cannabis indica*, met verschillende eigenschappen.

- Botanisch taxonomen zijn het hier nog steeds niet over eens. In de jaren zeventig is in verband met de productie van vezelhenep onderzoek gedaan naar het aantal soorten (Small, 1979). Daartoe werden planten van zaden van 350 variëteiten cannabis onder goed gecontroleerde omstandigheden opgekweekt. Uit de resultaten werd geconcludeerd dat er maar één soort cannabis is.
- Wetenschappelijk is er inmiddels consensus over het feit dat er in feite maar één soort cannabis bestaat (Hazekamp & Fishedick, 2012). Wat betreft de oorspronkelijke indeling zijn er wetenschappers die ervan uitgaan dat er maar één soort is, anderen zijn voor een indeling in vier verschillende soorten: *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, *Cannabis ruderalis* en *Cannabis Afghonica* (Clarke & Merlin, 2013; Small, 2015).

Belangrijker dan een indeling in sativa en indica is dat op basis van de samenstelling van de belangrijkste cannabinoïden THC en CBD drie fenotypes onderscheiden kunnen worden:

- de fenotypes waarin THC overheerst,
- de fenotypes waarin CBD overheerst en
- de intermediaire fenotypes.

In de lekenpers wordt onderscheid gemaakt tussen de psychoactieve effecten van *Cannabis indica* en *sativa*, de effecten zouden soms zelfs aan elkaar tegengesteld zijn. Sativa wordt vaak omschreven als mentaal stimulerend en energiek, terwijl indica juist als ontspannend en rustgevend wordt bestempeld.

- Er is overigens geen biochemische basis voor deze verschillen en behalve de zelfrapportage van gebruikers is er geen enkel farmacologisch bewijs voor dit onderscheid. Biochemisch gezien bestaan er wel degelijk verschillende cannabisrassen, maar het onderscheid dat in de lekenpers gemaakt wordt in sativa/indica is feitelijk onzin. Het is niet mogelijk om op basis van uiterlijke kenmerken zoals de vertakking, de hoogte van de plant of de vorm van de bladeren iets te zeggen over de chemische stoffen die in de plant voorkomen (Piomelli & Russo, 2016).

Door het eeuwenlang kweken en veredelen van de plant bestaat er tegenwoordig een grote variatie aan gekweekte variëteiten, deze worden cultivars genoemd. Door de veredelaars, recreatieve gebruikers en patiënten van medicinale cannabis worden de verschillende cultivars vaak aangeduid met een populaire naam zoals “White Widow”, “Northern Lights”, “Amnesia” of “Haze”.

- De mate waarin de plant is gekruist of waarin sprake is van hybridisatie is momenteel zodanig gevorderd dat alleen op basis van chemische analyses de gebruiker of de wetenschapper iets kan zeggen over welke stoffen er werkelijk in de plant aanwezig zijn.
- Onder gecontroleerde omstandigheden is het mogelijk om cannabisplanten te kweken waarvan de chemische samenstelling zeer constant is (Fishedick et al., 2010). Het is daarom van groot belang dat de complete cannabinoïd- en terpeenprofielen van de beschikbare variëteiten in de nabije toekomst beschikbaar komen.

In principe is de indeling op basis van THC en CBD een goede basisindeling, maar inmiddels zijn er ook vele varianten waarin juist hoge concentraties van andere cannabinoïden of bepaalde terpenen, zoals THCV, cannabidivarine, cannabichroom of cannabigerol voorkomen. Hazekamp & Fishedick (2012) stelden op basis van een uitgebreide analyse van de componenten van diverse variëteiten voor om te spreken van chemovars in plaats van cultivars.

- Recentelijk toonden Hazekamp en collega's aan dat het met moderne analytische technieken mogelijk is om zo'n uitgebreide analyse van een groot aantal cannabinoïden en terpenen zoals die in cannabisproducten voorkomen uit te voeren. Dit maakt het mogelijk om het verwarrende systeem voor identificatie van cannabisproducten door middel van cultivars te verlaten en over te gaan op een meer betrouwbaar en informatiever classificatiesysteem van chemovars (Hazekamp et al., 2016; in press).
- Door het analyseren van 44 cannabinoïden en terpenen, konden drugssoorten worden onderscheiden van industriële hennepvarianten. In vergelijking met

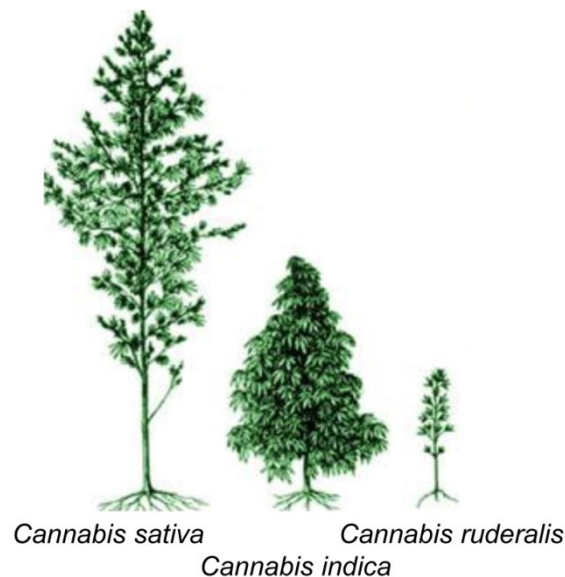


drugssoorten blijkt het chemisch profiel van industriële hennepvarianten goed geconserveerd te zijn en wordt het gekenmerkt door de aanwezigheid van relatief veel CBD. De drugsvarianten daarentegen vertoonden een veel grotere chemische diversiteit en hogere concentraties aan cannabinoïden, met uitzondering van CBD, en terpenen. Een bijkomend verschil tussen de industriële hennep en de drugsvarianten was de aanwezigheid van een hoger gehalte aan monoterpenen en, in sommige varianten, een hoger gehalte aan sesquiterpenen.

De populaire indeling in sativa en indica komt waarschijnlijk vooral voort omdat iedereen geneigd is om complexe systemen op een zo eenvoudig mogelijke wijze te omschrijven, maar in geval van cannabis is dat zinloos en ook onwenselijk. Het is belangrijk om analytisch bepaalde componenten van een bepaald cannabisras te kwantificeren en die te correleren met de objectief waargenomen effecten in bijvoorbeeld patiënt of gebruiker.

Ook al omdat taxonomen het niet eens kunnen worden over de soortindeling van cannabis, zou de indeling in sativa en indica verlaten moeten worden en worden overgegaan op een meer objectieve indeling op basis van biochemische profielen van de diverse variëteiten. Voor de medische toepassingen maar ook voor recreatieve doeleinden is dit vanuit wetenschappelijk oogpunt en vanuit oogpunt van de volksgezondheid van essentieel belang (Piomelli & Russo, 2016).

**Figuur 1.1** Schematische weergave van de verschillende natuurlijke fenotypen van cannabis: *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* en *Cannabis ruderalis*.



## 1.2 Wiet en hasj

De gedroogde toppen van vrouwelijke planten worden meestal puur of met tabak gerookt (blowen) in een van een kartonnen filter voorziene sigaret (joint, stickie). Een enkele keer wordt cannabis puur in een hasjpijp, waterpijp (chillum, bong) of verdamper gerookt. Marihuana is de populaire benaming waarmee de cannabisplant die gekweekt wordt voor haar psychoactieve eigenschappen wordt aangeduid, voor de plant die gebruikt wordt voor de productie van vezels wordt vaak de term hennep gebruikt. Een synoniem voor marihuana

is weed, in het Nederlands wiet. Marihuana wordt gemaakt door bladeren en bloemen van de vrouwelijke marihuanaplant te drogen. Het gedroogde materiaal wordt verkruid en samen met sigarettentabak<sup>1</sup> of shag als sigaret (joint, stickie) gerookt. Soms wordt marihuana meegebakken in bepaalde voedingsmiddelen, zoals in cake (spacecake). In de VS, waar sinds ons vorige literatuuroverzicht de regelgeving voor het gebruik/bezit van cannabis in sommige staten aanzienlijk is versoepeld, komen allerlei nieuwe eet- of drinkbare THC-bevattende producten op de markt. Ook zijn er met het populairder worden van de e-sigaret diverse THC-bevattende e-sigaretten op de markt. De hoeveelheid THC in de cannabisplant kan enorm variëren, en is afhankelijk van de genetische variant en waar en hoe het is gekweekt, bewerkt en bewaard.

De hars bevattende kliertjes, de trichomen, komen met name voor op vrouwelijk bloemen. Door de bloemen te zeven ontstaat een kleverig “poeder” van harskliertjes. Door het poeder samen te persen tot blokken ontstaat hasj of hasjesj (Bergman, 2000). Onbevuchte vrouwelijke bloemen bevatten veel meer THC-houdende harsen dan de bevruchte bloemen.

- Door alleen bloemtrossen van onbevuchte vrouwelijke bloemen te oogsten en te drogen verkrijgt men een marihuanavariant zonder zaden met hogere concentraties THC. Deze marihuanavorm staat bekend als sinsemilla (sin = zonder; semilla = zaad).
- De penetrante geur die kenmerkend is voor cannabis wordt niet veroorzaakt door THC, maar is afkomstig van bepaalde aromatische verbindingen, de terpenen, die eveneens in grote hoeveelheden in de plant aanwezig kunnen zijn.

### 1.3 Nederwiet

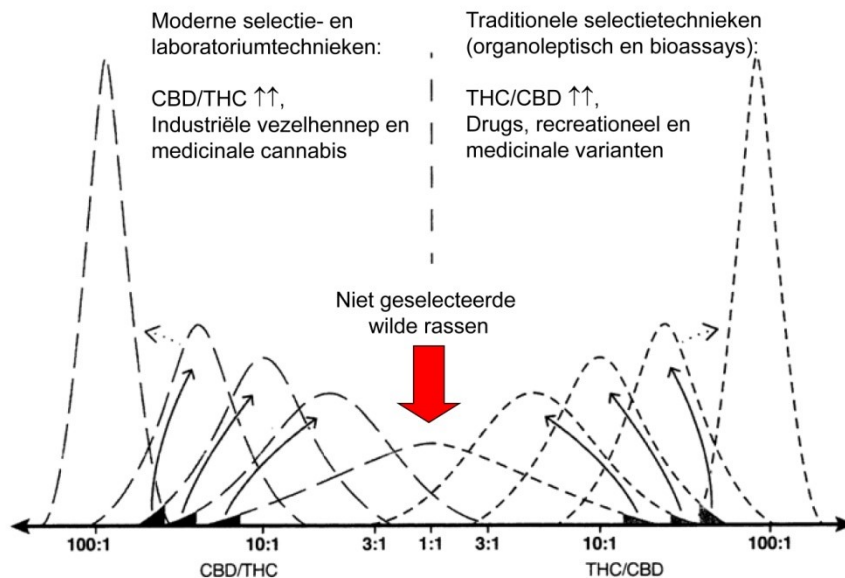
Het gebruik van cannabis als genotmiddel begon in Nederland in de zeventiger jaren van de vorige eeuw. In die eerste jaren werd bijna alle in Nederland gebruikte cannabis, toen nog voornamelijk hasj, geïmporteerd.

- In de jaren tachtig werd steeds meer wiet in Nederland zelf gekweekt, de in Nederland gekweekte cannabis wordt nederwiet genoemd. Oorspronkelijk was deze nederwiet van zeer slechte kwaliteit. Gaandeweg slaagden men erin om varianten te kweken die de concurrentie met buitenlandse wiet aankonden.
- In het begin bevatten de in Nederland gekweekte Amerikaanse planten bijna geen THC, maar hadden wel een zeer penetrante geur. Ze werden vanwege deze geur aangeduid als “skunk”. In Engeland worden wietvarianten met een hoog THC-percentages nog altijd Skunk genoemd.
- Door de verbetering van de kwaliteit van nederwiet steeg de verkoop ervan van jaar tot jaar: dit ten koste van de verkoop van geïmporteerde hasj. Eind jaren negentig van de vorige eeuw was de verkoop van nederwiet al twee keer zo hoog als die van geïmporteerde hasj.
- In het begin lag het accent op het kweken van planten met een hoog THC-gehalte, toen eenmaal planten met een voldoende sterkte konden worden gekweekt verschoof het accent bij het veredelen steeds meer naar andere aspecten zoals smaak, geur, kleur en uiterlijk. Nederlandse cannabiszaden worden inmiddels geëxporteerd over de hele wereld (Rosenthal, 2001; 2004; 2007; 2010).

---

<sup>1</sup> In Nederland bevat een joint naast cannabis (hasj of wiet) meestal ook tabak. Dat geldt niet overal, in sommige landen zoals in de VS bevat een joint meestal geen tabak.

**Figuur I.2** Wilde cannabisplanten laten voor wat betreft de verhouding THC/CBD (pijl midden) een platte “bell-shaped curve” zien. Deze verhouding varieert van veel CBD/weinig THC tot veel THC/weinig CBD. Door selectie was het mogelijk om planten met heel veel THC en weinig CBD te kweken (curve geheel rechts). Moderne selectietechnieken met gebruikmaking van laboratoriumtechnieken hebben het mogelijk gemaakt om planten met zeer veel CBD en nauwelijks THC te kweken (linkerzijde van de grafiek).



Bron: Clarke & Merlin, 2013

Sinds de eeuwwisseling is veel onderzoek gedaan naar de medicinale eigenschappen van CBD. Daarvoor zijn planten ontwikkeld met relatief veel CBD en weinig THC (Figuur I-2).

- Terwijl voor het kweken van planten voor recreatief gebruik met veel THC en weinig CBD vooral gebruik is gemaakt van “natuurlijke” selectiemethoden, is voor de medicinale en industriële variëteiten ook gebruik gemaakt van geavanceerde laboratoriumtechnieken.

#### 1.4 THC en CBD in nederwiet en hasj

De sterkte van de wiet en hasj zoals deze wordt verkocht in Nederlandse coffeeshops wordt sinds 2000 gemonitord door het Trimbos-instituut (Pijlman et al., 2005; Niesink et al., 2015). Tabel 1.1 geeft de gemiddelde hoeveelheid THC en de gemiddelde hoeveelheid CBD van nederwiet (meest populaire en meest sterke variant), geïmporteerde wiet en hasj en hasj gemaakt van nederwiet. Weergegeven zijn hier de 5-jaargemiddelden (gemiddelde over de afgelopen vijf jaren 2012 - 2016).

Sinds de eeuwwisseling steeg het THC-gehalte in nederwiet van rond de 10 naar rond de 20%, daarna trad een weliswaar lichte maar significante daling op (Niesink et al., 2015). Op dit moment ligt het gemiddelde van de nederwiet die in coffeeshops het meest wordt verkocht tussen de 14 en 18% (Rigter en Niesink, 2016).

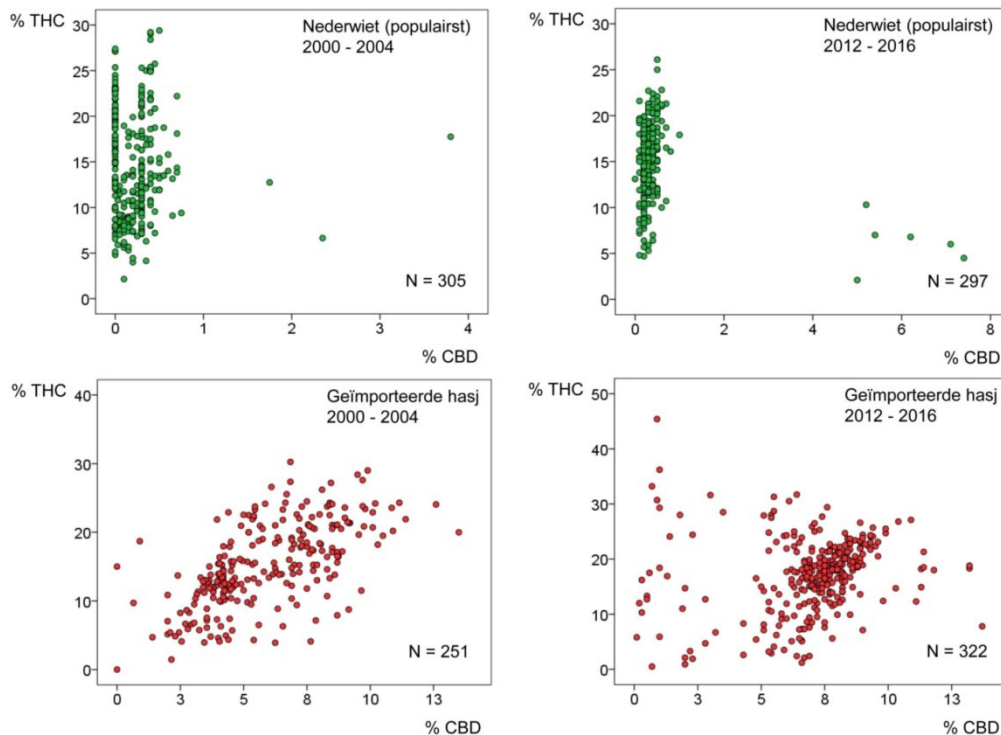
**Tabel 1.1** Gemiddelde hoeveelheden THC en CBD in wiet- en hasjmonsters. Weergegeven zijn de gemiddelde waarden over de afgelopen vijf jaar (2012 – 2016).

Product	n	THC (%) Gem. ± SEM	CBD (%) Gem. ± SEM
Nederwiet (sterkste)	246	16,7 ± 0,2	0,4 ± 0,03
Nederwiet (meest populair)	297	15,0 ± 0,2	0,4 ± 0,05
Buitenlandse wiet	66	5,2 ± 0,3	0,5 ± 0,08
Buitenlandse hasj	322	17,2 ± 0,4	7,0 ± 0,12
Nederhasj	43	29,9 ± 2,5	3,1 ± 0,51

De pogingen om sterkere wiet te verkrijgen had nog een (onbedoeld?) neveneffect: CBD werd uit de nederwiet gekweekt. Dit zorgde daarmee voor een extra risico: het ontbreken van CBD naast een verhoogd THC-gehalte.

- Uit de eerdere onderzoeken bleek steeds dat geïmporteerde hasj wel aanzienlijke hoeveelheden CBD bevat, naast een hoge dosis THC.
- Tot 2015 bevatte geen van de aangekochte nederwietsamples meer dan 1% CBD. In de afgelopen twee jaar werden onder de nederwietsamples enkele samples aangetroffen (4% van de populaire nederwietsamples) die aanzienlijke hoeveelheden CBD bevatten (gemiddeld 6,5% CBD en 6,1% THC).
- Dit wijst erop dat er nederwiet bestaat met een hoog CBD-gehalte, maar vooralsnog is dit nog lang niet alom aanwezig in de coffeeshop.

**Figuur 1.3** Percentage THC versus CBD in nederwiet (populairste soort) en (geïmporteerde) hasj in cannabissamples uit Nederlandse coffeeshops aangekocht in de periode 2000-2004 vergeleken met samples aangekocht in de periode 2012 - 2016.



In figuur 1.3 zijn de percentages THC en CBD van de meest populaire nederwietsamples en van de geïmporteerde hasj-samples uit de eerste vijf jaar van de THC-monitor (2000 – 2004) vergeleken met die van de afgelopen vijf jaar (2012 – 2016). Uit de figuur blijkt dat nederwiet

(a en b) hoge concentraties THC bevat en nauwelijks CBD. Geïmporteerde hasj (c en d) bevat naast relatief hoge gehalten aan THC ook relatief veel CBD. Er zijn geen verschillen tussen de eerste vijf jaar en de afgelopen vijf jaar.

Ook in het buitenland is de sterkte van cannabis aan veranderingen onderhevig (Slade et al., 2012). Niet overal wordt de sterkte van cannabis overigens gemonitord, meestal zijn de data afkomstig van (toevallig) in beslag genomen partijen.

- Alleen in de VS wordt de sterkte van de in beslag genomen cannabis sinds de jaren zeventig systematisch gemonitord. Niet alle cannabisvariëteiten (has, wiet, sinsemilla) zijn overigens sterker geworden.
- Dat de gemiddelde sterkte van cannabis sinds de millenniumwisseling is gestegen is vooral te wijten aan het feit dat er steeds meer cannabis wordt geproduceerd, en waarschijnlijk ook geconsumeerd, die afkomstig is van 'home-grown' sinsemilla-producten.
- Het is weliswaar niet zo dat het percentage THC 10 tot 30 keer hoger is geworden, maar stijgingen van 2 tot 3 keer de hoeveelheid die aan het begin van de jaren negentig normaal gevonden werden komen zeker voor.

Overigens is de problematiek aanzienlijk ingewikkelder dan alleen de stijging van het THC-percentage. De afgelopen vijftien jaar is de cannabismarkt sterk veranderd. De teeltmethoden zijn ook internationaal veel geavanceerder geworden, via internet is de informatie-uitwisseling over nieuwe kweek- en teeltmethoden en de uitwisseling van zaden internationaal veel sneller dan vroeger. Zoals eerder aangegeven is het jammer dat kwekers zich vooral hebben toegespitst op sinsemilla-varianten met hoge THC- en lage CBD gehalten.

Een andere zorgwekkende trend is de vervanging van de voor het maken van hasj traditionele kief door hybride cannabisvarianten in Marokko. Marokko en Afghanistan zijn de grootste producenten van hasj ter wereld (UNODC, 2016). Uit een onderzoek van Chouvy en Afsahi uit 2014 blijkt dat de productie van hasj in Marokko de afgelopen 10 jaar is afgenomen, maar dat de productiemethoden geïntensiveerd zijn (Chouvy & Afsahi, 2014). De hybriden leveren meer hasj op, maar bevatten ook meer THC, en waarschijnlijk minder CBD. Het is niet te voorspellen welke consequenties dit op den duur zal heeft voor bijvoorbeeld de in Nederland geïmporteerde hasj.

Cannabis met een hoog THC-gehalte is inmiddels over de hele wereld verkrijgbaar. De hoeveelheid THC in sommige varianten is 2-3 maal zo hoog als aan het begin van de jaren negentig. Het lijkt erop dat aan de stijging de afgelopen jaren een einde is gekomen (Niesink et al., 2015; Slade et al., 2012). Maar de sterkte van verschillende producten kan enorm variëren, met samples die meer dan 25% THC bevatten, en de vraag is of iedere gebruiker zich hiervan bewust is.

## **1.5 Gebruik van wiet en hasj in Nederland**

Wiet is veruit de meest favoriete cannabisvariant. Ruim twee derde (69,6%) van de actuele gebruikers rookt meestal wiet, 19,8% meestal hasj en 9,1% geeft aan beide even vaak te gebruiken (Van Laar et al., 2016). Ook in Het Grote Uitgaansonderzoek (HGU) 2016 is het middelengebruik van uitgaande jongeren en jongvolwassenen van 15-35 jaar in kaart gebracht. Net als in de algemene bevolking had de meerderheid van de actuele gebruikers

een voorkeur voor wiet (52%), 19% gebruikte meestal hasj, 19% beide evenveel en 10% wist het niet.

- Onderzoekster Nicole Maalsté ondervroeg eigenaren van 80 coffeeshops. Op basis daarvan schat zij dat de gemiddelde coffeeshop rond de 225 kilo wiet en 40 kilo hasj per jaar verkoopt. Dit zou betekenen dat meer dan 80% van de omzet tegenwoordig uit wiet bestaat en minder dan 20% uit hasj (van de Wier, 2016).

Recent onderzoek in Amsterdam toonde aan dat ongeveer 6 op de 10 bezoekers van coffeeshops wiet prefereerden, terwijl 3 op de 10 hasj prefereerden. Ruim 10% van de bezoekers had geen voorkeur. Deze cijfers komen overeen met de cijfers uit het bevolkingsonderzoek. Over het algemeen prefereerden bezoekers van coffeeshops sterkere soorten hasj en wiet (37%) en 19% zelfs de zeer sterke soorten. Slechts 7% prefereerden de zwakkere soorten (Nabben e.a., 2016).

- Er bestaat twijfel over hoe goed (frequent) gebruikers de sterkte van hun cannabis kunnen schatten (Van der Pol et al., 2013). Negen op de tien bezoekers van coffeeshops (90%) mengen hun cannabis met tabak; de helft van de niet-mengers is ook roker (van sigaretten, shag of sigaren), de andere helft rookt nooit.
- In het CanDep<sup>2</sup> onderzoek werden 600 jong volwassenen (18-30) jaar die al minstens één jaar drie of meer keren per week blowden ondervraagd op hun voorkeur voor wiet of hasj. De groep bestond uit 252 personen die verslaafd waren en 348 personen die dat niet waren. Onder de groep verslaafden was het percentage gebruikers dat aan het begin van het onderzoek wiet (68%) prefereerde boven hasj (25,4%) iets hoger dan onder de overige frequent gebruikers (wiet: 58%; hasj: 33%). In de groep verslaafde gebruikers gaf 7% aan geen voorkeur te hebben, onder de overige gebruikers was dat 9%.
- In beide groepen was de aanvangsleeftijd erg laag (tussen 14 en 15 jaar) en begon men gemiddeld tussen het 15<sup>e</sup> en 16<sup>e</sup> levensjaar met regelmatig cannabisgebruik.

Helaas wordt in het onderzoek naar gebruik van cannabis onder jongeren (nog) niet gevraagd naar eventuele voorkeuren voor hasj of wiet bij de gebruikers.

**Tabel 1.2** Voorkeuren voor wiet of hasj bij cliënten in de verslavingszorg met een primair cannabisprobleem (Bron: Ladis, Houten).

Voorkeur	2012	2013	2014	2015
Onbekend	911	8649	8331	7221
Wiet	1035	1885	2207	2528
Hasj	128	214	312	350
Geen voorkeur	376	611	640	717

Bron: Kerncijfers Verslavingszorg 2016 - Stichting IVZ.

Gezien de mogelijke relatie tussen blootstelling aan THC en CBD en gezondheidsproblematiek, en de verschillen in verhouding van deze cannabinoïden in hasj en wiet, is het ook belangrijk om te weten welk type cannabis cannabiscliënten die zich aanmelden bij de verslavingszorg gebruik(t)en.

- In het Landelijk Alcohol en Drugs Informatie Systeem (LADIS) wordt met ingang van 2012 onderscheid gemaakt tussen wiet en hasj (Zie Tabel 1.2). Helaas is van veel cliënten niet bekend of er een voorkeur is voor wiet of hasj. Voor zover dat wel

<sup>2</sup> Voor een verklaring van CanDep, zie de begrippenlijst achterin.

bekend is had de afgelopen vier jaar ongeveer 70% van de cliënten een voorkeur voor wiet, 9% voor hasj en 21% had geen voorkeur.





## 2 Cannabinoïden

De cannabinoïden vormen een groep verbindingen die chemisch of farmacologisch verwant zijn. In 1940 werd cannabidiol (CBD) als eerste cannabisachtige stof geïsoleerd uit extracten van de plant. In de jaren zestig waren de Israëliërs Mechoulam, Shvo en Gaoni als eersten in staat om de chemische structuur van de eerste cannabinoïden op te helderen: cannabinal en cannabidiol in 1963 (Mechoulam & Shvo, 1963), terwijl THC, de belangrijkste psychoactieve stof in cannabis, voor het eerst werd gezuiverd in 1964 (Gaoni & Mechoulam, 1964).

### 2.1 Fytocannabinoïden

Inmiddels zijn uit de cannabisplant, *Cannabis sativa*, meer dan 500 verbindingen geïsoleerd (El-Sohly en Slade, 2005; Radwan e.a., 2009), iets meer dan 100 hiervan behoren tot de cannabinoïden (Mehmedic e.a., 2010). Fytocannabinoïden zijn cannabinoïden die door planten worden aangemaakt. Overigens geldt dat alleen voor de cannabisplant, tot op heden zijn deze verbindingen nooit in andere plantensoorten aangetroffen. De cannabinoïden die in de hoogste concentraties in de cannabisplant voorkomen, zijn:  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC)<sup>3</sup>, cannabidiol en cannabinal. Meer precies gezegd komen CBD en THC zelf niet als zodanig in de plant voor maar hun zuren, door verhitting worden deze zuren omgezet in CBD of THC.

- Hoewel andere stoffen uit de cannabisplant een bijdrage leveren aan de effecten, is THC verantwoordelijk voor het merendeel van de farmacologische werking, maar met name voor de psychoactieve effecten, van cannabis.
- Van de cannabinoïden zijn  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) en  $\Delta^8$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^8$ -THC) de enige twee die alle psychoactieve effecten van marihuana kunnen opwekken (Grotenhermen, 1999).
- Omdat de hoeveelheid  $\Delta^8$ -THC in de cannabisplant ten opzichte van  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol te verwaarlozen is wordt de sterkte van de psychoactieve effecten van de cannabisplant in de praktijk gerelateerd aan de concentratie  $\Delta^9$ -THC.

In de hennepplant is  $\Delta^9$ -THC slechts voor een klein deel in vrije vorm aanwezig. Het grootste deel van de stof is aanwezig in de vorm van zuren (THC-zuren) die bij verhitting, bijvoorbeeld door roken of koken, spontaan tot  $\Delta^9$ -THC decarboxyleren.

- Behalve THC bevat de hennepplant ook twee andere in voldoende meetbare concentraties voorkomende cannabinoïden, cannabidiol (CBD) en cannabinal (CBN). Cannabidiol is evenals  $\Delta^9$ -THC in bijna alle cannabisvariëteiten aanwezig;

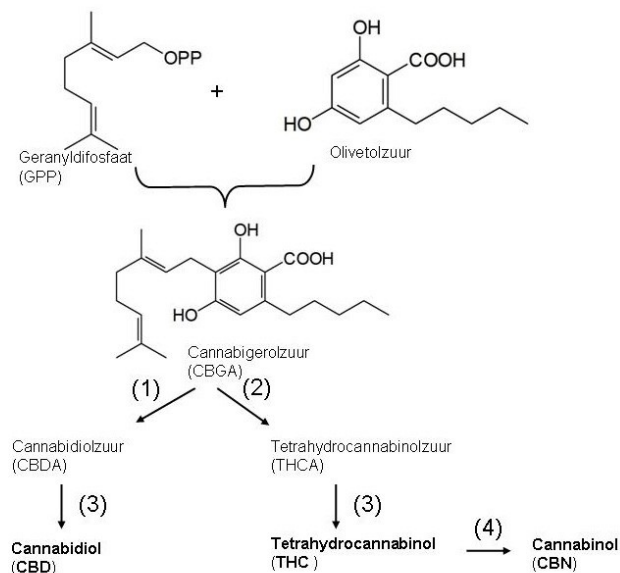
---

<sup>3</sup> In dit rapport meestal afgekort tot THC.

afhankelijk van de variëteit kan CBD van 0 tot 95% bijdragen aan de totale hoeveelheid cannabinoïden in een plant.

- De hennep die gebruikt wordt voor vezelproductie bevat over het algemeen meer CBD dan  $\Delta^9$ -THC. CBD is zelf niet psychoactief, maar in combinatie met  $\Delta^9$ -THC kan het bepaalde aspecten van een "high" versterken of verzwakken. CBD kan ook enkele farmacologische effecten van THC verminderen, de stof heeft echter veel minder affiniteit tot de cannabisreceptor dan THC (Long e.a., 2009; zie ook het review uit 2012, Niesink en Van Laar, 2012)).
- Cannabinol wordt niet door de hennepplant zelf gemaakt, maar is een degradatieproduct van  $\Delta^9$ -THC.  $\Delta^9$ -THC kan geoxideerd worden tot CBN. Verse cannabisproducten bevatten slechts weinig CBN. Cannabinol heeft zelf geen psychoactieve werking. De concentratie ervan in een hennepproduct geeft wel aanwijzingen over de oorspronkelijke hoeveelheid  $\Delta^9$ -THC.

**Figuur 2-1** Biosynthese van  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol en cannabidiol in de cannabisplant uit hun gemeenschappelijke precursor cannabigerolzuur (CBGA). (1) = CBDA synthase; (2) =  $\Delta^9$ -THC synthase; (3) = decarboxylering; (4) = oxygenatie van THC tot CBN.



In de cannabisplant hebben THC en CBD een gemeenschappelijke precursor, cannabigerolzuur (cannabigerolic acid; CBGA) (Figuur 1.4), daarom kan één plant ook niet èn veel THC èn veel CBD bevatten. De verhouding van de omzetting enzymen CBDA synthase en  $\Delta^9$ -THC synthase bepaalt uiteindelijk of een plant veel THC of veel CBD aanmaakt uit de voorhanden zijnde CBGA. Die verhouding is genetisch bepaald (voor review: Hazekamp e.a., 2010).

In 1940 beschreven Adams en medewerkers voor het eerst de isolatie van een cannabinoïdachtige structuur uit het extract van de cannabisplant (Adams e.a., 1940). In 1963 waren Mechoulam en Shvo in staat om de structuur van deze stof, cannabidiol, op te helderen (Mechoulam en Shvo, 1963). Tot begin jaren 70 werden geen farmacologische effecten van CBD gerapporteerd. Wel was al snel duidelijk dat CBD geen "cannabisachtige" effecten veroorzaakte, het bleek een niet-psychoactieve stof te zijn. De interesse in

onderzoek naar cannabis nam pas weer toe in het begin van de jaren negentig. Dit kwam door de ontdekking van de cannabinoïdreceptoren en de daaropvolgende isolatie van een endogeen cannabinoïde, het anandamide.

Uit de jaarlijkse THC-monitor van het Trimbos-instituut blijkt dat nederwiet meer  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) bevat dan de (geïmporteerde) wiet uit de jaren negentig. Waar minder aandacht aan is besteed, maar wat ook uit deze monitor is gebleken, is dat cannabidiol (CBD) nauwelijks voorkomt in nederwiet, maar wel in buitenlandse hasj. De afwezigheid van CBD lijkt een belangrijke rol te spelen in de ontwikkeling van psychoses.

- Laboratoriumstudies hebben aangetoond dat pure, synthetische, THC een voorbijgaande psychose veroorzaakt bij 40 tot 50 procent van de gezonde mensen (D'Souza et al, 2009; Sherif et al., 2016).
- In tegenstelling tot THC lijkt CBD juist een antipsychotisch effect te hebben. Onderzoek bij mensen wijst in die richting, alleen zijn er nog maar weinig mensen onderzocht.

## 2.2 Endogene cannabinoïden

Met behulp van radioactief gelabeld THC heeft men ontdekt dat THC zich bindt aan specifieke eiwitten in de hersenen, de cannabisreceptoren (Howlett e.a., 1988). Er blijken twee verschillende cannabisreceptoren te zijn: de CB1- en de CB2-receptor. De eerste komt voornamelijk voor in het centraal zenuwstelsel (CZS) en de tweede vooral in het immuunsysteem. In de jaren negentig werden enkele van nature in het lichaam voorkomende stoffen ontdekt die zich hechten aan deze receptoren, de endocannabinoïden. Het complex van cannabisreceptoren, de endocannabinoïden en de enzymen die betrokken zijn bij de aanmaak en afbraak ervan, vormen samen het endocannabinoïdsysteem. Dit systeem is betrokken bij tal van belangrijke fysiologische functies in het lichaam.

- De afgelopen jaren is veel onderzoek gedaan naar het endocannabinoïdsysteem. Uit dit onderzoek is gebleken dat het endogeen cannabinoïde systeem een rol speelt bij de immunrespons, voedselopname, cognitieve processen, emotie, waarneming, beloning, motorische coördinatie, lichaamstemperatuur en het slaap/waak-ritme.

Door het activeren van de cannabinoïdreceptoren worden verschillende neurotransmitters beïnvloed, zoals acetylcholine, dopamine, gamma-aminoboterzuur (GABA), glutamaat, serotonine, noradrenaline en de lichaamseigen opioïden (Grotenhermen, 2004). Onder normale omstandigheden worden de cannabinoïdreceptoren geactiveerd door de lichaamseigen cannabinoïden. Deze voorkomen daarmee bijvoorbeeld dat er te veel neurotransmitters vrijkomen.

- De endocannabinoïden zijn vetten en dat voorkomt dat ze zich over grote afstanden verplaatsen, hun werking in de hersenen is dus vrij lokaal en deze stoffen zijn dan ook bij uitstek geschikt om fysiologische processen lokaal en op kleine schaal uit te voeren.

De twee meest onderzochte endocannabinoïden zijn anandamide, voornamelijk een ligand voor de CB1-receptor en 2-arachidonoylglycerol (2-AG) dat zowel actief is op de CB1- als op de CB2-receptor (Kunos e.a., 2009; Di Marzo and Maccarrone, 2008). In het lichaam activeren de endocannabinoïden de cannabinoïdreceptoren.

- Het eerste endogene cannabinoïde werd in 1992 geïsoleerd in Israël in het laboratorium van Raphael Mechoulam. Deze stof, voluit arachidonoyl ethanolamine, werd door hem anandamide genoemd, een naam afgeleid van het woord Ananda wat in het Sanskriet eeuwige (geluk)zaligheid betekent. In het lichaam wordt anandamide gevormd uit arachidonzuur.
- De werking van anandamide is gelijk aan die van THC, het bindt en activeert de cannabinoïdreceptoren in het centraal zenuwstelsel en in mindere mate die in de rest van het lichaam. In het centraal zenuwstelsel werkt anandamide ongeveer even sterk als THC, in de periferie is het juist minder sterk (Grotenhermen, 2005).

De chemische structuur van anandamide lijkt in het geheel niet op die van THC. De stof komt vrijwel in alle weefsels van het menselijk lichaam voor, en wordt aangetroffen in veel diersoorten (Martin e.a., 1999).

- Het tweede endocannabinoïde waarnaar relatief veel onderzoek is gedaan is 2-arachidonoylglycerol, meestal afgekort als 2-AG. Deze lichaamseigen stof bindt zich zowel aan CB1 als aan CB2-receptoren met dezelfde affiniteit. Voor beide receptoren functioneert het als een volledige agonist (Grotenhermen, 2005).
- In de hersenen is 2-AG in veel hogere concentraties aanwezig dan anandamide, maar het is niet helemaal duidelijk welke van de twee, anandamide of 2-AG, het belangrijkste is voor de werking van het endogene cannabinoïdsysteem (Pacher e.a., 2006; Sugiura e.a., 2006).

### 2.2.1 *Het endocannabinoïdsysteem*

Het totale endogene cannabinoïdsysteem (ECS) bestaat uit de cannabinoïdreceptoren, de endogene liganden die deze receptoren activeren en de mechanismen, waaronder diverse enzymen, die zorgen voor de synthese en voor de inactivatie van deze stoffen (voor een uitgebreid overzicht, zie: Lu and Mackie, 2016). Verder is er nog een groot aantal stoffen (vetzuuramides, ethanolamines, aminozuren) die weliswaar niet binden aan de CB-receptoren maar er wel nauw mee samenwerken.

In tegenstelling tot conventionele neurotransmitters worden endocannabinoïden niet opgeslagen in blaasjes maar zeer snel aangemaakt uit onderdelen van de postsynaptische celmembraan.

- In feite vindt dat proces, aanmaak van endocannabinoïden, verplaatsing naar de receptor, activatie van de receptor, verandering van de potentiaal van de celmembraan en afbraak van het endocannabinoïde, continue plaats, wat dat betreft is sprake van een natuurlijke “tonus” van het systeem (Howlett e.a., 2011; zie ook Niesink en Van Laar, 2012). Wanneer de calciumconcentratie in de (postsynaptische) zenuwcel stijgt of wanneer bepaalde receptoren worden geactiveerd door neurotransmitters, worden meer endocannabinoïden aangemaakt en vrijgegeven.
- Het feit dat endocannabinoïden vetten zijn voorkomt dat ze zich over grote afstanden in de wateroplosbare extracellulaire matrix van de hersenen verplaatsen. Daarom zijn ze bij uitstek geschikt om fysiologische processen lokaal en op kleine schaal uit te voeren.
- Snelle opname- en afbraakmechanismen zorgen ervoor dat ze hun werking slechts gedurende korte tijd in een beperkt gebied uitvoeren.

2-AG en anandamide zijn retrograde synaptische neurotransmitters die pas worden gesynthetiseerd op het moment dat sprake is van “neuronale overstimulatie”. Er zijn aanwijzingen dat behalve de CB1- en CB2-receptor er mogelijk een CB3-receptor bestaat en dat ook andere eiwitten als target voor endogene cannabinoïden fungeren (Ross, 2009; Di Marzo & De Petrocellis, 2010). Naast verschillende receptor targets bestaat het endocannabinoïdsysteem uit verschillende enzymen. De effecten van het endocannabinoïdsysteem worden beëindigd op het moment dat de endogene cannabinoïden worden afgebroken, dat gebeurt in geval van anandamide vooral door het enzym vetzuur amide hydrolase (FAAH) en in geval van 2-AG vooral door het enzym monoacylglycerol lipase (MAGL). Deze enzymen reguleren de beschikbaarheid van de endocannabinoïden die verantwoordelijk zijn voor de tonus van het endocannabinoïde systeem (Cravatt et al., 2001; Di Marzo, V. and Maccarrone, 2008).

### Fataal experiment met FAAH-remmer

Dat manipuleren van het endogene cannabinoïdsysteem ook z'n keerzijde heeft bleek afgelopen januari bij een medicijnexperiment van een bedrijf in het Franse Rennes. Hierbij stierf één deelnemer, twee anderen liepen blijvende hersenschade op. Het ging om gezonde vrijwilligers die betaald kregen voor hun deelname aan het onderzoek. Het ongeluk gebeurde in een groep van zes mensen die op tien achtereenvolgende dagen 50 milligram van het experimentele medicijn BIA 10-2474 zouden krijgen. De deelnemers woonden gedurende het experiment 14 dagen in het onderzoeksinstituut in Rennes. BIA 10-2474 is een stof die het enzym FAAH, dat in het lichaam de stof anandamide afbreekt, remt. Bij toediening van BIA 10-2474 blijft dus meer van de anandamide gedurende langere tijd beschikbaar. Na het slikken van de vijfde dosis kreeg één van de deelnemers hoofdpijn en werd duizelig. In de loop van de dag verergerden de symptomen 's avonds werd hij in het universitair ziekenhuis in Rennes opgenomen. Hij raakte in coma en werd drie dagen later hersendood verklaard.

Vier van de vijf andere deelnemers kregen ook hoofdpijn, raakten versuft, hadden geheugenproblemen, maar ook zwellingen en mogelijk kleine bloedinkjes in de hersenen. Zij werden alle vijf in het ziekenhuis opgenomen. Zeker twee van de vooraf gezonde vrijwilligers aan de (betaald) medicijnproef hebben blijvende hersenschade. Deze proefpersonen waren overigens niet de eersten die het middel kregen toegediend. In het jaar voorafgaand aan dit experiment hadden al diverse mensen eenmalig een lage dosering toegediend gekregen. In de groep die gedurende enkele dagen 50 milligram kreeg toegediend ging het mis. Hoewel niet bekend is wat de exacte oorzaak van het drama is, denkt men dat de stof in hogere doseringen ingrijpt op andere enzymen in de hersenen en daardoor de stofwisseling in de hersenen verstoort. In dierexperimenteel onderzoek, ook bij hogere doseringen, waren dit soort effecten niet aan het licht gekomen. Er is inmiddels al een tiental andere FAAH-remmers ontwikkeld, die waarschijnlijk nooit op de markt komen.

Bron: Wim Köhler, NRC, 26 mei 2016

Endocannabinoïden op de zenuwuiteinden van excitatoire (stimulerende) neuronen zijn in de kleine hersenen betrokken bij de coördinatie van motoriek en de integratie van sensorische impulsen.

- De betrokkenheid van het endocannabinoïde systeem bij deze processen verklaart de stoornissen in motoriek en veranderingen in zintuiglijke waarneming die men ziet bij personen die onder invloed zijn van cannabis.

De cannabinoïdreceptoren blijken bijna overal in de hersenen aanwezig te zijn en zijn bij bijna alle fysiologische processen betrokken te zijn (Hu & Mackie, 2015). De CB1-receptor is

vooral in hoge concentraties aanwezig in de hersenschors, de hippocampus, de hypothalamus, de kleine hersenen, de basale ganglia, de hersenstam, het ruggenmerg en de amygdala. Dit verklaart de zeer uiteenlopende effecten van cannabis (Pertwee, 2015). De psychoactieve effecten worden veroorzaakt door interactie van THC met CB1-receptoren in de hersenschors.

- Het optreden van stoornissen in het geheugen bij cannabisgebruik heeft te maken met een interactie met receptoren in de hippocampus, een hersenstructuur die van belang is voor het proces van opslag van informatie. In de hersenstam en het ruggenmerg is het ECS betrokken bij de vermindering van pijn.
- In de hersenstam beïnvloedt het ook de braakreflex, in de hypothalamus de eetlust en de invloed op emoties komt tot stand via de amygdala.

Endogene cannabinoïden spelen een belangrijke rol bij het uitdoven van herinneringen aan negatieve gevoelens en pijn. Het gaat om “herinneringen” aan gebeurtenissen die zich in het verleden hebben afgespeeld.

- Men heeft ontdekt dat bij een aantal psychische aandoeningen waarbij negatieve herinneringen een rol spelen, zoals bij het post-traumatische stress-syndroom (Neumeister et al., 2015), depressie (Zajkowska et al., 2014), verslaving (Parsons & Hurd, 2015; Moreira et al., 2015) en bepaalde vormen van chronische pijn (Woodhams et al., 2015; Zogopoulos et al., 2013), soms sprake is van een verminderde productie of release van endogene cannabinoïden of van een abnormaal lage concentratie van endogene cannabinoïdreceptoren.
- De hypothese is dat verstoringen van het endogene cannabinoïdsysteem een belangrijke rol spelen bij de pathofysiologie van een aantal psychiatrische aandoeningen (Ruehle et al., 2012; Bossong, 2012, Proefschrift; Henry et al., 2016; voor review: Pertwee, 2005b).

Ook het perifere endocannabinoïdsysteem bestaat uit een complex samenspel van endocannabinoïden, receptoren en enzymen. Voor een uitgebreid overzicht van dit systeem zie: Maccarrone et al., 2015.

## 3 Farmacologie en toxicologie van cannabis, THC en CBD

De afgelopen jaren is veel onderzoek gedaan naar het endocannabinoïdsysteem. Hieruit bleek dat dit systeem een rol speelt bij de immuunrespons, voedselopname, cognitieve processen, emotie, waarneming, beloning, motorische coördinatie, lichaamstemperatuur en het slaap/waak-ritme. De stoffen THC en CBD die in cannabis voorkomen kunnen hierop positieve of ongewenste effecten hebben.

### 3.1 Farmacologie

#### 3.1.1 *Farmacologie van cannabis*

Tot enkele jaren geleden werden alle farmacologische effecten van cannabis nog toegeschreven aan de werking van THC en dus aan de binding van THC aan de cannabinoïdreceptoren. THC imiteert het effect van de endogene cannabinoïden, alleen wordt THC op de plaats van werking lang niet zo snel afgebroken en werkt het in tegenstelling tot de lichaamseigen cannabinoïden niet alleen op specifieke plekken in de hersenen, maar grijpt het tegelijkertijd overal op alle CB-receptoren aan. Langzamerhand begon het besef te ontstaan dat, behalve THC meer stoffen in de cannabis zouden moeten zijn die bijdragen aan het effect.

Met uitzondering van enkele variëteiten met een hoog CBD-gehalte zijn bijna alle momenteel beschikbare cannabissoorten planten met een hoog THC-gehalte. De waargenomen verschillen in effect van de cannabis afkomstig van die planten zijn waarschijnlijk vooral te wijten aan een verschillende terpeensamenstelling, maar deze wordt maar zelden bepaald, laat staan dat de consument er iets van weet.

- De sedatie van de zogenaamde indica soorten wordt nu ten onrechte toegeschreven aan het CBD gehalte, terwijl in feite, CBD in lage doseringen juist stimulerende effecten heeft. De sederende effecten in de meeste cannabisplanten wordt vooral veroorzaakt door de hoeveelheid myrceen, een monoterpeen met een sterk sedatief en hoestremmende werking. Myrceen heeft nog het meeste weg van een verdovend middel (Piomelli & Russo, 2016).
- Anderzijds zal een hoog limoneengehalte, een stof die ook voorkomt in de schil van citrusvruchten, juist een oppeppend effect hebben.
- De aanwezigheid van het zelden in cannabis voorkomende terpeen alfa-pineen, kan de negatieve effecten van THC op het werkgeheugen verminderen of opheffen (Russo, 2011; Komori et al., 1995).

Pas recentelijk weten we dat er in cannabis honderden verschillende stoffen (kunnen) voorkomen. Van slechts een paar van die verbindingen is iets bekend van de (mogelijke)

werking. Het gaat voornamelijk om  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD) en  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabivarin (Mechoulam en Hanus, 2012). Ross en collega's isoleerden uit een op nederviet gelijkende sterke wietvariant 52 stoffen en onderzochten die op hun vermogen om aan de CB1- of CB2-receptor te binden (Ross et al., 2009). Twee stoffen hadden een hogere bindingscapaciteit voor de CB1-receptor dan THC, zeven stoffen hadden een met THC overeenkomende bindingscapaciteit. Vijf stoffen hadden een sterke bindingscapaciteit voor de CB2-receptor, bij 2 ervan was de binding zeer selectief voor de CB2-receptor en was er geen binding aan de CB1-receptor en 1 stof had een gelijke binding voor de CB1- en CB2-receptor. Van geen van deze verbindingen is op dit moment de structuur bekend. Dat betekent dus dat er potentieel nog veel meer farmacologisch actieve stoffen in cannabis voorkomen dan tot voor kort werd gedacht. Of deze stoffen in de praktijk ook effect hebben op de werking van cannabis is niet bekend.

Voorlopig zullen we het, wanneer we het hebben over de werking van cannabis, moeten doen met de werking van THC en CBD.

### 3.1.2 *Farmacologie van THC*

THC lost goed op in vet, maar niet in water. Bij het roken van cannabis, maar ook bij inname via een verdamer en vermoedelijk ook via een e-sigaret, wordt de THC zeer snel in het lichaam opgenomen. De biologische beschikbaarheid van THC, dat is de hoeveelheid THC die daadwerkelijk in het bloed terechtkomt, is relatief laag, tussen de 10 – 35% (McGilveray, 2005; Barceloux, 2012). Dit komt omdat een deel bij het roken verbrandt en doordat een deel bij het roken via de zijstroom niet wordt geïnhaleerd. Verschillende factoren kunnen de biologische beschikbaarheid van THC in geval van het roken van cannabis beïnvloeden, zoals duur van de “puff”, diepte van het inhaleren, en de duur dat de rook in de longen wordt gehouden (Azorlosa et al., 1995). Verdampen van cannabis levert dezelfde biologische beschikbaarheid, plasmaspiegel en tijdstip waarop de maximale plasmaspiegel wordt bereikt op als wanneer cannabis wordt gerookt. Voordeel van deze methode is dat er veel minder pyrolyseproducten en koolmonoxide beschikbaar komt.

In het bloed wordt THC voor het grootste deel gebonden aan plasmaeiwitten zoals lipoproteïne en albumine. Ongeveer 10% van de THC in het bloed wordt in de rode bloedlichaampjes vervoerd.

- THC verdeelt zich snel over diverse organen en weefsels: lever, hart, vetweefsel, longen, darmen, nieren, milt, borstklieren, placenta, bijniere, spierweefsel, schildklier en hypofyse. Slechts ~1% van een intraveneus toegediende dosis THC bevindt zich op het moment dat de psychische effecten pieken in de hersenen.
- Door oxidatieve metabolisering van THC wordt de psychoactieve metaboliet 11-hydroxy-delta 9-tetrahydrocannabinol (11-OH-THC) gevormd. Enige tijd nadat THC in het plasma is opgenomen stapelt THC zich in de minder doorbloede weefsels.
- Na enige tijd accumuleert THC in minder gevasculariseerde weefsels en uiteindelijk in lichaamsvet, hoewel de exacte samenstelling van THC in het lichaamsvet niet bekend is, mogelijk is dat in de vorm van hydroxylmetabolieten en vetzuurconjugaten.



- Wanneer cannabis oraal wordt ingenomen is de biologische beschikbaarheid veel kleiner (~6%), dit komt mede omdat een deel van de THC al via het first-pass-metabolisme in de lever wordt omgezet voordat het de hersenen kan bereiken.

De dosis THC die nodig is om een effect te bewerkstelligen ligt tussen de 2 en 22 milligram (Barceloux, 2012). Door verschillen in de snelheid waarmee THC in het lichaam wordt omgezet en door verschillen in de gevoeligheid voor de effecten van THC kan de minimale effectieve dosis van persoon tot persoon uiteenlopen.

- Effecten van cannabis ontstaan hoofdzakelijk door binding van cannabinoïden (met name THC en de actieve metaboliet 11-hydroxytetrahydrocannabinol (11-OH-THC)) aan de cannabinoïdreceptoren in het lichaam. Door activatie van deze receptoren worden verschillende neurotransmitters en neuromodulators beïnvloed, zoals acetylcholine, dopamine, gamma-aminoboterzuur (GABA), glutamaat, histamine, serotonine, noradrenaline, opioïden en prostaglandines (Grotenhermen, 2004).
- Andere mechanismen die een bijdrage kunnen leveren zijn binding aan vanilloïdreceptoren, beïnvloeding van de concentraties van endocannabinoïden, antioxidatieve eigenschappen en beïnvloeding van het metabolisme van andere stoffen (Grotenhermen, 2004).
- Met behulp van beeldvormende technieken is het effect van toediening van THC zichtbaar te maken. Na toediening van THC is een toename in de regionale cerebrale bloeddorvoer in de frontale, limbische, paralimbische en cerebellaire hersengebieden waarneembaar (Quickfall et al., 2006). De functionele veranderingen correleren met subjectieve ervaringen van de gebruiker.
- De meest genoemde subjectieve verandering is een gevoel van ontspanning, maar andere veel vermelde positieve reacties zijn blijdschap, versterkte sensorische waarneming, diepe gedachten en plezier. De meest genoemde redenen voor gebruik door gezonde deelnemers in een observationele studie waren ontspanning en als sociale activiteit.

In onderzoek van het RIVM met vrijwilligers die joints met verschillende hoeveelheden THC te roken kregen is vastgesteld dat het roken van cannabis met een hoger THC-gehalte (overeenkomend met de cannabis zoals verkocht in de coffeeshop) kan leiden tot een hogere THC-concentratie in serum. Roken van cannabis met een hoger THC-gehalte leidt ook tot een toename in het optreden van cannabisgerelateerde effecten.

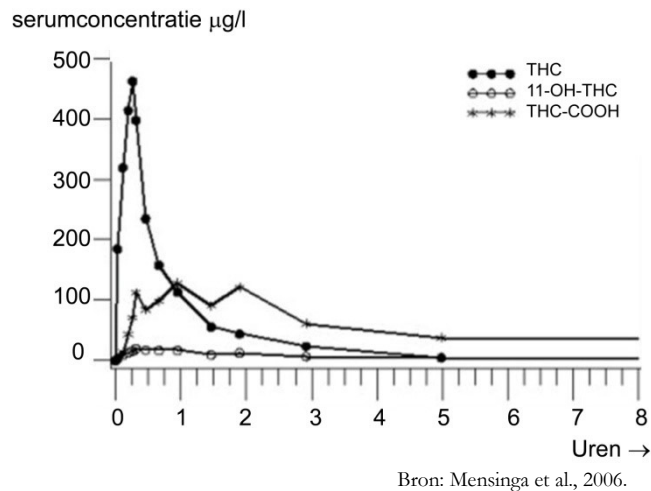
- Het roken van cannabis met een hogere THC-concentratie is geassocieerd met een dosisafhankelijke toename van de fysiologische effecten (verhoogde hartslagfrequentie en een bloeddrukdaling) en psychomotorische effecten (langzamere reactiesnelheid, verminderde concentratie, meer fouten in psychomotorische testen, verminderde spiercoördinatie en toegenomen slaperigheid)(Mensinga et al., 2006).

Na orale inname van cannabis wordt de serum THC-piek na ongeveer 30 minuten bereikt. De psychoactieve effecten beginnen enkele uren na inname. Bij het roken of inhaleren van cannabis verschijnt de THC al na enkele minuten in het bloed en wordt de piek al na 30 minuten bereikt, ook de werking begint bij deze toedieningsvorm veel sneller dan na orale opname, binnen 3-0 tot 60 minuten. De effecten kunnen enkel uren aanhouden. (Grotenhermen, 2003).

- Het metabolisme van THC door cytochroom P-450 enzymen vindt voornamelijk plaats in de lever. THC wordt voornamelijk uitgescheiden met feces (65-80%) en in

mindere mate met urine (20 - 35%). Het eliminatieproces vindt plaats in drie fasen plaats, de eerste  $T_{1/2}$  is 4 uur. De tweede  $T_{1/2}$  is 25 uur en de derde is 80 uur (Salhab, 2016).

**Figuur 3.1** Typische serumconcentraties van THC en de metabolieten 11-OH-THC en THC-COOH in de tijd bij een deelnemer aan het RIVM-experiment na het roken van een joint met de hoogste blootstellingdoserings (23,12% THC, 69,4 mg/joint).



### 3.1.3 Farmacologie van CBD

CBD is net als THC goed in vet en slecht in water oplosbaar. De opname en kinetiek (verdeling over het lichaam, afbraak en uitscheiding) van CBD na inhalatie van cannabisrook zijn vergelijkbaar met die van THC. De gemiddelde biologische beschikbaarheid bij roken ligt rond de 30% (11 - 45%) (Grotenhermen, 2003). Ook de orale beschikbaarheid komt overeen met die van THC (Mechoulam et al, 2002). Wanneer CBD in combinatie met THC als mondspray wordt toegediend duurt het langer voordat de maximale plasmaconcentratie wordt bereikt.

Het is niet precies bekend via welke mechanismen CBD haar werking uitoefent, maar wel is duidelijk dat de farmacologische eigenschappen van CBD op zeer verschillende manieren tot stand komen. Hoewel CBD nauwelijks bindt aan de cannabisreceptoren is CBD in staat om in lage concentraties de werking van THC tegen te werken.

- Door de afbraak van het endogene cannabinoïde anandamide te remmen, versterkt en verlengt CBD het effect van deze stof (Ligresti e.a., 2006). Door de (langere) aanwezigheid van anandamide wordt voorkomen dat THC op de receptor aangrijpt. Verder heeft CBD effecten op verschillende recent ontdekte overige cannabinoïdreceptoren, en blijkt het een agonist voor de 5-HT<sub>1A</sub> serotoninereceptor te zijn (Bisogno e.a., 2001; Russo e.a., 2005).
- Enkele geneesmiddelen die gebruikt worden bij de behandeling van angststoornissen en depressie grijpen in op deze receptor, en mogelijk verklaart dit een deel van de antipsychotische en anxiolytische effecten van CBD (Campos & Guimarães, 2008).
- Door een effect op de intracellulaire calciumconcentratie beschermt CBD mogelijk zenuwcellen tegen cytotoxische effecten van THC (Demirakca e.a., 2011).

CBD heeft zelf nauwelijks invloed op normale fysiologische processen. Pas wanneer een stimulus (zoals pijn of een schrikreactie) of een andere cannabinoïde (zoals THC) de normale ‘tonus’ van het endocannabinoïdsysteem verstoort, komt de werking van CBD tot uiting. De hoeveelheid die wordt toegediend, de verhouding CBD/THC in een joint of geneesmiddel en de timing van toediening zijn belangrijk voor het uiteindelijke effect van CBD.

Onderzoek is gaande naar therapeutische toepassing van CBD (Chagas et al., 2014; De Mello Schier et al., 2014; Devinsky et al., 2014; Iseger en Bossong, 2015).

- Volgens de Natural Medicines Comprehensive Database zou cannabidiol mogelijk effectief zijn bij de behandeling van MS in combinatie met THC (in de vorm van Sativex<sup>®</sup>).
- Er is onderzoek gedaan naar mogelijke effecten bij de behandeling van bipolaire stoornissen, dystonie (een stoornis in de tonus van spieren), epilepsie, ziekte van Huntington, slapeloosheid, ziekte van Parkinson, schizofrenie, stoppen met roken en sociale angststoornissen, maar het is te vroeg om te concluderen dat CBD hierbij echt effectief is (MedLinePlus, 2016).

CBD zelf lijkt nauwelijks invloed te hebben op de normale fysiologische processen, ongeacht de wijze waarop het wordt toegediend. Pas wanneer een stimulus zoals pijn, een schrikreactie of een ander cannabinoïd, zoals THC, de normale “tonus” van het endocannabinoïdsysteem verstoort komt de werking van CBD tot uiting. Uit onderzoek blijkt dat de dosering, de verhouding CBD/THC en de timing van toediening belangrijk zijn voor de uiteindelijke effecten van CBD. In de meeste van de gepubliceerde klinische en experimentele studies zijn hoge tot zeer hoge doseringen CBD gebruikt (Zie bijlage I). Experimenteel onderzoek is vaak uitgevoerd in situaties waarbij de effecten worden bestudeerd van een eenmalige toediening in een laboratoriumsetting.

- Onbekend is in hoeverre dergelijke eenmalige toedieningen geëxtrapoleerd kunnen worden naar gebruikspatronen van gewone cannabisgebruikers. Ook de wijze van toedienen speelt een rol. Vaak is de toedieningswijze in experimenteel onderzoek oraal, meestal niet via rook of damp. Over de kinetiek<sup>4</sup> van THC en CBD, wanneer deze gelijktijdig via roken worden toegediend, is weinig bekend.

#### *Klinische trials met CBD in uitvoering*

In zestien staten in de VS is het gebruik (of bezit) van cannabisproducten met een hoog cannabidiol (CBD) en met een beperkte hoeveelheid  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC)<sup>5</sup> voor medicinaal gebruik inmiddels gelegaliseerd of niet langer strafbaar. In de meeste staten is dat bedoeld voor het gebruik bij refractaire epileptische<sup>6</sup> aanvallen in kinderen, maar er zijn ook staten waar het indicatiegebied veel breder is (Fasinu et al., 2016).

CBD heeft neuroprotectieve, anti-epileptische, anxiolytische, antipsychotische en ontstekingsremmende eigenschappen. In combinatie met  $\Delta^9$ -THC, is CBD in verschillende

---

<sup>4</sup> Kinetiek betreft de wijze waarop een stof in het lichaam wordt omgezet; dit proces bestaat uit het vrijkomen van de stof op de plaats van toediening, de opname in het lichaam (bijvoorbeeld vanuit de darmen of vanuit de longen), de verdeling over diverse organen, de omzetting in andere stoffen en de uitscheiding.

<sup>5</sup> Voor een overzicht van de betreffende THC- en CBD gehaltes, zie de blog van de National Conference of State Legislatures (NCSL) van 11 september 2016.

<sup>6</sup> Refractair = ongevoelig voor geneesmiddelen.

Europese landen toegelaten en worden in de VS diverse klinische trials uitgevoerd onder toezicht van de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA).

- CBD wordt momenteel onderzocht in verschillende klinische trials voor diverse medische indicatiegebieden. Fasinu c.s. geven een overzicht van geregistreerde klinische trials met CBD, al dan niet in combinatie met andere cannabisproducten, die momenteel in uitvoering zijn.
- Afgaande op de klinische bevindingen die tot nu toe gemeld zijn lijkt het erop dat CBD en met CBD-verrijkte preparaten over een groot potentieel bereik beschikken. Onzekerheden met betrekking tot de bron, de veiligheid op lange termijn, potentieel misbruik en regelgeving blijven een bron van zorg (Fasinu et al., 2016).

## Cannabis, CBD en kanker

In dierexperimentele modellen voor onderzoek naar borstkanker is gevonden dat cannabinoïden het invaseren, prolifereren en verspreiden van metastatische borstkankercellen kan verminderen. Vermoedelijk zijn hierbij verschillende mechanismen betrokken. Uit het onderzoek komen verschillende aanwijzingen dat cannabinoïden een gunstige uitwerking hebben op de meeste soorten borstkanker. Bij prostaatkanker is de concentratie van cannabinoïdreceptoren in de prostaatkankercel verhoogd in vergelijking met de concentratie in een normale prostaatcel, dat duidt op een mogelijk aangrijpingspunt voor therapie. Wanneer deze cellen onder experimentele omstandigheden werden behandeld met een cannabinoïdreceptor agonist, werd een vermindering van de groei van kankercellen waargenomen. Cannabinoïden bespoedigen waarschijnlijk de dood van kankercellen en voorkomen de bloedtoevoer naar de tumor. Ze zouden zelfs de opname van cytotoxische medicijnen in kankercellen verbeteren. Dit laatste is waargenomen in onderzoek naar de behandeling van multiform glioblastoom, een agressieve en moeilijk te behandelen hersentumor.

Het behandelen van kankercellen met cannabinoïden in celkweken en in proefdiermodellen lijkt te leiden tot de dood van kankercellen terwijl deze stoffen de normale cellen juist lijken te beschermen. En hoewel op dit moment zeker nog geen antwoord kan worden gegeven op de vraag of een behandeling met cannabinoïden de levensverwachting van kankerpatiënten, of de kwaliteit van leven van de patiënten, kan verhogen is het duidelijk dat er meer onderzoek naar deze stoffen voor de behandeling van kanker moet worden gedaan.

Aan het eind van het spectrum zijn er degenen die claimen dat het gebruik van cannabis of cannabisolie heeft geholpen om hun kanker te genezen. Of het daarbij nu gaat om een lokaal aangebracht cannabispreparaat voor het behandelen van huidkanker of om orale of inhalatoire inname van cannabisproducten voor andere vormen van kanker, een harde onderbouwing van de claims is er niet. Veel van de mensen die beweren te zijn genezen door de cannabisolie krijgen daarnaast meestal ook conventionele vormen van therapie (bestraling, operaties, cytostatica). Vooral vanwege de onverwachte decriminalisering van (medische) cannabis in de VS is er de komende tijd een enorme toename te verwachten in onderzoek naar therapeutische mogelijkheden van cannabis en cannabinoïden bij de behandeling van kanker. Van de meer dan 100 in cannabis aanwezige cannabinoïden lijkt CBD momenteel het meest veelbelovend in de behandeling van kanker. Er is al onderzoek gaande naar de effectiviteit van CBD in borstkanker, glioom, leukemie, longkanker, thyroïdthymoom en colonkanker (Massi et al., 2012).

Bron: De tekst is mede gebaseerd op: "Cannabis and cancer: reality or pipe dream?", Cathcart, et al., 2016

Onderzoek van Pearce en medewerkers onder gebruikers van medicinale cannabis geeft aan dat gebruikers die cannabis gebruiken voor pijnbestrijding, sedatie en slaap een voorkeur hebben voor *Cannabis indica*. *Cannabis sativa* zou volgens de patiënten meer euforie en energie opwekken (Pearce, 2014).

Hoewel in de meeste landen, cannabis als een illegale drug wordt beschouwd, bestaat er in een aantal landen een uitzondering in de wet die het mogelijk maakt om cannabis op medisch voorschrift te verstrekken. In Nederland is het Bureau voor Medicinale Cannabis (BMC) verantwoordelijk voor de teelt van hoogwaardige cannabis van farmaceutische kwaliteit ten behoeve van medische doeleinden. Sinds 2003 is het in Nederland mogelijk om cannabis voor medische toepassingen op voorschrift van een medicus, arts of specialist, in de apotheek te kopen. De cannabis zoals deze door het BMC wordt verstrekt is een gestandaardiseerd product dat voldoet aan strenge kwaliteitseisen, daarom spreekt men over medicinale cannabis van farmaceutische kwaliteit.

Momenteel biedt het bureau een vijftal producten van verschillende samenstelling aan: Bedrocan<sup>®</sup>, Bedrobinol<sup>®</sup>, Bediol<sup>®</sup> en Bedrolite<sup>®</sup>. Naast deze vier middelen, alle sativa variëteiten, beschikt het bureau ook over een indica variëteit, de Bedica<sup>®</sup>. Tabel 3.1 geeft een overzicht van de samenstelling en sterkte van de verschillende middelen die door het BMC kunnen worden geleverd.

**Tabel 3.1** Samenstelling van cannabisproducten die door het Bureau Medicinale Cannabis (BMC) kunnen worden geleverd.

Product	Vorm	Gehalte (%)	
		Tetrahydrocannabinol (THC)	Cannabidiol (CBD)
Bedrobinol <sup>®</sup>	bloemtoppen (flos)	ca. 12	<1
Bedrocan <sup>®</sup>	bloemtoppen (flos)	ca. 19	<1
Bediol <sup>®</sup>	granulaat (vermalen bloemtoppen)	ca. 6	ca. 7,5
Bedica <sup>®</sup>	granulaat (vermalen bloemtoppen)	ca. 14	< 1
Bedrolite <sup>®</sup>	granulaat (vermalen bloemtoppen)	< 1	~9

Behandeling met medicinale cannabis komt doorgaans alleen in aanmerking als de gangbare behandelingen en geregistreerde geneesmiddelen niet voldoende helpen of te veel bijwerkingen geven. De producten van het BMC zijn alleen op recept verkrijgbaar en worden voorgeschreven bij ernstige en chronische aandoeningen, waaronder pijn en spasticiteit bij multiple sclerose, chronische neurogene pijn en palliatief bij kanker en aids. Medicinale cannabis is geen geregistreerd geneesmiddel en daarom kan een arts ook cannabis voorschrijven voor aandoeningen die niet als zodanig door het BMC worden genoemd.

De medicinale cannabis van het BMC bestaat in de vorm van de gedroogde bloemtoppen (flos) of granulaat. In deze vorm is het moeilijk toe te dienen om snel en consequent een beoogd effect te verkrijgen.

- Hoewel het roken van cannabis, zoals door vrijwel alle recreatieve gebruikers gedaan wordt, een grote biologische beschikbaarheid en een vrijwel direct effect geeft wordt dit vanwege de grote risico's die het roken met zich meebrengt voor medicinale cannabis ten sterkste af te raden.
- Onderzoek naar de wijze waarop patiënten hun medicinale cannabis tot zich nemen wees echter uit dat het merendeel dit toch doet door het te roken (63%), gevolgd

door inhalatie middels een vaporizer (24%) en oraal gebruik van dronabinol (Marinol®) (Hazekamp et al., 2013).

Eén van de meest bekende medicijnen op basis van cannabis is Sativex®. Sativex® bestaat uit cannabisextracten in alcoholische oplossing. Het wordt via een spray onder de tong toegediend. De biologische beschikbaarheid is echter laag en niet goed reproduceerbaar.

Ondanks het precaire evenwicht tussen gewenste effecten en mogelijke bijwerkingen is de wetenschappelijke aandacht voor de geneeskrachtige eigenschappen van cannabis in het afgelopen decennium niet afgenomen. In plaats daarvan lijkt deze de afgelopen jaren juist toe te nemen, waarschijnlijk mede door nieuwe inzichten in farmacologische werkingsmechanismen van niet-psychoactieve cannabinoïden, zoals CBD. Ook de afgelopen jaren zijn er een aantal gerandomiseerde, gecontroleerde trials uitgevoerd met cannabinoïden.

In een review geven Kowal en collega's een overzicht van alle gecontroleerde klinische studies met cannabis(preparaten) die in de jaren 2010 tot en met 2014 in de medische literatuur zijn gepubliceerd. Het is een vervolg op twee eerdere overzichtartikelen van Ben Amar waarin de klinische studies die werden uitgevoerd in de periode 1975 tot juni 2005 werden beschreven (Ben Amar 2006) en een vervolg hierop door Hazekamp en Grotenhermen waarin alle gerandomiseerde, (dubbel) blind, en placebo-gecontroleerde onderzoeken tussen juli 2005 en augustus 2009 worden beschreven (Hazekamp en Grotenhermen, 2010).

**Tabel 3.2.** Door Kowal c.s. geïncludeerde onderzoeken naar de werking van op cannabis (of THC) gebaseerde klinische studies in de periode 2010 – 2014.

Pathologie	Aantal onderzoeken	Totaal aantal patiënten geïncludeerd	Pathologie	Aantal onderzoeken	Totaal aantal patiënten geïncludeerd
Chronische pijn	11	1211	Longziekten	1	9
Multiple sclerose	6	1515	Cannabisverslaving	2	207
Prikkelbaredarmsyndroom (PDS)	3	133	Angst	3	84
Ziekte van Crohn	1	21	Psychosen	1	42
Eetlust en smaak	2	28	Ziekte van Parkinson	1	21
Chemotherapie geïnduceerde misselijkheid en overgeven	1	16			

In een systematisch review en meta-analyse in de JAMA vonden Whiting c.s. matig bewijs dat het gebruik van cannabinoïden voor de behandeling van chronische pijn en spasticiteit ondersteunt. Voor een effectieve behandeling van misselijkheid en braken door chemotherapie, gewichtstoename bij een HIV-infectie, slaapstoornissen en Tourette syndroom was het bewijs nog geringer. Bovendien werd de medische toepassing van cannabinoïden geassocieerd met een verhoogd risico op acute bijwerkingen (Whitings et al., 2015).

### 3.2 Toxicologie

Onderzoek naar de psychoactieve effecten van cannabis richtte zich tot eind jaren negentig voornamelijk op THC. Het onderzoek werd vaak gedaan met pure THC en met lage doseringen. Sinds begin van deze eeuw is het gehalte van de THC in cannabis echter significant gestegen en leidde tot de vraag: 'Zijn de risico's van deze sterkere cannabis groter dan van cannabis met minder THC?' (CAM, 2008) Bijna gelijktijdig werd duidelijk dat een ander cannabinoïd in cannabis, het CBD, de werking en risico's van THC kan beïnvloeden (Niesink & Van Laar, 2012). In de praktijk is (nog) weinig onderzoek gedaan naar de

gezondheidseffecten van cannabis met veel THC en/of de invloed van CBD in niet-medicinale cannabis.

Chronisch en zwaar gebruik van cannabis is geassocieerd met lichamelijke gezondheidsrisico's. Rijden onder invloed van cannabis verhoogt de kans op verkeersongelukken, dit risico wordt nog groter wanneer men tevens onder invloed is van alcohol. Cannabisgebruik heeft een dosisafhankelijk negatief effect op de rijvaardigheid en het verhoogt de kans op ongevallen, met name dodelijke aanrijdingen (Asbridge et al., 2012; Hall, 2015). In Nederland is onderzoek gedaan door het NFI naar de THC-gehalten in bloed van mensen die onder invloed van THC betrokken waren bij een verkeersongeluk. De vergelijking van de cijfers van 1995 - 2000 met die van de afgelopen vijf jaar worden laten zien dat de gemiddelde hoeveelheid THC in het bloed is toegenomen.

Tot voor kort waren er ook uit andere landen geen directe sterfgevallen beschreven die uitsluitend aan het gebruik van cannabis te wijten zouden zijn. In 2014 zijn twee casusbeschrijvingen gepubliceerd over jonge, verder gezonde, mannen met fatale cardiovasculaire complicaties na cannabisgebruik, waarbij geen alternatieve doodsoorzaak is gevonden (Hartung et al., 2014). Het aantal indirect met cannabisgebruik samenhangende sterfgevallen, zoals verkeersongevallen onder invloed van cannabis (Asbridge et al., 2012), in Nederland is onbekend.

In vergelijking met veel andere drugs lijkt cannabis weinig toxisch (Nutt et al., 2007; van Amsterdam et al., 2010 en 2015).

- Toch zijn er in de literatuur diverse aanwijzingen dat er voor bepaalde groepen gebruikers wel degelijk een verhoogd gezondheidsrisico is. Acute effecten, zoals misselijkheid komen met name voor bij naïeve (beginnende) cannabisgebruikers die sterke wiet gebruiken en bij gebruikers die minder sterke wiet gewend zijn, zoals bijvoorbeeld buitenlandse toeristen. Dergelijke vormen van onwel bevinden gaan na enkele uren weer vanzelf over.

In een overzicht van de literatuur van de afgelopen 20 jaar beschrijft Wayne Hall wat het onderzoek naar de effecten van cannabis ons heeft opgeleverd (Hall, 2015). Hij beschrijft dat wereldwijd in deze periode wiet een hoger THC-gehalte heeft gekregen en dat dit zou kunnen leiden tot meer of grotere negatieve effecten van cannabis. Volgens hem moet onderzoek hiernaar de meeste prioriteit hebben. Een hoger THC-gehalte zou bij onervaren drugsgebruikers gevoelens van angst en depressie en psychotische symptomen kunnen vergroten. Ook zou een hogere dosering THC bij reguliere gebruikers kunnen leiden tot een verhoogde kans op afhankelijkheid en psychotische symptomen. Het is niet duidelijk bij welke doseringen zo'n verhoogd risico zou kunnen optreden.

### 3.2.1 *Toxicologie van cannabis*

#### *Acute effecten*

De acute effecten van cannabis zijn onder andere een toename van de hartslag, daling van de bloeddruk en afname van cognitieve functies en motoriek. Deze effecten zijn sterker bij hogere doseringen (Mensinga et al., 2006; Hunault et al., 2014). Gezonde mensen verdragen deze effecten doorgaans zonder complicaties voor de gezondheid. Mensen met hart- of vaatproblemen lopen mogelijk een risico (Hall, 2015; Sachs et al., 2015). In epidemiologisch

onderzoek zijn tot nu toe overigens geen aanwijzing gevonden voor een verhoogd risico van cannabisgebruik op hart- en vaatziekten (CAM, 2008; Thomas et al., 2014).

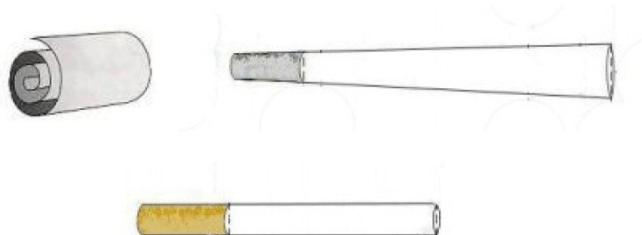
Acute effecten die specifiek met het roken van cannabis in verband worden gebracht zijn: ontstekingsreacties van de grote luchtwegen, verhoogde luchtwegweerstand en het afsterven van longweefsel (Schatman, 2015; Repp & Raich, 2014; Reece, 2009).

Cannabisgebruikers kunnen een cannabisintoxicatie ontwikkelen die in de DSM-V als een psychiatrische aandoening wordt gediagnosticeerd (DSM-V). Bij deze aandoening is sprake van klinisch significante problematische gedrags- of psychische veranderingen die tijdens of kort na het gebruik optreden.

- De intoxicatie begint meestal met een “high” gevoel, gevolgd door symptomen als euforie, ongepast lachen en grandiositeit, sufheid, lethargie, beperkingen in het kortetermijngeheugen, moeite met het uitvoeren van complexe psychische processen, een gestoord oordeelsvermogen, sensorische dispercepties, beperking van het motorisch functioneren en een vertraagd tijds beleven (DSM-V, 2014; cannabisintoxicatie). Een enkele keer kan angst (die hevig kan zijn), dysforie of sociale terugtrekking voorkomen.
- Deze psychische effecten kunnen vergezeld gaan van rode ogen, toegenomen eetlust, droge mond en tachycardie. De symptomen ontstaan binnen twee uur na het gebruik van cannabis. Wanneer de cannabis wordt gerookt, ontwikkelt de roes zich binnen enkele minuten, na orale inname kan het enkele uren duren voordat dit gebeurt. De effecten houden meestal drie tot vier uur aan, en kunnen nog langer aanhouden wanneer de cannabis oraal is ingenomen.

Hoe sterk de symptomen zich uiten hangt of van de dosering, de toedieningsmethode en de individuele kenmerken van degene die het middel gebruikt, zoals de absorptiesnelheid, tolerantie en gevoeligheid voor de effecten van het middel. Omdat THC, het cannabinoid dat verantwoordelijk is voor deze effecten, vet oplosbaar is, kunnen de effecten van cannabis of hasj, vanwege de trage afgifte van psychoactieve stoffen uit het vetweefsel of in de enterohepatische circulatie, soms wel 12 tot 24 uur aanhouden. Soms komen de effecten binnen deze tijdsperiode weer opnieuw optreden. Hoe vaak een acute cannabisintoxicatie voorkomt is niets bekend. De samenstellers van de DSM-V denken dat iedere regelmatige cannabisgebruiker ooit wel eens met een cannabisintoxicatie te maken zal krijgen of heeft gehad. Een acute cannabisintoxicatie heeft in de meeste gevallen geen ernstige consequenties, maar kan dat wel hebben, zo kan het een psychotische reactie uitlokken (DSM-V).

**Figuur 3.2** Afbeelding van de filtertip voor een joint, een joint en een sigaret. Veel van de schadelijke effecten van het roken van cannabis worden veroorzaakt door het roken.



#### *Chronische effecten*

Zoals in het vorige literatuuroverzicht al door ons werd beschreven zijn de meeste



chronische effecten niet het gevolg van blootstelling aan cannabis zelf, maar te wijten aan het roken van cannabis. Roken van cannabis, het inhaleren van cannabisrook door middel van een joint, is nog steeds de meest voorkomende toedieningsroute. Hierbij worden verbrandingsproducten geïnhaleerd die de slijmvliezen, de ademhalingswegen en de longen kunnen beschadigen. Het is dan ook van belang om onderscheid te maken tussen schade die veroorzaakt wordt door de actieve bestanddelen van de plant of door verbrandingsproducten in de cannabisrook. Deze laatste komen dus voor rekening van de manier van inname.

Ondanks de grote verschillen in onderzoeksopzet en in de kwaliteit van de diverse onderzoeken zijn er wel enkele conclusies te trekken met betrekking tot de acute en langetermijneffecten van exogene cannabinoïden. Hieronder geven we een korte samenvatting van de schadelijke effecten van cannabis per orgaansysteem zoals deze in de literatuur worden beschreven. Tabel 3.3a, b en c geeft een overzicht van de lichamelijke effecten die door het gebruik van cannabis kunnen ontstaan.

#### *Longen en ademhalingswegen*

De meest gebruikte manier om cannabis te gebruiken is door middel van roken. Roken als zodanig heeft een grote impact op de luchtwegen en mede om die reden is het gebruik van cannabis altijd een punt van zorg geweest voor gezondheidswerkers en beleidsmakers. Zwaar chronisch cannabisgebruik verhoogt het risico op luchtwegklachten.

Uit de literatuur van de afgelopen jaren blijkt dat het roken van cannabis een negatieve invloed op de luchtwegen kan hebben. Roken van cannabis op lange termijn leidt tot meer hoesten en een grotere sputumproductie, schade aan het oppervlakteweefsel van de luchtwegen en beïnvloedt het immuunsysteem waardoor de kans op luchtweginfecties toeneemt.

- Enkele van de acute en chronische effecten op de luchtwegen worden geassocieerd met het gebruik van cannabis. Er is bewijs dat chronisch cannabisgebruik gepaard gaat met een verhoogd risico op chronische bronchitis (Repp & Raich, 2014; Reece, 2009; Volkow et al., 2014), een verhoogd risico op longemfyseem (Reece, 2009), chronische respiratoire ontstekingen (Repp & Raich, 2014; Grotenhermen, 2007; Reece, 2009; Kalant, 2004) en een verminderde longfunctie (Hall, 2009a en 2009b; Tan et al., 2009; Aldington et al., 2007).
- Het is niet duidelijk of, en in hoeverre, rook van cannabissigaretten bijdraagt aan het ontstaan van chronisch obstructieve longziekten (COPD) (Owen et al., 2014; Harvard Health Letter, 2012).

Aan de hand van een cohort van duizend vrijwilligers vanaf de geboorte tot op 38-jarige leeftijd onderzochten Hancox en collega's in een prospectief longitudinaal onderzoek de effecten van het stoppen met cannabisgebruik op de ademhaling (Hancox et al., 2015).

- De auteurs vonden een sterke significante associatie van het actueel gebruik van cannabis met hoesten bij het opstaan, de productie van sputum en een piepende ademhaling, maar geen associatie met kortademigheid bij inspanning op verschillende leeftijden.
- Hoewel het aantal “quitters” van cannabis op de verschillende meetmomenten relatief klein was (steeds enkele tientallen) vonden de onderzoekers een significante afname van het hoesten, sputumproductie en piepende ademhaling bij degenen die stopten met cannabisgebruik, onafhankelijk van het al dan niet gebruik van tabak.

**Tabel 3.3 a (1#3)** Somatische consequenties van niet medicinaal cannabisgebruik.

<i>Orgaan of effect</i>	<i>Referenties</i>	<i>Soort onderzoek/analyse</i>
<i>Mond en keelholte</i>		
Proliferatie tandvlees, ontsteking mondslijmvlies (stomatitis) of huid (uvulitis)	Rawal et al., 2012	Casusbeschrijving
<i>Luchtwegen</i>		
Irritatie luchtwegen, schade aan bronchioli, chronische bronchitis	Hancox et al., 2010; Lee & Hancox, 2011; Hancox et al., 2010	Meta-analyse, review en cohortstudie. Associatie cannabisgebruik met hoesten: OR = 2.0 (95% CI: 1,32 – 3,01; evidence level 1b)
Kortademigheid, heesheid, chronische obstructieve longziekte of faryngitis bij gecombineerd gebruik van cannabis en tabak; de bevindingen voor tabak en roken van cannabis wijzen niet in dezelfde richting; verschillende cohort studies met uiteenlopende resultaten	Lee en Hancox, 2011; Owen et al., 2014; Tessmer et al., 2012	Systematische reviews (evidence level 2a) en casusbeschrijving
Levensbedreigende ademhalingsproblemen (experimenteel bewezen; review wijst daarentegen eerder op een bronchusverwijdend effect)	Herkenham et al., 1997; Joshi et al., 2014	Systematische reviews (evidence level 2a)
Emfyseem: effecten van cannabis controversieel	Tetrault et al., 2007; Joshi et al., 2014; Reid et al., 2010	Systematische reviews (evidence level 2a)
<i>Maag-darmkanaal</i>		
Verslechtering van leversteatose (met name bij hepatitis C) met potentiële steatose en fibrotische effecten	Volkow et al., 2014; Fisher et al., 2005;	Systematisch review, cohortstudie (evidence niveau: 2b); in cannabisgebruikers (N = 270) voorspelde dagelijks cannabisgebruik en snellere progressie van leverfibrose (OR = 3,6; 95% CI: 1,5-7,5).
Cannabis-hyperemesis syndroom: herhaalde episodes van misselijkheid en braken	Galli et al., 2011; Gessford et al., 2012	Serie casusbeschrijvingen en evaluatie hiervan (evidence level: 4)
<i>Cardiovasculair systeem</i>		
Tachycardie, verhoogde bloeddruk, aritmieën tot en met atriumfibrillatie	Pratap & Korniyenko, 2012; Jones, 2002; Fisher et al., 2005; Reece, 2009;	Reviews, casusbeschrijvingen, reviews van casusbeschrijvingen (bijvoorbeeld, E34, E35, evidence level: 4)
Sterfgevallen als gevolg van cerebrale en cardiale ischemie	Bachs & Morland, 2001; Mateo et al., 2006; Mukamal et al., 2008; Mittleman et al., 2001;	Casusbeschrijvingen, case-control study: verhoogd risico op MI tot 60 minuten na cannabisgebruik (OR = 4,8; 95% CI: 2,4-9,5) (evidence level: 1b); onderdeel van prospectieve studie (evidence level: 1b): in n = 1913 patiënten (follow-up tijd: 3,8 jaar) was er een dosis-afhankelijke relatie tussen cannabisgebruik en mortaliteit na MI: cannabisgebruik (<1 x per week) was verbonden met een HR van 2,5 (95% CI: 0,9-7,3), en de HR voor wekelijks gebruik was 4,2 (95% CI: 1,2-14,3). De leeftijds- en sex gecorrigeerde HR voor personen die ooit cannabis gebruikt hadden was 1,9 (95% CI: 0,6-6,3) voor cardiovasculaire en 4,9 (95% CI: 1,6-14,7) voor andere doodsoorzaken

Bron: Hoch et al., 2016; Voor verklaring evidence level zie bijlage II (Evidentieniveau volgens het Oxford Centre for Evidence-based Medicine).

- In het verleden is dat door sommige onderzoekers ook al gevonden (Bloom et al., 1987; Tan et al., 2009) maar er zijn ook onderzoeken waarin dit niet werd gevonden (Tashkin et al., 1987; Aldington et al., 2007).

In een groot cross sectioneel onderzoek onder volwassenen in de VS vonden Kempker c.s. geen verband tussen cannabisgebruik en de longfunctie bij een cumulatieve blootstelling van minder dan “20 joint years”<sup>7</sup>; bij een hogere blootstelling werd wel een nadelig effect op de longfunctie gemeten (Kempker et al., 2015).

In hoeverre cannabis mede verantwoordelijk is voor de toename in luchtwegaandoeningen onder de bevolking blijft moeilijk te bepalen omdat andere factoren zoals roken (van tabak) en blootstelling aan milieubelastende stoffen (fijnstof) hiervoor mede verantwoordelijk zijn. Om de effecten van cannabis op de ademhaling goed te kunnen vaststellen is behoefte aan longitudinaal onderzoek naar de effecten van cannabisgebruik op het ademhalingsstelsel waarbij de blootstelling aan cannabis gevalideerd wordt (hoeveel, hoe vaak, type cannabis, sterkte, hoeveel wordt gebruikt, alleen of i.c.m. tabak) etc. Ook het onderzoek naar de effecten en mogelijke interacties van de verschillende cannabinoïden, met name THC en CBD, op de ademhalingswegen en de longfunctie staat nog in haar kinderschoenen. De resultaten van dergelijk onderzoek zijn van belang voor (de toediening van) medicinale cannabis, maar ook voor voorlichting en preventie van cannabisgebruik (Gates et al, 2014). De vraag of het roken van cannabis schadelijker is voor de longen dan het roken van tabak is nog steeds niet opgehelderd (Gates et al., 2014; Loflin & Earleywine, 2015).

**Tabel 3.4** Samenvattend overzicht van de effecten van cannabis op de luchtwegen

Cellulaire veranderingen	Vergrootte doorbloeding ademhalingswegen; hyperplasie basaal- en gobletcellen; verandering weefselstructuur, squameuze metaplasie
Symptomen ademhalingsstelsel	Hoesten, piepende ademhaling, ademhalingstekort, sputumproductie, beklemming op de borst, keelholteontsteking, hese stem, verergering astmatische symptomen
Longfunctie	Toename thoraxinhoud door emfyseem, veranderingen in ademhalingsfuncties (FEV1, FVC, FEV), COPD

Bron: Owen et al., 2014.

Tabaksrook veroorzaakt dezelfde klachten van de luchtwegen als cannabisrook. Aangezien de meeste cannabisrokers hun gebruik na verloop van tijd staken en daardoor de hoeveelheid schadelijke stof die zij binnen krijgen beperken, vergeleken met het vaak langdurige tabaksgebruik, zal naar verwachting de bijdrage van het roken van cannabis op de incidentie van kanker beperkt blijven.

Vanwege de grote overeenkomst in de samenstelling van tabaksrook en de rook van cannabisjoints is te verwachten dat de nadelige effecten op de ademhalingswegen van blootstelling aan beide producten grote overeenkomsten vertonen. Complicaties die door het roken te verwachten zijn zijn een verhoogd risico op COPD, chronische bronchitis, emfyseem en astmatische bronchitis. Het bewijs voor een associatie tussen blootstelling aan cannabisrook en deze aandoeningen van het ademhalingsstelsel is moeilijk omdat het onderzoek dat is uitgevoerd wordt bemoeilijkt door een veelheid aan complicerende factoren waarbij het meten van de exacte blootstelling aan cannabis een centrale plaats inneemt. Op

<sup>7</sup> Onder een joint year wordt verstaan het gebruik van 1 joint per dag gedurende een jaar of een hoeveelheid equivalent hieraan (b.v. twee joints per dag gedurende een half jaar).

**Tabel 3.3 b (2#3)** Somatische consequenties van niet medicinaal cannabisgebruik.

<i>Orgaan of effect</i>	<i>Referenties</i>	<i>Soort onderzoek/analyse</i>
<i>Effecten op huid en slijmvliezen</i>		
Conjunctivitis, ontsteking van gehemelte	Volkow et al., 2014	Individuele casusbeschrijvingen , review(evidence level: 4)
Geïsoleerde gevallen: urticaria, jeuk, oppervlakkige huidverwondingen met jeuk, type-1 allergieën (astmatische en anafylactische reacties)	Tennstedt & Saint-Remy, 2011; Volkow et al., 2014	Casusbeschrijvingen , review (evidence level: 4)
<i>Effecten op hormonaal systeem</i>		
Verhoogde afzetting visceraal vet en insulineresistentie	Muniyappa et al., 2013	Case-control cohort studie: cannabis gebruikers hebben meer buikvet, geen verschil op andere parameters (glucose, insuline, cholesterol, LDL, triglyceriden). Adipocytenresistentie tegen insuline en resultaten van orale glucosetolerantie test lager (p <0,05) (evidence niveau: 2b)
<i>Comatosis</i>		
Individuele gevallen van coma in kinderen die cannabis hadden ingenomen	Rubio et al., 1993	Casusbeschrijvingen (evidence level: 4)
<i>Mortaliteit</i>		
Sommige ongunstige effecten van gebruik van cannabis (bijv. een verhoogd risico op verkeersongevallen en tumoren) kan de sterftekans beïnvloeden	Karila et al., 2014; Sidney et al., 1997; Singh et al., 2012	Systematisch overzicht van onderzoeken, waarvan een aantal met kleine aantallen; geen epidemiologische bevindingen (evidence level: 3a)
<i>Voorplantingsstelsel</i>		
Bij vrouwen: negatieve effecten op de frequentie van de menstruele cyclus, oögenese ("rijping van eicellen"), implantatie van embryo, de ontwikkeling van de hersenen van het embryo, een verhoogd risico op complicaties bij de geboorte, verminderd geboortegewicht van kind	Wu et al., 2011; Bari et al., 2011; Hayatbakhsh et al., 2012; Gray et al., 2005	Systematische reviews, cohort studies (evidence niveau: 2a): een laag geboortegewicht (OR = 1,7; 95% CI: 1,3-2,2), te vroege geboorte (OR = 1,5; 95% CI: 1,1-1,9), vermindering aantal zwangerschappen (OR = 2,2; 95% CI: 1,8-2,7), verblijf couveuse na geboorte (OR = 2,0; 95% CI: 1,7-2,4)
Bij kinderen van vrouwen die cannabis gebruikten tijdens de zwangerschap: verhoogde impulsiviteit, aantasting van het leren, geheugen en executieve functies, met name na blootstelling in het derde trimester	Gray et al., 2010	Systematisch review zonder statistische analyse, cohortstudie (E44) (evidence niveau: 3a)
Bij mannen: ejaculatieproblemen, verminderd aantal zaadcellen, verlies van libido of impotentie	Bari et al., 2011	Systematisch review (evidence level: 3a)
<i>Tumoren</i>		
Neus- en keelholte	Feng et al., 2009	Case-control cohort studie (evidence niveau: 2b): voor intensief cannabisgebruik (> 2000 x in totaal) OR: 2,62 (95% CI: 1,00-6,86) na correctie voor tabaksgebruik
Longtumoren (1#2): Verhoogd risico op longtumoren, maar gelijktijdig gebruik van tabak is hierbij een potentiële confounder	Berthiller et al., 2006	Correctie voor verschillende confounder zoals consumptie van tabak (95% CI: 1,6-3,8). Als de hoeveelheid tabak die wordt gebruikt wordt meegewogen (sigaretten / d) stijgt het risico (in vergelijking met niet-cannabisgebruikers) stijgt tot 10,9 (95% CI: 6,0-19,7).

Bron: Hoch et al., 2015

de eerste plaats is lang niet altijd gecontroleerd voor het gelijktijdig gebruik van tabak, wat vanzelfsprekend voor dergelijk onderzoek van cruciaal belang is. Verder is de dosering van cannabis moeilijk te definiëren.

- Sommige onderzoeken gebruiken “joint year” als blootstellingsmaat waarbij vier of vijf joints per dag equivalent zou zijn met 20 sigaretten per dag terwijl andere onderzoeken uitgaan van het aantal keren dat cannabis wordt gerookt.
- Ook zijn er onderzoeken uitgevoerd bij jongere gebruikers waarbij er mogelijk nog niet voldoende tijd is verstreken voor eventuele aandoeningen aan de ademhalingswegen om volledig tot ontwikkeling te komen.
- In veel onderzoeken is gepoogd om deze beperking te beheersen door de resultaten te vergelijken met de uitkomsten van tabaksrokers binnen hetzelfde cohort. Verder speelt dat de meetinstrumenten niet altijd gestandaardiseerd zijn. Met deze beperkingen in het achterhoofd hebben Owen c.s. een lijstje opgesteld van aandoeningen van de ademhalingswegen die door cannabis worden veroorzaakt (Tabel 3.4)(Owen et al., 2014).

#### *Het immuunsysteem*

Cannabis heeft via verschillende mechanismen effect op het immuunsysteem, maar een verhoogde infectiekans lijkt alleen aan de orde te zijn bij blowers met een al slecht functionerend immuunsysteem.

Op grond van de prevalentie van CB2-receptoren op immuuncellen en in weefsels van het immuunsysteem is het te verwachten dat acute en chronische blootstelling aan exogene cannabinoïden het immuunsysteem zal beïnvloeden (Pertwee, 2004). En hoewel er al wel het een en ander bekend is over de invloed van exogene cannabinoïden op het immuunsysteem, is de werking van cannabinoïden op het immuunsysteem zeer veelzijdig en is nog veel onderzoek nodig.

- Er zijn aanwijzingen dat cannabis immunosuppressieve eigenschappen heeft (Schatman, 2015; Grotenhermen, 2007), maar er zijn ook aanwijzingen voor ontstekingsremmende en neuroprotectieve eigenschappen van CBD (Bergamaschi, et al., 2011).
- Er zijn aanwijzingen dat de activiteit van endogene cannabinoïden (bijvoorbeeld anandamide) en exogene cannabinoïden (bijvoorbeeld THC) op de CB2-receptor een tegengestelde werking op het immuunsysteem hebben, waarbij endogene cannabinoïden de immuunrespons versterken en exogene cannabinoïden juist een immunosuppressieve werking zouden hebben (Suarez-Pinilla et al., 2014).

CBD remt interleukine-10 (zelf ontstekingsremmend) en het interleukine-8 (belangrijke mediator bij ontstekingsprocessen), wat op zich van therapeutische waarde kan zijn voor aandoeningen van het immuunsysteem.

- De aanwezigheid van zowel positieve als negatieve effecten van cannabis op het immuunsysteem is waarschijnlijk mede debet aan het bifasisch karakter van de werking bij hoge en lage doseringen en de ongewenste effecten bij een matige dosering (Bergamaschi, et al., 2011; Schatman, 2015; Grotenhermen, 2007).

**Tabel 3.3 b (2#3)** Somatische consequenties van niet medicinaal cannabisgebruik.

<i>Orgaan of effect</i>	<i>Referenties</i>	<i>Soort onderzoek/analyse</i>
<i>Tumoren</i>		
Longtumoren, vervolg (2#2): Verhoogd risico op longtumoren, maar gelijktijdig van tabak gebruik is hierbij een potentiële confounder	Aldington et al., 2009	Case-control studie (evidence niveau: 2b): het risico van een longtumor steeg met 8%, met elk jaar cannabisgebruik (95% CI: 2,00-15,00), na correctie voor gebruik van tabak. Het risico van een longtumor steeg met 7%, voor elk jaar tabaksgebruik (95% CI: 5-9) na controle voor cannabisgebruik.
Tumoren van hoofd en nek.	Volkow et al., 2014; Aldington et al., 2008	Systematische reviews, cohortstudie (evidence niveau: 2b): cannabisrook is kankerverwekkend en het gebruik van cannabis kan tumoren veroorzaken in de bovenste luchtwegen, het maagdarmkanaal, de longen en de blaas; cohort case-control studie: n = 75 patiënten en n = 319 controles; cannabisgebruik (zelfs bij veel gebruik) is niet geassocieerd met een verhoogd risico op hoofd- en hals tumoren (na correctie voor eventuele confounders) (evidence level: 2b).
<i>Effecten op het immuunsysteem</i>		
Immunosuppressief effect bij een aantal auto-immuunziekten en ontstekingsprocessen (bijvoorbeeld multiple sclerose, atherosclerose, astma, reumatische aandoeningen, maag en leverziekten)	Tanasescu & Constantinescu CS, 2010	Basaal-wetenschappelijk georiënteerde reviews zonder statistische analyse (evidence niveau: 4)

Bron: Hoch et al., 2015

### *Kanker*

Over het risico op verschillende soorten kanker zijn tegenstrijdige onderzoeksbevindingen, mogelijk vanwege het verstorende effect van (al dan niet gelijktijdig) roken van tabak (Hall, 2009; Sachs et al., 2015). Ondanks het feit dat er verschillende pathofysiologische mechanismen bekend zijn waardoor chronisch cannabisgebruik in theorie het risico op kanker zou vergroten spreken de epidemiologische bevindingen elkaar op een aantal punten tegen (Volkow et al., 2014; Kalant, 2004; Hashibe et al., 2005; Maertens et al., 2013).

- Hashibe c.s. vonden dat het roken van cannabis niet is geassocieerd met een verhoogd risico op kanker zoals dat wordt gezien bij tabaksrokers (b.v., long, hoofd en nek), maar juist wel met een verhoogd risico op prostaatkanker, baarmoederhalskanker en glioom (gezwel van gliacellen in de hersenen) (Hashibe et al., 2005).
- Daarentegen concludeert Albert Reece in zijn literatuurreview over de acute en chronische effecten van cannabisgebruik juist dat het roken van cannabis is geassocieerd met een verhoogd risico op longkanker (Reece, 2009). Andere onderzoekers vinden dat hoewel cannabis het risico op longkanker verhoogt, dit nog steeds lager is dan het risico op longkanker door tabaksrook (Repp & Raich, 2014).

Ook een vergelijking van de samenstelling van tabaksrook met de rook van joints levert niet altijd dezelfde resultaten op. Volgens sommige onderzoeken bevat rook van cannabis 3-5 keer zoveel ammoniak, waterstofcyanide, stikstofdioxide, en aromatische amines dan tabaksrook (Repp & Reich, 2014).

- Volgens Maertens c.s. zijn, afgezien van de cannabinoïden en nicotine, mengsels van cannabis en tabaksrook kwalitatief vergelijkbaar (Maertens et al., 2013). Deze onderzoekers vonden ook dat het condensaat van cannabisrook en dat van tabaksrook aangrijpt op dezelfde moleculaire processen maar dat er subtiele verschillen zijn. Dit kan volgens hen mogelijk het verschil in toxiciteit en de verschillende resultaten die in verschillende onderzoeken worden gevonden verklaren (Maertens et al., 2013).

Gurney et al (2015) vonden een significante associatie tussen cannabisgebruik en bepaalde vormen van testiskanker, waarbij opgemerkt moet worden dat de datasets die zij gebruikten afkomstig waren van onderzoek dat in de jaren negentig in de VS had plaatsgevonden.

### *Cardiovasculair systeem*

Cannabis heeft acute en langetermijneffecten op het cardiovasculair systeem. Acute dosisafhankelijke effecten van cannabis zijn: tachycardie, verhoogde cardiac output, systemische vaatverwijding en verhoogde bloeddruk en een deel van de langetermijneffecten zullen gerelateerd zijn aan de acute effecten (Schatman, 2016; Grotenhermen, 2007; Hall & Degenhardt, 2009; Reece, 2009).

- Voor wat betreft de meer ernstige effecten van cannabis op het cardiovasculair systeem zoals benauwdheid (angina pectoris), hartinfarct, hartstilstand en cardiomyopathie gaat het bijna altijd om personen waarbij reeds sprake is van bestaande cardiovasculaire aandoeningen (Adams & Martin, 1996; Repp & Raich, 2014; Hall & Degenhardt, 2009; Thomas et al., 2014).
- Wat dat betreft zouden mensen met bestaande hart- of vaataandoeningen geen cannabis moeten gebruiken (Kahan et al., 2014). Een reeds bestaande

cardiovasculaire aandoening is overigens niet een noodzakelijke voorwaarde voor een cardiovasculaire aandoening door (chronisch) cannabisgebruik (Franz & Frishman, 2016; Hodcroft et al., 2014; Mittleman et al., 2001; Barber et al., 2013; Pratap & Korniyenko, 2012) en de afgelopen jaren hebben diverse cardiologen en verenigingen van cardiologen gewaarschuwd voor de effecten van cannabis op het hart (b.v. Thomas et al., 2014; Jouanjus et al., 2014).

- Om overtuigend vast te stellen dat chronisch cannabisgebruik bijdraagt aan een verhoogde mortaliteit door cardio- of cerebrovasculaire aandoeningen zal echter nog meer onderzoek moeten worden gedaan (Woll et al., 2013).
- Merkwaardig genoeg kan chronisch gebruik van cannabis leiden tot bradycardie (verlaagde frequentie van de hartslag) en hypotensie (verlaagde bloeddruk), waarschijnlijk veroorzaakt door het ontwikkelen van tolerantie en receptor-downregulatie door langdurig gebruik (Adams & Martin, 1996; Parakh, 2010; Tormey, 2010).

Enkele recente studies suggereren dat cannabis subarachnoïdale bloedingen vanuit een aneurysma kan veroorzaken met sterfte als uitkomst (Rumalla et al., 2016).

### *Slaap*

Ook onderzoeken met betrekking tot het effect van cannabinoïden op slaap spreken elkaar soms tegen (Gates et al., 2014). Sedatie en slaperigheid worden vaak beschreven als acute ongewenste effecten van zwaar cannabisgebruik (Borgelt et al., 2013; Tramèr et al., 2001; Yamamoto et al., 2003; Zhornitsky & Potvin, 2012).

- Men heeft ontdekt dat cannabis de totale slaaptijd kan verlengen bij mensen met slaapproblemen waaronder kankerpatiënten met chronische pijn (Lynch & Campbell, 2011), individuen met een posttraumatische stressstoornis (Roitman et al., 2014) en mensen die lijden aan slapeloosheid (Zhornitsky & Potvin, 2012).
- Maar cannabis vermindert de zogeheten “slow wave” slaap (Benbadis et al., 2014; Gates et al., 2014). Dit zou kunnen betekenen dat de toename van de slaapduur mogelijk gepaard gaat met een verminderde kwaliteit van de slaap. Er is enige evidentie dat slaapproblemen geassocieerd zijn met onthoudingsverschijnselen bij stoornissen in cannabisgebruik (cannabis use disorder) (Schatman, 2015; Kobayashi et al., 1999).

### *Vruchtbaarheid*

Net als bij veel fysiologische functies in het lichaam is het endocannabinoïdsysteem (ECS) betrokken bij de regulering van het mannelijk en vrouwelijk voortplantingssysteem (Fronczak et al., 2012; Wang et al., 2006; Du Plessis et al., 2015).

- Het is dan ook te verwachten dat ontregelen van het ECS door het gebruik van cannabis een impact zal hebben op de voortplantingsorganen. Toch is er weinig onderzoek gepubliceerd over de effecten van cannabis op de voortplanting.
- In het verleden zijn er enkele *in vivo* onderzoeken gedaan en meer recent werden resultaten gepubliceerd van enkele dierexperimentele en retrospectieve studies (Voor een overzicht zie: Du Plessis et al., 2015). Hieruit blijkt dat cannabis de mannelijke vruchtbaarheid op verschillende niveaus kan beïnvloeden: ontregeling van de



hypothalamus-hypofyse-gonadale as en vermindering van hormonen zoals LH wat een remmende invloed heeft op de productie van testosteron.

- Via de werking van THC op de cannabinoïd- en vanilloïdreceptoren worden de spermatogenese en de functies van het sperma zoals de beweeglijkheid, capacitation<sup>8</sup> en de acrosoomreactie<sup>9</sup> (biochemische processen waarmee spermacel zich bindt aan de eiwitten van de eicel) op een negatieve manier beïnvloedt. Daarnaast heeft cannabis mogelijk een negatieve invloed op de erectiele functie en het libido.

#### *Zwangerschap*

Tot nu toe is niet aangetoond dat cannabisgebruik tijdens de zwangerschap ernstige aangeboren afwijkingen veroorzaakt. Voor zover er afwijkingen gevonden zijn gaat het om subtiele effecten op de cognitieve ontwikkeling van het kind op latere leeftijd (Huizink, 2014).

- Prenataal aan cannabis blootgestelde kinderen hebben een lager geboortegewicht en hebben vaker neonatale intensive care nodig, maar de invloed van het gebruik van alcohol, tabak of andere middelen kan hierbij niet uitgesloten worden (Gunn et al., 2016).
- Een recente studie vond geen verband tussen prenataal cannabisgebruik en cannabisstoornissen bij het nageslacht op 20-jarige leeftijd; maar wel een indirect effect via een verhoogd risico op depressie en op jongere leeftijd starten met cannabisgebruik (Sonon et al., 2016)

#### 3.2.2 *Toxicologie van THC*

Veel van de toxicologische effecten van cannabis (zie §3.2.1), voor zover ze niet het gevolg zijn van de toedieningsvorm (roken), worden veroorzaakt door THC. Er zijn verschillende studies gedaan naar mogelijk klinische toepassing van THC in de vorm van dronabinol<sup>10</sup>.

- In de klinische studies met dronabinol (= THC) zijn verschillende, meestal niet al te ernstige, bijwerkingen aangetoond. Tussen de 10 en 30% van de patiënten kreeg te maken met een eufoor gevoel, duizeligheid (orthostatische hypotensie), verwardheid (bestaande psychische klachten verergerden).
- Bij 1 – 10% van de patiënten werden rusteloosheid en slapeloosheid, hartkloppingen, snelle hartslag, verhoging van de bloeddruk, pijn op de borst<sup>11</sup> (Kowal et al., 2016), maagdarmlklachten (zoals buikpijn, misselijkheid, braken en zeer zelden diarree) gevonden.
- In zeer zeldzame gevallen was in de klinische studies sprake van het ontstaan van een sombere stemming en een gevoel van angst, paniek en verwarring. Dit trad vooral op bij te hoge doseringen.
- Verder werden in sommige studies zeldzame gevallen van spierpijn, onduidelijke spraak, blozen, wazig zien en oorsuizen waargenomen. Bij langdurig en vaak gebruiken zou er kans zijn op verslaving en bij stoppen kunnen ontweningsverschijnselen zoals misselijkheid, rusteloosheid, prikkelbaarheid en slapeloosheid ontstaan.

<sup>8</sup> Capacitation: fysiologische verandering van sperma om een eicel te kunnen bevruchten.

<sup>9</sup> Acrosoomreactie: biochemische processen waarmee spermacel zich bindt aan de eiwitten van de eicel.

<sup>10</sup> Dronabinol is een generisch geneesmiddel. De naam "dronabinol" is de INN-benaming voor  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) in een zuiverheid > 95%.

<sup>11</sup> In zeer zeldzame gevallen zou een hartinfarct kunnen ontstaan, de kans hierop lijkt groter te zijn bij hoge doseringen.

### *Bijwerkingen van medicinale cannabis*

In een literatuuronderzoek naar de ongewenste effecten van medicinale cannabis beschrijft De Vries (2016a) drie meta-analyses waarin de bijwerkingen van toepassing van medicinale cannabis in klinische trials wordt geanalyseerd (Koppel et al., 2014; Martin-Sanchez et al., 2009; Wang et al., 2008).

- Koppel en collega's vonden dat 6,9% [95% CI 5,7–8,2%] van de patiënten die met medicinale cannabis werden behandeld binnen 6 maanden was gestopt vanwege de bijwerkingen (misselijkheid, verminderde spierkracht, gedrags- en/of gemoedsveranderingen, zelfmoordgedachten, hallucinaties, duizeligheid en vermoeidheid) tegenover 2,2% [95% CI 1,6-3,5%] van de placebogroep.
- In een meta-analyse naar de effectiviteit en veiligheid bij chronische pijn worden als korte-termijn bijwerkingen gemeld: euforie, veranderingen in perceptie, achteruitgang van motorische functie en achteruitgang van cognitieve functie (Martin-Sanchez et al., 2009).
- Uit de meta-analyse van Wang c.s. uit 2008 bleek ook al dat het toepassen van medicinale cannabis kan leiden tot milde bijwerkingen die over het algemeen goed zijn onderzocht. Zij constateren echter dat er nauwelijks goed onderzoek is gedaan naar de langetermijn effecten van meer ernstige bijwerkingen van medicinaal cannabisgebruik.

In een recent Canadees onderzoek (Ware et al., 2015) werd het veiligheidsprofiel van het gebruik van medicinale cannabis voor het bestrijden van pijn onderzocht (215 cannabis, versus 216 placebo).

- De cannabis die hiervoor gedurende een jaar lang aan de patiënten verstrekt werd was van farmaceutische kwaliteit (12,5% THC). Gemiddeld gebruikten de patiënten in de cannabisgroep 2,5 g cannabis per dag, 27% van de deelnemers rookten hun cannabis, 61% paste een combinatie toe van roken afgewisseld met orale toediening en het gebruik van een vaporizer.
- Het risico op ernstige bijwerkingen was even groot in de cannabis- als in de controlegroep; het risico op milde bijwerkingen was in de cannabisgroep licht verhoogd.
- De onderzoekers stellen ook nu weer dat er behoefte is aan goed langetermijn onderzoek naar de ernstige bijwerkingen van medicinaal cannabisgebruik.

### *Interacties met geneesmiddelen*

Bij de afbraak van THC en haar metabolieten zijn diverse enzymen van het cytochroom P450-systeem betrokken. Dit heeft consequenties voor mogelijke interacties van THC met medicijnen. Uit *in vitro* onderzoek kan geconcludeerd worden dat de cytochroom P450 (CYP-450) enzymen CYP 2C9 en CYP 3A4 een belangrijke bijdrage leveren bij de omzetting van THC in zijn primaire metabolieten.

- Ook bij de afbraak de metabolieten van THC spelen CYP-P450 enzymen een belangrijke rol, evenals UDP-glucuronosyltransferases (Stout & Cimino, 2014).
- Onderzoek naar de mogelijke werking van THC als enzymremmer of enzyminductor van de belangrijkste CYP-450 isovormen in de mens wijzen er niet op dat dit mogelijk een rol zal spelen bij de interactie met geneesmiddelen, maar specifiek onderzoek is hier niet veel naar gedaan.

De geneesmiddeleninteractiechecker van Medscape vermeldt 4 geneesmiddelen die zijn gecontra-indiceerd bij het gebruik van cannabis of THC-bevattende preparaten: astemizol, cisapride, pimozide (in Orab<sup>®</sup>, een antipsychoticum) en terfenadine (een antihistaminicum). In Nederland zijn astemizol en cisapride niet meer verkrijgbaar. Daarnaast meldt de site 21 middelen die in combinatie met THC/cannabis voor serieuze bijwerkingen kunnen zorgen en waarvoor wordt aangeraden een alternatief geneesmiddel te gebruiken en dan zijn er 287 geneesmiddelen waarbij bij het combinatiegebruik de nodige voorzichtigheid in acht genomen dient te worden (www.Medscape, 2016).

Zowel cannabis- als tabaksrook induceren (=stimuleren de werking) het enzym cytochroom P450-1A2 (CYP 1A2) en het inductie-effect van beide producten is additief. Stoppen met roken resulteert juist in een snelle downregulatie van CYP1A2 enzymactiviteit. Dat betekent dat de dosering van eventuele geneesmiddelen die gebruikt worden voor het stoppen met roken (varencycline, cytisine, nortriptyline) mogelijk aangepast moet worden wanneer tijdens het stoppen met roken ook cannabis gebruikt wordt (Anderson & Chan, 2016).

### 3.2.3 Toxicologie van CBD

In klinische trials met cannabidiol zijn geen ernstige bijwerkingen gevonden (MedLinePlus, 2016). Voor volwassenen is CBD indien het op de juiste wijze oraal wordt ingenomen waarschijnlijk veilig<sup>12</sup>.

- Cannabidiol doseringen tot 300 mg daags zijn veilig gebleken gedurende maximaal 6 maanden, hogere doses van 1200-1500 mg daags zijn veilig gebruikt gedurende maximaal 4 weken.
- Cannabidiol sprays voor toepassing onder de tong zijn gebruikt in doses van 2,5 mg tot 2 weken. Enkele gemelde milde bijwerkingen van cannabidiol zijn: een droge mond, lage bloeddruk, een licht gevoel in het hoofd en slaperigheid.
- Er is onvoldoende betrouwbare informatie voor wat betreft de veiligheid van cannabidiol tijdens de zwangerschap of gedurende de periode dat borstvoeding wordt gegeven. Enkele, al weer wat oudere onderzoeken, lieten zien dat het nemen van hoge doses cannabidiol spierbewegingen en tremoren erger kunnen maken bij mensen met de ziekte van Parkinson.

#### *Interacties met geneesmiddelen*

Er zijn mogelijk interacties bij het combineren van CBD met medicijnen die door bepaalde leverenzymen worden afgebroken. Het gaat daarbij om de volgende enzymen: Cytochrome P450 1A1 (CYP1A1), Cytochrome P450 1A2 (CYP1A2), Cytochrome P450 1B1 (CYP1B1), Cytochrome P450 2A6 (CYP2A6), Cytochrome P450 2B6 (CYP2B6), Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19), Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9), Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6), Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), Cytochrome P450 3A5 (CYP3A5).

- Zoals eerder beschreven kan cannabidiol sedatie en slaperigheid veroorzaken. Inname van cannabidiol samen met kalmerende medicijnen (sedativa) zou dit effect kunnen versterken. Het artikel in MedLine vermeldt om welke geneesmiddelen het gaat (MedLine, 2016).

Ook in combinatie met sommige kruiden en supplementen die een sedatieve werking hebben zou cannabidiol een interactie kunnen veroorzaken, het gaat onder andere om de volgende

---

<sup>12</sup> In klinische trials wordt CBD meestal oraal toegediend, soms in de vorm van een capsule, soms in de vorm van een mondspray.

kruiden en supplementen: calamus, Californische papaver, kattenkruid, hop, Jamaicaanse kornoelje, kava, L-tryptofaan, melatonine, salie, zelfde, sint-janskruid, sassafras en skullcap (een plant uit de mint familie).

Door de Transvaal apotheek in Den Haag worden verschillende soorten cannabisoliën geproduceerd en op recept verstrekt aan patiënten. Op basis van een literatuuronderzoek (De Vries, 2016b) ten behoeve van een adequate medicatiebewaking geeft deze apotheek specifieke adviezen met betrekking tot de interactie van bepaalde geneesmiddelen met THC- en/of CBD-bevattende preparaten. Het betreft: clobazepam (anxiolyticum, anti-epilepticum), coumarines (anti stollingspreparaten), disulfiram (ontwenningmiddel voor alcohol), CZS-suppressiva en anticholinergica, geneesmiddelen die door bepaalde enzymen worden afgebroken (het betreft de enzymen CYP2B6, CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19) en geneesmiddelen die CYP3A4 enzymen inducen of juist remmen (De Vries, 2016b).

## 4 Psychische effecten van cannabis, THC en CBD

De meerderheid van de cannabisgebruikers zal, ook op lange termijn, geen of weinig nadelige gevolgen ondervinden van het gebruik. Voor een (klein?) deel van de gebruikers geldt echter dat op enig moment wel gezondheidsschade op zal treden. In de media, maar ook in de wetenschappelijke literatuur, gaat veel aandacht uit naar de effecten van cannabis op het psychisch functioneren. Sommige gebruikers zijn veel gevoeliger voor de psychose-inducerende effecten van cannabis dan anderen. Hetzelfde geldt voor angst(stoornissen) en depressie, al is bij deze laatste aandoeningen het verband met cannabisgebruik minder duidelijk (Niesink en Van Laar, 2013). In dit hoofdstuk geven we een (beknopt) overzicht over de laatste bevindingen zoals deze in de literatuur van de afgelopen 5 jaar is beschreven. Voor een meer uitgebreide beschrijving van de literatuur van vóór 2012 verwijzen we naar ons literatuuroverzicht uit 2012 (Niesink & Van Laar, 2012).

Verstoring van het endogene cannabinoïdsysteem kan invloed hebben op een aantal neuronale processen (Crippa et al., 2011). Zo is een verband aangetoond tussen cannabisgebruik en acute en chronische psychische/psychiatrische aandoeningen, zoals depressie, angst, psychose, bipolaire stoornis, schizofrenie en het amotivatieel syndroom (Reece, 2009; Volkow et al., 2014).

Tussen de 50% en 90% van degenen die gediagnosticeerd worden als cannabisafhankelijk lijden daarnaast op een zeker moment in hun leven nog aan een andere psychische stoornis of ondervinden gezondheidsschade door bijvoorbeeld alcoholgebruik of gebruik van andere drugs (Kessler et al., 2004).

Chronisch cannabisgebruik kan een psychose uitlokken bij personen met een bestaande kwetsbaarheid, dit verband is sterker bij grotere blootstelling (Moore et al., 2007; Niesink en Van Laar, 2012; Radhakrishnan et al., 2014; James et al., 2013; Van Gastel et al., 2014; Di Forti et al., 2015; Sachs et al., 2015). Mogelijk spelen genetische factoren hierbij een rol (Estrada et al., 2011; Kuepper et al., 2013; Power et al., 2014). Of dit verband oorzakelijk is blijft onderwerp voor discussie en nader onderzoek (Sachs et al., 2015; Ksir and Hart, 2016).

De rol van cannabisgebruik in het ontstaan van andere psychische problemen, zoals angststoornissen en depressie is nog steeds onderwerp van discussies (Moore et al., 2007; Niesink en Van Laar, 18 2012; Leite et al., 2015), datzelfde geldt voor een daling in het IQ door cannabisgebruik (Meier et al., 2012; Rogeberg, 2013; Battistella et al., 2014; Hooper et al., 2014; Hall 2015; Curran et al., 2016).

#### 4.1 Psychotische symptomen en psychotische stoornissen

Alleen al over cannabis en psychose zijn in de medische literatuur meer dan 2000 artikelen gepubliceerd. Wat betreft de ongewenste effecten van cannabis hebben de psychose-inducerende effecten van cannabis de overhand. Maar hebben al die artikelen er toe geleid dat we de link tussen cannabis en psychosen nu precies kennen? Diverse longitudinale bevolkingsonderzoeken tonen een eerder optreden van de eerste psychotische ervaringen en een verdubbeling van het risico op een psychose onder cannabisgebruikers (Large et al., 2011).

Meer consensus is er over de relatie tussen kwetsbaarheid voor psychotische aandoeningen en cannabisgebruik.

- Regelmatig en veel cannabisgebruik door jonge mensen die al op de een of andere manier kwetsbaar zijn voor het ontwikkelen van een psychotische aandoening leidt tot meer psychotische aandoeningen, aandoeningen die zich zonder het gebruik van cannabis waarschijnlijk niet zouden hebben voorgedaan (Frascarelli et al., 2016).
- Mogelijk is hierbij sprake van een genetische basis. Volgens Engelse onderzoekers zou polymorfisme voor een bepaald gen (AKT1), zowel bij het optreden van acute als chronische psychosen een rol spelen (Morgan et al., 2016; Di Forti et al., 2012; van Winkel et al., 2011).

Op basis van een meta-analyse (10 studies, in totaal 66.816 individuen) en systematisch review berekenden Marconi c.s. de effectgrootte van cannabis als risicofactor voor psychose (Marconi et al., 2016).

- De mate van cannabisgebruik was geassocieerd met een verhoogd risico op psychose in alle 10 studies. Een logistisch regressiemodel gaf een OR van 3,90 (95% CI 2,84-5,34) voor het risico op schizofrenie en andere psychose-gerelateerde uitkomstmaten.
- Met deze gegevens kon ook een dosis-respons relatie tussen de mate van gebruik en het risico op psychose worden berekend. Uiteraard kan uit deze epidemiologische gegevens niet een eenduidig causaal verband worden afgeleid (Marconi et al., 2016).
- Verder biologisch onderzoek is noodzakelijk om de verbanden tussen cannabisgebruik en het optreden van psychosen te begrijpen. Met name is dit van belang om te weten welk type cannabisgebruik het meest risico oplevert voor welke risicogroep, dit ten behoeve van meer gerichte preventie.

De exacte manier waarop de werking van cannabis op de hersenen het risico op psychosen vergroot is nog niet opgehelderd. Het meest waarschijnlijk is dat de invloed van exogene cannabinoïden tijdens de hersenontwikkeling een negatieve invloed heeft op de werking van het endogene cannabinoïdsysteem (Bossong & Niesink, 2010). Het endogene cannabinoïdsysteem vervult een belangrijke rol in de verschillende stadia van de hersenontwikkeling.

Het lijkt misschien verwarrend dat bij cannabisgebruikers sprake is van een verminderde dopaminerelease (Bloomfield et al., 2014) omdat bij mensen met een psychose juist sprake is van een verhoogde dopaminerelease, maar dat laatste geldt alleen voor bepaalde gebieden in de hersenen.

- Onderzoekers hebben gevonden dat tijdens een psychose sprake is van verstoringen in het endogene cannabinoïdsysteem. Onderzoek hiernaar kan verdere aanwijzingen geven over de psychotogene effecten van cannabis. Zo is een verband gevonden tussen hogere concentraties anandamide, een belangrijk endogeen cannabinoïde, in de hersenvloeistof van patiënten met schizofrenie en een verminderd aantal psychotische symptomen (Leweke, et al., 1999).
- Zo'n associatie is ook gevonden bij mensen met prodromale symptomen van schizofrenie die geen cannabis gebruikten (Koethe et al., 2009) en bij cannabisgebruikers zonder schizofrenie (Morgan et al., 2013). Van anandamide is bekend dat het in de hersenen een neuromodulerende werking heeft.
- Misschien wordt tijdens een prodromale psychotische episode met een verhoging van de anandamidesynthese gepoogd het ontregelde dopaminesysteem weer onder controle te brengen (Di Marzo et al., 2008).

Met PET-scan technieken *in vivo* en met *post-mortem* autoradiografie is gevonden dat in mensen met schizofrenie sprake is van een verhoogde CB1-receptorbinding (Volk & Lewis, 2016), wat duidt op een verhoging van het aantal CB1-receptoren in de hersenen. Of de gevonden veranderingen in CB1-receptoren een onderdeel zijn van de pathologie van schizofrenie of dat sprake is van compenserende mechanismen is onduidelijk. Maar het geeft wel aan dat het endogene cannabinoïdsysteem een belangrijk biologisch aangrijpingspunt is voor een verhoogde gevoeligheid van cannabis bij mensen met schizofrenie en mogelijk ook bij mensen met een verhoogde kwetsbaarheid voor psychotische aandoeningen.

De groep van Di Forti heeft laten zien dat cannabis met een hoger THC-gehalte en/of laag CBD-gehalte gerelateerd is aan het vroeger optreden van een eerste psychose.

- Di Forti en haar collega's zagen in de periode tussen mei 2005 en mei 2011 410 patiënten met een eerste psychotische episode en vergeleken deze met een controlegroep uit Zuid Londen (Di Forti et al., 2014) De patiënten uit de groep die ooit cannabis hadden gebruikt kregen hun eerste psychotische episode op jongere leeftijd dan degenen die nog nooit cannabis hadden gebruikt (28,2 jaar ten opzichte van 31,4).
- Bij mensen die vóór hun 15e begonnen waren met het roken van cannabis, was dit nog vroeger (27,0 jaar) en mensen die dagelijks cannabis met een hoog THC-gehalte hadden gebruikt (skunk) kregen al op gemiddeld 25,2 jaar hun eerste psychotische episode.
- In een recentere publicatie (Di Forti et al., 2015) laten deze onderzoekers zien dat de mensen (in dezelfde onderzoeksgroep) die af en toe wiet met een hoger THC-gehalte hadden gebruikt 2,9 keer meer kans hebben op een psychose dan mensen die nog nooit cannabis hebben gebruikt. Mensen die dagelijks sterke wiet (skunk) gebruikten hadden zelfs 5,4 keer meer kans op psychosen.
- In dit onderzoek kwam ook naar voren dat mensen die hasj hadden gebruikt niet meer kans hadden op psychosen, zelfs niet als zij dit dagelijks gebruikten, in vergelijking met mensen die geen cannabis gebruikten. Skunk bevat, net zoals nederwiet, hoge concentraties THC en bijna geen CBD. De Engelse hasj bevat relatief hoge concentratie THC, maar ook redelijke hoeveelheden CBD. Het is niet duidelijk bij welk gehalte THC de risico's verhogen en bij welke gehalten de risico's van THC door CBD worden tegengegaan.

De onderzoeksgroep van Di Forti liet ook zien dat sterke wiet (skunk) met veel THC en weinig CBD het beloop van de ziekte meer verslechtert dan andere vormen van cannabis (Schoeler et al., 2016).

- Zo onderzochten zij de determinanten die de kans op een terugval na een eerste psychotische reactie bij patiënten met schizofrenie bepalen. Eén van de determinanten die zij onderzochten was het type cannabis. Uit het onderzoek kwam naar voren dat degenen die na de psychotische episode stopten met cannabisgebruik de beste prognose hadden, bij hen was de kans op een volgende psychotische reactie of het aantal psychotische reacties het kleinst.
- Degenen die doorgingen met het gebruik, en dan met name de frequente dagelijks gebruikers van sterke wiet (skunk), hadden de slechtste prognose: een verhoogd risico op terugval, hogere frequentie van psychotische reacties, kortere tijdsspanne tussen de vorige psychotische reactie en behoefte aan een intensievere psychiatrische begeleiding.
- De onderzoekers concluderen dat de (ernst van de) bijwerkingen bij de cannabis gebruikende patiënten die optreden na een eerste psychotische episode afhangen van het gebruikspatroon en de soort cannabis die wordt gebruikt.
- Mogelijke interventies zouden volgens hen kunnen bestaan uit het overtuigen van de patiënten om het cannabisgebruik te stoppen of in ieder geval te minderen of te verschuiven naar minder sterke wietsoorten of hasj (Schoeler et al., 2016).

Op basis van de resultaten van één van hun onderzoeken naar de relatie tussen gebruik van cannabis met een hoog THC-gehalte en de prevalentie van schizofrenie in een psychiatrisch ziekenhuis in Zuid-Londen berekenden Di Forti c.s. dat de “population attributable factor” voor een eerste psychotische episode 24% (betrouwbaarheidsinterval 17 – 31%) was. Het feit dat dit hoger is dan in een eerder onderzoek schrijven de auteurs toe aan het feit dat skunk in Zuid-Londen erg makkelijk verkrijgbaar is (Di Fort et al., 2015). Dit zou dus betekenen dat het aantal schizofreniepatiënten in deze kliniek met een kwart zou verminderen wanneer er geen skunk meer zou worden gebruikt.

In onderzoek waarin gebruik werd gemaakt van meer objectieve markers om blootstelling aan THC en/of CBD vast te stellen is gevonden dat CBD de psychotogene effecten van THC kan verminderen (Morgan & Curran, 2008; Morgan et al., 2012).

- Uit de onderzoeken waarin de effecten van de CBD/THC verhoudingen in cannabis worden onderzocht in patiënten met een psychose blijkt dat het gebruik van cannabis met een hoger CBD gehalte geassocieerd is met significant minder positieve symptomen zoals waanvoorstellingen en hallucinaties, een beter cognitief functioneren en een hogere aanvangsleeftijd van de psychose in vergelijking met cannabis met een lage CBD/THC-verhouding (Iseger & Bossong, 2015).

Tot nu toe was het onderzoek naar de gevolgen van het gebruik van cannabis grotendeels epidemiologisch van aard. Deze onderzoeken vonden consequent dat cannabisgebruik is geassocieerd met schizofrenie of psychosen op latere leeftijd, ook na correctie voor verschillende confounders. Hoewel de meerderheid van de cannabisgebruikers kunnen gebruiken zonder blijvende nadelige effecten, blijkt uit verschillende onderzoeken dat



sommige individuen kwetsbaarder zijn voor psychosen (mede) door cannabisgebruik dan anderen. Ook blijkt zowel uit epidemiologisch onderzoek als uit dierexperimenteel onderzoek dat met name cannabisgebruik tijdens de adolescentie extra risicovol is. Verschillende onderzoekers denken dat de toename van de hoeveelheid THC in de cannabis die voor recreatieve doeleinden wordt gebruikt en de afname van de leeftijd waarop men met cannabisgebruik begint ernstige consequenties kunnen hebben voor de volksgezondheid. Zij roepen op om meer onderzoek te doen, met name naar de effecten van cannabisgebruik op jonge leeftijd (Lorenzetti et al., 2016) (Zie ook hfdst 7).

Er wordt nogal eens beweerd dat mensen met een psychose cannabis gebruiken om eventuele prodromale of andere onaangename symptomen te onderdrukken, als een soort van zelfmedicatie. Voor deze hypothese is echter maar weinig bewijs.

- Empirisch onderzoek heeft laten zien dat patiënten met een psychose om dezelfde redenen cannabis gebruiken als andere gebruikers. Veel patiënten met een psychose weten dat ze door gebruik van cannabis paranoiaïde ideeën kunnen ontwikkelen, het onmiddellijke plezier weegt hier klaarblijkelijk hoger (Di Forti, 2008; Bianconi et al., 2016).
- Een time sampling studie suggereert dat psychotische symptomen vaker volgen op cannabisgebruik dan andersom (Verdoux et al., 2002).

## 4.2 Cannabis, THC, CBD en angst

Onder patiënten met een cannabisverslaving (CUD) is de prevalentie van een dubbele diagnose met angststoornissen (afgelopen 12 maanden) ongeveer 50% (Guillem et al., 2015; Vorspan et al., 2015). Meestal gaat het om sociale angststoornissen, generaliseerde angststoornissen, paniekstoornissen en obsessief compulsieve stoornissen. Bij het stoppen van cannabisgebruik treden na een dag of twee ontweningsverschijnselen, waaronder angstklachten, op.

Er zijn diverse onderzoeken die aantonen dat cannabisgebruik bij sommige gebruikers kan leiden tot acute aanvallen van angst (Borgelt et al., 2013; Schatman, 2015; Crippa et al., 2009). In epidemiologisch onderzoek bij mensen die verslaafd zijn aan cannabis werd een 2.5- tot 6-voudige verhoging op het risico voor angststoornissen gevonden (Stinson et al., 2006). Het risico op een angststoornis was significant verhoogd bij personen die tot op 29-jarige leeftijd wekelijks cannabis hadden gebruikt (Degenhardt et al., 2013).

Maar de relatie tussen cannabisgebruik en chronische angst is ingewikkeld mede omdat frequent cannabisgebruik enerzijds samengaat met een hogere prevalentie voor angststoornissen maar anderzijds omdat de prevalentie van cannabisgebruik bij mensen met een angststoornis ook hoger is (Crippa et al., 2009; Nussbaum et al., 2015). Deze relatie wordt verder bemoeilijkt doordat bij degenen die tijdens de adolescentie beginnen met hun cannabisgebruik angst- en depressieve klachten kunnen ontstaan die ook na het stoppen met cannabisgebruik blijven voortduren, ook dat heeft invloed op de associatie tussen gebruik en eventuele angstklachten (Repp & Raich, 2014).

Cross-sectioneel onderzoek laat een associatie zien tussen angststoornissen en het gebruik van veel cannabis, dagelijks gebruik of cannabisverslaving (CUD) (Degenhardt et al., 2013; zie ook Niesink & Van Laar, 2012).

- In een meta-analyse heranalyseerden Kedzior & Laeber (2014) epidemiologische bevolkingsonderzoeken uit tien landen (VS, Canada, Zwitserland, Australië, Frankrijk, Colombia, Nieuw-Zeeland, Nederland, Duitsland en het Verenigd Koninkrijk). De onderzoekers vonden een significante associatie voor zowel angststoornissen en angstsymptomen met cannabisgebruik en cannabisstoornissen in 29 studies, ook wanneer werd gecorrigeerd voor diverse confounders waaronder demografische kenmerken, gebruik van andere middelen en/of psychiatrische comorbiditeit (Kedzior & Laeber, 2014).
- In vijf van zes door hen geanalyseerde prospectieve studies was cannabisgebruik geassocieerd met een latere aanvang van angstsymptomen (cannabisgebruik gaat vooraf aan de angstsymptomen), terwijl slechts één studie het tegenovergestelde liet zien.
- Het meest overtuigend was een prospectieve studie uit Australië. De auteurs vonden dat dagelijks gebruik van cannabis alsmede cannabisafhankelijkheid werden geassocieerd met het pas op latere leeftijd ontstaan van angststoornissen (Degenhardt et al., 2013).

De resultaten van de analyse van Kedzior & Laeber bevestigen bevindingen uit een algemene bevolkingssurvey uit de VS (Cheung et al., 2010). Gegevens uit algemene populatiestudies ondersteunen de hypothese dat zwaar cannabisgebruik of cannabisafhankelijkheid kan leiden tot angstsymptomen of angststoornissen.

- Maar het omgekeerde is ook aangetoond, mensen met één of andere vorm van angst of een angststoornis blijken cannabis te gebruiken als een vorm van zelfmedicatie. Analyse van de data uit de National Epidemiological Study of Alcohol and Related Conditions (NESARC) gericht op sociale fobie toonde een significante relatie met cannabisafhankelijkheid onder de meeste comorbide patiënten, waarbij de sociale fobie vooraf bleek te gaan aan cannabisafhankelijkheid (CUD) (Buckner et al., 2012).

De zelfmedicatiehypothese van cannabisgebruik tegen angst- of angststoornissen wordt ondersteund door epidemiologisch onderzoek onder tieners. In een Amerikaans onderzoek onder tieners met een sociale angststoornis maar zonder middelen gerelateerde stoornis was bij follow-up na tien jaar sprake van een significante toename van cannabisafhankelijkheid (Hayatbakhsh et al., 2007).

Bossong c.s. onderzochten de rol van het lichaamseigen cannabissysteem in het verwerken van emoties (Bossong et al., 2013). Dit is gedaan met behulp van een taak waarbij proefpersonen gezichten met positieve en negatieve emoties moesten verwerken.

- THC toediening verslechtert de taakprestatie voor het vergelijken van negatieve, maar niet van positieve emoties. Verwerking van emoties activeert een netwerk van hersengebieden, waaronder de amygdala, orbitale frontale gyrus, hippocampus en prefrontale cortex.
- THC toediening verlaagt de activiteit in dit netwerk tijdens het verwerken van negatieve emoties, maar heeft geen effect op de activiteit voor positieve emoties. Dit geeft aan dat onder invloed van THC het belang van emoties verandert, wat vooral tot uiting komt in een verlaagde respons op negatieve stimuli.
- De resultaten laten zien dat het lichaamseigen cannabissysteem een rol speelt in het verwerken van emoties.

Een van de redenen waarom het moeilijk is om een eventuele causaliteit vast te stellen tussen cannabisgebruik en angststoornissen is omdat een lage THC-concentratie mogelijk anxiolytische effecten heeft, terwijl een hogere concentratie juist anxiogeen werkt (Schatman, 2015). Daarnaast is er evidentie dat CBD de anxiogene werking van THC in diermodellen vermindert (McPartland et al., 2015). Substitutie therapieën met cannabidiol (CBD), nabiximol of dronabinol richten zich ondermeer op het verminderen van angst en andere ontwenningverschijnselen, maar de bewijskracht voor effectiviteit is vooralsnog gering en in de meeste van deze onderzoeken werden patiënten met ernstige angststoornissen juist geëxcludeerd van deelname (Allsop et al., 2014; Levin et al., 2011).

In vrijwilligers heeft CBD een positieve invloed op de uitblussing van angstsymptomen “fear extinction” (Das et al., 2013). Dit ondersteunt het idee dat CBD en THC een tegengestelde werking hebben op bepaalde neurale aspecten van het geheugen, aspecten die een rol spelen bij de perceptie van angst (Bhattacharyya, et al., 2010).

### 4.3 Cannabis, THC, CBD, depressie en bipolaire stoornis

Uit longitudinaal onderzoek blijkt dat stevig cannabisgebruik het risico op depressie op latere leeftijd verhoogt, zij het in mindere mate dan voor psychosen het geval is (Moore et al., 2007; Lev-Ran et al., 2013). Er zijn ook aanwijzingen dat er een verband is tussen depressie en veranderingen in het endogene cannabinoïdsysteem (Galve-Roperh et al., 2009; Parolaro et al., 2010; Ferretjans et al., 2012).

- Post-mortem bindingsstudies in depressieve patiënten hebben veranderingen in de CB1-receptorbinding in de prefrontale cortex, de anterieure cingulate cortex en het ventrale striatum laten zien (Hungund et al., 2004; Vinod et al., 2005; Koethe et al., 2007; Vinod et al., 2010).
- Ook lijkt er een genetische variatie in de CB1-receptor te zijn die het risico op depressies vergroot (Juhász et al., 2009; Monteleone et al., 2010) en de respons op antidepressiva beïnvloedt (Domschke et al., 2008).

#### *Bipolaire stoornis*

Sommige onderzoeken vinden een positieve relatie tussen cannabisgebruik en bipolaire stoornis (Gibbs et al., 2015; Strakowski et al., 2007; Lai et al., 2012; Kvitland et al., 2015; Kvitland et al., 2016; Silberberg et al., 2012) of tussen het vaker voorkomen van manische symptomen en het gebruik van cannabis (Silberberg et al., 2012; Henquet et al., 2006).

- In het onderzoek naar het mogelijk ontstaan van een bipolaire stoornis door cannabisgebruik, lijkt het erop dat het gebruik van cannabis de stoornis kan verergeren of kan leiden tot manische symptomen bij personen die eerder gediagnosticeerd zijn met een bipolaire stoornis.
- Gibbs c.s. vonden een drie keer zo hoog risico voor het optreden van manische symptomen na cannabisgebruik (Gibbs et al., 2015). Een bewijs dat cannabisgebruik zelf kan leiden tot het ontwikkelen van een bipolaire stoornis is niet gevonden (Gibbs et al., 2015).

#### *Acute effecten*

De relatie cannabisgebruik met depressie is minder duidelijk dan die tussen cannabisgebruik en bipolaire stoornissen. In enkele longitudinale studies (Lev-Ran et al., 2014) werd een licht

verhoogd risico gevonden op het ontwikkelen van een unipolaire depressie, met name onder degenen die al op jonge leeftijd met cannabis waren begonnen en veel cannabis gebruikten, maar andere onderzoekers vonden deze associatie niet (Manrique-Garcia et al., 2012).

- Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van cannabis en cannabisonthouding kan leiden tot een acute depressieve stemming (Schatman, 2015; Reece, 2009; Lev-Ran et al., 2014). Mogelijk dat deze acute effecten van cannabis een versturende factor zijn in het onderzoek naar het verband tussen cannabisgebruik en het ontstaan van depressies.

#### *Chronische effecten*

Recentelijk vonden Womack en collega's dat cannabisgebruik en de aanwezigheid van depressieve symptomen in een groep van mannen met een lage sociaal economische status met elkaar gecorreleerd waren. Cannabisgebruik voorspelde een toename in later optredende depressieve symptomen, maar alleen bij degenen met een milde vorm van depressie. De aanwezigheid van depressieve symptomen voorspelde slechts een geringe toename in later cannabisgebruik in de groep van regelmatig cannabisgebruikers (Womack et al., 2016).

#### *Suïdaliteit*

Bij adolescenten en jongvolwassen cannabisgebruikers is een verhoging in het voorkomen van suïcidale gedachten beschreven (Moore et al., 2007; Pedersen, 2008). De gegevens lopen nogal uiteen waardoor het niet mogelijk is om een uitspraak te doen over de omvang van het risico op suïcide bij cannabisgebruikers (Hall & Degenhardt, 2014) en ook lijkt er geen sprake van een consistent causaal verband (Hall & Degenhardt, 2014, Horwood et al., 2012).

Van factoren zoals chronische intoxicatie, ontwenningverschijnselen, verslaving aan andere middelen, adaptatie- of persoonlijkheidsstoornissen, en - in het bijzonder bij adolescenten - aandoeningen in de emotionele en sociale ontwikkeling wordt verondersteld dat ze een bijkomende rol spelen bij de ontwikkeling van depressie en suïcidale gedachten in cannabisgebruikers (Moore et al., 2007; Horwood et al., 2012; Manrique-Garcia et al., 2012; Watzke et al., 2008). Met name bij bipolaire stoornissen, is cannabisgebruik geassocieerd met een minder gunstig verloop, een slechtere hechting, een verhoogde kans op suïcide en een slechtere respons op lithium (Lev-Ran et al., 2013). Behandeling van de affectieve aandoening kan leiden tot een vermindering van het cannabisgebruik (Kaminer et al., 2008) en anderzijds is behandeling van de cannabisverslaving vermoedelijk gunstig voor het verloop van de affectieve stoornis. Tot op heden is deze veronderstelling overigens uitsluitend gebaseerd op klinische observaties, zonder dat hiervoor een wetenschappelijke onderbouwing is.

#### **4.4 Cannabis, THC, CBD en effecten op cognitie en motoriek**

Exogene cannabinoïden hebben een effect op cognitieve functies. Maar de bevindingen voor wat betreft de uitkomsten van acute en chronische neuropsychologische studies vertonen onderling grote verschillen.

Uit functioneel neuroimaging onderzoek blijkt dat er subtiele verschillen in hersenactiviteit zijn tussen chronisch cannabisgebruikers en controles tijdens de uitvoering van cognitieve

taken, maar hiervoor geldt dat eventuele persistentie en het klinisch belang van deze verschillen nog definitief moet worden vastgesteld.

#### 4.4.1 *Acute effecten*

De acute effecten van cannabis op cognitie zijn vrij duidelijk (Bergamaschi et al., 2011; Adams & Martin, 1996; Repp & Raich, 2014; Grotenhermen, 2007; Volkow et al., 2014; Crane et al., 2013; Meier et al., 2012; Schoeler & Bhattacharyya, 2013; Ehrler et al., 2015). Een enkele dosis cannabis of THC heeft een krachtige en dosisafhankelijke negatieve invloed op het werk- en episodisch geheugen (Curran et al., 2002; Crane et al., 2013). De effecten op het geheugen treden op zodra de drug wordt toegediend, maar de aanvang van het effect is sneller wanneer de cannabis wordt gerookt (of geïnhaleerd).

- De codering van nieuwe herinneringen wordt tijdens de cannabisroes aangetast. Dit leidt ertoe dat het moeilijker wordt om deze herinneringen weer terug te halen uit het geheugen; het ophalen van oude herinneringen, die welke niet tijdens de cannabisroes zijn gevormd, worden niet beïnvloed.
- Met name vermindert cannabis de kwaliteit van de “free recall” (Adams & Martin, 1996; Repp & Raich, 2014; Crane et al., 2013), verwerving (Adams & Martin, 1996), werkgeheugen (Schatman, 2015; Crane et al., 2013) en het procedureel geheugen (Repp & Raich, 2014, Crane et al., 2013).
- Ook zijn verslechtingen waargenomen op gebied van aandacht (Schatman, 2015, Repp & Raich, 2014, Ehrler et al., 2015), impulsiviteit (Schatman, 2015, Repp & Raich, 2014), gedrags-inhibitie (Wrege et al., 2014), zintuiglijke waarneming (Grotenhermen, 2007) en uitvoerende functies (Repp & Raich, 2014, Grotenhermen, 2007, Crean et al., 2011; Gonzalez et al., 2002; Solowij & Pesa, 2010).

Op andere cognitieve parameters is het bewijs van een verminderd functioneren veel minder duidelijk. Sommige onderzoeken vinden stoornissen in grove en simpele motorische taken na acuut cannabisgebruik (Bergamaschi et al., 2011; Schatman, 2015; Adams & Martin, 1996; Grotenhermen, 2007; Volkow et al., 2014), terwijl andere onderzoekers juist nauwelijks of geen aanwijzingen vinden voor stoornissen in psychomotorisch functioneren (Crane et al., 2013).

- Ook onderzoek naar het effect van acuut cannabisgebruik op abstract redeneren en besluitvorming leveren tegenstrijdige resultaten op, sommige onderzoeken vinden een duidelijke afname (Repp & Raich, 2014, Volkow et al., 2014), en andere studies tonen geen effect (Schatman, 2015; Crane et al., 2013).

In sommige onderzoeken wordt een acute THC-geïnduceerde verslechting van gedrags-inhibitie en een toename in impulsiviteit gevonden, maar de resultaten met betrekking tot aandacht, besluitvorming en het nemen van risico's verschillen en zijn taakafhankelijk (Crane et al., 2013; Crean et al., 2011).

- Vermoedelijk hangt het effect van een acute blootstelling op deze parameters af van eerdere ervaringen van cannabisgebruik van de proefpersoon (D'Souza, et al. 2008; Ramaekers et al. 2011).

Hoewel de acute effecten van cannabis over het algemeen duidelijk zijn zijn ze gewoonlijk maar van korte duur en verdwijnen ze na verloop van tijd na het stoppen van het cannabisgebruik (Repp & Raich, 2014, Grotenhermen, 2007, Ehrler et al., 2015; Pope et al., 2001; Pope et al., 2002).

- In een meta-analyse (Schreiner & Dunn, 2012; Tabel 4.2) werden milde negatieve effecten op cognitieve parameters gevonden bij acuut cannabisgebruikers in vergelijking met abstinente personen. De effecten verdwenen na abstinentie van tenminste één maand, in volwassenen zijn de effecten vermoedelijk reversibel.

**Tabel 4.1** Effecten van cannabis op cognitie

Referentie		Cognitief effect	Sterkte van effect	Betrouwbaarheidsinterval	Oxford CEBM-score <sup>1)</sup>
Grant et al., 2003	Non-abstinent	Leervermogen	-0,24	-0,39 - -0,02 (99%)	1a
Grant et al., 2003	Non-abstinent	Geheugen	-0,27	-0,49 - -0,04 (99%)	1a
Schreiner Dunn, 2012	Non-abstinent	Algemeen	-0,29	-0,46 - -0,12 (95%)	1a
Schreiner Dunn, 2012	Non-abstinent	Abstract denken/ taakuitvoering	-0,21	-0,38 - -0,05 (95%)	1a
Schreiner Dunn, 2012	Non-abstinent	Aandacht	-0,36	-0,56 - -0,16 (95%)	1a
Schreiner Dunn, 2012	Non-abstinent	Vasthouden informatie	-0,25	-0,47 - -0,07 (95%)	1a
Schreiner Dunn, 2012	Non-abstinent	leren	-0,35	-0,55 - -0,15 (95%)	1a
Schreiner Dunn, 2012	Non-abstinent	Psychomotoriek	-0,34	-0,57 - -0,11 (95%)	1a

Bron: Hoch et al., 2015; <sup>1)</sup> voor uitleg Evidence Based Medicine score zie Bijlage XX

Bij het uitvoeren van een bepaalde cognitieve taak neemt de hersenenactiviteit in de dorsolaterale prefrontale cortex (DLPFC) lineair toe. THC voorkomt de bij deze taak behorende verhoging van de activiteit in de DLPFC (Bossong et al., 2012).

Er zijn aanwijzingen dat de acute effecten van cannabis op het geheugen samenhangen met de samenstelling van de cannabis die is gebruikt. Het roken van cannabissoorten met meer CBD zou de gebruikers deels beschermen tegen de negatieve geheugeneffecten van THC (Morgan, et al., 2010).

- In een onderzoek bij cannabis gebruikende vrijwilligers konden deze beschermende effecten van CBD op de THC-geïnduceerde acute geheugeneffecten worden gerepliceerd (Englund et al., 2013).

#### 4.4.2 Chronische effecten

Om de langetermijneffecten van cannabis op het geheugen te onderzoeken zouden gerandomiseerde gecontroleerde trials opgezet moeten worden. Voorlopig zijn we voor de langetermijneffecten van cannabis op cognitie afhankelijk van retrospectieve zelfrapportage van recreatief druggebruikers. En waarschijnlijk is dat niet altijd even betrouwbaar, mede omdat in veel landen recreatief cannabisgebruik illegaal is. Het bepalen van cannabinoïden in haarsamples is een meer objectieve manier om de blootstelling aan cannabis of bepaalde cannabinoïden vast te stellen. Maar ook deze methode kent z'n beperkingen (gebruik van kleurstoffen beïnvloedt het resultaat) en tot op heden is deze methode nog maar weinig toegepast in het onderzoek.

De meeste negatieve langetermijngeheugeneffecten door cannabisgebruik zijn voornamelijk gevonden in frequent cannabisgebruikers die veel cannabis gebruikten (“zware gebruikers”). Een groot aantal confounders bemoeilijken het vaststellen van een causale relatie tussen

cannabisgebruik en veranderingen in neurocognitief functioneren. Het gaat om factoren als het vaststellen van een baseline in het cognitief functioneren voordat met cannabisgebruik is begonnen, het gebruik van andere middelen (b.v. alcohol) die het resultaat beïnvloeden, het type cannabis dat is gebruikt (veel THC, met of zonder CBD), aanvangsleeftijd en de aanwezigheid van eventuele psychische aandoeningen zoals een depressie of cannabisverslaving.

Case-control studies naar de niet-acute effecten van cannabis op cognitie hebben tot nu toe inconsistente resultaten laten zien. In de meeste gevallen lijkt het resultaat een afspiegeling van de acute effecten. Het meest consistent gerapporteerde langdurig effect dat uit de onderzoeken naar voren komt is een verslechtering in de codering van nieuwe episodische herinneringen.

- Enkele onderzoeken vinden een blijvende verslechtering in de eerste dagen na het stoppen met gebruik, maar in slechts weinig studies kan dit effect na meer dan 4 weken na het stoppen met gebruik nog worden aangetoond (Crane et al., 2013).

In een meta-analyse naar de niet-acute blijvende effecten van cannabis werden lichte negatieve effecten op leervermogen en geheugen gevonden in niet-abstinate chronisch cannabisgebruikers (Grant et al., 2003; Tabel 4.2).

- Deze effecten waren ook aantoonbaar na ten minste 24 uur abstinentie, attentie en reactietijd werden niet aangetast.
- In de meeste onderzoeken worden maar op beperkte schaal aanwijzingen gevonden voor blijvende cognitieve veranderingen door cannabisgebruik (Repp & Raich, 2014, Crane et al., 2013, Schoeler & Bhattacharyya, 2013; Gonzalez et al., 2002; , Pope et al., 2001; Pope et al., 2002; Grant et al., 2003), met name niet bij degenen die hun cannabisgebruik pas op latere leeftijd zijn begonnen (Schweinsburg et al., 2008).

De effecten op werkgeheugen, aandacht en impulsiviteit over verschillende onderzoeken zijn inconsistent. In één onderzoek onder cannabisgebruikers en niet-gebruikers die waren gematched voor eventueel onderliggende psychische problematiek werd geen verschil gevonden op parameters voor besluitvorming en risicogedrag (Gonzalez et al., 2012). Wel bleek dat negatieve effecten op besluitvorming significant was geassocieerd met het aantal symptomen van cannabisverslaving.

Het risico op eventuele blijvende cognitieve effecten door cannabisgebruik lijkt toe te nemen met een vroegere beginleeftijd (Grotenhermen, 2007; Crane et al., 2013; Schoeler & Bhattacharyya, 2013; Ehrler et al., 2015; Schweinsburg et al., 2008; James et al., 2013; Pope et al., 2003), de gebruiksfrequentie (Schatman, 2015; Crane et al., 2013; Schoeler & Bhattacharyya, 2013; Wrege et al., 2014; Pope & Yurgelun-Todd, 1996) en de duur van het gebruik (Schatman, 2015; Volkow et al., 2014; Crane et al., 2013; Schoeler & Bhattacharyya, 2013; Wrege et al., 2014).

Verschiedende onderzoeken waarin de langetermijneffecten van cannabisgebruik op cognitie zijn onderzocht laten zien dat de effecten 4-6 weken na het stoppen met gebruik al niet meer te meten zijn (Pope et al., 2001; Schreiner & Dunn, 2012).

Daar staat tegenover dat effecten op cognitie bij cannabisgebruikers die hun gebruik al tijdens de adolescentie zijn begonnen na vier weken abstinentie nog wel aanwezig zijn (Medina et al., 2007; Solowij et al., 2012).

Matige effecten werden gevonden op stoornissen in “psychomotor velocity”, aandacht, geheugen en het vermogen om te plannen (Medina et al., 2007; Solowij et al., 2011).

Repp en Raich (2014) vonden dat bij jongeren die al vroeg met cannabisgebruik waren begonnen, vóór hun 15e jaar aanhoudende tekorten in visuele aandacht, “verbal fluency”, gedrags-inhibitie, korte termijn recall, impulsiviteit, en executieve functies zijn gevonden.

- Ook Meier c.s. (2012) vonden dat beëindiging van cannabisgebruik niet leidt tot een volledig herstel van de cognitieve achteruitgang bij degenen die al tijdens of vóór de adolescentie met cannabisgebruik waren begonnen.
- Cannabisgebruik vóór of tijdens de adolescentie zou kunnen resulteren in een achteruitgang van intellectuele capaciteit in de adolescentie (Zie ook de § Cannabis en IQ en de § Cannabisgebruik en consequenties voor het bereikte opleidingsniveau) (Meier et al., 2012; James et al., 2013).
- Gebruikers die al tijdens de adolescentie “cannabisafhankelijk” zijn (vóór hun 18e jaar) hebben een grotere kans om cannabis te blijven gebruiken en bij deze groep werden ook stoornissen in uitvoerende functies en verwerkingssnelheid gemeten (Meier et al., 2012).

Andere factoren die mogelijk hebben bijgedragen of er wel of niet blijvende neuropsychologische effecten zijn gevonden en die de resultaten van verschillende onderzoeken hebben beïnvloed en daardoor het onderling vergelijken van de diverse studies hebben bemoeilijkt zijn de duur van de abstinentieperiode en de THC/CBD ratio (Grotenhermen, 2007; Crane et al., 2013; Schoeler & Bhattacharyya, 2013).

Om te kunnen vaststellen in hoeverre effecten op cognitie bij cannabisgebruikers, zoals bij hen die al tijdens de adolescentie met het gebruik zijn begonnen, na het stoppen met gebruik blijven bestaan, zijn vooral prospectieve longitudinale studies nodig (Fried et al., 2005; Curran et al., 2016).

### *Cannabis en IQ*

In een aantal case-control en prospectieve cohort studies zijn verbanden gevonden tussen cannabisgebruik en een lager IQ en een lager opleidingsniveau. Maar ook hier blijft de vraag: “Is hier sprake van een causaal verband?”

Er zijn drie grote prospectieve cohort studies waarin de relatie tussen cannabisgebruik en IQ zijn onderzocht.

- In de bekende Nieuw-Zeelandse Dunedin geboortecohort studie werd bij 1.037 38-jarigen, geboren in 1972 of 1973, een persisterende cannabisafhankelijkheid geassocieerd met een daling van maximaal 8 IQ-punten ten opzichte van het IQ zoals gemeten op 7-13-jarige leeftijd (Meier et al., 2012).
- De daling was vooral aanwezig bij degenen waarbij de cannabisafhankelijkheid al optrad tijdens de adolescentie en bleef ook bestaan bij degenen die op 38-jarige leeftijd nog maar minder dan één keer per week cannabis gebruikten.

In een Brits geboortecohort van 2.235 15-16 jarigen, geboren in 1991 of 1992, bleek het cumulatief cannabisgebruik (meer dan 50 joints gedurende het leven) niet geassocieerd met een lager IQ in vergelijking met niet-gebruikende controles (Mokrysz et al., 2016).



- In dit onderzoek werd het IQ op 15/16-jarige leeftijd vergeleken met het IQ op 8-jarige leeftijd. Met name het roken van sigaretten beïnvloedt volgens de auteurs de resultaten. Roken of het drinken van alcohol tijdens de adolescentie is in deze studie geassocieerd met een daling van het IQ, wanneer hiervoor gecorrigeerd wordt vervalt de daling in IQ die wordt toegeschreven aan cannabisgebruik.
- Overigens was het aantal cannabisgebruikers dat aan het criterium van meer dan 50 joints voldeed in dit onderzoek vrij laag (n=72).

In een Amerikaanse prospectieve cohortstudie onder 3.066 17-20 jarigen werd geen verschil in IQ gevonden ten opzichte van het IQ zoals dat was gemeten op 9-12-jarige leeftijd (Jackson et al., 2016).

- In dit onderzoek werden één- en twee-eiige tweelingen onderzocht die van elkaar verschilden voor wat betreft hun cannabisgebruik. Er waren echter maar 47 tweelingparen waarbij de cannabisgebruiker vaak cannabis had gebruikt (cumulatief meer dan 30 keer, en/of dagelijks gebruik), wat de conclusies die getrokken kunnen worden minder hard maken (Curran et al., 2016).
- Overigens werd in de cannabisgebruikers die als verslaafd waren gediagnostiseerd wel een daling in het IQ geconstateerd (Jackson et al., 2016).

Het Britse en het Amerikaanse onderzoek suggereren dat vooral genetische of omgevingsfactoren een rol spelen bij de waargenomen associaties tussen een lager IQ en het gebruik van cannabis. Overigens ging het in deze twee cohortstudies om jongere deelnemers die in totaal veel minder aan cannabis waren blootgesteld dan de deelnemers in het Nieuw-Zeelandse onderzoek. Tot op heden zijn alle onderzoeken voor wat betreft de blootstelling gebaseerd op retrospectieve zelfrapportage van cannabisgebruik, mogelijk zijn eventuele residuele effecten van een cannabisintoxicatie op de IQ-test onvoldoende verdisconteerd. Ook is geen rekening gehouden met de sterkte of de soort cannabis (verhouding THC/CBD). Wanneer in dergelijk onderzoek gebruik gemaakt zou worden van bijvoorbeeld de analyse van haarmonsters van de deelnemers om de blootstelling aan THC en CBD vast te stellen zou dat waarschijnlijk leiden tot meer consistente en meer betrouwbare gegevens (Temple, et al., 2011; Curran et al., 2016).

#### *Cannabisgebruik en consequenties voor het bereikte opleidingsniveau*

Er is wel gepostuleerd dat een verslechtering in cognitieve functies of een verminderde motivatie door veel en vaak gebruik van cannabis uiteindelijk resulteert in een lager opleidingsniveau. Zo zijn er in de literatuur nogal wat suggesties over het bestaan van een “amotivationeel syndroom” als gevolg van veel cannabisgebruik.

- Een PET-scan studie bij cannabisgebruikers liet veranderingen zien in de dopaminesynthese in het striatum die gecorreleerd waren met de mate van gebrek aan motivatie (Bloomfield et al., 2014).

Maar het kan natuurlijk net zo goed zijn dat een slechter opleidingsniveau leidt tot (meer) cannabisgebruik (Fergusson, et al., 2003; Lynskey & Hall, 2000). In de enige studie waarin deze hypothese is onderzocht bleek dat het cannabisgebruik voorafging aan het eerder verlaten van de school (Fergusson et al., 2003). Een alternatieve verklaring is dat er geen causale relatie is tussen het bereiken van een bepaald opleidingsniveau en cannabisgebruik, maar dat voor beide sprake is van dezelfde risicofactoren (Lynskey & Hall, 2000; Verweij, et al., 2013; McCaffrey, et al., 2010).

In het onderzoek waarin associaties tussen cannabisgebruik en een lager opleidingsniveau werden gevonden is meestal wel gecorrigeerd voor potentiële confounders zoals bepaalde belangrijke gebeurtenissen eerder in het leven, “baseline” schoolprestaties, kennisniveau, sociale achterstand en opleidingsniveau van de ouders (Silins, et al., 2014; Townsend, et al., 2007). Vaak is minder aandacht besteed aan de mogelijke rol die typisch tienergedrag, afgezien van het cannabisgebruik zelf, kan hebben gespeeld. Daarbij valt te denken aan het gebruik van andere drugs en alcohol en ander “riskant” gedrag zoals spijbelen (Mokrysz, et al., 2016; Verweij, et al., 2013).

- Uit recente analyses is gebleken dat correctie voor gebruik van andere middelen tijdens de adolescentie de negatieve associatie tussen cannabisgebruik en het te bereiken opleidingsniveau verzwakt (Mokrysz, et al., 2016; Hooper, et al., 2014; Stiby, et al., 2015).
- In veel onderzoek waarin negatieve associaties worden gevonden met cannabisgebruik zou meer aandacht besteed moeten worden aan confounders omdat nu nog vaak effecten worden gepubliceerd die bij correctie niet stand houden (Mokrysz, et al., 2016, Lynskey & Hall, 2000; Verweij, et al., 2013).
- Dit wordt gesteund door recent genetisch onderzoek waarin bij één- en twee-eiige tweelingen discordant voor cannabisgebruik geen verschillen werden gevonden in eerder schoolverlaten of totale opleidingsduur (Verweij, et al., 2013; Stiby, et al., 2015).

Naar een amotivatieel syndroom gerelateerd aan het gebruik van cannabis dat gekenmerkt wordt door een verminderde motivatie voor alledaagse activiteiten, beperkingen in aandacht en concentratie en emotionele afstomping (Tennant & Groesbeck, 1972), is te weinig onderzoek gedaan om wetenschappelijk onderbouwde conclusies te kunnen trekken, en vooralsnog ontbreekt empirisch bewijs (Hall & Solowij, 1998). Bij regelmatig cannabisgebruik kan cannabis aanleiding geven tot een dergelijk patroon van symptomen door een verstoring van aandacht en concentratie (Grover & Basu, 2004) of kan het simpelweg het gevolg zijn van een langdurige intoxicatie (Karila et al., 2014).

#### *THC en CBD*

Acute toediening van CBD heeft mogelijk een positief effect op de door THC-geïnduceerde cognitieve effecten (Crane et al., 2013; Niesink en Van Laar, 2013). In hun literatuuroverzicht over de effecten van CBD beschrijven Iseger & Bossong de onderzoeken waarin CBD de negatieve effecten op cognitie door acute blootstelling aan THC tegengaat (Iseger & Bossong, 2015). Daarnaast blijkt uit hun overzicht dat in onderzoek waarin de impact van de verhouding CBD/THC op psychose-gerelateerde symptomen wordt onderzocht het gebruik van cannabis met een hoog CBD-gehalte wordt geassocieerd met significant betere cognitieve functies ten opzichte van cannabis met een laag CBD/THC-gehalte (Iseger & Bossong, 2015).

## 5 Cannabismisbruik, -afhankelijkheid en -verslaving

Het debat over de vraag of cannabis nu wel of niet bijdraagt aan de risico's voor een psychose heeft een veel vaker voorkomend en ondergewaardeerd effect van het dagelijks gebruik van cannabis overschaduwd, namelijk het risico op een cannabisverslaving.

### *Definitie*

In de wetenschappelijke literatuur is er steeds meer aandacht voor het onderscheid tussen frequent cannabisgebruik met en frequent cannabisgebruik zonder cannabisverslaving. (stoornis in cannabisgebruik)<sup>13</sup>. Je zou dan ook verwachten dat er een nauwkeurig omschreven definitie van (cannabis)verslaving zou bestaan.

In de praktijk is verslaving echter een vaag begrip dat algemeen gebruikt wordt om pathologisch drugsgebruik aan te duiden. De intensiteit van dit pathologisch gedrag kan sterk variëren. Een milde aandoening wordt gekenmerkt door een escalatie van de inname van een drug, van sporadisch recreatief gebruik tot een meer blijvende en regelmatige inname. Het gedrag kan voor de gebruiker steeds problematischer worden wat zich kan uiten in risicovol gedrag, druggerelateerde gezondheidsproblemen en het moeilijk kunnen stoppen met het gebruik. Bij de milde vorm van een verslaving heeft de patiënt zijn gedrag nog redelijk onder controle, hij of zij kan een redelijk normaal leven leiden. Een latere fase van deze vorm van pathologisch gedrag, die door de leek als “echte verslaving” wordt gezien, wordt gekenmerkt door het verlies van de controle over het gebruik. Het verlies over controle kent drie elementen:

- de patiënt heeft geen controle meer over de hoeveelheid die wordt ingenomen,
- hij/zij besteedt meer en meer tijd om aan het middel te komen en
- het lukt niet om te stoppen ondanks het besef dat het gebruik schadelijke gevolgen heeft.

Met andere woorden, het zoeken naar de drug/drugs heeft de controle over het leven van de patiënt overgenomen.

Om vast te kunnen stellen of iemand een bepaald type psychiatrisch probleem heeft wordt gebruik gemaakt van internationaal afgesproken classificatiesystemen.

- De bekendste zijn de **I**nternational **S**tatistical **C**lassification of **D**iseases and Related Health Problems (ICD) van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) en de **D**iagnostic and **S**tatistical **M**anual of mental disorders (DSM), het standaardclassificatiesysteem voor psychiatrische ziektebeelden van de American Psychiatric Association (APA).

---

<sup>13</sup> In DSM-V wordt voor cannabisverslaving de term stoornis in cannabisgebruik gebruikt. In Engelstalige artikelen wordt hiervoor vaak de afkorting CUD gebruikt van het Engelstalige synoniem “cannabis use disorder”.

- De ICD is een internationaal gehanteerde lijst van ziekten, waaronder ook psychiatrische ziekten (Hirs et al., 2011). Momenteel wordt in de praktijk gewerkt met de 10e editie, vandaar de afkorting ICD-10. De 10e versie van de ICD stamt uit 1989; een 11e editie staat gepland voor 2018. De ICD is vooral een statistisch instrument om het vóórkomen van ziektes (en doodsoorzaken) in verschillende landen met elkaar te kunnen vergelijken, waarbij het dan maar te hopen is dat in verschillende landen dezelfde definities worden gehanteerd.
- Voor wat betreft psychiatrische ziektebeelden is het DSM-klassificatiesysteem van de APA meer toegespitst op diagnostiek en daardoor voor onderzoek veel praktischer. Dit classificatiesysteem is ook veel uitgebreider.
- De huidige versie, de DSM-V dateert van 2013, maar in veel van het onderzoek dat in dit literatuuroverzicht wordt beschreven is nog gebruik gemaakt van de vorige editie, de DSM-IV. De belangrijkste verschillen tussen de DSM-V en de DSM-IV worden beschreven in Bijlage III a en b.

De term verslaving zelf komt in de DSM-V, net zoals in de DSM-IV het geval was, helemaal niet voor. De DSM spreekt in zijn algemeenheid over stoornissen in het gebruik van een middel. Onder de cannabis gerelateerde stoornissen, dat zijn de mentale gezondheidsproblemen die voortkomen uit het gebruik van THC-bevattende wiet of hasj, worden beschreven: stoornis in cannabisgebruik, cannabisintoxicatie, cannabisonttrekkingsyndroom en andere stoornissen door cannabis.

Eén van de redenen waarom de term verslaving (addiction) nooit als zodanig in de DSM classificatie is opgenomen is vermoedelijk omdat deze term gezien werd als nogal ongunstig/kleinerend, maar eigenlijk ook alleen verwees naar de hiervoor genoemde meest ernstige vorm van de pathologische aandoening (Piomelli et al., 2016). Maar een verslaving kan dus variëren van mild tot ernstig.

- De ernst van iemands stoornis in middelengebruik bevindt zich ergens langs een continuüm, artsen noch wetenschappers hebben een effectieve manier om die verschillende niveaus op één of andere manier te objectiveren. Er kan op dit continuüm geen afkappunt worden aangewezen waarboven sprake is van verslaving en dat zich dan zou onderscheiden van de minder ernstige vorm van deze aandoening.

Ook voor cannabis bestaat er dus een “stoornis in het gebruik van cannabis”. Men heeft wel geprobeerd om de symptomen van een stoornis in het gebruik van cannabis te onderscheiden van de symptomen van stoornissen in het gebruik van andere middelen, maar is daar niet in geslaagd.

Een dergelijke stoornis kan variëren van mild tot ernstig en men moet zich realiseren dat de stoornis in het gebruik van cannabis niet resulteert in zulke extreme gedrags- of fysiologische veranderingen zoals dat bij cocaïne en alcohol het geval is. Bij cocaïne, alcohol en veel andere drugs zijn de effecten van “de stoornis in het gebruik van het middel” veel extremer. Het is belangrijk dat wetenschappers, maar ook beleidsmakers, hier rekening mee houden. Bij overdrijven van het risico bestaat immers het gevaar dat de boodschap niet meer serieus genomen wordt.

De range aan symptomen en de gevolgen van een stoornis in het gebruik van een middel die in de klinische praktijk worden waargenomen zijn erg groot. Toch is het, zoals al eerder gezegd, niet mogelijk gebleken om de diverse typen patiënten op een zinvolle manier van elkaar te onderscheiden.

- De DSM V geeft een manier om het ernstniveau aan te geven in licht, matig of ernstig, simpelweg door het aantal symptomen dat wordt waargenomen, te tellen. Ongeacht het ernstniveau krijgt de patiënt de diagnose stoornis in middelengebruik, in het geval van cannabis dus een stoornis in het gebruik van cannabis (Zie bijlage III).
- Hoewel er sprake is van een continuüm in de ernst van een stoornis in het gebruik van een middel wordt een verslaving door wetenschappers, artsen en het algemeen publiek gezien als het pathologisch gedrag aan het extreme uiterste van het spectrum.

#### *Verslaving versus frequent gebruik*

Cannabisverslaving (stoornis in cannabisgebruik) wordt, in tegenstelling tot niet-problematisch recreatief gebruik, gekenmerkt door dwangmatig gebruik ondanks de psychische of lichamelijke schade, een hoog stress niveau (craving, onthouding), cognitieve symptomen, werkverzuim en riskant gedrag, zoals het onder invloed besturen van een auto of bedienen van machines. Men vermoedt dat de biologische mechanismen die ten grondslag liggen aan (frequent) gebruik en verslaving sterk van elkaar verschillen (Lorenzetti et al., 2016). Eén van de problemen van veel (ouder) onderzoek is dat geen onderscheid gemaakt wordt tussen cannabisgebruik en stoornissen in cannabisgebruik (cannabisverslaving). Dat kan betekenen dat effecten waarvan nu geclaimd wordt dat deze door het gebruik van cannabis worden veroorzaakt in werkelijkheid een effect van de verslaving zijn. In afwachting van de resultaten van jaren durend onderzoek naar hersenaanpassingen en cannabis zouden de oude data kunnen worden samengevoegd en opnieuw geëvalueerd. Lorenzetti et al., (2016) doen met het oog hierop een krachtige oproep voor meer internationale samenwerking.

#### *Prevalentie*

De meeste mensen die wel eens een joint hebben gerookt raken er niet aan verslaafd, krijgen er geen problemen door en ontwikkelen geen ontwenningssverschijnselen. Hoewel hetzelfde geldt voor mensen die wel eens alcohol of andere middelen hebben gebruikt, is het om onduidelijke redenen zo dat bij mensen die wel eens cannabis hebben gebruikt de perceptie leeft dat cannabis geen drug is waaraan je verslaafd kunt raken, noch dat anderen er aan verslaafd zouden kunnen raken (Piomelli et al., 2016). Tot in de jaren negentig werd door sommige wetenschappers zelfs betwijfeld of er überhaupt wel zo iets bestaat als een cannabisverslaving (Niesink & Van Laar, 2010).

- Negen tot tien procent van alle cannabisgebruikers zal er ooit enige tijd aan verslaafd raken (Benbadis et al., 2014; Repp & Raich, 2014; Volkow et al., 2014); dit percentage loopt op tot 16-17% bij hen die al gedurende de adolescentie zijn begonnen met gebruik en zelfs tot 25-50% bij degenen die dagelijks gebruiken (Repp & Raich, 2014); in vergelijking voor gebruikers van cocaïne, alcohol en heroïne ligt het percentage gebruikers dat er ooit verslaafd aan raakt tussen de 20 en 25% en voor tabak is dat 33%.
- In plaats van alleen te kijken naar het risico om aan cannabis verslaafd te raken is het minstens zo belangrijk om in ogenschouw te nemen hoe moeilijk het is om er mee te

stoppen. Voor iemand die een cannabisverslaving, of een probleem in het gebruik van cannabis, heeft blijkt het in de praktijk net zo moeilijk te zijn om te stoppen als voor iemand die aan een andere drug verslaafd is.

Volgens het Jaarbericht van de Nationale Drugs Monitor 2016 was in 2015 4,2% van de volwassen bevolking actueel gebruiker. Bijna 30% (28,8%) van deze groep was dagelijks gebruiker. Dagelijks gebruik is een risicofactor voor problematisch cannabisgebruik, zoals cannabisverslaving.

- Regelmatig gebruik van cannabis wordt geassocieerd met een scala aan gezondheidsproblemen, emotionele, gedragsmatige, sociale en juridische problemen. Dat geldt vooral voor heel jonge gebruikers en voor gebruikers die al met psychische aandoeningen te kampen hebben (Rigter, 2007).
- Hoeveel mensen er in Nederland door het gebruik van cannabis in de problemen komen, is niet bekend.

#### *Cannabisafhankelijkheid, -misbruik en hulpvraag*

In vergelijking met heroïne, amfetamine of nicotine is cannabis minder verslavend (Van Amsterdam et al., 2015). Bij langdurig frequent gebruik neemt het risico om verslaafd te raken toe, vaak gaat dit samen met afhankelijkheid van andere middelen (Hall en Degenhardt, 2014).

- Jongeren zijn kwetsbaarder voor cannabisafhankelijkheid dan ouderen (Chen et al., 2009; Chadwick et al., 2013).
- Het risico om pas op latere leeftijd een cannabisverslaving te ontwikkelen neemt juist af, een cannabisverslaving komt maar zelden voor bij iemand die pas na z'n 25e is begonnen met gebruik (McCormick & Shekhar, 2014).

Een recente Amerikaanse studie vergeleek de overgang van eerste gebruik naar afhankelijkheid voor cannabis met cocaïne. Na één maand was minder dan 1% van cannabisgebruikers afhankelijk, vergeleken met 2-4% bij cocaïne. Bij aanhoudend gebruik was het percentage vergelijkbaar: 10-23% voor cannabis en 12-17% voor cocaïne (Vsevolozhskaya en Anthony, 2016).

In ons vorige rapport meldden we nog dat in Nederland steeds meer gebruikers van cannabis hulp zochten, 3.500 personen in 2001 en bijna 11.000 in 2011 (Wisselink e.a., 2016). In Australië, Canada, de Verenigde Staten en de Europese Unie staat cannabis inmiddels bovenaan wat betreft het aantal nieuwe aanmeldingen voor behandeling. In sommige landen is dat getal inmiddels hoger dan voor alcohol (EMCDDA, 2016). In Nederland heeft het aantal cannabiscliënten bij de verslavingszorg zich sinds 2011 gestabiliseerd (van Laar et al., 2016).

- De meest recente prevalentiegegevens over cannabisafhankelijkheid en -misbruik uit NEMESIS-2 dateren van 2007-2009. Op basis van deze data werd geschat dat destijds tussen 0,1% en 0,5% van de bevolking (29.300 personen) van 18 tot en met 64 jaar voldeed aan de diagnose cannabisafhankelijkheid (De Graaf et al., 2010). Naar schatting 0,2% tot 0,6% van de respondenten voldeed aan een diagnose cannabismisbruik, omgerekend 40.200 personen van 18 jaar of ouder<sup>14</sup>.

---

<sup>14</sup> In het NEMESIS onderzoek ontbreken jongeren onder de 18 jaar, mensen die de Nederlandse taal niet voldoende beheersen en mensen die dakloos zijn of langere tijd in een instelling verblijven, ongetwijfeld heeft dit invloed op de gegevens, maar het is niet bekend in welke mate dit het geval is.

- Van degenen die in het jaar voorafgaand aan het onderzoeksinterview cannabis hadden gebruikt (6,5% van alle respondenten) voldeed 1 op de 9 aan de criteria voor cannabismisbruik of -afhankelijkheid. Cannabisaafhankelijkheid en -misbruik kwamen vaker voor onder mannen dan vrouwen.

De tweede meting van het NEMESIS-2 onderzoek in hetzelfde cohort vond drie jaar later plaats. Hierdoor kon worden vastgesteld hoeveel mensen die nog nooit eerder een cannabisprobleem hadden gehad binnen de periode van één jaar alsnog een cannabisprobleem kregen (De Graaf et al., 2012).

- Binnen de periode van één jaar voldeed 0,12% alsnog voor het eerst aan de definitie van cannabismisbruik en kreeg nog eens 0,09% voor het eerst last van cannabisaafhankelijkheid. Dit is in overeenstemming met internationaal onderzoek.

### *Terugval*

Zware cannabisgebruikers die stoppen met gebruik ondervinden ontwenningssverschijnselen die enigszins vergelijkbaar zijn met die van tabak, maar de verschijnselen zijn zeker niet zo ernstig als de ontwenningssverschijnselen die we zien bij gebruikers van opiaten.

- Bij de mens duurt het zo'n 24 uur voordat de eerste ontwenningssverschijnselen van cannabis optreden, bij nicotine is dit hoogstens een paar uur.
- Mede omdat een zware cannabisgebruiker wel bijna een dag zonder cannabis kan zonder dat zich ontwenningssverschijnselen aandienen was het lange tijd niet duidelijk dat er bij de mens een dergelijk ontwenningssyndroom bestond.
- In de praktijk is de terugval in het gebruik na pogingen om te stoppen onder cannabisgebruikers erg hoog. Hoewel de kans om eraan verslaafd te raken bij cannabisgebruik lager is dan bij gebruik van cocaïne of tabak, zodra iemand verslaafd is dan is het heel moeilijk om ermee te stoppen.
- Ook bij mensen die problemen krijgen met het gebruik van cannabis en die proberen het gebruik te minderen of te stoppen zien we dat ze uiteindelijk toch weer in het oude gebruikspatroon vervallen of zelfs nog meer gaan gebruiken. De terugvalcijfers voor cannabis zijn hetzelfde als voor veel andere drugs.

### *Comorbiditeit*

Cannabisaafhankelijkheid gaat vaak samen met andere psychische stoornissen (Van Laar et al., 2007; Blanco et al., 2016) en kent vaak een dynamisch beloop. Voor volwassenen geldt dat frequent cannabisgebruik met en zonder afhankelijkheid samenhangt met gedragsstoornis en ADHD.

- Uit de CanDep studie blijkt dat angststoornissen en depressie vaker voorkomen bij degenen die ook afhankelijk zijn. Dit blijkt uit een vergelijking tussen frequente cannabisgebruikers van 18-30 jaar die op minstens 3 dagen per week blowen (met en zonder cannabisaafhankelijkheid) en leeftijdgenoten uit de algemene bevolking die niet (frequent) blowen (Van der Pol et al., 2013).
- Huidige problemen, cannabisgebruik om problemen te vergeten (coping motieven) en eerdere symptomen van verslaving kwamen vaker voor bij mensen die verslaafd raakten of bleven.

### *Transitie van (frequent) gebruik naar verslaving*

Het risico om zich te ontwikkelen tot een problematisch cannabisgebruiker is groter onder degenen die al op jonge leeftijd zijn begonnen, de frequentie van gebruik en de hoeveelheid die wordt gebruikt zijn hierbij van belang.

In de genoemde CanDep studie werden 600 frequente cannabisgebruikers tussen 18 en 30 jaar onderzocht. Bijna de helft van hen (42%) was volgens de DSM-IV criteria cannabisafhankelijk. In het onderzoek werd onderzocht welke factoren een rol speelden bij de overgang van niet-afhankelijk naar afhankelijk en van afhankelijk naar niet-afhankelijk en welke factoren bepaalden of iemand afhankelijk bleef tijdens de 3-jarige onderzoeksperiode. Bij 37% van de frequent cannabisgebruikers die aan het begin van de CanDep-studie nooit afhankelijk waren geweest, ontwikkelde zich gedurende het onderzoek cannabisafhankelijkheid en van degenen die bij de start afhankelijk waren, bleef 28% dat gedurende drie jaar (Van der Pol et al., 2013; Van der Pol et al., 2015).

- De invloed van vrienden en partners op het gebruik was over het algemeen aanzienlijk. Ook was er een invloed van belangrijke gebeurtenissen in het leven van de gebruiker.
- Reeds aanwezige psychische problemen, coping motieven voor het gebruik van cannabis en eerdere cannabis verslavings symptomen kwamen vaker voor bij mensen die verslaafd waren, werden, of bleven (Van der Pol, 2014).
- Bij het merendeel van de afhankelijke gebruikers in dit onderzoek ging de afhankelijkheid voorbij zonder professionele hulp. De afhankelijke gebruikers die geen hulp zochten functioneerden beter en hadden minder psychische problemen dan patiënten in de verslavingszorg (Van der Pol et al., 2013).
- Cannabisverslaafde patiënten die gebruik maken van professionele hulp blijken vaker ook andere psychische problemen te hebben dan degenen die geen gebruik maken van de verslavingszorg.

### *De invloed van THC*

Verslavingsvatbaarheid wordt beïnvloed door veel verschillende factoren, variërend van genen tot onze cultuur. Ook speelt het belonend effect van een verslavende stof een belangrijke rol. De belonende werking van een stof wordt beschouwd als een belangrijke factor in de transitie van vrijwillig naar dwangmatig gebruik.

- Cannabis met een hoger THC-gehalte (bijvoorbeeld 3,5% in plaats van 2,0%) werkt sterker belonend in een humane keuzetest dan cannabis met een lager THC-gehalte (Justinova et al., 2005). Dit betekent dus dat cannabis met een hoog THC-gehalte verslavender is dan cannabis met een laag THC-gehalte (Everitt & Robbins, 2016). Maar het blijft moeilijk om deze resultaten te extrapoleren naar de effecten van cannabis met een hoog THC-gehalte (~ 15% THC).
- In enkele naturalistische studies is aangetoond dat (een deel van de) gebruikers bij cannabis met een hoog THC-gehalte het gebruikspatroon aanpast door minder cannabis in een joint te stoppen of minder van de rook te inhaleren (Freeman et al., 2014; Van der Pol et al., 2014).

De toename in hulpvraag zou volgens verschillende auteurs (mede) veroorzaakt kunnen zijn door de stijging van de gemiddelde stijging in het THC-gehalte en de verminderde hoeveelheid CBD in cannabisproducten. In de praktijk is het echter bijna onmogelijk om dat verband te bewijzen.



- Cannabis met een hoger THC-gehalte is volgens sommigen meer verslavend dan cannabis met een lager THC-gehalte. De transitie van cannabisgebruik naar cannabisverslaving zou de afgelopen 15 jaar zijn gestegen van 8 naar 15% (Hasin et al., 2015). Sommige wetenschappers suggereren dat dit mede het gevolg zou kunnen zijn van de hogere THC-concentraties in de hedendaagse wiet.
- Er zijn aanwijzingen dat cannabis met een hoog THC-gehalte is geassocieerd met een grotere kans op verslaving (Freeman. & Winstock, 2015).
- De stijging in het THC-gehalte zou dus bijgedragen kunnen hebben aan de grotere hulpvraag voor cannabisafhankelijkheid zoals dat met name de afgelopen jaren in verschillende landen is gevonden (Curran et al., 2016).

Je zou vermoeden dat het risico om een cannabisverslaving te ontwikkelen groter is voor degenen die sterkere wiet gebruiken, maar in de eerder genoemde CanDep-studie werd geen verband gevonden tussen de sterkte van het gebruikte product of de mate (aantal dagen, aantal joints, dosis, sterkte) van frequent cannabisgebruik en verslaving, en ook bleek een voorkeur voor hasj of wiet geen voorspeller te zijn van het ontstaan en persisteren van cannabisverslaving gedurende de 3 jaar follow-up. Hierbij moet worden aangetekend dat het in het betreffende CanDep-onderzoek ging om volwassen cannabisgebruikers die al lang frequent gebruikten. Of de sterkte van wiet invloed heeft op het eerder beginnen met gebruik in de adolescentie kan uit dit onderzoek niet worden afgeleid.

Uit het CanDep onderzoek is ook gebleken dat het voor individuele gebruikers, zelfs voor zeer frequente gebruikers, lastig is om de cannabisdosis en de sterkte van hasj of wiet in te schatten.

#### *Het effect van CBD*

Bij het onderzoek naar de belonende werking van cannabis door de aanwezige THC speelt ook de aan- of afwezigheid van CBD een rol.

- Eén onderzoek wees uit dat mensen die cannabis rookten met een laag CBD-gehalte een hogere attentiebias hebben voor cannabis-gerelateerde stimuli dan degenen die cannabis rookten met een hoog CBD-gehalte (Morgan et al., 2010). Dit impliceert dat CBD mogelijk een beschermende rol speelt bij het voorkómen van een cannabisverslaving.
- Voor Nederland zou dat kunnen betekenen dat het roken van hasj, met een relatief hoge CBD/THC-ratio minder gauw tot verslaving leidt dan het roken van sterke wiet (Niesink en Van Laar, 2013).
- De richting van een aandachtsbias voor druggerelateerde stimuli correleert met craving en er is een verband met factoren die terugval bevorderen (Field et al., 2014). Daar staat tegenover dat CBD geen invloed heeft op de belonende effecten van cannabis of op het gevoel van ‘stoned’ zijn (Morgan et al., 2010; Hindocha et al., 2015; Haney et al., 2016).

Momenteel wordt in enkele geregistreerde klinische trials onderzoek gedaan naar de effectiviteit van CBD in het terugdringen van cannabisgebruik bij cannabis-afhankelijkheid (In: Fasinu et al., 2016).

- Het onderzoek wordt in het Verenigd Koninkrijk uitgevoerd bij 168 patiënten tussen 16 en 60 jaar en de orale doseringen die gebruikt worden zijn 200, 400 of 800 mg CBD per dag (In: Fasinu et al., 2016).

- In een andere studie wordt onderzocht of CBD effectief is in het terugdringen van onthoudingsverschijnselen na een cannabisverslaving (~ 5 patiënten van 18 – 65 jaar; 300 mg CBD op dag 1, 2 keer 300 mg op dag 2-5 en 1 keer 300 mg op dag 6) (In: Fasinu et al., 2016).
- In een klinische trial in de VS wordt het effect van CBD op het roken van cannabis onderzocht (32 proefpersonen tussen 18 en 50 jaar, verschillende doseringen CBD (oraal)) (In: Fasinu et al., 2016).

#### *Cannabisgebruik in combinatie met andere middelen*

Verskillende onderzoekers hebben een verband gevonden tussen vroeg beginnen met cannabisgebruik en frequent, aanhoudend, stevig gebruik met het gebruik van andere illegale drugs of alcohol (Petersen et al., 2007). Door cannabis samen met tabak te gebruiken lijken mensen eerder een nicotineverslaving te ontwikkelen (Patton et al., 2005; Hindocha et al., 2015).

#### *De “gateway hypothese”*

Hoewel cannabis wordt beschouwd als een “soft”-drug zijn er nogal wat mensen die het ook beschouwen als een “gateway-drug”. Het zou de weg naar het gebruik van “hard-drugs” zoals heroïne en cocaïne, stoffen die meer gezondheids- en maatschappelijke schade berokkenen dan soft-drugs, openen. Volgens de gatewaytheorie is er een geleidelijke overgang van de ene (minder schadelijke) naar de volgende (meer schadelijke) drug (Kandel et al., 2002). De theorie is gebaseerd op de bevinding dat het gebruik van één drug de kans op het gebruik van de volgende drug in een bepaalde reeks vergroot. Dit kan worden uitgelegd als een oorzakelijke relatie wanneer voor alle andere versturende factoren is gecorrigeerd (Kandel et al., 2002).

Er zijn onderzoeksresultaten die deze sequentiële progressie en de associatie tussen cannabis en andere illegale drugs ondersteunen. De effecten worden groter naarmate de frequentie van het cannabisgebruik toeneemt en des te eerder met het cannabisgebruik is begonnen (Fergusson et al., 2006). In een tweelingstudie is aangetoond dat deze effecten niet alleen kunnen worden toegeschreven aan genetische- en of omgevingsfactoren (Lynskey et al., 2003). In dierexperimenteel onderzoek is aangetoond dat het toedienen van THC in de adolescentie leidt tot een verhoogde inname van opiaten en zelftoediening van cocaïne in volwassen dieren in een experimentele opstelling vergemakkelijkt (Cadoni et al., 2015; Tomasiewicz et al., 2012; Higuera-Matas et al., 2008). Het effect van blootstelling aan THC in adolescentie dieren zou zelfs tot in volgende generaties aanhouden (Szutorisz et al., 2014).

Toch is het niet zeker dat hier sprake is van een causale relatie. Een grotere beschikbaarheid van cannabis kan betekenen dat meer mensen in de gelegenheid zijn om voor het eerst cannabis te gaan gebruiken. Een grotere beschikbaarheid vergroot de kans dat cannabisgebruikers in contact komen met zowel gebruikers van andere illegale drugs als met dealers die behalve cannabis ook andere illegale drugs verkopen (Lynskey et al., 2003). Dit is één van de redenen geweest voor het Nederlandse drugsbeleid met een scheiding der markten door middel van de gereguleerde verkoop van cannabis. Het aandeel cocaïnegebruikers dat zegt vroeger cannabis te hebben gebruikt (22%) ligt in Nederland veel lager dan in de VS (33%) (MacCoun & Reuter, 2001).

Een biologische verklaring voor een gatewayhypothese wordt ondersteund door het feit dat blootstelling aan THC de belonende effecten van andere drugs versterkt. Daarbij is het vooral opmerkelijk dat door voorafgaande toediening aan THC zelftoediening de belonende effecten van nicotine bij ratten worden versterkt (Panlilio et al., 2013), maar dat dit niet zo is bij een voorafgaande toediening van heroïne of cocaïne (Solinas et al., 2004; Panlilio et al., 2007). Vooralsnog is er niet voldoende wetenschappelijke ondersteuning voor de “gateway hypothese”, d.w.z. het idee dat het gebruik van cannabis direct zou leiden tot het gebruik van andere middelen (Degenhardt et al., 2010; van Gundy et al., 2010).



## 6 Functionele en structurele veranderingen in de hersenen

Aanwijzingen voor nadelige effecten op de hersenen worden meestal alleen gevonden in associatie met zwaar<sup>15</sup> en langdurig cannabisgebruik (Rocchetti et al., 2013; Batalla et al., 2013). Het is onduidelijk in hoeverre deze veranderingen in de hersenen na verloop van tijd weer 'herstellen'. Jongeren zijn waarschijnlijk gevoeliger voor de effecten op de hersenen dan volwassenen, het op vroegere leeftijd beginnen met (regelmatig) cannabisgebruik lijkt daarbij een grotere risicofactor (Volkow et al., 2016; Zie ook hoofdstuk 7).

In onderzoek waarbij gebruik gemaakt werd van positron emissie tomografie (PET) werd aangetoond dat in cannabisgebruikers sprake is van downregulatie van corticale CB1-receptoren en de mate waarin dat gebeurde correleerde met het aantal jaren cannabisgebruik (Hirvonen et al., 2012). Na 4 weken gestopt te zijn met cannabisgebruik keerde de CB1-receptordichtheid weer terug naar controleniveau. Dit ondersteunt het idee dat binnen 4 weken herstel kan optreden.

- Volgens recent onderzoek zou dit herstel mogelijk zelfs al binnen twee dagen optreden (D'Souza, et al., 2016).
- In recent imagingonderzoek bij adolescenten en volwassenen zijn diverse structurele veranderingen aangetroffen in hersengebieden met veel CB1-receptoren, met name bij chronisch cannabisgebruikers. De veranderingen zijn gevonden in de mediaal temporale en frontale cortex en in het cerebellum (Benbadis et al., 2014; Hall & Degenhardt., 2009; Wrege et al., 2014; Batalla et al., 2013; Lorenzetti et al., 2010; Lorenzetti et al., 2016; Martin-Santos et al., 2010; Rapp et al., 2012; Lopez-Larson et al., 2011; Churchwell et al., 2010).

Meer specifiek worden met imagingonderzoeken volumereducties gevonden die geassocieerd zijn met chronisch cannabisgebruik in de parahippocampus, hippocampus en thalamus (Schoeler & Bhattacharyya, 2013).

- Ook bij adolescente chronische cannabisgebruikers zijn structurele veranderingen gevonden in de hippocampus en amygdala (McCormick & Shekhar, 2014), een afname van de grijze massa in de mediaal temporale cortex, de temporale lob, de parahippocampale gyrus, de insula en in de orbitofrontale cortex (Benbadis et al., 2014) en een verminderd volume van frontale kwabben en een verminderde integriteit van de witte stof in vergelijking met een controlegroep (Wrege et al., 2014; Batalla et al., 2014).

---

<sup>15</sup> Aan hoeveel THC en eventueel andere cannabinoïden (cannabidiol) regelmatig gebruikers van cannabis worden blootgesteld is meestal niet bekend. Daarom wordt in epidemiologisch onderzoek vaak gesproken over zwaar of regelmatig gebruik van cannabis. Met zwaar gebruik wordt dan meestal dagelijks of bijna dagelijks gebruik bedoeld (Hall & Pacula, 2010).

De resultaten uit het onderzoek naar de effecten van cannabisgebruik met behulp van neuropsychologische testen zijn complementair met de gevonden leeftijdsafhankelijke structurele veranderingen in grijze en witte stof in de hersenen. Gebruik makend van fMRI en computertaken vergeleken Cousins c.s. de hersenstructuur en -functie van zware cannabisgebruikers (gemiddeld vijf keer cannabis per week), gedurende 2½ jaar, met die van niet gebruikende proefpersonen.

- De relatie tussen cannabisgebruik en hersenstructuur bleek complex (Cousijn et al., 2012; Cousins et al., 2013). In de gebruikersgroep werden relatief milde verschillen in hersenstructuur en -functie gevonden. De hippocampus was kleiner naarmate er wekelijks meer gebruikt werd terwijl de grootte van de amygdala samenhangt met de mate van problematiek.

Met betrekking tot de hersenfunctie blijken cannabisgebruikers vooral te verschillen van controle deelnemers voor wat betreft motivationele processen.

- Bij cannabisgebruikers werd tijdens het kijken naar cannabisplaatjes in de MRI-scanner een verhoogde hersenactiviteit in de VTA waargenomen. De dopamineneuronen in dit hersengebied spelen een belangrijke rol in het signaleren van beloning. Tevens hadden de cannabisgebruikers sterkere (onbewuste) geheugenassociaties tussen cannabis en positieve woorden maar juist zwakkere associaties tussen cannabis en negatieve woorden (Cousijn et al., 2013).
- Ook bleek bij de cannabisgebruikers sprake van een toenaderingsbias tot cannabisplaatjes. Bij de cannabisgebruikers werd geen verschil in risicogedrag gemeten en ook zagen de onderzoekers geen verschil in werkgeheugen, noch op taakniveau, noch op het niveau van de hersenactiviteit. De verschillen tussen cannabisgebruikers en controles leken groter naarmate de gebruikers meer cannabis gebruikten en meer problemen hadden. De onderzoekers vermoeden dat tijdens de overgang van sporadisch cannabisgebruik richting verslaving motivationele processen eerder veranderen dan controleprocessen.
- Met het onderzoek werd ook aangetoond dat de mechanismen die de basis vormen van een cannabisverslaving niet wezenlijk anders zijn dan bij andere verslavende middelen. Bovendien benadrukken de bevindingen het belang van motivationele en regulerende hersenfunctie tijdens de ontwikkeling van verslavingsgedrag. De onderzoekers denken dat deze bevindingen kunnen bijdragen om personen met een verhoogd verslavingsrisico te identificeren.

In een prospectief vervolgonderzoek onder een twintigtal cannabisgebruikers onderzochten Koenders en collega's eventuele veranderingen in grijze stof na drie jaar intensief cannabisgebruik.

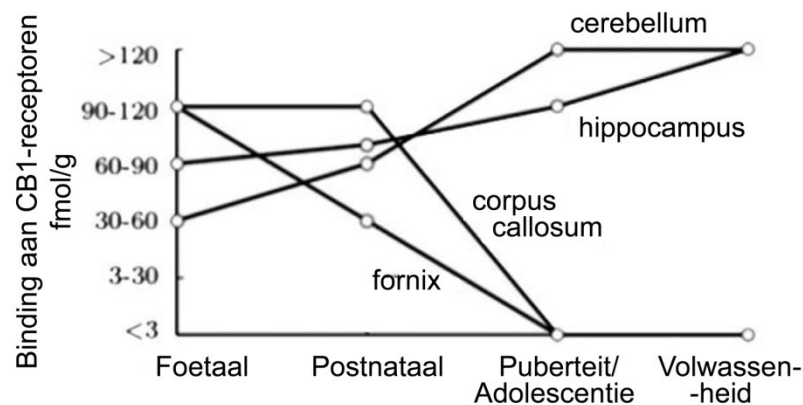
- Cannabisgebruik bleek in 3 jaar gebruik geen invloed te hebben gehad op de reeds gemeten veranderingen aan het begin van het onderzoek. Cross-sectionele analyses van de baseline- en bij follow-up-data lieten consistente negatieve correlaties zien tussen cannabis gerelateerde problemen, het gebruik van cannabis (in gram) en de volumes van bepaalde hersengebieden (omvang van de grijze stof in de linker hippocampus, de amygdala en de gyrus temporalis superior) (Koenders et al., 2016).
- Deze resultaten doen vermoeden dat kleinere volumes grijze stof in de mediale temporale kwab een risicofactor vormen voor zwaar cannabisgebruik en dat het effect van cannabis op de grijze stof zich beperkt tot de adolescentie. Gebruik van cannabis na die periode heeft geen effect meer op het volume van de grijze stof in

deze hersengebieden. Maar ook hier geldt dat er meer langetermijn prospectieve onderzoeken nodig zijn waarbij al in de vroege adolescentie met het onderzoek wordt begonnen om definitief uitsluitsel te krijgen (Koenders et al., 2016).

Zalesky en collega's deden onderzoek naar mogelijke microstructurele veranderingen in axonale vezelbanen in de hersenen door langdurig cannabisgebruik. Zij onderzochten ook of de aanvangsleeftijd van regelmatig en stevig gebruik van cannabis geassocieerd is met de ernst van de gevonden microstructurele verandering (Zalesky et al., 2012).

- Hiervoor werd een speciale techniek gebruikt ("diffusion weighted imaging"). Bij 59 cannabisgebruikers met een lange geschiedenis van intensief gebruik en 33 gematchte controles werden met deze techniek de witte stofbanen in de hersenen in beeld gebracht. Ten opzichte van de controles, werden verslechtingen in de connectiviteit van enkele van deze banen waargenomen (de rechterfimbria van de fornix in de hippocampus, het splenium een onderdeel van het corpus callosum dat linker en rechterhersen helft met elkaar verbindt, en in de commissurale vezels). Deels waren de veranderingen in deze banen geassocieerd met de leeftijd waarop met cannabisgebruik was begonnen.
- De auteurs concluderen dat tijdens de ontwikkeling langdurig intensief cannabisgebruik ongewenste effecten heeft op de ontwikkeling van bepaalde hersenbanen (witte stof in de hersenen). Het uitstellen van de beginleeftijd waarop met regelmatig cannabisgebruik wordt begonnen zou volgens deze onderzoekers de ernst van de microstructurele verslechtingen kunnen minimaliseren (Zalesky et al., 2012).

**Figuur 6.1** In tegenstelling tot de grijze massa die bestaat uit cellichamen van neuronen, laat de witte stof, bestaande uit de uitlopers van cellen en neuronale banen, een daling zien van de expressie van CB1-receptoren tijdens de rijping van het brein. Men neemt aan dat de axonale microstructuur tijdens deze ontwikkelingsperiode daarom bijzonder gevoelig is voor blootstelling aan cannabis.



Bron: Lubman et al., 2015.

Ook bij cannabisgebruikers die behalve cannabis ook alcohol of tabak gebruikten zijn veranderingen in de hersenstructuur gevonden.

- Bij adolescentie cannabisgebruikers die naast veel cannabis alcohol gebruikten bleek de dikte van de hersenschors in enkele gebieden te zijn toegenomen, met name gold dat voor de frontale en pariëtale regio's (Jacobus et al., 2015).

- In onderzoek waarbij de hersenstructuur van volwassen cannabisgebruikers die naast cannabis wel of niet ook tabak gebruikten werd gevonden dat in beide groepen het volume van de grijze massa in de thalamus kleiner was dan bij een controlegroep van niet-gebruikers; zowel in beide cannabisgroepen als in de groep van alleen tabaksrokers was het volume van het linker putamen vergroot (Wetherill et al, 2015).
- Vermindering van de grijze massa in het linker cerebellum bij nicotinegebruikers, maar niet bij cannabisgebruikers, doet vermoeden dat er regionale verschillen zijn voor wat betreft het effect van nicotine en cannabinoïden op het volume van hersenweefsels (Wetherill et al, 2015).

Magnetische resonantiespectroscopie (MRS) is een niet-invasieve techniek waarmee het mogelijk is om *in vivo* bepaalde neurometabolieten te kwantificeren zoals  $\gamma$ -aminoboterzuur (GABA) en glutamaat (Sneider et al., 2013). Ook de effecten van chronische blootstelling aan cannabis zijn onderzocht met behulp van deze techniek.

- Met behulp van MRS werden verlaagde glutamaat-, choline- en myoinositolconcentraties gevonden in de basale ganglia van chronisch cannabisgebruikers (Chang et al., 2006), andere onderzoekers vonden lagere concentraties N-acetylaspartaat in de dorsolaterale prefrontale cortex van de volwassen cannabisrokers (Hermann et al., 2007).
- In een kleine pilot-studie waarbij met behulp van proton MRS de anteriore cingulate cortex van cannabis rokende jongeren werd vergeleken, werd bij de cannabisgebruikers een verminderde concentratie N-acetyl aspartaat gemeten, maar ook een verminderde hoeveelheid glutamaat en creatine (Prescot et al., 2013).

Een systematisch review van 43 onderzoeken concludeerde dat chronisch cannabisgebruik de structuur en functie van de hersenen kan veranderen, zowel bij volwassenen als bij adolescenten gebruikers (met name in de mediale temporale en de frontale cortex en het cerebellum) (Batalla et al., 2013).

- De resultaten van de voornamelijk cross-sectionele studies waren echter nogal heterogeen en het was niet mogelijk om een bepaalde causaliteit vast te stellen. Verder waren de effecten het meest consistent onder de zware gebruikers, degenen waarbij de kans op een cannabisverslaving het grootst was.

In veel van het onderzoek naar de persistentie van effecten waarbij gebruik gemaakt is van structurele en/of functionele beeldvormingstechnieken is sprake van een cross-sectionele opzet, verschillende abstinentietijden en een scala van versturende factoren (zoals gelijktijdig alcoholgebruik en verschillen in functioneren voorafgaand aan het cannabisgebruik). Dit maakt het trekken van conclusies over bijvoorbeeld de causaliteit moeilijk.

#### *Het effect van CBD*

Uit een recente cross-sectionele studie bleek dat CBD mogelijk bescherming biedt tegen door THC-geïnduceerd volumeverlies in de hippocampus (Yücel et al., 2016). Verder onderzoek zal moeten uitwijzen of chronische blootstelling aan CBD ook op langere termijn beschermend werkt.



## 7 Risicogroepen: puberteit en adolescentie

Het endocannabinoïd systeem speelt een belangrijke rol in neurologische en rijpingsprocessen waaronder pruning en de ontwikkeling van witte stof (aanleg/versteving van nieuwe banen), processen die vooral actief zijn tijdens de adolescentie. In Nederland lag het percentage recente en actuele cannabisgebruikers onder 15-16 jarige scholieren in 2015, evenals in 2011, boven het Europese gemiddelde. Van de scholieren die in de afgelopen maand cannabis hebben gebruikt, zegt bijna de helft (45%) dat zij dit in de afgelopen maand wel eens onder schooltijd (tijdens tussenuren of in de pauze) hebben gedaan. Berekend als percentage van alle scholieren gaat het om 2,5% van alle leerlingen (Van Dorsselaer et al., 2016). In 2011 was dit 3,0% van alle scholieren (Verdurmen et al., 2012).

Uit meerdere onderzoeken komt naar voren dat de leeftijd waarop wordt begonnen met cannabisgebruik belangrijk is voor het optreden van (blijvende) negatieve effecten.

- THC heeft een negatieve invloed op processen als neurale proliferatie, morfogenese, migratie en synaptogenese (Berghuis et al., 2005; Kim & Thayer, 2001; Mulder et al., 2008).
- In verschillende artikelen en reviews wordt aannemelijk gemaakt dat de adolescentie een kwetsbare fase is waarin THC kan interfereren met de ontwikkeling van het brein, met langdurige gevolgen (Schneider, 2008; Bossong & Niesink, 2010; Rubino e.a., 2011). Hiervoor geldt dat des te eerder men begint met cannabisgebruik, des te hoger het risico op (blijvende) nadelige effecten.
- Exogene cannabinoïden, zoals THC via cannabisrook, interfereren met het natuurlijk functioneren van het endocannabinoïde systeem, wat het aannemelijk maakt dat langdurig gebruik van veel cannabis tijdens deze levensfase de neurologische rijpingsprocessen verstoort (Bossong & Niesink, 2010; Lubman, et al., 2015). Cannabisgebruik neemt dus een aanvang op het moment dat het menselijk brein in een kwetsbare periode is.

Dierexperimenteel onderzoek heeft aannemelijk gemaakt dat de leeftijdgebonden effecten van cannabis op het cognitief functioneren afhankelijk zijn van de vordering in het rijpingsproces van de neurale circuits (Dinieri & Hurd, 2012).

- Preklinisch onderzoek in knaagdieren heeft aangetoond dat herhaalde blootstelling aan THC een grotere negatieve impact heeft op werkgeheugen, object herkenning en pre-puls inhibitie van adolescente knaagdieren dan van volwassen knaagdieren (Solowij et al., 2012; Lubman, et al., 2015).
- Chronische toediening van THC aan adolescente ratten veroorzaakt persistente verstoringen in het geheugen voor objectherkenning die niet worden gezien bij volwassen ratten die dezelfde behandeling hebben ondergaan (Schneider & Koch, 2007; Quinn et al., 2008).

- Ook is bij deze, tijdens de adolescentie met THC-behandelde adolescentie, ratten sprake van veranderingen in de expressie van hippocampale eiwitten die betrokken zijn bij adolescent-specifieke geheugenprocessen (Quinn et al., 2008).
- Zelfs een eenmalige toediening van THC heeft bij adolescentie ratten een groter negatief effect op ruimtelijk en niet-ruimtelijk leren dan bij volwassen ratten (Cha et al., 2006).

Resultaten van een onderzoek waarbij adolescentie apen gedurende een periode van 6 maanden herhaaldelijk werden blootgesteld aan THC ondersteunen de resultaten uit het onderzoek bij adolescentie ratten (Verrico et al., 2014).

- De dosering waaraan de apen werden blootgesteld kwam volgens de onderzoekers overeen met de hoeveelheid waaraan mensen zichzelf aan THC blootstelden, wekelijks twee joints per 5 dagen. Deze herhaalde toediening had een negatief effect op de resultaten voor een test op ruimtelijk werkgeheugen maar niet op de resultaten voor een object herkenningstaak (Verrico et al., 2014).
- Opnieuw blijkt hieruit dat de negatieve effecten van THC op cognitie bij dieren duidelijker zijn en meer persistent wanneer de blootstelling van het endogene cannabinoïde systeem samenvalt met de actieve ontwikkelingsfase van de betreffende neuronale circuits.

Ook uit onderzoek bij de mens is gebleken dat de effecten van cannabis op het neurocognitief functioneren en gelijktijdige neuro anatomische aanpassingen groter zijn wanneer mensen al tijdens de (vroeg) adolescentie zijn gaan gebruiken (Zie ook bijlage IV: Tijd effect relaties in de toxicologie).

- Helaas zijn er niet veel gecontroleerde studies waarin de effecten van blootstelling tijdens de adolescentie kunnen worden vergeleken met blootstelling uitsluitend tijdens het volwassen leven.
- Sommige studies waarbij adolescentie en jong volwassen cannabisgebruikers met behulp van structurele beeldvorming zijn onderzocht rapporteren een afname in het volume in verschillende corticale en subcorticale regio's (Batalla et al., 2013), maar de resultaten in verschillende onderzoeken lopen sterk uiteen (Jacobus. & Tapert , 2014; voor een overzicht, zie Brumback et al., 2016).

Er zijn verschillen gevonden in de omvang van de orbitofrontale cortex (OFC) bij adolescentie cannabisgebruikers in vergelijking met niet-gebruikende leeftijdsgenoten, maar een kleiner volume van de orbitofrontale cortex (OFC) bij 12 jarigen bleek juist ook weer een voorspeller van cannabisgebruik op 16-jarige leeftijd. Daarmee zou een verschil in de omvang van de OFC eerder een kwetsbaarheidsfactor zijn voor later cannabisgebruik dan een gevolg van blootstelling aan THC (Cheetham et al., 2012).

- Hoewel een kleiner volume van de hippocampus is geassocieerd met de aanvangsleeftijd van cannabisgebruik, is deze associatie minder sterk/consistent dan de associatie die is gevonden tussen een vermindering in grootte van de hippocampus en de totale hoeveelheid cannabis die is gebruikt.
- Dit zou erop duiden dat de gevonden structurele veranderingen in de hippocampus eerder het gevolg is van de duur en intensiteit van het cannabisgebruik dan specifiek het gevolg van een vroege aanvang van het gebruik (Lorenzetti et al., 2014).

Onderzoek met behulp van een methode waarmee de structuur van de witte massa kan worden onderzocht (diffusion tensor imaging; DTI) heeft uitgewezen dat deze structuur van mindere kwaliteit is bij jongeren die vaak cannabis gebruiken ten opzichte van jongeren uit een controlegroep van niet-gebruikers (Jacobus & Tapert, 2014). De gevonden negatieve neuro anatomische effecten bleken te correleren met gemeten negatieve effecten in neurocognitief functioneren.

Verskillende onderzoeken met behulp van functionele MRI (fMRI) laten een verhoogd BOLD signaal zien in tabak-gerelateerde gebieden bij jonge cannabisgebruikers in vergelijking met niet-gebruikende controles (Jacobus & Tapert, 2014).

- In een fMRI-onderzoek vergeleken Jager c.s. 51 13-19-jarige jongens die in hun leven minstens 200 keer cannabis hadden gebruikt met jongens van dezelfde leeftijd die nog nooit cannabis hadden gebruikt. De cannabisgebruikers vertoonden bij het uitvoeren van een werkgeheugen gerelateerde taak een grotere activering in prefrontale gebieden in de hersenen dan de controles (Jager et al., 2010).
- Ook andere onderzoeken met behulp van fMRI laten zien dat adolescentie cannabisgebruikers bij het uitvoeren van bepaalde taken meer hersengebieden activeren dan niet-gebruikende controles. Op deze manier zouden de cannabisgebruikers compenseren voor een verslechtering van de activiteit in andere gebieden.

Om de invloed van cannabisgebruik op hersenfuncties te onderzoeken analyseerden Lorenzetti c.s. alle 13 tot op heden gepubliceerde studies in adolescentie chronische cannabisgebruikers (13 -18 jaar) waarin met behulp van fMRI werkgeheugen, gedragsinhibitie en beloningstaken waren onderzocht (Lorenzetti et al., 2016).

- In de meeste onderzoeken werd bij cannabisgebruikers ten opzichte van controles tijdens het meten van gedragstaken een verandering in hersenfuncties gemeten, maar werden geen veranderingen op gedragsniveau geconstateerd. Met andere woorden, er werd gemeten dat de hersenen bij de cannabisgebruikers anders ‘werkten’, maar dat dit niet was te merken in de taak die werd uitgevoerd. De meest consistent gerapporteerde verschillen werden gevonden in het frontaal-pariëtale netwerk, een systeem dat betrokken is bij de controle over cognitieve processen.
- Er was een duidelijke associatie tussen zwaar cannabisgebruik (veel, frequent gebruik) en veranderde hersenfuncties. Slechts in enkele van deze onderzoeken was voldoende gecontroleerd voor mogelijke confounders (gelijktijdig tabaksgebruik, alcoholgebruik, ander drugsgebruik, familiere voorgeschiedenis van psychiatrische problematiek).
- In veel van deze studies bleek dat het tijdstip waarop met het gebruik van cannabis was begonnen correspondeerde met de veranderde hersenfuncties wat er op duidt dat de effecten cannabis specifiek zijn en ook specifiek voor de (vroeg) adolescentie. Maar omdat niet werd gecorrigeerd voor ander middelengebruik, psychische gesteldheid en andere verstoringe variabelen die op zich ook allemaal een verstoring effect op de hersenfunctie kunnen hebben, kan niet geconcludeerd worden dat de waargenomen effecten specifiek door cannabis werden veroorzaakt.

Ook in termen van neurocognitief functioneren lijkt het erop dat degenen die al tijdens de adolescentie zijn begonnen met cannabisgebruik minder goed functioneren op het gebied van visueel-ruimtelijke aandacht (Ehrenreich et al., 1999), verbale ‘fluency’ (Gruber et al.,

2012) en remming van gedrag (Meier et al., 2012) dan degenen die pas op volwassen leeftijd met cannabisgebruik zijn begonnen.

Op basis van de Nieuw Zeelandse Dunedin studie, een langdurig prospectief onderzoek naar de mogelijke gevolgen van cannabisgebruik, is geconcludeerd dat bij mensen die al tijdens hun adolescentie een cannabisverslaving hadden en met het gebruik bleven doorgaan tot op volwassen leeftijd, op 38-jarige leeftijd een achteruitgang in IQ gezien wordt van 8 punten (Meier et al., 2012; Zie ook §4.4).

Eén van de beperkingen van het onderzoek naar de invloed van cannabis op puberhersens tot dusver is dat ze bijna allemaal uitgaan van de leeftijd van de proefpersoon (waarbij het begin van gebruik vóór de 15-17-jarige leeftijd als vroeg wordt bestempeld), terwijl in feite uitgegaan moet worden van de biologische leeftijd (de ontwikkeling) van de persoon, dus van bepaalde ontwikkelingskenmerken waarmee veel nauwkeuriger het ontwikkelingsstadium van de hersenen van de onderzochte personen kan worden vastgesteld (Blakemore et al., 2010; Zie ook bijlage IV Tijd effect relaties in de toxicologie.).

Van Gastel c.s. bestudeerden de samenhang tussen cannabisgebruik en psychosociaal functioneren in (jonge) Nederlandse adolescenten en jong volwassenen. Zij onderzochten met behulp van vragenlijsten jonge cannabisgebruikers op algemene psychische problemen.

Bij (pre)adolescenten (11 – 16 jaar) werd naar emotionele problemen, hyperactiviteit, antisociaal gedrag en problemen met leeftijdsgenoten gekeken, bij jongvolwassenen werd gekeken naar klachten op gebied van angst, depressie, somatisatie, dwang en obsessies, interpersoonlijke overgevoeligheid, vijandigheid en achterdocht.

- In de groep van (vroeg)adolescenten bleken cannabisgebruikers een verviervoudigd risico te hebben op psychische problemen. Er was echter geen dosis-respons-relatie. Het verhoogde risico werd daarom niet verklaard door het cannabisgebruik zelf, maar doordat cannabisgebruik vaak voorkwam in combinatie met andere risicofactoren. De overlap met risicofactoren voor psychische gezondheid was groot, het betrof: regelmatig alcoholgebruik, roken, gebruik van harddrugs, regelmatig spijbelen, school niet leuk vinden en regelmatig afwezig zijn door ziekte.
- Deze resultaten wijzen erop dat de samenhang tussen cannabisgebruik en psychische problemen het beste kan worden verklaard door het feit dat beiden sterk samenhangen met andere factoren en dus indirect verbonden zijn.
- In het onderzoek naar de samenhang tussen cannabisgebruik en psychische problemen bij jongvolwassenen (18-30 jaar) bleek er een significante samenhang tussen cannabisgebruik en psychische problemen, ook na correctie voor confounders. Dit doet vermoeden dat er in deze groep gebruikers een directe relatie tussen de cannabisgebruik en psychische problemen bestaat.
- Ook was er een dosis-respons-relatie tussen cannabisgebruik en psychische klachten; wekelijkse gebruikers hadden een grotere kans op psychische klachten dan maandelijks gebruikers. Dit was onafhankelijk van de leeftijd waarop iemand voor het eerst cannabis had gebruikt, en dus niet uitsluitend te wijten aan een blijvend schadelijk effect van vroeg gebruik.
- Verder bleek dat cannabisgebruik bij vrouwen vaker wijst op psychische problemen dan bij mannen. Op grond hiervan pleiten de onderzoekers er voor om cannabisgebruik te beschouwen als een risico-indicator van psychische klachten.

Met behulp van de CAPE vragenlijst (CommunityAssessment of Psychic Experiences) deden Van Gastel c.s. ook onderzoek naar de mogelijke samenhang tussen cannabisgebruik en psychotische ervaringen onder jonge Nederlandse adolescenten van 12-16 jaar (Van Gastel et al., 2012). Psychotische ervaringen liggen ergens in het continuüm van de afwezigheid van psychotische symptomen enerzijds tot een klinische psychose aan de andere kant van het spectrum.

- Deelnemers aan het onderzoek die cannabis gebruikten, gaven vaker aan (milde) positieve psychotische ervaringen te hebben dan deelnemers die geen cannabis gebruikten. Er was een onafhankelijke dosis-respons relatie: hoe vaker iemand had gebloed, hoe meer positieve psychotische ervaringen hij had.
- Opvallend was dat jongeren die aangaven meer dan een jaar geleden te hebben gebruikt, maar tegenwoordig niet meer, net zo veel positieve psychotische ervaringen hadden als de jongeren die op dit moment nog zwaar gebruikten (40 keer of vaker in het afgelopen jaar).
- Dit is in lijn met de hypothese dat vroeg gebruik kan leiden tot een blijvende beschadiging van het zich ontwikkelende brein, die zich uit in een verhoogde kwetsbaarheid voor psychose (Bossong en Niesink, 2010).

Van Gastel c.s. onderzochten ook het effect van de beginleeftijd (retrospectief) en de intensiteit van gebruik (Van Gastel et al., 2013, Van Gastel 2013).

- Gevonden werd dat hoe lager de beginleeftijd, des te groter de kans op positieve en negatieve psychotische ervaringen.
- Voor het op jonge leeftijd beginnen met cannabisgebruik en zwaar gebruik (frequent en veel) vonden zij overtuigende aanwijzingen dat deze kunnen leiden tot een verhoogd risico op psychotische ervaringen.
- Hetzelfde gold voor de intensiteit van gebruik: hoe meer iemand gebruikte, hoe groter de kans op psychotische ervaringen in de positieve, negatieve en depressieve dimensie. Deelnemers die meer dan zeven joints per week hadden gebruikt, hadden een verdrievoudigde kans op psychotische ervaringen. Voor gebruikers in de op één na hoogste categorie, gelijk aan zo'n drie tot zeven joints per week, was deze kans verdubbeld.
- De samenhang tussen cannabisgebruik en psychotische ervaringen wordt volgens deze onderzoekers vermoedelijk veroorzaakt door een reeds bestaande kwetsbaarheid, in de vorm van een aanleg voor psychotische ervaringen of door een verzameling van andere risicofactoren, die op hun beurt samenhangen met cannabisgebruik kunnen leiden tot psychotische ervaringen en uiteindelijk een psychose.

Ook de rol van het dagelijks roken van sigaretten op de associatie tussen cannabisgebruik en het optreden van psychotische symptomen is door Van Gastel c.s. onderzocht (Van Gastel et al., 2013). Daarbij vonden zij een verschil tussen het optreden van psychotische ervaringen tussen frequente en niet-frequente cannabisgebruikers.

- Het dagelijks roken van sigaretten op jonge leeftijd heeft een even sterke relatie met de frequentie van optreden van psychotische ervaringen als maandelijks blowen (= niet-frequent cannabisgebruik).
- De relatie tussen maandelijks blowen (=niet frequent blowen) en psychotische ervaringen wordt sterk beïnvloed door het roken van sigaretten; degenen die een

aanleg hebben tot psychotische ervaringen zijn eerder geneigd sigaretten te gaan roken en te gaan blowen.

- Zwaar cannabisgebruik blijkt daarentegen wel degelijk een onafhankelijke risicofactor, onafhankelijk van het (dagelijks) roken van sigaretten, voor het optreden van psychotische ervaringen.

Cannabisgebruik op jonge leeftijd verhoogt niet alleen het risico op een cannabisverslaving, maar ook het risico op schoolverlaten, verminderde schoolprestaties en het beïnvloedt mogelijk de cognitieve ontwikkeling en de hersenontwikkeling (Hall 2015; Volkow et al., 2016).

- Cohortonderzoek in Australië, Nieuw Zeeland, Zweden, Engeland en de Verenigde Staten laat zien dat regelmatig cannabisgebruik en gebruik op jonge leeftijd slechtere schoolprestaties en werkloosheid in de toekomst voorspelt (Sillins et al., 2014; Fergusson et al., 2015; Danielsson et al., 2015; Curran et al., 2016; Stiby et al., 2015).
- Niet alle jongeren lopen hetzelfde risico op afhankelijkheid. Uit een studie die 816 personen van hun 16e tot 30e volgde, bleek ook dat adolescenten met een “externaliserende”<sup>16</sup> stoornis in de kindertijd meer kans hebben op een cannabisstoornis. Dit was niet het geval voor “internaliserende” stoornissen (Farmer et al., 2015).

Andersom gaan gedragsproblemen vaak vooraf aan het cannabisgebruik. Gedragsproblemen op jonge leeftijd voorspellen cannabisgebruik in de adolescentie (Farmer et al., 2015).

- Echter, psychische problemen, zoals teruggetrokken gedrag, angstklachten en depressie voorspellen niet of jongeren later cannabis gaan gebruiken (Farmer et al., 2015). Jongeren met sociale angst hebben zelfs minder kans cannabis te gaan gebruiken, vermoedelijk komt dat omdat ze minder omgaan met leeftijdsgenoten (Nelemans et al., 2015).
- Daarnaast is er een overlap van risicofactoren, die zowel het risico op cannabisgebruik als probleemgedrag kunnen vergroten (Verweij et al., 2013) en beide kunnen onderdeel zijn van een breder patroon van afwijkend gedrag (Lee et al., 2011; Pingault et al., 2013).
- Erfelijke aanleg speelt in dit verband tussen gedragsproblemen en cannabisgebruik in de adolescentie voor jongens een belangrijkere rol dan bij meisjes, voor deze laatste lijkt de omgeving het belangrijkste (Verweij et al., 2016).

Omdat het endocannabinoïde systeem inwerkt op de geslachtshormonen en meisjes meestal eerder beginnen met de puberteit dan jongens, kan het beginnen met cannabisgebruik in de puberteit eventuele sekseverschillen aan het licht brengen.

- In de paar studies naar acute effecten van cannabis of THC op de (ontwikkeling van de) hersenen zijn tot nu toe maar weinig sekse specifieke verschillen gevonden, hoewel bij chronisch gebruikers mogelijk wel sprake is van dergelijke verschillen (Crane et al., 2013).

---

<sup>16</sup> Externaliserende gedragsproblemen: naar buiten, op anderen, gerichte gedragsproblemen zoals ongehoorzaamheid, agressiviteit, vernielzucht, driftbuien. Internaliserende gedragsproblemen: naar binnen gerichte gedragsproblematiek zoals faalangst, gesloten of teruggetrokken leefwijze, eenzaamheid, laag zelfbeeld.

- In één studie waarin dit werd onderzocht bleek cannabisgebruik op jonge leeftijd bij meisjes wel een negatief effect te hebben op geheugen maar niet bij jongens (Crane et al., 2015).
- In hetzelfde onderzoek werd verrassend genoeg ook gevonden dat het op jonge leeftijd beginnen met cannabisgebruik leidde tot betere prestaties voor wat betreft besluitvorming in zowel mannelijke als vrouwelijke cannabisgebruikers.

De rijping van de PFC en de verbindingen met het limbisch systeem vindt bij meisjes eerder plaats dan bij jongens (Lenroot & Giedd, 2010), en dit verschil kan hebben bijgedragen aan de gevonden sekseverschillen in de effecten van adolescent cannabisgebruik (Crane et al., 2015; Bossong et al., 2012). Het gebrek aan voldoende onderzoek naar sekseverschillen in de effecten van cannabis maakt het moeilijk om definitieve conclusies te trekken, ook hier geldt dat resultaten van toekomstig onderzoek wat dat betreft ons inzicht verder moeten vergroten.

Het is bekend dat jongeren met een bepaalde genetische aanleg voor schizofrenie vaker blowen, als ze de ziekte (nog) niet hebben. Alleen prospectief longitudinaal onderzoek, onderzoek waarbij jongeren al onderzocht worden nog vóórdát met cannabisgebruik wordt begonnen, kan uitsluitel geven over eventuele causaliteit, of over de bijdrage van cannabisgebruik aan blijvende structurele en functionele veranderingen.

- Het type onderzoek dat daarvoor opgezet zou moeten worden zou vergelijkbaar moeten zijn met het NEXT-onderzoek voor ecstasy, maar dan nu voor cannabis.
- Lopende onderzoeken die mogelijk kunnen bijdragen aan het inzicht in de relatie cannabis-hersenontwikkeling-gedragseffecten zijn de Rotterdamse Generation R studie en de ABCD-study in the USA (<http://www.addictionresearch.nih.gov/abcd-study>) voor cannabis. In beide laatste prospectieve onderzoeksgroepen worden kinderen gevolgd vanaf zeer jonge leeftijd, ver voordat van enig drugsgebruik sprake is.

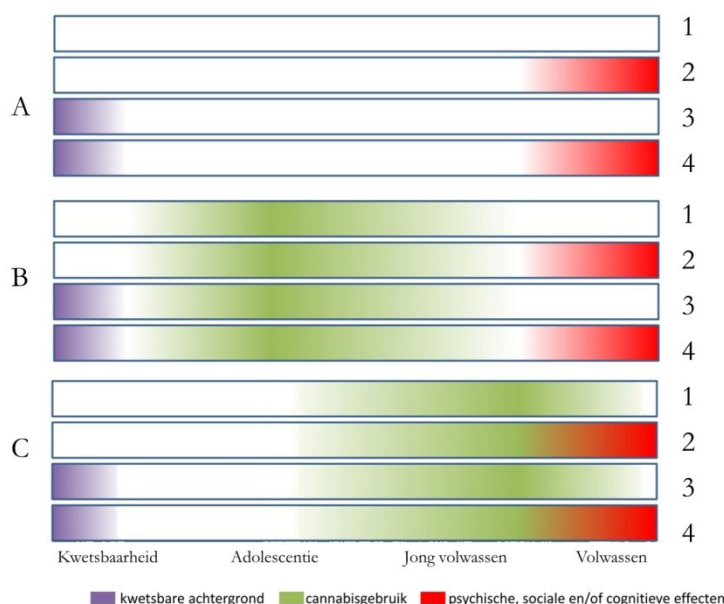
Uit diverse casusbeschrijvingen blijkt dat cannabinoïden, zowel THC als synthetische cannabinoïden, een acute psychose kunnen induceren. Een dergelijke psychose kan aanhouden tot na de intoxicatie, maar is vaak binnen een maand ook weer verdwenen. Daarentegen is de blootstelling aan cannabis vóór en/of tijdens de adolescentie geassocieerd met een risico op een persisterende psychotische stoornis op volwassen leeftijd. Dit verband is vrij consistent, door verschillende onderzoekers in verschillende onderzoeken aangetoond, laat een dosis-respons-relatie zien en is, op basis van dierexperimenteel onderzoek, biologisch plausibel.

Maar, omdat cannabis niet noodzakelijk is om een blijvende psychotische stoornis te veroorzaken wordt gezegd dat het om een “component cause” gaat, een factor die interacteert met andere factoren die kunnen leiden tot een psychose. Overigens geldt dit voor ieder risicofactor voor schizofrenie (genetische factoren, migratie, slachtoffer van kindermishandeling).

Hoewel verschillende onderzoeken dus suggereren dat de leeftijd bij aanvang van cannabisgebruik een belangrijke rol speelt in de ontwikkeling van een blijvende psychose, hebben de onderzoeken die tot dusver zijn gedaan naar causaliteit en de richting van de causaliteit van de relatie tussen cannabisgebruik en psychose niet tot consistente resultaten

geleid. Zo is de vraag of cannabisgebruik wel of niet voorafgaat aan prodromale symptomen, of dat het gebruik van cannabis een gevolg is van prodromale symptomen nog steeds een punt van discussie.

**Figuur 7.1** Interactie van cannabisgebruik vóór/tijdens de adolescentie of na de adolescentie met reeds aanwezige kwetsbaarheidsfactoren en de kans op later psychische, sociale en/of cognitieve stoornissen.



Vrijwel iedereen is het er daarom over eens dat om dit vraagstuk op te lossen grote prospectieve langdurige longitudinale onderzoeken nodig zijn. Maar het moge duidelijk zijn dat er in een dergelijk onderzoek veel interacties tussen kwetsbaarheidsfactoren en cannabisgebruik enerzijds en psychosen (of andere psychische effecten op latere leeftijd) mogelijk zijn.

Om dit te illustreren zijn in Figuur 7.1 de belangrijkste van de combinaties die in zo'n onderzoek aan de orde zullen komen schematisch weergegeven.

- Op de eerste plaats zijn er degenen die helemaal geen cannabis gebruiken (A 1 t/m 4); van die groep zullen de meesten geen psychose ontwikkelen (A1), bij hen waarbij sprake is van een bestaande kwetsbaarheid (A3) zal het risico om een psychose te ontwikkelen groter zijn, maar ook zullen er psychosen op kunnen treden bij mensen waarbij van een dergelijke kwetsbaarheid geen sprake is (A2) of waarbij een dergelijke kwetsbaarheid niet tot een psychose of andere aandoening zal leiden (A4).
- Dan is er de groep die al vóór of tijdens de adolescentie begint met het regelmatig gebruik van cannabis (B1 t/m B4). Ook hiervoor geldt dat sprake kan zijn van het wel (B2 en B3) of niet (B1 en B4) ontwikkelen van een psychotische of andere stoornis. In deze groep zou een verschil tussen degenen met (B3 en B4) en degenen zonder kwetsbaarheid (B2) kunnen uitwijzen of frequent en intensief cannabisgebruik alleen al voldoende is om een psychotische stoornis te ontwikkelen.
- Uit de verschillen tussen de groep die al tijdens de adolescentie met cannabisgebruik start (groep B) en degenen die dat pas op latere leeftijd, na de adolescentie, gaan doen (groep C) kan geconcludeerd worden of een vroeg begin met cannabisgebruik



inderdaad belangrijk is en of het pas op latere leeftijd beginnen inderdaad nauwelijks of geen extra risico met zich meebrengt.

Uit het longitudinaal prospectief onderzoek kan ook worden opgemaakt of kwetsbaarheidsfactoren aanleiding geven tot het vroeger beginnen met cannabisgebruik. Overigens zal de praktijk ongetwijfeld weerbarstiger zijn, zo zullen ook combinaties tussen de groepen B en C mogelijk zijn (gebruik tijdens adolescentie en op latere leeftijd). Daarnaast speelt uiteraard ook de dosering/blootstelling een rol (hoeveel en hoe frequent, welke type cannabis (THC-gehalte) wordt er gebruikt?). Dergelijke prospectieve langdurige longitudinale studies zullen veel informatie opleveren. Desondanks zullen zelfs met dergelijke groot opgezette onderzoeken een aantal vragen waarschijnlijk nooit helemaal opgelost kunnen worden.

De uitkomsten van het onderzoek van Van Gastel c.s. laat zien dat preventiestrategieën die zich richten op zwaar en vroeg gebruik kunnen helpen in het verminderen van de prevalentie van psychotische ervaringen. De resultaten impliceren echter ook dat strategieën die ontworpen zijn om cannabisgebruik in zijn algemeenheid te laten afnemen, zonder het in ogenschouw nemen van andere risicofactoren, niet leiden tot een verbetering van de algemene volksgezondheid. Als matig cannabisgebruik inderdaad slechts een risico-indicator is, in plaats van een oorzaak van psychische problemen, zou een afname in gebruik niet leiden tot een afname in klachten.

Voor de preventie van psychotische symptomen en schizofrenie, vaak een belangrijk beleidsdoel, lijkt een focus op cannabisgebruik ook niet kosteneffectief. In 2009 berekenden Hickman en collega's dat er meer dan 5.000 mannen of bijna 10.000 vrouwen van cannabisgebruik zouden moeten worden weerhouden om één persoon voor een psychose te behoeden (Hickman et al., 2009).

#### *De invloed van THC en CBD*

In de literatuur wordt geclaimd dat de adolescentie met betrekking tot de blootstelling aan THC een kwetsbare periode is. In de praktijk zijn er echter weinig humane gegevens over blootstelling aan cannabis gedurende een bepaalde periode in de adolescentie waarbij het effect van bepaalde typen cannabis (sterk versus minder sterk) is onderzocht. Weliswaar is er een dosis-respons relatie gevonden tussen cannabisgebruik in de adolescentie en vroege volwassenheid met verschillende negatieve effecten, zoals een verminderd cognitief functioneren (Bolla et al, 2002) en psychische gezondheidseffecten zoals psychose en depressie (Degenhardt & Hall, 2006; Troisi et al., 1998; Van Gastel, 2013) en is er een associatie tussen cannabisgebruik in de adolescentie en de ontwikkeling van een stemmingsstoornis (Womack et al., 2016), maar over de oorzaak-gevolgrelatie is in de literatuur nog steeds veel discussie.

Ook van eventueel beschermende effecten van CBD voor THC-geïnduceerde negatieve effecten zijn, afgezien van enkele indirecte onderzoeksresultaten, geen onderzoeksgegevens bekend. Vergelijking van de effecten van cannabisgebruikers die tijdens de adolescentie (alleen) hasj rookten met degenen die alleen (sterke) wiet rookten zou meer opheldering kunnen bieden. Praktische uitvoerbaarheid en deels ethische bezwaren maken dergelijk onderzoek moeilijk.



## Conclusies

Chronisch gebruik van cannabis kan bij 1 op de 10 gebruikers leiden tot een afhankelijkheidsyndroom (stoornis in cannabisgebruik).

Regelmatige gebruikers hebben een verhoogd risico op chronische bronchitis, verminderde longfunctie en psychotische symptomen en stoornissen. Dit laatste vooral wanneer zij gevoelig zijn voor psychotische aandoeningen of wanneer sprake is van een familiäre kwetsbaarheid voor psychotische stoornissen.

Er bestaat nog onzekerheid over de vraag of bij een aantal andere nadelige effecten die geassocieerd zijn met het regelmatig gebruik van cannabis sprake is van een oorzakelijk verband. Dit heeft te maken met een aantal versturende factoren, zoals het effect van het roken bij het risico op longkanker.

Hoewel sinds 2012 door het LADIS een onderscheid gemaakt wordt tussen hasj en wiet zijn er onvoldoende gegevens om exact vast te stellen in hoeverre er bij cliënten in de verslavingszorg een voorkeur bestaat voor hasj of wiet.

In twee naturalistische studies is aangetoond dat (een deel van de) gebruikers bij cannabis met een hoog THC-gehalte het gebruikspatroon aanpast door minder cannabis in een joint te stoppen of minder van de rook te inhaleren.

### *Psychosociale effecten*

Bij mensen die cannabis gebruiken hangt het eventueel optreden van een eerste psychose, of van de eerste psychotische verschijnselen, samen met de soort wiet die wordt gebruikt. Een psychose treedt eerder in het leven op wanneer wiet met een hoog THC-gehalte en weinig CBD wordt gebruikt (skunk).

Het type cannabis is van invloed op het verloop van de psychische aandoening. Sterke wiet (skunk) met veel THC en weinig CBD verslechtert het beloop van de ziekte meer dan andere vormen van cannabis, zoals b.v. hasj.

Bij depressieve stoornissen en suïcide is de richting van het verband nog onduidelijk (Gaan mensen blowen omdat ze depressief/suïcidaal zijn, of juist andersom?).

### *Adolescentie*

Gedragsproblemen gaan vaak vooraf aan cannabisgebruik; gedragsproblemen op jonge leeftijd voorspellen cannabisgebruik in de adolescentie.

Het meest waarschijnlijke psychosociale effect voor adolescenten die regelmatige cannabis gebruiken is een negatief effect op het te bereiken opleidingsniveau.

Cannabisgebruik op jonge leeftijd verhoogt niet alleen het risico op een cannabisverslaving, maar ook het risico op schoolverlaten, verminderde schoolprestaties en het beïnvloedt mogelijk de cognitieve ontwikkeling.

Adolescenten die cannabis gebruiken gebruiken ook vaker andere middelen (sigaretten, alcohol, drugs) dan leeftijdgenoten die geen cannabis gebruiken.

Het tijdstip waarop met blowen wordt begonnen is van invloed op een eventuele psychose, des te eerder in de adolescentie wordt begonnen met het roken van cannabis, des te eerder psychotische verschijnselen optreden.

Cannabisgebruik op jonge leeftijd, in ieder geval vóór de leeftijd van 18 jaar, dient te worden tegengegaan. Risico's op psychische stoornissen en (cannabis)verslaving zijn veel groter bij hen die al op jonge leeftijd zijn begonnen met frequent en veel cannabisgebruik.

#### *CBD*

In het algemeen wordt CBD als veilig beschouwd, hoewel onderzoek dat specifiek is opgezet naar de toxiciteit van CBD ontbreekt. Uit diverse klinische studies waarin CBD gedurende langere tijd (meestal oraal, vaak 300mg/dag) werd toegediend blijkt dat deze stof goed wordt verdragen en niet of nauwelijks tot bijwerkingen leidt.

Er komen steeds meer klinische studies naar de (mogelijke) effectiviteit van CBD voor diverse aandoeningen.

CBD lijkt alleen werkzaam wanneer sprake is van een verstoorde fysiologie.

Acute toediening van CBD heeft mogelijk een positief effect op de door THC-geïnduceerde cognitieve effecten.

Mensen die cannabis roken met een laag CBD-gehalte hebben een hogere attentiebias voor cannabis-gerelateerde stimuli dan degenen die cannabis roken met een hoog CBD-gehalte. Dit impliceert dat CBD mogelijk een beschermende rol speelt bij het voorkómen van een cannabisverslaving.

Momenteel lopen er enkele klinische trials waarin het effect van CBD op verslaving wordt onderzocht.

#### *Wiet of hasj*

Hoewel het logisch lijkt te veronderstellen dat cannabis met een hoger THC-gehalte meer verslavend is dan cannabis met een lager THC-gehalte is het moeilijk om te bewijzen dat de toename in cannabisverslaving zoals deze de afgelopen jaren in diverse internationale studies naar voren komt (mede) het gevolg is van de hogere THC-concentraties in wiet. Dit maakt het moeilijk om een scherpe grens te trekken tussen de effecten van sterke en niet-sterke wiet.

Uit onderzoek waarin de impact van de verhouding CBD/THC op psychose-gerelateerde symptomen wordt onderzocht blijkt dat het gebruik van cannabis met een hoog CBD-gehalte is geassocieerd met significant betere cognitieve functies ten opzichte van cannabis met een laag CBD/THC-gehalte.

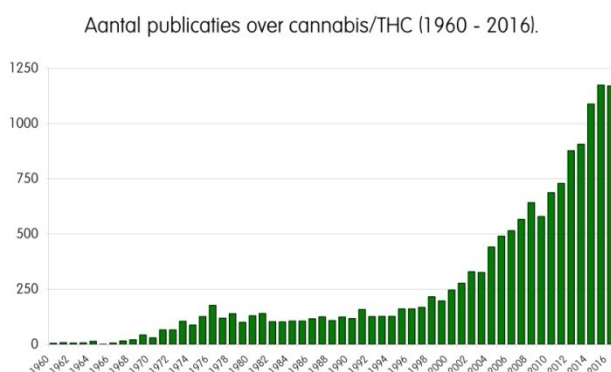
Er zijn diverse aanwijzingen die erop duiden dat ook in de praktijk het gebruik van hasj waarschijnlijk minder schadelijk is dan het gebruik van (sterke) wiet, maar definitieve bewijzen hiervoor ontbreken alsnog. Het gebruik van cannabis met een hoger THC-gehalte leidt niet automatisch tot meer acute en lange-termijn gevolgen; dit hangt ook af van de hoeveelheid cannabis die iemand gebruikt en uiteindelijk binnenkrijgt.



## Raadplegen van de literatuur

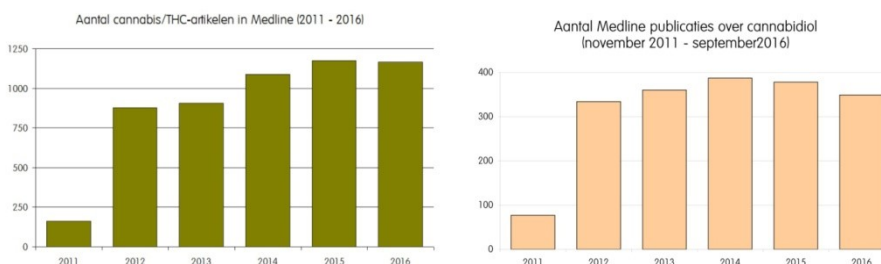
Op 18 september 2016 stonden er volgens PubMed in de Medline database 11.754 artikelen die sinds 1960 waren gepubliceerd waarin de woorden cannabis en/of THC als MESH-term in de titel of in het abstract voorkwamen (Zie Figuur 1).

**Figuur 1** Aantal publicaties per jaar sinds 1960 in Medline zoals geraadpleegd via PubMed met in de titel of de abstract de MESH-woorden cannabis of THC (Geraadpleegd 18 september 2016).



Omdat voor 2016 nog niet alle MESH termen zijn ingevoerd, is voor 2011 - 2016<sup>17</sup> ook gekeken naar hoeveel publicaties de termen cannabis of THC in de titel of abstract bevatten zonder dat deze waren gedefinieerd als MESH-term; het betrof 5373 artikelen (Figuur 2 links). Voor de term cannabidiol in de titel of abstract in dezelfde periode ging het om 1940 artikelen (Figuur 2 rechts).

**Figuur 2** Aantal publicaties per jaar gepubliceerd in Medline zoals geraadpleegd via PubMed sinds november 2011 met in de titel of de abstract de woorden cannabis of THC (linker figuur) of cannabidiol of CBD (rechterfiguur).



<sup>17</sup> Het betrof hier alleen de periode sinds ons laatste literatuuroverzicht, december 2011 – september 2016.

Het zal duidelijk zijn dat het niet mogelijk is om in een kort tijdsbestek zoveel artikelen door te nemen. Daarom is er voor gekozen om voor dit literatuuroverzicht uit te gaan van enkele van de belangrijkste recente reviews. Deze zijn weergegeven in onderstaande tabel. Op basis van deze reviews zijn artikelen bekeken die in de betreffende reviews werden aangehaald en waarvan werd ingeschat dat ze in het kader van dit literatuuroverzicht belangrijk waren. De artikelen die op deze manier werden bekeken en gebruikt voor het literatuuroverzicht staan weergegeven in de literatuurlijst. Voor sommige onderwerpen is daarna nog per onderwerp een aparte PubMed zoekopdracht uitgevoerd en aan de hand van de treffers ingeschat of deze relevant waren voor dit overzicht. Indien ja, dan zijn de artikelen die op deze manier werden geanalyseerd ook in de referentielijst weergegeven.

**Tabel** Belangrijkste reviewartikelen die gebruikt zijn voor de samenstelling van het huidige literatuuroverzicht.

- Curran HV, Freeman TP, Mokrysz C, Lewis DA, Morgan CJ, Parsons LH. (2016). Keep off the grass? Cannabis, cognition and addiction. *Nat Rev Neurosci.* 17(5):293-306.
- Fasinu PS, Phillips S, ElSohly MA, Walker LA. (2016). Current Status and Prospects for Cannabidiol Preparations as New Therapeutic Agents. *Pharmacotherapy.* 36(7):781-96.
- Hall W. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction* 2015 Jan;110(1):19-35.
- Hall W, Degenhardt L. (2014). The adverse health effects of chronic cannabis use. *Drug Test Anal.* 2014 Jan-Feb;6(1-2):39-45.
- Hoch E, Bonnetn U, Thomasius R, Ganzer F, Havemann-Reinecke U, Preuss UW. (2015). Risks associated with the non-medicinal use of cannabis. *Dtsch Arztebl Int.* 17;112(16):271-8.
- Iseger TA, Bossong MG. (2015) A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. *Schizophr Res* 162(1-3):153-61.
- Kowal MA, Hazekamp A, Grotenhermen F. (2016). Review on clinical studies with cannabis and cannabinoids 2010-2014. *Cannabinoids* 11(special issue):1-18.
- Massi P, Solinas M, Cinquina V, Parolaro D. (2013) Cannabidiol as potential anticancer drug. *Br J Clin Pharmacol.* 75(2):303-12.
- Owen KP, Sutter ME, Albertson TE. (2014). Marijuana: respiratory tract effects. *Clin Rev Allergy Immunol.* 46(1):65-81.
- Piomelli D, Haney M, Budney AJ, Piazza PV (2016) Roundtable discussion: legal or illegal, Cannabis is still addictive, *Cannabis and Cannabinoid Research* 1.1, 47–53.
- Sachs J, McGlade E, Yurgelun-Todd D. (2015). Safety and Toxicology of Cannabinoids. *Neurotherapeutics.* 12(4):735-46.
- Volkow ND, Swanson JM, Evins AE, DeLisi LE, Meier MH, Gonzalez R, Bloomfield MA, Curran HV, Baler R. (2016). Effects of Cannabis Use on Human Behavior, Including Cognition, Motivation, and Psychosis: A Review. *JAMA Psychiatry.* 73(3):292-7.
- Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SR. (2014). Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med* 370:2219-2227.



## Referenties

- Adams IB, Martin BR. Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction* 1996;91:1585-11614.
- Adams R., Hunt M., Clark JH. (1940). Structure of cannabidiol, a product isolated from the marihuana extract of Minnesota wild hemp. *J Am Chem Soc.* 1940;62:196-200.
- Aldington S, Harwood M, Cox B, et al.: Cannabis use and cancer of the head and neck: case-control study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 138: 374–80.
- Aldington S, Williams M, Nowitz M, et al. Effects of cannabis on pulmonary structure, function and symptoms. *Thorax* 2007; 62: 1058–1063.
- Allsop, D. J. et al. Nabiximols as an agonist replacement therapy during cannabis withdrawal: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 71, 281–291 (2014).
- Anderson, G. D. & Chan, L. N. (2016) Pharmacokinetic Drug Interactions with Tobacco, Cannabinoids and Smoking Cessation Products. *Clin Pharmacokinet.* 2016 Apr 22. [Epub ahead of print]
- Anthony JC. The epidemiology of cannabis dependence. In: Roffman RA, Stephens RS, eds. *Cannabis dependence: its nature, consequences and treatment.* Cambridge University Press, 2006:58-105.
- Asbridge M, Hayden JA, Cartwright JL. Acute cannabis consumption and motor vehicle collision risk: systematic review of observational studies and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e536.
- Azorlosa JL, Greenwald MK, Stitzer ML. Marijuana smoking: effects of varying puff volume and breathhold duration. *J Pharmacol Exp Ther* 1995 Feb;272(2):560-9.
- Bachs L, Morland H: Acute cardiovascular fatalities following cannabis use. *Forensic Sci Int* 2001; 124: 200–3.
- Barber PA, Pridmore HM, Krishnamurthy V, Roberts S, Spriggs DA, Carter KN, et al. Cannabis, ischemic stroke, and transient ischemic attack: a case-control study. *Stroke* 2013 Aug;44(8):2327-9.
- Barceloux, D. G. (2012). *Medical toxicology of drug abuse: synthesized chemicals and psychoactive plants.* John Wiley & Sons.
- Bari M, Battista N, Pirazzi V, Maccarrone M: The manifold actions of endocannabinoids on female and male reproductive events. *Front Biosci* 2011; 16: 498–516.
- Batalla A, Bhattacharyya S, Yucel M, Fusar-Poli P, Crippa JA, Nogue S, et al. (2013) Structural and functional imaging studies in chronic cannabis users: a systematic review of adolescent and adult findings. *PLoS One* 2013;8(2):e55821.
- Batalla A, Crippa JA, Busatto GF, et al. (2014) Neuroimaging studies of acute effects of THC and CBD in humans and animals: a systematic review. *Curr Pharm Des.* 2014;20(13):2168-2185.

- Battistella G, Fornari E, Thomas A, Mall JF, Chtioui H, Appenzeller M, et al. Weed or wheel! FMRI, behavioural, and toxicological investigations of how cannabis smoking affects skills necessary for driving. *PLoS One* 2013;8(1):e52545.
- Ben Amar M. Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. *J Ethnopharmacol* 2006 Apr 21;105(1-2):1-25.
- Benbadis SR, Sanchez-Ramos J, Bozorg A, et al. Medical marijuana in neurology. *Exp Rev Neurother* 2014;14:1453-1465.
- Bergamaschi MM, Queiroz RH, Zuardi AW, Crippa JA. Safety and side effects of cannabidiol, a *Cannabis sativa* constituent. *Curr Drug Saf* 2011 Sep 1;6(4):237-49.
- Berghuis, P. et al. Endocannabinoids regulate interneuron migration and morphogenesis by transactivating the TrkB receptor. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 102, 19115–19120 (2005).
- Bergman, D. (2000). Hasj net zo goed als nederwiet. *Essensie* Vol 34: 41 - 44.
- Berthiller J, Straif K, Boniol M, et al. (2006): Cannabis smoking and risk of lung cancer in men: a pooled analysis of three studies in Maghreb. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 1398–403.
- Bhattacharyya, S. et al. Opposite effects of  $\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology* 35, 764–774 (2010).
- Bianconi F, Bonomo M, Marconi A, Kolliakou A, Stilo SA, Iyegbe C, et al. (2016): Differences in cannabis-related experiences between patients with a first episode of psychosis and controls. *Psychol Med.* 46: 995 – 1003.
- Bisogno T, Hanus L, De PL, Tchilibon S, Ponde DE, Brandi I, et al. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *Br J Pharmacol* 2001 Oct;134(4):845-52.
- Blakemore, S. J., Burnett, S. & Dahl, R. E. The role of puberty in the developing adolescent brain. *Hum. Brain Mapp.* 31, 926–933 (2010).
- Blanco C, Hasin DS, Wall MM, Florez-Salamanca L, Hoertel N, Wang S, et al. Cannabis Use and Risk of Psychiatric Disorders: Prospective Evidence From a US National Longitudinal Study. *JAMA Psychiatry* 2016 Apr;73(4):388-95.
- Bloom JW, Kaltenborn WT, Paoletti P, et al. Respiratory effects of non-tobacco cigarettes. *Br Med J* 1987; 295: 1516–1518.
- Bloomfield, M. A., Morgan, C. J., Kapur, S., Curran, H. V. & Howes, O. D. The link between dopamine function and apathy in cannabis users: an [18F]-DOPA PET imaging study. *Psychopharmacology* 231, 2251–2259 (2014).
- Bolla KI, Brown K, Eldreth D, Tate K, Cadet JL. Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology* 2002 Nov 12;59(9):1337-43.
- Borgelt LM, Franson KL, Nussbaum AM, Wang GS. The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. *Pharmacother* 2013;33:195-209.
- Bosson MG, Jansma JM, van Hell HH, Jager G, Kahn RS, Ramsey NF. Default mode network in the effects of Delta9-Tetrahydrocannabinol (THC) on human executive function. *PLoS One* 2013;8(7):e70074.
- Bosson MG, Jansma JM, van Hell HH, Jager G, Oudman E, Saliassi E, et al. Effects of delta9-tetrahydrocannabinol on human working memory function. *Biol Psychiatry* 2012 Apr 15;71(8):693-9.

- Bossong MG, Niesink RJ. Adolescent brain maturation, the endogenous cannabinoid system and the neurobiology of cannabis-induced schizophrenia. *Prog Neurobiol* 2010 Nov;92(3):370-85.
- Bossong MG, van Hell HH, Jager G, Kahn RS, Ramsey NF, Jansma JM. (2013). The endocannabinoid system and emotional processing: a pharmacological fMRI study with 9-tetrahydrocannabinol. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013 Dec;23(12):1687-97.
- Bossong MG, van Hell HH, Jager G, Kahn RS, Ramsey NF, Jansma JM. The endocannabinoid system and emotional processing: a pharmacological fMRI study with 9-tetrahydrocannabinol. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013 Dec;23(12):1687-97.
- Bossong, M. G. (2012). Proefschrift. Role of the endocannabinoid system in human brain functions relevant for psychiatric disorders. Utrecht University, thesis, januari 2012.
- Brumback, T., Castro, N., Jacobus, J., Tapert, S. (2016). Effects of Marijuana Use on Brain Structure and Function: Neuroimaging Findings from a Neurodevelopmental Perspective. *Int Rev Neurobiol.* 2016;129:33-65.
- Buckner JD, Heimberg RG, Schneier FR, Liu SM, Wang S, Blanco C. The relationship between cannabis use disorders and social anxiety disorder in the National Epidemiological Study of Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug Alcohol Depend.* 2012;124(1–2):128–34. Prospective study, demonstrates a self-medication effect.
- Cadoni, C., Simola, N., Espa, E., Fenu, S. & Di Chiara, G. Strain dependence of adolescent cannabis influence on heroin reward and mesolimbic dopamine transmission in adult Lewis and Fischer 344 rats. *Addict. Biol.* 20, 132–142 (2015).
- CAM, 2008. Risicoschatting cannabis, 2008.
- Campos AC, Guimaraes FS. Involvement of 5HT1A receptors in the anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the dorsolateral periaqueductal gray of rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2008 Aug;199(2):223-30.
- Cascini, F., Aiello, C., & Di Tanna, G. (2012). Increasing delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta$ -9-THC) content in herbal cannabis over time: systematic review and meta-analysis. *Current drug abuse reviews*, 5(1), 32-40.
- Castelli, M. P. et al. Dysregulation of the endogenous cannabinoid system in adult rats prenatally treated with the cannabinoid agonist WIN 55,212-2. *Eur. J. Pharmacol.* 573, 11–19 (2007).
- Cathcart, P., de Giorgio, A., Stebbing, J. (2015). Quackery Cannabis and cancer: reality or pipe dream? [www.thelancet.com/oncology](http://www.thelancet.com/oncology) Vol 16 October 2015.
- Ceccarini, J. et al. [18F]MK-9470 PET measurement of cannabinoid CB1 receptor availability in chronic cannabis users. *Addict. Biol.* 20, 357–367 (2014).
- Cha, Y. M., White, A. M., Kuhn, C. M., Wilson, W. A. & Swartzwelder, H. Differential effects of  $\Delta$ 9-THC on learning in adolescent and adult rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 83, 448–455 (2006).
- Chadwick B, Miller ML, Hurd YL. Cannabis Use during Adolescent Development: Susceptibility to Psychiatric Illness. *Front Psychiatry* 2013;4:129.
- Chagas MH, Zuardi AW, Tumas V, Pena-Pereira MA, Sobreira ET, Bergamaschi MM, et al. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. *J Psychopharmacol* 2014 Nov;28(11):1088-98.
- Chang L, Cloak C, Yakupov R, Ernst T. Combined and independent effects of chronic marijuana use and HIV on brain metabolites. *J Neuroimmune Pharmacol* 2006;1:65-76.

- Cheetham, A. et al. Orbitofrontal volumes in early adolescence predict initiation of cannabis use: a 4-year longitudinal and prospective study. *Biol. Psychiatry* 71, 684–692 (2012).
- Chen CY, Storr CL, Anthony JC. Early-onset drug use and risk for drug dependence problems. *Addict Behav* 2009 Mar;34(3):319-22.
- Cheung JTW, Mann RE, Ialomiteanu A, Stoduto G, Chan V, AlaLeppilampi K, et al. Anxiety and mood disorders and cannabis use. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2010;36(2):118–22.
- Chouvy, P.-A., & Afsahi, K. (2014). Hashish revival in Morocco. *International Journal of Drug Policy*, 25(3), 416–423.
- Churchwell JC, Lopez-Larson M, Yurgelun-Todd DA. Altered frontal cortical volume and decision making in adolescent cannabis users. *Front Psychol* 2010;1:225.
- Clarke, R.C. & Merlin, M.D. (2013). *Cannabis: evolution and ethnobotany*. University of California Press. Berkeley.
- Cousijn J, Goudriaan AE, Ridderinkhof KR, van den Brink, W, Veltman DJ, Wiers RW. Approach-bias predicts development of cannabis problem severity in heavy cannabis users: results from a prospective fMRI study. *PLoS One* 2012;7(9):e42394.
- Cousijn J, Goudriaan AE, Ridderinkhof KR, van den Brink, W, Veltman DJ, Wiers RW. Neural responses associated with cue-reactivity in frequent cannabis users. *Addict Biol* 2013 May;18(3):570-80.
- Cousijn J, Watson P, Koenders L, Vingerhoets WA, Goudriaan AE, Wiers RW. Cannabis dependence, cognitive control and attentional bias for cannabis words. *Addict Behav* 2013 Dec;38(12):2825-32.
- Cousijn J, Wiers RW, Ridderinkhof KR, van den Brink W, Veltman DJ, Goudriaan AE.(2012). Grey matter alterations associated with cannabis use: results of a VBM study in heavy cannabis users and healthy controls. *Neuroimage*. 59(4):3845-51.
- Crane NA, Schuster RM, Fusar-Poli P, Gonzalez R. Effects of cannabis on neurocognitive functioning: recent advances, neurodevelopmental influences, and sex differences. *Neuropsychol Rev*. 2013;23(2): 117-137.
- Crane, N. A., Schuster, R. M., Mermelstein, R. J. & Gonzalez, R. Neuropsychological sex differences associated with age of initiated use among young adult cannabis users. *J. Clin. Exp. Neuropsychol*. 37, 389–401 (2015).
- Cravatt, B.F. et al. (2001) Supersensitivity to anandamide and enhanced endogenous cannabinoid signaling in mice lacking fatty acid amide hydrolase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98, 9371–9376
- Crean RD, Crane NA, Mason BJ. An evidence based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions. *J Addict Med*. 2011;5(1):1-8.
- Crippa JA, Derenusson GN, Ferrari TB, Wichert-Ana L, Duran FL, Martin-Santos R, et al. (2011). Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *J Psychopharmacol* 2011 Jan;25(1):121-30.
- Crippa JA, Zuardi AW, Martin-Santos R, Bhattacharyya S, Atakan Z, McGuire P, et al. (2009). Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence. *Hum Psychopharmacol* 2009 Oct;24(7):515-23.
- Curran HV, Freeman TP, Mokrysz C, Lewis DA, Morgan CJ, Parsons LH. Keep off the grass? Cannabis, cognition and addiction. *Nat Rev Neurosci* 2016 May;17(5):293-306.

- Curran, H. V., Brignell, C., Fletcher, S., Middleton, P. & Henry, J. Cognitive and subjective dose-response effects of acute oral  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) in infrequent cannabis users. *Psychopharmacology* 164, 61–70 (2002).
- Das RK, Kamboj SK, Ramadas M, Yogan K, Gupta V, Redman E, et al. Cannabidiol enhances consolidation of explicit fear extinction in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 2013 Apr;226(4):781-92.
- De Graaf R, Ten Have M, Tuithof M, Van Dorsselaer S. Incidentie van psychische aandoeningen: Opzet en eerste resultaten van de tweede meting van de studie NEMESIS-2. Utrecht: Trimbos-instituut; 2012.
- De Graaf R, Ten Have M, Van Dorsselaer S. The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-2 (NEMESIS-2): Design and methods. *International Journal of Methods in Psychiatric Research* 2010;193:125-41.
- de Wolff, F.A. (2001). Expert-verslag over het rapport THC-concentraties in wiet, nederwiet en hasj in Nederlandse koffieshops (2000 - 2001). Amsterdam, augustus 2001
- Degenhardt L, Coffey C, Romaniuk H, et al. The persistence of the association between adolescent cannabis use and common mental disorders into young adulthood. *Addiction*. 2013;108:124–33. Prospective study, demonstrates a toxic effect of heavy cannabis use leading to secondary onset of anxiety disorders.
- Degenhardt L, Dierker L, Chiu WT, Medina-Mora ME, Neumark Y, Sampson N, et al. Evaluating the drug use "gateway" theory using cross-national data: consistency and associations of the order of initiation of drug use among participants in the WHO World Mental Health Surveys. *Drug Alcohol Depend* 2010 Apr 1;108(1-2):84-97.
- Degenhardt L, Hall W. Is cannabis use a contributory cause of psychosis? *Can J Psychiatry* 2006 Aug;51(9):556-65.
- Demirakca, T., Sartorius, A., Ende, G., Meyer, N., Welzel, H., Skopp, G., Mann, K., Hermann, D., 2011. Diminished gray matter in the hippocampus of cannabis users: possible protective effects of cannabidiol. *Drug Alcohol Depend.* 114, 242–245.
- De Vries, W., 2016a. Product dossier cannabis olie. 3.3. Ongewenste effecten, toxiciteit en contra-indicaties. <https://www.transvaalapotheek.nl/wp-content/uploads/2016/08/Deel-3.3-Ongewenste-effecten.pdf> (laatst geraadpleegd, 14-12-2016)
- De Vries, W., 2016a. Product dossier cannabis olie. 3.1. Onderzoek interacties: cannabis en geneesmiddelen. <https://www.transvaalapotheek.nl/wp-content/uploads/2016/08/Deel-3.1-Onderzoek-Interacties.pdf> (Laatst geraadpleegd, 14-12-2016).
- Devane WA, Dysarz FA, III, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol* 1988 Nov;34(5):605-13.
- Devinsky O, Cilio MR, Cross H, Fernandez-Ruiz J, French J, Hill C, et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia* 2014 Jun;55(6):791-802.
- Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol* 2016 Mar;15(3):270-8.
- Di Forti, M, Iyegbe C, Sallis H, Koliakou A, Falcone MA, Paparelli A, et al. Confirmation that the AKT1 (rs2494732) genotype influences the risk of psychosis in cannabis users. *Biol Psychiatry* 2012 Nov 15;72(10):811-6.

- Di Forti, M, Marconi A, Carra E, Fraietta S, Trotta A, Bonomo M, et al. Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: a case-control study. *Lancet Psychiatry* 2015 Mar;2(3):233-8.
- Di Forti, M, Vassos E, Lynskey M, Craig M, Murray RM. Cannabis and psychosis - Authors' reply. *Lancet Psychiatry* 2015 May;2(5):382.
- Di Forti, M. (2008). Why do psychotic patients take cannabis? *Psychological Medicine*, 38 (7): 1071-1072.
- Di Forti, M., Sallis, H., Allegri, F., Trotta, A., Ferraro, L., Stilo, S.A., Marconi, A., La Cascia, C., Reis Marques, T., Pariante, C., Dazzan, P., Mondelli, V., Paparelli, A., Koliakou, A., Prata, D., Gaughran, F., David, A.S., Morgan, C., Stahl, D., Khondoker, M., Maccabe, J.H., Murray, R.M., 2014. Daily use, especially of high-potency cannabis, drives the earlier onset of psychosis in cannabis users. *Schizophr. Bull.* 1–9.
- Di Marzo, V. and De Petrocellis, L. (2010) Endocannabinoids as regulators of transient receptor potential (TRP) channels: a further opportunity to develop new endocannabinoid-based therapeutic drugs. *Curr. Med. Chem.* 17, 1430–1449
- Di Marzo, V. and Maccarrone, M. (2008) FAAH and anandamide: is 2- AG really the odd one out? *Trends Pharmacol. Sci.* 29, 229–233
- Di Marzo, V. et al. Enhancement of anandamide formation in the limbic forebrain and reduction of endocannabinoid contents in the striatum of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol-tolerant rats. *J. Neurochem.* 74, 1627–1635 (2000).
- DiNieri JA, Hurd YL. Rat models of prenatal and adolescent cannabis exposure. *Methods Mol Biol* 2012;829:231-42.
- Domschke K, Dannlowski U, Ohrmann P, Lawford B, Bauer J, Kugel H, et al. Cannabinoid receptor 1 (CNR1) gene: impact on antidepressant treatment response and emotion processing in major depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008 Oct;18(10):751-9.
- DSM-V (2014). Handboek voor de classificatie van psychische stoornissen (DSM-5) - 3e druk, Uitgeverij Boom, ISBN 9789461059598
- D'Souza, D. C. et al. Blunted psychotomimetic and amnesic effects of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol in frequent users of cannabis. *Neuropsychopharmacology* 33, 2505–2516 (2008).
- D'Souza, D.C., Cortes-Briones JA, Ranganathan M, Thurnauer H, Creatura G, Surti T, et al. Rapid Changes in CB1 Receptor Availability in Cannabis Dependent Males after Abstinence from Cannabis. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2016 Jan 1;1(1):60-7.
- D'Souza, D. C., Sewell, R. A., Ranganathan, M. (2009). Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 259, 413-431.
- du Plessis, S.S., Agarwal, A. en Syriac, A.(2015). Marijuana, phytocannabinoids, the endocannabinoid system, and male fertility. *J Assist Reprod Genet.* 2015 Nov;32(11):1575-88.
- Ehrenreich, H. et al. Specific attentional dysfunction in adults following early start of cannabis use. *Psychopharmacology* 142, 295–301 (1999).
- Ehrler M, McGlade EC, Yurgelun-Todd D. Subjective and cognitive effects of cannabinoids in marijuana smokers. In: Campolongo P, Fattore L, editors. *Cannabinoid modulation of emotion, memory, and motivation.* New York: Springer; 2015. p. 159–181.
- ElSohly MA, Slade D. Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sci* 2005 Dec 22;78(5):539-48.

- EMCDDA (2016). European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Treatment of Cannabis-Related Disorders in Europe. Publications Office of the European Union: Luxembourg, 2015. [www.emcdda.europa.eu/publications/insights/2015/treatment-of-Cannabis-related-disorders](http://www.emcdda.europa.eu/publications/insights/2015/treatment-of-Cannabis-related-disorders).
- Englund, A., Morrison, P.D., Nottage, J., Hague, D., Kane, F., Bonaccorso, S., Stone, J.M., Reichenberg, A., Brenneisen, R., Holt, D., Feilding, A., Walker, L., Murray, R.M., Kapur, S., (2013). Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment. *J. Psychopharmacol.* 27, 19–27.
- Estrada G, Fatjo-Vilas M, Munoz MJ, Pulido G, Minano MJ, Toledo E, et al. Cannabis use and age at onset of psychosis: further evidence of interaction with COMT Val158Met polymorphism. *Acta Psychiatr Scand* 2011 Jun;123(6):485-92.
- Everitt, B. J. & Robbins, T. W. Drug addiction: updating actions to habits to compulsions ten years on. *Annu. Rev. Psychol.* 67, 23–50 (2016).
- Farmer RF, Seeley JR, Kosty DB, Gau JM, Duncan SC, Lynskey MT, et al. Internalizing and externalizing psychopathology as predictors of cannabis use disorder onset during adolescence and early adulthood. *Psychol Addict Behav* 2015 Sep;29(3):541-51.
- Fasinu PS, Phillips S, ElSohly MA, Walker LA. Current Status and Prospects for Cannabidiol Preparations as New Therapeutic Agents. *Pharmacotherapy* 2016 Jul;36(7):781-96.
- Feng BJ, Khyatti M, Ben-Ayoub W, et al.: Cannabis, tobacco and domestic fumes intake are associated with nasopharyngeal carcinoma in North Africa. *Br J Cancer* 2009; 101: 1207–12.
- Fergusson D, Horwood L, Ridder E. Tests of causal linkages between cannabis use and psychotic symptoms. *Addiction* 2005;100:354-66.
- Fergusson, D. M., Boden, J. M. & Horwood, L. J. Cannabis use and other illicit drug use: testing the cannabis gateway hypothesis. *Addiction* 101, 556–569 (2006).
- Fergusson, D. M., Horwood, L. J. & Beutrais, A. L. Cannabis and educational achievement. *Addiction* 98, 1681–1692 (2003).
- Ferretjans R, Moreira FA, Teixeira AL, Salgado JV. The endocannabinoid system and its role in schizophrenia: a systematic review of the literature. *Rev Bras Psiquiatr* 2012 Oct;34 Suppl 2:S163-S177.
- Field M, Marhe R, Franken IH. The clinical relevance of attentional bias in substance use disorders. *CNS Spectr* 2014 Jun;19(3):225-30.
- Fishedick, J.T.H.A., Erkelens, T., Choi, I.H., Verpoorte, R., 2010. Metabolic fingerprinting of Cannabis sativa L., cannabinoids and terpenoids for chemotaxonomic and drug standardization purposes. *Phytochemistry* 71, 2058-2073.
- Fisher BA, Ghuran A, Vadamalai V, Antonios TF: Cardiovascular complications induced by cannabis smoking: a case report and review of the literature. *Emerg Med J* 2005; 22: 679–80.
- Franz CA, Frishman WH. Marijuana Use and Cardiovascular Disease. *Cardiol Rev* 2016 Jul;24(4):158-62.
- Frascarelli M, Quartini A, Tomassini L, Russo P, Zullo D, Manuali G, et al. Cannabis use related to early psychotic onset: Role of premorbid function. *Neurosci Lett* 2016 Sep 13;633:55-61.
- Freeman TP, Morgan CJ, Hindocha C, Schafer G, Das RK, Curran HV. Just say 'know': how do cannabinoid concentrations influence users' estimates of cannabis potency and the amount they roll in joints? *Addiction* 2014 Oct;109(10):1686-94.

- Freeman, T. & Winstock, A. Examining the profile of high-potency cannabis and its association with severity of cannabis dependence. *Psychol. Med.* 45, 3181–3189 (2015).
- Fried PA, Watkinson B, Gray R. Neurocognitive consequences of marijuana: a comparison with pre-drug performance. *Neurotoxicol Teratol.* 2005; 27(2):231-239.
- Fronczak CM, Kim ED, Barqawi AB. (2012). The insults of illicit drug use on male fertility. *J Androl.* 2012;33(4):515–28.
- Galli JA, Sawaya RA, FriedenberG FK: Cannabinoid hyperemesis syndrome. *Curr Drug Abuse Rev* 2011; 4: 241–9.
- Galve-Roperh I, Palazuelos J, Aguado T, Guzman M. The endocannabinoid system and the regulation of neural development: potential implications in psychiatric disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009 Oct;259(7):371-82.
- Gaoni, Y and Mechoulam, R. (1964). The structure and synthesis of cannabigerol, a new hashish constituent. *Proc. Chem Soc.* 82.
- Gates PJ, Albertella L, Copeland J. The effects of cannabinoid administration on sleep: a systematic review of human studies. *Sleep Med Rev* 2014;18:477-487
- Gessford AK, John M, Nicholson B, Trout R: Marijuana induced hyperemesis: a case report. *W V Med J* 2012; 108: 20–2.
- Gibbs M, Winsper C, Marwaha S, Gilbert E, Broome M, Singh SP. (2015). Cannabis use and mania symptoms: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2015 Jan 15;171:39-47.
- Gonzalez R, Carey C, Grant I. Nonacute (residual) neuropsychological effects of cannabis use: a qualitative analysis and systematic review. *J Clin Pharmacol* 2002;42(Suppl.1):48S-57S.
- Gonzalez R, Schuster RM, Mermelstein RJ, Vassileva J, Martin EM, Diviak KR. Performance of young adult cannabis users on neurocognitive measures of impulsive behavior and their relationship to symptoms of cannabis use disorders. *J Clin Exp Neuropsychol* 2012;34(9):962-76.
- Grant I, Gonzalez R, Carey CL, Natarajan L, Wolfson T. Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: a meta-analytic study. *J Int Neuropsychol Soc.* 2003;9(5):679-689.
- Gray KA, Day NL, Leech S, Richardson GA: Prenatal marijuana exposure: effect on child depressive symptoms at ten years of age. *Neurotoxicol Teratol* 2005; 27: 439–48.
- Gray TR, Eiden RD, Leonard KE, Connors GJ, Shisler S, Huestis MA: Identifying prenatal cannabis exposure and effects of concurrent tobacco exposure on neonatal growth. *Clin Chem* 2010; 56: 1442–50.
- Grotenhermen F. Cannabinoids. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2005 Oct;4(5):507-30.
- Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet* 2003;42: 327-360.
- Grotenhermen F. Pharmacology of cannabinoids. *Neuro Endocrinol Lett* 2004;25: 14-23.
- Grotenhermen F. The toxicology of cannabis and cannabis prohibition. *Chem Biodivers* 2007;4:1744-1769.
- Grover S, Basu D. Cannabis and psychopathology : update 2004. *Indian J Psychiatry* 2004 Oct;46(4):299-309.



- Gruber SA, Sagar KA, Dahlgren MK, Racine M, Lukas SE. Age of onset of marijuana use and executive function. *Psychol Addict Behav.* 2012;26 (3):496-506.
- Guillem E, Arbabzadeh-Bouchez S, Vorspan F, Bellivier F. [Comorbidity in 207 cannabis users in a specific outpatient setting]. *Encephale* 2015 Jun;41 Suppl 1:S7-12.
- Gunn JK, Rosales CB, Center KE, Nunez A, Gibson SJ, Christ C, et al. Prenatal exposure to cannabis and maternal and child health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6(4):e009986.
- Gurney J, Shaw C, Stanley J, Signal V, Sarfati D. Cannabis exposure and risk of testicular cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2015;15:897.
- Hall W, Degenhardt L. (2014). The adverse health effects of chronic cannabis use. *Drug Test Anal.* 2014 Jan-Feb;6(1-2):39-45.
- Hall W, Degenhardt L. Adverse health effects of non-medical cannabis use. *Lancet* 2009 Oct 17;374(9698):1383-91.
- Hall W, Degenhardt L. Adverse health effects of non-medical cannabis use. *Lancet* 2009;374:1383-1391.
- Hall W, Degenhardt L. The adverse health effects of chronic cannabis use. *Drug Test Anal* 2014 Jan;6(1-2):39-45.
- Hall W, Degenhardt L.(2014). The adverse health effects of chronic cannabis use. *Drug Test Anal.* 2014 Jan-Feb;6(1-2):39-45.
- Hall W, Solowij N. Adverse effects of cannabis. *Lancet* 1998 Nov 14;352(9140):1611-6.
- Hall W. The adverse health effects of cannabis use: what are they, and what are their implications for policy? *Int J Drug Policy* 2009;20:458-466.
- Hall W. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction* 2015 Jan;110(1):19-35.
- Hancox RJ, Poulton R, Ely M, et al.: Effects of cannabis on lung function: a population-based cohort study. *Eur Respir J* 2010; 35: 42–7.
- Hancox RJ, Shin HH, Gray AR, Poulton R, Sears MR. Effects of quitting cannabis on respiratory symptoms. *Eur Respir J* 2015 Jul;46(1):80-7.
- Haney, M. et al. Oral cannabidiol does not alter the subjective, reinforcing or cardiovascular effects of smoked cannabis. *Neuropsychopharmacology* <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2015.367> (2016).
- Hartung B, Kauferstein S, Ritz-Timme S, Daldrup T. Sudden unexpected death under acute influence of cannabis. *Forensic Sci Int* 2014 Apr;237:e11-e13.
- Harvard Health Letter (2012). Pot smokers can maybe breathe a little easier <http://www.health.harvard.edu/staying-healthy/pot-smokers-can-maybe-breathe-a-little-easier>
- Hashibe M, Straif K, Tashkin DP, Morgenstern H, Greenland S, Zhang ZF. Epidemiologic review of marijuana use and cancer risk. *Alcohol* 2005;35:265-275.
- Hasin D, et al. Prevalence of marijuana use disorders in the United States between 2001–2002 and 2012–2013. *JAMA Psychiatry.* 2015;72:1235 - 1242.
- Hayatbakhsh MR, Flenady VJ, Gibbons KS, et al.: Birth outcomes associated with cannabis use before and during pregnancy. *Pediatr Res* 2012; 71: 215–9.

- Hayatbakhsh MR, Najman JM, Jamrozik K, Mamun AA, Alati R, Bor W. (2007). Cannabis and anxiety and depression in young adults: a large prospective study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 46(3):408–17.
- Hazekamp A, Ware MA, Muller-Vahl KR, Abrams D, Grotenhermen F. The medicinal use of cannabis and cannabinoids--an international cross-sectional survey on administration forms. *J Psychoactive Drugs* 2013 Jul;45(3):199-210.
- Hazekamp, A., Fishedick, J.T., 2012. Cannabis - from cultivar to chemovar: Towards a better definition of cannabis potency. *Drug Test. Analysis* 4, 660–667.
- Hazekamp, A., Tejkalová, K. and Papadimitriou, S. (2016) Cannabis - from cultivar to chemovar II: A metabolomics approach to Cannabis classification. *Cannabis and Cannabinoid Research*, In Press.
- Henquet C, Krabbendam L, de GR, ten HM, van OJ. Cannabis use and expression of mania in the general population. *J Affect Disord* 2006 Oct;95(1-3):103-10.
- Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, et al. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ* 2005;330:11.
- Henry RJ, Kerr DM, Finn DP, Roche M. For whom the endocannabinoid tolls: Modulation of innate immune function and implications for psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016 Jan 4;64:167-80.
- Hermann, D., Sartorius, A., Welzel, H., Walter, S., Skopp, G., Ende, G., Mann, K., 2007. Dorsolateral prefrontal cortex N-acetylaspartate/total creatine (NAA/tCr) loss in male recreational cannabis users. *Biol. Psychiatry* 61, 1281–1289.
- Hickman M, Vickerman P, Macleod J, Lewis G, Zammit S, Kirkbride J, Jones P. (2009). If cannabis caused schizophrenia--how many cannabis users may need to be prevented in order to prevent one case of schizophrenia? England and Wales calculations. *Addiction*. 104(11):1856-61.
- Higuera-Matas, A. et al. Augmented acquisition of cocaine self-administration and altered brain glucose metabolism in adult female but not male rats exposed to a cannabinoid agonist during adolescence. *Neuropsychopharmacology* 33, 806–813 (2008).
- Higuera-Matas, A. et al. Periadolescent exposure to cannabinoids alters the striatal and hippocampal dopaminergic system in the adult rat brain. *Eur. Neuropsychopharmacol*. 20, 895–906 (2010).
- Hindocha C, Freeman TP, Schafer G, Gardener C, Das RK, Morgan CJ, et al. Acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and their combination on facial emotion recognition: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in cannabis users. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015 Mar;25(3):325-34.
- Hirs, W. M., van Gool, C. H., Heerkens, Y. F., de Kleijn-de Vrankrijker, M. W., van Loon, A. J. M., Okkes, I., & ten Napel, H. (2011). Internationale classificaties in Nederland: Nut, toepassing en noodzaak. RIVM rapport 270553004.
- Hirvonen J, Goodwin RS, Li CT, et al. Reversible and regionally selective downregulation of brain cannabinoid CB1 receptors in chronic daily cannabis smokers. *Mol Psychiatry*. 2012;17(6):642-649.
- Hoch E, Bonnetn U, Thomasius R, Ganzer F, Havemann-Reinecke U, Preuss UW. Risks associated with the non-medicinal use of cannabis. *Dtsch Arztebl Int* 2015 Apr
- Hodcroft CJ, Rossiter MC, Buch AN. Cannabis-associated myocardial infarction in a young man with normal coronary arteries. *J Emerg Med* 2014 Sep;47(3):277-81.

- Hooper SR, Woolley D, De Bellis MD. (2014). Intellectual, neurocognitive, and academic achievement in abstinent adolescents with cannabis use disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2014 Apr;231(8):1467-77.
- Horwood LJ, Fergusson DM, Coffey C, Patton GC, Tait R, Smart D, et al. Cannabis and depression: an integrative data analysis of four Australasian cohorts. *Drug Alcohol Depend* 2012 Dec 1;126(3):369-78.
- Howlett AC, Reggio PH, Childers SR, Hampson RE, Ulloa NM, Deutsch DG. Endocannabinoid tone versus constitutive activity of cannabinoid receptors. *Br J Pharmacol* 2011 Aug;163(7):1329-43.
- Hu, S. & Mackie, K. (2015). Distribution of the Endocannabinoid System in the Central Nervous System. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;231:59-93.
- Huizink AC. Prenatal cannabis exposure and infant outcomes: overview of studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014 Jul 3;52:45-52.
- Hunault CC, Bocker KB, Stellato RK, Kenemans JL, de V, I, Meulenbelt J. Acute subjective effects after smoking joints containing up to 69 mg Delta9-tetrahydrocannabinol in recreational users: a randomized, crossover clinical trial. *Psychopharmacology (Berl)* 2014 Dec;231(24):4723-33.
- Hungund BL, Vinod KY, Kassir SA, Basavarajappa BS, Yalamanchili R, Cooper TB, et al. Upregulation of CB1 receptors and agonist-stimulated [35S]GTPgammaS binding in the prefrontal cortex of depressed suicide victims. *Mol Psychiatry* 2004 Feb;9(2):184-90.
- Iseger TA, Bossong MG. A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. *Schizophr Res* 2015 Mar;162(1-3):153-61.
- Jackson, N. J. et al. Impact of adolescent marijuana use on intelligence: results from two longitudinal twin studies. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 113, E500–E508 (2016).
- Jacobus J, Squeglia LM, Meruelo AD, Castro N, Brumback T, Giedd JN, et al. Cortical thickness in adolescent marijuana and alcohol users: A three-year prospective study from adolescence to young adulthood. *Dev Cogn Neurosci* 2015 Dec;16:101-9.
- Jacobus, J. & Tapert, S. F. Effects of cannabis on the adolescent brain. *Curr. Pharm. Des.* 20, 2186–2193 (2014).
- Jager G, Block RI, LuijtenM, Ramsey NF. Cannabis use and memory brain function in adolescent boys: a cross-sectional multicenter functional magnetic resonance imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49(6):561-572, e1-572.e3. doi:10.1016/j.jaac.2010.02.001.
- Jager, G., Block, R. I., Luijten, M. & Ramsey, N. F. Cannabis use and memory brain function in adolescent boys: a cross-sectional multicenter functional magnetic resonance imaging study. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 49, 561–572 (2010).
- James A, James C, Thwaites T. The brain effects of cannabis in healthy adolescents and in adolescents with schizophrenia: a systematic review. *Psychiatry Res* 2013;214:181-189.
- Jones RT: Cardiovascular system effects of marijuana. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 58–63.
- Joshi M, Joshi A, Bartter T: Marijuana and lung diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20: 173–9.
- Jouanjus E, Lapeyre-Mestre M, Micallef J. Cannabis use: signal of increasing risk of serious cardiovascular disorders. *J Am Heart Assoc* 2014;3(2):e000638.
- Juhasz G, Lazary J, Chase D, Pegg E, Downey D, Toth ZG, Stones K, Platt H, Mekli K, Payton A, Anderson IM, Deakin JF, Bagdy G. (2009). Variations in the cannabinoid receptor 1 gene predispose to migraine. *Neurosci Lett.* 8;461(2):116-20.

- Justinova, Z., Goldberg, S. R., Heishman, S. J. & Tanda, G. Self-administration of cannabinoids by experimental animals and human marijuana smokers. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 81, 285–299 (2005).
- Kahan M, Srivastava A, Spithoff S, Bromley L. Prescribing smoked cannabis for chronic noncancer pain: preliminary recommendations. *Can Fam Physician* 2014;60:1083-1090.
- Kalant H. Adverse effects of cannabis on health: an update of the literature since 1996. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:849-863.
- Kaminer Y, Connor DF, Curry JF.(2008). Treatment of comorbid adolescent cannabis use and major depressive disorder. *Psychiatry (Edgmont)*. 2008 Sep;5(9):34-9.
- Kandel, D. B. et al. *Stages and Pathways of Drug Involvement: Examining the Gateway Hypothesis.* (Cambridge Univ. Press, 2002).
- Karila L, Roux P, Rolland B, Benyamina A, Reynaud M, Aubin HJ, et al. Acute and long-term effects of cannabis use: a review. *Curr Pharm Des* 2014;20(25):4112-8.
- Kedzior KK, Laeber LT. A positive association between anxiety disorders and cannabis use or cannabis use disorders in the general population-a meta-analysis of 31 studies. *BMC Psychiatry.* 2014;14:136. Recent meta-analysis of several epidemiological studies on this topic.
- Kempker JA, Honig EG, Martin GS. The effects of marijuana exposure on expiratory airflow. A study of adults who participated in the US National Health and Nutrition Examination Study. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: 135–141
- Kessler RC, Berglund P, Chiu WT, et al.: (2004). The US National Comorbidity Survey Replication (NCS-R): design and field procedures. *Int J Methods Psychiatr Res* 2004; 13: 69–92.
- Kim, D. & Thayer, S. A. Cannabinoids inhibit the formation of new synapses between hippocampal neurons in culture. *J. Neurosci.* 21, RC146 (2001).
- Kobayashi H, Suzuki T, Kamata R, et al. Recent progress in the neurotoxicology of natural drugs associated with dependence or addiction, their endogenous agonists and receptors. *J Toxicol Sci* 1999;24:1-16.
- Koenders L, Cousijn J, Vingerhoets WA, van den Brink, W, Wiers RW, Meijer CJ, et al. Grey Matter Changes Associated with Heavy Cannabis Use: A Longitudinal sMRI Study. *PLoS One* 2016;11(5):e0152482.
- Koethe D, Llenos IC, Dulay JR, Hoyer C, Torrey EF, Leweke FM, et al. Expression of CB1 cannabinoid receptor in the anterior cingulate cortex in schizophrenia, bipolar disorder, and major depression. *J Neural Transm (Vienna)* 2007;114(8):1055-63.
- Koethe, D. et al. Anandamide elevation in cerebrospinal fluid in initial prodromal states of psychosis. *Br. J. Psychiatry* 194, 371–372 (2009).
- Komori T, Fujiwara R, Tanida M, et al. Effects of citrus fragrance on immune function and depressive states. *Neuroimmunomodulation.* 1995;2:174-180.
- Koppel, B.S., Brust, J.C., Fife, T., Bronstein, J., Youssof, S., Gronseth, G., and Gloss D., 2014. Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2014 Apr 29;82(17):1556-63.
- Korf, D. J., Wouters, M., Benschop, A., & Van Ginkel, P. (2004). *Sterke wiet: een onderzoek naar blowgedrag, schadelijkheid en afhankelijkheid van cannabis.* Amsterdam: Rozenberg.
- Kowal, M. A., Hazekamp, A., & Grotenhermen, F. (2016). Review on clinical studies with cannabis and cannabinoids 2010-2014. *Multiple sclerosis*, 6, 1515.

- Ksir C, Hart CL. Cannabis and Psychosis: a Critical Overview of the Relationship. *Curr Psychiatry Rep* 2016 Feb;18(2):12.
- Kuepper R, Ceccarini J, Lataster J, van OJ, van KM, van Gerven JM, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol-induced dopamine release as a function of psychosis risk: 18F-fallypride positron emission tomography study. *PLoS One* 2013;8(7):e70378.
- Kunos G, Osei-Hyiaman D, Batkai S, Sharkey KA, Makriyannis A. Should peripheral CB(1) cannabinoid receptors be selectively targeted for therapeutic gain? *Trends Pharmacol Sci* 2009 Jan;30(1):1-7.
- Kvitland LR, Melle I, Aminoff SR, Demmo C, Lagerberg TV, Andreassen OA, et al. (2015). Continued cannabis use at one year follow up is associated with elevated mood and lower global functioning in bipolar I disorder. *BMC Psychiatry* 2015;15:11.
- Kvitland LR, Melle I, Aminoff SR, Lagerberg TV, Andreassen OA, Ringen PA. (2016). Cannabis use in first-treatment bipolar I disorder: relations to clinical characteristics. *Early Interv Psychiatry* 2016 Feb;10(1):36-44.
- Lai HM, Sitharthan T. Exploration of the comorbidity of cannabis use disorders and mental health disorders among inpatients presenting to all hospitals in New South Wales, Australia. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2012 Nov;38(6):567-74.
- Large, M., Sharma, S., Compton, M. T., Slade, T. & Nielssen, O. Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis. *Arch. Gen. Psychiatry* 68, 555–561 (2011).
- Lee MH, Hancox RJ: Effects of smoking cannabis on lung function. *Expert Rev Respir Med* 2011; 5: 537–46.
- Lee SS, Humphreys KL, Flory K, Liu R, Glass K. Prospective association of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and substance use and abuse/dependence: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 2011 Apr;31(3):328-41.
- Leite RT, Nogueira SO, do Nascimento JP, de Lima LS, da Nobrega TB, Virginio MS, et al. The Use of Cannabis as a Predictor of Early Onset of Bipolar Disorder and Suicide Attempts. *Neural Plast* 2015;2015:434127.
- Lenroot RK, Giedd JN. (2010). Sex differences in the adolescent brain. *Brain Cogn.* 2010 Feb;72(1):46-55.
- Levin, F. R. et al. Dronabinol for the treatment of cannabis dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend.* 116, 142–150 (2011).
- Lev-Ran S, Le FB, McKenzie K, George TP, Rehm J. Bipolar disorder and co-occurring cannabis use disorders: characteristics, co-morbidities and clinical correlates. *Psychiatry Res* 2013 Oct 30;209(3):459-65.
- Lev-Ran S, Roerecke M, Le FB, George TP, McKenzie K, Rehm J. The association between cannabis use and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Psychol Med* 2014 Mar;44(4):797-810.
- Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, et al. (2012). Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2012;2:e94.
- Leweke, F. M., Giuffrida, A., Wurster, U., Emrich, H. M. & Piomelli, D. Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Neuroreport* 10, 1665–1669 (1999).
- Liebrechts, N. (2015). Cannabis changes: Understanding dynamics of use and dependence. Thesis, UvA, Amsterdam, november, 2015.

- Ligresti A, Moriello AS, Starowicz K, Matias I, Pisanti S, De PL, et al. Antitumor activity of plant cannabinoids with emphasis on the effect of cannabidiol on human breast carcinoma. *J Pharmacol Exp Ther* 2006 Sep;318(3):1375-87.
- Lisdahl KM, Wright NE, Kirchner-Medina C, Maple KE, Shollenbarger S. (2014). Considering Cannabis: The Effects of Regular Cannabis Use on Neurocognition in Adolescents and Young Adults. *Curr Addict Rep.* 1(2):144-156.
- Loflin M, Earleywine M. No smoke, no fire: What the initial literature suggests regarding vapourized cannabis and respiratory risk. *Can J Respir Ther* 2015;51(1):7-9.
- Long LE, Chesworth R, Huang XF, McGregor IS, Arnold JC, Karl T. (2009) A behavioural comparison of acute and chronic Delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol in C57BL/6JArc mice. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009 Sep 29:1-16.
- Lopez-Larson MP, Bogorodzki P, Rogowska J, et al. Altered prefrontal and insular cortical thickness in adolescent marijuana users. *Behav Brain Res* 2011;220:164-172.
- Lorenzetti V, Alonso-Lana S, Youssef GJ, Verdejo-Garcia A, Suo C, Cousijn J, et al. (2016). Adolescent cannabis use: What is the evidence for functional brain alteration? *Curr Pharm Des* 2016 Aug 5.
- Lorenzetti V, Cousijn J, Solowij N, Garavan H, Suo C, Yucel M, et al. The Neurobiology of Cannabis Use Disorders: A Call for Evidence. *Front Behav Neurosci* 2016;10:86.
- Lorenzetti V, Cousijn J, Solowij N, Garavan H, Suo C, Yucel M, et al. The Neurobiology of Cannabis Use Disorders: A Call for Evidence. *Front Behav Neurosci* 2016;10:86.
- Lorenzetti V, Cousijn J, Solowij N, Garavan H, Suo C, Yucel M, et al. The Neurobiology of Cannabis Use Disorders: A Call for Evidence. *Front Behav Neurosci* 2016;10:86.
- Lorenzetti V, Cousijn J, Solowij N, Garavan H, Suo C, Yücel M, Verdejo-García A. (2016). The Neurobiology of Cannabis Use Disorders: A Call for Evidence. *Front Behav Neurosci.* 10:86 pp 1-3. doi: 10.3389/fnbeh.2016.00086. eCollection 2016.
- Lorenzetti V, Lubman DI, Whittle S, Solowij N, Yucel M. Structural MRI findings in long-term cannabis users: what do we know? *Subst Use Misuse* 2010 Sep;45(11):1787-808.
- Lorenzetti V, onso-Lana S, Youssef GJ, Verdejo-Garcia A, Suo C, Cousijn J, et al. Adolescent cannabis use: What is the evidence for functional brain alteration? *Curr Pharm Des* 2016 Aug 5.
- Lorenzetti, V., Solowij, N., Fornito, A., Lubman, D. I. & Yucel, M. The association between regular cannabis exposure and alterations of human brain morphology: an updated review of the literature. *Curr. Pharm. Des.* 20, 2138–2167 (2014).
- Lu HC, Mackie K. An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biol Psychiatry* 2016 Apr 1;79(7):516-25.
- Lubman DI, Cheetham A, Yucel M. Cannabis and adolescent brain development. *Pharmacol Ther.* 2015;148:1-16.
- Lynskey, M. T. & Hall, W. The effects of adolescent cannabis use on educational attainment: a review. *Addiction* 95, 1621–1630 (2000).
- Lynskey, M. T. et al. Escalation of drug use in early-onset cannabis users versus co-twin controls. *JAMA* 289, 427–433 (2003).
- MacCoun, R. & Reuter, P. Evaluating alternative cannabis regimes. *Br. J. Psychiatry* 178, 123–128 (2001).

- Maertens RM, White PA, Williams A, Yauk CL. A global toxicogenomic analysis investigating the mechanistic differences between tobacco and marijuana smoke condensates in vitro. *Toxicology* 2013;308:60-73.
- Manini AF, Yiannoulos G, Bergamaschi MM, Hernandez S, Olmedo R, Barnes AJ, et al. Safety and pharmacokinetics of oral cannabidiol when administered concomitantly with intravenous fentanyl in humans. *J Addict Med* 2015 May;9(3):204-10.
- Manrique-Garcia E, Zammit S, Dalman C, Hemmingsson T, Allebeck P. Cannabis use and depression: a longitudinal study of a national cohort of Swedish conscripts. *BMC Psychiatry* 2012;12:112.
- Marconi A, Di FM, Lewis CM, Murray RM, Vassos E. Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. *Schizophr Bull* 2016 Sep;42(5):1262-9.
- Martín-Sánchez, E., Furukawa, T.A., Taylor, J., and Martin, J.L., 2009. Systematic review and meta-analysis of cannabis treatment for chronic pain. *Pain Med.* 2009 Nov;10(8):1353-68.
- Martin-Santos R, Crippa JA, Batalla A, Bhattacharyya S, Atakan Z, Borgwardt S, et al. Acute effects of a single, oral dose of d9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) administration in healthy volunteers. *Curr Pharm Des* 2012;18(32):4966-79.
- Martin-Santos R, Fagundo AB, Crippa JA, Atakan Z, Bhattacharyya S, Allen P, et al. Neuroimaging in cannabis use: a systematic review of the literature. *Psychol Med* 2010 Mar;40(3):383-98.
- Massi P, Solinas M, Cinquina V, Parolaro D. (2012). Cannabidiol as potential anticancer drug. *Br J Clin Pharmacol.* 2013 Feb;75(2):303-12.
- Mateo I, Infante J, Gomez Beldarrain M, Garcia-Monco JC: Cannabis and cerebrovascular disease. *Neurologia* 2006; 21: 204–8.
- McCaffrey, D. F., Liccardo Pacula, R., Han, B. & Ellickson, P. Marijuana use and high school dropout: the influence of unobservables. *Health Econ.* 19, 1281–1299 (2010).
- McCormick MA, Shekhar A. Review of marijuana use in the adolescent population and implications of its legalization in the United States. *J Drug Metab Toxicol* 2014;5:2.
- McGilveray, I.J. (2005). Pharmacokinetics of cannabinoids. *Pain Res Manag. Suppl A*:15A-22A.
- McPartland JM, Duncan M, Di Marzo V, Pertwee RG. Are cannabidiol and Delta(9) - tetrahydrocannabinol negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review. *Br J Pharmacol* 2015;172:737-753.
- Mechoulam R, Hanus, L. (2012). Other cannabinoids. In: *Marijuana and madness*, Vastle, D. Murray, R.M. and D'Souza, D.P. Eds. Cambridge University Press, Cambridge, pp 17 – 22.
- Mechoulam R, Parker LA, Gallily R. (2002) Cannabidiol: an overview of some pharmacological aspects. *J Clin Pharmacol.* 42(suppl 11):11S-19S.
- Mechoulam R, Shvo Y. (1963). Hashish. 1. Structure of Cannabidiol. *Tetrahedron.* 1963;19(12):2073-8.
- MedLinePlus. (2016) U.S. National Library of Medicine 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894. Bron: Natural Medicines Comprehensive Database Consumer Version. Therapeutic Research Center, publishers of Natural Medicines. <https://medlineplus.gov/druginfo/natural/1439.html#Safety> Geraadpleegd 8 september, 2016.
- Mehmedic Z, Chandra S, Slade D, Denham H, Foster S, Patel AS, Ross SA, Khan IA, Elsohly MA.(2010). Potency Trends of Delta(9)-THC and Other Cannabinoids in Confiscated Cannabis Preparations from 1993 to 2008 *J Forensic Sci.* 55(5):1209-17.

- Meier MH, Caspi A, Ambler A, et al. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(40):E2657-E2664. doi: 10.1073/pnas.1206820109.
- Mensinga, T. T., de Vries, I., Kruidenier, M., Hunault, C. C., van den Hengel-Koot, I. S., & Fijen, J. W. (2006). A double-blind, randomized, placebocontrolled, cross-over study on the pharmacokinetics and effects of cannabis. *RIVM*, 267002002, 1-52.
- Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE: Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation* 2001; 103: 2805–9.
- Mokrysz, C. et al. Are IQ and educational outcomes in teenagers related to their cannabis use? A prospective cohort study. *J. Psychopharmacol.* 30, 159–168 (2016).
- Monteleone P, Bifulco M, Maina G, Tortorella A, Gazzero P, Proto MC, et al. Investigation of CNR1 and FAAH endocannabinoid gene polymorphisms in bipolar disorder and major depression. *Pharmacol Res* 2010 May;61(5):400-4.
- Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007;370:319-28.
- Moreira FA, Jupp B, Belin D, Dalley JW. Endocannabinoids and striatal function: implications for addiction-related behaviours. *Behav Pharmacol* 2015 Feb;26(1-2):59-72.
- Moreira FA, Jupp B, Belin D, Dalley JW. Endocannabinoids and striatal function: implications for addiction-related behaviours. *Behav Pharmacol* 2015 Feb;26(1-2):59-72.
- Morgan CJ, Freeman TP, Schafer GL, Curran HV. Cannabidiol attenuates the appetitive effects of Delta 9-tetrahydrocannabinol in humans smoking their chosen cannabis. *Neuropsychopharmacology* 2010 Aug;35(9):1879-85.
- Morgan CJ, Page E, Schaefer C, et al. Cerebrospinal fluid anandamide levels, cannabis use and psychotic-like symptoms. *Br J Psychiatry*. 2013;202(5):381-382.
- Morgan, C. J. A., Freeman, T. P., Powell, J. & Curran, H. V. AKT1 genotype moderates the acute psychotomimetic effects of naturalistically smoked cannabis in young cannabis smokers. *Transl. Psychiatry* 6, e738 (2016).
- Morgan, C. J. et al. Cerebrospinal fluid anandamide levels, cannabis use and psychotic-like symptoms. *Br. J. Psychiatry* 202, 381–382 (2013).
- Morgan, C. J., Freeman, T. P., Schafer, G. L. & Curran, H. V. Cannabidiol attenuates the appetitive effects of  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol in humans smoking their chosen cannabis. *Neuropsychopharmacology* 35, 1879–1885 (2010).
- Morgan, C.J., Curran, H.V., 2008. Effects of cannabidiol on schizophrenia-like symptoms in people who use cannabis. *Br. J. Psychiatry* 192, 306–307.
- Morgan, C.J., Gardener, C., Schafer, G., Swan, S., Demarchi, C., Freeman, T.P., Warrington, P., Rupasinghe, I., Ramoutar, A., Tan, N., Wingham, G., Lewis, S., Curran, H.V., 2012. Sub-chronic impact of cannabinoids in street cannabis on cognition, psychotic-like symptoms and psychological well-being. *Psychol. Med.* 42, 391–400.
- Morgan, C.J., Schafer, G., Freeman, T.P., Curran, H.V., 2010. Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study: naturalistic study. *Br. J. Psychiatry* 197, 285–290.
- Muhl, D. et al. Increased CB2 mRNA and anandamide in human blood after cessation of cannabis abuse. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 387, 691–695 (2014).



- Mukamal KJ, Maclure M, Muller JE, Mittleman MA: An exploratory prospective study of marijuana use and mortality following acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2008; 155: 465–70.
- Mulder, J. et al. Endocannabinoid signaling controls pyramidal cell specification and long-range axon patterning. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 105, 8760–8765 (2008).
- Muniyappa R, Sable S, Ouwerkerk R, et al.: Metabolic effects of chronic cannabis smoking. *Diabetes Care* 2013; 36: 2415–22.
- Nabben, T., Benschop, A., & Korf, D.J. (2016). *Antenne 2015: Trends in alcohol, tabak en drugs bij jonge Amsterdammers*. Amsterdam, Rozenberg Publishers.
- NCSL, 2016. Blog van 11 september 2016. State Medical Marijuana Legislatures. Bezoekt, 14-12-2016. <http://www.ncsl.org/research/health/state-medical-marijuana-laws.aspx#Table 2>
- Nelemans SA, Hale WW, III, Raaijmakers QA, Branje SJ, van Lier PA, Meeus WH. Longitudinal associations between social anxiety symptoms and cannabis use throughout adolescence: the role of peer involvement. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2016 May;25(5):483-92.
- Neumeister A, Seidel J, Ragen BJ, Pietrzak RH. Translational evidence for a role of endocannabinoids in the etiology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2015 Jan;51:577-84.
- Niesink R, Van Laar M. THC, CBD en gezondheidseffecten van wiet en hasj: recente inzichten. Utrecht: Trimbos-instituut; 2012.
- Niesink RJ, Rigter S, Koeter MW, Brunt TM. Potency trends of Delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol in cannabis in the Netherlands: 2005-15. *Addiction* 2015 Dec;110(12):1941-50.
- Niesink RJ, van Laar MW. Does Cannabidiol Protect Against Adverse Psychological Effects of THC? *Front Psychiatry* 2013;4:130.
- Niesink, R.J.M. en van Laar, M., 2010. Cannabis en verslaving: feiten en misverstanden. *Verslaving*, 6(4), 84-96.
- Niesink, R.J.M., Planije, M.P., Rigter, S., Hoek, J., Mostert, L. (2000). THC-concentraties in wiet, nedewiet en hasj in Nederlandse coffeeshops. Utrecht: Trimbos-instituut, 2000. (Bestelnummer: Au0151)
- Nussbaum AM, Thurstone C, McGarry L, Walker B, Sabel AL. Use and diversion of medical marijuana among adults admitted to inpatient psychiatry. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2015 Mar;41(2):166-72.
- Nutt D, King LA, Saulsbury W, Blakemore C. Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *Lancet* 2007 Mar 24;369(9566):1047-53.
- Owen KP, Sutter ME, Albertson TE: Marijuana: respiratory tract effects. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014; 46: 65–81.
- Pacher P, Batkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev* 2006 Sep;58(3):389-462.
- Panlilio, L. V., Solinas, M., Matthews, S. A. & Goldberg, S. R. Previous exposure to THC alters the reinforcing efficacy and anxiety-related effects of cocaine in rats. *Neuropsychopharmacology* 32, 646–657 (2007).
- Panlilio, L. V., Zanettini, C., Barnes, C., Solinas, M. & Goldberg, S. R. Prior exposure to THC increases the addictive effects of nicotine in rats. *Neuropsychopharmacology* 38, 1198–1208 (2013).

- Parakh P. Adverse health effects of non-medical cannabis use. *Lancet* 2010;375:196-197.
- Paris, M. and Nahas, G.G. (1973). Botany: The unstabilized species. In: *Marihuana in science and medicine*, Nahas, G.G. (Ed.). Raven Press, New York. 1973.
- Parolaro D, Rubino T, Vigano D, Massi P, Guidali C, Realini N. Cellular mechanisms underlying the interaction between cannabinoid and opioid system. *Curr Drug Targets* 2010 Apr;11(4):393-405.
- Parsons LH, Hurd YL. Endocannabinoid signalling in reward and addiction. *Nat Rev Neurosci* 2015 Oct;16(10):579-94.
- Patton, G. C., Coffey, C., Carlin, J. B., Sawyer, S. M. & Lynskey, M. Reverse gateways? Frequent cannabis use as a predictor of tobacco initiation and nicotine dependence. *Addiction* 100, 1518–1525 (2005).
- Pearce DD, Mitsouras K, Irizarry KJ. Discriminating the effects of *Cannabis sativa* and *Cannabis indica*: a web survey of medical cannabis users. *J Altern Complement Med* 2014 Oct;20(10):787-91.
- Pedersen W. Does cannabis use lead to depression and suicidal behaviours? A population-based longitudinal study. *Acta Psychiatr Scand* 2008 Nov;118(5):395-403.
- Pertwee RG. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *Br J Pharmacol* 2006;147(Suppl. 1):S163-S171.
- Pertwee, R. (2015). Endocannabinoids and Their Pharmacological Actions. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;231:1-37.
- Pertwee, R.G. (2004). Endocannabinoids. *Handbook of Experimental Pharmacology* 231. Springer Cham Heidelberg New York Dordrecht London
- Petersen KU, Thomasius R (eds.): *Auswirkungen von Cannabiskonsum und -missbrauch*. Lengerich, Deutschland/Rockledge, USA: Dustri, Pabst Science Publishers 2007; 79–95.
- Pijlman, F. T. A., S. M. Rigter, J. Hoek, H. M. J. Goldschmidt, and R. J. M. Niesink. "Strong increase in total delta-9-THC in cannabis preparations sold in Dutch coffee shops." *Addiction biology* 10, no. 2 (2005): 171-180.
- Pingault JB, Cote SM, Galera C, Genolini C, Falissard B, Vitaro F, et al. Childhood trajectories of inattention, hyperactivity and oppositional behaviors and prediction of substance abuse/dependence: a 15-year longitudinal population-based study. *Mol Psychiatry* 2013 Jul;18(7):806-12.
- Piomelli D, Haney M, Budney AJ, Piazza PV (2016) Roundtable discussion: legal or illegal, Cannabis is still addictive, *Cannabis and Cannabinoid Research* 1.1, 47–53, DOI: 10.1089/can.2015.29004.rtd.
- Piomelli D, Russo EB (2016) The Cannabis sativa versus Cannabis indica debate: an interview with Ethan Russo, MD, *Cannabis and Cannabinoid Research* 1:1, 44-46, DOI: 10.1089/can.2015.29003.ebr.
- Pope HG, Gruber AJ, Hudson JI, Cohane G, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association? *Drug Alcohol Depend* 2003;69:303-310.
- Pope HG, Gruber AJ, Hudson JI, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. (2002). Cognitive Measures in long - term cannabis users. *J Clin Pharmacol* 2002;42(Suppl. 1):41S-47S.
- Pope HG, Jr., Gruber AJ, Hudson JI, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Arch Gen Psychiatry* 2001 Oct;58(10):909-15.

- Pope HG, Yurgelun-Todd D. The residual cognitive effects of heavy marijuana use in college students. *JAMA* 1996;275: 521-527.
- Potter, D. J., Clark, P., & Brown, M. B. (2008). Potency of  $\Delta^9$ -THC and other cannabinoids in cannabis in England in 2005: implications for psychoactivity and pharmacology. *Journal of forensic sciences*, 53(1), 90-94.
- Power R, Verweij K, Zuhair M, et al. Genetic predisposition to schizophrenia associated with increased use of cannabis. *Mol Psychiatry* 2014;19:1201-4.
- Pratap B, Korniyenko A: Toxic effects of marijuana on the cardiovascular system. *Cardiovasc Toxicol* 2012; 12: 143–8.
- Prescot, A. P., Renshaw, P. F., & Yurgelun-Todd, D. A. (2013).  $\gamma$ -Amino butyric acid and glutamate abnormalities in adolescent chronic marijuana smokers. *Drug and alcohol dependence*, 129(3), 232-239.
- Quickfall J, Crockford D. Brain neuroimaging in cannabis use: a review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006;18: 318- 332.
- Quinn, H. R. et al. Adolescent rats find repeated  $\Delta^9$ -THC less aversive than adult rats but display greater residual cognitive deficits and changes in hippocampal protein expression following exposure. *Neuropsychopharmacology* 33, 1113–1126 (2008).
- Radhakrishnan R, Wilkinson ST, D'Souza DC. Gone to pot: a review of the association between cannabis and psychosis. *Front Psychiatry*. 2014;5:54.
- Radwan, M.M., ElSohly, M.A., Slade, D., Ahmed, S.A., Khan, I.A., Ross, S.A. (2009). Biologically Active Cannabinoids from High-Potency Cannabis sativa. *J Nat. Prod.*
- Ramaekers, J. G. et al. Tolerance and cross-tolerance to neurocognitive effects of THC and alcohol in heavy cannabis users. *Psychopharmacology* 214, 391–401 (2011).
- Ranganathan M, D'Souza DC. The acute effects of cannabinoids on memory in humans: a review. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;188(4):425-444.
- Rapp C, Bugra H, Riecher-Rossler A, Tamagni C, Borgwardt S. Effects of cannabis use on human brain structure in psychosis: a systematic review combining in vivo structural neuroimaging and post mortem studies. *Curr Pharm Des* 2012;18(32):5070-80.
- Rawal SY, Tatakis DN, Tipton DA: Periodontal and oral manifestations of marijuana use. *J Tenn Dent Assoc* 2012; 92: 26–31.
- Reece AS: Chronic toxicology of cannabis. *Clin Toxicol (Phila)* 2009; 47: 517–24.
- Reid PT, Macleod J, Robertson JR: Cannabis and the lung. *J R Coll Physicians Edinb* 2010; 40: 328–3.
- Repp K, Raich A. Marijuana and health: a comprehensive review of 20 years of research. Washington County Oregon: Department of Health and Human Services; 2014.
- Rigter, S. en Niesink, R. (2016). THC-concentraties in wiet, nederwiet en hasj in Nederlandse coffeeshops 2015-2016. AF1471. Utrecht, Trimbos-instituut.
- Rigter, H., 2007. Cannabis, preventie en behandeling bij jongeren. Trimbos-instituut, Utrecht.
- Rocchetti M, Crescini A, Borgwardt S, Caverzasi E, Politi P, Atakan Z, et al. Is cannabis neurotoxic for the healthy brain? A meta-analytical review of structural brain alterations in non-psychotic users. *Psychiatry Clin Neurosci* 2013 Nov;67(7):483-92.

- Rogeberg O. Correlations between cannabis use and IQ change in the Dunedin cohort are consistent with confounding from socioeconomic status. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013 Mar 12;110(11):4251-4.
- Rosenthal, E., 2001. *The big book of buds*. Quick American Archives, Oakland, California.
- Rosenthal, E., 2004. *The big book of buds*. Volume 2. Quick American Archives, Oakland, California.
- Rosenthal, E., 2007. *The big book of buds*. Volume 3. Quick American Archives, Oakland, California.
- Rosenthal, E., 2010. *The big book of buds*. Volume 4. Quick American Archives, Oakland, California.
- Ross, R.A. (2009) The enigmatic pharmacology of GPR55. *Trends Pharmacol. Sci.* 30, 156–163
- Rubio F, Quintero S, Hernandez A, et al.: Flumazenil for coma reversal in children after cannabis. *Lancet* 1993; 341: 1028–9.
- Ruehle S, Rey AA, Remmers F, Lutz B. The endocannabinoid system in anxiety, fear memory and habituation. *J Psychopharmacol* 2012 Jan;26(1):23-39.
- Ruehle, S., Rey, A. A., Remmers, F., Lutz, B.(2012). The endocannabinoid system in anxiety, fear memory and habituation. *J Psychopharmacol.* 26(1):23-39.
- Rumalla, K., Reddy, A., Y. and Mittal, M. K. (2016). Association of Recreational Marijuana Use with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 25(2):452-60.
- Russo EB, Burnett A, Hall B, Parker KK. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT<sub>1a</sub> receptors. *Neurochem Res* 2005 Aug;30(8):1037-43.
- Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol* 2011 Aug;163(7):1344-64.
- Sachs J, McGlade E, Yurgelun-Todd D. Safety and Toxicology of Cannabinoids. *Neurotherapeutics* 2015 Oct;12(4):735-46.
- Salhab, A. (2016). Embattled cannabis: pharmacological, medical, recreational, and adverse effects aspects. *Journal of Substance Use*, 1-4. DOI: 10.3109/14659891.2016.1149237
- Schatman ME. Medical Marijuana: the state of the science. *Medscape Neurology* [Internet] 2015. [cited 2015 April 20]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/839155>
- Schlosburg, J. E. et al. Inhibitors of endocannabinoid-metabolizing enzymes reduce precipitated withdrawal responses in THC-dependent mice. *AAPS J.* 11, 342–352 (2009).
- Schneider M. Puberty as a highly vulnerable developmental period for the consequences of cannabis exposure. *Addict Biol* 2008 Jun;13(2):253-63.
- Schneider, M. & Koch, M. The effect of chronic peripubertal cannabinoid treatment on deficient object recognition memory in rats after neonatal mPFC lesion. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 17, 180–186 (2007).
- Schoeler T, Bhattacharyya S. The effect of cannabis use on memory function: an update. *Subst Abuse Rehabil* 2013;4:11-27.
- Schoeler T, Petros N, Di FM, Klamerus E, Foglia E, Ajnakina O, et al. Effects of continuation, frequency, and type of cannabis use on relapse in the first 2 years after onset of psychosis: an observational study. *Lancet Psychiatry* 2016 Aug 23.

- Schreiner AM, Dunn ME. Residual effects of cannabis use on neurocognitive performance after prolonged abstinence: ameta-analysis. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2012;20(5):420-429.
- Schweinsburg AD, Brown SA, Tapert SF. The influence of marijuana use on neurocognitive functioning in adolescents. *Curr Drug Abuse Rev* 2008;1:99.
- Serrano, A. & Parsons, L. H. Endocannabinoid influence in drug reinforcement, dependence and addiction-related behaviors. *Pharmacol. Ther.* 132, 215–241 (2011).
- Sherif M, Radhakrishnan R, D'Souza DC, Ranganathan M. Human Laboratory Studies on Cannabinoids and Psychosis. *Biol Psychiatry* 2016 Apr 1;79(7):526-38.
- Sidney S, Beck JE, Tekawa IS, Quesenberry CP, Friedman GD: Marijuana use and mortality. *Am J Public Health* 1997; 87: 585–90.
- Silberberg, C., D. Castle, and D. Koethe. (2012). "Cannabis, cannabinoids, and bipolar disorder." (2012). In: Castle, D., Murray, R. M., & D'Souza, D. C. (Eds.). (2011). *Marijuana and madness.* 2<sup>nd</sup> ed. Cambridge University Press.: 129-36.
- Silins E, Horwood LJ, Patton GC, et al; Cannabis Cohorts Research Consortium. Young adult sequelae of adolescent cannabis use: an integrative analysis. *Lancet Psychiatry.* 2014;1(4):286-293.
- Singh NN, Pan Y, Muengtaweponsa S, Geller TJ, Cruz-Flores S: Cannabis-related stroke: case series and review of literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012; 21: 555–60.
- Slade, D., Mehmedic, Z., Chandra, S., & ElSohly, M. (2012). Is cannabis becoming more potent. In: Castle, D., Murray, R. M., & D'Souza, D. C. (Eds.). (2011). *Marijuana and madness.* 2<sup>nd</sup> ed. Cambridge University Press.: 35-54.
- Small, E. (2015). Evolution and classification of *Cannabis sativa* (marijuana, hemp) in relation to human utilization. *The Botanical Review*, 81(3), 189-294.
- Small, E. The species problem in cannabis. Toronto: Corpus, 1979.
- Small, E., 1976. The forensic taxonomic debate on Cannabis: semantic hokum. *J. Forensic Sci.* 21, 239-251.
- Sneider JT, Mashhoon Y, Silveri MM.(2013) A Review of Magnetic Resonance Spectroscopy Studies in Marijuana using Adolescents and Adults. *J Addict Res Ther.* 2013 Apr 24;Suppl 4.
- Solinas M, Massi P, Cantelmo AR, Cattaneo MG, Cammarota R, Bartolini D, et al. Cannabidiol inhibits angiogenesis by multiple mechanisms. *Br J Pharmacol* 2012 Nov;167(6):1218-31.
- Solinas, M., Panlilio, L. & Goldberg, S. Exposure to  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol (THC) increases subsequent heroin taking but not heroin's reinforcing efficacy: a self-administration study in rats. *Neuropsychopharmacology* 29, 1301–1311 (2004).
- Solowij N, Jones KA, Rozman ME, Davis SM, Ciarrochi J, Heaven PC, et al. Reflection impulsivity in adolescent cannabis users: a comparison with alcohol-using and non-substance-using adolescents. *Psychopharmacology (Berl)* 2012 Jan;219(2):575-86.
- Solowij N, Pesa N. Cannabis and cognition: short and long term effects. In: Castle DMR, D'Souza DC, eds. *Marijuana and Madness.* 2<sup>nd</sup> ed. New York, NY: Cambridge University Press; 2012:91-102.
- Solowij N, Pesa N. Cognitive abnormalities and cannabis use. *Rev Bras Psiquiatr* 2010;32:531-540.
- Stiby AI, Hickman M, Munafo MR, Heron J, Yip VL, Macleod J. Adolescent cannabis and tobacco use and educational outcomes at age 16: birth cohort study. *Addiction* 2015 Apr;110(4):658-68.

- Stiby, A. I. et al. Adolescent cannabis and tobacco use and educational outcomes at age 16: birth cohort study. *Addiction* 110, 658–668 (2015).
- Stinson FS, Ruan WJ, Pickering R, Grant BF. Cannabis use disorders in the USA: prevalence, correlates and co-morbidity. *Psychol Med* 2006 Oct;36(10):1447-60.
- Stout SM, Cimino NM. Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. *Drug Metab Rev* 2014 Feb;46(1):86-95.
- Strakowski SM, DelBello MP, Fleck DE, Adler CM, Anthenelli RM, Keck PE, Jr., et al. Effects of co-occurring cannabis use disorders on the course of bipolar disorder after a first hospitalization for mania. *Arch Gen Psychiatry* 2007 Jan;64(1):57-64.
- Suarez-Pinilla P, Lopez-Gil J, Crespo-Facorro B. Immune system: a possible nexus between cannabinoids and psychosis. *Brain Behav Immun* 2014;40:269-282.
- Sugiura T, Kishimoto S, Oka S, Gokoh M. Biochemistry, pharmacology and physiology of 2-arachidonoylglycerol, an endogenous cannabinoid receptor ligand. *Prog Lipid Res* 2006 Sep;45(5):405-46.
- Szutorisz, H. et al. Parental THC exposure leads to compulsive heroin-seeking and altered striatal synaptic plasticity in the subsequent generation. *Neuropsychopharmacology* 39, 1315–1323 (2014).
- Tan WC, Lo C, Jong A, et al. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *CMAJ* 2009; 180: 814–820.
- Tanasescu R, Constantinescu CS: Cannabinoids and the immune system: an overview. *Immunobiology* 2010; 215: 588–97.
- Tashkin DP, Coulson AH, Clark VA, et al. Respiratory symptoms and lung function in habitual heavy smokers of marijuana alone, smokers of marijuana and tobacco, smokers of tobacco alone, and nonsmokers. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 209–216.
- Temple EC, Brown RF, Hine DW. The 'grass ceiling': limitations in the literature hinder our understanding of cannabis use and its consequences. *Addiction* 2011 Feb;106(2):238-44.
- Tennant FS, Groesbeck CJ: Psychiatric effects of hashish. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 27: 133–6.
- Tennstedt D, Saint-Remy A: Cannabis and skin diseases. *Eur J Dermatol* 2011; 21: 5–11.
- Tessmer A, Berlin N, Sussman G, Leader N, Chung EC, Beezhold D: Hypersensitivity reactions to marijuana. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 108: 282–4.
- Tetraault JM, Crothers K, Moore BA, Mehra R, Concato J, Fiellin DA: Effects of marijuana smoking on pulmonary function and respiratory complications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007; 167: 221–8.
- Thomas G, Kloner RA, Rezkalla S. Adverse cardiovascular, cerebrovascular, and peripheral vascular effects of marijuana inhalation: what cardiologists need to know. *Am J Cardiol* 2014;113: 187-190
- Tomasiewicz, H. C. et al. Proenkephalin mediates the enduring effects of adolescent cannabis exposure associated with adult opiate vulnerability. *Biol. Psychiatry* 72, 803–810 (2012).
- Tormey W. Adverse health effects of non-medical cannabis use. *Lancet* 2010;375:196.
- Townsend L, Flisher AJ, King G. A systematic review of the relationship between high school dropout and substance use. *Clin Child Fam Psychol Rev* 2007 Dec;10(4):295-317.

- Tramèr MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJM, Moore RA, McQuay HJ. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ* 2001;323:16.
- Troisi A, Pasini A, Saracco M, Spalletta G. Psychiatric symptoms in male cannabis users not using other illicit drugs. *Addiction* 1998 Apr;93(4):487-92.
- van Amsterdam, J, Nutt D, Phillips L, van den Brink, W. European rating of drug harms. *J Psychopharmacol* 2015 Jun;29(6):655-60.
- van Amsterdam, J, Opperhuizen A, Koeter M, van den Brink, W. Ranking the harm of alcohol, tobacco and illicit drugs for the individual and the population. *Eur Addict Res* 2010;16(4):202-7.
- van de Wier, M. (2016) Nederlandse coffeeshops zetten één miljard euro om. *Trouw*, de Verdieping, 02/01/16.  
<http://www.trouw.nl/tr/nl/4492/Nederland/article/detail/4217318/2016/01/02/Nederlandse-coffeeshops-zetten-een-miljard-euro-om.dhtml> (laatst geraadpleegd, 23-5-2016).
- van der Pol, P., Liebrechts N, Brunt T, van AJ, de GR, Korf DJ, et al. Cross-sectional and prospective relation of cannabis potency, dosing and smoking behaviour with cannabis dependence: an ecological study. *Addiction* 2014 Jul;109(7):1101-9.
- van der Pol, P., Liebrechts N, de GR, Korf DJ, van den BW, van LM. The Dutch Cannabis Dependence (CanDep) study on the course of frequent cannabis use and dependence: objectives, methods and sample characteristics. *Int J Methods Psychiatr Res* 2011 Sep;20(3):169-81.
- van der Pol, P., Liebrechts N, de GR, Korf DJ, van den BW, van LM. Predicting the transition from frequent cannabis use to cannabis dependence: a three-year prospective study. *Drug Alcohol Depend* 2013 Dec 1;133(2):352-9.
- van der Pol, P., Liebrechts N, de GR, Korf DJ, van den BW, van LM. Validation of self-reported cannabis dose and potency: an ecological study. *Addiction* 2013 Oct;108(10):1801-8.
- van der Pol, P., Liebrechts N, de GR, Korf DJ, van den BW, van LM. Three-Year Course of Cannabis Dependence and Prediction of Persistence. *Eur Addict Res* 2015;21(6):279-90.
- van der Pol, P., Liebrechts N, de GR, Ten HM, Korf DJ, van den BW, et al. Mental health differences between frequent cannabis users with and without dependence and the general population. *Addiction* 2013 Aug;108(8):1459-69.
- van Dorsselaer S, Tuithof M, Verdurmen J, Spit M, Van Laar M, Monshouwer K. *Jeugd en riskant gedrag 2015: kerngegevens uit het Peilstationsonderzoek Scholieren*. Utrecht: Trimbos-instituut; 2016.
- van Gastel WA, MacCabe JH, Schubart CD, Vreeker A, Tempelaar W, Kahn RS, et al. Cigarette smoking and cannabis use are equally strongly associated with psychotic-like experiences: a cross-sectional study in 1929 young adults. *Psychol Med* 2013 Nov;43(11):2393-401.
- van Gastel WA, Tempelaar W, Bun C, Schubart CD, Kahn RS, Plevier C, et al. (2013) Cannabis use as an indicator of risk for mental health problems in adolescents: a population-based study at secondary schools. *Psychol Med* 2013 Sep;43(9):1849-56.
- van Gastel WA, Vreeker A, Schubart CD, MacCabe JH, Kahn RS, Boks MP. (2014) Change in cannabis use in the general population: a longitudinal study on the impact on psychotic experiences. *Schizophr Res* 2014 Aug;157(1-3):266-70.
- van Gastel WA, Wigman JT, Monshouwer K, Kahn RS, van OJ, Boks MP, et al. Cannabis use and subclinical positive psychotic experiences in early adolescence: findings from a Dutch survey. *Addiction* 2012 Feb;107(2):381-7.

- van Gastel, WA. (2013). Cannabis use and mental health. Proefschrift, Utrecht, UU.
- van Gundy K, Rebellon CJ: A Life-course perspective on the “gateway hypothesis“. *J Health Soc Behav* 2010; 51: 244–59.
- van Laar et al., 2016. Jaarbericht NDM. Trimbos-instituut, Utrecht, oktober 2016.
- Van Laar M, Van Dorsselaer S, Monshouwer K, De Graaf R. Cannabisgebruikers kampen vaak met psychische stoornissen. *Verslaving: tijdschrift over verslavingsproblematiek* 2007;3(2):3-14.
- van Winkel R., van Beveren NJ, Simons C. AKT1 moderation of cannabis-induced cognitive alterations in psychotic disorder. *Neuropsychopharmacology* 2011 Nov;36(12):2529-37.
- Verdoux H, Gindre C, Sorbara F, Tournier M, Swendsen J. Cannabis use and the expression of psychosis vulnerability in daily life. *Eur Psychiatry* 2002;17:180.
- Verdurmen J, Monshouwer K, Van Dorsselaer S, Vermeulen E, Lokman S, Vollebergh W. Jeugd en riskant gedrag 2011: kerngegevens uit het Peilstationsonderzoek scholieren: roken, drinken, drugsgebruik en gokken onder scholieren vanaf tien jaar. Utrecht: Trimbos-instituut; 2012.
- Verrico, C. D., Gu, H., Peterson, M. L., Sampson, A. R. & Lewis, D. A. Repeated  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol exposure in adolescent monkeys: persistent effects selective for spatial working memory. *Am. J. Psychiatry* 171, 416–425 (2014).
- Verweij KJ, Creemers HE, Korhonen T, Latvala A, Dick DM, Rose RJ, et al. Role of overlapping genetic and environmental factors in the relationship between early adolescent conduct problems and substance use in young adulthood. *Addiction* 2016 Jun;111(6):1036-45.
- Verweij, K. J., Huizink, A. C., Agrawal, A., Martin, N. G. & Lynskey, M. T. Is the relationship between early-onset cannabis use and educational attainment causal or due to common liability? *Drug Alcohol Depend.* 133, 580–586 (2013).
- Vinod KY, Arango V, Xie S, Kassir SA, Mann JJ, Cooper TB, et al. Elevated levels of endocannabinoids and CB1 receptor-mediated G-protein signaling in the prefrontal cortex of alcoholic suicide victims. *Biol Psychiatry* 2005 Mar 1;57(5):480-6.
- Vinod KY, Kassir SA, Hungund BL, Cooper TB, Mann JJ, Arango V. Selective alterations of the CB1 receptors and the fatty acid amide hydrolase in the ventral striatum of alcoholics and suicides. *J Psychiatr Res* 2010 Jul;44(9):591-7.
- Volk DW, Lewis DA. The Role of Endocannabinoid Signaling in Cortical Inhibitory Neuron Dysfunction in Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2016 Apr 1;79(7):595-603.
- Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SR. Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med* 2014;370:2219-2227.
- Volkow ND, Swanson JM, Evins AE, DeLisi LE, Meier MH, Gonzalez R, et al. Effects of Cannabis Use on Human Behavior, Including Cognition, Motivation, and Psychosis: A Review. *JAMA Psychiatry* 2016 Mar;73(3):292-7.
- Volkow ND, Wang GJ, Telang F, et al. Decreased dopamine brain reactivity in marijuana abusers is associated with negative emotionality and addiction severity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111 (30):E3149-E3156. doi:10.1073/pnas.1411228111.
- Vorspan, F., Mehtelli, W., Dupuy, G., Bloch, V. and Lépine, J. P. (2015). Anxiety and substance use disorders: co-occurrence and clinical issues. *Curr Psychiatry Rep.* 17(2):4.
- Vsevolozhskaya OA, Anthony JC. Transitioning from First Drug Use to Dependence Onset: Illustration of a Multiparametric Approach for Comparative Epidemiology. *Neuropsychopharmacology* 2016 Feb;41(3):869-76.



- Wang H, Dey SK, Maccarrone M. Jekyll and hyde: two faces of cannabinoid signaling in male and female fertility. *Endocr Rev.* 2006;27(5):427–48.
- Wang, T., Collet, J.P., Shapiro, S., Ware, M.A. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. *CMAJ.* 2008 Jun 17;178(13):1669-78.
- Ware, M.A., Wang, T., Shapiro, S., Collet, J.P., COMPASS study team. 2015. Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS). *J Pain.* 2015 Dec;16(12):1233-42.
- Watzke AB, Schmidt CO, Zimmermann J, Preuss UW. [Personality disorders in a clinical sample of Cannabis dependent young adults]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2008 Oct;76(10):600-5.
- Wetherill RR, Jagannathan K, Hager N, Childress AR, Rao H, Franklin TR. Cannabis, Cigarettes, and Their Co-Occurring Use: Disentangling Differences in Gray Matter Volume. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015 Sep;18(10):yv061.
- Wilkinson ST, Radhakrishnan R, D'Souza DC. Impact of Cannabis Use on the Development of Psychotic Disorders. *Curr Addict Rep* 2014 Jun 1;1(2):115-28.
- Wisselink DJ, Kuijpers WGT, Mol A. Kerncijfers Verslavingszorg 2015: Landelijk Alcohol en Drugs Informatie Systeem (LADIS). Houten: Stichting IVZ; 2016.
- Wolff V, Armspach JP, Lauer V, Rouyer O, Bataillard M, Marescaux C, et al. Cannabis-related stroke: myth or reality? *Stroke* 2013 Feb;44(2):558-63.
- Womack SR, Shaw DS, Weaver CM, Forbes EE. Bidirectional Associations Between Cannabis Use and Depressive Symptoms From Adolescence Through Early Adulthood Among At-Risk Young Men. *J Stud Alcohol Drugs* 2016 Mar;77(2):287-97.
- Woodhams SG, Sagar DR, Burston JJ, Chapman V. The role of the endocannabinoid system in pain. *Handb Exp Pharmacol* 2015;227:119-43.
- Woodhams SG, Sagar DR, Burston JJ, Chapman V. The role of the endocannabinoid system in pain. *Handb Exp Pharmacol.* 2015;227:119-143.
- Wrege et al., 2014; Crean et al., 2011; Gonzalez et al., 2002; Solowij & Pesa, 2010
- Wrege J, Schmidt A, Walter A, et al. Effects of cannabis on impulsivity: a systematic review of neuroimaging findings. *Curr Pharm Des* 2014;20:2126.
- Wu CS, Jew CP, Lu HC: Lasting impacts of prenatal cannabis exposure and the role of endogenous cannabinoids in the developing brain. *Future Neurol* 2011; 6: 459–80.
- Yamamoto I, Watanabe K, Matsunaga T, Kimura T, Funahashi T, Yoshimura H. Pharmacology and toxicology of major constituents of marijuana - on the metabolic activation of cannabinoids and its mechanism. *Toxin Rev* 2003;22:577-589.
- Yeshurun M, Shpilberg O, Herscovici C, Shargian L, Dreyer J, Peck A, et al. Cannabidiol for the Prevention of Graft-versus-Host-Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Results of a Phase II Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015 Oct;21(10):1770-5.
- Yücel, M., Lorenzetti, V., Suo, C., Zalesky, A., Fornito, A., Takagi, M. J., ... & Solowij, N. (2016). Hippocampal harms, protection and recovery following regular cannabis use. *Translational psychiatry*, 6(1), e710.
- Zajkowska ZE, Englund A, Zunszain PA. Towards a personalized treatment in depression: endocannabinoids, inflammation and stress response. *Pharmacogenomics* 2014 Apr;15(5):687-98.

Zalesky A, Solowij N, Yücel M, et al.: Effect of long-term cannabis use on axonal fibre connectivity. *Brain* 2012; 135: 2245–55.

Zhornitsky S, Potvin S. Cannabidiol in humans - the quest for therapeutic targets. *Pharmaceuticals* 2012;5:529-552.

Zogopoulos P, Vasileiou I, Patsouris E, Theocharis SE. The role of endocannabinoids in pain modulation. *Fundam Clin Pharmacol* 2013 Feb;27(1):64-80.

### **Websites:**

Bedrocan B.V. Medicinale Cannabis <http://www.bedrocan.nl/> Laatst bezocht 19 september, 2016.

Medline: Herbal medicines (2016). <https://medlineplus.gov/herbalmedicine.html>. Laatst bezocht 19 september, 2016.

Cure your own cancer. (2016). <http://www.cureyourowncancer.org/lincolns-story-why-cyoc-started.html>. Laatst bezocht: 19 september, 2016.

Bureau medische cannabis. (2016). <https://www.cannabisbureau.nl/> Laatst bezocht 19 september, 2016.

Medscape (2016). Marijuana (Rx)Cannabis, Ganja, Hash, Hashish, Hemp, Mary Jane, Pot, Reefer, Weed. <http://reference.medscape.com/drug/cannabis-ganja-marijuana-343687> Laatst bezocht 19 september, 2016.

## Bijlage I

Overzicht van de gepubliceerde onderzoeken in de periode december 2011 – augustus 2016 waarin de effectiviteit van CBD in diverse aandoeningen werd onderzocht. Het betreft humaan onderzoek. Studies waarin cannabisextracten zijn onderzocht zijn niet in deze tabel opgenomen. Voor een overzicht van de onderzoeken vóór november 2011, zie Niesink en van Laar, 2016, Bijlage C.

Bron	Proefpersonen	Dosering THC/CBD	Uitkomsten	Opmerkingen
Martin-Santos e.a., (2011)	Gezonde vrijwilligers (n=10)	CBD oraal 600 mg	Geen effect op fysiologische uitkomstmaten, geen bijwerkingen.	In vergelijking met THC (oraal) geen effecten. THC wel fysiologische effecten en psychologische effecten
Leweke e.a., (2012)	Patiënten met acute schizofrenie (n=20)	1 week CBD (opbouw 200 → 800 (4 x 200) mg/dag) daarna 2 weken 4 x 200 mg/dag, derde week vanwege bijwerkingen verlaagd naar 3 x 200 mg/dag	CBD effectief in verminderen symptomen, weinig ernstige bijwerkingen	CBD werkt beter in deze patiënten, minder bijwerkingen dan amisulpiride
Englund e.a., (2013)	Gezonde vrijwilligers (n=22)	CBD oraal 600 mg acuut; i.v. THC (1,5 mg)	CBD vermindert (psychische) effecten van THC	Geen significante bijwerkingen, beter dan placebo
Das e.a., (2013)	Gezonde vrijwilligers (n=10)	CBD 32 mg (inhalatie)	CBD positief effect op uitblussen van angst	Auteurs suggereren dat CBD effectief kan zijn in ondersteuning psychotherapie bij angst
Hindocha e.a., (2015)	Cannabisgebruikers met schizotypie (n=48)	CBD 16 mg (inhalatie)	CBD vermindert door THC-geïnitieerde negatieve effecten in een 'facial recognition' taak	Auteurs suggereren dat CBD tegengestelde effecten heeft aan THC m.b.t. verwerking angststimuli
Mnini e.a., (2015)	Gezonde vrijwilligers (n=17)	CBD 400 of 800 mg oraal + 0,5 of 1,0 µg/kg fentanyl i.v.	CBD geen invloed effecten geassocieerd met intraveneuze toediening van fentanyl	Onderzoek vormt basis om effect van CBD bij de behandeling van opiaatverslaving verder te onderzoeken
Devibsky e. a. (2016)	Patiënten met epilepsie (n = 162 safety analyse; 137 werkzaamheid)	CBD (oraal) 2 – 5 mg/kg → 25 of 50 mg/kg gedurende 12 weken	CBD vermindert aantal epileptische aanvallen	CBD adequaat safety profiel in kinderen en volwassenen voor verder onderzoek effectiviteit bij geneesmiddelen resistente epilepsie
Yeshurun e.a. (2015)	Patiënten na donotransplantatie (n = 48)	CBD 300 mg/dag 7 dagen vóór transplantatie tot 30 dagen na operatie	CBD in combinatie standaard medicatie effectief tegen reactie van transplantaat tegen gastheer (GVHD)	Combinatie van CBD met standaardmedicatie is veilig

## Bijlage II

Evidentieniveau volgens het Oxford Centre for Evidence-based Medicine (CEBM) (mei 2001 <sup>1)</sup>)

Level	Therapy/prevention, etiology/harm	Differential diagnosis/symptom prevalence study
1a	SR (with homogeneity) of RCTs	SR (with homogeneity) of prospective cohort studies
1b	Individual RCT (with narrow confidence interval)	Prospective cohort study with good follow-up
1c	All or none <sup>2</sup>	All or none case series
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of 2b and better studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT)	Retrospective cohort study, or study with poor follow-up
2c	"Outcomes" research; ecological studies	Ecological studies
3a	SR (with homogeneity) of case-control studies	Systematic review (with homogeneity) of 3b and better studies
3b	Individual case-control study	Non-consecutive cohort study, or very limited population
4	Case series (and poor-quality cohort and case-control studies)	Case series or superseded reference standards
5	Expert opinion without critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"

<sup>1</sup> Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998.

<sup>2</sup> Met when all patients died before a certain intervention became available, but some now survive on it; or when some patients died before the intervention became available, but none now die on it.

SR, systematic review; RCT, randomized controlled trial

Bron: Overgenomen van Hoch et al., 2015

## Bijlage III a

DSM-V criteria voor stoornis in cannabisgebruik (cannabisverslaving).

### DSM-V

Definitie van **stoornis in cannabisgebruik**: een problematisch patroon van cannabisgebruik dat leidt tot klinisch significante beperkingen of lijdensdruk, zoals blijkt uit minstens twee van de volgende kenmerken, die binnen de periode van één jaar optreden:

- 1 Cannabis wordt vaak gebruikt in grotere hoeveelheden of langduriger dan de betrokkene van plan was.
- 2 Er is een persisterende wens of er zijn vergeefse pogingen om het cannabisgebruik te minderen of in de hand te houden.
- 3 Veel tijd wordt besteed aan activiteiten die nodig zijn om aan cannabis te komen, cannabis te gebruiken, of te herstellen van de effecten ervan.
- 4 Hunkering, of een sterke wens of drang tot cannabisgebruik.
- 5 Recidiverend cannabisgebruik, met als gevolg dat de belangrijkste rolverplichtingen niet worden nagekomen op het werk, op school of thuis.
- 6 Aanhoudend cannabisgebruik ondanks persisterende of recidiverende sociale of interpersoonlijke problemen, veroorzaakt of verergerd door de effecten van cannabis.
- 7 Belangrijke sociale, beroepsmatige of vrijetijdsactiviteiten zijn opgegeven of verminderd vanwege het cannabisgebruik.
- 8 Recidiverend cannabisgebruik in situaties waarin dit fysiek gevaar oplevert.
- 9 Het cannabisgebruik wordt gecontinueerd ondanks de wetenschap dat er een persisterend of recidiverend lichamelijk of psychisch probleem is dat waarschijnlijk is veroorzaakt of verergerd door de cannabis.
- 10 Tolerantie, zoals gedefinieerd door een van de volgende kenmerken:
  - a Behoeftte aan een duidelijk toegenomen hoeveelheid cannabis om een intoxicatie of het gewenste effect te bereiken.
  - b Een duidelijk verminderd effect bij voortgezet gebruik van dezelfde hoeveelheid cannabis.
- 11 Onttrekkingssymptomen, zoals blijkt uit minstens een van de volgende kenmerken:
  - a Het kenmerkende onttrekkingssyndroom van cannabis.
  - b Cannabis (of een zeer verwante stof) wordt gebruikt om onttrekkingssymptomen te verlichten of te voorkomen.

**Licht:** er zijn twee tot drie symptomen aanwezig.

**Matig:** er zijn vier tot vijf symptomen aanwezig.

**Ernstig:** er zijn zes of meer symptomen aanwezig.

In DSM-V, wordt meer aandacht besteed aan het aspect 'craving' en wordt door de hierboven genoemde indeling in licht, matig en ernstig ook de intensiteit van de verslaving bij de diagnose nader omschreven.

Bron: DSM-V, Boom, 2014.

## Bijlage III b

Cannabisintoxicatie is de enige cannabis-gerelateerde aandoening die ongewijzigd in de DSM-V is overgenomen. Stoornissen in het gebruik van cannabis vervangt zowel cannabismisbruik en cannabisafhankelijkheid. Cannabisonthouding is in de DSM-V opgenomen voor de diagnostisering van de (mogelijke) gevolgen van het plotseling stoppen of sterk verminderen met het gebruik van hasj of wiet. De laatste categorie, die van de "andere" cannabis-geïnduceerde stoornissen vervangt verschillende DSM-IV aandoeningen, waaronder cannabis veroorzaakte angststoornis, cannabis veroorzaakte psychotische stoornis met hallucinaties, en cannabis geïnduceerde psychotische stoornis met waanvoorstellingen.

### DSM-IV

**Cannabisafhankelijkheid volgens de DSM-IV:** In de DSM-IV worden zeven criteria voor cannabisafhankelijkheid onderscheiden. Van cannabisafhankelijkheid is sprake als iemand voldoet aan minstens drie van de zeven genoemde criteria, in de twaalf maanden voorafgaand aan het stellen van de diagnose.

- 1 Cannabisconsumptie gaat gepaard met gewenning (tolerantie). De gebruiker heeft in de loop van de tijd meer van de drug nodig om het gewenste effect te bereiken.
- 2 Stopzetting of onderbreking van gebruik van cannabis leidt tot onthoudingsverschijnselen.
- 3 De gebruiker neemt meer cannabis dan hij eigenlijk wil.
- 4 De gebruiker blijft verlangen naar cannabis of heeft vergeefs geprobeerd het gebruik ervan te minderen of ermee te stoppen.
- 5 De gebruiker steekt veel tijd in het verkrijgen van de drug en in de consumptie ervan. Ook kan veel tijd nodig zijn om van de naweeën van gebruik te herstellen.
- 6 De gebruiker offert sociale en beroepsmatige activiteiten (inclusief schoolgaan) en besteding van vrije tijd op om cannabis te kunnen nemen.
- 7 De gebruiker gaat door met het gebruik van cannabis, al kent hij de nadelen daarvan voor zijn functioneren.

### Cannabismisbruik volgens de DSM-IV

Er was sprake van cannabismisbruik wanneer de persoon in het afgelopen jaar last had van tenminste één van de onderstaande symptomen:

1. Het gebruik gaat ten koste van werk, school of thuissituatie
2. Er is sprake van voortdurend gebruik ondanks terugkerende problemen op sociaal vlak (ruzies)
3. Er is sprake van herhaaldelijk gebruik in gevaarlijke situaties zoals in het verkeer
4. Er is herhaaldelijk in contact komen met politie of justitie door het cannabisgebruik.

In de DSM-IV werd onderscheid gemaakt tussen misbruik ('abuse') en afhankelijkheid ('dependence'). Afhankelijkheid is wat in de volksmond verslaving heet. Het gaat daarbij om mensen die lichamelijk en psychisch afhankelijk zijn geworden van middelen, waardoor de omgeving en zichzelf ernstig lijden onder hun gebruik, die ontwenningsverschijnselen krijgen als ze proberen te stoppen en bij wie de kans op terugval groot is. Iemand met cannabismisbruik verwaarloost zijn werk, school of sociale contacten, komt in aanraking met politie of justitie en/of vertoont riskant gedrag, zoals autorijden onder invloed. Misbruik en afhankelijkheid worden samen stoornissen in het gebruik van cannabis genoemd, kortweg cannabisstoornissen.

Bron: DSM-V, Boom, 2014.

## Bijlage IV

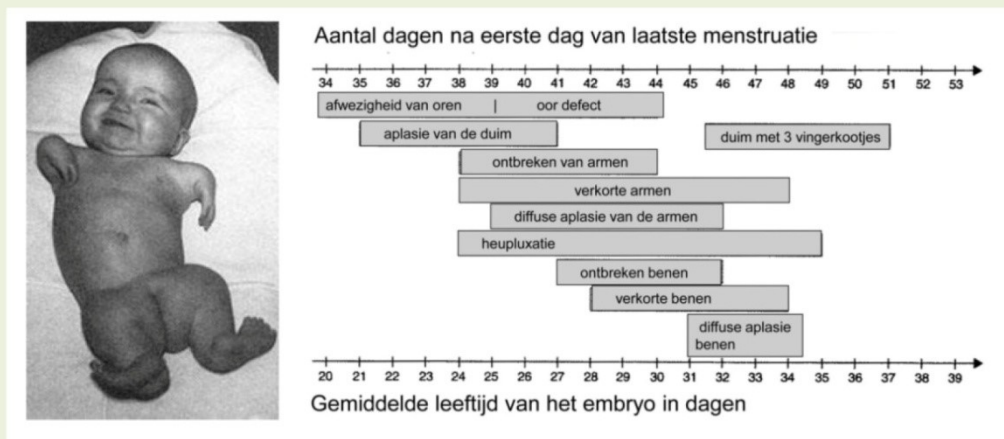
Tijd effectrelaties in de toxicologie

### Ontwikkeling: dosis-tijd-effect respons.

Dierexperimenteel onderzoek met cannabis laat zien dat de periode waarin een organisme aan cannabis wordt blootgesteld van waarschijnlijk van cruciaal belang is voor een eventueel effect. Alleen wanneer een proefdier prenataal, of in de (vroeg) adolescentie, aan cannabis wordt blootgesteld treden blijvende structurele en functionele effecten in de hersenen op. Na die periode, in volwassen dieren, heeft cannabis nauwelijks nog een effect op de hersenstructuur of functie.

In de toxicologie is dit een normaal verschijnsel. Als voorbeeld dient de Softenon<sup>®</sup>-affaire. Het geneesmiddel thalidomide, in Nederland en België verkocht onder de merknaam Softenon<sup>®</sup>, werd oorspronkelijk in Europa en Australië op de markt gebracht als een kalmerend slaapmiddel voor zwangere vrouwen. In 1962 werd de link gelegd tussen de geboorte van duizenden kinderen met focomelie, een ernstige afwijking waarbij bovenarmen en/of bovenbenen ontbreken.

**Figuur** Ontwikkelingsstadia waarin de toxiciteit van thalidomide (Softenon<sup>®</sup>) tot uiting komt.



Uit onderzoek naar de relatie tussen het moment van toediening van het geneesmiddel en het type misvorming bleek dat thalidomide teratogeen was tussen 20 en 36 dagen na de bevruchting. De stof veroorzaakt dus alleen gedurende een heel korte periode schade, wanneer de stof na die “kritische periode” wordt toegediend, dan worden geen effecten op de groei van de extremiteiten meer waargenomen (Zie Figuur). Hoewel dat voor thalidomide in de mens nooit goed is uitgezocht, is ook een minimaal toxische dosis nodig.

In proefdieren blijkt THC met name toxisch gedurende de prenatale ontwikkeling en tijdens de (vroeg) adolescentie. Het is daarom ook bij de mens niet waarschijnlijk dat er schadelijke effecten zullen optreden wanneer het cannabisgebruik pas na de adolescentie of aan het eind van de adolescentie begint.

In epidemiologisch onderzoek zijn vaak niet alleen cannabisgebruikers geïncludeerd die echt vóór een bepaalde periode (bijvoorbeeld vóór hun 16<sup>e</sup> jaar) zijn begonnen, maar ook gebruikers die op net wat latere leeftijd zijn begonnen, en bij die laatste groep is geen effect te verwachten.

## Begrippenlijst

### **De Adolescent Brain Cognitive Development (ABCD) Study**

ABCD is een groot langdurig longitudinaal prospectief onderzoek naar de hersenontwikkeling en gezondheid van kinderen, dat wordt gefinancierd door het National Institutes of Health (NIH). Het onderzoek dient om onze kennis over milieu-, sociale, genetische en andere biologische factoren die de hersenen en cognitieve ontwikkeling van kinderen beïnvloeden of kunnen verstoren te vergroten.

*De ABCD-studie is uniek in z'n soort voor wat betreft:*

- De omvang, er worden 10.000 gezonde Amerikaanse kinderen (VS) geïncludeerd en gevolgd vanaf hun 9<sup>e</sup> – 10<sup>e</sup> jaar en gevolgd tot op jong volwassen leeftijd.
- Er wordt gebruik gemaakt van zeer geavanceerde brain imaging technieken om de groei van de hersenen zeer nauwkeurig te kunnen volgen.
- Er wordt in kaart gebracht hoe biologische en milieufactoren bijdragen aan de ontwikkeling op het gebied van de lichamelijke gezondheid, geestelijke gezondheid en succes in het leven, waaronder opleidingsniveau.

*Door het ABCD-onderzoek is het mogelijk om:*

- Individuele ontwikkelingstrajecten in kaart te brengen (hersenontwikkeling, cognitieve en emotionele ontwikkeling en scholing) en de factoren die daarop van invloed zijn.
- Meer inzicht te krijgen in de rol die genetische en omgevingsfactoren hebben op de ontwikkeling.
- De effecten van lichamelijke activiteit, televisie kijken, slapen, maar ook van sport- en andere letsels op de ontwikkeling van de hersenen en de gezondheid in het algemeen te kunnen onderzoeken.
- Het ontstaan en de progressie van psychische stoornissen te bestuderen.
- Te bepalen hoe de blootstelling aan middelen (zoals alcohol, marihuana, nicotine, cafeïne) de ontwikkeling beïnvloedt, en vice versa.
- Inzicht te krijgen in de gevolgen van eventuele veranderingen in beleid en wetgeving (nationaal, lokaal) met betrekking tot cannabis, alcohol en tabak op het drugsgebruik bij jongeren en hoe dat de gezondheid en ontwikkeling beïnvloedt.

### **Betrouwbaarheidsinterval**

Het 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) geeft de range van waarden aan waarbinnen de geschatte parameter (b.v. een odds ratio) met 95% zekerheid ligt. Wanneer bij een odds ratio het getal 1 in het BI ligt, dan laat de schatting van de odds ratio geen statistisch significant effect van het onderzochte kenmerk zien.

### **Biologische beschikbaarheid van THC**

De biologische beschikbaarheid is een farmaceutische term die aangeeft in welke mate de werkzame stof van een geneesmiddel beschikbaar komt op de plaats in het lichaam waar het zijn werking kan uitoefenen. en op de bedoelde plek. Preciezer geformuleerd is het de fractie van de dosis van een geneeskrachtige stof die onveranderd in de algemene circulatie (voorbij het poortaderstelsel en de lever) terechtkomt ten opzichte van de intraveneuze toediening en de snelheid waarmee dit gebeurt. In geval van roken van cannabis komt een groter deel van de hoeveelheid THC die in de joint zit in de algemene bloedcirculatie terecht dan wanneer de toediening van de cannabis oraal plaatsvindt (bijvoorbeeld via spacecake of via een tablet).

### **CanDep (Cannabis Dependence onderzoek)**

In het CanDep onderzoek werd gedurende drie jaar een groep van zeshonderd jongvolwassenen (18-30 jaar) die minstens drie keer per week blowden gevolgd. Daarbij



werden gebruikers met en zonder verslaving onderscheiden, en vergeleken met 'de algemene populatie' en een groep cliënten in de verslavingszorg vanwege cannabis. In een 'naturalistisch experiment' werd het cannabisgebruik in detail bestudeerd. In de CanDep studie is onderzocht welke factoren ertoe bijdragen dat frequente gebruikers verslaafd zijn, worden of blijven.

### **N-acetylaspartaat (NAA)/totaal creatine (Cr)**

NAA/tCr ratio wordt gezien als een maat voor neuronale viabiliteit en integriteit. Omdat het grootste deel van NAA zich in neuronen bevindt zal een drastische verlaging van de NAA-concentratie wellicht een goede marker voor neuronale schade zijn zoals in vele neuropathologische studies is gebleken. Een kleine verandering in concentratie is mogelijk te verklaren als een tijdelijke verschuiving in de homeostase van deze metabooliet.

**NEMESIS-2** is een bevolkingsonderzoek naar de psychische gezondheid van de volwassenen bevolking in Nederland (18 jaar en ouder). De studie is in 2007 van start gegaan en 6646 mensen hebben meegedaan aan de eerste meting. Deze deelnemers daarna blijvend gevolgd en met tussenpozen van drie jaar steeds opnieuw geïnterviewd. Inmiddels zijn de deelnemers voor de derde keer geïnterviewd en vanaf november 2016 zullen de deelnemers worden benaderd voor de vierde meting. Het belangrijkste doel van NEMESIS-2 is om uitspraken te kunnen doen over psychische aandoeningen (inclusief middelengebruik en verslaving) met betrekking tot vóórkomen (prevalentie), (nieuw) ontstaan, beloop en consequenties (voor bijvoorbeeld functioneren en zorggebruik) [<https://www.nemesis-2.nl/>].

### **Odds ratio**

De odds ratio geeft de kans op een gebeurtenis (aandoening) voor een specifieke groep in vergelijking tot deze kans voor een andere groep.

### **Pruning**

Pruning (letterlijke vertaling snoeien) is een term die een proces in de ontwikkeling van zenuwcellen aangeeft, namelijk het verwijderen van uitlopers van zenuwcellen die niet meer gebruikt worden. Deze uitlopers van zenuwcellen worden in eerste instantie wel aangelegd, maar als ze niet gebruikt worden worden ze door het lichaam verwijderd. Dit proces vindt in verschillende ontwikkelingsstadia plaats.

### **Relatief risico**

Het relatieve risico geeft de kans op een bepaalde gebeurtenis (of aandoening) in een blootgestelde onderzoeksgroep in vergelijking met de kans hierop in een niet blootgestelde groep. Voor gebeurtenissen met een kleine kans komen de waarden voor odds ratio en relatief risico bij elkaar.

### **Sativex®**

Sativex® is een spray die via de mond wordt toegediend en via de slijmvliezen in de mond of onder de tong wordt opgenomen. Het wordt bereid door het extraheren van de plant cannabis sativa en bevat daardoor naast THC en CBD nog verschillende andere fyto-cannabinoiden. Het geneesmiddel wordt op de markt gebracht door het bedrijf GW-pharmaceuticals. Het wordt aangewend als medicijn tegen spasticiteit bij MS. Momenteel wordt onderzoek gedaan naar toepassingen van Sativex® voor andere aandoeningen.

### **Startleeftijd**

Leeftijd waarop iemand voor het eerst een middel heeft gebruikt. De startleeftijd kan worden bepaald voor de ooitgebruikers (gebruik ooit in het leven), de recente gebruikers (gebruik in het afgelopen jaar) en de actuele gebruikers (gebruik in de afgelopen maand). Ook kan de startleeftijd worden bepaald voor verschillende leeftijdsgroepen. De startleeftijd hangt af van de groep waarvoor deze wordt berekend. Zo lag in 2005 voor de ooitgebruikers van cannabis de startleeftijd in de leeftijdsgroep van 15 tot en met 24 jaar op gemiddeld 16,4 jaar en in de

leeftijdsgroep van 15 tot en met 64 jaar op gemiddeld 19,6 jaar. De gemiddelde startleeftijd kan in een jonge leeftijdsgroep lager zijn dan in een brede leeftijdsgroep doordat eventuele 'late starters' van een middel niet worden meegenomen in de berekeningen. Op hogere leeftijd kunnen echter vertekeningen optreden in de herinnering van de leeftijd waarop men voor het eerst een middel gebruikte. Gegevens over startleeftijd moeten daarom voorzichtig worden geïnterpreteerd.