

lingen? De farmaceutische industrie die paclitaxel op de markt brengt, concludeert dat het genoemde Italiaans-Britse onderzoek op ethische gronden beëindigd dient te worden, aangezien patiënten een bewezen goede behandeling zou worden onthouden. Een paclitaxelbevattend schema dient volgens de industrie nu standaard te zijn bij patiënten met een vergevorderd ovariumcarcinoom. Het ligt ons inziens echter niet op de weg van de industrie om de besluitvorming in dezen te beïnvloeden.

In een redactioneel commentaar in *The Lancet* onder de titel: 'Good manners for the pharmaceutical industry' wordt dit probleem aan de orde gesteld.⁴ Gewezen wordt op beïnvloeding van patiëntengroeperingen, die buiten de onderzoekerswereld staan, en een parallel wordt getrokken met de manier waarop aidsgeneesmiddelen zijn geïntroduceerd. Het redactionele commentaar besluit met twee adviezen voor de farmaceutische industrie: a) klinische onderzoekers verdienen het niet bekritiseerd te worden op goed klinisch onderzoek en b) patiënten hebben recht op onbevooroordeelde, volledige onderzoeksgegevens.

Het laatste woord is naar onze mening nog niet gezegd over de taxoïden. Een vergelijkbare discussie bij nieuwe, dure geneesmiddelen valt te voorzien, waarbij door de professionals de indicaties worden vastgesteld, de overheid zo nodig na advisering door derden het budgettaire probleem tracht op te lossen en de farmaceutische industrie in dit samenspel geen beleidsbepalende rol speelt.

Capita selecta

Cognitieve effecten en psychotische effecten na stopzetting van chronisch cannabisgebruik*

J.G.C.VAN AMSTERDAM, J.W.VAN DER LAAN EN J.L.SLANGEN

Als blijvende effecten van chronisch cannabisgebruik zijn in de literatuur genoemd: verminderd cognitief presteren; ontwikkeling van cannabisafhankelijkheid; uitlokken en versterken van psychotische symptomen bij schizofrene patiënten; luchtwegklachten zoals chronische bronchitis; verhoogd risico op kanker in de mond- en nekstreek.

Dit artikel richt zich op de vraag: 'Leidt het chronisch

*Dit artikel is eerder gepubliceerd als RIVM-rapport (nr. 318902003) met als titel: 'Residual effects of prolonged heavy cannabis use'.

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Laboratorium voor Effectenonderzoek en Laboratorium Geneesmiddelen en Medische Hulpmiddelen, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven.

Dr.J.G.C.van Amsterdam en dr.J.W.van der Laan, farmacologen.

Universiteit, vakgroep Psychofarmacologie, Utrecht.

Prof.dr.J.L.Slangen, psychofarmacoloog.

Correspondentieadres: dr.J.G.C.van Amsterdam.

ABSTRACT

Taxoids in ovarian or breast carcinoma: the roles of the medical profession and the government. – After registration in 1993/1995 of paclitaxel and docetaxel for the treatment of ovarian and mammary carcinomas, the costliness of these drugs caused Dutch hospitals to adopt different policies for their use. This prompted the Minister of Health to ask the professional group of oncological internists to draw up a guideline for the use of taxoids, following which the government decided to supply extra money for the hospitals to use according to this guideline. Meanwhile new, contradictory study results have become known, still unpublished and in part originating from studies not yet concluded. The pharmaceutical industry advocates terminating the current research and maintaining the existing indications. However, patients are entitled to unbiased, complete research findings. The pathway for introducing new expensive drugs should be as follows: the professionals determine the indications for the new drug, the government pays attention to the financial consequences. The pharmaceutical industries should have no voice in the relevant decision-making.

LITERATUUR

¹ Richtlijn 'Gebruik taxoïden in de oncologische praktijk'. Utrecht: Ver. van Integrale Kankercentra/Nederlandse Internisten Ver., 1996.

² McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1-6.

³ NVZ Nieuws. Bulletin van de NVZ Vereniging van Ziekenhuizen. Utrecht: NVZ, 16 september 1997.

⁴ Good manners for the pharmaceutical industry. *Lancet* 1997;349:1635.

Aanvaard op 25 november 1997

SAMENVATTING

– Onderzoek naar cognitieve effecten en psychotische effecten van cannabisgebruik die resteren nadat alle actieve cannabinoïden het lichaam hebben verlaten, wordt bemoeilijkt door verschillende factoren, zoals langzame eliminatie van actieve cannabinoïden, onvoldoende mogelijkheden tot toezicht op de onthouding van gebruik, gebrek aan de juiste controlegroepen en optredende ontweningsverschijnselen.

– Resterende cognitieve effecten werden waargenomen in enkele tests, niet alle, na langdurig en zwaar cannabisgebruik. De effecten waren over het algemeen beperkt van omvang.

– De samenhang tussen cannabisgebruik, psychotische effecten en schizofrenie was onduidelijk; het kon zijn dat cannabis de patiënt verlichting bood, maar het leek er ook op dat cannabis tot schizofrenie leidde bij jongeren met een (erfelijke) aanleg om schizofrenie te ontwikkelen en de symptomen versterkte bij patiënten met schizofrenie bij wie antipsychotische behandeling niet aansloeg.

gebruik van cannabis – ook nadat hiermee gestopt is – tot blijvende (resterende) mentale gezondheidsproblemen?'. Resterend effect is hier gedefinieerd als een effect dat gemeten wordt nadat alle biologisch actieve cannabinoïden (inclusief de actieve metabolieten) het lichaam verlaten hebben. Deze definitie is van belang, omdat er veel onderzoeken zijn uitgevoerd zonder dat een abstinentieperiode van tenminste enkele dagen in acht is genomen. Vanwege de hoge lipofiliteit accumuleert namelijk een belangrijk deel van de cannabinoïden in het vetweefsel. De vetdepots fungeren als reservoir waaruit de cannabinoïden (inclusief actieve metabolieten) langzaam diffunderen. Ze veroorzaken de lange eliminatie-halfwaardetijd van ongeveer 72-98 uur bij chronische gebruikers.¹ Hierdoor kunnen enkele dagen na het stoppen met cannabisgebruik nog cognitieve effecten worden waargenomen, die beschouwd moeten worden als acute effecten, niet als resterende effecten, van de nog in het lichaam aanwezige cannabinoïden.

Storende factoren bij het onderzoek naar resterende cognitieve effecten. Probleem bij onderzoeken naar neuropsychologische effecten van langdurig cannabisgebruik is de controle op het feitelijke gebruik van cannabis en het gebruik van andere drugs voorafgaande aan de testperiode en op de feitelijke onthouding tijdens de abstinentieperiode. Juist onder cannabisgebruikers treedt polydrugsgebruik op.² De abstinentie die voor het onderzoek nodig is, vormt uiteraard ook een probleem, omdat plotselinge onthouding van zwaar cannabisgebruik een afhankelijkheidssyndroom opwekt – gekarakteriseerd door slapeloosheid, rusteloosheid en geïrriteerdheid – dat het testresultaat beïnvloedt.

Met betrekking tot de vergelijking van de cognitieve effecten bij gebruikers en niet-gebruikers worden in de literatuur de volgende storende factoren genoemd:³ eerder bestaande verschillen in psychisch disfunctioneren en in basaal neuropsychologisch functioneren (niet samenhangend met cannabis); verschillen in karakterstructuur en persoonlijkheid; geslachtsverschillen (zware gebruikers zijn vaker mannen dan vrouwen); individuele ontvankelijkheid/gevoeligheid, levensstijl, ouderlijk milieu, leergedrag, inkomen, sociale status, intelligentie, opleiding et cetera; verschillen in psychiatrische stoornissen.

COGNITIEVE EFFECTEN

De oudere onderzoeken, waarvan door Wert en Raulin^{4,5} een overzicht is gegeven, zijn vaak methodologisch zwak, onvoldoende gedocumenteerd en voor meerdere uitleg vatbaar.³ Van de 24 door ons geselecteerde onderzoeken wezen slechts 3 op enige afname in cognitief presteren ten gevolge van chronisch cannabisgebruik. De meeste onderzoeken rapporteerden geen of verwaarloosbare afnamen.^{3,6}

In de laatste 10 jaar zijn er eigenlijk maar 3 onderzoeken met goed gematchte controlepersonen uitgevoerd.^{3,7,8} Schwartz et al. onderzochten in een kleine groep van 10 cannabisgebruikers en 9 goed vergelijkbare controlepersonen het effect (en de reversibiliteit daarvan) van langdurig cannabisgebruik op het korte-

termijngeheugen.⁸ Twee dagen na het stoppen met cannabisgebruik presteerden de gebruikers nog steeds slechter dan de niet-gebruikers in de Benton-visuele-retentietest en de Wechsler-geheugentest. Bij 5 andere neuropsychologische geheugentests werden geen verschillen gevonden (Buschke-selectievegeheugentest, het onthouden van cijfers en de codering van cijfers, het tekenen van complexe figuren, het herinneren van gepaarde woorden en een kortetermijngeheugentest na afleiding). Zes weken na gecontroleerde abstinentie (controle via urinetest) was het prestatieverschil tussen gebruikers en niet-gebruikers weliswaar afgenomen, maar nog steeds aanwezig.⁸ Dit resultaat duidt volgens de auteurs duidelijk op een blijvend effect van chronisch cannabisgebruik.

In een onderzoek van Block en Ghoneim werden na een ongecontroleerde 24-uursabstinentieperiode (geen urinetest) de prestaties van 144 cannabisgebruikers en 72 niet-gebruikers met elkaar vergeleken.³ Naast zware cannabisgebruikers (≥ 7 joints per week gedurende 6,2 jaar) waren in het onderzoek ook matige gebruikers (5-6 joints per week gedurende 5,8 jaar) en lichte gebruikers (1-4 joints per week gedurende 5,5 jaar) opgenomen. De gebruikers en controlepersonen werden zorgvuldig gematcht op basis van intellectuele prestaties, die zij vóór het gebruiken van cannabis geleverd hadden.

Zwaar cannabisgebruik hing samen met lagere rekenkundige en verbale vaardigheden en een prestatieafname bij de Buschke-test. Er werd geen effect gezien in andere tests, zoals tekstinterpretatie, keuze van het beste synoniem voor een bepaald woord, het onthouden en reproducteren van een tekst, het combineren van samenhangende woorden en twee psychomotorische tests. Matig cannabisgebruik hing merkwaardig genoeg samen met betere prestaties, maar deze verbetering was statistisch niet significant ten opzichte van de niet-gebruikers. De vermindering in kwantitatief denkvermogen en verbale expressie in de groep van zware gebruikers werd niet als alarmerend gezien, omdat de effecten klein waren en gemakkelijk gecompenseerd konden worden. De auteurs concludeerden dat de relatie tussen zwaar cannabisgebruik en afname in prestatie eerder correlatief dan oorzakelijk was. Voorts konden de waargenomen verschillen het gevolg zijn van demografische factoren, waar niet voor gecontroleerd was, zoals opleiding en medische en socio-economische status. Zware cannabisgebruikers konden naar school zijn gegaan terwijl zij onder invloed waren (van cannabis) en de acute effecten konden uiteindelijk het intellectuele niveau nadelig hebben beïnvloed. Bovendien gebruikten mannen vaker dan vrouwen (80 versus 30%) en was er waarschijnlijk polydrugsgebruik, zodat enig effect niet noodzakelijk aan cannabisgebruik was toe te schrijven.

In een recent onderzoek van Pope en Yurgelun-Todd werden twee groepen studenten met elkaar vergeleken.⁷ De ene groep bestond uit 65 zware cannabisgebruikers, die gemiddeld 29 dagen voorafgaande aan het onderzoek gerookt hadden en bij wie cannabinoïden in de urine waren aangetroffen; de andere groep bestond uit 64 lichte gebruikers, die gemiddeld 1 dag en op niet meer

dan 3 van de afgelopen 30 dagen gerookt hadden en bij wie in de urine geen cannabinoïden werden aangetoond. Na een gecontroleerde onthoudingsperiode (via continue observatie) van slechts 19 uur moesten de proefpersonen een aantal psychologische tests uitvoeren, zodat effecten konden worden gemeten op algemeen intellectueel functioneren, abstractievermogen, concentratie, mondelinge uitdrukingsvaardigheid en leervermogen (verbale en visuele informatie). Ten opzichte van lichte gebruikers voerden de zware gebruikers alleen de aandachtvragende taken slechter uit. Ook als er rekening gehouden werd met storende factoren, zoals het eerder bestaande cognitieve presteren en het gebruik van alcohol en andere drugs in de twee groepen, bleef dit verschil aanwezig. In hun conclusie vroegen de auteurs zich af of het slechter presteren te wijten was aan de aanwezigheid van drugsresiduen in het brein, aan een afkickeffect of mogelijk zelfs aan een neurotoxisch effect. Gezien de langzame eliminatie van actieve cannabinoïden moet inderdaad gezegd worden dat een abstinentieperiode van 19 uur erg kort is. Derhalve is niet uitgesloten dat het gevonden effect te maken heeft met nog in het lichaam aanwezige cannabisresiduen. De gevonden cognitieve effecten waren overigens niet groot in vergelijking met de geconstateerde interindividuele spreiding in de prestaties. Tenslotte was er kritiek op de matching van de groepen in dit onderzoek.⁹

In een longitudinaal cohortonderzoek van 5 jaar onderzochten Scheier en Botvin de gevolgen van drugsgebruik (sigaretten, alcohol, cannabis of polydrugsgebruik) vroeg in de puberteit.¹⁰ De resultaten gaven aan dat vroegadolescent drugsgebruik kleine, maar statistisch significante negatieve langetermijneffecten had op 'self-managementstrategieën' in de sfeer van het cognitief en affectief functioneren. Dit recente klinische onderzoek gaf aan dat chronisch cannabisgebruik (4 jaar) als onderdeel van polydrugsgebruik het cognitieve presteren negatief beïnvloedde, maar het kon uiteraard de effecten niet relateren aan alleen het gebruik van cannabis.

In een recent overzichtsartikel over blijvende neuropsychologische effecten concludeerden Pope et al. dat literatuurgegevens wijzen op een 'drug-residue'-effect ten aanzien van het concentratievermogen, psychomotorische taken en het kortetermijngeheugen in de eerste 12-24 uur na stopzetting van cannabisgebruik.⁶ Zij stellen dat er vooralsnog onvoldoende bewijs is voor een aanhoudend drugseffect in de zin van een centraal toxisch effect, dat persisteert nadat alle actieve drugsresiduen het lichaam hebben verlaten.

Wij sluiten ons op grond van het hier gerapporteerde literatuuronderzoek bij deze conclusie aan. Temeer omdat kan worden vastgesteld dat:

- In onderzoeken waar soms een afname in cognitief functioneren gevonden werd, in het merendeel van de tests geen effect gezien werd.
- Specifieke tests in het ene onderzoek wel een afname in cognitief functioneren lieten zien, maar in andere onderzoeken in het geheel niet.
- De gebruikte methoden weinig zuiver waren en per onderzoek verschilden: er zijn nogal wat oudere onder-

zoeken uit ontwikkelingslanden waarin men gebruikmaakte van proefpersonen met een zeer beperkte opleiding; soms waren zij analfabeet. Het gebruik van bijzondere groepen, zoals analfabeten en gevangenen, roept de vraag op of de resultaten generaliseerbaar zijn naar beter opgeleide groepen cannabisgebruikers in de geïndustrialiseerde maatschappij.³

PSYCHOTISCHE EFFECTEN

Onderzoeken over psychotische effecten van cannabisgebruik werden recentelijk besproken door Thomas.¹¹ 'Cannabispsychose' wordt gekarakteriseerd door een mix van affectieve en schizofrenieachtige symptomen en is moeilijk te onderscheiden van schizofrenie. Acute psychosen tijdens vol bewustzijn zijn zowel na het gebruik van een grote hoeveelheid cannabis als na eenmalig gebruik waargenomen. Ook is een hoge prevalentie van algemene psychopathologische aandoeningen onder cannabisgebruikers geconstateerd, hoewel daarbij is opgemerkt dat bij de niet-gebruikende vrienden psychische stoornissen in dezelfde mate voorkwamen.¹²

Het 'amotivatieel syndroom' heeft betrekking op het verlies in werklust en wedijver dat bij reguliere cannabisgebruikers vaak wordt waargenomen. Het 'syndroom' omvat een afname in drijfveren, ambitie, communicerend vermogen en vermogen om complexe plannen uit te voeren, en dit gaat gepaard met het optreden van verveling, apathie, verminderd concentratievermogen, slecht beoordelingsvermogen, introvertheid en een progressief verlies van inzicht. Binnen 2-4 weken na het stoppen met het gebruik van cannabis waren deze functies overigens weer normaal geworden,¹³ en laboratoriumonderzoeken hebben geen bewijs voor een 'amotivatieel syndroom' kunnen leveren.

Het terugkeren van symptomen, waargenomen tijdens intoxicatie, zonder dat er verdere blootstelling aan de drug is, wordt 'flashback' genoemd. Gelet op het hoogfrequente gebruik van cannabis zijn er maar weinig gevallen van flashbacks beschreven, de meeste in oudere onderzoeken (meer dan 25 jaar geleden). Sindsdien is er geen alarmerende melding meer gedaan.

Tennant en Groesbeck vonden onder Amerikaanse soldaten een verhoogde frequentie van schizofrenie van 1 op 1000 tot 38 op 1000 en zij suggereerden dat dit te wijten was aan cannabisgebruik.¹³ Later werd een relatie tussen cannabisgebruik en schizofrenie onderzocht in een prospectief follow-uponderzoek van Andreasson et al., die de keuringsgegevens van 45.570 recruten onderzochten op psychische stoornissen.¹⁴ Over een periode van 15 jaar was op het tijdstip van de keuring het relatieve risico om schizofrenie te ontwikkelen 3,0 voor de groep die ooit 11-50 maal cannabis gebruikt had en 6,0 voor de zware cannabisgebruikers (> 50 maal gebruik) ten opzichte van niet-gebruikers. Ook na correctie voor andere psychiatrische aandoeningen en voor variaties in de sociale afkomst was deze relatie aanwezig. Toch werd dit onderzoek op een aantal punten door anderen bekritiseerd.¹⁵⁻¹⁷ De schizofrenie hield mogelijk verband met onderliggende, eerder bestaande verschillen in persoonlijkheid en met het gebruik van andere drugs.

Nadere analyse van een kleinere groep dienstplichtigen liet dit inderdaad zien.¹⁸ Psychotische of schizofrene patiënten gebruikten 2-4 maal meer cannabis dan gezonde controlepersonen.¹⁹ De verklaring is onduidelijk. Mogelijk biedt cannabis de patiënt enige verlichting. Niet uitgesloten is dat cannabisgebruik tot schizofrenie leidt. Sommige onderzoeken toonden aan dat cannabis de symptomen van schizofrenie versterkt. Patiënten die cannabis gebruikten, vertoonden statistisch significant vaker wanen en hallucinaties en bezochten vaker een psychiatrische kliniek dan niet-gebruikers.²⁰ Overigens dient bij dit onderzoek opgemerkt te worden dat de groepen niet voldoende goed vergelijkbaar waren. Knudsen en Vilmar zagen bij 10 schizofrene patiënten die klinisch afdoende met antipsychotica behandeld werden psychotische episoden optreden na cannabisgebruik.²¹

In een Frans onderzoek werd bij 92 patiënten (met bipolaire depressie, schizofrenie en schizoaffectief syndroom volgens criteria van de *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (DSM) III-R) onderzocht of er een relatie was tussen de psychose en het gebruik van drugs.²² Omdat bijna de helft van de patiënten meerdere drugs tegelijk gebruikte, was een relatie moeilijk vast te stellen. De Nederlandse groep van Linszen stelde onlangs vast dat een psychotische 'relaps' vaker en eerder optrad bij cannabisgebruikende schizofrene patiënten dan bij niet-gebruikende schizofrene patiënten.²³ Ook hier werden de resultaten beïnvloed door een hoger alcoholgebruik in de cannabisgebruikende groep. De volgende factoren leken het beloop van schizofrenie ongunstig te beïnvloeden: cannabisgebruik in het verleden, voortzetting van het cannabisgebruik, het niet kunnen omgaan met stress en het niet aanslaan van de behandeling.²⁴

BESCHOUWING

Er zijn veel storende factoren die het moeilijk maken om een resterende vermindering van cognitief presteren als gevolg van langdurig en zwaar cannabisgebruik vast te stellen. Omdat cannabisgebruikers ook regelmatig andere drugs gebruiken, is het vaak moeilijk om de effecten van cannabis te onderscheiden van die van andere drugs. Voorts bemoeilijkt de lange eliminatiehalfwaardetijd van cannabinoïden het bepalen van resterende effecten van chronisch cannabisgebruik tijdens de onthoudingsfase. In bijna alle onderzoeken zijn resterende effecten op cognitief presteren onderzocht na een onthoudingstijd die niet lang genoeg was. Bovendien voelt de cannabisgebruiker zich tijdens de onthoudingsperiode niet op zijn gemak en kan hij of zij zich daardoor minder goed concentreren. Een goede matching van de cannabisgroep met de controlegroep is erg moeilijk als het gaat om relevante variabelen, zoals socio-economische en psychosociale kwetsbaarheid, intellectueel niveau, opleiding, geslacht, persoonlijkheidsprofiel, eerder bestaande psychopathologische aandoeningen, levensstijl en gezondheidsgraad. Afname in cognitief presteren na cannabisgebruik kan verband houden met factoren die voorafgaan aan, samengaan met en het gevolg zijn van (chronisch) drugsgebruik. Het is moeilijk om met de be-

schikbare neuropsychologische tests, met hun lage gevoeligheid en selectiviteit, de bijdrage van elk van deze drie groepen van factoren te bepalen. Er zijn weinig specifieke effecten gevonden en als ze gevonden werden, zoals met de Buschke-test, bleken ze in een deel van de onderzoeken die ook de Buschke-test gebruikt hebben, niet op te treden.

In geen van de onderzoeken is de matching van cannabisgebruikers en niet-gebruikers helemaal goed gelukt. De tijd tussen cannabisgebruik en test (lengte van de onthouding) is vrijwel altijd te kort geweest om er zeker van te kunnen zijn dat de actieve bestanddelen (inclusief metaboliëten) niet meer in het lichaam aanwezig zijn. In 3 gecontroleerde onderzoeken kon niet worden aangetoond dat zwaar cannabisgebruik leidde tot blijvende cognitieve effecten.^{3 7 8} Als al effecten aanwezig waren, waren ze gering. Er is voorts geen experimenteel bewijs voor het bestaan van een 'cannabispsychose' of een 'amotivatoneel syndroom'. Indien aanwezig, waren beide waarschijnlijk toe te schrijven aan de activiteit van resterende cannabinoïden in het lichaam, eerder bestaande psychologische en psychiatrische stoornissen van de gebruiker of aan het gebruik van andere drugs. Ze kunnen niet beschouwd worden als een gevolg van chronisch cannabisgebruik.

Wel zijn er aanwijzingen dat cannabis bij gepredisponeerde jonge individuen een psychose kan uitlokken en het beloop van een reeds ontwikkelde schizofrenie negatief kan beïnvloeden. Deze conclusie is overigens niet nieuw. De Indian Hemp Drug Commission kwam bijna 100 jaar geleden reeds tot dezelfde conclusie op basis van een hoorzitting, waar vele deskundigen werden gehoord.²⁵ De commissie concludeerde dat het gebruik van cannabis niet leidde tot enige persistente psychiatrische afwijking en dat eventuele negatieve effecten eerder bij de gebruiker zelf (predispositie) dan bij de cannabis gezocht moesten worden.

CONCLUSIE

In de literatuur is geen rechtvaardiging te vinden voor de stelling dat cannabisgebruik irreversibele neuropsychologische effecten teweegbrengt. Een uitzondering moet gemaakt worden voor tot schizofrenie gepredisponeerde jongeren. Bij hen kan het gebruik van cannabis een psychose uitlokken en frequenter doen optreden.

Dit onderzoek is uitgevoerd in opdracht van de Inspectie voor de Gezondheidszorg van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

ABSTRACT

Cognitive and psychotic effects after cessation of chronic cannabis use

– Establishment of residual cognitive and psychotic effects (effects present at the time that all active cannabinoids are eliminated from the body) putatively produced by prolonged heavy cannabis use is difficult, because of many confounding variables like slow elimination of active cannabinoids, lack of supervision during abstinence, poor use of well-matched control groups and the presence of withdrawal symptoms.

– Residual cognitive effects were observed in some but not in all tests after prolonged heavy cannabis use. The effects were mostly mild.

– The relationship of cannabis use, psychotic effects and schizophrenia was unclear; the cannabis conceivably gave relief, but it also appeared that cannabis caused schizophrenia in young people and (or) enhanced the symptoms, especially in young people poorly able to cope with stress or in whom the antipsychotic therapy was unsuccessful.

LITERATUUR

- 1 Johansson E, Halldin MM, Agurell S, Hollister LE, Gillespie HK. Terminal elimination plasma half-life of delta 1-tetrahydrocannabinol (delta 1-THC) in heavy users of marijuana. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;37:273-7.
- 2 Kuipers H, Stam H, Ouwehand AW, Cruts G, Spruit IP. Cannabisgebruikers nader beschouwd. Peilstations-resultaten en LADIS-gegevens opnieuw bekeken. Utrecht: Trimbosinstituut, 1996:1-39.
- 3 Block RI, Ghoneim MM. Effects of chronic marijuana use on human cognition. *Psychopharmacology (Berl)* 1993;110:219-28.
- 4 Wert RC, Raulin ML. The chronic cerebral effects of cannabis use. I. Methodological issues and neurological findings. *Int J Addict* 1986;21:605-28.
- 5 Wert RC, Raulin ML. The chronic cerebral effects of cannabis use. II. Psychological findings and conclusions. *Int J Addict* 1986;21:629-42.
- 6 Pope jr HG, Gruber AJ, Yurgelun-Todd D. The residual neuropsychological effects of cannabis: the current status of research. *Drug Alcohol Depend* 1995;38:25-34.
- 7 Pope jr HG, Yurgelun-Todd D. The residual cognitive effects of heavy marijuana use in college students. *JAMA* 1996;275:521-7.
- 8 Schwartz RH, Gruenewald PJ, Klitzner M, Fedio P. Short-term memory impairment in cannabis-dependent adolescents. *Am J Dis Child* 1989;143:1214-9.
- 9 Scheier LM, Botvin GJ. Cognitive effects of marijuana. *JAMA* 1996;275:1547.
- 10 Scheier LM, Botvin GJ. Effects of early adolescent drug use on cognitive efficacy in early-late adolescence: a developmental structural model. *J Subst Abuse* 1995;7:379-404.
- 11 Thomas H. Psychiatric symptoms in cannabis users. *Br J Psychiatry* 1993;163:141-9.
- 12 Weller RA, Halikas JA. Marijuana use and psychiatric illness: a follow-up study. *Am J Psychiatry* 1985;142:848-50.
- 13 Tennant jr FS, Groesbeck CJ. Psychiatric effects of hashish. *Arch Gen Psychiatry* 1972;27:133-6.
- 14 Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987;2:1483-6.
- 15 Johnson BA, Smith BL, Taylor P. Cannabis and schizophrenia. *Lancet* 1988;1:592-3.
- 16 Negrete JC. Cannabis and schizophrenia. *Br J Addict* 1989;84:349-51.
- 17 Johnson BA. Psychopharmacological effects of cannabis. *Br J Hosp Med* 1990;43:114-6, 118-20, 122.
- 18 Andreasson S, Allebeck P, Rydberg U. Schizophrenia in users and nonusers of cannabis. A longitudinal study in Stockholm County. *Acta Psychiatr Scand* 1989;79:505-10.
- 19 Regier DA, Boyd JH, Burke jr JD, Rae DS, Myers JK, Kramer M, et al. One-month prevalence of mental disorders in the United States. Based on five Epidemiologic Catchment Area sites. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:977-86.
- 20 Negrete JC, Knapp WP, Douglas DE, Smith WB. Cannabis affects the severity of schizophrenic symptoms: results of a clinical survey. *Psychol Med* 1986;16:515-20.
- 21 Knudsen P, Vilmar T. Cannabis and neuroleptic agents in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1984;69:162-74.
- 22 Verdoux H, Mury M, Besançon G, Bourgeois M. Etude comparative des conduites toxicomaniaques dans les troubles bipolaires, schizophréniques et schizo-affectifs. *Encephale* 1996;22:95-101.
- 23 Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME. Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:273-9.
- 24 Martinez-Arevalo MJ, Calcedo-Ordóñez A, Varo-Prieto JR. Cannabis consumption as a prognostic factor in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1994;164:679-81.
- 25 Indian Hemp Drug Commission. Report of the Indian Hemp Drug Commission, 1894:1893-4.

Anvaard op 28 augustus 1997

Immunologie in de medische praktijk. XIV. Complicaties van het centrale zenuwstelsel bij systemische auto-immuunziekten

H.M.MARKUSSE, M.J.VAN DEN BENT EN CH.J.VECHT

Zie ook het artikel op bl. 513.

Systemische auto-immuunziekten gaan vaak gepaard met complicaties in de vorm van afwijkingen van het centrale en perifere zenuwstelsel. Met nieuwe beeldvor-

Zuiderziekenhuis, afd. Reumatologie, Groene Hilledijk 315, 3075 EA Rotterdam.

Dr.H.M.Markusse, reumatoloog
Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Daniel den Hoed Kliniek, afd. Neuro-oncologie, Rotterdam.

Dr.M.J.van den Bent en dr.Ch.J.Vecht, neurologen.

Correspondentieadres: dr.H.M.Markusse.

SAMENVATTING

– Systemische auto-immuunziekten (zoals reumatoïde artritis, lupus erythematoses disseminatus (SLE) en primair syndroom van Sjögren) kunnen vaak leiden tot afwijkingen van het centrale zenuwstelsel (CZS).

– Aangezien specifieke diagnostische tests ontbreken en snelle interventie met immuunsuppressieve therapie vaak vereist is, is kennis van deze CZS-afwijkingen van groot belang omdat die kan leiden tot zinvolle snelle diagnostiek en behandeling.

– Differentiaaldiagnostisch moet vooral een infectieuze of medicamenteuze oorzaak van CZS-afwijkingen bij deze patiënten overwogen worden.

– Bij systemische vasculitiden hebben patiënten vaak neurologische klachten. Corticosteroiden vormen daarbij de belangrijkste therapie.