Esther Croes, Annabel Vreeker, Nina de Ruiter, Gerard Alderliefste

Trimbos instituut

Netherlands Institute of Mental Health and Addiction

Langdurige klachten na ecstasygebruik

Een verkenning van ecstasy-gerelateerde hallucinogene perceptiestoornis en depersonalisatie op basis van de literatuur, dossieronderzoek en interviews met patiënten

RAPPORT

Langdurige klachten na ecstasygebruik

Een verkenning van ecstasy-gerelateerde hallucinogene perceptiestoornis en depersonalisatie op basis van de literatuur, dossieronderzoek en interviews met patiënten

Esther Croes, Annabel Vreeker, Nina de Ruiter, Gerard Alderliefste

Trimbos-instituut/ Brijder Verslavingszorg

Utrecht/ Alkmaar 2017

Trimbos instituut
Netherlands Institute of Mental Health and Addiction

Brijder Jeugd

Brijder

Onderdeel van Parnassia Groep

COLOFON

Opdrachtgever en financier
Ministerie van VWS

Auteurs
Esther Croes, Annabel Vreeker, Nina de Ruiter, Gerard Alderliefste

Met dank aan
Wim van den Brink, Jan-Willem de Boer en Tibor Brunt voor hun commentaar op deel I

Projectleiding
Esther Croes

Opmaak omslag en productie
Studio Trimbos, Canon Nederland N.V.

Foto omslag
www.istockphoto.com

Artikelnummer
AF1583

Deze uitgave is gratis te downloaden via www.trimbos.nl/webwinkel

Trimbos-instituut
Da Costakade 45
Postbus 725
3500 AS Utrecht
T: 030-297 11 00
F: 030-297 11 11

© 2017, Trimbos-instituut, Utrecht

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, zonder voorafgaande toestemming van het Trimbos-instituut.

INHOUDSOPGAVE

Samenvatting	5
Inleiding	9
Deel I: Literatuuroverzicht	13
Deel II: Dossieranalyse	27
Deel III: Interviews	39
Reflectie en conclusies	51
Gebruikte literatuur	55
Bijlage: DPS en HPPD	63

Veel gebruikte afkortingen

2C-B	2-(4-bromo-2,5-dimethoxyphenyl)ethanamine, een partydrug met hallucinogene, psychedelische effecten
4-FA	4-fluoramfetamine, ook bekend als 4-FMP, een drug uit de groep amfetamines met een werking tussen ecstasy en amfetamine in
DPS	Depersonalisatiesyndroom (waaronder zowel depersonalisatie als derealisatie wordt geschaard)
HGU2016	Het Grote Uitgaansonderzoek 2016
HPPD	Hallucinogen Persisting Perception Disorder (persisterende waarnemingsstoornis door hallucinogenen)
LMSP	Landelijk Medisch Spreekuur Partydrugs
LSD	d-lysergzuurdiethylamide (een sterk tripmiddel, meestal beschikbaar als “papertrip” [een kleurig postzegeltje van eetbaar papier met een laagje LSD])
MDMA	3,4-methyleendioxymethamfetamine (de werkzame stof in ecstasy)
MRI	Magnetic Resonance Imaging (kernspintomografie; een beeldvormende techniek die gebruik maakt van sterke magnetische velden; varianten zijn de structurele MRI [sMRI, waarmee de anatomie van de hersenen kan worden bekeken] en de functionele MRI [fMRI, waarin de activiteit van de hersenen zichtbaar wordt gemaakt])
NeXT	Netherlands XTC Toxicity onderzoek, een prospectief onderzoek naar de effecten van ecstasy op de hersenen
PET	positron emission tomography (een driedimensionale beeldvormende techniek die gebruik maakt van radioactief gelabelde stoffen [isotopen])
SPECT	single-photon emission computed tomography (een driedimensionale beeldvormende techniek die gebruik maakt van radioactief gelabelde stoffen [isotopen])

Samenvatting

- Recent was er ruime aandacht voor de acute gezondheidsverstoringen die kunnen optreden na ecstasygebruik. Er verschenen een literatuurreview en drie rapporten over (1) sterfgevallen na ecstasygebruik, (2) patiënten die medische hulp zochten na ecstasygebruik en over die gebeurtenis werden geïnterviewd en (3) dossiergegevens van medische diensten die patiënten hadden behandeld wegens acute medische problemen na ecstasygebruik.
- Voor de gevolgen van ecstasygebruik op langere termijn was echter weinig aandacht, ondanks dat al decennia bekend is dat het gebruik van ecstasy en hallucinogenen langdurige klachten kan geven van persisterende waarnemingsstoornis door hallucinogenen (HPPD) en het depersonalisatiesyndroom (DPS). De wetenschappelijke kennis hierover is nog beperkt, zowel over het vóórkomen, als over de oorzaken en de behandeling. Dit rapport is een verkennende studie naar deze langetermijn gevolgen van ecstasygebruik en bestaat uit een literatuuroverzicht en beschrijvingen van de patiëntenpopulatie van het Landelijk Medisch Spreekuur Partydrugs (LMSP) dat wordt gerund door Brijder Verslavingszorg en lange tijd in Nederland het enige punt was waar ecstasygebruikers met deze klachten terecht konden.

Het literatuuroverzicht (deel I van dit rapport) concludeert:

- Onderzoek bij ratten en apen laat zien dat ecstasy de zenuwen in de hersenen kan beschadigen. Bij mensen is minder duidelijk of ecstasy schade aan het brein veroorzaakt, maar verschillende beeldvormende (*neuroimaging*) studies bij *forse* ecstasygebruikers suggereren dat ecstasygebruik samenhangt met veranderingen in de hersenen die afwezig zijn bij niet-gebruikers. Ook zijn er aanwijzingen dat licht en matig ecstasygebruik mogelijk samenhangen met veranderingen in de hersenen, maar dit is minder duidelijk en er is een groot verschil in kwaliteit tussen studies die dit in kaart hebben gebracht.
- Verschillende hogere cognitieve functies (zoals geheugen en het uitvoeren van complexe taken) lijken langdurig te zijn aangetast bij ecstasygebruikers. Hoewel de meeste studies zijn uitgevoerd met een niet-optimale onderzoeksopzet (waarbij op hetzelfde moment zowel de mate van blootstelling als de gevolgen worden gemeten [cross-sectioneel]) bij matig tot forse gebruikers, toont ook een studie met een betere opzet (waarbij de studiepopulatie in de loop van de tijd wordt gevolgd [prospectief]) bij lichte gebruikers dat ecstasygebruik samenhangt met een vermindering van het geheugen. Meestal valt de afgenomen cognitieve functie nog wel binnen de normale range en daarom is het niet duidelijk wat de klinische betekenis van de bevindingen is. Ook is het onbekend of de cognitieve vermindering zich weer herstelt na het stoppen met ecstasygebruik.
- Gebruik van ecstasy zorgt voor een *acute* stijging van de cortisolspiegel (bekend als het "stresshormoon"). Twee cross-sectionele studies laten zien dat ecstasygebruik ook op *lange termijn* effect kan hebben op het cortisolniveau. Langdurige afwijkingen in de cortisolspiegel kunnen van invloed zijn op de psychische gezondheid. Of MDMA via effecten op de cortisolspiegel de kans vergroot op psychische gezondheidsklachten, is op dit moment onbekend wegens het ontbreken van studies die de ecstasygebruiker over een langere periode volgt.
- Ecstasygebruik is gerelateerd aan acute slaapproblemen die meestal een aantal dagen aanhouden. Er zijn aanwijzingen dat ecstasygebruik ook zorgt voor afwijkingen van het slaappatroon op de lange termijn. Echter, de meeste onderzoeken zijn uitgevoerd bij dieren en meer onderzoek bij mensen is nodig om hier duidelijkheid over te krijgen.
- De lang aanhoudende waarnemingsstoornis door hallucinogenen (Hallucinogen Persisting Perception Disorder - HPPD) is een psychiatrische aandoening die voor kan komen na drugsgebruik. Patiënten zien halo's, kleurenflitsen, verkeerde bewegingen van objecten, een "sneeuwbeeld" zoals bij een televisie die stoort, maar weten dat dit niet in werkelijkheid zo is. In de literatuur is weinig bekend over de mate waarin deze stoornis voorkomt. Er zijn aanwijzingen dat een deel van de ecstasygebruikers HPPD-symptomen ervaart en hier last van heeft. Er is echter ook een aanzienlijk deel ecstasygebruikers dat wel eens symptomen meemaakt die passen bij HPPD, zonder dat zij daar hinder van ondervinden.
- Er lijkt een relatie te bestaan tussen ecstasygebruik en het ontstaan van symptomen van depersonalisatie en derealisatie (een gevoel van vervreemding van zichzelf en de wereld, samengevat als het depersonalisatiesyndroom, DPS) op de lange termijn, maar er is weinig

onderzoek gedaan naar deze relatie. Een lastige bijkomstigheid is dat ook in de algemene bevolking depersonalisatie en derealisatie voorkomen zonder voorafgaand drugsgebruik.

- Depressie- en angstklachten worden vaak gezien bij matig tot forse ecstasygebruikers, en dat zou theoretisch gezien goed kunnen komen door het ecstasygebruik, omdat MDMA, de werkzame stof in ecstasy, de voorraden signaalstof serotonine in de hersenen uitput en serotonine effect heeft op stemming en emoties. Twee longitudinale studies tonen echter aan dat mensen met depressie- en angstklachten juist ecstasy gaan gebruiken. Misschien vergroot ecstasygebruik de kans op (nieuwe) depressie- en angstklachten bij mensen die al een kwetsbaarheid hebben voor depressie of angst. Hoe de relatie tussen ecstasygebruik en depressie en angst precies in elkaar steekt, is op dit moment niet duidelijk.
- Een kanttekening bij deze onderzoeken is dat de meeste zijn uitgevoerd in een tijd dat de MDMA-dosering in ecstasytabletten gemiddeld (veel) lager was dan nu en bovendien was de hoogte van de dosering in de door de studiedeelnemers gebruikte ecstasytabletten meestal onbekend.

Deel II is een dossieronderzoek van patiënten bij het LMSP die na gebruik van ecstasy langdurige klachten van HPPD of DPS hebben ontwikkeld.

- 126 dossiers werden hiervoor bekeken en daaruit werd alle beschikbare informatie gebruikt. Er is tijdens de anamnese uitgebreid gevraagd naar drugsgebruik, naar eerdere psychische klachten en naar mogelijk alternatieve oorzaken die de klachten ook zouden kunnen verklaren. Een nadeel van dossieronderzoek is echter dat de dossiers niet worden aangelegd voor wetenschappelijk onderzoek maar om de individuele patiënt te behandelen. Voor het onderzoek interessante variabelen zijn daarom vaak niet volledig. Een andere beperking is dat bij het LMSP zelf-gerapporteerde symptomen van HPPD en DPS werden geregistreerd, en geen officiële psychiatrische diagnoses zijn gesteld.
- De helft van de patiënten was 24 jaar of jonger en driekwart was man. De helft had al een jaar of langer klachten.
- Er waren zowel patiënten die maar enkele keren in hun leven ecstasy hadden gebruikt als patiënten die over een lange periode fors hadden gebruikt. Het aantal ecstasypillen dat zij totaal in het leven hadden geslikt varieerde van 1 tot 1000 en er zat ook grote variatie in het aantal pillen per keer. Hoeveel MDMA in de pillen zat wisten de meeste patiënten niet.
- Afgezien van ecstasy, gebruikten de meeste patiënten ook andere middelen. Voor zover er gegevens over waren, leek het gebruik van alcohol en cannabis in deze groep fors. Ook had de meerderheid stimulerende middelen (cocaïne, amfetamine) gebruikt. Van een kleine derde was bekend dat zij wel eens paddo's hadden gebruikt, en een paar hadden enige ervaring met tripmiddelen als LSD en 2C-B.
- 80% van de 116 patiënten bij wie het dossier gegevens vermeldde over de aan- of afwezigheid van symptomen van HPPD had minimaal één HPPD symptoom. De meest gemelde symptomen waren sneeuwbeelden, meer dan gebruikelijke last van "floaters", storende deeltjes in het oogglasvocht, tintelingen in het hoofd of gevoelens van een "droog" brein. Ook hadden patiënten last van duizelingen, nabeelden, lichtflitsen of een storende toon in hun oren.
- 68% van de 119 patiënten bij wie het dossier gegevens vermeldde over de aan- of afwezigheid van symptomen van depersonalisatie of derealisatie had minimaal één symptoom dat bij deze fenomenen past. De helft van de patiënten had een mengbeeld van zowel depersonalisatie als derealisatie en er was ook veel overlap tussen HPPD en DPS.
- Driekwart van de 117 patiënten met gegevens over de aan- of afwezigheid van angst en paniek had hier last van. Depressieve klachten werden beschreven bij bijna de helft van de 108 patiënten met beschikbare gegevens. Angst- en paniekklachten komen daarmee veel vaker voor in deze patiëntenpopulatie dan in de algemene bevolking.
- Meer dan de helft van de 104 patiënten met informatie over cognitief functioneren rapporteerde concentratieproblemen en iets minder dan de helft geheugenklachten. Meer dan de helft had vermoeidheidsklachten en dat kwam bij bijna 4 op de 10 (ook) door slaapproblemen.
- Van 97 patiënten waren gegevens over psychiatrische klachten opgenomen in de dossiers en bij 44 was sprake van (zelf-gerapporteerde) psychiatrische klachten in de voorgeschiedenis. Er is kans dat hier sprake is van onderrapportage, omdat deze gegevens niet standaard zijn uitgevraagd. Patiënten waren vooral bekend met AD(H)D, stemmingsstoornissen (depressie of angst), of een verslaving. Daarnaast was in een aantal gevallen sprake van controlerende, dwangmatige, sociaal angstige of hypochondrische karaktertrekken.

- Bij sommige patiënten is sprake geweest van een *bad trip* tijdens gebruik van ecstasy, cannabis of andere drugs met hallucinogene eigenschappen. Op grond van gelijkenis van de *bad trip* en latere lang aanhoudende klachten bij een aantal patiënten en het (korte) tijdsverloop tussen het gebruik van (meestal) ecstasy en de start van de klachten, lijkt het aannemelijk dat het gebruik van ecstasy, in combinatie met andere middelen, de oorzaak is geweest voor het ontstaan van de klachten of verergeren van bestaande klachten. Een oorzakelijke relatie kan op grond van dit onderzoek echter niet worden bewezen.
- De aanwezigheid van al bestaande psychische klachten en karaktertrekken die gevoeligheid voor HPPD en DPS symptomen kunnen vergroten, doet vermoeden dat er bij deze patiënten sprake is van een gevoeligheid of kwetsbaarheid voor het ontwikkelen van chronische, negatieve effecten bij het gebruik van ecstasy (zeker in combinatie met andere middelen).

In deel III zijn 16 patiënten met symptomen van HPPD of DPS na ecstasygebruik geïnterviewd om een uitgebreider beeld te krijgen van hun achtergrond en de klachten.

- Deze 16 geïnterviewden waren qua leeftijd (de helft 28 jaar of jonger) en geslacht (driekwart man) representatief voor de patiënten uit het dossieronderzoek. Ze waren hoog opgeleid.
- In hun voorgeschiedenis was bij 11 van de 16 deelnemers al sprake van psychische of neurologische klachten (migraine, depressieve klachten, ADHD, obsessief-compulsieve stoornis).
- Er waren zowel respondenten die fors ecstasy gebruikten (ieder weekend) als respondenten die zelden (< 1 keer per jaar) namen. Het gebruik van andere drugs lag hoog: 15 gebruikten ook cannabis, 10 cocaïne, 7 amfetamine en 10 hadden ooit hallucinogenen genomen.
- Erop terugkijkend, waren de respondenten die frequent ecstasy namen het er unaniem over eens dat hun gebruik van ecstasy vlak voor het ontstaan van de klachten hoger was dan zij gewend waren.
- De helft van de respondenten had al voor zijn 20^{e} klachten gekregen en bij de helft bestonden deze klachten al 6 jaar of langer. Ze hadden voor de klachten vaak al verschillende zorgverleners geconsulteerd, maar deze konden de klachten over het algemeen niet duiden.
- De HPPD en DPS klachten kwamen vaak in combinatie voor; driekwart van de geïnterviewden had ook symptomen van angst, paniek of depressie en op het hoogtepunt van de klachten hadden 14 van de 16 concentratie- of geheugenproblemen.
- De klachten waren zeer hinderlijk en hadden een grote impact op het leven. Driekwart kreeg problemen met studie of werk, de helft vermeed het sociale leven.
- De klachten waren bij sommige respondenten plotseling begonnen, maar bij anderen was er een sluipend begin dat dagen tot weken duurde. Voorafgaand aan de klachten was bij de meesten sprake van intensief drugsgebruik, niet alleen van ecstasy maar van verschillende middelen, maar ook noemden zij slaaptekort, stress en het doormaken van een *bad trip* als factoren die bijgedragen zouden kunnen hebben.
- In het beloop doorliepen de respondenten achtereenvolgens de stadia paniek, behandeling (gericht op het leren leven met de klachten) en aanvaarding. De klachten verminderden als ze ermee leerden omgaan en 'goed voor zichzelf gingen zorgen' (sporten, gezond eten, rust en regelmaat, zon, afleiding en een goede relatie). Alle geïnterviewden waren gestopt met het gebruik van ecstasy en de helft wilde nooit meer drugs gebruiken.
- Een combinatie van psychotherapie en medicatie werd als meest effectief ervaren, al leverde de medicamenteuze behandeling volgens de geïnterviewden vaak maar weinig op.
- De respondenten hadden graag van tevoren geweten dat het gebruik van ecstasy en andere drugs ook dit soort langdurige klachten kon geven. Een heldere preventieboodschap die ook de lange termijn risico's van ecstasygebruik belicht, lijkt daarom zinvol.

In het laatste hoofdstuk (reflectie en conclusies) worden de drie deelstudies in samenhang besproken en zijn aanbevelingen geformuleerd.

- Op grond van de resultaten uit dit rapport, waarin zowel de kennis uit de wetenschappelijke literatuur als ervaringen uit de praktijk worden beschreven, lijkt het aannemelijk dat ecstasy schadelijke effecten heeft op de hersenen (neurotoxisch), die ook langer kunnen aanhouden. Er zijn aanwijzingen dat ecstasy onder andere geheugen, slaap, stemming en waarneming negatief kan beïnvloeden. Of de schade blijvend is, kan niet met zekerheid worden vastgesteld. Wel hebben sommige patiënten tientallen jaren last van deze verstoringen, terwijl bij anderen de klachten na enige tijd verdwijnen.

- Hoe vaak symptomen van HPPD, DPS en de andere klachten na ecstasygebruik voorkomen, is niet bekend. Uit verschillende bronnen is duidelijk dat gebruikers van partydrugs, waaronder ecstasy, wel vaak verschijnselen ervaren die passen bij HPPD en DPS, zonder dat ze daar ernstige hinder van ondervinden. Dat er maar weinig patiënten zijn die zich voor hulp bij het LMSP melden, kan zowel betekenen dat HPPD en DPS relatief zeldzaam zijn, als dat deze patiënten slechts het topje van de ijsberg zijn en HPPD en DPS weinig worden herkend of gediagnosticeerd.
- Waarom sommige ecstasygebruikers wel symptomen van HPPD of DPS ontwikkelen en de meeste gebruikers niet, is nog niet ontrafeld. Er lijkt een link te zijn met gebruik van ecstasy, maar ook met andere drugs en vooral gecombineerd gebruik van middelen. Opvallend is dat sommige patiënten maar sporadisch ecstasy hebben gebruikt, terwijl anderen na een jarenlange forse blootstelling klachten ontwikkelden. In de periode voor het begin van de klachten lijkt wel sprake van een intensivering van het drugsgebruik. Ook zeggen patiënten achteraf dat zij in die periode extra moe zijn geweest, stress hadden, en onvoldoende op hun gezondheid hebben gelet. Daarnaast lijkt een psychische kwetsbaarheid in een substantieel deel van de gevallen mee te spelen. In de voorgeschiedenis van deze patiënten komen vaker dan in de algemene bevolking (zelf-gerapporteerde) stemmingsstoornissen, ADHD, verslaving en persoonlijkheidskenmerken voor die passen bij een verhoogde gevoeligheid voor de klachten van HPPD en DPS. Of ook neurologische kwetsbaarheid (migraine, epilepsie) bijdraagt, is niet duidelijk.
- In het natuurlijk beloop van HPPD en DPS lijken verschillende stadia elkaar op te volgen, van paniek, via leren leven met de beperkingen, tot aanvaarding. De klachten kunnen jaren aanhouden en verdwijnen vaak niet, maar komen meer op de achtergrond terecht. Welke behandelmethodes (gedragsmatig of medicamenteus) het herstel bevorderen lijkt nu nog vooral een kwestie van *trial and error*.
- Tenslotte is in dit rapport de beperkte kennis over HPPD en DPS onder zowel drugsgebruikers zelf als hulpverleners in de verslavingszorg, GGZ en andere relevante velden binnen de gezondheidszorg aangestipt. Patiënten lopen vaak jaren rond met onbegrepen klachten voordat zij herkenning vinden bij het LMSP.

Aanbevolen wordt de kennis over HPPD en DPS aan (party)drugsgebruikers te vergroten via voorlichting. Het gebruik van ervaringsverhalen zou de geloofwaardigheid van de boodschap kunnen verhogen. Er moet specifiek aandacht zijn voor groepen die vermoedelijk een verhoogde kwetsbaarheid op het ontwikkelen van deze syndromen hebben, met name mensen met een bestaande psychische of neurologische aandoening of met een familiaire kwetsbaarheid daarvoor. Met deskundigheidsbevordering kan de bekendheid met HPPD en DPS in de medische sector worden vergroot, om te beginnen onder verslavingszorgprofessionals. In tweede instantie kan dan in kaart worden gebracht hoe vaak HPPD en DPS in Nederland voorkomen en kan onderzoek gedaan worden naar het beloop en naar behandelmethoden (psychologisch en medicamenteus).

In de bijlage van dit rapport is een al eerder verschenen artikel opgenomen over de patiënten van het LMSP met klachten van DPS of HPPD, ongeacht de drugs die zij gebruikten. Het artikel is onafhankelijk van de huidige studie geschreven en werd in 2016 gepubliceerd in Tijdschrift Verslaving (nummer 12; blz 172-184). In het artikel worden onder meer de werkwijze van het LMSP en de officiële diagnostische criteria en symptomen van HPPD en DPS besproken.

Inleiding

Dertig jaar geleden werd ecstasy (3,4-methyleendioxymethamfetamine [MDMA]) voor het eerst gebruikt als recreatieve drug. Al snel werd het middel populair in verschillende Westerse landen, waaronder Nederland. Uit de Amsterdamse monitor Antenne blijkt dat eind jaren negentig het gebruik van ecstasy onder het uitgaanspubliek historisch hoog was: in 1997 had 40% van de clubbezoekers de afgelopen maand ecstasy gebruikt. In 2003 en 2008 was dit percentage gedaald naar 20%. Bij de laatste meting in deze populatie (Antenne 2013) was het percentage ecstasygebruikers dat in de maand voorafgaand aan het onderzoek had gebruikt weer gestegen naar meer dan 40% onder clubbers en naar bijna 70% onder partybezoekers (Nabben et al., 2014). De hoeveelheid ecstasy die tijdens het uitgaan gebruikt werd, was tot 2008 redelijk constant: de meeste gebruikers namen één of twee pillen (gemiddeld 1,6 pillen). In 2013 was dit licht gedaald naar gemiddeld 1,3 pillen. Echter, in 2008 was de gemiddelde hoeveelheid MDMA per ecstasypil 87 mg en die hoeveelheid was in 2013 gestegen naar gemiddeld 148 mg per pil. Dat betekent dat een gebruiker in 2008 met 1,6 pillen gemiddeld 134 mg MDMA tot zich nam, terwijl een gebruiker in 2013 met 1,3 pillen gemiddeld 192 mg MDMA binnen kreeg (Wouters, et al., 2013).

Hoewel het aantal ecstasygebruikers aanzienlijk lager is onder mensen in de algemene bevolking dan onder clubbers en partybezoekers, laat recent onderzoek in de algemene Nederlandse bevolking zien dat, na cannabis, ecstasy de meest populaire illegale drug is (van Laar et al., 2016). Ongeveer 930.000 Nederlanders tussen 18 en 64 jaar (7,0%) hebben naar schatting *ooit in hun leven* ecstasy gebruikt (van Laar et al., 2016). In *het afgelopen jaar* waren dat er ongeveer 380.000 (2,8%). Ecstasy wordt vooral gebruikt door jongeren en is populair vanwege de entactogene en stimulerende werking (Bogt & Engels, 2005).

Het Drugs Informatie en Monitoring Systeem (DIMS) signaleert sinds een aantal jaren een forse toename in de gemiddelde hoeveelheid MDMA in ecstasypillen (van Laar et al., 2015). Deze toename gaat gelijk op met een stijging van het aandeel en de ernst van acute gezondheidsincidenten na ecstasygebruik, gerapporteerd door de Monitor Drugs Incidenten (MDI) (Wijers, et al., 2016a). Acute gezondheidsincidenten variëren van hoofdpijn, paniek of angst tot hyperthermie, hyponatriëmie, insulten, multi-orgaan falen, intracraniële bloedingen en coma (Green, et al., 2004; Parrott et al., 2008; Milroy, 1999; Turrillazzi et al., 2010; Niesink et al., 2016). Soms loopt dit fataal af (Verschraagen et al., 2007; Vreeker et al., 2017) Naar aanleiding van deze signalen schreven wij vier rapporten over acute effecten van ecstasygebruik:

1. Niesink zette de acute gezondheidsrisico's van MDMA op een rij op basis van literatuuronderzoek om de feiten en fabels die over ecstasy de ronde doen van elkaar te onderscheiden (Niesink et al., 2016);
2. Wijers gaf een overzicht van de klinische verschijnselen van 631 patiënten met een ernstige ecstasy-intoxicatie die tussen 2009 en 2015 werden gerapporteerd bij de MDI (Wijers et al., 2016b). De bevindingen werden in een aparte factsheet samengevat (Croes et al., 2016);
3. Vreeker voerde een verkenning uit naar de achtergronden van ecstasygebruikers die medische hulp zochten vanwege een acute gezondheidsverstoring na gebruik van ecstasy (Vreeker et al., 2017a);
4. Vreeker deed ook een dossieronderzoek naar de MDMA-gerelateerde sterfgevallen die bij het Nederlands Forensisch Instituut werden onderzocht (Vreeker et al., 2017b).

Afgezien van acute klachten, wordt door sommige ecstasygebruikers gerapporteerd dat zij klachten ontwikkelen die, zelfs na eenmalig of weinig frequent ecstasygebruik, lang aanhouden en soms maanden tot jaren na staken van het ecstasygebruik aanwezig blijven. Vanwege levendige discussies op drugsfora over deze onbegrepen klachten na gebruik van ecstasy en andere (party)drugs, werd in 2008 het Landelijk Medisch Spreekuur Partydrugs (LMSP) opgericht door Brijder Verslavingszorg. Dit rapport is een verkenning van de patiëntenpopulatie van het LMSP en de klachten waar patiënten na ecstasygebruik zich mee presenteren. Vaak passen deze klachten bij de syndromen 'persisterende waarnemingsstoornis door hallucinogenen', afgekort als HPPD (naar het Engelse 'hallucinogen persisting perception disorder'), en depersonalisatie-derealisatiestoornis (DPS).

- Bij HPPD hebben patiënten vaak last van gestoorde waarnemingen, zoals sneeuwbeelden of 'oogruis' (*visual snow*), halo's of nabeelden, of ondervinden meer last dan normaal van 'floaters' (in medische terminologie 'mouches volantes'). Een lichamelijke aandoening of psychische stoornis kan de verschijnselen niet verklaren, terwijl de klachten dermate ernstig zijn dat zij het dagelijks leven belemmeren en serieus lijden veroorzaken. Ecstasy, dat naast opwekkende ook hallucinogene effecten kan hebben, is een van de middelen die in verband worden gebracht met het ontwikkelen van HPPD.
- Bij DPS hebben patiënten voortdurend of telkens opnieuw een gevoel van depersonalisatie (gevoel van onwerkelijkheid of vervreemding over iemands eigen gedachten, gevoelens, gewaarwordingen, lichaam; het gevoel zichzelf van een afstandje te bekijken) en/of derealisatie (gevoel van onwerkelijkheid of vervreemding over de omgeving; het gevoel dat mensen of voorwerpen onecht zijn, wazig, als in een droom, levenloos of vervormd), terwijl de patiënt zich blijft realiseren dat deze gevoelens in werkelijkheid niet kloppen.

De literatuur naar HPPD en DPS door ecstasygebruik is beperkt.

De afgelopen decennia werden wel al diverse studies uitgevoerd naar (andere) langetermijneffecten van ecstasy op de hersenen (van proefdieren en mensen) en functies die hiermee samenhangen. Onderzoek bij ratten en apen laat zien dat MDMA een schadelijke werking heeft op de hersenen. Bij mensen is minder goed bekend of MDMA de hersenen op de lange termijn beïnvloedt, mede omdat het brein van levende mensen niet rechtstreeks bestudeerd kan worden. Daarom worden vaak indirecte maten bestudeerd, zoals veranderingen in cognitieve functies. Voor veel studies geldt als beperking dat de dosis-respons relatie lastig te bepalen is, omdat de studies wel informatie hebben over het aantal gebruikte pillen, maar niet over de hoeveelheid MDMA die daarin zat. Het is wel duidelijk dat het merendeel werd uitgevoerd in een tijd dat MDMA-doseringen in ecstasytabletten gemiddeld een stuk lager waren dan nu, waardoor neurotoxische effecten mogelijk minder zichtbaar waren.

Dit onderzoek

Dit verkennende onderzoek bundelt kennis uit de wetenschappelijke literatuur en ervaringskennis van patiënten over langdurige klachten na ecstasygebruik en bestaat uit drie deelstudies:

Deel I is een literatuurstudie en geeft een overzicht van de langetermijneffecten van licht, matig en fors ecstasygebruik. Omdat het direct meten van schade aan de hersenen door blootstelling aan ecstasy in humaan onderzoek vrijwel niet mogelijk is (idealiter zouden dan hersenbiopten genomen worden bij een groep jongeren die op een gecontroleerde wijze MDMA toegediend hebben gekregen), zijn er vaak hooguit vermoedens van neurotoxiciteit. Indirecte bewijzen kunnen worden verkregen met beeldvormend onderzoek of bij veranderingen in cognitieve functies (geheugen, uitvoerende taken). Ook wordt in dit hoofdstuk de relatie besproken tussen ecstasy/MDMA en psychische klachten, het stresshormoon cortisol, slaap, HPPD en DPS. Wie dit technische hoofdstuk met jargon wil overslaan, kan de samenvatting lezen aan het begin van dit rapport.

Deel II is een dossieranalyse van 126 patiënten met symptomen van HPPD en/of DPS, die tussen 2008 en 2016 vanwege lang aanhoudende klachten *na ecstasygebruik* contact hebben gezocht met het LMSP. In de meeste gevallen is bij de patiënten een standaardanamnese afgenomen met algemene medische vragen, een uitgebreide anamnese naar het middelengebruik en specifieke vragen naar klachten van HPPD en DPS. De dossiers waren in wisselende mate compleet en de informatie is lang niet altijd standaard geregistreerd. Het is zeer waarschijnlijk dat in het geschetste beeld daarom sprake is van onderrapportage. Een andere beperking is dat *symptomen* van HPPD en DPS zijn geregistreerd, maar geen DSM 5[1] *diagnoses* zijn gesteld. Een substantieel deel van de patiënten gebruikt(e) ook andere drugs en dat bemoeilijkt conclusies over de relatie tussen het ecstasygebruik en het ontstaan van de HPPD en DPS-symptomen. Dit deel beoogt een algemene beschrijving te geven van de patiënten die HPPD en DPS-symptomen ontwikkelden en dit relateerden aan het gebruik van ecstasy.

[1] DSM 5 is de vijfde editie van de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, de standaard in de psychiatrische diagnostiek.

Deel III is een verdieping van deel II en beschrijft de achtergrondkenmerken van enkele patiënten met aanhoudende klachten na ecstasygebruik, die onder behandeling zijn (geweest) bij het LMSP. De informatie is afkomstig uit 16 kwalitatieve, semigestructureerde interviews van ongeveer een half uur. Daarin is gevraagd naar drugsgebruik, de (mogelijke) relatie met de langdurige klachten, al bestaande kwetsbaarheden zoals eerdere psychische problemen of een familiaire geschiedenis van migraine, epilepsie of psychische problematiek. Ten slotte werden de impact van de klachten op het dagelijks leven en het beloop uitgevraagd.

De commissie Trimbos Ethische Toetsing (TET) oordeelde dat het onderzoek voldeed aan de normen voor ethisch verantwoord onderzoek en concludeerde dat de studie niet onder de Wet op Medisch-wetenschappelijk Onderzoek (WMO) valt.

In de bijlage is een overzichtsartikel opgenomen dat in 2016 verscheen in Tijdschrift Verslaving, waarin de bestaande kennis wordt samengevat over HPPD en DPS. Het artikel is gebaseerd op de kennis uit de wetenschappelijke literatuur en ervaringen opgedaan tijdens de spreekuren van het LMSP. Hoewel ecstasy de meest frequente trigger is in het ontstaan van de symptomen, blijken ook andere hallucinogenen deze langdurige klachten te kunnen veroorzaken (paddo's, truffels, cannabis en LSD). Dit artikel schetst daarmee het bredere beeld van HPPD en DPS. Ook is hier de DSM 5 definitie van HPPD en DPS te vinden en wordt de werkwijze van het LMSP uitgebreid toegelicht, waaronder de anamnese, differentiaal diagnose (uitsluiten van lichamelijke oorzaken en psychiatrische stoornissen die de verschijnselen zouden kunnen verklaren) en de toegepaste medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandeling. Onder de niet-medicamenteuze behandelopties vallen psycho-educatie (acceptatie, leefregels), cognitieve gedragstherapie (gericht op het minder focussen op de klachten), EMDR[2] en hypnose (herbeleving van een traumatische drugservaring in therapeutische setting), psychodynamische therapie, meditatie of mindfulness, en acceptance and commitment training (ACT).

[2] EMDR staat voor *Eye Movement Desensitization and Reprocessing*, een behandeling voor mensen die last blijven houden van een ingrijpende ervaring.

DEEL I: LITERATUUROVERZICHT

1. Neurotoxiciteit van MDMA

Studies bij zowel proefdieren als mensen tonen aan dat toediening van MDMA acuut de serotonerge zenuwcellen in de hersenen, die de neurotransmitter serotonine[3] afgeven, beïnvloedt. In mindere mate beïnvloedt MDMA ook dopamine en noradrenaline (Liechti & Vollenweider, 2001).

1.1 Onderzoek bij dieren

In proefdieronderzoek is veelvuldig aangetoond dat MDMA op de langere termijn neurotoxische effecten heeft op de serotonerge zenuwcellen[4] (Ricaurte et al., 1988; Puerta, et al., 2009; Parrott, 2013; Green et al, 2003). Deze langetermijneffecten omvatten veranderingen in de (bio)chemie en morfologie van de hersenen:

- afname van de hoeveelheid serotonine (5-hydroxytryptamine [5-HT]) (Aguirr, et al., 1995).
- afname van de activiteit van het enzym tryptofaanhydroxylase dat 5-hydroxytryptofaan (voorloper van serotonine) vormt uit tryptofaan (Stone, et al., 1989).
- lagere dichtheid van de presynaptische serotoninetransporter (SERT) (Scheffel et al., 1998) die ervoor zorgt dat serotonine vanuit de synaptische spleet weer terug gaat naar het presynaptisch neuron.
- afname van het aantal serotonerge axonuiteinden (Puerta, e al., 2009). Deze afname betreft met name de verre, fijne axonen van serotonerge zenuwcellen en wordt vooral gezien in de neocortex, corpus striatum, thalamus en hippocampus (hersengebieden die betrokken zijn bij de regulatie van emoties en cognities) (Hatzidimitriou, et al., 1999; Ricaurte, et al., 1992; Fischer et al., 1995).

1.2 Onderzoek bij mensen

Naar aanleiding van bevindingen bij dieren is de neurotoxiciteit van MDMA in de humane hersenen veelvuldig en op verschillende wijzen onderzocht. Meestal is in deze studies gebruik gemaakt van cross-sectionele[5] vergelijkingen tussen ecstasygebruikers en niet-gebruikers of tussen lichte en forse gebruikers. Soms zijn longitudinale studies met een voor- en nameting uitgevoerd. Sommige van deze studies laten zien dat MDMA schadelijk zou kunnen zijn bij mensen, bijvoorbeeld omdat de hoeveelheid 5-hydroxyindolazijnzuur (een metaboliet van serotonine) lager zou zijn in het hersenvocht van MDMA-gebruikers ten opzichte van niet-gebruikers (Ricaurte, et al., 1990; McCann, et al., 1994; McCann & Mertl, 1999; Bolla, et al., 1998). Ook is met neuroimaging technieken, zoals positron emission tomography (PET) of single-photon emission computed tomography (SPECT), een lagere dichtheid en een afgenomen functie van de serotonine-transporter gevonden bij MDMA-gebruikers vergeleken met mensen die niet gebruiken (McCann, et al., 1998; Semple, et al., 1999). Met name frequent ecstasygebruik lijkt in dat opzicht een neurotoxische werking te hebben:

- Een cross-sectioneel PET onderzoek bij 24 jonge drugsgebruikers (waaronder 14 drugsgebruikers die de voorkeur aan ecstasy boven hallucinogenen gaven en gemiddeld 236 keer en gemiddeld 1296 tabletten ecstasy in hun leven hadden gebruikt) en 21 jongeren die geen drugs gebruikten laat zien dat een hogere frequentie van ecstasygebruik gecorreleerd is met een lagere serotonine-transporter dichtheid in de hersenen (Erritzoe et al., 2011). Daarnaast werd gevonden dat serotonineveranderingen specifiek leken samen te hangen met ecstasygebruik en niet met andere drugs die werken op het serotonerge systeem, zoals LSD. De lagere serotonine-transporter dichtheid bleek vrijwel geheel reversibel binnen een periode van

[3] Serotonine heeft onder andere invloed heeft op geheugen, stemming, slaap en emotie.
[4] Toediening van MDMA veroorzaakt acuut een tijdelijk verhoogde vrijgave van serotonine in de synaptische spleet en blokkeert de heropname en de aanmaak van serotonine. Serotoninevoorraden in neuronen raken uitgeput en de concentratie in de synaptische spleet neemt toe. Dit effect begint snel (meestal binnen 30 minuten) en verdwijnt geleidelijk na 3 tot 6 uur.
[5] Een cross-sectioneel onderzoek is een onderzoek waarbij de meting op 1 moment plaatsvindt. Een longitudinale studie is een studie waarbij de metingen op meerdere momenten plaatsvinden. Een vorm hiervan is prospectief onderzoek, waarbij de onderzochte groep vooruit in de tijd wordt gevolgd en gegevens worden verzameld gedurende de volgperiodes.

ongeveer 200 dagen na het laatste gebruik van ecstasy, een bevinding die overeenkomt met eerdere bevindingen in PET onderzoek (Buchert et al., 2003).
- Een cross-sectioneel SPECT onderzoek bij matig tot forse ecstasygebruikers (gemiddeld 322 tabletten ooit gebruikt [range 15-2000 tabletten]) laat zien dat een hoge cumulatieve dosering ecstasy een toxisch effect heeft op de serotonerge zenuwuiteinden in de thalamus, een hersengebied verantwoordelijk voor de selectie van prikkels die doorgegeven moeten worden aan verschillende delen van de hersenschors (de Win et al., 2008). In dit onderzoek werd niet gekeken naar eventueel herstel na het stoppen van ecstasygebruik.

Of licht tot matig ecstasygebruik neurotoxisch is, werd minder vaak onderzocht en de resultaten zijn niet eenduidig:
- In een recente systematische review van 19 studies die de hersenen van matige ecstasygebruikers (<50 episodes van ecstasygebruik of gemiddeld <100 ecstasytabletten ooit gebruikt) bestudeerden door middel van structurele Magnetic Resonance Imaging (sMRI), functionele Magnetic Resonance Imaging (fMRI) en/of neurochemische studies (Mueller et al., 2016) wordt geconcludeerd dat er weinig bewijs is dat matig ecstasygebruik leidt tot structurele en/of functionele veranderingen in het brein. Deze conclusie werd gebaseerd op het feit dat sommige studies geen significante effecten van ecstasy op het brein vonden en dat bevindingen in specifieke gebieden niet gerepliceerd konden worden. Echter, de auteurs geven aan dat het ontbreken van duidelijke resultaten mogelijk het gevolg is van de grote heterogeniteit tussen studiemethodes: de groepsgroottes, dosering van ecstasytabletten, polydrugsgebruik en kwaliteit van onderzoek verschilden tussen de studies.
- De Netherlands XTC Toxicity (NeXT)-studie bestudeerde begin deze eeuw het effect van ecstasy in een prospectieve[3] studie (de Win et al., 2007; de Win et al., 2008), waarbij 188 Nederlandse jongeren met een verhoogd risico op toekomstig gebruik van ecstasy gevolgd werden. Tijdens de eerste meting had geen van de deelnemers ecstasy gebruikt. Na 17 maanden hadden 59 jongeren ecstasy gebruikt (gemiddelde 6,0 tabletten, mediaan 2,0 tabletten) en deze groep werd vergeleken met 56 gematchte controles die geen ecstasy hadden gebruikt. Bij ecstasygebruikers werden in verschillende hersengebieden mogelijke tekenen van schade aan de zenuwuiteinden en vasoconstrictie gevonden ten opzichte van niet-gebruikers, met name in de basale ganglia en thalamus, hersengebieden die een rol spelen bij beweging, selectie en doorgeven van prikkels, bewustzijn en cognitieve processen (de Win et al., 2007; de Win et al., 2008). Hoewel de auteurs geen sterke aanwijzingen vonden voor schade aan de zenuwuiteinden of voor een veranderde hersenactiviteit, concluderen zij dat deze resultaten er wel op duiden dat ecstasygebruik zelfs in lage doseringen invloed heeft op de doorbloeding in de hersenen en witte stof ontwikkeling en mogelijk axonale schade kan veroorzaken in bepaalde hersengebieden. Het is echter niet duidelijk of deze effecten blijvend zijn (de Win et al., 2007; de Win et al., 2008). De NeXt-studie is de enige prospectieve studie naar ecstasy, waarbij mensen tijdens de baselinemeting nog nooit ecstasy hebben gebruikt.

1.3 Conclusies over ecstasygebruik en neurotoxiciteit
- Er zijn aanwijzingen dat fors ecstasygebruik voor langere tijd de serotonine huishouding negatief beïnvloedt. De afwijkingen zouden mogelijk na een half jaar geen gebruik van ecstasy weer kunnen herstellen.
- Of matig en licht ecstasygebruik ook neurotoxisch is, is minder duidelijk. Er zijn wel aanwijzingen voor afwijkingen aan de witte stof in enkele hersengebieden.

2. Cognitieve functies

Een andere manier waarop effecten van MDMA op de hersenen in kaart gebracht kunnen worden is het meten van cognitieve functies. 'Cognitief functioneren' is de verzameling van alle mentale capaciteiten die samenhangen met kennis en denkprocessen zoals aandacht, werkgeheugen, retrospectief geheugen, prospectief geheugen, executief functioneren, redeneren, problemen oplossen en beslissingen maken. Een aantal studies toont aan dat ecstasygebruik (mogelijk) samenhangt met langdurig verminderde (hogere) cognitieve functies, met name geheugen en

executieve functies. Effecten zijn ook bij matige gebruikers gevonden. De meeste studies hebben een cross-sectioneel design, maar enkele studies hebben cognitieve functies prospectief gemeten.

Hieronder worden verschillende van deze studies toegelicht. De belangrijkste conclusies zijn dat meer basale cognitieve vaardigheden, zoals simpele reactietijd, visuele aandacht en vigilantie (waakzaamheid of alertheid), niet samen lijken te hangen met ecstasygebruik (Parrott, 2013; Parrott, et al., 1998; Back-Madruga et al., 2003). Echter, ecstasygebruikers lijken wel een verminderde functie van basale cognitieve vaardigheden te hebben wanneer de lading van informatieverwerking hoog is, er meerdere taken tegelijk verricht moeten worden of wanneer de taak complexer is (McCann, et al., 1999; Murphy, et al., 2009; Fisk, et al., 2005).

2.1 Retrospectief geheugen

Verminderde functie van het retrospectief geheugen, het herinneren en ophalen van gebeurtenissen uit het verleden, is veelvuldig gerapporteerd bij abstinente ecstasygebruikers zowel kort na gebruik, als langere tijd na gebruik (Curran & Travill, 1997; Parrott & Lasky, 1998; Morgan, et al., 2002; Gouzoulis-Mayfrank & Daumann, 2006). Deze relatie is niet alleen gevonden bij chronisch forse ecstasygebruikers (Verkes et al., 2001; Krystal et al., 1992), maar ook bij voormalig forse en matige ecstasygebruikers (Morgan, et al., 2002; Reneman et al., 2006; Taurah, et al., 2014), huidig matige ecstasygebruikers (Verkes et al., 2001; Taurah, et al., 2014) en nieuwe ecstasygebruikers (Parrott & Lasky, 1998). Een meta-analyse van 26 studies naar de effecten van recreatief gebruik van ecstasy vond dat het negatieve effect van ecstasygebruik het grootst was op verbaal geheugen en het kleinst, maar wel aanwezig, op visueel geheugen (Laws & Kokkalis, 2007).

Omdat de meeste ecstasygebruikers polydrugsgebruikers zijn, onderzocht Morgan (1999) of verminderd geheugen specifiek gerelateerd was aan ecstasygebruik of aan gebruik van verschillende drugs. Abstinente polydrugsgebruikers die meer dan 20 ecstasypillen in hun leven hadden gebruikt hadden lagere scores op een retrospectieve geheugentaak vergeleken met polydrugsgebruikers die nooit ecstasy hadden gebruikt en mensen die geen drugs gebruikten. Hoewel ander onderzoek juist suggereert dat niet zozeer ecstasygebruik, maar polydrugsgebruik en met name cannabisgebruik, samenhangt met een verminderde geheugenfunctie (Hanson & Luciana, 2010), worden de bevindingen van Morgan bevestigd door een uitgebreide review en een meta-analyse, welke beschrijven dat ecstasygebruikers significant lager scoren op verschillende geheugentaken dan polydrugsgebruikers en niet-gebruikers (Rogers et al., 2009; Nulsen, et al., 2010).

Bolla et al., (1998) onderzochten of een dosis-respons relatie bestaat tussen MDMA en verminderd retrospectief geheugen. Ze vonden dat een hoger gebruik van MDMA in milligrammen per maand correleerde met lagere scores op maten voor verbaal geheugen en visueel geheugen. Deze gegevens worden ondersteund door andere studies die slechtere scores op een geheugentaak laten zien bij forse ecstasygebruikers vergeleken met matige ecstasygebruikers (Verkes et al., 2001; Reneman et al., 2006). Echter, er zijn ook studies die geen bewijs vinden voor een dosis-respons relatie tussen MDMA en geheugen (Rogers et al., 2009).
De meeste studies hebben geheugen gemeten in een cross-sectionele opzet, maar enkele studies hebben prospectief bestudeerd of MDMA samenhangt met geheugenproblemen:

- Zakzanis en Young (2001) onderzochten cognitieve functies van 15 ecstasygebruikers op basis van een retrospectieve geheugentaak en een taak die woordenschat en ruimtelijk inzicht in kaart brengt. Deze retrospectieve geheugentaak bestond uit verschillende onderdelen die betrekking hadden op het geheugen van alledaagse dingen; zoals het onthouden van namen bij gezichten en het onthouden van een verhaal. Beide taken werden op baseline en een jaar later afgenomen. Op baseline hadden de participanten op gemiddeld 19 gelegenheden ecstasy gebruikt en bij de tweede meting was dit aantal gestegen naar 55 gelegenheden. Na een jaar werden significant lagere scores gevonden op de retrospectieve geheugentaak. Op de andere taak waarbij woordenschat en ruimtelijk inzicht werd gemeten werd geen verminderd functioneren gevonden. Later beschreven Zakzanis en Campbell (2006) een follow-up studie van dezelfde 15 participanten, waarbij de cognitieve tests 2 jaar na baseline opnieuw waren afgenomen en vergeleken werden met de scores van een jaar eerder. Zeven participanten gebruikten nog steeds ecstasy, terwijl de andere gebruikers gestopt waren. Bij voormalige

gebruikers waren zowel prestaties op het herinneren van een verhaaltje als de totaalscore van de retrospectieve taak verbeterd en bleven de prestaties onveranderd op andere onderdelen. Bij de 7 mensen die nog steeds ecstasy gebruikten waren de prestaties op verschillende onderdelen van de retrospectieve geheugentaken niet verbeterd (zoals het langdurig onthouden van een verhaaltje) en op sommige onderdelen (zoals namen bij gezichten onthouden) verder verslechterd. De totaalscore van deze geheugentaak was in een jaar tijd bijna gehalveerd.

- Een andere studie onderzocht prospectief 149 mensen die bijna nooit ecstasy hadden gebruikt op baseline (Wagner et al., 2013). Een jaar later hadden 23 mensen gemiddeld 13,5 ecstasypillen gebruikt en deze groep werd vergeleken met een controlegroep van 43 personen die geen drugs, behalve cannabis, hadden gebruikt. Op de cognitieve taken waarbij verbaal geheugen, werkgeheugen, leren en executieve functies (zie paragraaf 3.2 voor definitie) werden gemeten, verschilden de groepen na een jaar niet van elkaar. Echter, de ecstasygroep scoorde slechter op een visuele geheugentaak dan de controlegroep (Wagner et al., 2013). Na twee jaar waren deze scores niet verder verslechterd, waarop de auteurs concludeerden dat het starten met ecstasygebruik mogelijk gerelateerd is aan slechter functioneren van visueel geheugen (Wagner et al., 2015).
- Ook in de NeXT-studie is geheugen prospectief bestudeerd bij 188 mensen die op baseline nog nooit ecstasy hadden gebruikt (Schilt et al., 2007). Cognitief functioneren werd getest tijdens baseline en 18 en 36 maanden later. In de periode van 36 maanden hadden 58 mensen ecstasy gebruikt (gemiddeld 3,2 tabletten). Deze groep werd vergeleken met een gematchte controlegroep van 60 niet-gebruikers. Op baseline verschilden de groepen niet in scores op cognitieve tests; na 36 maanden had de ecstasygroep een verminderd verbaal geheugen ten opzichte van niet-gebruikers. De scores van de ecstasygroep vielen echter nog steeds binnen de normale range en daarom is het niet duidelijk wat de klinische relevantie van de bevindingen is. Met andere woorden: de daling in scores van het verbaal geheugen in deze groep is zo beperkt dat dit op groepsniveau het dagelijks functioneren niet zal belemmeren. Dat sluit niet uit dat het betreffende individu wel kan merken "minder te functioneren". Tevens is niet gemeten of het verminderd verbaal geheugen reversibel is na een periode van abstinentie.

2.2 Prospectief geheugen

Prospectief geheugen, het onthouden van het ondernemen van een toekomstige taak, is complexer dan retrospectief geheugen, omdat naast geheugen ook planning van een toekomstige activiteit vereist is. Prospectief geheugen is van belang bij het alledaags functioneren. Er is veel minder onderzoek gedaan naar de relatie van ecstasygebruik met prospectief geheugen, dan die met retrospectief geheugen. Echter, onderzoek bij verschillende groepen abstinente ecstasygebruikers laat zien dat regelmatige ecstasygebruikers meer prospectieve geheugenproblemen ervaren dan niet-gebruikers (Heffernan, et al., 2001; Montgomery et al., 2010; Weinborn, et al., 2011).

Hadjiefthyvoulou et al. (2011a) vonden bij 42 ecstasy/polydrugsgebruikers (die gemiddeld 668,9 ecstasypillen in hun leven hadden gebruikt) slechtere scores op een aantal prospectieve geheugentaken en meer zelf-gerapporteerde prospectieve geheugenklachten dan bij 31 mensen die drugs, maar geen ecstasy, gebruikten. In een follow-up studie, waarbij een andere, meer sensitieve prospectieve geheugentaak werd gebruikt, hadden ecstasy/polydrugsgebruikers slechtere scores op verschillende onderdelen vergeleken met cannabisgebruikers en niet-drugsgebruikers. Hoewel de ecstasy/polydrugsgebruikers gemiddeld 47 weken (mediaan 12 weken) geleden voor het laatst ecstasy hadden gebruikt, hadden enkele mensen in de afgelopen 30 dagen nog ecstasy gebruikt (Hadjiefthyvoulou et al. 2011b). Het is niet duidelijk of de geheugenprestaties herstellen na stoppen van ecstasygebruik.

2.3 Executieve functies

Naast bevindingen van verminderd retrospectief en prospectief geheugen na ecstasygebruik, zijn er mogelijke indicaties voor matige verstoringen in andere hogere cognitieve functies, de executieve functies, bij ecstasygebruikers (Murphy, et al., 2009). Executief functioneren is de verzamelnaam voor functies die nodig zijn bij het uitvoeren van taken, zoals plannen, organiseren, mentale flexibiliteit, inhibitie (het vermogen om bepaalde prikkels te onderdrukken) en werkgeheugen (het voor korte tijd vasthouden, verwerken en bewerken van informatie).

- Eén studie vond verminderde executieve functies bij 26 *matige en forse ecstasygebruikers* (gemiddeld 64,9 keer ecstasy gebruikt, met een range van 11-650) vergeleken met 26 mensen die nooit ecstasy hadden gebruikt (Hanson & Luciana, 2004). Daarnaast bleek een hogere frequentie van ecstasygebruik in het afgelopen jaar geassocieerd te zijn met verminderde cognitieve functies.
- Een recente meta-analyse van 39 studies (Roberts, et al., 2016) waarin verschillende executieve functies van 1221 matig tot forse ecstasygebruikers (gemiddeld 346 ecstasytabletten ooit gebruikt) en 1242 controles die ofwel geen drugs, ofwel drugs maar geen ecstasy hadden gebruikt, in kaart gebracht werden, toonde dat ecstasygebruikers globaal significant slechter scoorden op maten van executief functioneren vergeleken met de controles. Echter, de effectgrootte van dit globale effect was klein en de heterogeniteit tussen studies was groot. Wanneer specifiek naar vier domeinen van executief functioneren werd gekeken (updaten en monitoren van informatie, toegang tot semantisch geheugen, set shifting (het vermogen om tijdens een cognitieve taak van doel te wisselen) en inhibitie) vonden de onderzoekers de sterkste effecten voor de onderdelen 'updaten en monitoren van informatie' en 'toegang tot semantisch geheugen'. Een kleinere effectgrootte vonden ze voor het onderdeel 'set shifting'. Er werden geen significant lagere scores gevonden op het onderdeel 'inhibitie'.
- De resultaten zijn echter niet eenduidig, want sommige reviews en meta-analyses beschrijven wel de mogelijke aanwezigheid van werkgeheugenproblemen, maar vinden weinig of geen bewijs voor andere verminderde executieve functies (zoals plannen, inhibitie en schakelen tussen verschillende opdrachten) bij ecstasygebruikers ten opzichte van polydrugsgebruikers en niet-drugsgebruikers (Murphy, et al., 2009; Rogers et al., 2009; Nulsen, et al., 2009).

Van *incidenteel ecstasygebruik* werd binnen de prospectieve NeXT-studie geen effect gevonden op een functionele werkgeheugentaak bij 26 nieuwe ecstasygebruikers vergeleken met 24 controles die geen ecstasy gebruikten (Jager et al., 2007).

2.4 Conclusies over ecstasygebruik en cognitieve functies

- Ecstasygebruikers hebben een verminderde functie van retrospectief geheugen ten opzichte van niet-drugsgebruikers en mensen die drugs, maar geen ecstasy, gebruiken.
- Fors ecstasygebruik is *mogelijk* gerelateerd aan een verminderde functie van prospectief geheugen, maar er is relatief weinig onderzoek uitgevoerd naar dit cognitieve domein in relatie tot ecstasygebruik.
- Ecstasygebruikers hebben *mogelijk* verminderde executieve functies ten opzichte van niet-drugsgebruikers. Echter, resultaten van studies zijn tegenstrijdig en mogelijk is van alle executieve functies met name het werkgeheugen aangedaan bij ecstasygebruikers.
- Basale cognitieve functies lijken niet verminderd bij ecstasygebruikers.
- Hoewel geheugen, en mogelijk ook bepaalde executieve functies, zijn aangedaan bij ecstasygebruikers, vallen de testscores binnen de normale range, wat het lastig maakt om de klinische relevantie in te schatten. Hoewel er dus een achteruitgang wordt gevonden van het geheugen en enkele executieve functies bij ecstasygebruikers, is het lagere niveau waarop zij uitkomen nog steeds normaal en voldoende voor het dagelijks functioneren. Desalniettemin kan een vermindering van cognitieve functies (ook al valt deze binnen de normale range) merkbaar zijn voor deze personen (Hadjieftyvoulou, et al., 2011).
- Tot op heden is het onbekend of cognitieve klachten na ecstasygebruik blijvend of reversibel zijn, aangezien het gebruik van ecstasy in veel van de studies nog niet is gestaakt. Nieuwe testmomenten van reeds bestaande longitudinale studies (bij huidige en voormalige ecstasygebruikers) zouden hier meer inzicht in kunnen geven.

3. Cortisol en slaap

Ecstasygebruik veroorzaakt lichamelijke stress door de hoge concentraties vrijgekomen serotonine, warmte en de inspanning van het dansen. Een reactie van het lichaam op stress is de productie van cortisol (het "stresshormoon"). Cortisol zorgt ervoor dat de bloedsuikerspiegel op peil blijft door de afbraak van eiwitten. Een hoge cortisolspiegel leidt ook tot een verstoring van het

(circadiane, of 24-uurs) slaap-waakritme. Slaapproblemen zijn een bekend ongewenst verschijnsel na ecstasygebruik.

3.1 Cortisol

Verschillende studies suggereren dat MDMA het stresshormoon cortisol beïnvloedt (Parrott et al., 2008; Verkes et al., 2001; Dumont & Verkes, 2006; Wetherell & Montgomery, 2014). Cortisol is essentieel voor het alledaags functioneren en is betrokken bij predictieve en reactieve homeostase[6] (Herbert et al., 2006). Herhaalde stressoren kunnen zorgen voor langdurige afwijkingen in cortisol (Kirschbaum et al., 1995), wat de kans op (mentale) gezondheidsklachten vergroot (Goodyer, et al., 2001; Melamed et al., 1999; Staufenbiel et al., 2013).

Meerdere studies tonen aan dat toediening van MDMA gerelateerd is aan significant verhoogde cortisolniveaus bij proefdieren en mensen (Dumont & Verkes, 2006).

- In een studie van Parrot et al. werden 12 ecstasygebruikers (die gemiddeld 56 keer in hun leven ecstasy hadden gebruikt en per keer gemiddeld 2,3 ecstasytabletten gebruikten) prospectief onderzocht gedurende twee weekenden, voor, tijdens en na het uitgaan (Parrott et al., 2008). Tijdens één weekend gebruikten ze ecstasy (soms in combinatie met andere middelen) zoals ze doorgaans tijdens het uitgaan zouden gebruiken. Tijdens het andere weekend gebruikten ze geen ecstasy of enig ander stimulerend middel. De condities tussen de twee avonden waren zoveel mogelijk gelijk gehouden; participanten gingen naar de uitgaansgelegenheid waar ze normaal ook naartoe zouden gaan en dansten met dezelfde groep vrienden. In het weekend waarin de deelnemers ecstasy gebruikten was er een piekverhoging van ongeveer 800% in cortisolniveaus, wat veel hoger is dan te verwachten is op basis van psychofysiologisch onderzoek (Davis, et al., 1981). De cortisolpiek was significant hoger dan het cortisolniveau gemeten tijdens de baseline meting voor ecstasygebruik en het uitgaan zonder ecstasygebruik. Wanneer de deelnemers geen ecstasy gebruikten tijdens het uitgaan, werden geen verhoogde cortisolniveaus gerapporteerd. De verhoogde cortisolniveaus werden niet verklaard door verschillende mate van lichamelijke activiteit tussen beide condities; fysiologisch onderzoek en zelfrapportage toonden aan dat de mate van lichamelijke activiteit tijdens beide avonden grotendeels overeenkwam.

Sommige cross-sectionele studies suggereren dat ecstasygebruik ook op *lange termijn* samenhangt met afwijkende cortisolniveaus, maar er worden zowel verlaagde als verhoogde spiegels gevonden:

- Verkes et al. (2001) vergeleken subgroepen van matige (gemiddeld 169 ecstasypillen ooit gebruikt) en zeer frequente ecstasygebruikers (gemiddeld 741 ecstasypillen ooit gebruikt) met een controlegroep van mensen die regelmatig uitgaan en nooit ecstasy hadden gebruikt. Ze vonden significant *lagere* cortisolresponsen bij zowel matige als hevige ecstasygebruikers vergeleken met controles. Daarnaast vonden ze een samenhang tussen cortisolverlaging en verminderd cognitief functioneren.
- Parrott et al. (2014) vergeleken cortisolniveaus in haren van 32 lichte ecstasygebruikers (1-4 keer in de laatste 3 maanden ecstasy gebruikt), 23 forse ecstasygebruikers (meer dan 5 keer in de afgelopen 3 maanden ecstasy gebruikt) en 54 controles die geen ecstasy hadden gebruikt in de afgelopen 3 maanden. Cortisolniveaus bij forse ecstasygebruikers waren significant *hoger* vergeleken met zowel lichte ecstasygebruikers als controles. De cortisolniveaus van forse ecstasygebruikers waren bijna 4 keer zo hoog als bij controles. Hoewel niet statistisch significant, waren de cortisolniveaus van lichte gebruikers ook hoger dan die van controles. Het was onduidelijk of cortisolverhogingen specifiek het gevolg waren van acute reacties op gebruik, of dat cortisolniveaus blijvend verhoogd waren.

3.2 Slaap

Slaap speelt een belangrijke rol in het alledaags functioneren van de mens. Afwijkende slaappatronen of problemen met slapen zijn sterk geassocieerd met (mentale) gezondheidsklachten (Kaneita et al., 2007; Moldofsky, 2001). Onderzoek toont aan dat serotonine

[6] Predictieve homeostase zorgt in het lichaam voor normale patronen van ontwaken, alertheid en slaap. Vlak na het ontwaken stijgt het cortisolniveau en dit daalt gedurende de dag (Lovallo, 1997; Wetherell en Montgomery, 2014). Bij reactieve homeostase wordt de uitscheiding van cortisol veroorzaakt door een fysieke of psychologische stressor.

en cortisol een belangrijke rol spelen bij slaap en het dag-nacht ritme (Stenberg, 2007). Toediening van MDMA, en daarmee een acute verhoging van serotonine, kan leiden tot verminderde slaap voor een aantal dagen (Jones & Callen, 2008). Of ecstasygebruik ook voor slaapproblemen op de lange termijn zorgt, is minder bekend. Met name studies bij dieren laten zien dat MDMA resulteert in blijvende veranderingen in het dag-nacht ritme (McCann & Ricaurte, 2007). Er zijn minder studies bij mensen uitgevoerd, maar de studies die zijn uitgevoerd laten zien dat abstinente MDMA-gebruikers een afwijkend slaappatroon hebben vergeleken met controles (Kaneita et al., 2007).

- In een groep van 997 onderzoeksdeelnemers vonden Taurah en collega's significant meer zelf-gerapporteerde slaapproblemen bij zowel huidige (gemiddeld 69 keer ecstasy gebruikt), als voormalige ecstasygebruikers (gemiddeld 36 keer ecstasy gebruikt), vergeleken met verschillende controlegroepen, waaronder cannabisgebruikers en polydrugsgebruikers (Taurah, et al., 2014). De auteurs concluderen dat toekomstig onderzoek zich moet richten op de relatie tussen dosering van tabletten en langdurige slaapproblemen.

3.3 Conclusies over ecstasygebruik en cortisol en slaap

- Toediening van MDMA kan leiden tot kortdurende cortisolverhoging. Op lange termijn hangt ecstasygebruik mogelijk samen met veranderingen in de cortisolspiegels, maar de richting van deze verandering is niet duidelijk.
- Ecstasygebruik kan op korte termijn leiden tot verminderde slaap. Op lange termijn kunnen ecstasygebruikers een afwijkend slaappatroon ontwikkelen.
- Op dit moment zijn te weinig onderzoeken uitgevoerd naar de relatie tussen ecstasygebruik en de cortisolrespons en slaap op lange termijn om daarover conclusies te trekken. Gezien de rol van slaap en cortisol in het alledaags functioneren zouden longitudinale studies naar de effecten van ecstasy op slaap en cortisolniveaus in een grote groep gebruikers en niet-gebruikers van toegevoegde waarde kunnen zijn.

4. Hallucinogen Persisting Perception Disorder (HPPD)

Verstoring in perceptie is een fenomeen dat tijdens drugsgebruik (waaronder ecstasygebruik) kan ontstaan en voor een lange periode kan aanhouden. Hallucinogen Persisting Perception Disorder (HPPD; persisterende perceptiestoornis door een hallucinogeen; zie ook deel II van dit rapport) is een psychiatrische aandoening die kan optreden na het gebruik van hallucinogene middelen. HPPD wordt gekenmerkt door terugkerende perceptuele verstoringen zoals het zien van halo's, kleurenflitsen en verkeerde beweging van objecten. Het realiteitsbesef van personen met HPPD symptomen blijft intact, waarmee de aandoening zich onderscheidt van psychotische aandoeningen.

- Er is opvallend weinig onderzoek gedaan naar HPPD. Geschatte prevalenties lopen uiteen van 5% onder mensen die therapeutische hoeveelheden LSD gebruiken tot 50% bij mensen die meerdere middelen gebruiken (Halpern & Pope, 2003). In een online vragenlijst rapporteerde 61% van de respondenten met een verleden van frequent drugsgebruik ten minste één type van terugkerende visuele ervaringen en 24% rapporteerde dit op constante of bijna constante basis (Baggot et al., 2011). Van belang is dat (slechts) 4,2% van deze mensen er last van had; lang niet altijd leiden deze verschijnselen dus tot beperkingen in het functioneren. In een andere internetvragenlijst werden ook hoge prevalenties gevonden; 40% van de respondenten rapporteerde hier (wel) last te hebben van blijvende (gemiddelde tot ernstige) visuele veranderingen. Deze hingen voornamelijk samen met het gebruik van LSD (Carhart-Harris & Nutt, 2010).
- Perceptuele symptomen die soms lijken op HPPD symptomen kunnen ook voorkomen in de pro-dromale fase[7] van migraine met aura (Brigo et al., 2013). Patiënten die last hebben van persisterende migraine met aura rapporteren soms constante visuele symptomen zoals *visual snow* en lichtflitsen (Liu et al., 1995). In de literatuur wordt gespeculeerd dat een zelfde mechanisme ten grondslag zou kunnen liggen aan HPPD als aan migraine met aura (Litjens, et al., 2014).

[7] De prodromale fase is een periode met voortekenen die voorafgaan aan de migraine aanval.

4.1 HPPD en ecstasygebruik

MDMA wordt over het algemeen gezien als een middel met hooguit zwakke hallucinogene eigenschappen. Hallucinaties worden niet vaak gerapporteerd bij ecstasygebruikers (Vollenweider, et al., 1998). Echter, subtiele visuele effecten na ecstasygebruik, zoals kleurveranderingen, zijn in verschillende studies gerapporteerd (Liechti & Vollenweider 2001; Brunt, et al., 2012; Peiró et al., 2013). Ook zijn enkele *case reports* gepubliceerd over aanhoudende perceptuele symptomen na ecstasygebruik (Passie, et al., 2002; Hanck & Schellekens, 2012; Abraham, 2012).

Litjens e.a. geven in een review uit 2014 een overzicht van HPPD klachten en bespreken 31 casussen die vanwege klachten na drugsgebruik contact zochten (onder andere via www.drugsinfoteam.nl) met een behandelaar van het Landelijk Medisch Spreekuur Partydrugs (LMSP) (Litjens, et al., 2014).

- Van de 31 besproken patiënten met HPPD had een aantal meerdere middelen gebruikt; 19 van hen legden een verband tussen het ontstaan van de HPPD symptomen en ecstasygebruik. Vijf anderen hadden in het verleden meerdere drugs, waaronder ecstasy, gebruikt, maar konden geen specifiek middel aan het ontstaan van de klachten verbinden.
- Vijf individuen rapporteerden HPPD symptomen na minder dan 10 keer ecstasygebruik. Anderen rapporteerden symptomen na een periode van veelvuldig drugsgebruik.
- De meest gerapporteerde visuele symptomen waren *visual snow* (puntjes in het beeld, zoals bij een oude tv), nabeelden, lichtflitsen, bewegende beelden en een groter aantal *floaters*[8] dan gebruikelijk.
- Naast visuele symptomen had 61% van de patiënten ook andere perceptuele symptomen, zoals auditieve en gevoelssymptomen. Bij 45% van de gevallen werd het gevoel van druk in het hoofd of een 'droog of krimpend brein' gerapporteerd.
- Tevens meldde 71% van de patiënten een angst- of paniekaanval gehad te hebben in de weken voorafgaand aan drugsgebruik of de periode na drugsgebruik.
- Volgens de auteurs is het niet duidelijk of de HPPD symptomen volledig toegeschreven kunnen worden aan ecstasygebruik, of dat ze zijn ontstaan als resultaat van combinatiegebruik of andere factoren, zoals een genetische kwetsbaarheid voor HPPD of langdurige slapeloosheid. Mogelijk kunnen pre-existente klachten, zoals angst- of paniekstoornis, ook bijdragen aan een verhoogde kans op het krijgen van symptomen passend bij HPPD.

4.2 Symptomen passend bij HPPD in de uitgaanspopulatie

Lang niet altijd leiden symptomen passend bij HPPD echter tot klinisch lijden. In Het Grote Uitgaansonderzoek (HGU) 2016 (Monshouwer, et al., 2016) zijn patronen van middelengebruik onder uitgaanders in Nederland bestudeerd. Aan jongeren en jongvolwassenen tussen 15 en 35 jaar die in het afgelopen jaar minimaal een keer een party, festival, club of discotheek hadden bezocht werd gevraagd of zij weleens visuele verstoringen (visual snow, floaters, nabeelden, geometrische hallucinaties, halo's, lichtflitsen) hadden ervaren wanneer zij niet onder invloed van drugs of alcohol waren.

- In totaal waren data beschikbaar van 4905 respondenten, waarvan de helft mannen. Hun gemiddelde leeftijd was 21,7 jaar (SD=4,2).
- Ecstasy was de meest gebruikte drug; 2702 respondenten (55%) hadden ooit ecstasy gebruikt, van wie 2264 (46%) nog in het afgelopen jaar.
- 1451 van de 4905 respondenten rapporteerden ten minste één symptoom van HPPD te hebben, zonder dat daarvoor een medische verklaring was. Het gaat hier om zelf-gerapporteerde symptomen.
- Van deze 1451 mensen had de grootste groep last van floaters (69%). Minder vaak rapporteerden de onderzoekdeelnemers het zien van lichtflitsen (27%) en nabeelden (23%). Visual snow (17%), geometrische hallucinaties (18%) en halo's (15%) werden ook gerapporteerd.

[8] Floaters (of mouches volantes of myodesoposie) zijn klontjes in het glasvocht. Het zijn de vertraagd meebewegende 'haartjes' of 'vervuilingen' die opvallen wanneer je bijvoorbeeld naar een strakblauwe lucht kijkt. Floaters komen vaak voor en worden over het algemeen niet als lastig ervaren. Mensen met klachten van floaters na gebruik van MDMA rapporteren meer floaters dan normaal. In sommige gevallen verstoren de floaters het zicht.

Van de 1451 respondenten met symptomen passend bij HPPD gaf 59% aan ooit ecstasy te hebben gebruikt (55% mannen en 45% vrouwen). Hun gemiddelde leeftijd was 22,8 (SD=4,3) jaar. Van deze ecstasygebruikers:

- rapporteerde 68% floaters, 19% visual snow, 23% nabeelden, 24% geometrische hallucinaties, 16% halo's en 28% lichtflitsen.
- had 17% soms last van deze terugkerende visuele verstoringen. Zeven respondenten (1%) hadden zoveel last dat het hun dagelijks functioneren (ernstig) verstoorde.
- hadden de meesten ooit cannabis gebruikt (zie tabel 1). Slechts drie respondenten (<1%) gaven aan nooit een andere drug dan ecstasy gebruikt te hebben. Twee van hen zagen weleens floaters en 1 persoon zag weleens lichtflitsen.
- gaven 37 respondenten (4%) aan nooit een middel gebruikt te hebben dat in de literatuur wordt gekoppeld aan HPPD klachten (cannabis, paddo's, truffels of LSD). Door deze 37 respondenten werden visual snow (8 personen), floaters (n=28), nabeelden (n=9), geometrische hallucinaties (n=9 p), halo's (n=8) en lichtflitsen (n=14) gerapporteerd. Vijftien respondenten gaven aan meer dan één visuele ervaring te hebben gehad.

Tabel 1. *Ooit-gebruik van andere middelen door respondenten van HGU2016 die ooit ecstasy hebben gebruikt en symptomen van HPPD hebben*

	N	**%**
Roken	787	91,4
Cannabis	811	94,1
Amfetamine	542	62,9
Cocaïne	509	59,0
GHB	211	24,5
Ketamine	287	33,3
Paddo's	181	21,0
Truffels	340	39,5
LSD	114	13,2
Lachgas	613	71,1
Waterpijp	744	86
Ritalin	246	28,5
4-FA	449	52,1
Mefedron	39	4,6
Synthetische cannabis	23	2,6
2C-B	287	33,3
Metoxetamine	47	5,4
Methylon	28	3,3
4-MEC	11	1,3
6-APB	69	8,1

Bron: Het Grote Uitgaansonderzoek 2016 (Monshouwer, et al., 2016).

4.3 Conclusies over ecstasygebruik en HPPD

- Er is weinig bekend over de prevalentie van HPPD onder drugsgebruikers.
- Er lijkt een relatie te bestaan tussen HPPD en ecstasygebruik, maar HPPD komt ook voor in relatie met andere drugs en na polydrugsgebruik.

- HPPD symptomen worden gerapporteerd na zowel fors als incidenteel ecstasygebruik.
- Om te kunnen bepalen of HPPD symptomen werkelijk gerelateerd zijn aan ecstasygebruik, moeten specifieke klachten van ecstasygebruikers gedetailleerd in kaart gebracht worden.
- Tevens zouden het beloop van de klachten zonder specifiek ingrijpen en de behandelmogelijkheden verder onderzocht moeten worden.

5. Depersonalisatie en derealisatie

Verschillende studies en case reports suggereren een associatie tussen ecstasygebruik en een verhoogde kans op depersonalisatie en derealisatie (Wodarz & Böning, 1993; McGuire, et al., 1994; Simeon, et al., 2003; Simeon, et al., 2009) (zie ook deel 2 van dit rapport).

- Depersonalisatie is een gevoel van zelfvervreemding, waarbij het eigen lichaam vreemd, niet vertrouwd of onecht voelt. Persisterende depersonalisatie kan voorkomen als primaire stoornis (depersonalisatiestoornis), of als onderdeel van aandoeningen zoals schizofrenie, post-traumatische stressstoornis of depressieve stoornis.
- Depersonalisatie gaat vaak samen met derealisatie, het gevoel dat de vertrouwde omgeving vreemd, niet vertrouwd of onecht is.

Er is relatief weinig onderzoek gedaan naar depersonalisatiestoornis, maar geschat wordt dat de aandoening bij ongeveer 1-2% van de mensen uit de algemene populatie "nu" voorkomt en dat 26-74% van de bevolking ooit voorbijgaande symptomen van depersonalisatie meemaakt (Hunter, et al., 2004). Opvallend is dat in de artikelen die zijn gepubliceerd over deze aandoening, bij een klein deel (ongeveer 2%) van de patiënten klachten zijn ontstaan na drugsgebruik, waaronder ecstasy (Wodarz & Böning, 1993; McGuire & Cope, 1994; Simeon et al., 2003; Simeon, et al., 2009; Medford et al., 2003). In de studie van Litjens et al. (2014), wordt gerapporteerd dat van de 31 patiënten met HPPD-klachten na ecstasygebruik 32% symptomen van depersonalisatie en 39% symptomen van derealisatie had. Een mogelijke reden voor de hogere frequentie van symptomen van depersonalisatie en derealisatie bij deze personen met HPPD-klachten, is dat de etiologie van beide aandoeningen overlapt. Echter, het is ook mogelijk dat het hier om mensen ging die een pre-existente stoornis of kwetsbaarheid hadden voor zowel HPPD als depersonalisatie, passend bij een andere psychiatrische stoornis zoals een paniekstoornis.

5.1 Conclusies over ecstasygebruik en depersonalisatie en derealisatie

- In de algemene bevolking komt een depersonalisatiestoornis bij 1-2% van de mensen voor.
- De prevalentie van depersonalisatie- en derealisatieklachten na ecstasygebruik is onbekend, maar vermoedelijk is deze laag.
- Hoewel onderzoek is gedaan naar drugsgebruik onder mensen met depersonalisatie- en derealisatieklachten, heeft tot op heden geen enkel onderzoek zich specifiek gericht op depersonalisatie- en derealisatieklachten onder drugsgebruikers.
- Om in kaart te brengen of (en in welke mate) ecstasygebruik gerelateerd is aan depersonalisatie- en derealisatieklachten op de lange termijn, is nieuw onderzoek naar deze klachten onder ecstasygebruikers geïndiceerd.

6. Depressie en angststoornissen

Verminderde serotonineconcentraties in het centraal zenuwstelsel worden gezien als de basis voor depressiesymptomen (Meltzer, 1990; Maes & Meltzer, 1995). Theoretisch gezien zou ecstasygebruik, en de daarop volgende serotoninevermindering in het brein, de kans op depressieve symptomen dus verhogen. Een groot aantal cross-sectionele studies laat inderdaad zien dat ecstasygebruik gerelateerd is aan psychische problemen, met name depressies en angststoornissen, (Taurah, et al., 2014; Schifano et al., 1998; Parrott et al., 2002; de Win et al., 2004; Thomasius et al., 2005; Keyes, et al., 2008, Sumnal & Cole, 2005; Verheyden, et al., 2003). Er kunnen in theorie twee mechanismen (die elkaar niet hoeven uit te sluiten) ten grondslag liggen aan deze associatie; 1) ecstasygebruik leidt tot affectieve stoornissen en 2) affectieve stoornissen leiden tot ecstasygebruik. Helaas zijn de meeste studies uitgevoerd in een cross-sectioneel design,

terwijl een causale relatie tussen ecstasygebruik en mentale problemen alleen in een longitudinale studieopzet kan worden aangetoond.

Hypothese 1: ecstasygebruik leidt tot depressieve en angstklachten
Sommige onderzoekers vinden dat mentale problemen ontstaan na ecstasygebruik door de neurotoxische effecten van MDMA op serotonerge neuronen (Ricaurte, et al., 2000; McCann, et al., 2000; Parrott, et al., 2000).

- Eén longitudinale studie onderschrijft dit (Martin-Santos et al., 2010). In deze studie werden door middelen geïnduceerde psychische klachten en primaire psychische klachten van 37 ecstasygebruikers (op baseline gemiddeld 206,2 pillen in het leven geslikt), 23 cannabisgebruikers en 34 controles (die geen drugs gebruiken) over een periode van 3 jaar in kaart gebracht. Ecstasygebruikers hadden vaker door middelen geïnduceerde depressieve klachten, vastgesteld middels een gestructureerd interview, dan cannabisgebruikers en controles. Drie ecstasygebruikers kregen tijdens de follow-up periode een primaire stemmingsstoornis, wat volgens de onderzoekers past bij het idee dat MDMA zorgt voor neurobiologische veranderingen die samenhangen met het ontstaan van latere depressies (Bolanos et al., 2003). Echter, er was geen significant verschil tussen de drie groepen in het ontstaan van nieuwe stoornissen tijdens de follow-up periode en de ecstasygebruikers bleken vaker (hoewel niet significant) een risicovariant van het serotoninetransporter-gen te hebben, wat de kans op nieuwe depressieve klachten mogelijk ook verhoogd heeft.
- Een andere studie vond dat depressieve symptomen weer verdwijnen wanneer ecstasy niet meer wordt gebruikt. Deze prospectieve studie vergeleek 28 zwangere vrouwen die ecstasy gebruikten (gemiddeld 0,82 keer per week tijdens het eerste trimester van de zwangerschap) met een polydrug controlegroep van 68 zwangere vrouwen die andere drugs gebruikten (Turner et al., 2014). Tijdens het eerste trimester van de zwangerschap hadden zwangere vrouwen die ecstasy gebruikten significant meer depressieve symptomen dan de controlegroep. Eén jaar na de bevalling waren de vrouwen vrijwel helemaal gestopt met ecstasygebruik en depressieve symptomen waren meer vergelijkbaar met die van de controlegroep. Echter, deze resultaten zijn lastig te interpreteren, omdat de vrouwen in deze studie tussen baseline en follow-up met verschillende factoren, zoals een bevalling en hormonale schommelingen, te maken hebben gehad die de resultaten kunnen hebben beïnvloed.

Hypothese 2: Depressieve en angstklachten leiden tot ecstasygebruik
Enkele longitudinale studies geven juist aan dat het tweede mechanisme meer waarschijnlijk is:

- Een longitudinale studie bij 2462 participanten laat zien dat ecstasygebruik volgde op stemmings- of angstklachten (Lieb, et al., 2002). Deelnemers met psychische klachten tijdens de eerste meting hadden meer kans om later ecstasy te gebruiken.
- Huizink et al. (2006) onderzochten of emotionele en gedragsproblemen tijdens de kindertijd (tussen 4 en 17 jaar) voorafgingen aan ecstasygebruik bij 1580 Nederlanders, die 14 jaar gevolgd werden. Na 14 jaar hadden 98 participanten ten minste 5 keer in hun leven ecstasy gebruikt. De onderzoekers vonden dat patiënten met een hoger aantal angst- en depressiesymptomen tijdens de eerste meting meer dan 2 keer zoveel kans hadden om later ecstasy te gebruiken dan patiënten met een lager aantal angst- en depressiesymptomen. Ze onderzochten niet of ecstasygebruik ook nieuwe depressieve episodes veroorzaakte bij deze mensen.

Sommige longitudinale onderzoeken vinden daarentegen helemaal geen bewijs voor een relatie tussen ecstasygebruik en langdurige depressieve klachten:

- In de prospectieve NeXT-studie was depressie geen voorspeller voor het starten van ecstasygebruik bij 188 jongvolwassenen met de intentie om ecstasy te gaan gebruiken (de Win et al., 2006). Na 17 maanden hadden de 59 mensen die ecstasy gingen gebruiken niet significant meer depressieve symptomen dan tijdens baseline.
- Falck, et al. (2008) bestudeerden symptomen van depressie bij 402 personen uit de algemene populatie die in de afgelopen 6 maanden ten minste 1 keer ecstasy hadden gebruikt, over een periode van 2 jaar. Tijdens baseline had 41,8% minder dan 10 keer, 43,5% tussen de 10 en 50 keer en 14,7% vaker dan 50 keer ecstasy gebruikt. Deze percentages bleven relatief gelijk gedurende de 2 jaar follow-up. Van de 402 personen hadden 122 mensen na baseline geen ecstasy meer gebruikt. De onderzoekers vonden dat depressieve symptomen na twee jaar

waren verminderd, zowel bij mensen die geen ecstasy meer gebruikten, als bij mensen die nog wel gebruikten. Daarnaast vielen de scores in de range 'geen tot minimale depressie'. De onderzoekers concludeerden dat voor de meeste mensen ecstasygebruik niet geassocieerd is met klinisch depressieve symptomen op de lange termijn.

- Een populatieonderzoek (met 2128 deelnemers op baseline), uitgevoerd over een periode van 4 jaar, bij mensen die tijdens baseline elke maand (3,2%), minder dan 1 keer per maand (11,6%), vroeger (15,8%) en geen (68,6%) ecstasy gebruikten, rapporteerde geen bewijs voor een relatie tussen ecstasygebruik en langdurige depressieve symptomen of klinisch depressieve stoornissen (George, et al., 2013). Na vier jaar was het aantal ecstasygebruikers afgenomen. Hoewel huidig ecstasygebruik wel samenhing met depressieve symptomen, leek deze relatie voornamelijk te bestaan vanwege demografische en psychosociale verschillen tussen de mensen die nooit ecstasy gebruikten en mensen die weleens ecstasy gebruikten of gebruikt hadden. De onderzoekers vonden verder een afname van depressieve symptomen in vrijwel de hele groep, met een sterkere afname bij mensen die stopten met ecstasygebruik vergeleken met mensen die ecstasy bleven gebruiken. Bij mensen met depressieve symptomen die geen ecstasy gebruikten aan het begin van de studie en wel gingen gebruiken op een later moment, was geen afname van depressieve symptomen te zien.

6.1 Conclusies over ecstasygebruik en depressie en angststoornissen

- In cross-sectionele studies wordt regelmatig aangetoond dat ecstasygebruikers vaker depressieve en angstklachten hebben dan niet-gebruikers. Waar sommige van deze studies suggereren dat ecstasygebruik zorgt voor depressieve en angstklachten, vinden twee grote longitudinale studies dat depressieve en angstklachten juist voorspellers zijn voor later ecstasygebruik.
- Andere studies komen echter tot de conclusie dat er in geen enkele richting een relatie bestaat tussen ecstasygebruik en stemmings- of angststoornissen.
- Op dit moment ontbreekt ook kennis over de effecten van ecstasy bij mensen met een bestaande kwetsbaarheid voor depressie en/of angst (bijvoorbeeld door het hebben meegemaakt van eerdere episodes van depressie en/of angst, of een genetische kwetsbaarheid voor stemmings- of angststoornissen). Het is denkbaar dat mensen met een kwetsbaarheid voor depressie en/of angst een grotere kans hebben op het ontwikkelen van (nieuwe) depressieve en/of angstklachten na ecstasygebruik dan mensen die deze kwetsbaarheid niet hebben. Duidelijke aanwijzingen voor een dergelijke relatie ontbreken omdat deze amper is onderzocht. Een longitudinaal onderzoek waarbij depressie- en angstklachten voor en na het starten met (matig tot fors) ecstasygebruik zijn gemeten kan deze vraag beantwoorden.

7. Conclusie

Dit hoofdstuk gaf een beknopt overzicht van lang aanhoudende klachten die zouden kunnen samenhangen met ecstasygebruik. De geraadpleegde wetenschappelijke literatuur geeft geen definitief uitsluitsel of MDMA de oorzaak is van de lange termijn klachten en/of verergering van deze klachten en of daarbij sprake is van een dosis-respons relatie. Een kanttekening hierbij is dat veel onderzoeken zijn uitgevoerd in een tijd dat de MDMA dosering in ecstasytabletten gemiddeld (veel) lager was dan nu en bovendien was de hoogte van de dosering in de door de studiedeelnemers gebruikte ecstasytabletten meestal onbekend. De laatste jaren zijn aanzienlijk minder studies uitgevoerd, waardoor niet onderzocht kan worden of het aantal lange termijn klachten na (frequent en hoog gedoseerd) ecstasygebruik is toegenomen. Wel wordt uit de wetenschappelijke literatuur duidelijk dat ecstasygebruikers kans lopen op verschillende lang aanhoudende (subjectieve) klachten of (objectieve) verstoringen in functioneren:

- Verschillende onderzoeken tonen dat ecstasygebruik een negatief effect heeft op cognitieve functies. Ecstasygebruikers hebben met name een verminderd (verbaal) geheugen en mogelijk verminderde executieve functies ten opzichte van mensen die andere drugs of geen drugs gebruiken. De meer basale cognitieve functies, zoals aandacht en vigilantie (waakzaamheid), blijven vermoedelijk intact. De klinische betekenis van een afname in cognitieve functies bij ecstasygebruikers is lastig in te schatten, aangezien testscores wel afnemen, maar vaak binnen de normale range blijven vallen. Volgens de gehanteerde normen zijn de scores dus weliswaar

omlaag gegaan, maar nog steeds normaal. De *groep ecstasygebruikers als totaal* wijkt op deze scores niet af van de algemene populatie, al kan *op individueel niveau* gelden dat het functioneren merkbaar minder is dan voorheen en dat kan invloed hebben op het dagelijks leven. Het is onbekend of cognitieve functies na een periode van abstinentie herstellen.

- Op korte termijn beïnvloedt ecstasy het stresshormoon cortisol, dat betrokken is bij het dag- en nacht ritme, alertheid en slaap. Langdurige afwijkingen in cortisolspiegels kunnen de kans op mentale gezondheidsklachten vergroten. Weinig studies hebben onderzocht of ecstasy ook op lange termijn de cortisolspiegel beïnvloedt en voor zover dat wel gedaan is zijn de resultaten wisselend, met zowel studies zonder effect, studies die wijzen op verhoogde en studies die wijzen op verlaagde cortisolconcentraties. Om een goed beeld te vormen van langdurige effecten van ecstasy op de cortisolspiegels zou nieuw onderzoek bij huidige en voormalige ecstasygebruikers uitgevoerd kunnen worden.
- De langetermijneffecten van ecstasy op de kwaliteit van slaap zijn weinig onderzocht, maar een samenhang tussen een veranderd slaappatroon en ecstasygebruik wordt vermoed, ook naar aanleiding van veel gehoorde klachten van ecstasygebruikers over een verstoord slaappatroon. Aangezien een veranderd slaappatroon effecten kan hebben op de (mentale) gezondheid, is het van belang in kaart te brengen wat de langetermijneffecten van ecstasy op slaap zijn en of deze reversibel zijn.
- HPPD-klachten en symptomen van depersonalisatie en derealisatie zijn weinig onderzocht, maar worden soms gerapporteerd door drugsgebruikers. Mogelijk kan ecstasygebruik deze symptomen induceren, maar er is te weinig onderzoek gedaan naar deze fenomenen om dit te concluderen. Depersonalisatie en derealisatie komen ook bij 1-2% van de algemene bevolking voor, zonder voorafgaand drugsgebruik. Om meer inzicht te krijgen zouden dit soort symptomen beter in kaart moeten worden gebracht, het drugsgebruik systematisch uitgevraagd en een klinisch onderzoek moeten worden uitgevoerd om achterliggende pathologie (bijvoorbeeld migraine, angststoornissen of psychotische stoornissen) uit te sluiten. Ook zou het beloop van de klachten gedetailleerd in kaart moeten worden gebracht voor de lange termijn prognose en de mogelijke behandeling.
- Depressieve en angstklachten worden veelvuldig beschreven bij ecstasygebruikers, maar of ecstasy depressieve en angstklachten induceert is onduidelijk. Longitudinale studies wijzen met name op een verband tussen eerdere depressieve en angstklachten en later ecstasygebruik. Een longitudinale studie waarbij depressieve en angstklachten voor en na het starten van (matig tot fors) ecstasygebruik in kaart worden gebracht kan meer inzicht geven in de richting van het verband en de interactie tussen een kwetsbaarheid voor depressie en/of angst en ecstasygebruik.

DEEL II: DOSSIERANALYSE

1. Inleiding: het Landelijk Medisch Spreekuur Partydrugs

Op het landelijk medisch spreekuur partydrugs (LMSP) van Brijder verslavingszorg komen telefoontjes uit heel Nederland, van gebruikers van partydrugs met aanhoudende klachten en van huisartsen die om advies vragen. Een overeenkomst tussen alle bellers is dat zij spreken over klachten die soms al jaren bestaan en waarvoor al die tijd geen sluitende medische verklaring werd gevonden. Meestal betreft het mensen die meerdere drugs combineren/combineerden en per gelegenheid een mix gebruik(t)en van stimulantia en dempende middelen om zo een "balans" te creëren. Van die mix maakt ecstasy opvallend vaak onderdeel uit. Ondanks dat veel bellers al een heel medisch circus hebben doorlopen, blijven de klachten vaak onbegrepen en dat maakt hen soms radeloos. De bellers met de zwaarste klachten kunnen na het telefonisch consult terecht op een spreekuur in Alkmaar (voorheen in Haarlem); voor de overigen wordt in overleg met een behandelaar in de buurt van de woonplaats van de beller naar een oplossing gezocht. Het betreft hier uiteraard een selectie van ecstasygebruikers, omdat lang niet iedereen deze klachten ontwikkelt.

Om meer zicht te krijgen op de aard van de klachten na ecstasygebruik, zijn de dossiers bekeken van patiënten die tussen 2008 en juli 2016 een intake hebben gehad bij het LMSP van Brijder Verslavingszorg. Alleen de dossiers van patiënten bij wie sprake was van ecstasygebruik zijn in deze studie meegenomen. Zij gebruikten overigens over het algemeen ook andere middelen. Daarnaast moet worden opgemerkt dat in deze periode de sterkte van ecstasy toenam. Telefonische consulten die geen vervolg kregen op het spreekuur zijn niet meegenomen, omdat de informatie hier in de meeste gevallen beperkt was. Gegevens van patiënten bij wie ecstasy zeer waarschijnlijk geen rol gespeeld heeft in het ontstaan van de klachten (bijvoorbeeld omdat de klachten al duidelijk aanwezig waren vóór de eerste keer ecstasygebruik) zijn evenmin betrokken in de analyses.

- In totaal voldeden 126 patiënten aan deze criteria en hun dossiers zijn geselecteerd. In sommige gevallen was informatie beperkt beschikbaar, mede omdat het elektronische opslagsysteem van dossiers is veranderd en informatie niet altijd meer toegankelijk was. Daarnaast zijn gegevens niet altijd standaard uitgevraagd. In een beperkt aantal gevallen was wel uitgebreide informatie aanwezig.
- Alle beschikbare informatie is gebruikt. Echter, in de meeste dossiers wordt een symptoom alleen vermeld als het aanwezig is. Wanneer een symptoom niet wordt vermeld kan dat zijn omdat de patiënt er geen last van heeft, maar ook omdat er niet naar is gevraagd of het niet is geregistreerd. Om al deze redenen is het mogelijk dat de hier opgesomde klachten een onderrapportage zijn van het werkelijk aantal klachten. Voor middelengebruik geldt een vergelijkbare redenatie: als het middel staat geregistreerd is het gebruikt; als het niet in een dossier staat kan dat zowel betekenen dat het niet is gebruikt als dat het gebruik niet is genoteerd.
- De dossiers geven een meer of minder uitgebreide weerslag van de afgenomen standaardanamnese (zie deel II), die een aantal algemene vragen bevat, een uitgebreide middelenanamnese en specifieke vragen over DPS- en HPPD-symptomen. Dat het hier gaat over zelf-gerapporteerde *symptomen* van HPPD en DPS is belangrijk om te weten. De behandelaar heeft geen *klinische diagnoses* gesteld. Dat geldt ook voor de in de dossiers vermelde symptomen of klachten van depressie, angst of paniek, cognitieve en slaapproblemen. Wel voldeden alle patiënten aan de voorwaarde dat het gebruik van ecstasy vooraf is gegaan aan de klachten en dat de klachten langere tijd aanhouden. Verder geldt voor alle patiënten dat de symptomen het dagelijks leven serieus hebben verstoord of dat zij zich (ernstige) zorgen maakten.
- Daarnaast is in de standaardanamnese gevraagd naar alternatieve oorzaken (de "differentiaal diagnose") van de klachten en symptomen zoals een lichamelijke of psychiatrische ziekte of een (huidige) intoxicatie met drugs. Differentiaal diagnostisch moeten met name visuele epilepsie, migraine, delier, dementie, schizofrenie, hypnopompe hallucinaties (sluimerhallucinaties die optreden op de grens van slapen naar wakker worden) en een post-traumatische stress stoornis

(PTSS) worden uitgesloten. Deze aandoeningen konden bij de hier beschreven patiëntengroep de klachten niet verklaren.
- De gegevens uit de dossiers zijn anoniem naar een database omgezet en verwerkt. 'Anoniem' wil zeggen dat er geen persoonsgegevens zijn opgenomen, er ook geen code of sleutel is om de persoonsgegevens te achterhalen en er geen andere identificerende variabelen zijn.

2. Resultaten: patiënten, hun middelengebruik en klachten

2.1 Demografische gegevens

Driekwart van de 126 geïncludeerde patiënten was man, hun mediane[9] leeftijd was 24 jaar en zij hadden een jaar klachten (met uitersten variërend van 3 maanden tot 17 jaar) (tabel 1).

Tabel 1. *Geslacht, leeftijd en duur van de klachten*

	N[1]	
Geslacht, n (%)	121	
Man		88 (73%)
Vrouw		33 (27%)
Leeftijd, mediaan (min-max)	119	24 (14 – 45)
Duur klachten in weken, mediaan (min-max)	47	52 (3 – 884)

[1] *De N geeft hier weer voor hoeveel patiënten gegevens beschikbaar zijn.*

Opmerking: ook in de Monitor Drugsincidenten is driekwart van de geregistreerde ecstasypatiënten man (Wijers et al, 2016). De verdeling van ecstasygebruik onder mannen en vrouwen in de algemene bevolking ligt minder ver uiteen. Cijfers laten zien dat 9,1% van de mannen en 5,0% van de vrouwen wel eens ecstasy heeft gebruikt (van Laar et al., 2016). Of mannen meer risico's nemen bij het gebruik van ecstasy, gevoeliger zijn voor de nadelige gevolgen of sneller hulp zoeken valt uit deze cijfers niet af te leiden.

2.2 Middelengebruik

Ecstasy

- Alle patiënten gebruikten in het verleden ecstasy (dat was namelijk een inclusiecriterium), en daar waren zij mee begonnen tussen hun 12e en 42e (tabel 2).
- Gegevens over de mate van blootstelling aan ecstasy zijn slechts voor een minderheid van de patiënten beschikbaar, en tonen dat er grote variatie is (tabel 2). Het aantal gelegenheden dat patiënten ecstasy hebben gebruikt loopt weliswaar van 1 tot 500, maar de mediaan is 8, en dat geeft aan dat de helft hooguit 8 keer in zijn/haar leven ecstasy slikte.
- Uit de beschikbare gegevens van 45 patiënten bleek ook dat sommigen gedurende een bepaalde periode in het leven wel frequent gebruikten: meer dan de helft (53%) van hen gebruikte vaker dan maandelijks ecstasy (figuur 1); 38% gebruikte zelfs wekelijks of vaker. Hoe lang deze periode duurde is niet uit de dossiers te achterhalen.
- Ook in het totaal aantal ooit geslikte pillen zitten grote verschillen tussen de patiënten: van 1 tot 1000 pillen. Per gebruiksavond/-dag waren dat 2,5 pillen, met grote onderlinge variatie, van een kwart pil tot 15 pillen (tabel 2 en figuur 2). Overigens is uit de dossiers niet bekend hoeveel MDMA deze pillen bevatten.

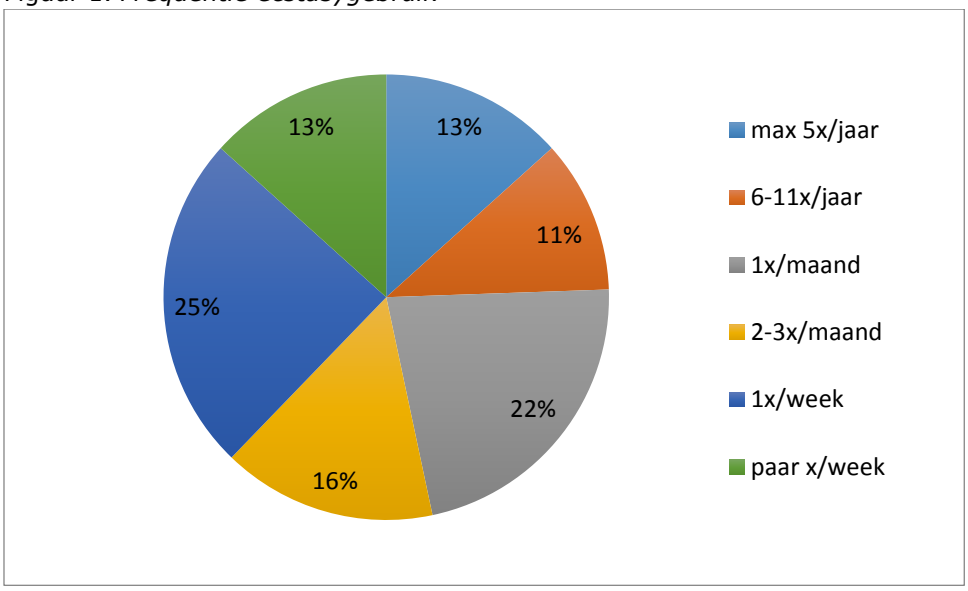
[9] De "mediaan" is de middelste waarde. De mediaan is in getallenreeksen die een rare verdeling hebben een betere maat dan het "gemiddelde". Bijvoorbeeld: als de leeftijd van vijf patiënten 18, 19, 20, 21 en 72 jaar is, dan zijn zij gemiddeld 30 jaar, maar de mediaan is 20 jaar, en die is informatiever omdat de 72-jarige een raar geval is.

Tabel 2. *Ecstasygebruik (op basis van zelfrapportage patiënten)*

	N	*Min-max*	*Mediaan*	*M (SD)*[1]
Leeftijd eerste gebruik (jaar)	88	12 - 42	18,5	19,4 (4,7)
Totaal aantal keer gebruik	45	1 - 500	8,0	50,0 (105,7)
Totaal aantal pillen lifetime	49	1 - 1000	50,0	167,9 (257,1)
Duur gebruik (in jaren)	16	<1 - 12	4,0	4,7 (3,7)
Dosering: aantal pillen per keer	44	0,25 - 15	2,5	3,5 (3,2)

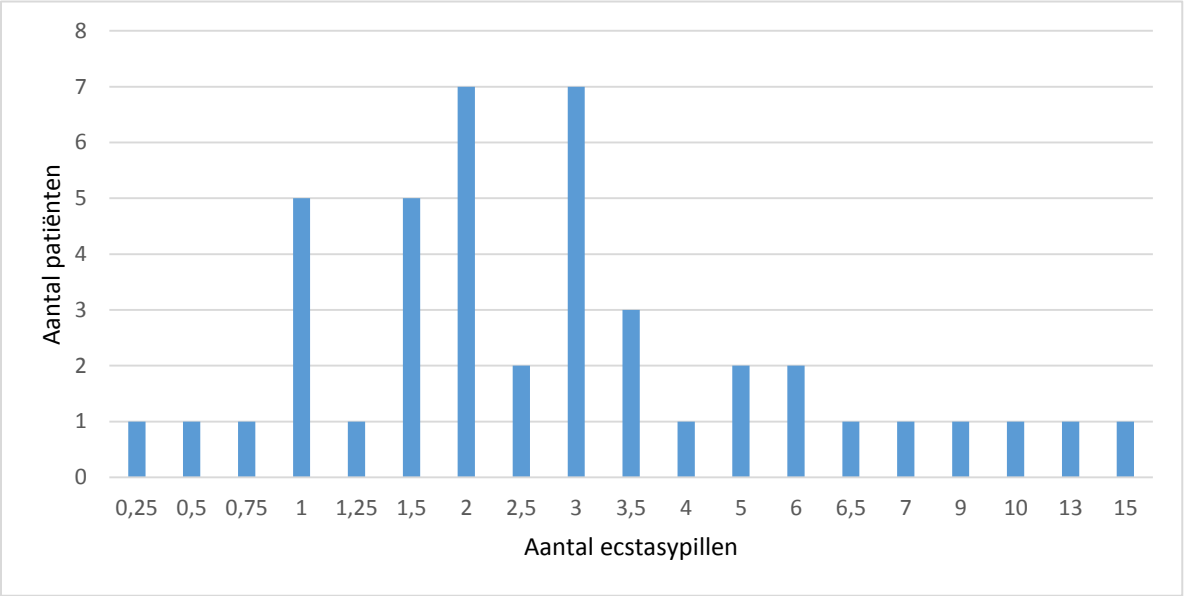
[1]*M=gemiddelde; SD=standaard deviatie*[10]

Figuur 1. *Frequentie ecstasygebruik*



Op basis van gegevens van 45 patiënten; voor de overige 81 patiënten ontbreken deze gegevens

Figuur 2. *Aantal ecstasypillen per gebruiksdag*



Op basis van gegevens van 44 patiënten; voor de overige 82 patiënten ontbreken deze gegevens

[10] De standaard deviatie is de spreiding of standaard afwijking, een rekenkundige maat voor de spreiding van getallen rond een gemiddelde. Bij een grote standaard deviatie liggen de getallen ver van elkaar.

Combinatiegebruik en polymiddelengebruik

Een groot deel van de patiënten gebruikt niet alleen ecstasy maar ook andere middelen:

- Over combinatiegebruik (het combineren van verschillende middelen op één gelegenheid) is informatie beschikbaar van 64 patiënten. 63 (98%) van hen gebruikten op eenzelfde gelegenheid naast ecstasy nog een of meer andere middelen. Het meest werd gecombineerd met andere stimulerende middelen en/of alcohol.
- Afgezien van combinatiegebruik, gebruikten deze patiënten ook alcohol en/of drugs op dagen dat zij geen ecstasy slikten (polymiddelengebruik).
- Van de 62 patiënten *zonder* beschikbare informatie over combinatiegebruik op één gelegenheid, is van 51 (82%) bekend dat zij alcohol of drugs gebruikten op momenten dat zij geen ecstasy namen (polymiddelengebruik); bij minstens 47 van die 51 (92%) betrof dit poly*drugs*gebruik.
- Veel in deze groep gebruikte middelen zijn cannabis en cocaïne (ook wekelijks/ dagelijks gebruik). Amfetamine en hallucinogenen zijn daarentegen minder populair en hooguit een paar keer 'uitgeprobeerd'. LSD, 2C-B, ketamine en 4-FA zijn in de dossiers relatief weinig genoemd, maar daarbij moet worden opgemerkt dat de oudste bestudeerde dossiers dateren uit 2008 en in die tijd deze middelen (afgezien van LSD) nog niet populair waren.
- De informatie over de mate en/of frequentie van gebruik van de middelen is niet op een structurele manier in de dossiers opgeslagen, en niet voor alle patiënten beschikbaar. Soms is bijvoorbeeld het aantal eenheden genoteerd, soms het aantal keer gebruik in totaal en soms de frequentie van gebruik per week, maand of jaar. Het is evenmin bekend welk deel van de patiënten van wie geen gegevens beschikbaar zijn het middel niet gebruikten.

Alcohol

Over het alcoholgebruik ontbreken gegevens van meer dan 40% van de patiënten (tabel 3). Van de overigen dronk een relatief groot deel vaak of veel alcohol: 43% minstens drie keer per week of wekelijks minstens 14 eenheden; 19% (bijna) dagelijks of meer dan 21 eenheden per week.

Tabel 3. *Alcoholgebruik (frequentie of eenheden)*

	N=74
<1 keer per week	8 (11%)
1-3 keer of 7 tot 14 EH per week	34 (46%)
3-5 keer of 14 tot 21 EH per week	18 (24%)
5-7 keer of >21 EH per week	14 (19%)

Cannabis

Minstens 96 patiënten gebruikten cannabis; 43% van hen deed dit wekelijks tot dagelijks (tabel 4).

Tabel 4*. Cannabisgebruik (frequentie)*

	N=96
1 à 2 keer ooit (%)	10 (10%)
Hooguit paar keer per jaar (%)	15 (16%)
Maandelijks (%)	3 (3%)
Paar keer per maand (%)	5 (5%)
Wekelijks tot dagelijks (%)	41 (43%)
Gebruik, maar frequentie onbekend (%)	22 (23%)

Stimulerende middelen

- Minstens 74 patiënten gebruikten (ooit) cocaïne. De helft (49%) gebruikte het hooguit een paar keer per jaar; ongeveer een kwart gebruikte wekelijks tot dagelijks cocaïne.
- Amfetamine werd gebruikt door minstens 56 patiënten, van wie meer dan de helft (61%) dit hoogstens een paar keer per jaar gebruikte; 18% gebruikte wekelijks tot dagelijks.

- Van slechts 8 patiënten was bekend dat zij 4-FA gebruikten; zij hadden dat een paar keer gedaan.

Tabel 5. *Gebruik van stimulerende middelen (frequentie)*

	Cocaïne N=74	Amfetamine N=56	4-FA N=8
1 à 2 keer ooit (%)	15 (20%)	18 (32%)	3 (38%)
Hooguit paar keer per jaar (%)	21 (28%)	17 (30%)	2 (26%)
6-12 keer per jaar (%)	7 (10%)	6 (12%)	-
Paar keer per maand (%)	3 (4%)	3 (5%)	-
Wekelijks tot dagelijks (%)	17 (23%)	10 (18%)	-
Gebruik, maar frequentie onbekend (%)	11 (15%)	3 (5%)	3 (38%)

Tripmiddelen

- Tweederde van de paddo-gebruikers (totaal minstens 45 patiënten), gebruikte dit middel hooguit een paar keer per jaar (tabel 6).
- Ook voor LSD geldt dat de meeste van de 16 patiënten met geregistreerde gegevens over LSD-gebruik dat maximaal een paar keer per jaar deden.
- Over het gebruik van 2C-B is van 16 patiënten informatie bekend. Van hen gebruikten er 9 hooguit een paar keer per jaar. Eén patiënt gebruikte wekelijks tot dagelijks 2C-B.
- Van 13 patiënten was bekend dat zij ketamine gebruikten. Negen van hen (59%) hadden ooit een keer ketamine gebruikt of gebruikten het een paar keer per jaar. Voor zover bekend gebruikte geen enkele patiënt vaker dan maandelijks ketamine.

Tabel 6. *Gebruik paddo's, LSD, 2C-B en ketamine (frequentie)*

	Paddo's N=45	LSD N=16	2C-B N=16	Ketamine N=13
1 à 2 keer ooit (%)	21 (47%)	7 (44%)	4 (25%)	5 (29%)
Hooguit paar keer per jaar (%)	9 (20%)	7 (44%)	7 (44%)	4 (31%)
6-12 keer per jaar (%)	5 (11%)	2 (13%)	1 (6%)	1 (8%)
Paar keer per maand (%)	3 (7%)	-	1 (6%)	-
Gebruik, maar frequentie onbekend (%)	7 (16%)	-	3 (19%)	3 (23%)

GHB

- Minstens 37 patiënten gebruikten GHB. Eén derde (30%) probeerde het één of twee keer uit; één derde (32%) gebruikte het hoogstens een paar keer per jaar (tabel 7).
- Zes patiënten (16%) gebruikten wekelijks tot dagelijks GHB.

Tabel 7. *GHB-gebruik (frequentie)*

	N=37
1 à 2 keer ooit (%)	11 (30%)
Hooguit paar keer per jaar (%)	12 (32%)
6-12 keer per jaar (%)	3 (8%)
Paar keer per maand	1 (3%)
Wekelijks tot dagelijks	6 (16%)
Gebruik, maar frequentie onbekend	4 (11%)

Overige middelen

- In de dossiers van 22 patiënten was geregistreerd dat zij nog andere middelen gebruikten, zoals 3MMC[11], poppers[12], mefedron[13], MCCP[14], lachgas[15], salvia[16], methamfetamine en benzodiazepinen (tabel 8).
- Van de helft was niet bekend hoe vaak zij dit gebruikten, een kwart had een van deze middelen ooit geprobeerd, 3 gebruikten het een paar keer per jaar of hooguit maandelijks.
- Er waren twee frequente gebruikers: één patiënt was verslaafd aan heroïne en crack; een ander gebruikte wekelijks kratom, een psychoactieve stof die als alternatief voor opium wordt gezien.

Tabel 8. *Frequentie gebruik van overige middelen*

	N=22
1 à 2 keer ooit (%)	6 (27%)
Hooguit paar keer per jaar (%)	2 (9%)
6-12 keer per jaar (%)	1 (5%)
Wekelijks tot dagelijks (%)	2 (9%)
Gebruik, maar frequentie onbekend (%)	11 (50%)

2.3 Symptomen en klachten

Symptomen passend bij HPPD

Centraal in HPPD is de herbeleving van een of meer zintuigelijke symptomen die werden ervaren tijdens de intoxicatie met het hallucinogeen (het vaakst ecstasy, maar ook na cannabis, LSD of trippaddenstoelen). De symptomen blijven lang bestaan terwijl het gebruik van het middel al lang is gestaakt en veroorzaken serieuze lijdensdruk of belemmeren het sociaal of beroepsmatig functioneren. Verschijnselen die kunnen optreden bij HPPD zijn bijvoorbeeld kleurflitsen, reeksen van beelden van bewegende voorwerpen, halo's (een lichtrand) rond voorwerpen of positieve nabeelden (het beeld blijft als het ware op het netvlies staan), geometrische hallucinaties en een sneeuwbeeld (als een oude televisie die stoort).

- 93 patiënten (80% van de 116 met in de dossiers gegevens geregistreerd over klachten en symptomen) hadden tenminste één klacht passend bij HPPD; bij 6 van hen bestonden al klachten voordat zij de eerste keer drugs gebruikten, maar verergerden de klachten na ecstasygebruik (tabel 9).
- 23 patiënten (20% van de 116 met beschikbare gegevens) hadden geen verschijnselen passend bij HPPD, of er was een alternatieve verklaring voor de verschijnselen, zoals stress.
- Niet van alle 93 patiënten met HPPD symptomen is bekend welke specifieke klachten zij hadden. Tabel 9 geeft de percentages op basis van de patiënten van wie bekend is of zij het betreffende symptoom wel of niet hebben; patiënten bij wie niet is geregistreerd of dit symptoom aan- of afwezig is, zijn niet in dit percentage opgenomen. Ook zijn alleen de patiënten meegeteld die het symptoom of de klacht hebben ontwikkeld volgend op gebruik van ecstasy. Klachten die al aanwezig waren en niet zijn toegenomen na het gebruik van ecstasy zijn niet meegeteld, evenmin als klachten of symptomen waarvoor een alternatieve oorzaak waarschijnlijk is.
- Sneeuwbeelden of *visual snow*[17] (aanwezig bij 71% van de 80 patiënten bij wie aan- of afwezigheid van *visual snow* was geregistreerd), een toegenomen last van de aanwezigheid van

[11] 3MMC is een nieuwe psychoactieve stof of designer drug met een opwekkend en entactogeen (contact-bevorderend) effect, waarmee het zowel op ecstasy als cocaïne lijkt.
[12] Poppers zijn kortwerkende bloedvaatverwijders die vallen onder de geneesmiddelenwet en met name worden gebruikt om een seksueel lustgevoel te versterken.
[13] Mefedron (4MMC, meow meow) is een amfetamine-achtige stof met stimulerende en entactogene effecten. Het staat sinds 2012 op lijst I van de Opiumwet.
[14] mCCP valt onder de geneesmiddelenwet en wordt wel als drug verkocht, maar heeft overwegend negatieve effecten.
[15] Lachgas is een narcosemiddel dat een korte roes en lachbuien veroorzaakt. Het valt onder de Warenwet.
[16] Salvia is de verkorte naam voor de plant Salvia Divinorum, die een zeer sterk hallucinogeen bevat. Het wordt legaal verkocht in smartshops.
[17] Voor een beschrijving van visual snow, floaters en nabeelden zie deel II van dit rapport.

floaters of *mouches volantes* (64% van de 69 patiënten met gegevens hieromtrent) en nabeelden (58%) waren de meest gerapporteerde symptomen die een gestoorde waarneming betreffen (tabel 9). Geometrische hallucinaties, een fenomeen dat vaak in verband wordt gebracht met HPPD, zijn niet gemeld. De gemelde symptomen betreffen dus met name de 'aspecifieke' hallucinatoire symptomen. Meestal hebben zij betrekking op het zicht en in mindere mate op het gehoor.

- Tevens werden "klachten aan het hoofd", zoals een gevoel van druk in het hoofd, tintelingen, een "droog" brein en/of watten of steken in het hoofd, veel gemeld (73 patiënten; 70%). Ongeveer de helft van de patiënten (52%) rapporteerde duizelingen. Een minderheid (38%) had last van tintelingen in het lichaam.

Tabel 9. *Aantal patiënten met symptomen en klachten passend bij HPPD*

	N [aantal patiënten met gegevens over aan- of afwezigheid van de klacht]	*N [aantal patiënten met de klacht] (%)*[1]
Visual snow	80	57 (71%)
Halo's	65	22 (34%)
Toename floaters	69	44 (64%)
Lichtflitsen of glinsteringen	64	34 (53%)
Nabeelden	74	43 (58%)
Tinnitus	63	30 (48%)
Klachten aan het hoofd[2]	104	73 (70%)
Duizelingen	91	47 (52%)
Tintelingen in het lichaam	72	27 (38%)

[1] percentage op basis van het aantal patiënten bij wie is geregistreerd of het symptoom/ de klacht aan- of afwezig is. [2] zoals een gevoel van druk in het hoofd, tintelingen, een "droog" brein, watten of steken in het hoofd.

Depersonalisatie en derealisatie

Iemand met depersonalisatie ervaart zijn lichaam als anders, hij of zij heeft een gevoel van zelfvervreemding: "deze hand is niet mijn hand" "ik weet dat ik het ben die in de spiegel kijkt, maar ik zie mezelf niet". Vaak hebben deze patiënten last van een emotionele verdoofdheid of hebben afwijkingen in het subjectieve geheugen. Daarbij kan ook derealisatie ontstaan, een gevoel van vervreemding van de omgeving, waarin de wereld als onecht wordt ervaren ("het is alsof…" "ik lijk terecht gekomen te zijn in een film"). Vaak worden depersonalisatie en derealisatie samengevat als het depersonalisatiesyndroom (DPS). Grote epidemiologische studies laten zien dat DPS niet zeldzaam is: 26-74% van de bevolking zou ooit in het leven voorbijgaande symptomen van depersonalisatie of derealisatie meemaken en bij 1 - 2% van de algemene bevolking is er "nu" of "in de afgelopen maand" sprake van DPS (Hunter et al, 2004). Bij patiënten met schizofrenie, depressieve of angststoornissen, stressstoornissen, borderline persoonlijkheidsstoornissen of cluster C persoonlijkheidsstoornissen (dat zijn de ontwijkende, afhankelijke en obsessief compulsieve persoonlijkheidsstoornissen) komt DPS nog vaker voor.

- Klachten en/of symptomen van depersonalisatie en/of derealisatie ontstonden bij 81 van de 119 (68%) patiënten van het LMSP met gegevens hierover na het gebruik van ecstasy. Drie andere patiënten hadden al DPS-klachten voor het gebruik van ecstasy; zij worden hieronder niet verder genoemd.
- Derealisatie kwam bij 70 patiënten voor en depersonalisatie bij 51 (tabel 10). Deze getallen tellen niet op tot 81 omdat ongeveer de helft van de patiënten met DPS-symptomen last heeft van een mengvorm van depersonalisatie en derealisatie.
- Ook zijn er patiënten die zowel klachten hebben die passen bij DPS als klachten passend bij HPPD. Van de patiënten van het LMSP die last hadden van één of meer symptomen passend bij

HPPD had ongeveer de helft klachten van depersonalisatie (tabel 10). Ook van de patiënten zonder HPPD-klachten had de helft last van depersonalisatie.
- Ook met betrekking tot derealisatie geldt dat een vergelijkbaar percentage van de patiënten met HPPD als van de patiënten zonder HPPD-klachten van derealisatie heeft (respectievelijk 63% en 78%) (tabel 10).
- Op basis van de dossiergegevens kan een relatie tussen dosering/ blootstelling aan ecstasy en het optreden van DPS-symptomen niet worden onderzocht.

Tabel 10. *Overlap symptomen HPPD en depersonalisatie of derealisatie*

	HPPD	geen HPPD of onduidelijk	*totaal N*
Depersonalisatie	39 (48%)	12 (52%)	51
Geen depersonalisatie of onduidelijk	43 (52%)	11 (48%)	54
totaal N	82 (100%)	23 (100%)	105
Derealisatie	52 (63%)	18 (78%)	70
Geen derealisatie of onduidelijk	31 (37%)	5 (22%)	36
totaal N	83 (100%)	23 (100%)	106

Depressie en angst

Volgens cijfers uit het Nemesis-2 bevolkingsonderzoek (onder Nederlanders van 18-64 jaar, meetperiode 2007-2009), heeft 20% ooit in het leven last van stemmingsstoornissen (depressieve stoornissen, dysthymie en bipolaire stoornissen) (bron: Trimbos-instituut. GGZ in getallen, 2012). Op jaarbasis betreft het 6% van de bevolking tussen 18 en 64 jaar. Volgens hetzelfde onderzoek krijgt eveneens 20% ooit in het leven last van angststoornissen (paniekstoornis, agorofobie, een specifieke fobie, sociale fobie of gegeneraliseerde angststoornis). Op jaarbasis gaat het om 10% van de bevolking.
- In de patiëntenpopulatie van het LMSP ontwikkelde 47% van de patiënten depressieve klachten na ecstasygebruik (51 van de 108 patiënten met dossiergegevens hierover). Vier personen (4%) hadden al depressieve symptomen voordat zij drugs gingen gebruiken.
- Een opvallend groot deel van de patiënten (75%; 88 van de 117 patiënten met dossiergegevens hierover) ontwikkelde na ecstasygebruik symptomen van angst of paniek. Hierbij ging het om zowel primaire angstklachten als angstklachten ten gevolge van HPPD of DPS. Eén patiënt (1%) had al angst- of paniekklachten vóór de eerste keer drugsgebruik.

Zelf-gerapporteerde cognitieve klachten

Concentratie- en geheugenproblemen lijken veel voor te komen bij de patiënten van het LMSP.
- Ruim de helft (59%) van de 104 patiënten van wie de dossiers informatie vermeldden over de aan- of afwezigheid van concentratieproblemen, had daar last van.
- Van de 100 patiënten met informatie in de dossiers over geheugenklachten, werd bij 47 patiënten (47%) geheugenproblemen gerapporteerd. Er is geen onderscheid gemaakt tussen verschillende domeinen van geheugen.

Slaapproblemen en vermoeidheid

Volgens de NHG[18] standaard slaapstoornissen heeft 20-30% van de volwassenen last van slapeloosheid. Dit speelt echter meer op oudere leeftijd. Onder de (jonge) patiënten van het LMSP spelen slaapproblemen en met name vermoeidheid ook regelmatig een rol:
- Gegevens over slaapproblemen waren in de dossiers aanwezig van 104 patiënten, van wie 39% slaapproblemen zei te hebben. Twee patiënten (2%) hadden al slaapproblemen voor het drugsgebruik. Er is geen onderscheid gemaakt in problemen met inslapen en doorslapen.

[18] NHG=Nederlands Huisartsen Genootschap

- 60% van de 96 patiënten met beschikbare informatie hadden vermoeidheidsklachten.

Migraine

Volgens de NHG standaard hoofdpijn komt migraine bij ongeveer 15% van de bevolking voor.

- In de dossiers van het LMSP waren van 32 patiënten gegevens over migraine: 12 van hen (38%) hadden migraine, 19 niet en 1 mogelijk.

Psychiatrische klachten

Op basis van het al genoemde Nemesis-2 onderzoek wordt geschat dat 43,5% van de bevolking ooit in het leven een psychische stoornis heeft (bron: Trimbos-instituut. GGZ in getallen, 2012). Een aandachts- of gedragsstoornis (zoals ADHD) komt volgens dit onderzoek bij 9% van de Nederlanders ooit in het leven voor en bij 2% van de jongvolwassenen op jaarbasis. Een middelenstoornis treedt bij 19% ooit in het leven op en komt bij 6% op jaarbasis voor.

Van een deel van de patiënten van het LMSP (N = 97) werd informatie over mogelijk psychiatrische klachten in de voorgeschiedenis genoteerd. Deze gegevens zijn echter niet standaard uitgevraagd, waardoor er waarschijnlijk sprake is van onderrapportage.

- Bij 44 patiënten is er sprake (geweest) van een of meerdere (zelf-gerapporteerde) psychiatrische aandoeningen (tabel 11). AD(H)D wordt het vaakst gemeld. Dit is te verwachten, gezien het risico op middelengebruik bij ADHD (zie bijvoorbeeld de NHG standaard 'ADHD bij kinderen').

Tabel 11. *Aantal patiënten met zelf-gerapporteerde psychiatrische klachten/diagnoses*

	Ja	*Mogelijk*
AD(H)D	7	10
Depressieve episode	7	
Bipolaire stoornis[19]	1	
Burn-out[20]	1	
Angststoornis		
In verleden	2	
Huidig		9
Psychose	2	1
Verslaving	8	
Autisme[21]	1	2
Gilles de la Tourette[22] (tijdens kindertijd)	1	
Eetstoornis	1	
Vermijdende persoonlijkheidsstoornis	1	
Oppositionele gedragsstoornis	1	

[19] bij een bipolaire stoornis is er afwisselend sprake van manische of hypomane perioden, depressieve perioden en klachtenvrije perioden. Ofwel: de patiënt heeft extreme pieken en dalen in zijn/ haar stemming: van opvallend actief en druk, uitgelaten en bruisend van energie tot somber, futloos, donker en diep ongelukkig. Volgens het Nemesis-2 onderzoek kan deze diagnose bij 1,3% van de bevolking ooit in het leven worden gesteld.

[20] Volgens het CBS hebben jaarlijks 1 miljoen mensen het gevoel dat ze lichamelijk en geestelijk totaal zijn uitgeput, volledig zijn "opgebrand".

[21] Autisme (officieel: een autisme spectrum stoornis) is een ontwikkelingsstoornis die leidt tot een verminderd vermogen van sociaal contact en communiceren en beperkte repetitieve gedragspatronen, interesses en activiteiten. Volgens de website psychischegezondheid.nl zijn de cijfers over het voorkomen van autisme in de bevolking onduidelijk, maar naar schatting rond 1%.

[22] Bij deze ziekte is sprake van "tics", een onbedwingbare dwang tot ongecontroleerde (motorische) bewegingen of het ongecontroleerd maken van (stem)geluiden, die storend in de omgang zijn. Mannen zijn veel vaker aangedaan dan vrouwen en ongeveer 1% van de bevolking heeft deze aandoening.

- Bij twee patiënten met een psychose in de voorgeschiedenis, ontstond de psychose na polydrugsgebruik (tabel 11). Bij de derde patiënt is onduidelijk of de psychose naar aanleiding van drugsgebruik ontstond.
- Bij de acht patiënten bij wie melding werd gemaakt van 'verslaving' betrof het een verslaving aan heroïne en crack (1 persoon); alcohol en benzodiazepines (1); internetverslaving (1); cannabis (3) en ecstasy (2). Naast deze acht patiënten was bekend dat vijf patiënten wekelijks tot dagelijks ecstasy gebruikten, hoewel in het dossier geen verslaving gerapporteerd is. Mogelijk was er dus bij meer patiënten sprake van een ecstasyverslaving.

Bij een deel van de patiënten is gerapporteerd of ze voor het krijgen van de klachten karaktertrekken (controlerend, dwangmatig, sociaal angstig of hypochondrisch) hadden die mogelijk kunnen bijdragen aan het later ontstaan van klachten. Bij 40 patiënten werden één of meer van deze karaktertrekken vermeld (niet in de tabel).

2.4 Lichamelijke en psychiatrische aandoeningen in de familie

- Van 12 patiënten was bekend dat zij geen familieleden met lichamelijke of psychiatrische aandoeningen hadden.
- Bij 2 patiënten kwam epilepsie in de familie voor. Beide patiënten hebben symptomen van HPPD.
- Bij 11 patiënten kwam migraine in de familie voor. Bij 1 patiënt komt mogelijk migraine in de familie voor. Tien van deze 12 patiënten hebben HPPD symptomen.
- Van 44 patiënten was bekend dat zij 1 of meer familieleden hadden met 1 of meer psychiatrische aandoeningen (tabel 12).
- Omdat de meeste van deze aandoeningen veel voorkomen (zie de cijfers in § 2.3) en niet duidelijk is hoe omvangrijk de families zijn van de patiënten, is het lastig om deze cijfers te duiden.

Tabel 12. *Aantal patiënten met psychiatrische klachten/diagnoses in familie.*

	Ja	*Mogelijk*
AD(H)D	2	
Angststoornis	8	2
Depersonalisatie	1	
Stemmingsklachten	12	6
Psychose	5	1
Verslaving	5	
Autisme	1	1
Eetstoornis	1	

2.5 Vermoedens over oorzaak van de psychische klachten

Op basis van de tijdsrelatie tussen het (laatste keer) drugsgebruik en het ontstaan van de klachten, hebben behandelaar en patiënten in samenspraak zich een idee gevormd over de rol van het drugsgebruik in het ontstaan van de klachten.

- Bij 106 patiënten zijn vermoedens genoteerd over een mogelijke oorzaak van de klachten. Bij 74% van de patiënten wordt het gebruik van ecstasy en/of andere middelen als directe oorzaak van het ontstaan van de klachten waarschijnlijk geacht. Bij 18% van de patiënten wordt vermoed dat het drugsgebruik een oorzaak zou kunnen zijn van de klachten en bij 9% van de patiënten lijkt het drugsgebruik te hebben bijgedragen aan verergering van bestaande klachten.
- Patiënten en behandelaar vermoeden dat bij veel patiënten naast het gebruik van ecstasy, (ook) het gebruik van cannabis, alcohol, amfetamine, cocaïne en hallucinogenen de trigger is geweest in het ontstaan van de klachten. Bij veel patiënten is er sprake geweest van (excessief) polymiddelengebruik.

Bad trip
Een bad trip is een panische reactie, vaak na het gebruik van een psychedelisch of hallucinogeen middel. Het fenomeen treedt vaker op bij drugsgebruik in een onrustige omgeving, bij drugsgebruikers met al bestaande psychische problemen of bij het gecombineerd gebruik van meerdere drugs en alcohol. Wie een bad trip ervaart, ziet vervormde beelden, enge visioenen, en begrijpt niet wat hem/ haar overkomt. Degene die in een bad trip zit denkt dat er geen uitweg is uit deze benarde en angstaanjagende situatie. Sommigen gedragen zich agressief jegens de omgeving of zichzelf. Van de patiënten van het LMSP hebben 47 een gedocumenteerde bad trip ervaring gehad voorafgaand aan de klachten en 13 patiënten hadden gedocumenteerde paranoïde klachten ontwikkeld na drugsgebruik.

- Van 50 patiënten waren gegevens bekend over cannabis en ervaringen van een bad trip of acute psychische klachten. Meer dan de helft heeft een bad trip ervaren bij cannabisgebruik (27 patiënten; 54%). Dertien patiënten (26%) hebben wel eens acute angst of paniek ervaren tijdens cannabisgebruik.
- Van 29 patiënten waren gegevens bekend over hallucinogenen (zoals ecstasy) en bad trip ervaringen. Een relatief groot deel van hen heeft een bad trip ervaren (20 patiënten; 69%). Zes andere patiënten (21%) hadden last van acute paniek of angst tijdens de trip.

Tabel 21. *Gegevens over bad trip ervaringen bij gebruik van cannabis en hallucinogenen*

	Cannabis (N, %)	Hallucinogenen (N, %)
Bad trip	27 (54%)	20 (69%)
Acute angst of paniek	13 (26%)	6 (21%)
Overige psychische klachten tijdens gebruik	3 (6%)	1 (3%)
Geen bad trip	7 (14%)	2 (7%)
N totaal	50	29

3 Discussie en conclusies

- Tussen 2008 en 2016 werden 126 patiënten behandeld op het LMSP met lang aanhoudende (in de helft van de gevallen een jaar of langer) en voorheen onbegrepen klachten na gebruik van ecstasy. Afgezien van ecstasygebruik, was er regelmatig sprake van (fors) polymiddelengebruik, al verschilt de blootstelling aan drugs tussen de patiënten aanzienlijk, en zijn er ook patiënten die maar 1 keer ecstasy (of überhaupt drugs) hebben gebruikt.
- Vanwege incompleetheid van de dossiers en het niet altijd systematisch uitvragen of vastleggen van de anamnese, is het beeld dat ontstaat op basis van deze dossiers gefragmenteerd. Daardoor is het trekken van kwantitatieve conclusies ("zoveel procent van de patiënten gebruikt middel a, b, c of lijdt aan symptoom x, y of z") niet zinvol. Als voorbeeld: van 74 patiënten is de mate van alcoholgebruik bekend en van hen dronk 62% minstens drie keer per week tot (bijna) dagelijks of wekelijks minstens 14 of minstens 21 eenheden. Of de 52 patiënten zonder gegevens over alcoholgebruik ook zo fors dronken, of juist aan de andere kant van het spectrum zitten (geheelonthouder of gelegenheidsdrinker) is onbekend en dat maakt een uitspraak over de mate van alcoholconsumptie door de hele groep patiënten onmogelijk.
- Desalniettemin komt uit dit dossieronderzoek duidelijk het beeld naar voren van ecstasygebruikers die een veelheid aan langdurige psychische klachten hebben ontwikkeld. De meeste patiënten hebben last van meerdere klachten. Visuele verstoringen (visual snow, floaters, nabeelden, lichtflitsen), angst en depressieve gevoelens, derealisatie en depersonalisatie, concentratie-, geheugen- en slaapproblemen en het gevoel van een druk in het hoofd komen in wisselende combinaties voor. Vaak is een 'bad trip' voorafgegaan aan de problemen. Een relatie tussen het ontstaan van de klachten en het (overwegend forse, poly)middelengebruik is aannemelijk op grond van de tijdsrelatie en het herbeleven van negatieve verschijnselen die ten tijde van het gebruik optraden en blijven bestaan terwijl de patiënt in nuchtere toestand is. Een oorzakelijke relatie kan op basis van de dossiers echter niet worden bewezen.

- In ongeveer een derde van de dossiers zijn pre-existente psychische of (zelf-gerapporteerde) psychiatrische klachten of aandoeningen vermeld. Het meest genoemd worden AD(H)D, depressieve en angstklachten en verslaving. Ook is opvallend dat in ongeveer een derde van de dossiers wordt vermeld dat de patiënt controlerende, dwangmatige, sociaal angstige, of hypochondrische karaktertrekken heeft. Het suggereert dat personen met al bestaande psychische klachten of met een bepaalde persoonlijkheid extra gevoelig zouden kunnen zijn voor het ontwikkelen van chronische, negatieve psychische effecten van ecstasy (zeker als zij ecstasy combineren met andere middelen).

DEEL III: INTERVIEWS

1. Inleiding

Dit hoofdstuk is een verdieping van het dossieronderzoek uit deel III en beschrijft de achtergrondkenmerken van enkele patiënten met aanhoudende klachten na ecstasygebruik, die onder behandeling zijn (geweest) bij het Landelijk Medisch Spreekuur Partydrugs (LMSP). Daarmee beoogt dit hoofdstuk een beter beeld te krijgen van de samenhang tussen de klachten en het drugsgebruik. De informatie is afkomstig uit 16 kwalitatieve, semigestructureerde interviews van ongeveer een half uur. Daarin is gevraagd naar drugsgebruik, de (mogelijke) relatie met de langdurige klachten, al bestaande kwetsbaarheden zoals eerdere psychische problemen of een familiaire geschiedenis van migraine, epilepsie of psychische problematiek. Ten slotte zijn de impact van de klachten op het dagelijks leven en het beloop uitgevraagd.

Werving. Van 105 van de 126 patiënten die een intakegesprek bij het LMSP hebben gehad, waren contactgegevens beschikbaar. Zij ontvingen een e-mail met informatie over het onderzoek en een toestemmingsformulier. Tweeëntwintig patiënten hebben gereageerd op deze mail. Vijftien patiënten tekenden het informed consent formulier en namen deel aan het onderzoek. Na hun toestemming nam een onderzoeker van het Trimbos-instituut contact op. Daarnaast is nog één patiënt met vergelijkbare langdurige psychische klachten na drugsgebruik geïncludeerd die niet werd behandeld bij het LMSP.

Interview. In een telefonisch semigestructureerd interview van ongeveer een half uur werden de klachten uitgevraagd, wat er aan vooraf ging en wat de geïnterviewden zelf als oorzaak of mogelijke trigger beschouwden. Er is een tijdlijn gemaakt van drugsgebruik en klachten. Ook is gevraagd naar psychologische, cognitieve en slaapklachten, de voorgeschiedenis en het voorkomen van psychologische problemen, migraine of epilepsie in de familie. Tot slot is gevraagd naar het beloop van de klachten, eventuele behandeling, en de huidige houding ten opzichte van drugs.

Ethische toetsing. Vanwege de beperkte belasting van deze interviews oordeelde de Trimbos Ethische Toetsingscommissie (TET) dat het onderzoek niet onder de WMO valt. De TET oordeelde tevens dat er voldoende zorgvuldigheid in acht is genomen met betrekking tot de omgang met proefpersonen.

2. Resultaten: geïnterviewden, middelengebruik en klachten

2.1 Geïnterviewden

Tabel 1 geeft een overzicht van de demografische kenmerken van de 16 geïnterviewden. Zij zijn qua leeftijd en geslacht representatief voor de patiënten uit het dossieronderzoek in deel III:

- Driekwart van de respondenten was man en zij waren tussen 22 en 39 jaar oud.
- De meesten woonden in de stad (81%).
- De geïnterviewden waren hoog opgeleid: de helft had een HBO opleiding afgerond. Vier geïnterviewden volgden op het moment van het interview een opleiding, van wie twee (13%) een HBO opleiding en twee (13%) een universitaire opleiding.

Tabel 1. *Demografische gegevens van geïnterviewden*

Demografie	Patiënten N=16
Geslacht man, n (%)*	12 (75%)
Leeftijd, mediaan (min-max)*	28 (22 – 39)
Leefgebied (stad), n (%)	13 (81%)
Opleidingsniveau afgerond, n (%)	1 (6%)
Basisschool	1 (6%)
VMBO	2 (13%)
HAVO/VWO	3 (19%)
MBO	8 (50%)
HBO	1 (6%)
Universiteit	
Werksituatie huidig	
Student	4 (25%)
In loondienst	8 (50%)
Zelfstandig	1 (6%)
Werkeloos	3 (19%)

Voorgeschiedenis

Al vóór dat zij klachten kregen passend bij HPPD of DPS hadden 11 van de 16 geïnterviewden al psychische of neurologische klachten.

- 6 hadden in hun voorgeschiedenis migraine met aura, 3 depressieve klachten, 2 AD(H)D en 1 een obsessief-compulsieve stoornis.
- Ook in eerste- en tweedegraads familieleden kwamen met name migraine en depressieve klachten voor.

2.2 Drugsgebruik

- De helft van de respondenten gebruikte op of voor zijn/haar 15e voor het eerst *drugs* (inclusief cannabis). De leeftijd van eerste keer drugsgebruik liep van 12 tot 25 jaar.
- De leeftijd waarop voor het eerst *ecstasy* werd gebruikt lag iets hoger, tussen 12 en 30 jaar (mediaan: 19 jaar).
- In de periode voorafgaand aan de klachten werd ecstasy door 7 van de 16 respondenten frequent gebruikt: 5 gebruikten ieder weekend ecstasy en 2 deden dat meerdere keren per maand. De overige 9 hadden een paar keer paar jaar of sporadisch ecstasy geslikt (tabel 2). Het gebruik was veel lager op het hoogtepunt van de klachten en werd door alle respondenten in de loop van de tijd helemaal gestaakt (tabel 2).
- Naast ecstasy werd ook het gebruik van andere drugs gerapporteerd (13 patiënten, 81%) (tabel 2). Eén geïnterviewde gebruikte nooit cannabis; de overigen wel. Ook gebruik van cocaïne (10 respondenten) en amfetamine (7 respondenten) werd gemeld. Iedereen dronk (wel eens) alcohol en de meesten rookten. GHB, 4FA en lachgas werden niet gebruikt.
- In de literatuur worden HPPD en DPS symptomen niet alleen met het gebruik van ecstasy, maar ook met hallucinogenen in verband gebracht. Meer dan de helft van de deelnemers aan het interview (10 van de 16; 63%) gaf aan ooit in zijn/haar leven hallucinogenen gebruikt te hebben, van wie twee geïnterviewden een periode dagelijks en drie gedurende een periode ieder weekend. De overigen hadden een paar keer hallucinogenen gebruikt. Zij gebruikten vooral paddo's en truffels, en in mindere mate LSD, 2C-B, kratom, iboga en de psychedelische LSA zaden.

Tabel 2. *Zelfrapportage middelengebruik vóór het begin van de klachten, op het hoogtepunt van de klachten en "nu"*

Middel		*Vóór klachten*	*Op hoogtepunt klachten*	*Nu*
Ecstasy	Ieder weekend	5 (31%)	1 (6%)	-
	Paar keer per maand	2 (13%)	-	-
	Paar keer per jaar	5 (31%)	2 (13%)	-
	<1x per jaar	4 (25%)	-	-
	Niet	-	13 (81%)	16 (100%)
Amfetamine	Paar keer per maand	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
	Paar keer per jaar	5 (31%)	1 (6%)	-
	< 1x per jaar	1 (6%)	3 (19%)	1 (6%)
	Niet	9 (56%)	11 (69%)	14 (88%)
Cocaïne	Dagelijks	1 (6%)	-	-
	Ieder weekend	1 (6%)	-	-
	Paar keer per maand	4 (25%)	1 (6%)	1 (6%)
	Paar keer per jaar	3 (19%)	2 (13%)	2 (13%)
	< 1x per jaar	1 (6%)	3 (19%)	1 (6%)
	Niet	6 (38%)	10 (63%)	12 (75%)
Cannabis	Dagelijks	4 (25 %)	1 (6%)	-
	Wekelijks	2 (13%)	1 (6%)	-
	Paar keer per maand	3 (19%)	-	-
	Paar keer per jaar	4 (25%)	1 (6%)	-
	<1x per jaar	2 (13%)	1 (6%)	-
	Niet	1 (6%)	12 (75%)	16 (100%)
Nicotine	Dagelijks	9 (56%)	8 (50,0%)	2 (13%)
	Wekelijks	2 (13%)		2 (13%)
	Paar keer per maand	2 (13%)		1 (6%)
	Niet	3 (19%)	8 (50,0%)	11 (69%)
Alcohol	Dagelijks	3 (17%)	-	-
	Wekelijks	11 (69%)	7 (44%)	9 (56%)
	Paar keer per maand	1 (6%)	4 (25%)	5 (31%)
	Paar keer per jaar	1 (6%)	3 (19%)	-
	Minder dan 1x per jaar	-	1 (6%)	2 (13%)
	Niet	-	1 (6%)	-

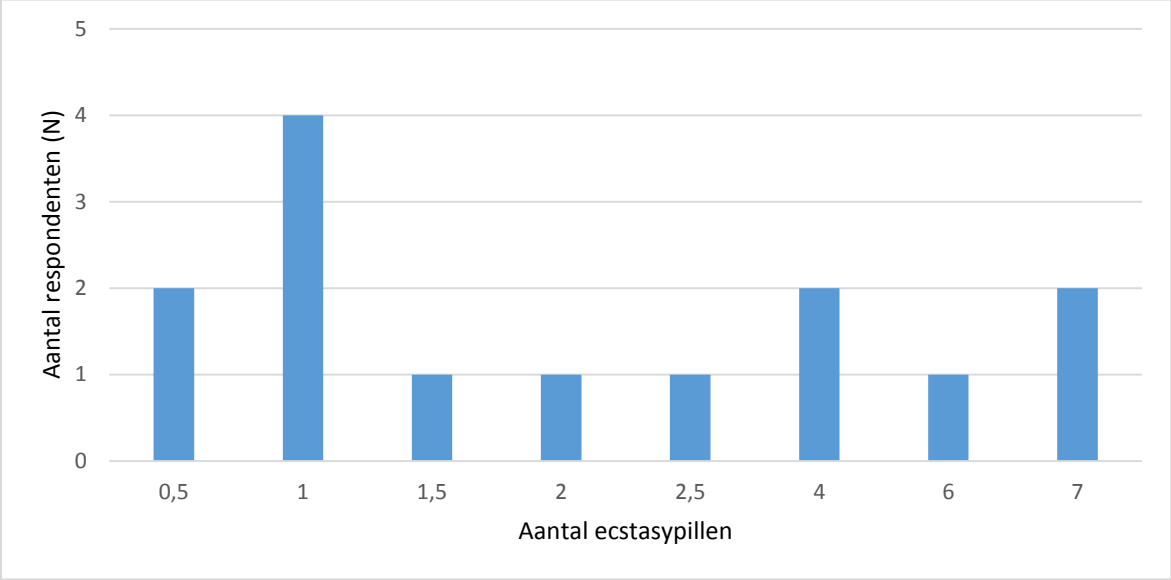
In de periode van het ontstaan van de klachten was de hoeveelheid gebruikte ecstasy (in retrospect en op basis van zelfrapportage) hoog (tabel 3). Van 14 respondenten is bekend hoeveel ecstasypillen zij gebruikten vóór de klachten en in de periode van het ontstaan van de klachten (figuur 1). Hoeveel milligram MDMA er in een pil zat, wisten de meesten echter niet. Op het hoogtepunt van de klachten hebben nog maar 3 ondervraagden ecstasy gebruikt.

Tabel 3. *Dosering ecstasy in pillen en mg*

	Vóór klachten	*Rondom/vlak voor ontstaan klachten*	*Tijdens hoogtepunt klachten*	*Nu*
	N = 14	*N = 14*	*N = 3*	*N = 0*
Aantal pillen				
Minimum	0,5	0,5	1,0	-
Maximum	10,0	7,0	2,0	-
Mediaan	1,0	1,75	2,0	-
	N = 5	*N = 3*	*N = 0*	*N = 0*
Aantal mg*				
Minimum	180	270	-	-
Maximum	750	720	-	-
Mediaan	300	600	-	-

N = aantal respondenten dat het door hem/haar gebruikte aantal pillen of mg ecstasy weet. De meerderheid weet wel het aantal pillen, maar niet het het aantal mg.

Figuur 1. *Aantal geslikte ecstasypillen bij laatste keer ecstasygebruik voor het begin van klachten*



2.3 Klachten

Klachten passen bij HPPD en bij DPS kwamen vaak samen voor (bij 10 van de 16 deelnemers aan het interview). Ook oogklachten waren frequent aanwezig, zoals pijn, moeite met focussen en/of een vermoeid gevoel. Op het hoogtepunt van de klachten overheersten met name angst- en depressieve klachten.

- De leeftijd waarop de klachten begonnen varieerde van 14 tot 30 jaar (mediaan: 20,5 jaar).
- Het hoogtepunt van de klachten werd al snel na de start bereikt. De leeftijd waarop de klachten op hun hoogtepunt waren varieerde eveneens van 14 tot 30 jaar (mediaan: 21 jaar).
- De geïnterviewden hadden de klachten al 3 tot 25 jaar (mediaan: 6 jaar). Ten tijde van het interview waren de klachten bij slechts 1 van de 16 deelnemers verdwenen.
- Van de 16 geïnterviewden gaven 13 (81%) aan dat hun klachten al eerder waren geduid door huisartsen, psychologen, psychiaters of neurologen voordat zij terecht kwamen bij het LMSP. Deze 13 hadden over het algemeen al een hele medische zwerftocht afgelegd. Daar hadden ze

al een of meer diagnoses gekregen, zoals HPPD (7 patiënten), DPS (7 patiënten), angst- of paniekstoornis (6) en depressieve stoornis (2). Daarnaast werden de diagnoses 'conversiestoornis', '(rand)psychose', 'psychosomatische stoornis', 'persoonlijkheidsstoornis NAO', 'ADHD' en 'agorafobie' gesteld. In deze laatst genoemde diagnoses konden de meeste geïnterviewden zich niet (helemaal) herkennen en zij zeiden zich niet begrepen te voelen.

HPPD

Veertien geïnterviewden (88%) hadden klachten passend bij HPPD (tabel 4). Bij 1 geïnterviewde was er twijfel over de aanwezigheid van HPPD symptomen: deze persoon had last met focussen en pijn rondom de ogen. Eén geïnterviewde had geen HPPD klachten.

Tabel 4. *Overzicht van HPPD symptomen bij 14* geïnterviewden

	N	%
Visual snow	6	43%
Nabeelden	7	50%
Toegenomen floaters	7	50%
Geometrische hallucinaties	2	14%
Halo's	6	43%
Lichtflitsen	6	43%
Schokjes in hoofd	5	36%
Overig*	12	86%

**Zoals een trillend beeld, vlekken zien, niet kunnen scherpstellen en wazig zien, het gevoel hebben van een band om het hoofd, druk op de ogen, geen diepte kunnen zien en andere oogklachten, zoals niet tegen licht kunnen, pijn en vermoeide ogen.*

DPS

Twaalf geïnterviewden (75%) hadden last van derealisatie symptomen. Zeven (44%) hadden symptomen van depersonalisatie. Veel deelnemers gaven aan DPS klachten moeilijk te kunnen verwoorden. Vaak spraken zij over een afstand tussen de wereld en zichzelf, een 'raar gevoel' en het gevoel in een nachtmerrie of een trip vast te zitten:

> "Alsof er een afstand tussen mij en de wereld is, alsof ik er niet echt ben." "Alles ging vertraagd en in *slow motion*." "Alsof ik in een trip zit en er niet meer uit kom." "Alsof ik niet meer echt wakker word" "Een vreemd en raar gevoel, als een waas. Alles gaat op de automatische piloot." "Alsof ik geen deel meer ben van de wereld." "De omgeving en andere personen zien er raar en eng uit." "Het voelt alsof ik in een nachtmerrie zit, half slaap en half wakker."

Ook wordt afvlakking genoemd, het 'wegvallen' in gesprekken, en klachten die overeenkomen met depersonalisatie:

> "Ik was mezelf kwijt, had geen identiteit meer." "Een leeg gevoel" "Alsof ik mezelf niet meer was. Vreemd gevoel en erg moe." "Een deel van mijn lichaam voelde niet meer als van mijzelf." "Ik voelde me afwezig en onwerkelijk."

Stemmingsklachten

Meerdere geïnterviewden voelden zich jarenlang onbegrepen en zoekende ("Wat is er mis met mij?"). Zo vertelde een respondent dat HPPD door een psychiater werd geïnterpreteerd als een psychose, wat de angst veroorzaakte om 'gek te worden'. Uit de interviews bleek dat bij veel deelnemers depressieve en/of angstklachten secundair aan de HPPD/DPS klachten ontstonden. Een geïnterviewde vertelde erg angstig te worden van het gevoel er niet echt te zijn. Sommigen hebben de klachten lang voor zichzelf gehouden, omdat zij er niet over durfden te praten.

- Driekwart van de geïnterviewden (12 respondenten) hadden symptomen van angst, paniek of depressie.
- Tien geïnterviewden (63%) hadden depressieve klachten. Bij drie anderen was er twijfel over de aanwezigheid van depressieve symptomen.
- Acht ontwikkelden op het hoogtepunt van de problematiek angstklachten, die bij drie nog lang aanhielden.

"Ik ben niet blij met het leven nu." "Werken gaat moeizaam, weinig contact met vrienden." "Ik loop op m'n tenen en doe weinig, terwijl ik vroeger elke avond wel wat deed."

Cognitieve problemen

- Met concentratie en geheugen hadden 11 van de 16 ondervraagden vóór het optreden van de klachten geen last; degenen die dit wel hadden, hadden ofwel concentratieproblemen (3 personen), ofwel problemen op meerdere cognitieve domeinen (2 personen).
- Tijdens het hoogtepunt van de klachten hadden 14 van de 16 ondervraagden zelf-gerapporteerde cognitieve problemen. Op het moment van het interview was het aantal mensen dat nog blijvende klachten had (12 personen) beduidend hoger dan voordat de klachten begonnen (5 personen).
- Bij de concentratieproblemen speelt mee dat veel geïnterviewden zich door de klachten van HPPD en/of DPS chronisch vermoeid zeiden te voelen en zich (mede daardoor) niet kunnen concentreren. Vijf ondervraagden hebben altijd al concentratieproblemen en/of andere cognitieve problemen gehad, maar deze zijn verergerd sinds het optreden van de HPPD/DPS-klachten. Bij één persoon hangen de concentratieproblemen samen met paniek en angst.
- Het is echter eveneens mogelijk dat de cognitieve problemen niet secundair zijn aan de HPPD en/of DPS klachten maar een direct gevolg zijn van het middelengebruik. Daartussen kan in dit onderzoek niet worden gedifferentieerd.

Slaapproblemen

Slaaproblemen lijken vooral voor te komen op het hoogtepunt van de klachten:

- Voorafgaand aan de klachten hadden 4 geïnterviewden slaapproblemen, op het hoogtepunt van de klachten waren dat er 10. Problemen met inslapen (3 personen), doorslapen (3 personen), en een combinatie van beide (4 personen) kwamen ongeveer even vaak voor. Ten tijde van het interview zijn de slaapproblemen nog maar bij 3 respondenten aanwezig (tabel 5).
- Ook hier valt niet te zeggen of de slaapproblemen een direct gevolg zijn van het middelengebruik, of een (secundair) gevolg van HPPD en/of DPS. Bij sommige patiënten lijkt dit laatste het geval te zijn: drie patiënten geven aan slaapproblemen te hebben door stress en/of angst; één patiënt legt uit niet in slaap te kunnen vallen door de visuele klachten.

Tabel 5. *Slaapproblemen*

	Voorafgaand aan de klachten	Op het hoogtepunt van de klachten	Nu
Moeite met inslapen	2 (13%)	3 (19%)	1 (6%)
Moeite met doorslapen	-	3 (19%)	1 (6%)
Moeite met in- én doorslapen	2 (13%)	4 (25%)	1 (6%)
Geen problemen	12 (75%)	6 (38%)	13 (81%)

Intensiteit en impact op het functioneren

- De geinterviewden hadden veel last van de klachten en de impact op hun leven was groot. Op een schaal van 0 tot 10 scoorden 11 ondervraagden op de vraag hoeveel last zij hadden van de klachten de maximale score van 10. De overige geïnterviewden gaven een score tussen 7 en 9 (tabel 6).
- De klachten belemmerden het dagelijks leven bij 13 van de 16 ondervraagden. Zij ervoeren problemen met studie of werk (12 deelnemers) of konden werk of studie niet meer uitvoeren (7 deelnemers). Zeven geïnterviewden trokken zich terug en ontweken sociale verplichtingen:

"Kan me in gesprekken niet concentreren en ik val soms weg. Ben dan bang dat mensen het aan me zien en word daar onzeker van." "Angstig en depressief als gevolg van de klachten. Ik ging niet meer naar mijn werk, zei sociale verplichtingen af, kon niet eens naar buiten." "Ik bleef in bed gedurende de dag en kon niet meer werken." "Ik ben in een jaar tijd drie keer naar buiten geweest" "Op sociaal vlak teruggetrokken, heb contacten niet meer onderhouden." "Ik word er onzeker en angstig van."

- Anderen konden doorgaan met hun dagelijkse bezigheden, maar voelden zich wel belemmerd:

"Alles kost meer moeite en energie." "Heb nu een lager opleidingsniveau dan ik aan kan en kan op het werk ook niet doorgroeien vanwege klachten." "Ik deed alles op de automatische piloot, alsof ik er niet echt was."

- Op het moment van het interview hadden 15 van de 16 geïnterviewden nog klachten, al was de intensiteit in de loop van de tijd afgenomen (tabel 6). Zij zeiden dat ze met hun klachten hebben leren omgaan, waardoor secundaire paniek en/of angst is verminderd.
- Zes deelnemers (38%) hadden op het moment van het interview nog steeds hinder van de klachten. Drie deelnemers ervaren problemen met werken, van wie twee zelfs niet kunnen werken vanwege de klachten. Eén deelnemer geeft aan niet te kunnen sporten of werken omdat buiten lopen al te veel prikkels en klachten veroorzaakt. De overige twee deelnemers geven aan sociale verplichtingen te ontwijken.

Tabel 6. *Mate van ervaren last van de klachten*[1]

	Last van klachten, op hoogtepunt; N=16	Last van klachten, nu; N=16
Min - max	7 - 10	0 - 10
mediaan	10	5
gemiddelde	9,3	4,8

[1]*Op een schaal van 0-10*

Begin van de klachten

- Bij 13 van de 16 geïnterviewden ging intensief en/of frequent drugsgebruik vooraf aan de klachten. Bij sommigen ontstonden de klachten geleidelijk in de loop van dagen tot weken; bij anderen waren de klachten er plotseling na een dag of nacht gecombineerd en hoog gedoseerd drugsgebruik.
- Alle ondervraagden hebben kort voor het ontstaan van de klachten ecstasy gebruikt, maar een oorzakelijke relatie is niet aan te tonen, want bij driekwart was er sprake van combinatiegebruik. Zes respondenten vermoeden dat de combinatie van ecstasy met alcohol, amfetamine of cocaïne de trigger is geweest. In enkele gevallen bestaat het vermoeden dat een bad trip onder invloed van cannabis de directe aanleiding zou kunnen zijn, of het gebruik van truffels. Welk middel de directe oorzaak is van de klachten blijft echter onduidelijk.
- De HPPD klachten doen 4 geïnterviewden denken aan de ecstasytrip die zij hebben ervaren, zoals het hebben van vermoeide ogen, wazig zicht en het zien van pixels. De DPS klachten doen enkele geïnterviewden juist denken aan negatieve ervaringen tijdens cannabisgebruik.
- Meerdere respondenten hebben gesuggereerd dat slaaptekort, stress en een *bad trip* tijdens het (intensieve) drugsgebruik ook bijgedragen zouden kunnen hebben aan het ontstaan van de klachten (zie ook kader). Een aantal vermoedt dat door het intensieve drugsgebruik een gevoeligheid of kwetsbaarheid is ontstaan voor stress. Meerdere patiënten geven aan het gevoel te hebben geen 'filter' meer te hebben, waardoor te veel prikkels sterk binnen komen.

'Wat ging er aan de klachten vooraf?'

Schokjes in hoofd kwamen na periode van veel drugs gebruiken, waaronder ecstasy, maar ook cannabis.

De avond voor ontstaan van de klachten: alcohol, amfetamine, ecstasy, cannabis.

Intensief ecstasygebruik en bad trip op truffels.
Veel MDMA in combinatie met alcohol de avond ervoor.
Frequent ecstasygebruik in de periode ervoor, daarna erg hoge dosis amfetamine en vier dagen lang wakker, sindsdien klachten. Klachten verergeren na cocaïne.
Geleidelijk na intensief drugsgebruik, mix van alles en ook ecstasy.
Heftig drugs- en alcoholgebruik (do t/m zo 20 EH per avond) gedurende twee jaar, twee weken voor ontstaan klachten 6 à 7 ecstasypillen gebruikt.
Jarenlange cannabisverslaving; klachten kwamen als ontwenningsverschijnselen. Ook in de week ervoor halve ecstasypil gebruikt in combinatie met cannabis, waarna acute klachten.
De dag voor klachten 7 ecstasypillen, alcohol, cocaïne gebruikt en weinig slaap. Cocaïne en amfetamine verergerde klachten daarna hevig.
In de maand ervoor drie keer ecstasy gebruikt. Avond ervoor 4 pillen à 150 mg. Zo'n 40 pillen in twee jaar tijd.
Intensief drugsgebruik: cannabis dagelijks, speed/cocaïne/ecstasy paar keer per maand. Op dag ontstaan: 1 gram MDMA, 6 ecstasypillen en 1 gram speed.
Intensief drugsgebruik. Alcohol en cannabis dagelijks. Op dag ontstaan: alcohol, cannabis, amfetamine, ecstasy.
Stressvolle omstandigheden, wekelijks ecstasy en toen was 1 keer cocaïne 'de druppel'.

Beloop van de klachten

Het beloop en de intensiteit van de klachten variëren.

- De meeste deelnemers aan het interview hebben langdurig last van de HPPD en DPS klachten, ondanks dat zij zijn gestopt met het gebruiken van drugs en/of alcohol. Het komt voor dat HPPD vermindert en dat DPS klachten blijven, maar andersom komt ook voor.
- Soms verandert de aard van de klachten. Een patiënt vertelde dat het hebben van nabeelden en schokken in het hoofd zijn verdwenen, maar dat andere HPPD klachten bleven.
- Enkele patiënten merken een vermindering van angst en/of depressieve gevoelens, omdat zij 'ermee leren omgaan'.

Verbetering van de klachten zien de respondenten optreden als zij accepteren dat ze met de klachten moeten leven.

- Sporten wordt eveneens vaak als heilzaam genoemd, net als maatregelen die te maken hebben met 'goed voor jezelf zorgen', gezonde voeding, rust en regelmaat.
- Ook medicijnen kunnen helpen om de klachten te verlichten. Geïnterviewden gebruikten zowel voorgeschreven medicatie als 'zelfmedicatie': methylfenidaat, "aminozuren BCCA", citalopram, oxazepam, venlafaxine, cannabidiol (80-100 mg) tegen slaapproblemen, en het 'HCG-dieet' (waarbij kleine hoeveelheden van het HCG-hormoon worden geïnjecteerd; de betreffende respondent vertelde dat na zo'n HCG-injectie de HPPD en DPS klachten wekenlang compleet weg waren, maar daarna langzaam weer terugkwamen). Ook gebruikte een van de respondenten als zelfmedicatie eens in het half jaar een kleine hoeveelheid amfetamine of cocaïne ("lijntje van 1 mm"): "dit zorgt voor verlichting van klachten gedurende weken of maanden. Een hogere dosis zorgt juist voor versterken van klachten en paranoia".
- Andere maatregelen of omstandigheden die bijdroegen aan een verlichting van HPPD klachten waren onder meer het dragen van een zonnebril, blootstelling aan veel zonlicht en warm weer, afleiding, geruststelling door anderen en het hebben van een goede relatie.

Verergering van de klachten treedt juist op bij gebruik van alcohol of drugs en bij heftige, stressvolle omstandigheden.

- Alcohol verergert volgens de deelnemers aan het interview de klachten passend bij HPPD, DPS, angst en somberheid, zowel acuut als ook (en met name) tijdens de kater. De duur van de invloed van alcohol op de klachten varieert van een dag tot een week (mediaan 2 dagen; gemiddeld 2,4). Veel patiënten vermijden daarom het gebruik van alcohol en drugs, om de klachten te verlichten.

- Daarentegen gebruiken twee respondenten juist alcohol omdat de acute effecten van alcohol hun klachten dempt. Beiden geven echter aan dat het voordeel van korte duur is, omdat zij tijdens de kater juist meer last ervaren van de klachten.
- Ook gebruik van cafeïne, roken, slecht slapen en slecht eten verergeren de problemen.
- De klachten zijn extra storend en opvallend als er van de patiënt een inspanning wordt gevraagd of het nodig is om zich lang te concentreren.
- Omstandigheden als schemering, veel prikkels of intense emoties dragen ook bij aan een verergering van de klachten.
- Enkele patiënten wijten een verergering van de klachten aan de hen voorgeschreven medicatie (de serotonineheropnameremmer venlafaxine en antipsychotica).

Behandeling

De combinatie van psychotherapie en medicatie werd door de respondenten als het meest effectief ervaren.

- Negen respondenten kregen of krijgen zowel medicatie als psychotherapie; 2 kregen alleen medicatie en 2 alleen psychotherapie. Van de 11 patiënten die medicatie kregen, gebruikten 5 ten tijde van het interview nog steeds medicijnen. De 3 respondenten die zeiden geen behandeling te hebben gehad, kregen op het LMSP wel psycho-educatie en algemene tips (zoals rust, vermijden van alcohol, drugs en cafeïne).
- Naast psycho-educatie, algemene tips en geruststelling kregen de respondenten cognitieve gedragstherapie. Daarbij werd gestreefd naar acceptatie van de situatie, het omzetten van maladaptieve gedachten, en omgaan met spanning en angst. Op de vraag of de CGT geholpen heeft, antwoordden de patiënten zowel bevestigend als ontkennend.
- Ook fysiotherapie en ontspanningsoefeningen, psychotherapie, meditatie, het volgens schema weer opbouwen van activiteiten, EMDR, acupunctuur en homeopathie werden ingezet, met wisselende resultaten.
- Medicamenteuze behandeling leverde volgens de geïnterviewden over het algemeen weinig op. Bij sommigen verminderden slaapproblemen, angst/paniek en somberheid, waardoor de HPPD en/of DPS klachten 'draaglijker werden', maar de meeste respondenten merkten geen effect. In enkele gevallen trad zelfs een verergering van de klachten op. De gebruikte medicatie varieerde van anti-epileptica, antidepressiva, antimigrainemiddelen, tot benzodiazepinen en (andere) slaapmiddelen (tabel 7). Het gaat hier om zelfrapportage en doseringen zijn niet gecheckt.

Tabel 7. *Gebruikte medicatie op basis van zelfrapportage en ervaren effecten*

Medicatie		*Dosis*	*Subjectief effect*
Lamotrigine	anti-epilepticum	Onbekend	'hielp niet'
Levetiracetam	anti-epilepticum	Onbekend	'hielp bij slaapproblemen'
Clonazepam	anti-epilepticum	Onbekend	'hielp niet' 'hielp wel, maar kort'
Clonidine	anti-migrainemiddel	Onbekend	'hielp niet'
Citalopram	Antidepressivum (SSRI)	5 - 25 mg	'hielp niet' 'hielp een beetje' 'hielp goed' (25 mg)
Venlafaxine	Antidepressivum (SSRI)	75 en 112,5 mg	'visual snow werd minder intens' 'geen effect op HPPD' 'verergerde HPPD' 'verergerde oogklachten'
Sertraline	Antidepressivum (SSRI)	Onbekend	'Geen effect op HPPD, maar verbeterde somberheid'
Mirtazepine	Antidepressivum	5 en 10 mg	'Verlichting slaapproblemen'

Dexamfetamine; Methylfenidaat	ADHD-medicatie (amfetamineachtig sympathicomimeticum	Onbekend	'hielp niet' 'hielp een beetje'
Haloperidol	antipsychoticum	1 mg	'verergerde HPPD klachten'
Temazepam	Slaapmedicatie (benzodiazepine)	5 en 10 mg	'Verlichting slaapproblemen'
Trazolam	Slaapmedicatie (benzodiazepine)	Onbekend	Verlichting slaapproblemen
Melatonine	Slaapmedicatie	Onbekend	Verlichting slaapproblemen
Oxazepam	Angst- en slaapmedicatie (benzodiazepine)	10 mg	Helpt bij angstklachten

2.4 Attitude ten opzichte van drugs

- Vanwege het ontstaan van de klachten hebben 14 van de 16 geïnterviewden een andere houding ten opzichte van drugs gekregen. Acht willen nooit meer drugs gebruiken. Anderen zijn veel voorzichtiger geworden in het gebruik van middelen, en zijn zich in het algemeen meer bewust van de consequenties wanneer je slecht voor jezelf zorgt.
- Het belang van goede voorlichting wordt benadrukt door de geïnterviewden. Zij geven aan niet op de hoogte te zijn geweest van de risico's van drugsgebruik en te weinig informatie te hebben gehad op school of thuis. Ook misten velen de mogelijkheid om over drugsgebruik en/of hun klachten te kunnen praten.

'Ik heb nu een angst voor drugs. Ik moet er niks meer van hebben.'
'Ik raad het iedereen af'.
'Bij de meesten gaat het goed, maar het is belangrijk met mate te gebruiken en niet te vaak.'

3 Discussie en conclusies

In dit kwalitatieve onderzoeksdeel werden 16 patiënten met langdurige psychische problemen na ecstasygebruik geïnterviewd om een beeld te krijgen van hun achtergrond en de klachten. Het beeld dat in de interviews wordt geschetst is divers en conclusies over eventuele causale verbanden tussen het ecstasygebruik en de geschetste problemen zijn op basis van deze 16 ervaringsverhalen niet te trekken. Er zijn zowel patiënten geïnterviewd die slechts één of enkele keren ecstasy namen, als patiënten die fors ecstasy gebruikten en ook een scala aan andere middelen. Vrijwel alle geïnterviewden hadden in meer of mindere mate ervaring met cannabis, een middel waarvan eveneens aannemelijk is dat het tot klachten van HPPD en DPS kan leiden. Ook alcohol werd door sommigen in grote hoeveelheden gebruikt. In de periode direct voorafgaand aan de klachten is bij het merendeel van de ondervraagden het middelengebruik geïntensiveerd. Bij sommige geïnterviewden ontstonden de klachten direct na een avond (hoog gedoseerd of met andere middelen gecombineerd) ecstasygebruik, wat erop zou kunnen wijzen dat het gebruik van drugs inderdaad de trigger tot het ontstaan van de klachten is geweest. Bij enkele anderen daarentegen zaten er dagen tot soms weken tussen de laatste keer drugsgebruik en het ontwikkelen van de klachten. Zij vermoedden desalniettemin een relatie tussen beide vanwege een gelijkenis tussen negatieve ervaringen tijdens het drugsgebruik (bad trip) en de later ontstane verschijnselen.

In de patiëntenpopulatie van het LMSP komen klachten passend bij HPPD en DPS, vaak in combinatie, veel voor. Ook andere oogklachten (pijn, moeite met focussen en/of een vermoeid gevoel), angstklachten en somberheidsklachten worden frequent gemeld. Patiënten hebben moeite

om de klachten te omschrijven: ‘een raar gevoel’; ‘een afstand tussen mij en de wereld’; ‘vastzitten in een nachtmerrie’. Op basis van de interviews kan worden geconcludeerd dat de klachten veel impact hebben op de levens van de ondervraagden: ze ervaren substantiële last van de problemen (lijden) en merken belemmeringen in hun dagelijks leven (dysfunctie). De meesten voelden zich lange tijd niet begrepen en hebben een uitgebreide zoektocht door de reguliere en alternatieve medische wereld achter de rug. Sommige patiënten hebben de klachten lang voor zichzelf gehouden, omdat zij het gevoel hadden er niet over te kunnen praten. Eenmaal aanwezig, houden de klachten vaak jarenlang aan, maar nemen wel in de loop van de tijd af in intensiteit, mede doordat patiënten ‘ermee leren leven’.

Een gevoeligheid of kwetsbaarheid voor psychische klachten in het algemeen kan mogelijk een rol spelen bij het ontstaan van deze langdurige klachten na ecstasygebruik. Hoewel de somatische voorgeschiedenis van de geïnterviewden en de algemene familieanamnese vaak weinig bijzonderheden vermelden, heeft tweederde van de geïnterviewden al eerder psychische (o.a. depressieve gevoelens) of neurologische (migraine) klachten gehad. Mogelijk vergroot kwetsbaarheid voor angst en paniek de kans op het ontwikkelen van DPS-achtige klachten. Derealisatie en depersonalisatie zijn immers klachten die kunnen voorkomen bij angststoornissen (Medford et al., 2005), maar of deze relatie ook in de andere richting geldt, dient verder onderzocht te worden. Ook een ander mechanisme is denkbaar om de relatie tussen depressie, angst en het ontstaan van DPS en HPPD te verklaren. Enkele geïnterviewden zeiden dat zij om hun somberheid en sociale angst te verminderen juist drugs en alcohol zijn gaan gebruiken. Ecstasy, cannabis en andere hallucinogenen kunnen echter de trigger zijn waardoor HPPD en DPS ontstaan en alcoholgebruik lijkt de verschijnselen de volgende dag vooral te versterken. Zo ontstaat een vicieuze cirkel.

Uit deze kleine studie blijkt dat de mogelijke langetermijn gevolgen van ecstasygebruik onvoldoende bekend zijn onder gebruikers. Inmiddels wil de helft van de ondervraagden nooit meer drugs gebruiken en degenen die wel blijven gebruiken, zijn zich meer bewust van de risico’s. Hoewel de geïnterviewden opmerken dat zij eerder hadden willen geweten dat ook dit soort lang aanhoudende risico’s kleven aan het gebruik van drugs, kan uit dit onderzoek niet worden afgeleid of ze, als ze die kennis wel hadden gehad, ook minder ecstasy en andere drugs zouden zijn gaan gebruiken.

REFLECTIE EN CONCLUSIES

Ecstasy en neurotoxiciteit

Het is lastig onderzoek doen naar de effecten van ecstasy in de menselijke hersenen. De ideale onderzoeksopzet, het direct meten van de effecten bij inname van ecstasy op het niveau van de zenuwen, bijvoorbeeld door het nemen van biopten, is niet mogelijk. Daarom wordt de invloed van ecstasy indirect gemeten, met beeldvormende technieken die processen in de hersenen proberen af te beelden, of door het functioneren van de hersenen te meten met neuropsychologische tests en vragenlijsten. Uit dit soort onderzoeken komen vermoedens dat gebruik van ecstasy, zeker bij fors gebruik, op lange termijn schadelijk zou kunnen zijn. Bepaalde functies, zoals het geheugen en slaap, kunnen verslechteren. Wat de klinische relevantie is van deze achteruitgang, is onduidelijk. Over het algemeen gaan de testscores wel achteruit, maar blijven binnen de grenzen van normaal. Ook is niet duidelijk of de schade blijvend is of kan herstellen als het ecstasygebruik wordt gestaakt en evenmin of licht gebruik ook de hersenfuncties kan ontregelen.

Deze ontregeling van hersenfuncties door gebruik van ecstasy lijkt verband te houden met verschillende psychiatrische aandoeningen. In dit rapport staan HPPD en depersonalisatie en derealisatie centraal, stoornissen die bij patiënten vaak gepaard blijken te gaan met depressieve en angstklachten of –stoornissen. De afgelopen jaren is in verschillende wetenschappelijke onderzoeken een relatie tussen ecstasygebruik en bovenstaande psychiatrische klachten en stoornissen onderzocht, maar nooit met zekerheid bewezen. De patiëntenpopulatie van het LMSP is een concentratie van gebruikers van ecstasy en andere drugs die lang (soms tientallen jaren) na het gebruik van drugs psychische klachten hebben gehouden die hen over het algemeen een periode in hun leven fors hinderen. Dit rapport verkent de relatie tussen de klachten en het ecstasygebruik. Het bredere kader waarin deze exercitie past is de toenemende kennis over de *acute* lichamelijke en psychische schade die ecstasygebruik met zich mee kan brengen.

HPPD en DPS

Het vóórkomen van HPPD en DPS

Hoe vaak HPPD en DPS vóórkomen is onduidelijk, omdat prevalentiestudies ontbreken. In Het Grote Uitgaansonderzoek 2016 had bijna een derde van de respondenten wel eens een symptoom van HPPD ervaren na gebruik van drugs. Het betreft zelfrapportagedata. Bij hoeveel personen dat symptoom optrad na gebruik van ecstasy is uit de data niet te herleiden. Wel is bekend dat 59% van hen wel eens ecstasy had gebruikt, maar onder deze ecstasygebruikers was ook veel cannabisgebruik. Slechts weinigen hadden echter last van de symptomen. Ook uit discussies op internetfora blijkt dat verschijnselen passend bij HPPD regelmatig worden ervaren, maar dat de meeste personen daar geen of weinig hinder van ondervinden. Slechts een klein gedeelte van de ecstasygebruikers zoekt hulp bij een instelling voor verslavingszorg, zoals het LMSP, of een andere professionele instantie. Gezien de populariteit van ecstasy zou dat betekenen dat HPPD en drugsgerelateerde DPS weinig optreden.

Anderzijds zou het relatief beperkte aantal patiënten dat zich meldt bij het LMSP ook het topje van de ijsberg kunnen zijn. Bij de patiënten bestaat vaak gêne of onwetendheid en door de hulpverleners worden de klachten niet herkend door lacunes in hun kennis. Ook lijkt de officiële diagnose voor HPPD volgens de DSM-V criteria niet aan te sluiten bij de praktijk en dat kan een mogelijke verklaring zijn dat de diagnose weinig wordt gesteld. Volgens de officiële criteria is een flashback (herbeleving) van een zintuigelijk symptoom dat ook werd ervaren tijdens het onder invloed zijn van het hallucinogeen vereist. Bij veel patiënten met HPPD-achtige klachten is echter onduidelijk of de klachten werkelijk overeenkomen met de ervaringen tijdens de bad trip. Bovendien zijn flashbacks tijdelijk van aard terwijl de patiënten met HPPD continu klachten blijven ervaren. Ook moet de diagnose worden gesteld op basis van de combinatie en het beloop van de klachten, vaak na een ervaren ‘bad trip’. Er zijn bovendien geen aanvullende diagnostische mogelijkheden om de diagnose te bevestigen, en deze is dus gebaseerd op de anamnese.

Het beloop en de behandeling van HPPD en DPS
Hoewel de klachten van HPPD en drugsgerelateerde DPS bij sommige patiënten jaren (soms levenslang) blijven bestaan, worden ze na het ontstaan niet meer erger en bijna altijd minder. Ook uit de literatuur is onbekend of de klachten op de lange termijn reversibel zijn. De enkele longitudinale studies die zijn verricht naar de effecten van ecstasy brengen een periode van hooguit enkele jaren in kaart. Aanvankelijk worden de klachten als zeer belastend ervaren en functioneren patiënten in het dagelijks leven slecht. Eenmaal onder behandeling op het LMSP doorlopen zij vaak de stadia paniek, behandeling (gericht op het leren leven met de klachten) en uiteindelijk aanvaarding. De klachten veranderen veelal van een allesoverheersende aandoening, naar een ongemak waarmee te leven valt. Patiënten zeggen uiteindelijk baat te hebben bij acceptatie, afleiding, rust en 'goed voor jezelf zorgen', zoals goed slapen, gezonde voeding, sporten en het vermijden van drugs en alcohol. Hoe behandeling het best ingericht kan worden en of (welke) medicatie daarbij zinvol is, is op dit moment onduidelijk.

Kennis onder drugsgebruikers en professionals over HPPD en DPS
Drugsgebruikers en zorgverleners, zelfs specialisten in de verslavingszorg en GGZ, weten over het algemeen weinig tot niets over deze beide aandoeningen. De patiënten die terecht komen bij het LMSP hebben vaak al een hele zoektocht door de medische wereld achter de rug, omdat hun klachten eerder niet werden herkend.

- Aanbeveling: om in kaart te kunnen brengen hoe groot het probleem van HPPD en DPS in Nederland is, zal allereerst de kennis daarover onder drugsgebruikers en behandelaren vergroot moeten worden, zodat zij de verschijnselen herkennen. Dat zou kunnen door de huidige voorlichting over (party)drugs aan gebruikers aan te passen en ook de mogelijkheid van gevolgen op lange termijn te benoemen. Wellicht vergroot het gebruik van ervaringsverhalen de geloofwaardigheid van de boodschap onder (party)drugsgebruikers. De voorlichting zal zich ook zeker moeten richten op (potentiële) drugsgebruikers met een psychische of neurologische kwetsbaarheid, om hen te waarschuwen voor de mogelijk lang aanhoudende gevolgen van gebruik van hallucinogenen (zoals cannabis, ecstasy, LSD en trippaddenstoelen). Daarnaast zal deskundigheidsbevordering, om te beginnen onder verslavingszorgprofessionals, de bekendheid met HPPD en DPS in deze sector moeten vergroten. In tweede instantie kan dan in kaart worden gebracht hoe vaak HPPD en DPS in Nederland voorkomen en kan onderzoek gedaan worden naar het beloop en naar behandelmethoden (psychologisch en medicamenteus).

Predisponerende factoren en triggers

Ecstasy- en ander middelengebruik
Is ecstasygebruik de (of een van de) oorzaak van HPPD en DPS?
Verschillende typen drugs zijn in de wetenschappelijke literatuur in verband gebracht met het ontstaan van HPPD en DPS, en een oorzakelijke relatie is aannemelijk, maar niet bewezen. Ook in de onderzoeksgroep beschreven in dit rapport zijn er aanwijzingen dat het gebruik van drugs het optreden van de HPPD- en DPS-klachten heeft geluxeerd. Het vermoeden is onder andere gebaseerd op de korte tijd tussen het gebruik van de drugs en begin van de klachten en de gelijkenis tussen een eerdere *bad trip* ervaring en de klachten. Hoewel alle patiënten van het LMSP die in dit onderzoek werden geïncludeerd ecstasy gebruikten, en dit middel chronologisch vaak het laatste was op een gebruiksdag met veel alcohol en andere drugs, kan niet op basis van deze data worden geconcludeerd dat juist ecstasy de trigger was. Vooral het gebruik van cannabis (dat ook in relatie wordt gebracht met het ontwikkelen van HPPD en DPS) en alcohol (dat bestaande klachten lijkt te verergeren) is in deze sample omvangrijk. Ook het gebruik van speed, coke of paddo's, soms op dezelfde gelegenheid gecombineerd met ecstasy en soms op dagen dat zij geen ecstasy gebruikten, kwam veel voor.

Mate van blootstelling aan ecstasy
Uit de dossiers en interviews blijkt dat de blootstelling van de patiënten aan ecstasy zeer verschillend is. Enkele patiënten hebben hooguit een paar keer in hun leven ecstasy gebruikt; in het andere uiterste zitten forse gebruikers die al jaren ecstasy slikken en ook (soms fors) andere middelen gebruiken. Het is niet duidelijk waarom sommigen al na één of enkele keren blootstelling

aan ecstasy langdurige klachten ontwikkelen, anderen pas na een jarenlange blootstelling, en (vermoedelijk) de meeste ecstasygebruikers helemaal nooit HPPD of DPS ontwikkelen. Uit de interviews werd wel duidelijk dat vlak voor het ontstaan van de klachten het aantal geslikte ecstasypillen hoger was dan voor de respondent gebruikelijk was. Een dosis-respons relatie kan dus vermoedelijk een gedeelte van de klachten verklaren (bij de gebruikers die veel en vaak ecstasy hebben geslikt en bij hen die ineens een hogere dosis namen).

Uit de literatuurstudie bleek dat met name fors ecstasygebruik samenhangt met klachten op lange termijn, zoals slaapproblemen, HPPD en symptomen van depersonalisatie en derealisatie. Ook hogere cognitieve functies, zoals geheugen en uitvoerende taken, kunnen bij zowel zware als matige gebruikers gestoord zijn. De meeste geïnterviewden in deelstudie 3 hadden op het hoogtepunt van de klachten last van cognitieve problemen, zoals concentratiestoornissen of een slecht geheugen. Deze klachten zijn theoretisch plausibel gezien de effecten van MDMA op het serotoninesysteem (en in mindere mate op dopamine en noradrenaline) en de veranderde cortisolrespons die aan ecstasygebruik kan worden toegeschreven (zie deel I). Patiënten bij het LMSP hebben op het hoogtepunt van de klachten ook vaak last van angst en depressie. Dat past bij de in de literatuur vermoede verstoring door MDMA van de remmende neuronen van het GABA-systeem (Litjens et al., 2014). Een disbalans in het GABA-systeem kan leiden tot angst. Dat is in combinatie met stimulatie van het serotoninesysteem (ook een gevolg van het gebruik van MDMA) geen gunstige combinatie omdat serotonine ook de angst versterkt. Het tekort aan serotonine dat ontstaat door uitputting van de voorraden tijdens de stimulatie door MDMA, kan het ontstaan van depressieve gevoelens verklaren.

De resultaten van de NeXT studie suggereren echter dat niet alleen hoge doseringen MDMA effecten kunnen hebben op de hersenfunctie, maar dat zelfs in lage doseringen ecstasygebruik invloed heeft op de doorbloeding van de hersenen en witte stof ontwikkeling en in bepaalde hersengebieden mogelijk schade aan de zenuwuiteinden kan veroorzaken (de Win et al., 2007; de Win et al., 2008). Dat zelfs een beperkte blootstelling aan ecstasy al tot klinische verschijnselen kan leiden, illustreert ook deze sample van het LMSP.

Blootstelling aan andere middelen
De meeste patiënten bij het LMSP zijn een periode in hun leven blootgesteld geweest aan verschillende soorten drugs en alcohol. Omdat ook andere hallucinogenen (zoals cannabis en LSD) in verband worden gebracht met HPPD en DPS en een aantal patiënten ook (regelmatig) stimulantia zoals cocaïne en amfetamine heeft gebruikt, is het lastig om te ontrafelen wat de bijdrage van elk specifiek middel is geweest in het luxeren of verergeren van de klachten.

Bad trip ervaring
In de dossiers werden *bad trip* ervaringen vermeld bij een derde van de patiënten na gebruik van cannabis, ecstasy en andere hallucinogenen en deze werden vooral gerelateerd aan het ontstaan van DPS. *Bad trips* worden vaak gezien bij personen met al bestaande psychische problemen en bij combinatiegebruik van meerdere hallucinogenen. Of er altijd een *bad trip* voorafgaat aan HPPD en DPS is vanwege incompleetheid van de dossiers niet duidelijk.

Psychische kwetsbaarheid
Bij een aantal patiënten die onder behandeling zijn van het LMSP lijkt een onderliggende psychische kwetsbaarheid aanwezig te zijn. Ondanks incompleetheid van de onderzochte dossiers en het ontbreken van een gestandaardiseerde psychiatrische anamnese (waardoor geen officiële psychiatrische diagnoses zijn gesteld) zijn er aanwijzingen dat deze patiëntenpopulatie een voorgeschiedenis heeft met meer dan gemiddeld in de samenleving stemmingsstoornissen, ADHD, verslaving, kwetsbare persoonlijkheidskenmerken en andere (zelf-gerapporteerde) psychiatrische aandoeningen. In deze psychische aandoeningen kan sprake zijn van een verstoorde balans op het niveau van neurotransmitters. Het is aannemelijk dat toediening van een psychoactieve stof aan personen die toch al een kwetsbare neurotransmitterbalans hebben, makkelijker leidt tot verstoringen. De bevinding dat de lang aanhoudende klachten na ecstasygebruik vaker optreden in personen die al eerder een psychische aandoening hadden, lijkt verklaarbaar.

Klachten als angst en somberheid, concentratie- en slaapproblemen kunnen echter op verschillende manieren in verhouding staan tot HPPD en DPS. Het is mogelijk dat al aanwezige stemmingsstoornissen, concentratie- en slaapproblemen de gevoeligheid voor het ontwikkelen van HPPD of DPS vergroten. Het kan echter ook zo zijn dat patiënten zich door de klachten van HPPD of DPS angstig en somber gaan voelen, concentratieproblemen ontwikkelen en slaapstoornissen krijgen, zoals ook in de interviews duidelijk werd. Een derde mogelijkheid is het ecstasy- of drugsgebruik zelf direct de concentratie- en slaapproblemen veroorzaakt (door verstoringen in de neurotransmitters). Zo kunnen angst, somberheid, slaapproblemen enerzijds en DPS en HPPD anderzijds elkaar lange tijd in stand houden.

Andere factoren die de kwetsbaarheid kunnen vergroten
Migraine met aura, epilepsie en andere neurologische aandoeningen zouden mogelijk etiologisch gerelateerd kunnen zijn aan HPPD en de kwetsbaarheid voor HPPD vergroten, al berust dit vermoeden alleen op speculatie (Litjens et al., 2014).

- Aanbeveling: onderzoek in een grotere sample patiënten met HPPD en DPS is nodig om de bijdrage van ecstasy, andere drugs en alcohol op het ontstaan van HPPD en DPS te ontrafelen. Een gestandaardiseerd psychiatrisch interview, het gedetailleerd uitvragen van de middelen anamnese, een goede somatische anamnese en het maken van een tijdslijn bij elke patiënt zal beter inzicht geven in de rol die ecstasy en andere psychoactieve middelen hebben in het ontwikkelen van HPPD, DPS en andere psychiatrische aandoeningen.

Beperkingen van dit rapport
Dit rapport is bedoeld als verkenning van HPPD en DPS klachten na ecstasygebruik en is uitgegaan van bestaande bronnen (wetenschappelijke literatuur en dossiers van het LMSP), aangevuld met enkele interviews. Inherent aan deze opzet is dat er “alleen uitkomt wat erin zit”. Omdat de wetenschappelijke literatuur over dit onderwerp beperkt is en aan dossieronderzoek het nadeel kleeft dat dossiers niet zijn bedoeld voor wetenschappelijk onderzoek, maar voor het klinisch vervolgen van een patiënt voor behandeldoeleinden, is ook de output zoals deze zijn weerslag vindt in dit rapport beperkt. Een van de belangrijkste beperkingen van het huidige dossieronderzoek is geweest dat de mate waarin de data incompleet zijn, niet duidelijk is. Ook zijn er geen officiële psychiatrische diagnoses gesteld, maar is uitgegaan van zelf-gerapporteerde klachten van de patiënten. Een nadeel van de interviews is geweest dat deze tot een half uur per respondent zijn beperkt om de belasting laag te houden, en daarom een volledig psychiatrisch interview niet mogelijk was.

Gebruikte literatuur

Abraham, H. D. (2012). Catechol-O-methyl transferase inhibition reduces symptoms of hallucinogen persisting perception disorder. *Biological Psychiatry, 8,* 298S-298S.

Aguirre, N., Galbete, J., Lasheras, B., & Del Río, J. (1995). Methylenedioxymethamphetamine induces opposite changes in central pre-and postsynaptic 5-HT 1A receptors in rats. *European Journal of Pharmacology, 281,* 101-5.

Back-Madruga, C., Boone, K.B., Chang, L., Grob, C.S., & Lee, A., (2003). Nations H. *et al.* Neuropsychological effects of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or ecstasy) in recreational users. *The Clinical Neuropsychologist, 17,* 446-59.

Baggott, M.J., Coyle, J.R., Erowid, E., Erowid, F., & Robertson, L.C. (2011). Abnormal visual experiences in individuals with histories of hallucinogen use: a Web-based questionnaire. *Drug and Alcohol Dependence, 114,* 61-7.

Bogt M.T., Engels, R.C. (2005). "Partying" hard: party style, motives for and effects of MDMA use at rave parties. *Substance Use & Misuse 2005; 40:* 1479-502.

Bolanos, C.A., Barrot, M., Berton, O., Wallace-Black, D., & Nestler, E.J. (2003). Methylphenidate treatment during pre-and periadolescence alters behavioral responses to emotional stimuli at adulthood. *Biological Psychiatry, 54,* 1317-29.

Bolla, K.I., McCann, U.D., & Ricaurte, G.A. (1998). Memory impairment in abstinent MDMA (" Ecstasy") users. *Neurology, 51,* 1532-7.

Brigo, F., Storti, M., Tezzon, F., Manganotti, P., & Nardone, R. (2013). Primary visual cortex excitability in migraine: a systematic review with meta-analysis. *Neurological Sciences, 34,* 819-30.

Brunt, T.M., Koeter, M.W., Niesink, R.J., & van den Brink, W. (2012). Linking the pharmacological content of ecstasy tablets to the subjective experiences of drug users. *Psychopharmacology, 220,* 751-62.Curran, H.V., & Travill, R.A. (1997). Mood and cognitive effects of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy'): week-end 'high'- followed by mid-week low. *Addiction, 92,* 821-31.

Buchert, R., Thomasius, R., Nebeling, B., Petersen, K., Obrocki J., Jenicke, L. *et al.* (2003). Long-term effects of "ecstasy" use on serotonin transporters of the brain investigated by PET. *Journal of Nuclear Medicine, 44,* 375-84.

Carhart-Harris, R.L., & Nutt D.J. (2010). User perceptions of the benefits and harms of hallucinogenic drug use: A web-based questionnaire study. *Journal of Substance Use, 15,* 283-300.

Davis, H.A., Gass, G.C., & Bassett, J.R. (1981). Serum cortisol response to incremental work in experienced and naive subjects. *Psychosomatic Medicine, 43,* 127-32.

Dumont, G.J.H., & Verkes, R.J. (2006). A review of acute effects of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine in healthy volunteers. *Journal of Psychopharmacology, 20,* 176-87.

Erritzoe, D., Frokjaer, V.G., Holst, K.K., Christoffersen, M., Johansen, S.S., Svarer, C. *et al.* (2011). In vivo imaging of cerebral serotonin transporter and serotonin2a receptor binding in 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (mdma or "ecstasy") and hallucinogen users. *Archives of General Psychiatry, 68,* 562-76.

Fischer, C., Hatzidimitriou, G., Wlos, J., Katz, J., & Ricaurte, G. (1995). Reorganization of ascending 5-HT axon projections in animals previously exposed to the recreational drug (+/-) 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA," ecstasy"). *The Journal of Neuroscience, 15,* 5476-85.

Fisk, J.E., Montgomery, C., Wareing, M., & Murphy, P.N. (2005). Reasoning deficits in ecstasy (MDMA) polydrug users. *Psychopharmacology, 181,* 550-9.

Falck, R.S., Wang, J., & Carlson, R.G. (2008). Depressive symptomatology in young adults with a history of MDMA use: a longitudinal analysis. *Journal of Psychopharmacology, 22,* 47-54.

George, A.M., Olesen, S., & Tait, R.J. (2013). Ecstasy use and depression: A 4-year longitudinal study among an Australian general community sample. *Psychopharmacology, 229,* 713-21.

Gerra, G., Zaimovic, A., Ferri, M., Zambelli, U., Timpano ,M., Neri, E. *et al.* (2000). Long-lasting effects of (+/-) 3, 4-methylene-dioxymethamphetamine (ecstasy) on serotonin system function in humans. *Biological Psychiatry, 47,* 127-36.

Goodyer, I.M., Park, R.J., Netherton, C.M., & Herbert, J. (2001). Possible role of cortisol and dehydroepiandrosterone in human development and psychopathology. *The British Journal of Psychiatry, 179,* 243-9.

Gouzoulis-Mayfrank, E., Daumann, J. (2006). Neurotoxicity of methylenedioxyamphetamines (MDMA; ecstasy) in humans: how strong is the evidence for persistent brain damage? *Addiction, 101,* 348-61.

Green A.R., O'Shea E., Colado M.I. (2004). A review of the mechanisms involved in the acute MDMA (ecstasy)-induced hyperthermic response. *European Journal of Pharmacology,* 500, 3-13.

Green, A.R., Mechan, A.O., Elliott, J.M., O'Shea, E., Colado, M.I. (2003). The pharmacology and clinical pharmacology of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy). *Pharmacological Reviews, 55,* 463-508.

Hanson, K.L., & Luciana, M. (2004). Neurocognitive function in users of MDMA: the importance of clinically significant patterns of use. *Psychological Medicine, 34,* 229-46.

Hanson, K.L., & Luciana, M. (2010). Neurocognitive impairments in MDMA and other drug users: MDMA alone may not be a cognitive risk factor. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 32,* 337-49.

Hatzidimitriou, G., McCann, U.D., & Ricaurte, G.A. (1999). Altered serotonin innervation patterns in the forebrain of monkeys treated with (+/-) 3, 4-methylenedioxymethamphetamine seven years previously: factors influencing abnormal recovery. *The Journal of Neuroscience, 19,* 5096-107.

Hadjiefthyvoulou, F., Fisk, J.E., Montgomery, C., & Bridges, N. (2011a). Everyday and prospective memory deficits in ecstasy/polydrug users. *Journal of Psychopharmacology, 25,* 453-64.

Hadjiefthyvoulou, F., Fisk, J.E., Montgomery, C., & Bridges, N. (2011b). Prospective memory functioning among ecstasy/polydrug users: evidence from the Cambridge Prospective Memory Test (CAMPROMPT). *Psychopharmacology, 215,* 761-74.

Halpern, J.H., & Pope, H.G. (2003). Hallucinogen persisting perception disorder: what do we know after 50 years? *Drug and Alcohol Dependence, 69,* 109-19.

Hanck, L., & Schellekens, A.F. (2012). Hallucinogen persisting perception disorder after ecstasy use. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, 157*: A5649.

Heffernan, T.M., Ling, J., Scholey, A.B. (2001). Subjective ratings of prospective memory deficits in MDMA ('ecstasy') users. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental, 16,* 339-44.

Herbert, J., Goodyer, I.M., Grossman, A.B., Hastings, M.H., De Kloet, E.R., Lightman, S.L. *et al.* (2006). Do corticosteroids damage the brain? *Journal of Neuroendocrinology, 18,* 393-411.

Huizink, A.C., Ferdinand, R.F., van der Ende, J., Verhulst, F.C. (2006). Symptoms of anxiety and depression in childhood and use of MDMA: prospective, population based study. *Bmj, 332,* 825-8.

Hunter, E.C., Sierra, M., & David, A.S. (2004). The epidemiology of depersonalisation and derealisation. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology, 39,* 9-18.

Jager, G., de Win, M.M., Vervaeke, H.K., Schilt, T., Kahn, R.S., van den Brink, W. *et al.* (2007) Incidental use of ecstasy: no evidence for harmful effects on cognitive brain function in a prospective fMRI study. *Psychopharmacology, 193,* 403-14.

Jones, K.A., & Callen, F. (2008). Sleep, energy and self rated cognition across 7 nights following recreational ecstasy/MDMA use. *Sleep and Hypnosis, 10,* 26.

Kaneita, Y., Ohida, T., Osaki, Y., Tanihata, T., Minowa, M., Suzuki, K. *et al.* (2007). Association between mental health status and sleep status among adolescents in Japan: a nationwide cross-sectional survey. *The Journal of Clinical Psychiatry, 68,* 1426-35.

Keyes, K.M., Martins, S.S., & Hasin, D.S. (2008). Past 12-month and lifetime comorbidity and poly-drug use of ecstasy users among young adults in the United States: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Drug and Alcohol Dependence, 97,* 139-49.

Kirschbaum, C., Prussner, J.C., Stone, A.A., Federenko, I., Gaab, J., Lintz, D. *et al.* (1995). Persistent high cortisol responses to repeated psychological stress in a subpopulation of healthy men. *Psychosomatic Medicin, 57,* 468-74.

Krystal, J.H., Price, L.H., Opsahl, C., Ricaurte, G.A., & Heninger, G.R. (1992). Chronic 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) use: effects on mood and neuropsychological function? *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse, 18,* 331-41.

van Laar, M. (2014). *Nationale Drug Monitor. Jaarbericht 2016.* Utrecht: Trimbos-Instituut.

van Laar, M. W., Cruts, A. A. N., Van Ooyen-Houben, M. M. J., Croes E. A., van der Pol, P. M., Meijer, R.F. et al. (2015). *Report to the EMCDDA by the reitox National Focal Point The Netherlands Drug Situation 2014.* Utrecht: Trimbos institute.

Laws, K.R., & Kokkalis, J. (2007). Ecstasy (MDMA) and memory function: a meta-analytic update. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental, 22,* 381-8.

Lieb, R., Schuetz, C.G., Pfister, H., Von Sydow, K., & Wittchen, H.U. (2002). Mental disorders in ecstasy users: a prospective-longitudinal investigation. *Drug and Alcohol Dependence, 68,* 195-207.

Liechti, M.E., Vollenweider, F.X. (2001). Which neuroreceptors mediate the subjective effects of MDMA in humans? A summary of mechanistic studies. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental, 16,* 589-98.

Litjens, R.P., Brunt, T.M., Alderliefste, G.J., & Westerink, R.H. (2014). Hallucinogen persisting perception disorder and the serotonergic system: a comprehensive review including new MDMA-related clinical cases. *European Neuropsychopharmacology, 24,* 1309-23.

Liu, G.T., Schatz, N.J., Galetta, S.L., Volpe, N.J., Skobieranda, F., & Kosmorsky, G.S. (1995). Persistent positive visual phenomena in migraine. *Neurology, 45,* 664-8.

Maes, M., & Meltzer, H.Y. (1995). The serotonin hypothesis of major depression. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress, 10,* 933-4.

Martín-Santos, R., Torrens, M., Poudevida, S., Langohr, K., Cuyás, E., Pacifici, R. *et al.* (2010). GENETIC STUDY: 5-HTTLPR polymorphism, mood disorders and MDMA use in a 3-year follow-up study. *Addiction Biology, 15,* 15-22.

McCann, U.D., Eligulashvili, V., & Ricaurte, G.A. (2000). 3, 4-Methylenedioxymethamphetamine (‘Ecstasy’)-induced serotonin neurotoxicity: clinical studies. *Neuropsychobiology, 42,* 11-6.

McCann, U.D., Mertl, M., Eligulashvili, V., & Ricaurte G.A. (1999). Cognitive performance in (-¦) 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ”Ecstasy”) users: a controlled study. *Psychopharmacology*, *143,* 417-25.

McCann, U.D., Ridenou,r A., Shaham, Y., & Ricaurte, G.A. (1994). Serotonin neurotoxicity after (-¦) 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA; ‘ecstasy’): a controlled study in humans. *Neuropsychopharmacology, 10,* 129-38.

McCann, U.D., & Ricaurte G.A. (2007). Effects of (+/-) 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on sleep and circadian rhythms. *The Scientific World Journal, 7,* 231-8.

McCann, U.D., Szabo, Z., Scheffel, U., Dannals, R.F., & Ricaurte, G.A. (1998). Positron emission tomographic evidence of toxic effect of MDMA ("Ecstasy") on brain serotonin neurons in human beings. *The Lancet, 352,* 1433-7.

McGuire, P.K., Cope, H., & Fahy, T.A. (1994). Diversity of psychopathology associated with use of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy'). *The British Journal of Psychiatry, 165,* 391-5.

Medford, N., Baker, D., Hunter, E., Sierra, M., Lawrence, E., Phillips, M.L. *et al.* (2003). Chronic depersonalization following illicit drug use: a controlled analysis of 40 cases. *Addiction, 98,* 1731-6.

Melamed, S., Ugarten, U., Shirom, A., Kahana, L., Lerman, Y., & Froom, P. (1999) Chronic burnout, somatic arousal and elevated salivary cortisol levels. *Journal of Psychosomatic Research, 46,* 591-8.

Meltzer, H.Y. (1990). Role of Serotonin in Depressiona. *Annals of the New York Academy of Sciences, 600,* 486-99.

Milroy, C. M. (1999). Ten years of 'ecstasy'. *Journal of the Royal Society of Medicine, 92,* 68.

Moldofsky, H. (2001). Insomnia and health problems in Canadians. *Sleep, 24,* 665.

Monshouwer, K, van der Pol, P, Drost, Y.C., & van Laar, M.W. (2016). Het grote uitgaansonderzoek 2016. Utrecht: Trimbos-Instituut.

Montgomery, C., Hatton, N.P., Fisk, J.E., Ogden, R.S., & Jansari, A. (2010). Assessing the functional significance of ecstasy□related memory deficits using a virtual paradigm. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental, 25,* 318-25.

Morgan, M., McFie, L., Fleetwood, L., & Robinson, J. (2002). Ecstasy (MDMA): are the psychological problems associated with its use reversed by prolonged abstinence? *Psychopharmacology, 159,* 294-303.

Morgan, M.J. (1999). Memory deficits associated with recreational use of ‘Ecstasy’ (MDMA). *Psychopharmacology, 141,* 30-6.

Mueller, F., Lenz, C., Steiner, M., Dolder, P.C., Walte,r M., Lang, U.E. *et al.* (2016). Neuroimaging in moderate MDMA use: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 62,* 21-34.

Murphy, P.N., Wareing, M., Fisk, J.E., & Montgomery, C. (2009). Executive working memory deficits in abstinent ecstasy/MDMA users: a critical review. *Neuropsychobiology, 60,* 159-75.

Nabben, T., Benschop A., Korf, D.J. (2014). Antenne 2013. Amsterdam: Rozenberg Publishers

Niesink, R., Vogels, B., Koning, R., Vreeker, A., Wijers, L., Vrolijk, R. et al. (2016). *Acute effecten van ecstasy.* Utrecht: Trimbos-instituut.

Nulsen, C.E., & Fox, A.M., & Hammond, G.R. (2010). Differential effects of ecstasy on short-term and working memory: a meta-analysis. *Neuropsychology Review, 20,* 21-32.

Parrott, A. C. (2013). Human psychobiology of MDMA or 'Ecstasy': an overview of 25 years of empirical research. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 28, 289-307.

Parrott, A.C., Buchanan, T., Scholey, A.B., Heffernan, T., Ling, J., & Rodgers, J. (2002). Ecstasy/MDMA attributed problems reported by novice, moderate and heavy recreational users. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental, 17,* 309-12.

Parrott, A.C., & Lasky, J. (1998). Ecstasy (MDMA) effects upon mood and cognition: before, during and after a Saturday night dance. *Psychopharmacology, 139,* 261-8.

Parrott, A.C., Lees, A., Garnham, N.J., Jones, M., & Wesnes, K. (1998). Cognitive performance in recreational users of MDMA or'ecstasy': Evidence for memory deficits. *Journal of Psychopharmacology, 12*, 79-83.

Parrott A.C., Lock J., Conner A.C., Kissling C., Thome J. (2008). Dance clubbing on MDMA and during abstinence from Ecstasy/MDMA: prospective neuroendocrine and psychobiological changes. *Neuropsychobiology, 57,* 165-80.

Parrott, A.C., Sands, H.R., Jones, L., Clow, A., Evans, P., Downey, L.A. *et al.* (2014) Increased cortisol levels in hair of recent Ecstasy/MDMA users. *European Neuropsychopharmacology, 24,* 369-74.

Passie, T., Schneider, U., & Emrich, H.M. (2002). Persisting continuous visual perception disorder in a chronic MDMA (ecstasy) user. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 36,* 266-7.

Parrott, A.C., Sisk, E., & Turner, J.J.D. (2000) Psychobiological problems in heavy 'Ecstasy' (MDMA) polydrug users. *Drug and Alcohol Dependence, 60,* 105-10.

Peiró, A.M., Farré, M., Roset, P.N., Carbó, M., Pujadas, M., Torrens, M. *et al.* (2013). Human pharmacology of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) after repeated doses taken 2 h apart. *Psychopharmacology, 225,* 883-93.

Price, L.H., Ricaurte, G.A., Krystal, J.H., & Heninger G.R. (1989). Neuroendocrine and mood responses to intravenous L-tryptophan in 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) users: preliminary observations. *Archives of General Psychiatry, 46,* 20.

Puerta, E., Hervias, I., Aguirre, N. (2009). On the mechanisms underlying 3,4-methylenedioxymethamphetamine toxicity: the dilemma of the chicken and the egg. *Neuropsychobiology, 60,* 119-29.

Reneman, L., Schilt T., de Win, M.M., Booij, J., Schmand, B., van den Brink, W. *et al.* (2006). Memory function and serotonin transporter promoter gene polymorphism in ecstasy (MDMA) users. *Journal of Psychopharmacology, 20,* 389-99.

Ricaurte, G. A., Forno, L. S., Wilson, M. A., DeLanney, L. E., Irwin, I., Molliver, M. E., & Langston, J. W. (1988). (±3, 4-Methylenedioxymethamphetamine Selectively Damages Central Serotonergic Neurons in Nonhuman Primates. *Jama*, *260*, 51-55.

Ricaurte, G.A., Martello, A.L., Katz, J.L., & Martello, M.B. (1992). Lasting effects of (+-)-3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on central serotonergic neurons in nonhuman primates: neurochemical observations. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 261,* 616-22.

Ricaurte, G.A., McCann, U.D., Szabo, Z., & Scheffel, U. (2000). Toxicodynamics and long-term toxicity of the recreational drug, 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA,'Ecstasy'). *Toxicology Letters, 122,* 143-6.

Ricaurte, G.A., Finnegan, K.T., Irwin, I., & Langston, J.W. (1990). Aminergic Metabolites in Cerebrospinal Fluid of Humans Previously Exposed to MDMA: Preliminary Observationsa. *Annals of the New York Academy of Sciences, 600*, 699-708.

Roberts, C.A., Jone,s A., & Montgomery, C. (2016). Meta-analysis of executive functioning in ecstasy/polydrug users. *Psychological Medicine, 46,* 1581.

Rogers, G., Elston, J., Garside, R., Roome, C., Taylor, R., Younger, P. *et al.* (2009). The harmful health effects of recreational ecstasy: a systematic review of observational evidence. *Health Technology Assessment, 13,* xii-338.

Scheffel, U., Szabo, Z., Mathews, W.B., Finley, P.A., Dannals, R.F., Ravert, H.T. *et al.* (1998). In vivo detection of short- and long-term MDMA neurotoxicity positron emission tomography study in the living baboon brain. *Synapse, 29,* 183-92.

Schifano, F., Di Furia, L., Forza, G., Minicuci, N., & Bricolo, R. (1998). MDMA (ecstasy') consumption in the context of polydrug abuse: a report on 150 patients. *Drug and Alcohol Dependence, 52,* 85-90.

Schilt, T., de Win, M.M., Koeter, M., Jager, G., Korf, D.J., van den Brink, W. *et al.* (2007). Cognition in novice ecstasy users with minimal exposure to other drugs: a prospective cohort study. *Archives of General Psychiatry, 64,* 728-36.

Semple, D.M., Ebmeier, K.P., Glabus, M.F., O'Carroll, R.E., & Johnstone, E.C. (1999). Reduced in vivo binding to the serotonin transporter in the cerebral cortex of MDMA ('ecstasy') users. *The British Journal of Psychiatry, 175,* 63-9.

Simeon, D., Knutelska, M., Nelson, D., & Guralnik, O. (2003). Feeling unreal: a depersonalization disorder update of 117 cases. *Journal of Clinical Psychiatry*.

Simeon, D., Kozin, D.S., Segal, K., & Lerch, B. (2009). Is depersonalization disorder initiated by illicit drug use any different? A survey of 394 adults. *The Journal of Clinical Psychiatry, 70,* 1358-64.

Staufenbiel, S.M., Penninx, B.W., Spijker, A.T., Elzinga, B.M., & van Rossum, E.F. (2013). Hair cortisol, stress exposure, and mental health in humans: a systematic review. *Psychoneuroendocrinology, 38,* 1220-35.

Stenberg, D. (2007). Neuroanatomy and neurochemistry of sleep. *Cellular and Molecular Life Sciences, 64,* 1187-204.

Stone, D.M., Johnson, M., Hanson, G.R., & Gibb, J.W. (1989). Acute inactivation of tryptophan hydroxylase by amphetamine analogs involves the oxidation of sulfhydryl sites. *European Journal of Pharmacology: Molecular Pharmacology*, *172,* 93-7.

Sumnall, H.R., & Cole, J.C. (2005). Self-reported depressive symptomatology in community samples of polysubstance misusers who report Ecstasy use: a meta-analysis. *Journal of Psychopharmacology, 19,* 84-92.

Taurah, L., Chandler, C., & Sanders, G. (2014). Depression, impulsiveness, sleep, and memory in past and present polydrug users of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy). *Psychopharmacology, 321,* 737-51.

Thomasius, R., Petersen, K.U., Zapletalova, P., Wartberg, L., Zeichner, D., & Schmoldt, A. (2005) Mental disorders in current and former heavy ecstasy (MDMA) users. *Addiction, 100,* 1310-9.

Turillazzi, E., Riezzo, I., Neri, M., Bello S., & Fineschi, V. (2010). MDMA toxicity and pathological consequences: a review about experimental data and autopsy findings. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, *11,* 500-9.

Turner, J.J., Parrott, A.C., Goodwin, J., Moore, D.G., Fulton, S., Min, M.O. *et al.* (2014). Psychiatric profiles of mothers who take Ecstasy/MDMA during pregnancy: Reduced depression 1 year after giving birth and quitting Ecstasy. *Journal of Psychopharmacology, 28,* 55-61.

Verheyden, S.L., Henry, J.A., & Curran, H.V. (2003). Acute, sub-acute and long-term subjective consequences of 'Ecstasy'(MDMA) consumption in 430 regular users. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental, 18,* 507-17.

Verkes, R.J., Gijsman, H.J., Pieters, M.S., Schoemaker, R.C., de Visser, S., Kuijpers, M. *et al.* (2001). Cognitive performance and serotonergic function in users of ecstasy. *Psychopharmacology, 153,* 196-202.

Verschraagen, M., Maes, A., Ruiter, B., Bosman, I.J., Smink, B.E., & Lusthof, K.J. (2007). Post-mortem cases involving amphetamine-based drugs in the Netherlands: Comparison with driving under the influence cases. *Forensic Science International*, *170,* 163-70.

Vollenweider, F.X., Gamma, A., Liechti, M., & Huber, T. (1998). Psychological and cardiovascular effects and short-term sequelae of MDMA ('Ecstasy') in MDMA-naive healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology, 19,* 241-51.

Vreeker, A., Croes, E., Brunt, T., Niesink, R., van Laar, M., Smink, B. et al. (2017b). *MDMA-gerelateerde sterfgevallen onderzocht door het Nederlands Forensisch Instituut.* Utrecht: Trimbos-instituut.

Wagner, D., & Becker, B., , Koester P., Gouzoulis-Mayfrank, E., & Daumann, J. (2013). A prospective study of learning, memory, and executive function in new MDMA users. *Addiction, 108,* 136-45.

Wagner, D., Tkotz, S., Koester, P., Becker, B., Gouzoulis-Mayfrank, E., & Daumann, J. (2015). Learning, Memory, and Executive Function in New MDMA Users: A 2-Year Follow-Up Study. *Frontiers in Neuroscience, 9*.

Weinborn, M., Paul Woods, S., Nulsen, C., & Park, K. (2011). Prospective memory deficits in Ecstasy users: Effects of longer ongoing task delay interval. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 33,* 1119-28.

Wetherell, M.A., & Montgomery, C. (2014). Basal functioning of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and psychological distress in recreational ecstasy polydrug users. *Psychopharmacology, 231,* 1365-75.

Wijers, L., Croes, E.A., Valkenberg, H. (2016a). *Monitor drugsincidenten. Factsheet 2015.* Utrecht: Trimbos-instituut.

Wijers, L et al. (2016b). Acute ecstasygerelateerde gezondheidsincidenten. Registratiegegevens uitd e Monitor Drugsgerelateerde incidenten. Utrecht: Trimbos-instituut.

de Win, M.M., Jager, G., Booij, J., Reneman, L., Schil,t T., Lavini, C. *et al.* (2008). Neurotoxic effects of ecstasy on the thalamus. *The British Journal of Psychiatry, 193,* 289-96.

de Win, M.M., Jager, G., Booij, J., Reneman, L., Schilt, T., Lavini, C. *et al.* (2008). Sustained effects of ecstasy on the human brain: a prospective neuroimaging study in novel users. *Brain, 131,* 2936-45.

de Win, M.M., Reneman, L., Jager, G., Vlieger, E.J., Olabarriaga, S.l.D., Lavini, C. *et al.* (2007). A prospective cohort study on sustained effects of low-dose ecstasy use on the brain in new ecstasy users. *Neuropsychopharmacology, 32*, 458-70.

de Win, M.M., Reneman, L., Reitsma, J.B., den Heeten, G.J., Booij, J., & van den Brink, W. (2004). Mood disorders and serotonin transporter density in ecstasy users - the influence of long-term abstention, dose, and gender. *Psychopharmacology, 173,* 376-82.

de Win, M.M., Schilt, T., Reneman, L., Vervaeke, H., Jager, G., Dijkink, S. *et al.* (2006). Ecstasy use and self-reported depression, impulsivity, and sensation seeking: a prospective cohort study. *Journal of Psychopharmacology, 20,* 226-35.

Wodarz, N., & Böning, J. (1993). "Ecstasy"-induziertes psychotisches Depersonalisationssyndrom ("Ecstasy"-induced psychotic depersonalization syndrome). *Der Nervenarzt, 64,* 478-80.

Wouters, M. Nabben, T., Benschop, A., Korf, D.J. (2014). Drug use trends in Amsterdam nightlife, 2012. *Bonger International Bulletin, 4*.

Zakzanis, K.K., & Young, D.A. (2001). Memory impairment in abstinent MDMA (□Ç£ecstasy□ÇØ) users: a longitudinal investigation. *Neurology, 56,* 966-9.

Zakzanis, K.K., & Campbell, Z. (2006). Memory impairment in now abstinent MDMA users and continued users: a longitudinal follow-up. *Neurology, 66,* 740-1.

BIJLAGE

DPS EN HPPD

Onderstaand artikel is integraal en met toestemming overgenomen uit Tijdschrift Verslaving.
Tijdschrift Verslaving (2016) 12:172–184.

Artikel

DPS en HPPD: signalering, diagnostiek en behandeling van persistente waarnemingsstoornissen na partydrugs

Gerard J. Alderliefste

Samenvatting

In dit artikel wordt bestaande kennis gerangschikt rond 'hallucinogen persisting perception disorder' (HPPD) en depersonalisatiesyndroom (DPS). Dit zijn DSM-diagnoses die worden gesteld op het Landelijk Medisch Spreekuur Partydrugs (LMSP) te Alkmaar, waarin Brijder Verslavingszorg sinds 2008 voorziet. Het betreft persisterende symptomen die ontstaan na het gebruik van hallucinogenen, zoals paddo's, truffels, cannabis of LSD, maar met XTC als meest voorkomende trigger. DPS omvat de symptomen depersonalisatie, derealisatie, emotionele afvlakking en veranderd subjectief geheugen. Onder HPPD worden flashbacks ingedeeld en neurologische verschijnselen zoals 'visual snow' (oogruis), palinopsie (nabeelden), 'floaters' ('mouches volantes') of halo's. De ervaringen met het LMSP worden gedeeld, alsmede een leidraad voor een 'stepped care'-behandelbeleid. Belangrijke conclusies zijn de noodzaak tot meer bekendheid met de fenomenen bij huisartsen en ggz en het belang van verder wetenschappelijk onderzoek. Het vragen naar symptomen van DPS en HPPD dient deel te gaan uitmaken van elke middelenanamnese. Wat betreft preventie, zijn er aanwijzingen om gericht te waarschuwen voor deze blijvende gevolgen bij mensen met epilepsie of migraine, mensen met eerdere symptomen van DPS of HPPD of bij angst- en depressieve stoornissen.

DPS and HPPD: detection, diagnostics and treatment of persistent perception disorders after use of recreational drugs

Abstract

In this article, the existing knowledge about HPPD (Hallucinogen Persisting Perception Disorder) and DPS (Depersonalization Syndrome) is summarized. These diagnoses are observed at the Dutch outpatient clinic for recreational drug use in Alkmaar, provided by Brijder addiction care since 2008. The conditions consist of persisting symptoms after hallucinogen use, such as mushrooms, marihuana, LSD or ecstasy, of which the latter appears to be the most frequent trigger. DPS includes depersonalization, derealization, emotional numbing and abnormal subjective memory, whereas flashbacks and neurological phenomena such as visual snow, palinopsia (afterimages), floaters and halo's, are classified as HPPD. Experience from the outpatient clinic are shared and a guideline for stepped care treatment is proposed. It is concluded that further research and dissemination of knowledge to general practitioners and mental health care workers is vital. Supplementing the medical history with symptoms of HPPD and DPS is advised and prevention should be directed to users with risk factors such as epilepsy, migraine and anxiety or mood disorders.

Inleiding

Hallucinogenen (zoals paddo's, truffels, cannabis en LSD) blijken langdurige klachten te kunnen veroorzaken; de belangrijkste trigger blijkt MDMA (XTC) te zijn. De symptomen laten zich

voornamelijk diagnosticeren als 'hallucinogen persisting perception disorder' (HPPD) en/of depersonalisatiesyndroom (DPS). Dergelijke symptomen worden regelmatig gemeld via de landelijke drugshulpverleningslijn van Brijder Verslavingszorg. In dit artikel willen we de achtergrond, diagnostiek en behandeling van deze syndromen bespreken, mede aan de hand van een aantal casussen.

Telefonisch spreekuur

Sinds okt. 2008 kent Brijder Verslavingszorg een specifiek aanbod in de drugshulpverlening: het Landelijk Medisch Spreekuur Partydrugs (LMSP). Het LMSP werd opgericht in reactie op de toegenomen meldingen van nieuwe symptomen via Drugsinfoteam.nl, de landelijke vraag-en-antwoordwebsite van Brijder. De klachten zijn het gevolg van het gebruik van (party)drugs, waarbij de meest frequente trigger XTC is.

Patiënten vinden het spreekuur via internet of via de Drugs Infolijn en presenteren zich met klachten die meestal onbekend zijn bij zowel gebruikers, als behandelaren. De (gratis) telefonische consulten van een half uur betreffen niet-ingeschreven cliënten. 'Face to face'-intakes van tweeëneenhalf uur vinden plaats op verwijzing van de huisarts, volgen de normale DBC-structuur en worden sinds 2014 bij de basis-ggz ingedeeld. Er vindt multidisciplinair overleg plaats, waarbij ook een psychiater betrokken is. Eventuele receptuur komt van het LMSP of van de huisarts. In dit laatste geval wordt teleadvies en follow-up door het LMSP verzorgd. Vervolgcontacten zijn per e-mail of telefonisch, waarbij het LMSP een coördinerende rol speelt, door te verwijzen naar hulpverleningsinstanties in de eigen gemeente (zoals ggz-instellingen). Alle ingeschrevenen zijn abstinent, wat inschrijving bij de verslavingszorg soms beladen maakt (vanwege stigmatisering). Om bekendheid met de problematiek te vergroten, verzorgt het LMSP lezingen, bijvoorbeeld voor verslavingsartsen en diverse ggz-instellingen.

Meneer L. (21) gebruikte tussen zijn 16e en 21e allerlei psychotrope stoffen, zoals cocaïne, alcohol, XTC, amfetamine en GHB, en een aantal hallucinogenen, zoals cannabis, paddo's en 2-CB (een mescalineachtig middel). Uiteindelijk leidde een combinatie van 2-CB en XTC tot een bad trip met doodsangst. Na een speurtocht op internet meldt hij zich op het spreekuur. Hij heeft dan sinds vijf jaar de volgende visuele klachten: hij ziet elke dag zwartblauwige pixels (als bewegende puntjes die aan- en uitgaan, vooral op witte vlakken) en daarbij halo's, nabeelden en bewegende draadjes. Daarnaast heeft hij vaak angstaanvallen en het gevoel dat hij als een automaat door het leven gaat, met afgevlakte emoties. Verder heeft hij een verdoofd gevoel van de huid; alsof zijn huid een tweede laag heeft.

Mevrouw M. (20) is bezorgster en muzikante van beroep. Zij klaagt over een recente verergering van al zes jaar lang bestaande klachten: het zien van bewegende aan- en uitgaande witte of zwarte stippen (vooral op witte muren) en strepen (daar waar ze haar blik op richt). Ze ziet ook halo's om voorwerpen en af en toe flitsen in haar gezichtsveld. Daarnaast benoemt ze een gevoel alsof ze continu op een schip zit, overgevoeligheid voor geluid en de ervaring alsof haar handen ver van haar lichaam verwijderd zijn. Ze is vaak angstig en heeft een onwerkelijk gevoel bij de wereld; alsof ze naar een film kijkt. Ze gebruikte kortdurend cannabis, op haar twaalfde, met eenmaal een bad trip als gevolg. Daarna gebruikte ze XTC (op haar dertiende en veertiende, waarvan een half jaar wekelijks één of twee avonden een pil) en amfetamine (tienmaal in een jaar, met als gevolg een slaapdeprivatie van drie dagen). Tweemaal in haar leven heeft ze cocaïne gebruikt; alcohol drinkt ze episodisch excessief.

Mevrouw K. (34) klaagt over het zien van een bliksemschicht en het gevoel alsof er een stroompje door haar hoofd gaat, bovenop beginnend. Ze ervaart dit sinds vier jaar, tweemaal per maand en soms ook twee maanden niet. Ze is overgevoelig voor geluid en licht; dit laatste vooral in tunnels, bij het autorijden. Ze ervaart een liftgevoel, waarbij ze licht in het hoofd is en het evenwicht

verstoord raakt. In het donker kan ze moeilijk recht lopen. Ze heeft eerder last gehad van draaiduizeligheid, waarbij opvallend is dat beelden vooruit draaiden in plaats van zijwaarts. Zij gebruikte van haar 17e tot haar 22e in totaal zo'n honderd XTC-tabletten (eerst wekelijks, later tweemaal per jaar). Cannabisgebruik begon op haar 14e en werd vanaf haar 22e vijf jaar lang dagelijks ('s avonds twee joints). Dit stopte na behandeling in de verslavingszorg. Verder heeft ze in totaal driemaal LSD gebruikt, vijfmaal paddo's en eenmaal 2-CB.

Epidemiologie

De prevalentie van HPPD is onbekend, maar waarschijnlijk laag. Uit Amerikaans onderzoek blijkt dat 60% van de gebruikers de symptomen wel kent in een milde en voorbijgaande vorm, maar dat slechts een kleine groep patiënten met HPPD professionele hulp zoekt (4,2%; Baggot et al. 2011). Op internetfora van drugsgebruikers wordt HPPD echter vaak besproken (zie Visualsnow.nl, Drugsforum.info, Hppdonline.com en Facebook).

De depersonalisatiestoornis (DPS) komt meestal los van het gebruik van drugs voor. De symptomen presenteren zich als voorbijgaand beeld bij adolescenten, algemeen in levensbedreigende situaties en comorbide aan diverse psychiatrische aandoeningen. Als chronisch syndroom komt het voor bij 0,8–2,5% van de bevolking. De diagnose wordt echter vaak gemist. In Groot-Brittannië vond men een latentietijd tussen het eerste contact met de ggz en de diagnose DPS van twaalf jaar. Dat DPS ook een laat gevolg kan zijn van gebruik van hallucinogenen, is nog veel minder bekend.

Classificatie

DSM5 300.6 Depersonalisatie-derealisatiestoornis

De classificatiecriteria zijn als volgt.

a. De aanwezigheid van persisterende of recidiverende ervaringen van depersonalisatie, derealisatie, of beide.
b. Depersonalisatie: ervaringen van onwerkelijkheid, vervreemding, of alsof de betrokkene zichzelf van buitenaf waarneemt, met betrekking tot de eigen gedachten, gevoelens, gewaarwordingen, het eigen lichaam of de eigen handelingen (zoals perceptieveranderingen, een verstoord tijdgevoel, een onechte of afwezige zelfbeleving, emotionele en/of lichamelijke verdoofdheid).
c. Derealisatie: ervaringen van onwerkelijkheid of vervreemding met betrekking tot de omgeving (mensen of voorwerpen worden bijvoorbeeld ervaren als onecht, als in een droom, wazig, levenloos of visueel vervormd).
d. Gedurende de ervaring van depersonalisatie en derealisatie blijft het realiteitsbesef intact.
e. De symptomen veroorzaken klinisch significante lijdensdruk of beperkingen in het sociale of beroepsmatige functioneren of in het functioneren op andere belangrijke terreinen.
f. De stoornis kan niet worden toegeschreven aan de fysiologische effecten van een middel (zoals een drug of medicatie) of aan een somatische aandoening (zoals convulsies).
g. De stoornis kan niet beter worden verklaard door een andere psychische stoornis zoals schizofrenie, een paniekstoornis, een depressieve stoornis, een acute stressstoornis, een posttraumatische-stressstoornis of een andere dissociatieve stoornis.

In het LMSP is gekozen voor de term depersonalisatiesyndroom (DPS), aan de hand van het werk van Sierra (2009).

DSM 5 code 292.89 HPPD (Hallucinogen Persisting PerceptionDisorder)

De classificatiecriteria zijn als volgt.

a. De herbeleving, volgend op het staken van het gebruik van een hallucinogeen, van één of meer van de zintuiglijke symptomen die werden ervaren tijdens de intoxicatie door het hallucinogeen (bijvoorbeeld geometrische hallucinaties, foutieve percepties van beweging in de perifere

gezichtsvelden, kleurflitsen, geïntensiveerde kleuren, reeksen van beelden van bewegende voorwerpen, positieve nabeelden of halo's rond voorwerpen, macropsie en micropsie).

b. De symptomen van criterium A veroorzaken klinisch significante lijdensdruk of beperkingen in het sociaal of beroepsmatig functioneren of in het functioneren op andere belangrijke terreinen.

c. De symptomen kunnen niet worden toegeschreven aan een somatische aandoening (bijvoorbeeld anatomische laesies en infecties van de hersenen, visuele epilepsie), en kunnen niet beter worden verklaard door een andere psychische stoornis (zoals delirium, uitgebreide neurocognitieve stoornis, schizofrenie) of hypnopompe hallucinaties (optredend bij het wakker worden).

Kanttekening bij het eerste criterium (herbeleving): deze DSM-diagnose beschrijft in feite het fenomeen flashback. Hoewel patiënten maar zelden symptomen beschrijven die voor het eerst tijdens het gebruik optraden, en er sprake is van aanvullende symptomen, wordt de diagnose HPPD toch gesteld, vanwege de historie en vanwege het ontbreken van een andere classificatiemogelijkheid. De bij het LMSP waargenomen aanvullende symptomen die de gestoorde waarneming betreffen, zijn 'visual snow' (sneeuwbeelden, oogruis) en een toegenomen waarneming van 'floaters' ('mouches volantes'; Schankin et al. 2014). Deze symptomen zijn niet aanwezig tijdens de intoxicatie; van herbeleving kan dus geen sprake zijn. Flashbacks zijn verder veelal korte momenten van herbeleven van symptomen, vaak onder invloed van stress. Het HPPD-beeld is daarentegen meestal continu, ook los van luxerende stressmomenten.

Symptomatologie

Vanuit het LMSP is een standaardanamnese ontwikkeld, aan de hand van de door de populatie vermelde symptomen en op grond van de literatuur. Naast algemene intakevragen en een uitgebreide middelenanamnese, zijn er speciële vragen over DPS- en HPPD-symptomen:

DPS

a. Veranderde lichaamsbeleving:
   - eigenheid lichaam verlaagd/desomatisatie (zoals: 'Dit been hoort niet bij mij');
   - als een automaat te handelen/depersonalisatie (zoals: 'Ik ga als een robot over straat', of: 'Ik weet niet meer hoe ik aan de overkant ben gekomen');
   - uittreden: niet waargenomen op het LMSP, maar de 'out of body experience' kan in het verlengde van DPS optreden;
   - somatosensorische vervormingen (zoals: 'Mijn hand kan verder van mijn lichaam af lijken, dan hij in werkelijkheid is').

b. Emotionele afvlakking: afname van affectie, plezier, angst of walging (zoals: 'Ik voel niets meer voor mijn ouders, maar weet dat ze veel voor mij betekenen').

c. Abnormaal subjectief geheugen: een herinnering wordt beleefd als zijnde van iemand anders.

d. Veranderde tijdsbeleving: iets wat vanmorgen gebeurde, wordt ervaren alsof het weken of maanden geleden gebeurde, of andersom.

e. Derealisatie (zoals: 'Het is alsof . . . ', 'Ik kijk door een sluier, de wereld is als een film, de wereld is nep, ik ervaar een stolp om me heen').

Steun bij het formuleren van de beleving is vaak noodzakelijk.

HPPD

De symptomen zijn gerangschikt op volgorde van prevalentie bij het LMSP:

- Visual snow: tv zonder ontvangstsignaal (meestal zwart-wit, maar ook gekleurd komt voor).
- Palinopsie: nabeelden, nastrepen ('afterimages' of 'trailing'): men blijft beeld 'zien' nadat er niets meer te zien is, of er worden strepen waargenomen bij bewegende voorwerpen.
- Toegenomen waarneming van 'floaters' ('mouches volantes'): de fysiologische 'bewegende draadjes' (débris in glasvocht), die echter talrijk en hinderlijk worden.

- Halo's om voorwerpen (cirkelvormige visusafwijking rond voorwerpen): aura's, zoals die normaal te zien zijn rond een straatlantaarn in de mist.
- Fotopsie (het waarnemen van lichtflitsen): dit kan door hallucinogeengebruik komen, maar past ook bij ablatio retinae (netvliesloslatimg), epilepsie en migraine- aura.
- Bewegen van statische situaties (vooral perifeer): een voorbeeld is het ademen van een vaas; een hallucinogeen effect dat soms kan terugkeren.
- Dimensieverstoringen: kleiner of groter waarnemen van voorwerpen (micropsie, macropsie) en 2D-zien in plaats van 3D.
- (Gekleurde) vlekken.
- Somatische hallucinaties waarbij de tastzin is betrokken (zoals: 'Het borrelt langs mijn slapen', 'Het is alsof mijn hersenen schrompelen', 'Mijn hersenen voelen droog aan', 'Ik voel schokken/een stroompje in mijn hoofd').

Potentieel, maar nooit bij het LMSP waargenomen:
- Geometrische hallucinaties, vooral typisch tijdens de intoxicatie. Daarmee zou het een flashback zijn (niet gehoord op het LMSP).
- Verminderd kleuronderscheid.
- Veranderingen (bijvoorbeeld intensivering) van de tint van een kleur.

Overige anamnestische vragen bij DPS en HPPD:
- Onset: is het plotseling begonnen of geleidelijk ontstaan?
- De symptomen ontstaan aansluitend aan het middelengebruik, of in de loop van dagen of enkele weken na gebruik. Dat betekent dus ook: na de tijdsduur van de intoxicatie. Het gaat blijkbaar om een proces dat soms meer tijd vergt om symptomen te geven.
- Wat maakt dat de symptomen toenemen? Verergerend zijn vaak moeheid, grote fysieke inspanning, overprikkeling (in supermarkten en verkeer), overfocussing (bijvoorbeeld op internet), alcohol in hoge dosering, cafeïne en nicotine.
- Wat maakt dat de symptomen afnemen? Reducerende omstandigheden zijn afleiding, rust, slaap, alcohol in lage dosering en lichamelijke inspanning in lage intensiteit.
- Heeft u de symptomen ooit eerder gehad? Sommigen kenden de fenomenen al voor het drugsgebruik, mogelijk duidend op een gevoeligheid voor het ontwikkelen van DPS/HPPD.

Psychometrische instrumenten:
- de Visual Analogue Score (VAS) geeft aan hoe ernstig de patiënt de klachten ervaart op een schaal van 0–10; naast de ernst van de klachten wordt via een VAS-schaal ook een globaal oordeel over het eigen functioneren gevraagd;
- de Cambridge Depersonalization Scale is een gevalideerde vragenlijst met 29 vragen over de ernst en duur van depersonalisatieklachten; deze lijst kan goed worden gebruikt om het beloop te volgen.

Differentiaaldiagnostiek

DPS en hallucinatoire belevingen kunnen voorkomen in het kader van andere psychiatrische stoornissen.
- Acute stress (fysiologisch): vanuit klinisch psychologisch standpunt is DPS te omschrijven als een soort afweerreactie op een angstige of traumatische gebeurtenis; 1% van de bevolking kent het als voorbijgaand toestandsbeeld bij stress of vermoeidheid. Een zienswijze die goed werkt in de psychotherapie is dat DPS een normaal fenomeen is, dat door de secundaire angst kan gaan persisteren en dan pathologisch wordt (Hunter et al. 2003).
- Angststoornissen (paniekstoornis/sociale angststoornis): depersonalisatie en derealisatie maken deel uit van de lange lijst symptomen die bij een paniekaanval kunnen voorkomen.
- Depressie.
- Schizofrenie: hierbij komen meestal meer complexe hallucinaties voor (zoals stemmen horen), in tegenstelling tot de vooral visuele hallucinaties bij HPPD.

- Dissociatieve stoornis: DPS is een van de vier dissociatieve stoornissen in de DSM 5.
- Persoonlijkheidsstoornissen: vermijdend, borderline en obsessieve-compulsieve persoonlijkheidsstoornis, OCPS. Het verlies van controle tijdens een bad trip is moeilijker te verdragen voor mensen die veel controle over de omgeving willen houden. Zij zijn daardoor meer vatbaar voor het ontwikkelen van DPS.

DPS en hallucinatoire symptomen kunnen ook voorkomen bij neurologische stoornissen.
- Epilepsie: met name temporale of pariëtale epilepsie kan gepaard gaan met DPS (Bien et al. 2000).
- Migraine: deze aandoening gaat in 30% van de gevallen gepaard met aura's en elementaire hallucinaties (zoals bewegende driehoeken en cirkels). Ook worden vaak scotomen (partiële en korte gezichtsvelduitvallen) gezien; deze komen niet voor bij HPPD. Foto- en fonofobie (niet verdragen van licht of geluid), worden vaak gezien bij migraine, maar heel soms bij HPPD. 'Visual snow' is er bijna altijd bij HPPD, maar het komt minder vaak voor bij migraine. En verder komt migraine in aanvallen en is HPPD continu aanwezig (Schankin 2014).
- Hoofdtrauma: DPS komt voor na commotio of contusio cerebri.
- Binnenooraandoeningen: vestibulaire aandoeningen (zoals de ziekte van Menière) gaan soms gepaard met het ervaren van derealisatie (Yen Pik Sang et al. 2006).
- Slaapstoornissen: slaapdeprivatie kan DPS opwekken.
- Delirium: dit wordt onder meer gekenmerkt door visuele dispercepties, met illusies en hallucinaties.
- Encefalitis, tumoren, CVA, hersentrauma: schade aan de hersenen kan gepaard gaan met hallucinatoire symptomen, als het visuele systeem betrokken is.
- Dementie.
- Syndroom van Charles Bonnet: het ervaren van visuele hallucinaties bij mensen wier visus heel beperkt is geworden (Blom 2010).
- Ziekte van Parkinson: 30–60% van de patiënten heeft last van visuele stoornissen, van flikkeringen en illusies tot kleurrijke hallucinaties.
- Bijwerking medicijnen: antidepressiva, antipsychotica en anti-epileptica kunnen palinopsie (het zien van 'nabeelden') als bijwerking hebben.

Pathogenese

DPS

Bij beeldvormende technieken zijn er in het brein bij DPS veranderingen zichtbaar van activiteit in emotieregulerende delen. PET-scan en fMRI tonen toegenomen activatie van de pariëtale schors en van de ventrolaterale prefrontale cortex rechts en een afgenomen activiteit van de occipito-temporale cortex. In het geval van emotionele afvlakking toont de fMRI sterk verminderde activatie van de insula anterior (bewustworden van gevoelens) en van de amygdala.

De betrokkenheid van het vestibulaire systeem blijkt uit symptomen en uit de elektronystagmografie: derealisatie kan worden opgewekt bij vertigopatiënten en bij normale proefpersonen, met behulp van warmte-koudestimulatie (Yen Pik Sang et al. 2006).
Wat betreft betrokkenheid van neurotransmitters wordt in de literatuur melding gemaakt van:
- serotonerge systeem: psylocybine (een sterke 5-HT 2a/1a-agonist) geeft depersonalisatie;
- glutamaterge systeem: ketamine (een NMDA-antagonist) geeft depersonalisatie en derealisatie;
- opioïde systeem: activatie van het endogene opioïde systeem door stress leidt tot een vermindering van fysiologische en emotionele pijn;
- cannabinoïde systeem: dit moduleert onder meer emotionele processen.

HPPD

EEG-onderzoek bij patiënten met HPPD na gebruik van LSD liet zien dat de occipitaalkwab bij deze patiënten meer geïsoleerd functioneert en minder onder invloed staat van andere regio's van het

brein. Hierdoor ontstaat in de occipitaalkwab een versterkte hersenactiviteit na visuele stimuli, waardoor illusies en hallucinaties kunnen ontstaan; zie Abrahams disinhibitietheorie (Abraham en Duffy 1996; Hanck en Schellekens 2013; Abraham, 2014).

Recent neuroimagingonderzoek bij 'visual snow', door middel van PET-scanning, vertoonde hypermetabolisme in de gyrus lingualis van de visuele cortex rechts en de voorste cerebellaire lob grenzend aan de gyrus lingualis links (Schankin et al. 2014).
Er is een casereport van persisterend visueel migraine-aura, waarbij een SPECTscan en een 'brain perfusion'-MRI afgenomen bloedperfusie lieten zien, links fronto-parieto-occipitaal en rechts occipitaal (Liu et al. 1995).

Wat betreft neurotransmitters is er nog veel onduidelijk, maar ook hierbij lijken serotonine, GABA en glutamaat betrokken te zijn. Een theorie is dat de visuele stoornissen worden veroorzaakt door disfunctionerende corticaal inhibitoire serotonerge interneuronen met GABA-erge outputs (in V1: de lagere primaire visuele cortex), die normaal gesproken visuele signalen remmen. Dit zou komen door beschadigde of in aantal verminderde serotoninereceptoren (Litjens et al. 2014).

Behandeling

DPS
Medicamenteus: er zijn diverse kleine casestudy's over effectieve behandelingen van DPS met medicatie. In 2011 verscheen een eerste RCT met het anti-epilepticum lamotrigine (Aliyev en Aliyev 2011). De keuze wordt gemaakt op grond van de comorbiditeit.
- clonazepam;
- SSRI's;
- lamotrigine;
- lamotrigine en SSRI;
- naltrexon;
- stimulantia.

Niet-medicamenteus:
- psycho-educatie en het nemen van algemene maatregelen: het LMSP ontwikkelde een lijst van te vermijden triggers en verbeterende omstandigheden (zoals acceptatie, afleiding en het bieden van leefregels);
- cognitieve gedragstherapie: vrijwel zonder uitzondering is er vooral de eerste tijd sprake van een 'overfocussing' op de klachten, de verhoogde zelfwaarneming; de symptomen krijgen onevenredig veel aandacht, wat 'defocussing' belangrijk maakt;
- herbeleving in een therapeutische setting (EMDR, hypnose): mogelijk spelt een herinnering aan een traumatische drugservaring een rol, vergelijkbaar met de symptomen van PTSS;
- psychodynamische therapie;
- meditatie/mindfullness;
- Acceptance and Commitment Training (ACT).

HPPD
Medicamenteus: er bestaan casereports (Aliyev en Aliyev 2011), maar geen gerandomiseerd gecontroleerde trials over succesvolle behandelingen met neuroleptica, anti-epileptica, benzodiazepinen en clonidine. Deze publicaties leiden tot de volgende medicamenteuze opties:
- clonazepam;
- SSRI/SNRI;
- lamotrigine;
- clonidine;
- antipsychotica;
- dopamineagonisten.

Supplementen: in het LMSP worden deze ingezet op weg naar medicamenteuze behandeling, natuurlijk herstel afwachtend. Het gaat om visolie (omega 3&6 vetzuren), acetylcysteïne (Fluimucil), 5-htp en tryptofaan (serotonine precursors), (iso-)leucine en valine in soja, en vitaminen.

Niet-medicamenteus: deze komt overeen met die van DPS. Zowel in de psycho-educatie als in de psychotherapie ligt de nadruk op het leren negeren van de oogverschijnselen.

Bevindingen uit dossieronderzoek LMSP

Over een periode van zes jaar werden bij het LMSP de persisterende perceptiesymptomen na partydrugsgebruik en het aantal HPPD- en DPS-diagnoses geregistreerd bij alle 146 personen met wie een 'face to face'-intake is gedaan. De ongeveer vierhonderd telefonische consulten, waarbij hooguit drie telefonische gesprekken hebben volstaan, zijn niet meegenomen. Hierbij ging het vooral om korterdurende angst- of depressieve klachten, of om minder ernstige DPS/HPPD.

Symptomen

De 146 geobserveerde personen waren 17-35 jaar oud (83% man, 17% vrouw). Van hen had 14% uitsluitend symptomen van DPS, 12% uitsluitend van HPPD en alle overigen hadden beide. Ook angst- stemmingsklachten kwamen voor, maar in geringe mate.

Relatie tot middelen

Het ontstaan van DPS bleek vooral gerelateerd aan het hebben meegemaakt van een bad trip. Deze ontstond uitsluitend na (poly)middelengebruik waarbij psychodysleptica (hallucinogenen) in het spel waren, zoals paddo's, cannabis of XTC. De andere twee hoofdgroepen, van psychoanaleptica (stimulantia) en psycholeptica (downers), lijken hiermee niet causaal bij het ontstaan van DPS, maar wel triggerend voor verergering.

HPPD werd geluxeerd door paddo's (in één geval), paddo's en salvia (idem), cannabis (vier keer) en LSD (twee keer); XTC was echter in twintig gevallen de monodrug die de beelden luxeerde. Bij alle andere gevallen was XTC onderdeel van polydrugsgebruik, wat het leggen van een causaal verband bemoeilijkt. Dat XTC chronologisch de laatste was op een gebruiksdag met veel alcohol, cannabis, speed, coke of paddo's, kan zowel iets over de sterkte van XTC zeggen, als over de optelling van hallucinogene effecten.

Conclusies en aanbevelingen

Bij het LMSP is ervaring opgedaan met persisterende symptomen na partydrugsgebruik. De informatie uit de buitenwereld via visus, propriocepsis (ofwel gewaarwording van lichaamspositie) en tast kan veranderd waargenomen worden, tinnitus (oorsuizen) en fonofobie (overgevoeligheid voor geluid) komen soms voor; reuken smaakvervorming zijn daarentegen niet waargenomen. De vervormingen zijn neurologisch eerder centraal van aard, dan perifeer.

De klachten worden na het ontstaan niet meer erger en bijna altijd minder. Ze zijn in minderheid na vijf jaar verdwenen, maar het komt ook voor dat ze levenslang aanhouden. Een frequent waargenomen beloop bij patiënten is paniek, behandeling en uiteindelijk aanvaarding; van een allesoverheersende aandoening, naar een ongemak waarmee te leven valt.
Wetenschappelijk onderzoek op neurobiologisch en psychotherapeutisch terrain zal meer handvatten moeten gaan bieden voor diagnostiek en behandeling.

Gezien de geschatte prevalentie van HPPD en DPS moet er een grote onderrapportage bestaan, ten gevolge van gêne of onwetendheid bij de patiënt en lacunes in kennis bij de hulpverlening. Vragen naar symptomen van DPS en HPPD dienen deel uit te maken van elke middelenanamnese. Het

verdient aanbeveling dat elke verslavingszorginstelling een partydrugsspreekuur inricht, dan wel voldoende kennis onder haar medewerkers verspreidt. Op dit moment moeten patiënten ver reizen voor een consult en soms lang wachten op een juiste diagnose. Verwijzingen naar neuroloog en oogarts zijn kostbaar en leveren tot op heden geen aanvullende behandelmogelijkheden op.

Preventief zijn er aanwijzingen om gericht te waarschuwen voor blijvende gevolgen van gebruik bij mensen met epilepsie of migraine, mensen met eerdere symptomen van DPS of HPPD en bij angst- en depressieve stoornissen.

Dankbetuiging Auteur betuigt redactionele dank aan H. Sigling, E. Noorlander en G.M. Schippers.

Literatuur

Abraham, H. D. (2014). When the trip doesn't end. Psychologist, 27, 670–673.

Abraham, H.D., Duffy, F.H. (1996). Stable quantitative EEG difference in post-LSD visual disorder by split-half analysis: evidence for disinhibition. Psychiatry Research, 67, 173–187.

Aliyev, N.A., Aliyev, Z.N. (2011). Lamotrigine in the immediate treatment of outpatients with depersonalization disorder without psychiatric comorbidity: a randomized, double-blind, placebocontrolled study. Journal of Clinical Psychopharmacology, 31, 61–65.

Baggot, M. J., et al. (2011). Abnormal visual experiences in individuals with histories of hallucinogen use: a web-based questionnaire. Drug and Alcohol Dependence, 114, 61–67.

Bien, C.G., et al. (2000). Localizing value of epileptic visual aura's. Brain, 123, 244–253.

Blom, J.D. (2010). Positieve visuele waarnemingsstoornissen: nomenclatuur en classificatie. Tijdschrift voor Psychiatrie, 52, 155–167.

Hanck, L., Schellekens, A.F.A. (2013). Persisterende waarnemingsstoornissen na het gebruik van ecstasy. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, 157, A5649.

Hunter, E.C., et al. (2003). Depersonalisation disorder: a cognitive-behavioural conceptualisation. Behaviour Research and Therapy, 41, 1451–1467.

Litjens, R.P., Brunt, T.M., Alderliefste, G. J., Westerink, R.H. (2014). Hallucinogen persisting perception disorder and the serotonergic system: a comprehensive review including new MDMA-related clinical cases. European Neuropsychopharmacology, 24, 1309–1323.

Liu, G.T., et al. (1995). Persistent positive visual phenomena in migraine. Neurology, 45, 664–668.

Schankin, C. J., et al. (2014). Visual snow'. A disorder distinct from persistent migraine aura. Brain, 137, 1419–1428.

Schankin, G., et al. (2014). The relation between migraine, typical migraine aura and 'visual snow. Headache, 54, 957–966.

Sierra, M. (2009). Depersonalization, a new look at a neglected syndrome. Monograph doi:10.1017/cbo9780511730023.

Sang, Y.P.F., et al. (2006). Depersonalisation/derealisation symptoms in vestibular disease. Depersonalisation/derealisation symptoms in vestibular disease. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 77, 760–766.

G.J. Alderliefste is verslavingsarts bij Brijder te Alkmaar

Trimbos instituut

Brijder

Brijder Jeugd

Onderdeel van Parnassia Groep

www.trimbos.nl