

THC, CBD en gezondheidseffecten van wiet en hasj

recente inzichten



THC, CBD en gezondheidseffecten van wiet en hasj:

recente inzichten

Dit onderzoek is uitgevoerd in opdracht van:

Ministerie van VWS, Directie VGP, beleidsonderdeel Drugsbeleid en Verslavingszorg

Samenstelling:

Raymond Niesink

Margriet van Laar

Met dank aan:

Peggy van der Pol

Toine Ketelaars

Sander Rigter

Beeld voorblad

Joris Staal

Productie

Trimbos-instituut

Versie: april 2012 v1.1

Deze uitgave is te bestellen via www.trimbos.nl/webwinkel met artikelnummer AF1128

Trimbos-instituut

Da Costakade 45

Postbus 725

3500 AS Utrecht

T: 030-297 11 00

F: 030-297 11 11

© 2012, 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 de samenstellers.

Voorwoord

Onlangs adviseerde een commissie onder voorzitterschap van prof. Garretsen, voorzitter van de Wetenschappelijke Raad van de Nationale Drug Monitor, om cannabis met een gehalte aan Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) hoger dan 15% op Lijst I van de Opiumwet te plaatsen (Expertcommissie Lijstensystematiek Opiumwet, 2011). Doel van de maatregel is om mogelijke gezondheidsschade door wiet met een hoog THC-gehalte te voorkomen. De commissie Garretsen vindt het onverantwoord om uitvoerig onderzoek naar een exacte grens waarboven wiet als harddrug beschouwd zou moeten worden af te wachten en kiest daarom uit voorzorg voor een grens van 15%. Zij kiest voor 15% omdat zij zegt dat de schade voor de volksgezondheid vooral is toegenomen na 2001, toen het THC-gehalte nog rond de 11% lag.

Behalve aandacht voor mogelijke gezondheidsrisico's van wiet met een hoog THC-gehalte merkt de commissie Garretsen op dat er (te) weinig aandacht is voor mogelijk gezondheidsbeschermende effecten van CBD. Zij stelt: *"De eenzijdige aandacht in de discussie over het thc-gehalte van cannabis gaat voorbij aan het feit dat uit wetenschappelijke bevindingen blijkt dat de werking van thc mogelijk wordt beïnvloed door een andere cannabinoïde, de cannabidiol (cbd). Zo zijn er aanwijzingen dat cbd sommige effecten van thc, zoals acute psychotische symptomen, angst en verslechtering van het geheugen, dempt. Het lijkt erop dat de verhouding tussen thc en cbd een rol speelt bij de mate van gezondheidsrisico's van cannabis. De werking van cbd in combinatie met thc treedt bij het cannabisgebruik in Nederland nauwelijks op, doordat de nederwiet zeer weinig cbd bevat, in 2010 gemiddeld 0,2%. Buitenlandse hasjesj bevat meer cbd, te weten gemiddeld 7,5%".*

Naar aanleiding van de aanbevelingen van de commissie Garretsen is op verzoek van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) door ons een literatuuronderzoek uitgevoerd naar de meest recente bevindingen op het gebied van de gezondheidseffecten van cannabis. Gevraagd is om vooral te kijken naar de effecten in relatie tot de actieve verbindingen THC en CBD. In dit review wordt de huidige stand van wetenschap besproken.

De literatuur over de gezondheidseffecten van cannabis, met name in relatie tot hoge THC-gehalten, is enkele jaren geleden nog samengevat (Coördinatiepunt Assessment en Monitoring nieuwe drugs, 2008). Hoewel het hier gepresenteerde literatuuroverzicht deels gezien kan worden als een vervolg op het CAM-rapport uit 2008 heeft het een andere invalshoek. Het onderzoek naar mogelijke gezondheidseffecten, met name de psychische effecten, vordert snel. Er is de afgelopen vier jaar veel gepubliceerd dat ten tijde van het CAM-rapport nog niet bekend was. Verder ligt de nadruk op de verschillen tussen THC en CBD en zal daarom ook specifiek gekeken worden naar wat bekend is over verschillen tussen (neder)wiet, cannabis met een laag CBD-gehalte en hasj, cannabis met een hoog CBD-gehalte.

Een belangrijk aandachtspunt in het huidige overzicht is het onderzoek dat gedaan is naar specifieke risicogroepen, met name gebruikers die al op jonge leeftijd beginnen met het regelmatig gebruik van cannabis. Mogelijk ten overvloede willen we hier benadrukken dat het gaat om een overzicht van de wetenschappelijke literatuur, er is geen analyse gedaan van mogelijke “best practices” waarbij aan mensen die problemen hebben met het gebruik van wiet aangeraden wordt om over te stappen van wiet naar hasj. Dit rapport begint met een samenvatting waarin kennishiaten en aanbevelingen voor het doen van specifiek onderzoek worden besproken.

Vanaf deze plaats willen wij Prof. Dr. W. van den Brink, Prof. Dr. D. Korf, Dr. E. Pennings en Dr. L. van Aerts en de leden van het Coördinatiepunt Assessment en Monitoring nieuwe drugs (CAM) hartelijk danken voor het kritisch doorlezen van het manuscript en voor hun waardevolle commentaren.

Inhoudsopgave

Voorwoord	
Samenvatting	1
Conclusies	6
Aanbevelingen	7
1 Inleiding	9
1.1 De plant <i>Cannabis sativa</i> L.	9
1.2 Wiet en hasj	11
1.3 Nederwiet	12
1.4 THC en CBD in nederwiet en hasj	14
1.5 Gebruik van wiet en hasj in Nederland	18
1.6 Gebruik van wiet en hasj in het buitenland	21
2 Cannabinoïden	23
2.1 Fytocannabinoïden	24
2.1.1 Cannabidiol en Δ^9 -tetrahydrocannabinol	25
2.1.2 De harsklieren, de trichomen	26
2.1.3 Genetische aspecten	27
2.2 Endogene cannabinoïden	28
2.3 Synthetische cannabinoïden	29
2.3.1 Het fenomeen Spice	30
3 Cannabis als geneesmiddel	33
3.1 Toepassingen van medicinale cannabis	34
3.1.2 Toedieningswijze van medicinale cannabis	35
3.2 Onderzoek naar de effecten van medicinaal gebruik van cannabis	36
4 Farmacologische aspecten	39
4.1 Het endogene cannabinoidstelsel	39
4.2 Werking van Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC)	40
4.2.1 Kinetiek en metabolisme van THC	42
4.2 Werking van cannabidiol (CBD)	44
4.2.1 Kinetiek en metabolisme van CBD	46
4.2.2 Interacties tussen cannabidiol en tetrahydrocannabinol	46
4.3 Psychische effecten	49

5	Toxicologie: schadelijke effecten van cannabis, THC en CBD	51
5.1	Toxicologie van THC	55
5.1.1	Somatische effecten na acute blootstelling aan THC	55
5.1.2	Somatische effecten na chronische blootstelling aan THC	56
5.2	Toxicologie van CBD	57
5.2.1	<i>In vitro</i> en dierexperimenteel onderzoek	57
5.3.1	Humaan onderzoek	60
5.3.1.1	Humaan onderzoek: effecten van acute toediening	61
5.3.1.2	Humaan onderzoek: effecten van chronische blootstelling	61
6	Cannabis, THC en CBD: psychische effecten	63
6.1	Psychotische symptomen en stoornissen	63
6.1.1	Acute psychotische symptomen	65
6.1.2	Chronisch psychotische symptomen en stoornissen	72
6.1.3	Uitlokken en verergeren van symptomen in patiënten.	74
6.2	Cannabis, THC, CBD en angst	75
6.2.1	Acute effecten	75
6.2.2	Angststoornissen	78
6.3	Cannabis, THC, CBD en depressie	80
6.3.1	Acute effecten	81
6.3.2	Stemmingsstoornissen	82
6.4	Cannabis, THC, CBD en effecten op cognitie en motoriek	84
6.4.1	Acute effecten	85
6.4.2	Chronische effecten	87
6.5	Cannabis, THC, CBD en afhankelijkheid	89
7	Risicogroepen: jongeren	97
	Raadplegen van de literatuur	105
	Referenties	107
	Websites	123
	Bijlage A: Het endogene cannabinoïdsysteem	125
	Bijlage B: CB1-agonisme en antagonisme	127
	Bijlage C: Overzicht klinisch experimenteel onderzoek met CBD	129
	Bijlage D: In het rapport besproken "naturalistische" studies	133

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen

In dit literatuuroverzicht is de stand van wetenschap samengevat over de gezondheidseffecten van cannabis en de belangrijkste bestanddelen daarin, Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) en cannabidiol (CBD). In de discussie over de schadelijke effecten van cannabis speelt het gestegen gehalte aan THC een belangrijke rol. De toename van het THC-gehalte wordt door sommigen gezien als oorzaak van de gestegen hulpvraag voor cannabisproblemen in de verslavingszorg. Vaak wordt ook beweerd dat de toename van het THC-gehalte gepaard is gegaan met een afname van een andere cannabisachtige stof, CBD. De afname van de verhouding CBD/THC in nederwiet (in het buitenland “skunk”) is vooral een gevolg van de toename van het gehalte aan THC; het gehalte CBD is in nederwiet altijd erg laag geweest.

In wetenschappelijke publicaties en in de populaire media wordt opvallend vaak aandacht besteed aan een mogelijk positieve werking van CBD, zoals het tegengaan van negatieve effecten van cannabis, in casu THC. De vraag of CBD een beschermende werking heeft op eventueel schadelijke effecten van THC in (sommige) cannabisgebruikers is alleen relevant wanneer gebruikers ook voldoende CBD binnenkrijgen. Met andere woorden is er wel cannabis op de (Nederlandse) markt die zowel THC als CBD bevat? Uit resultaten van de THC-monitor van het Trimbos-instituut blijkt dat in Nederland alleen in geïmporteerde hasj een substantiële hoeveelheid CBD voorkomt. Gebruikers worden dus alleen aan CBD blootgesteld wanneer zij deze uit het buitenland geïmporteerde cannabisvariant gebruiken. Nederwiet en ook de uit het buitenland geïmporteerde wiet bevatten vrijwel zeker onvoldoende CBD om enig effect te kunnen sorteren.

Kwalitatief onderzoek suggereert dat hasjgebruikers een wat “gematigder” groep vormen dan wietgebruikers. Of dit daadwerkelijk zo is, is relevant om te kunnen vaststellen of er een verband is tussen eventueel optredende stoornissen en het type cannabis dat wordt gebruikt. Dat geldt ook voor de vraag of mensen die in zeker opzicht kwetsbaar zijn en een aanleg hebben voor psychische problemen wellicht bewust of onbewust een bepaalde variant gebruiken. De huidige schattingen van het aantal cannabisgebruikers dat wiet of hasj gebruikt zijn zeer grof. Uit de gegevens, voor zover die beschikbaar zijn, kan niet worden afgeleid in hoeverre hasjgebruikers verschillen van degenen die overwegend wiet gebruiken.

Jongeren zijn extra kwetsbaar voor de schadelijke effecten van cannabis (THC) en mede daarom is informatie hierover relevant. In verschillende artikelen en reviews wordt aannemelijk gemaakt dat de adolescentie een kwetsbare fase is waarin THC kan interfereren met de ontwikkeling van het brein, met langdurige gevolgen (Schneider, 2008; Bossong &

Niesink, 2010; Rubino e.a., 2011). Er zijn echter (nog) geen gegevens over het percentage hasj- of wietgebruikers onder jongeren beneden de 18 jaar.

Registratiesystemen voor de hulpvraag (verslavingszorg, ziekenhuizen, incidenten) maken geen onderscheid tussen wiet en hasj. Gezien de mogelijke relatie tussen blootstelling aan THC en CBD en gezondheidsproblematiek, en de verschillen in verhouding van THC en CBD in hasj en wiet, is het belangrijk om te weten welk type cannabis hulpvragers gebruik(t)en. Het Landelijk Alcohol & Drugs Informatie Systeem (LADIS) houdt vanaf 2012 bij of cannabisbushulpvragers in de verslavingszorg hasj of wiet gebruiken.

Farmacologische en toxicologische aspecten

Al sinds de ontdekking van cannabidiol wordt onderzoek gedaan naar de effecten en het werkingsmechanisme van deze stof. Veel onderzoek vindt plaats in het kader van mogelijk medicinale toepassingen van CBD. In dit rapport wordt in een apart hoofdstuk aandacht besteed aan medicinale cannabis. Met de ontdekking van het lichaamseigen cannabinoïdsysteem en de verdere ontrafeling ervan begint men de werking van THC en CBD en de manier waarop CBD sommige effecten van THC tegengaat steeds beter te begrijpen. De effecten van CBD en THC, en ook de interactie tussen beide stoffen, worden bewerkstelligd via het endogene cannabinoïdsysteem. In een bijlage wordt aandacht besteed aan de werking van dit systeem (zie bijlage A).

CBD zelf heeft nauwelijks invloed op de normale fysiologische processen, ongeacht de wijze waarop het wordt toegediend. Pas wanneer een stimulus zoals pijn, een schrikreactie of een ander cannabinoïd, zoals THC, de normale “tonus” van het endocannabinoïdsysteem verstoort komt de werking van CBD tot uiting. Uit onderzoek blijkt dat de dosering, de verhouding CBD/THC en de timing van toediening belangrijk zijn voor de uiteindelijke effecten van CBD. In de meeste klinische en experimentele studies zijn hoge tot zeer hoge doseringen CBD gebruikt (voor een overzicht, zie bijlage C). Experimenteel onderzoek is vaak uitgevoerd in situaties waarbij de effecten worden bestudeerd van een eenmalige toediening in een laboratoriumsetting. Onbekend is in hoeverre dergelijke eenmalige toedieningen geëxtrapoleerd kunnen worden naar gebruikspatronen van gewone cannabisgebruikers. Ook de wijze van toedienen speelt een rol. Vaak is de toedieningswijze in experimenteel onderzoek oraal, meestal niet via rook of damp. Over de kinetiek¹ van THC en CBD, wanneer deze gelijktijdig via roken worden toegediend, is weinig bekend.

THC is een relatief weinig toxische stof, het veroorzaakt nauwelijks lichamelijke schade. Uit de voorhanden zijnde literatuur over de toxiciteit van CBD kan geconcludeerd worden dat deze stof nog minder toxisch is dan THC. Het is echter belangrijk dat men zich realiseert dat de afwezigheid van effecten van CBD in de mens werd beschreven in onderzoek dat niet op de eerste plaats tot doel had de bijwerkingen of de schadelijke effecten van CBD te onderzoeken. In de betreffende onderzoeken werden vooral de mogelijk therapeutische effecten van CBD bestudeerd. Door gebrek aan relevante wetenschappelijke gegevens is het

¹ Kinetiek betreft de wijze waarop een stof in het lichaam wordt omgezet; dit proces bestaat uit het vrijkomen van de stof op de plaats van toediening, de opname in het lichaam (bijvoorbeeld vanuit de darmen of vanuit de longen), de verdeling over diverse organen, de omzetting in andere stoffen en de uitscheiding.

momenteel onmogelijk een uitspraak te doen over eventuele verschillen in toxiciteit tussen hasj en wiet. Er is ook geen onderzoek gedaan waaruit een grenswaarde² voor THC kan worden berekend. Met andere woorden het is niet te voorspellen boven welke THC-concentratie cannabis (extra) schadelijk is. Dat hangt ook sterk af van de hoeveelheid die een gebruiker binnenkrijgt.

Psychische effecten en stoornissen

Er is weinig onderzoek gedaan naar de effecten van cannabis waarin specifiek is gekeken naar de soort cannabis of de samenstelling in termen van THC en CBD bij recreatief gebruik. Voor THC zijn de acute effecten wel goed gedocumenteerd en in een paar studies is ook gekeken naar CBD. Onderzoek naar de (mogelijk beschermende) effecten van CBD wanneer het gaat om recreatief gebruik van cannabis is er nauwelijks. De klinische studies waarin onder laboratoriumomstandigheden hoge doseringen CBD werden toegediend laten zich moeilijk vertalen naar de omstandigheden van het recreatief gebruik. In een recreatieve setting is vaak niet bekend hoeveel iemand heeft gebruikt of wat de samenstelling van de cannabis is geweest. In dit rapport worden ook de resultaten beschreven van enkele "naturalistische" studies³ waarbij wordt uitgegaan van de normale situatie van de gebruiker. Deze onderzoeken hebben, in tegenstelling tot de meeste experimentele studies, grote praktische relevantie voor de bestudering van effecten van recreatief gebruik. Nadeel van dit type onderzoek is dat tal van versturende variabelen niet controleerbaar zijn en alternatieve verklaringen, zoals zelfselectie, meestal niet zijn uit te sluiten.

In de literatuur wordt steeds vaker gesuggereerd dat het gebruik van cannabis acute en blijvend nadelige gevolgen voor de psychische gezondheid heeft. Het onderzoek betreft voornamelijk psychotische symptomen, angst en depressie, verminderde cognitieve functies en de neiging tot misbruik en afhankelijkheid. Frequent gebruik van cannabis zou de kans op deze negatieve effecten vergroten. Men zal al snel concluderen dat wiet met een hoog THC-gehalte dus wel schadelijker zal zijn dan wiet met een lager THC-gehalte. Feitelijk is ook dit echter nog maar nauwelijks onderzocht. Met uitzondering van één onderzoek, van DiForti c.s., zijn er ook geen studies waarin is gekeken naar het gebruik van verschillende typen cannabis in patiënten met een psychotische stoornis (DiForti e.a., 2009). Uit het onderzoek van DiForti onder psychiatrische patiënten blijkt dat het roken van wiet met een hoog THC-gehalte (en een laag CBD-gehalte) een hoger risico op het ontstaan van psychosen veroorzaakt dan het roken van wiet met een lager THC-gehalte. Ook de frequentie van gebruik speelde een belangrijke rol. Eén Nederlandse studie concludeert dat wietgebruikers vaker dan hasjgebruikers psychotische symptomen rapporteren (Schubart e.a., 2011). Naast epidemiologische gegevens over het verband tussen cannabis en (chronische) psychosen zijn er ook biologische verklaringen geopperd (bijv. DiForti e.a., 2007; Bossong en Niesink, 2010). Uit deze biologische verklaringen kan worden afgeleid dat het aannemelijk is dat er sprake is van een dosiseffectrelatie, dat wil zeggen hoe meer cannabis (in feite dus THC) iemand binnenkrijgt (interne blootstelling), des te groter het ongewenste effect.

Het is niet bekend of cannabis met een hoger THC-gehalte en/of laag CBD-gehalte gerelateerd is aan het vroeger optreden van een eerste psychose of het beloop van de ziekte

² Het niet kunnen onderbouwen van een grenswaarde geldt zowel voor de lichamelijke als voor psychische effecten van THC.

³ Zie voor een overzicht van de besproken "naturalistische" studies bijlage D.

meer verslechtert dan andere vormen van cannabis. Dat geldt ook voor de vraag of bij een bepaalde cannabisvariant de door schizofreniepatiënten gewenste effecten overheersen en de negatieve minimaal zijn.

In veel studies wordt voorbijgegaan aan de vraag in hoeverre er bij de relatie tussen cannabis en psychosen sprake is van een risico op populatieniveau. Dat lijkt voor chronische psychosen of schizofrenie vooralsnog niet erg hoog te zijn. Analyses van epidemiologisch onderzoek naar de relatie tussen cannabisgebruik en het optreden van psychotische stoornissen later in het leven zijn daarin redelijk consistent. Met andere woorden: er is een relatie tussen langdurig intensief cannabisgebruik, vooral in jonge gebruikers (grotendeels voor het achttiende levensjaar), en het later optreden van schizofrenie of chronische psychosen. Maar omdat dit verband relatief klein is (OR tussen 2 en 3) betekent het dat op populatieniveau cannabisgebruik slechts een klein aandeel heeft in de totale incidentie van schizofrenie of andere chronisch psychotische aandoeningen. De relatie lijkt echter veel groter in bijzondere risicogroepen zoals gebruikers met een onderliggend psychiatrisch ziektebeeld al dan niet met premorbide symptomen.

Een groot deel van de cannabisgebruikers zal op de lange termijn geen nadelige gevolgen ondervinden van het gebruik. Voor een deel van de gebruikers geldt echter dat op lange termijn dergelijke nadelige effecten wel kunnen worden verwacht. Sommige gebruikers zijn duidelijk meer gevoelig voor de psychose-inducerende effecten van cannabis dan anderen. Hetzelfde geldt voor een relatie tussen cannabisgebruik en angst(stoornissen) en depressie, al zijn deze verbanden minder duidelijk. Het is belangrijk, mede in verband met het oog op effectieve preventie, om te weten wat de kenmerken zijn van degenen die extra gevoelig zijn voor deze en andere negatieve effecten van cannabis.

Uit meerdere onderzoeken komt naar voren dat de leeftijd waarop wordt begonnen met cannabisgebruik belangrijk is. Des te eerder men begint, des te hoger het risico op (blijvende) nadelige effecten. Hoewel het precieze onderliggende mechanisme nog niet is opgehelderd bestaat er in de literatuur wel consensus over dat preventie zich in de eerste plaats moet richten op het voorkomen van cannabisgebruik op jonge/jeugdige leeftijd.

Experimentele studies suggereren dat eventuele angstreducerende effecten van CBD tot uiting komen onder stressvolle en angstopwekkende situaties, of wanneer geïnduceerd door THC, maar de resultaten zijn niet altijd consistent. De dosering CBD en de verhouding tussen CBD en THC lijken een belangrijke rol te spelen. Onder experimentele condities wordt alleen angstreductie gevonden bij hoge doseringen CBD, vele malen hoger dan de hoeveelheden waaraan een recreatieve cannabisgebruiker in de praktijk blootgesteld zal worden.

Er zijn geen (epidemiologische) gegevens aangetroffen voor verschillen in het risico op een depressie met betrekking tot het gebruik van verschillende cannabisvarianten. Wel is er in het algemeen sprake van een dosis-responsrelatie (groter risico voor frequent cannabisgebruik), en is in één van de “naturalistische” studies gevonden dat de kans op depressieve symptomen groter was in gebruikers met een hoog THC-gehalte in het haar.

Cannabisverslaving

De meeste gebruikers van cannabis zullen zich niet ontwikkelen tot een problematisch gebruiker van cannabis of van andere illegale middelen, maar het risico is wel veel groter onder degenen die al op jonge leeftijd zijn begonnen. Eén onderzoek suggereert dat de ratio THC/CBD een rol speelt bij het risico op verslaving. Cannabis met een hoog CBD-gehalte geeft mogelijk minder risico op het ontwikkelen van een verslaving dan cannabis met een laag CBD-gehalte. De verhouding van de hoeveelheid CBD ten opzichte van de hoeveelheid THC in het betreffende onderzoek komt ten dele overeen met de situatie van recreatieve cannabis, in het bijzonder hasj, in Nederland. Voor Nederland⁴ zou dat betekenen dat het roken van hasj, met een relatief hoge CBD/THC-ratio minder gauw tot verslaving leidt dan het roken van sterke wiet. Of dit in de praktijk ook zo is zal verder onderzocht moeten worden. Ook de vraag wat precies de hoeveelheid en verhouding THC en CBD zou moeten zijn om een beschermend effect te kunnen genereren is momenteel niet te beantwoorden.

Structurele en functionele veranderingen

In chronisch cannabisgebruikers heeft men structurele veranderingen in de hersenen gevonden, soms wel en soms niet in combinatie met veranderingen in neuropsychologische functies. Adolescenten zware cannabisgebruikers gebruiken bepaalde hersengebieden tijdens het uitvoeren van bepaalde taken op een andere manier dan hun niet gebruikende leeftijdgenoten. Het is niet bekend wat dergelijke aanpassingen in hersenactiviteit precies betekent voor de verdere ontwikkeling van de hersenen en welke gevolgen het heeft voor het functioneren van het individu op latere leeftijd. Naar beschermende effecten van CBD op de door cannabis veroorzaakte veranderingen is nauwelijks onderzoek gedaan. De resultaten van één onderzoek suggereren dat blootstelling aan cannabis met een hoog THC percentage en weinig CBD grotere structurele veranderingen teweegbrengt dan blootstelling aan cannabis met een laag percentage THC en relatief veel CBD. Enkele onderzoeken suggereren ook dat CBD enige bescherming biedt tegen de verslechtering van bepaalde geheugenfuncties door THC. Ook hier zijn de resultaten niet consistent.

Schoolprestaties en maatschappelijk welbevinden

Cannabisgebruik tijdens de adolescentie leidt tot verminderde neurocognitieve prestaties. Het is moeilijk vast te stellen in hoeverre deze veranderingen blijvend zijn; veel van de gevonden neurocognitieve effecten door cannabis verdwijnen na het stoppen met het gebruik van cannabis al na enkele weken en zijn dus waarschijnlijk omkeerbaar. Uit longitudinaal onderzoek blijkt dat des te frequenter het cannabisgebruik, des te kleiner de kans op het behalen van een universitaire graad, des te lager het inkomen, des te groter de kans op een sociale uitkering en werkloosheid en des te minder tevreden met de relatie en het leven in het algemeen. Vroegtijdig beginnen met het gebruik van cannabis leidt tot een vermindering van het verwachte opleidingsniveau en er is een groter risico op vroegtijdig schoolverlaten bij degenen die al op jonge leeftijd (15-jarige) wekelijks of vaker cannabis gebruikten.

⁴ In het onderzoek van Morgan e.a., 2010 gaat het om cannabis met een gemiddeld THC-gehalte van 7,74 % en een CBD-gehalte van 2,64 %. In Nederland bevat de geïmporteerde hasj gemiddeld 16,1% THC en 6,1% CBD (zie ook §1.4).

Conclusies

Cannabis kan, zeker in vergelijking met veel andere psychoactieve middelen, beschouwd worden als een relatief veilige drug. Veel gebruikers zullen nooit geconfronteerd worden met ernstige of blijvende gezondheidsschade. Toch zijn er, in sterkte variërende, aanwijzingen dat het gebruik ervan in sommige gebruikers kan leiden tot ongewenste psychische bijwerkingen zoals cognitieve stoornissen, angstaanvallen en paranoia en een verhoogd risico op het ontwikkelen van een chronische psychose, en verslaving. Vooral (sommige) jongeren lijken extra risico te lopen. Uit meerdere onderzoeken blijkt dat de leeftijd waarop wordt begonnen met cannabisgebruik belangrijk is. Deze studies suggereren dat hoe jonger men begint, des te hoger het risico op (blijvende) nadelige effecten, maar dit onderwerp verdient zeker meer aandacht in onderzoek.

Ondanks alle publiciteit zijn er opmerkelijk weinig onderzoeken waarin een relatie is onderzocht tussen een eventueel schadelijk effect van THC (hoge dosis THC) en een mogelijk beschermende werking van CBD (zoals voorkomt in geïmporteerde hasj). De meeste informatie is afkomstig uit een klein aantal laboratoriumstudies en de naturalistische studies van de Engelse onderzoekers Morgan en DiForti en een websurvey van de Nederlandse onderzoeker Schubart (zie hoofdstuk 6). Het is niet duidelijk in hoeverre de door Morgan en DiForti gevonden resultaten, die een beschermende werking van CBD suggereren, ook gelden voor de Nederlandse situatie. De nederwiet heeft hier al veel langer een hoog THC-gehalte en de in Nederland voorhanden zijnde geïmporteerde hasj heeft gemiddeld een hoger gehalte aan CBD, maar ook meer THC (zie § 1.4). Op basis van de beschikbare literatuur kan (nog) geen uitspraak gedaan worden over de schadelijkheid van wiet met een THC-gehalte van meer dan 15% ten opzichte van hasj met een even hoog THC-gehalte en een relatief hoge concentratie CBD.

Afgezien van een biologische verklaring (schadelijke effecten van THC op het ontwikkelend brein) kunnen ook sociale mechanismen de relatie tussen vroeg starten met cannabisgebruik en latere negatieve psychische en sociaal-maatschappelijke uitkomsten verklaren. Voor een “preventieboodschap” is het belangrijk te weten welke mechanismen een rol spelen. Onderzoeken naar de effecten van CBD laten zien dat CBD negatieve effecten van THC tegen kan gaan, al zijn de resultaten niet altijd consistent en blijft de vraag hoe de resultaten van laboratoriumonderzoek, met veelal hoge doseringen CBD en een hoge CBD/THC ratio, te vertalen zijn naar de soorten cannabis die in de praktijk worden gebruikt. Anderzijds blijkt dat er weinig tot geen negatieve effecten van CBD gevonden zijn en dat daar waar CBD een effect heeft dat meestal in positieve richting is. De aanwijzingen voor een gunstig effect van CBD verdienen daarom nader onderzoek waarbij preciezer wordt gekeken naar de verhoudingen en doseringen CBD en THC en naar aansluiting bij de dagelijkse praktijk van de cannabisgebruiker. Onderzoek zal zich ook dienen te richten op de vraag wie het meest “kwetsbaar” zijn voor de effecten van cannabis.

Uit deze literatuurstudie blijkt dat er over veel zaken die betrekking hebben op gezondheidseffecten door cannabis met een hoog THC-gehalte, de kwetsbaarheid van bepaalde mensen (in het bijzonder jongeren) voor cannabisgerelateerde problemen en de mogelijke bescherming van CBD in hasj, niet heel veel bekend is. Voorkomen van gebruik door jongeren en preventie van risicovol gedrag dienen voorlopig de hoogste prioriteit te

hebben. Jongeren tot 18 jaar moet afgeraden worden om cannabis te gebruiken. Door het doen van gericht onderzoek krijgen we over THC en CBD mogelijk binnen nu en afzienbare tijd meer informatie. Gezien het bovenstaande lijkt het op dit moment prematuur via beleidsmaatregelen een minimumgrens op te leggen voor de hoeveelheid CBD die in hasj (of wiet) zou moeten voorkomen. Op dit moment lijkt voor wat betreft het voorkomen van gezondheidsschade objectieve voorlichting met daarbij speciaal aandacht aan risicogroepen het meest haalbare.

Aanbevelingen

Met selectieve preventieve interventies, waarmee de beginleeftijd van cannabisgebruik kan worden uitgesteld tot minstens het 18^e jaar en waarmee ook de frequentie van gebruik onder jongeren wordt verminderd, is het mogelijk de groep jongeren die op latere leeftijd problemen krijgt door cannabisgebruik te beperken. Ook ouders dienen over de risico's van gebruik op jonge leeftijd goed te worden geïnformeerd. Het voeren van algemene preventiecampagnes voor cannabis lijkt echter weinig zinvol. Vroeginterventies bij jongeren en jongvolwassenen zouden zich bij voorkeur moeten richten op de risicogroepen. Ten behoeve van de effectiviteit is het daarbij belangrijk subgroepen die een groter risico lopen op schadelijke gevolgen voor de geestelijke of lichamelijke gezondheid specifiek te benaderen. Een belangrijke risicogroep betreft personen die al eens psychotische symptomen hebben ervaren of waarbij psychosen in de familie voorkomen. Ook dient meer aandacht geschonken te worden aan het herkennen en opsporen van risicogroepen.

Tegen de achtergrond van de uitgevoerde literatuurstudie menen wij verder dat de volgende aanbevelingen ten behoeve van preventie, behandeling en onderzoek momenteel het meest relevant zijn.

- Bijzondere aandacht is gewenst voor verschillen in “aanleg” of “kwetsbaarheid”. Met het oog op mogelijkheden voor preventie dient het begrip “aanleg” en “kwetsbaarheid” in deze context beter gedefinieerd te worden.
- Uit verschillende onderzoeken blijkt dat gebruikers die reeds subklinische symptomen van psychische stoornissen hebben of deze mogelijk gaan ontwikkelen een groter risico hebben op ongewenste gezondheidseffecten op langere termijn. Het verdient aanbeveling te onderzoeken hoe groot deze groep is ten opzichte van gebruikers zonder preklinische, premorbide symptomatologie. Hierbij dient onderzoek gedaan te worden onder beginnende gebruikers en onder (mogelijke) risicogroepen.
- Om eventuele resultaten van onderzoek naar effecten van THC, CBD en de mogelijke interactie te kunnen duiden, is het van belang te weten hoe groot de groep (problematisch) cannabisgebruikers is die overwegend hasj gebruikt, hoe groot de groep is die overwegend wiet gebruikt en hoe groot de groep is die beide varianten gebruikt. In hoeverre is een bepaalde vorm van gebruik daarbij gerelateerd aan het optreden van cannabisgerelateerde problemen, zoals het ontstaan van afhankelijkheid?

- Hoewel dit in de praktijk waarschijnlijk moeilijk uitvoerbaar zal zijn zou de vraag of de toename van het aantal cliënten in de verslavingszorg verklaard kan worden door het verhoogde THC-gehalte nader onderzocht moeten worden. Begonnen kan worden met het inventariseren van het verschil in gebruik van type (wiet of hasj) en hoeveelheid (frequentie van gebruik, sterkte en duur van gebruik) in registratie en behandeltrajecten.
- Het onderscheid naar type cannabis zou vanuit kostenefficiëntie zo veel mogelijk in lopend en gepland onderzoek moeten worden meegenomen, zowel in algemeen prevalentieonderzoek (bijv. Peilstationsonderzoek, NPO) als diepteonderzoek dat een betere typering toelaat van gebruikers in relatie tot risicofactoren en comorbiditeit.
- Om beter zicht te krijgen op verschillen in gebruikspatronen dient onderzocht te worden wat de redenen en motieven van gebruikers zijn om te kiezen voor een bepaalde variant (hasj of (sterke) wiet) en hoe stabiel of veranderlijk deze keuze is. Zo zou vastgesteld kunnen worden in hoeverre hasj wordt gebruikt voor “zelfmedicatie”, maar ook of gebruik van hasj effectiever is voor “zelfmedicatie”-doeleinden dan wiet.
- In dierexperimenteel en epidemiologisch onderzoek naar de effecten van cannabis verdient de startleeftijd of leeftijdsperiode van blootstelling meer aandacht te krijgen.
- Een laboratoriumonderzoek, waarin doseringen en gebruikswijzen worden toegepast die aansluiten bij de “dagelijkse praktijk”, en waarin bij voorkeur verschillen tussen frequente en minder frequente gebruikers worden onderzocht, kan inzicht geven in hoeverre de in Engeland uitgevoerde onderzoeken toepasbaar zijn op de Nederlandse situatie.
- Een onderzoek in een meer naturalistische setting, vergelijkbaar met het onderzoek van Morgan c.s. maar waarin gebruikspatronen en de acute en totale blootstelling aan THC en CBD goed worden gekwantificeerd kan beter uitsluitsel geven over het verband tussen mogelijk schadelijke effecten van THC en een eventueel beschermende werking van CBD die relevant is voor de Nederlandse situatie.
- In verband met nieuwe beleidsontwikkelingen, zoals een 15% limiet voor THC en invoering van de wietpas, is het raadzaam om de ontwikkelingen op de cannabismarkt, zoals het THC- en CBD-gehalte en een eventuele opkomst van het toevoegen van synthetische cannabinoïden, nauwkeurig te (blijven) monitoren.

1 Inleiding

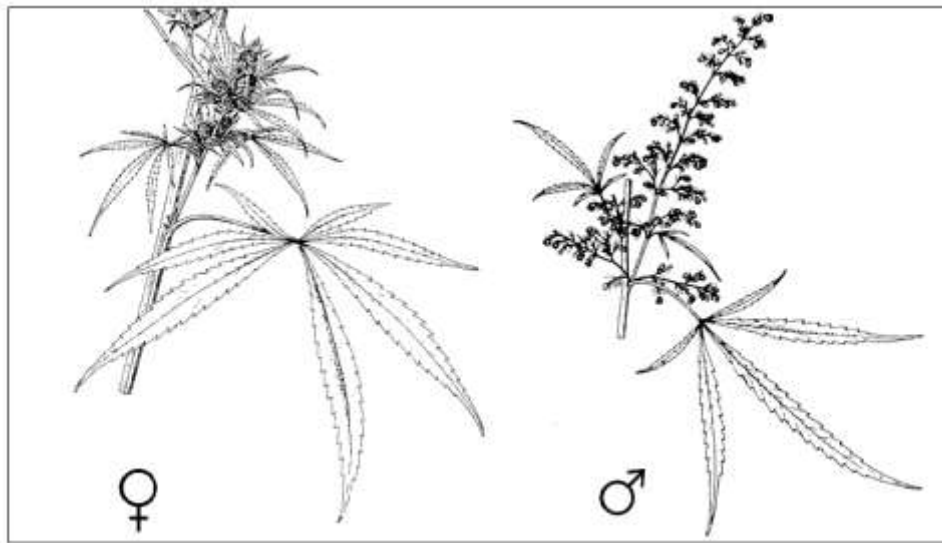
1.1 De plant *Cannabis sativa* L.

Cannabis, wiet en hasj zijn afkomstig van één en dezelfde plant, de cannabis- of hennepplant. De plant met als geslachtsnaam Cannabis behoort tot de familie der hennepachtigen (Cannabaceae). Tot de familie van de Cannabaceae behoort nog één ander geslacht, de hop (*Humulus lupulus*). Hennep wordt al duizenden jaren gekweekt en veredeld vanwege de vezels, het zaad en de olie maar ook vanwege geneeskrachtige en psychoactieve eigenschappen van de plant. De cannabisplant kent mannelijke en vrouwelijke bloemen (tweeslachtig); deze komen voor op verschillende planten (tweehuizig) (Paris en Nahas, 1973). De vrouwelijke plant is meestal sterk vertakt en kan in het wild tussen de 3 en 4 meter hoog worden, maar soms nog veel hoger; mannelijke planten zijn meestal veel kleiner en minder vertakt (Figuur 1.1). Of men van doen heeft met een mannelijke of vrouwelijke plant is niet eerder te zien dan nadat de bloeiwijzen zich hebben ontwikkeld. Vroeger kon men mannelijke planten daarom pas verwijderen wanneer deze al volgroeid waren, tegenwoordig zijn er zaden te koop (gefeminiseerd) die alleen vrouwelijke planten voortbrengen. Om in de natuur vruchtbare zaden te kunnen produceren moeten vrouwelijke planten bevrucht worden met de pollen (stuifmeel) van de mannelijke bloem. Om het opvangen van de pollen uit de lucht te vergemakkelijken beschikt de vrouwelijke plant over kliertjes op bladeren, steel en bloemen, de trichomen (zie §1.2). De trichomen produceren een kleverige hars. De hars beschermt de zaden waarschijnlijk ook tegen hitte en insecten. Zolang de vrouwelijke bloem niet is bevrucht blijven de trichomen deze hars afscheiden, zodra bevruchting heeft plaatsgevonden stopt de productie ervan.

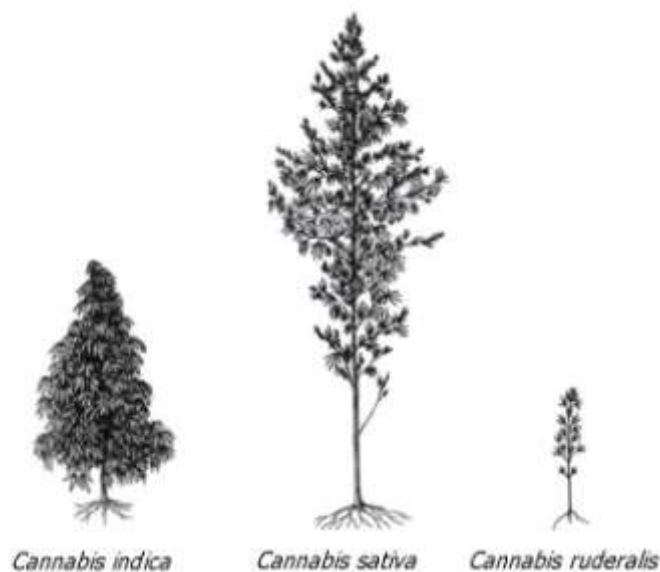
In de zestiende eeuw beschreef de Duitse arts Leonard Fuchs de cannabisplant als behorende tot één enkele soort. Toch is er de afgelopen decennia in de literatuur veel discussie geweest over het aantal soorten dat er van cannabis zou bestaan. Dat komt mede omdat er van nature drie zeer van elkaar verschillende fenotypen bestaan: de *Cannabis sativa*, de *Cannabis indica* en de *Cannabis ruderalis* (Figuur 1.2).

In de jaren zeventig is in verband met de productie van vezelhennep onderzoek gedaan naar het aantal soorten cannabis (Small, 1979). Daartoe werden planten van zaden van 350 variëteiten cannabis onder goed gecontroleerde omstandigheden opgekweekt. Uit de resultaten kon geconcludeerd worden dat er maar één soort cannabis is, maar dat er twee duidelijk van elkaar verschillende fenotypen bestaan.

Figuur 1.1 Stukken van bloeiende takken van de vrouwelijke en mannelijke cannabisplant (Bron: Hanson en Venturelli, 2001).



Figuur 1.2 Schematische weergave van de verschillende natuurlijke fenotypen van cannabis: *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* en *Cannabis ruderalis*.



Het eerste fenotype, de indica, is een snel groeiende plant die met name voorkomt boven de 30e breedtegraad. Van nature overheerst in dit fenotype de cannabidiol boven de THC. Het tweede fenotype, de sativa, bestaat uit variëteiten die minder snel groeien. Dit type komt van nature voor in de warmere zones beneden de 30e breedtegraad. Oorspronkelijk werd het noordelijke fenotype, de indica, met name gekweekt vanwege de vezelproductie en het zuidelijke fenotype, de sativa, vanwege de psychoactieve bestanddelen. *Cannabis ruderalis* is een wilde cannabisvariant die oorspronkelijk voorkwam in het westen van Siberië en in Centraal Azië. De plant is aanzienlijk kleiner dan de andere cannabisvariëteiten en onderscheidt zich door de vorm van haar zaden.

Het onderzoek van Small (1979) toonde verder aan dat genetische aspecten belangrijk zijn voor het maximale THC-gehalte in een plant. Weliswaar is warmte van belang voor een hoog THC-gehalte, maar dit is minder belangrijk dan de genetische bijdrage. Planten die in een warme omgeving opgroeien beschikken over meer THC. Dit kan deels worden verklaard uit het feit dat onder warmere condities de lagere bladeren uitdrogen en afvallen waardoor de THC zich concentreert in de hogere delen van de plant.

De hoeveelheid THC die een cannabisplant produceert is verder afhankelijk van landbouwkundige factoren zoals licht, bodem, het CO₂-gehalte in de lucht, en de manier waarop de planten worden geoogst. In een warme en droge atmosfeer produceert de cannabisplant meer THC-bevattende harsen, terwijl ze in gematigde omstandigheden juist meer vezels zal produceren. Cannabisproducten afkomstig van binnen gekweekte planten zullen meer THC bevatten dan soortgelijke producten afkomstig van buitenkweek.

Wetenschappelijk is er inmiddels consensus over het feit dat er in feite maar één soort cannabis bestaat (Hazekamp & Fishedick, 2012). Door het eeuwenlang kweken en veredelen van de plant bestaat er tegenwoordig wel een grote variatie aan gekweekte variëteiten, deze worden cultivars genoemd. Door de veredelaars, recreatieve gebruikers en patiënten van medicinale cannabis worden de verschillende cultivars vaak aangeduid met een populaire naam zoals “White Widow”, “Northern Lights”, “Amnesia” of “Haze”. Er zijn inmiddels honderden verschillende cultivars beschreven (Rosenthal, 2001; Rosenthal, 2004; Rosenthal, 2007; Rosenthal, 2010; Snoeijer, 2001). Onder gecontroleerde omstandigheden is het mogelijk om cannabisplanten te kweken waarvan de chemische samenstelling zeer constant is (Fishedick, 2010). Het is echter de vraag of de onder populaire namen te koop aangeboden variëteiten zoals de White Widow steeds eenzelfde samenstelling hebben. Hazekamp en Fishedick onderzochten de chemische overeenkomsten en verschillen tussen twee cultivars, de White Widow en de Amnesia. Van beide cultivars werden daartoe enkele tientallen samples gekocht in coffeeshops. Uit het onderzoek kwam naar voren dat de chemische samenstelling van samples gekocht als White Widow verschilt van die welke werden gekocht als Amnesia (Hazekamp & Fishedick, 2012). Uit het onderzoek bleek echter ook dat het soms voorkomt dat cannabis die wordt verkocht als Amnesia chemisch gezien eigenlijk White Widow is en vice versa. Het chemisch onderscheid tussen Amnesia en White Widow werd niet gemaakt op basis van de meest voorkomende cannabinoïden, maar op basis van de combinatie van achtentwintig chemische bestanddelen.

1.2 Wiet en hasj

De gedroogde toppen van vrouwelijke planten worden meestal puur of met tabak gerookt (blowen) in een van een kartonnen filter voorziene sigaret (joint, stickie). Soms wordt cannabis puur in een hasjpijp of waterpijp (chillum, bong) gerookt. Deze parafernalia zijn te koop in headshops, smartshops en coffeeshops. Marihuana is de populaire benaming waarmee de cannabisplant die gekweekt wordt voor haar psychoactieve eigenschappen wordt aangeduid. De term marihuana wordt echter ook gebruikt voor de onbewerkte drug die van de bladeren en bloemen van deze plant gemaakt wordt. Een synoniem voor marihuana is weed, in het Nederlands wiet. Het gebruik van marihuana als recreatieve drug is al eeuwenoud. Het is de meest gebruikte illegale drug ter wereld, ook in Nederland. Marihuana wordt gemaakt door bladeren en bloemen van de vrouwelijke marihuanaplant te drogen. Het

gedroogde materiaal wordt verkruimeld en samen met sigarettentabak⁵ of shag als sigaret (joint, stickie) gerookt. Soms wordt marihuana meegebakken in bepaalde voedingsmiddelen, zoals in cake (spacecake). De hoeveelheid THC in marihuana kan enorm variëren, en is afhankelijk van waar en hoe het is gekweekt, bewerkt en bewaard.

De harsbevattende kliertjes, de trichomen, komen met name voor op vrouwelijk bloemen. Door de bloemen te zeven ontstaat een kleverig “poeder” van harskliertjes. Door het poeder samen te persen tot blokken ontstaat hasj of hasjesj (Bergman, 2000). Onbevuchte vrouwelijke bloemen bevatten veel meer THC-houdende harsen dan de bevruchte bloemen. Door alleen bloemtrossen van onbevuchte vrouwelijke bloemen te oogsten en te drogen verkrijgt men een marihuanavariant zonder zaden met hogere concentraties THC. Deze marihuanavorm staat bij gebruikers bekend als sinsemilla (sin = zonder; semilla = zaad). De penetrante geur die kenmerkend is voor cannabis wordt niet veroorzaakt door THC, maar is afkomstig van bepaalde aromatische verbindingen, de terpenen, die eveneens in de plant aanwezig zijn.

1.3 Nederwiet

Het gebruik van cannabis als genotmiddel begon in Nederland in de zeventiger jaren van de vorige eeuw. In de beginjaren ontstonden de eerste coffeeshops, zoals Sarassani in Utrecht en Mellow Yellow, Rusland en The Bulldog in Amsterdam. Oorspronkelijk werd alle in Nederland gebruikte cannabis, toen nog voornamelijk hasj, geïmporteerd. In de jaren tachtig werd steeds meer wiet in Nederland zelf gekweekt. Deze in Nederland gekweekte cannabis wordt nederwiet genoemd. Aanvankelijk was nederwiet volgens de gebruikers van zeer slechte kwaliteit. Gaandeweg slaagden kwekers erin om varianten te kweken die de concurrentie met buitenlandse wiet aankonden. Een belangrijke eigenschap van nederwiet is dat ze geschikt is om binnenshuis of in kassen gekweekt te worden.

Omdat marihuana verboden was, maar er voldoende vraag bestond, hebben in de jaren zeventig, met name in de Verenigde Staten en Canada velen zich beziggehouden met de illegale kweek van marihuanaplanten. De oorspronkelijk gebruikte variëteiten waren allemaal sativa varianten, dat wil zeggen dat de planten afkomstig waren van het fenotype *Cannabis sativa*. In de jaren zeventig werden alle planten nog buiten gekweekt. In de Verenigde Staten (her)ontdekte men in die periode ook het principe van de sinsemilla; in het midden van de jaren zeventig bestond het merendeel van de thuisgekweekte marihuana in de Verenigde Staten uit sinsemillaplanten (ElSohly e.a., 2000).

Een probleem voor de illegale kwekers was dat de planten altijd in dezelfde tijd, nazomer en vroege herfst, geschikt waren om te oogsten. Daarbij speelde dat de gebruikte sativas enorm hoog konden worden, sommige planten bereikten hoogtes van vier tot vijf meter, en waren daarmee een gemakkelijk doelwit voor opsporingsdiensten. Dit was één van de redenen waarom men probeerde kleinere varianten te ontwikkelen. Een manier waarop men kleinere planten kon kweken was door ze te kruisen met de veel kleinere *Cannabis indica* (zie figuur 1.2). Zaden van deze variëteit werden verkregen uit Afghanistan en later, na de Russische inval in 1979, uit Pakistan. Een probleem was dat de cannabis afkomstig van de oorspronkelijke *Cannabis sativa* veel sterker was en volgens kenners ook veel beter van

⁵ In Nederland bevat een joint naast cannabis (hasj of wiet) meestal ook tabak. Dat geldt niet overal. In sommige landen zoals in de VS bevat een joint meestal geen tabak.

kwaliteit (smaak, geur en uiterlijk). Door het kruisen van sativa en indica variëteiten bestond binnen korte tijd de gehele Noord-Amerikaanse marihuanapopulatie uit hybriden van sativa en indica en kwamen pure sativa planten nog maar nauwelijks voor. Wanneer bij selectie en kweek van marihuanaplanten niet voldoende zorgvuldigheid wordt betracht, veranderen de planten binnen enkele generaties in onkruidachtige planten (weed is Engels voor onkruid) met weinig smaak, geur en psychoactieve stoffen. De nieuwe hybride planten bleken ook nog eens gevoelig voor ziekten, vooral virussen en schimmels.

In 1978 brachten enkele Nederlanders voor het eerst zaden mee uit de Verenigde Staten. De eerste goede zaden werden rond 1980 geïmporteerd. Begin jaren tachtig begonnen Nederlandse kwekers op basis van Amerikaanse vrouwelijke marihuanaplanten nieuwe hybride soorten te kweken. In het begin bevatten de in Nederland gekweekte Amerikaanse planten bijna geen THC, maar hadden wel een zeer penetrante geur. Ze werden vanwege deze geur aangeduid als “skunk”. Door samenwerking en informatie-uitwisseling tussen de verschillende kwekers groeiden er in 1985 in Nederlandse kassen diverse in de Verenigde Staten ontwikkelde cannabissoorten. De bekendste waren: Skunk #1, Early Pearl, Original Haze, Northern Lights en Holland’s Hope (Rosenthal, 2007).

Volgens Ed Rosenthal, beschouwd als een goeroe in de wereld van de cannabistelers, heeft de veredeling van wietplanten zich voltrokken in een viertal golven. De nieuwste planten zijn het resultaat van de “vierde fase” of “vierde golf”. Deze planten onderscheiden zich van de planten uit de eerdere fasen doordat ze sneller groeien, een grotere opbrengst hebben en veel beter aangepast zijn aan een specifieke omgeving, maar wat de gebruiker het meest interesseert, ze produceren een betere “high”.

De cultivars uit de eerste golf bestonden uit licht aangepaste wilde rassen. Het waren zuivere natuurlijke stammen of eenvoudige kruisingen daarvan. Dit leverde planten op die buiten tot volledige wasdom konden komen en soms ook binnen konden groeien. Een belangrijk eigenschap was dat ze binnen 90 dagen rijp waren (“ninety day wonders”), wat een verbetering was ten opzichte van de wilde variëteiten die bij het kweken niet altijd volwassen werden of die een veel langere groeitijd nodig hadden. Het waren meestal eenvoudige sativa/indica kruisingen afkomstig van Afghaanse en Mexicaanse wilde planten.

De tweede golf had tot doel planten te kweken die meer potent waren (= hoger THC-gehalte hebben), een hogere opbrengst leverden (meer wiet per m²) en daarnaast een kortere bloeitijd hadden. Vanaf toen lag de nadruk vooral op het kweken en veredelen van binnenplanten. Groot voordeel daarvan is dat het gehele jaar door “verse” cannabis beschikbaar kwam. Gedomesticeerde rassen werden met elkaar gekruist, en er werden nieuwe exotische stammen uit India, Afrika en Brazilië in de kweekprogramma’s geïntroduceerd. De introductie van de nieuwe stammen zorgde ook voor een grote genetische variëteit binnen de vele nieuwe rassen die op deze manier ontstonden. Bekende cultivars uit deze periode zijn de Skunk #1, White Widow en Silver Haze. Planten die nog steeds worden gekweekt en waarvan de cannabis nog steeds volop in de coffeeshop wordt verkocht.

Tegen de tijd dat de derde golf zijn intrede deed waren de doelstellingen van de tweede fase zo’n beetje bereikt: de planten waren veel kleiner, hadden minder licht nodig, de opbrengst was verbeterd en de sterkte was aanzienlijk toegenomen. Binnen 60 tot 70 dagen waren de planten nu volgroeid en rijp om te oogsten en de opbrengst per plant was aanzienlijk hoger

dan aan het begin van de tweede golf. Tijdens de derde fase werden deze verbeteringen uiteraard gehandhaafd en waar mogelijk verbeterd, maar de nadruk bij het veredelen lag nu op andere eigenschappen: aroma, smaak en geur. Gebruikers vinden dat deze eigenschappen minstens even belangrijk zijn dan de sterkte.

In de vierde en meest recente golf ligt de nadruk nog meer op aroma, smaak en geur. Planten met een hoog THC-gehalte worden gekruist met planten die een bepaalde smaak of geur bezitten, bijvoorbeeld naar bosbessen of andere vruchten ruiken. Cannabisvariëteiten van de vierde golf vormen als het ware de “grand-cru” onder de cannabis. Nog steeds gaat het om planten met een hoog THC-gehalte. Recent onderzoek laat zien dat de van oorsprong complexe cannabinoïdsamenstelling zoals die in natuurlijke planten voorkomt door de intensieve veredeling zo goed als verdwenen is. Wat is overgebleven is een plant met een hoog THC-gehalte, waarin nauwelijks nog andere cannabinoïden voorkomen. Lange tijd dacht men dat CBD invloed heeft op de high van de cannabis, maar in nederwiet komt het nauwelijks voor. Daaruit kan geconcludeerd worden dat CBD geen rol speelt bij de high die deze nederwietvarianten genereren. Vermoedelijk zijn het allerlei andere stoffen die de high beïnvloeden, vooral diverse aromatische verbindingen.

Halverwege de jaren tachtig introduceerde het bedrijf Sensi Seeds een grootschalige kloontechniek. Hierdoor werd de productie van kiemplanten belangrijker dan de productie van zaden. Door de steeds betere kwaliteit van de wiet afkomstig van deze planten steeg de verkoop van nederwiet van jaar tot jaar, wat ten koste ging van de verkoop van geïmporteerde hasj. Sinds 1996 was de verkoop van nederwiet twee keer hoger dan die van hasj (B. Dronkers, in: Rosenthal, 2001).

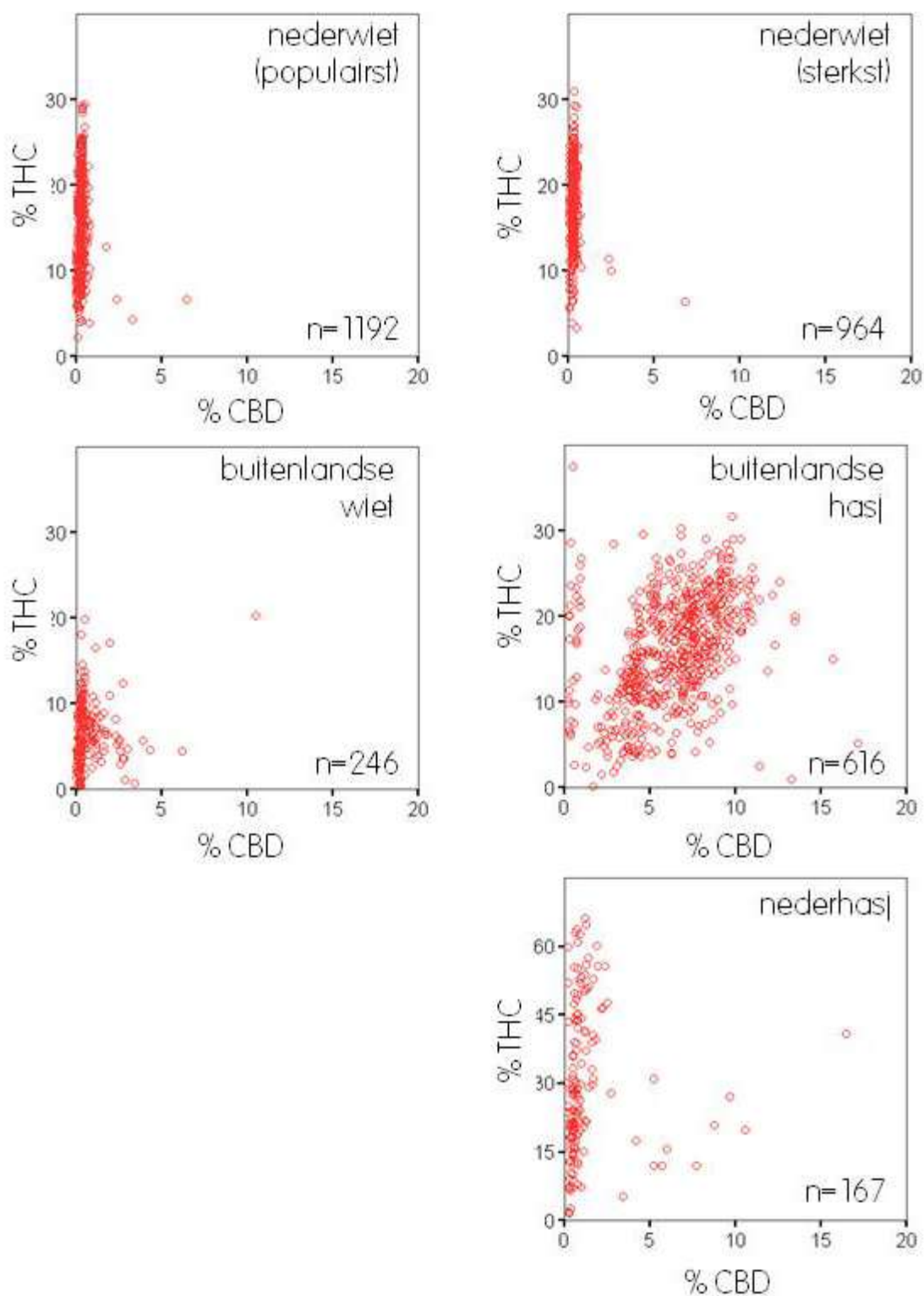
1.4 THC en CBD in nederwiet en hasj

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

Tabel 1.1 Gemiddelde hoeveelheden THC en CBD in wiet- en hasjmonsters. Weergegeven zijn de gemiddelde waarden over de afgelopen vijf jaar (2007 – 2011).

Product	n	THC (%) Gem. ± SEM	CBD (%) Gem. ± SEM
Nederwiet (sterkste)	244	17,0 ± 0,3	0,3 ± 0,05
Nederwiet (meest populair)	303	16,4 ± 0,2	0,4 ± 0,05
Buitenlandse wiet	92	7,6 ± 0,4	1,0 ± 0,15
Buitenlandse hasj	265	16,1 ± 0,4	6,1 ± 0,17
Nederhasj	66	30,7 ± 2,1	1,7 ± 0,32

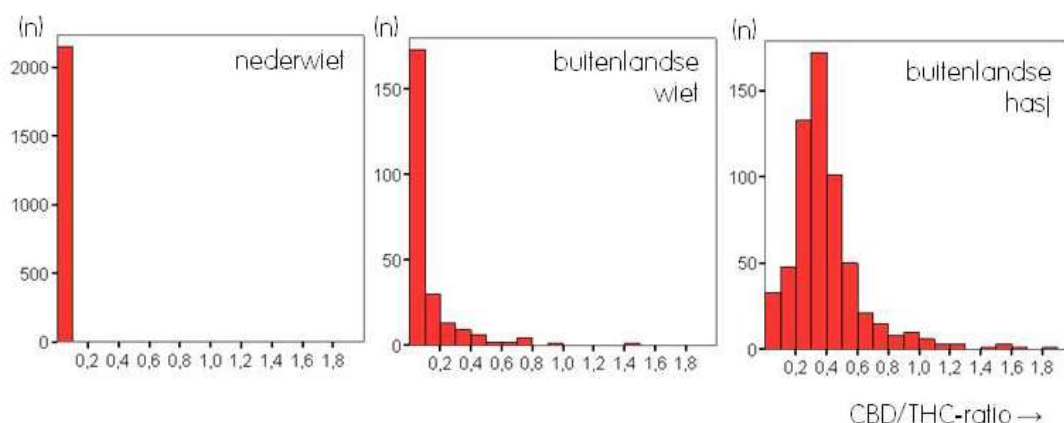
Tot 2005 was sprake van een toename van het gemiddelde THC-gehalte in nederwiet; sindsdien is het gemiddelde THC-gehalte enigszins gedaald en heeft zich daarna



Figuur 1.3 Percentage THC en CBD in nederwiet en hasj in cannabissamples uit Nederlandse coffeeshops aangekocht tussen 1999 en 2012.

gestabiliseerd. In figuur 1.3 zijn de percentages THC en CBD in alle geanalyseerde cannabissamples weergegeven. Uit de figuur blijkt dat nederwiet (a en b) hoge concentraties THC bevat en meestal nauwelijks CBD; minder dan 1% van alle nederwietsamples bevat meer dan 1% CBD. Geïmporteerde hasj (c) bevat naast relatief hoge gehalten aan THC ook relatief veel CBD; 94% van de hasjsamples bevat meer dan 1% CBD. Van de buitenlandse wietsamples (d) bevat 20% meer dan 1% CBD en voor hasj gemaakt van nederwiet is dat 30%. Figuur 1.4 laat zien dat de hogere CBD/THC ratio's eigenlijk alleen in geïmporteerde hasj (= buitenlandse hasj) voorkomen.

Figuur 1.4 Histogrammen van de CBD/THC-ratio's van de in figuur 1.3 weergegeven nederwiet (a en b), geïmporteerde wiet (d) en geïmporteerde hasjmonsters (c). (n) = aantal samples.



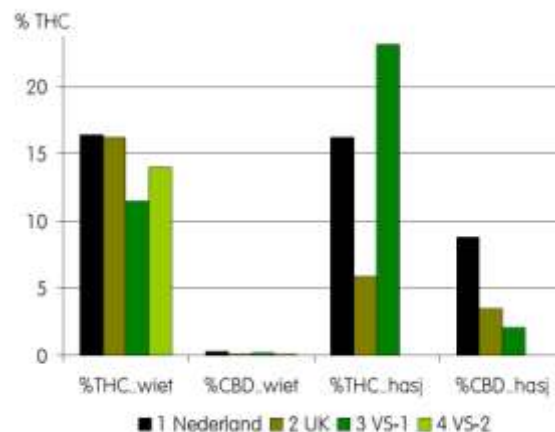
Niet alleen in Nederland, maar ook elders in Europa en de rest van de wereld is de sterkte van cannabis aan veranderingen onderhevig (UNODC, 2009). Wereldwijd en in individuele landen is sprake van een stijging van het gemiddelde THC-gehalte (Pijlman e.a., 2005; Potter e.a., 2008; Cascini e.a., 2011; Mehmedic e.a., 2010; Canfield e.a., 2010; Burgdorf e.a., 2011). In 2004 concludeerde het European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) op basis van een uitgebreid onderzoek onder de lidstaten van de Europese Unie nog dat er slechts sprake was van een lichte stijging in het THC-gehalte van cannabisproducten op de Europese markt. Met een hoog THC-gehalte in nederwiet leek Nederland binnen Europa een uitzonderingspositie in te nemen (King e.a., 2004). Een paar jaar later meldde een Brits onderzoek dat het gemiddelde THC-gehalte in Britse “homegrown marihuana” gemiddeld 16,2% was (mediaan 15,0%; range 4,1 – 46%)⁶ (Hardwick and King, 2008). De auteurs vermeldden ook dat deze wietvariant inmiddels in Groot Brittannië de meest gebruikte variant is. Het gemiddelde THC-gehalte in hasj bedroeg in hetzelfde onderzoek 5,9% (mediaan 5,0 range 0,1-27,8%). De monsters die in deze studie geanalyseerd werden waren afkomstig van inbeslagnames door de politie. Er werden vijf keer zoveel wietsamples (80,8% marihuana) ingeleverd dan hasj-samples (15,3%), wat mogelijk iets zegt over het gebruik van wiet versus hasj in Engeland (zie §1.5). In bijna alle gevallen was de gemiddelde CBD concentratie in de wietmonsters minder dan 0,1%, terwijl dat voor de hasjmonsters gemiddeld 3,5% was (range 0,1- 7,3%). Nederwiet en de Engelse homegrown cannabis komen wat betreft THC- en CBD-gehalte dus sterk overeen. Alleen hasj lijkt in Engeland gemiddeld minder sterk te zijn (%THC in Nederland gemiddeld tussen

⁶ Een percentage van 46% in een wietsample is erg onwaarschijnlijk, mogelijk betreft het hier een meetfout.

de 15 en 17% en in Engeland⁷ gemiddeld 3,5%). Ook bevat hasj in Nederland, althans de geïmporteerde hasj, gemiddeld meer CBD dan in Engeland.

Ook Amerikaanse studies naar het verloop van het gemiddelde THC-gehalte in cannabis over de jaren laten een stijging zien. Die stijging lijkt overigens geleidelijker te zijn gegaan dan in Nederland en Engeland (Burgdorf e.a., 2011; Mehmedic e.a., 2010). Het gemiddelde THC-gehalte in Amerikaanse sinsemilla, de cannabis die het best te vergelijken is met nederwiet, was in 2008 11,5%, het gemiddelde CBD-gehalte 0,2%; hasj bevatte in 2008 in de V.S. gemiddeld 23,1% THC en 2,1% CBD. Het geringe aantal hasjsamples (464) ten opzichte van het aantal sinsemilla (7446) of totaal aantal wietsamples (36.784) dat in dit onderzoek van 1993 tot en met 2008 werd geanalyseerd doet vermoeden dat hasj in de V.S. nauwelijks wordt gebruikt (Mehmedic e.a., 2010; Kilmer, personal communication). Een onderzoek naar de THC- en CBD-gehaltes tussen de uit Mexico ingevoerde wiet (in 2008 gemiddeld: 6,8% THC en 0,4% CBD) en de (vermoedelijk) in Californië zelf gekweekte wiet (in 2008 gemiddeld: 14,0% THC en 0,06% CBD). De auteurs benadrukken de grote verschillen in THC/CBD-ratio die er bestaan tussen de cannabis afkomstig uit de verschillende gebieden (Burgdorf e.a., 2011).

Figuur 1.5 Vergelijking van het percentage THC en CBD in nederwiet (Nederland), home-grown marihuana (UK) en sinsemilla (VS) uit vier onderzoeken uitgevoerd in 2008: 1 Niesink e.a., 2008; 2 Hardwick en King, 2008; 3 Mehmedic e.a., 2010; 4 Burgdorf e.a., 2011.



In figuur 1.5 worden de gemiddelde THC en CBD-gehaltes van nederwiet (VS: sinsemilla; UK: homegrown marihuana) en hasj uit de besproken Amerikaanse en Engelse studies vergeleken met de in Nederland gevonden waarden. Overigens geldt dat deze studies eigenlijk niet direct met elkaar vergeleken kunnen worden. In het Nederlandse onderzoek gaat het om samples afkomstig uit de coffeeshop, de Engelse en Amerikaanse samples zijn afkomstig van inbeslag genomen monsters. Kleine afwijkingen in de gebruikte analysemethode kunnen aanleiding zijn voor grote afwijkingen in het eindresultaat. Voorts is de manier van opslag en bewaren van cruciaal belang. In cannabis die niet wordt bewaard op een koele donkere plaats vervluchtigen de cannabinoïden snel, afhankelijk van omgevingsfactoren zoals (zon)licht, vochtigheidsgraad en temperatuur.

Vermoedelijk zijn er maar weinig planten die zowel een hoog percentage THC en een relatief hoog percentage CBD bevatten. Een voorbeeld is Bediol® (6% THC en 7,5% CBD) van het

⁷ In het onderzoek van Hardwick en King (2008) over samples uit 2007 worden hogere THC-waarden voor hasj gevonden dan in een overzichtartikel van Potter e.a. (2005) over samples uit 2005 (5,9 % vs 3,5%).

bedrijf Bedrocan dat medicinale cannabis produceert voor het Bureau Medicinale Cannabis (zie hoofdstuk 3). Ook in de Verenigde Staten worden voor medicinale doeleinden cannabisvariëteiten gekweekt met een hoog THC-gehalte (6%) en een hoog CBD-gehalte (6-8 %) (Gardner, 2010).

1.5 Gebruik van wiet en hasj in Nederland

Volgens het Nationaal Prevalentie Onderzoek naar middelengebruik (Van Rooijen e.a., 2011) waren er in Nederland in 2009 ongeveer 466.000 Nederlanders tussen de 15 en 64 jaar die in de afgelopen maand cannabis hadden gebruikt (4,2%). Bijna eenderde van deze groep, 141.000 mensen, gebruikte (bijna) dagelijks cannabis. Het is niet bekend hoeveel van deze gebruikers (overwegend) wiet en/of hasj gebruiken. Zoals in paragraaf 1.4 is beschreven bevat de Nederlandse wiet overwegend (een relatief hoog gehalte) THC, en de geïmporteerde (buitenlandse) hasj zowel THC als CBD.

Verskillende onderzoeken in uiteenlopende steekproeven geven wel een beeld van het gebruik van deze “cannabisvarianten” (Tabel 1.2). Hierin is doorgaans geen onderscheid gemaakt tussen wiet van Nederlandse bodem en geïmporteerde wiet of tussen Nederlandse hasj en geïmporteerde hasj. Volgens onderzoek van Schubart e.a., (2011) en gegevens van de THC-monitor van het Trimbos-instituut (Rigter en Niesink, 2011) zijn nederwiet en buitenlandse hasj veruit de meest geconsumeerde varianten.

De gegevens in tabel 1.2 suggereren dat tussen de 60% en 70% van de cannabisgebruikers vooral wiet gebruikt en tussen de 30% en 40% vooral hasj. Deze schattingen zijn grof, en laten geen nadere uitsplitsing naar leeftijd en type gebruiker toe.

Wel is duidelijk dat in Nederland cannabisgebruikers van Marokkaanse afkomst in vergelijking met andere (westerse) gebruikers vaker een voorkeur hebben voor hasj. Verschillen in het aandeel Marokkaanse respondenten in de steekproeven kunnen daarom deels ten grondslag liggen aan de variatie in uitkomsten tussen onderzoeken. Verder zijn de respondenten in de onderzoeken in tabel 1.2 overwegend frequente gebruikers van cannabis en is niet bekend of er een verschil is in voorkeur voor hasj of wiet tussen frequente en minder frequente blowers, hoewel een paar onderzoeken een verschil suggereren.

Het Antenneonderzoek in 2010 onder Amsterdamse cafébezoekers rapporteerde een opmerkelijk laag percentage (laatste maand) cannabisgebruikers met een voorkeur voor wiet (26%), en een hoog percentage met een voorkeur voor hasj (49%) (cijfers niet in tabel opgenomen). Dit verschil lijkt niet te kunnen worden verklaard door een hoog aandeel Marokkaanse respondenten. Wel was in het Antenneonderzoek van 2010 slechts 7% van de cannabisgebruikers onder de cafébezoekers een dagelijks of bijna dagelijkse blower (in vergelijking met circa tweederde onder coffeeshopbezoekers). Vanwege het ontbreken van een directe vergelijking tussen frequente en niet-frequente gebruikers is niet bekend of deze factor de verschillen in voorkeur voor hasj of wiet in dit onderzoek kan verklaren. Volgens de onderzoekers zou het relatief hoge percentage hasjgebruikers kunnen wijzen op een verschuiving in het gebruik van minder naar meer hasj (Benschop e.a., 2011). Omdat trendgegevens in dezelfde doelgroep ontbreken kan dit niet met zekerheid worden vastgesteld.

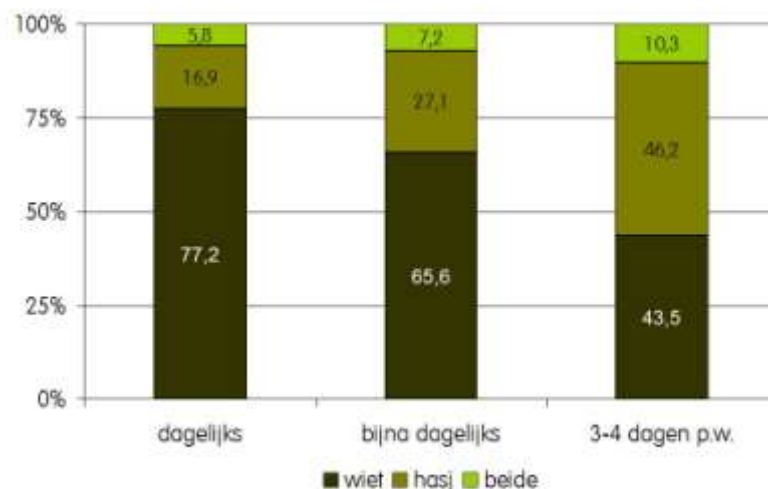
Baselinegegevens van een longitudinaal onderzoek onder 599 cannabisgebruikers, die op minstens 3 dagen per week blowden, suggereren dat dagelijkse gebruikers vaker een voorkeur hebben voor wiet dan (iets) minder frequente (3-4 dagen per week) gebruikers (van der Pol e.a., 2011; secundaire analyses, Figuur 1.6). Voor hasj gold het omgekeerde. In een multiële logistische regressieanalyse bleek het verband tussen frequentie van gebruik en type cannabis niet te kunnen worden verklaard door verschillen in leeftijd (toenemende kans op hasjgebruik met toenemen van de leeftijd) en etniciteit. Bedacht moet echter worden dat de range in gebruiksfrequentie beperkt is. In dit onderzoek was de hoeveelheid (gewicht) hasj die in een joint werd gedaan kleiner dan de hoeveelheid wiet in een joint, althans op basis van zelfgerapporteerde hoeveelheden⁸. Ook het aantal joints op een typische blowdag was gemiddeld kleiner voor hasjgebruikers dan voor wietgebruikers.

Deze gegevens suggereren dat hasjgebruikers een wat “gematigder” groep cannabisgebruikers vormen dan wietgebruikers, althans in dit onderzoek. Redenen hiervoor zijn niet bekend. Onderzoek onder cannabisgebruikers in 2003 laat zien dat zowel “ontspanning/aflading (bijv. je wordt er rustig van)” en “lekker/leuk (bijv. lekkere smaak)” het meest vaak genoemd worden als voordelen van zowel hasj als wiet (Korf e.a., 2005). Verder wordt bij wiet “het gebruiksgemak” vaker als voordeel genoemd (makkelijker om een joint van te draaien) en dat het “sterker is en/of sneller werkt”. Voor hasj werd vaker als voordeel genoemd dat je er minder stoned van wordt. Bijna twee op de drie respondenten (63%) zijn het helemaal of enigszins eens met de stelling dat je van wiet “tegenwoordig” sneller stoned wordt, en voor een deel betekende dit dat ze vaker hasj zijn gaan roken of zijn overgestapt op hasj. In dit onderzoek betrof het een kwart van de respondenten maar in werkelijkheid zal dit aandeel vermoedelijk kleiner zijn omdat in het betreffende onderzoek hasjrokers extra zijn geworven.

In een “naturalistisch” onderzoek in het Verenigd Koninkrijk werd gerapporteerd dat dagelijkse gebruikers in vergelijking met recreatieve niet-dagelijkse gebruikers vaker een voorkeur hebben voor de sterke cannabisvarianten (“skunk”) (Morgan e.a., 2011; zie ook paragraaf 6.1). Dit werd door de onderzoekers geïnterpreteerd als een mogelijke tolerantie voor de effecten van cannabis en de behoefte om daarom sterkere soorten te gebruiken.

⁸ Hier geldt een voorbehoud: dit verschil was significant voor twee zelfrapportagemethoden (fotokaart en aantal joints per gram). In een veldexperiment onder een selectie van circa 100 respondenten die ter plekke een joint draaiden was er geen verschil tussen hasj en wiet.

Figuur 1.6 Voorkeur voor wiet of hasj onder frequente cannabisgebruikers naar frequentie van gebruik. Bron: CANDEP, van der Pol, 2011; secundaire analyse.



Er zijn geen gegevens over het percentage hasj- of wietgebruikers onder jongeren (<18 jaar). Informatie hierover is relevant omdat er aanwijzingen zijn dat juist jongeren extra kwetsbaar zijn voor de schadelijke effecten van cannabis (THC) (zie hoofdstuk 7). In de Europese ESPAD studie in 2011 is onder 15-16 jarige scholieren in Nederland wel gevraagd naar het gebruik van nederwiet, buitenlandse wiet en buitenlandse hasj, maar de resultaten daarvan zijn nog niet beschikbaar.

Gezien de mogelijke relatie tussen blootstelling aan THC en CBD en gezondheidsproblematiek, en de verschillen in verhouding van deze cannabinoïden in hasj en wiet, is het ook belangrijk om te weten welk type cannabis cannabiscliënten die zich aanmelden bij de verslavingszorg gebruik(t)en. In het Landelijk Alcohol en Drugs Informatie Systeem (LADIS) wordt met ingang van 2012 onderscheid gemaakt tussen wiet en hasj, over de voorbije jaren zijn daarover geen cijfers bekend.

Tabel 1.2 Gebruik van wiet en/of hasj onder cannabisgebruikers in Nederland in verschillende steekproeven.

Steekproef	Locatie	Jaar	Maat voor gebruik	Uitkomst	Bron
Frequente cannabisgebruikers (≥ 3 dagen per week) (gemiddeld 22 jr; n=599)	Vijf steden	2008-2009	Meestal wiet Meestal hasj Beide even veel	62%* 30% 8%	van der Pol e.a., 2011; Liebrechts e.a., 2011
Recente (laatste jaar) cannabisgebruikers geworven via universiteiten (18-25 jr; n=1.877)	Landelijk	2008	Meestal Nederwiet Meestal buitenl. hasj Meestal Nederhasj Meestal sterkste wiet	69% 18% 3% 8%	Schubart e.a., 2011
Bezoekers coffeeshops*** (66% dagelijks; gemiddeld 32 jr; n=1214)	Amsterdam	2011	Meestal wiet Meestal hasj Geen voorkeur	56%** 27% 18%	Korf e.a., 2011
Bezoekers coffeeshops*** (76% (bijna) dagelijks; gemiddeld 28 jr; n=266)	Amsterdam	2009	Liever wiet Liever hasj Maakt niet uit	53% 31% 16%	Nabben e.a., 2010
Bezoekers coffeeshops*** (65% (bijna) dagelijks; gemiddeld 31 jaar; n=356)	Utrecht	2011	Meestal wiet Meestal hasj Allebei evenveel	74% 15% 12%	Wouters en Korf, 2011

* Marokkaanse cannabisgebruikers (n=44): 43% wiet; 47% hasj; 9% beide.

** Marokkaanse cannabisgebruikers (n=225): circa 33% wiet; circa 47% hasj; circa 20% geen voorkeur. Overige gebruikers : circa 62% wiet; circa 20% hasj; circa 18% geen voorkeur (cijfers afgelezen uit figuur).

*** Exclusief toeristen.

1.6 Gebruik van wiet en hasj in het buitenland.

Er zijn weinig gegevens beschikbaar over de prevalentie van het gebruik van wiet of hasj (en de varianten daarbinnen) in andere landen.

Volgens het EMCDDA wordt er in algemene bevolkingsonderzoeken zelden onderscheid gemaakt tussen het gebruik van de verschillende cannabisvarianten (EMCDDA, 2011). Uitzondering is de British Crime Survey (BCS) in 2009/2010, waarin werd gevraagd naar het gebruik van "marihuana", "skunk", "hasj" en "hasjolie" (Hoare and Moon, 2010). "Skunk" wordt daarbij omschreven als een "sterke wietvariant, die twee tot drie keer zoveel THC bevat als traditioneel geïmporteerde wiet". Overlappende termen zijn "sinsemilla" en "homegrown cannabis", maar doorgaans wordt hiervoor in het VK de generieke naam "skunk" gebruikt. Daarbij wordt aangetekend dat het hier een inschatting van de respondent betrof; over wat hij of zij dacht gebruikt te hebben.

Dit onderzoek laat zien dat de meeste Britse cannabisgebruikers wiet gebruiken. Van de 6,6% Britten tussen 15 en 69 jaar die in het afgelopen jaar cannabis hadden gebruikt, had 71% (ook) wiet gebruikt, 38% (ook) hasj, 6% (ook) hasjolie en 6% wist geen variant aan te geven. Van de wietgebruikers had ruim de helft (56%) skunk gebruikt. Er waren verder aanwijzingen voor een toename van het aandeel wietgebruikers en een daling van het aandeel hasjgebruikers. Deze trend zou kunnen wijzen op een verandering in voorkeur onder gebruikers en/of een verschuiving in de markt. De laatste verklaring wordt ondersteund door gegevens van een onderzoek in 2007/2008 naar de sterkte van samples afkomstig van door de politie onder gebruikers in beslag genomen cannabis (Hardwick en King, 2008). Volgens dit

onderzoek bestond 80% van alle cannabismonsters uit wiet, versus 30% in een onderzoek uit 2002. Bijna alle wietmonsters werden geclassificeerd als sinsemilla. Dat is een aanzienlijk hoger percentage dan op grond van de BCS zou worden verwacht. Tussen de diverse onderzoeken is sprake van een verschil in steekproefkader (algemene bevolking versus aanhoudingen op straat). Ook is er een grote spreiding in het gemiddelde THC-gehalte van de sinsemillamonsters en wellicht classificeren gebruikers minder sterke soorten misschien niet als “skunk”.

In de Verenigde Staten zijn alleen gegevens beschikbaar over in beslag genomen cannabismonsters uitgesplitst naar soort, waarvan de samenstelling sinds eind jaren zestig in kaart wordt gebracht (ElSohly e.a., 2000; Mehmedic e.a., 2010). Deze gegevens suggereren dat “buitenlandse wiet” veruit het meest voorkomt, gevolgd door “inheemse wiet”, en sinsemilla op afstand gevolgd door hasj. Een toename in THC-gehalte over de jaren werd vooral gevonden voor de in de VS geïmporteerde wietmonsters. Ook elders wordt een toename in THC-gehalte in wiet gerapporteerd (Cascini e.a., 2011). Bedacht moet worden dat in beslag genomen cannabis bestemd kan zijn voor de export en doorvoer, en daarom geen goed beeld geeft van de consumptie op gebruikersniveau. Het is bekend dat het risico van inbeslagname groter is voor drugs die over lange afstanden vervoerd moeten worden (bijv. in het buitenland geproduceerde hasj) dan drugs die dicht bij de afzetmarkt worden geproduceerd.

Globaal genomen lijkt in de meeste westerse landen “wiet” het meest te worden geconsumeerd, wellicht in het kielzog van de groeiende “inheemse” productie, maar precieze cijfers ontbreken (UNODC, 2009; EMCDDA, 2011). Er wordt een algemene toename in THC-gehalte in marihuana gerapporteerd (zie ook paragraaf 1.4). Voor zover gegevens beschikbaar en vergelijkbaar zijn, loopt de samenstelling van de cannabisstypen in termen van THC- en CBD-gehalte echter zowel binnen als tussen landen fors uiteen.

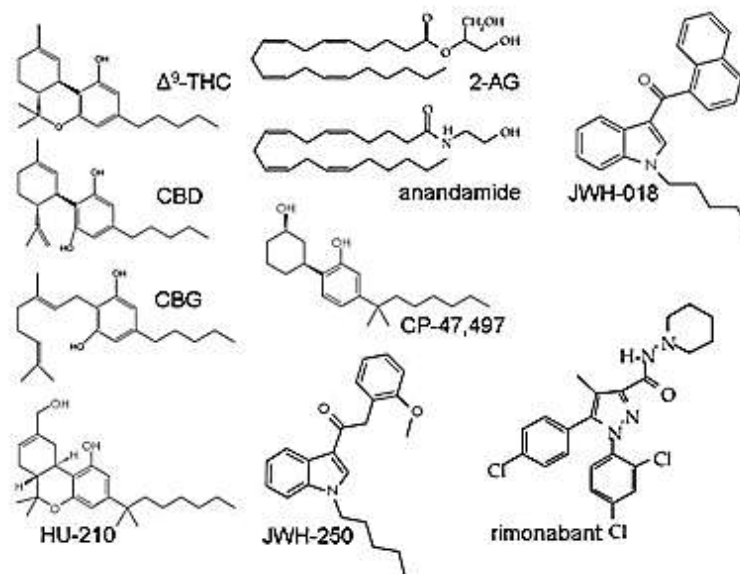
2 Cannabinoïden

De cannabinoïden vormen een groep verbindingen die chemisch of farmacologisch verwant zijn. De cannabinoïden worden ingedeeld in fytocannabinoïden, endogene cannabinoïden en synthetische cannabinoïden.

- Fytocannabinoïden komen alleen voor in de cannabisplant; het zijn aromatische zuurstofhoudende koolwaterstofverbindingen die 21 koolstofatomen bevatten.
- Endocannabinoïden zijn stoffen die van nature in het menselijk lichaam voorkomen en eenzelfde werking hebben als de fytocannabinoïden. Endocannabinoïden hebben een functie in het zenuwstelsel en het immuunsysteem en oefenen hun werking grotendeels uit via inwerking op specifieke receptoren, de cannabinoïdreceptoren (Pacher e.a., 2006).
- Synthetische cannabinoïden zijn stoffen die in het laboratorium zijn gesynthetiseerd en die de werking van fytocannabinoïden nabootsen.

Δ^9 -Tetrahydrocannabinol, afgekort als Δ^9 -THC of THC, is het meest bekende cannabinoïde en het belangrijkste psychoactieve bestanddeel in cannabis (Lambert en Fowler, 2005; Pertwee, 2005). Synthetische cannabinoïden behoren tot verschillende chemische klassen: de klassieke cannabinoïden die een structuur hebben die lijkt op die van Δ^9 -THC en de niet-klassieke cannabinoïden. In figuur 2.1 zijn de structuren van enkele klassieke en van enkele niet-klassieke cannabinoïden weergegeven.

Figuur 2.1 Structuur van enkele cannabinoïden.

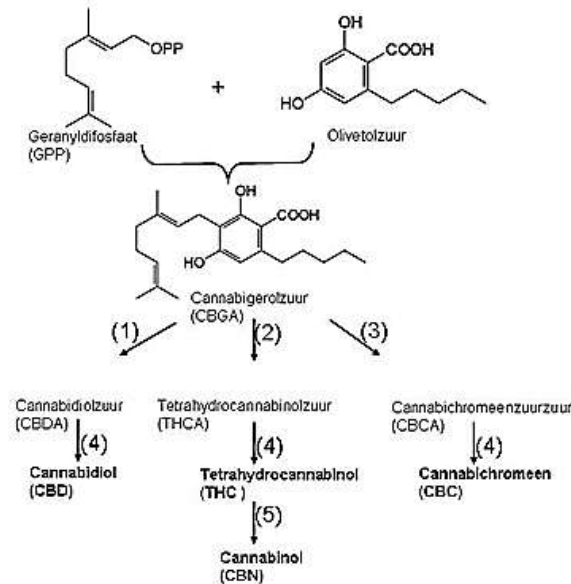


2.1 Fytocannabinoïden

Fytocannabinoïden worden ook wel natuurlijke cannabinoïden, plantaardige cannabinoïden, of klassieke cannabinoïden genoemd. Ze komen alleen voor in de cannabisplant, en zijn daar geconcentreerd in een stroperige hars die wordt geproduceerd in klierachtige structuren, de trichomen. Behalve cannabinoïden bevat de hars terpenen, die verantwoordelijk zijn voor de karakteristieke geur van de cannabisplant. Fytocannabinoïden zijn onoplosbaar in water, maar wel in organische oplosmiddelen. Onder specifieke omstandigheden kunnen ze worden omgezet in stoffen die wel in water oplosbaar zijn. In de plant komen de cannabinoïden voor in de vorm van carbonzuren die zelf niet actief zijn. Door decarboxylatie onder invloed van hitte, licht of in een basisch milieu worden deze omgezet in de actieve cannabinoïden. Tot op heden zijn er zo'n 85 verschillende cannabinoïden uit de cannabisplant geïsoleerd. Alle fytocannabinoïden ontstaan uit cannabigerolachtige verbindingen. Ze verschillen vooral in de manier waarop ze uit deze verbindingen worden omgezet.

De in de plant meest voorkomende cannabinoïden hebben met elkaar gemeen dat ze zijketens hebben die vijf koolstofatomen lang zijn (pentylketen). Het zijn Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), cannabidiol (CBD), cannabichromeen (CBC) en cannabigerol (CBG). Omdat cannabidiol veel eerder werd ontdekt dan Δ^9 -THC en de structuur ervan ook veel eerder werd opgehelderd heeft men lange tijd aangenomen dat Δ^9 -THC in de cannabisplant werd gevormd door omzetting van CBD. CBD zelf zou worden gevormd uit een monoterpeen en olivetol of olivetolzuur en alle andere cannabinoïden zouden op hun beurt ontstaan uit CBD. In 1964 werd aangetoond dat de stof cannabigerolzuur (cannabigerolic acid; CBGA) de precursor is van CBD (Gaoni and Mechoulam, 1964). Vervolgens werd ontdekt dat zowel CBD als Δ^9 -THC en CBC afzonderlijk worden gevormd uit CBG; alleen de wijze waarop en het enzym dat voor de uiteindelijke omzettingen verantwoordelijk is verschillen (Mechoulam, 1970). De eerste stap in de biosynthese van deze pentylcannabinoïden is de condensatie van geranylpyrofosfaat (GPP) met olivetolzuur (OA) tot cannabigerol (CBG). Deze reactie wordt gekatalyseerd door het enzym geranylpyrofosfaat-olivetolzuur-geranyltransferase (GOT) (Fellermeier en Zenk, 1998). In figuur 2.2 zijn de belangrijkste biosynthesestappen van CBD en Δ^9 -THC weergegeven. Het is opmerkelijk dat in de plant niet de vrije fenolen, maar de carbonzuren van CBD en Δ^9 -THC worden gevormd. De carboxylgroep (-COOH) is niet erg stabiel en onder invloed van hitte of licht verdwijnt deze snel in de vorm van CO₂, waarna de neutrale cannabinoïden CBD en Δ^9 -THC ontstaan. Het feit dat CBD en Δ^9 -THC een gemeenschappelijke precursor hebben, betekent ook dat planten niet én veel Δ^9 -THC én veel CBD kunnen aanmaken. De verhouding van de omzettingsevenzymen CBD-zuursynthase en THC-zuursynthase bepaalt uiteindelijk of een plant veel Δ^9 -THC of veel CBD aanmaakt uit de beschikbare hoeveelheid CBGA. Die verhouding is genetisch bepaald (de Meijer e.a., 2009). De totale hoeveelheid cannabinoïden die een plant vormt is afhankelijk van omgevingsfactoren (de Meijer e.a., 2003). Hoeveel cannabinoïden er gemeten worden is sterk afhankelijk van de leeftijd van de plant en de delen van de plant waarin wordt gemeten.

Figuur 2.2 Biosynthese van cannabidiol, Δ^9 -tetrahydrocannabinol en cannabichromeen in de cannabisplant uit hun gemeenschappelijke precursor cannabigerolzuur (CBGA). (1) = CBDA synthase; (2) = THC synthase; (3) = CBC synthase, (4) = decarboxylering; (5) = oxygenatie van THC tot CBN.



2.1.1 Cannabidiol en Δ^9 -tetrahydrocannabinol

De eerste typisch cannabisachtige stof die in de cannabisplant werd aangetroffen werd in 1940 geïsoleerd uit cannabisextract. Dit gebeurde door twee verschillende onderzoeksgroepen, de ene groep isoleerde de stof uit Mexicaanse marihuana (Adams e.a., 1940), de andere groep uit Indiase charas (Todd, 1946). Dit was overigens niet Δ^9 -tetrahydrocannabinol maar cannabidiol.

Door de snelle ontwikkeling van de organische chemie vlak na de Tweede Wereldoorlog waren de Israëliërs Raphael Mechoulam, Yuval Shvo en Yehiel Gaoni in de jaren zestig in staat om de chemische structuur van de eerste cannabinoïden op te helderen: cannabinol en cannabidiol in 1963 (Mechoulam & Shvo, 1963a; Mechoulam en Shvo, 1963b), terwijl de belangrijkste psychoactieve stof in cannabis, Δ^9 -tetrahydrocannabinol, voor het eerst door deze groep werd gezuiverd in 1964 (Gaoni & Mechoulam, 1964).

Tot begin jaren 70 werden geen farmacologische effecten van CBD gerapporteerd. Wel was het al snel duidelijk dat CBD geen “cannabisachtige” effecten veroorzaakt, het bleek een niet-psychoactieve stof te zijn. De interesse in onderzoek naar cannabis nam pas weer toe in het begin van de jaren negentig. Dit kwam door de ontdekking van specifieke receptoren voor de cannabinoïden in het zenuwstelsel en de daaropvolgende isolatie van een lichaamseigen (endogeen) cannabinoïde, het anandamide. Daarna is het aantal publicaties over cannabis zienderogen gestegen, maar pas sinds de milleniumwisseling groeide ook de belangstelling voor CBD (Zuardi, 2008). Aanvankelijk werd aangenomen dat alleen Δ^9 -THC farmacologisch actief was omdat alleen die stof de effecten van cannabis in diermodellen en de mens kon nabootsen (Mechoulam en Carlini, 1978). Het idee dat CBD geen farmacologische eigenschappen had veranderde met de waarneming dat de activiteit van cannabis in diermodellen sterk kon verschillen, iets dat niet alleen kon worden toegeschreven

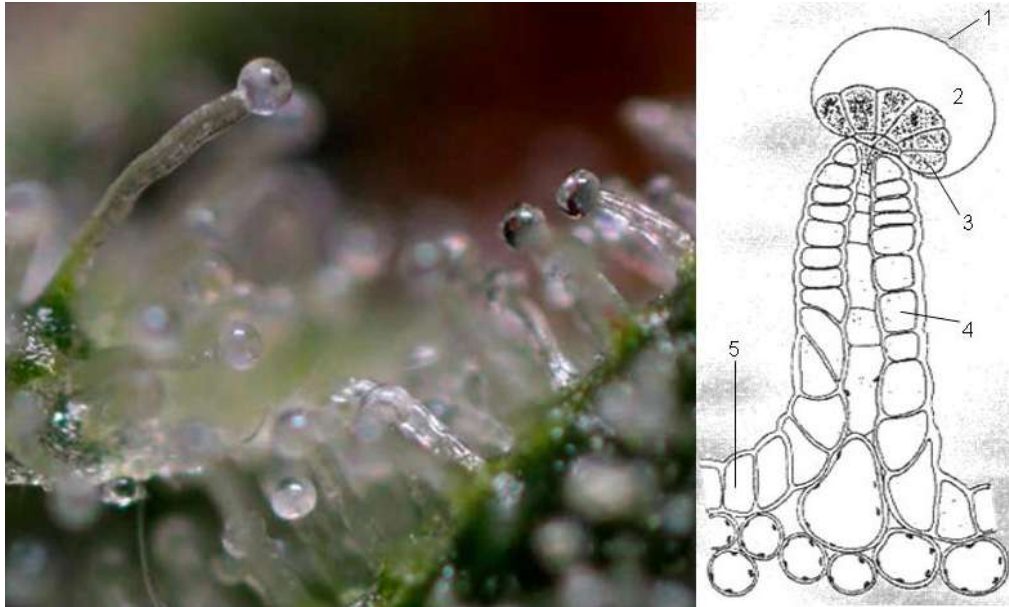
aan de verschillende hoeveelheid Δ^9 -THC in de cannabis. Daarop ontstond het vermoeden dat andere cannabinoïden, waaronder CBD, de effecten van Δ^9 -THC kunnen beïnvloeden.

2.1.2 *De harsklieren, de trichomen*

De oppervlaktelaag, de epidermis, van volwassen cannabisplanten is bezaaid met haarvormige kliertjes, de trichomen (Figuur 2.1). Met name de vrouwelijke bloemen bevatten veel van deze trichomen. Eigenlijk zijn het haarvormige uitstulpingen met aan de top enkele kliercellen die bedekt worden door een holte waarin de afscheidingsproducten van deze kliercellen worden opgevangen. De holte is van de buitenwereld afgescheiden door een waslaag. Δ^9 -THC, CBD en de andere cannabinoïden stapelen zich in deze holte op. Omdat cannabinoïden niet voorkomen in de kliercellen van de haarkliertjes wordt aangenomen dat de cannabinoïden uit haar precursoren, de terpenen en fenolen, worden gevormd aan de rand van deze cellen en direct aan de secretoire ruimte worden afgegeven. Hier hechten de afscheidingsproducten zoals de cannabinoïden zich aan de celwanden, het oppervlak van secretoire blaasjes, aan vezelachtige structuren aan de oppervlakte van de kliercellen en aan de waslaag. De sterke hechting van Δ^9 -THC en de andere cannabinoïden aan deze cellulaire structuurcomponenten, doet vermoeden dat het eerder gaat om een chemische binding dan dat de cannabinoïden zich vrijelijk in de secretoire ruimte kunnen bewegen. Ook in de celwanden van andere cellen van de cannabisplant wordt Δ^9 -THC aangetroffen. Dat betekent dat in principe alle cellen van de cannabisplant in staat zijn om cannabinoïden zoals Δ^9 -THC te produceren. De genen die nodig zijn voor de productie van Δ^9 -THC komen in alle cellen van de cannabisplant voor, maar alleen de cellen van de haarkliertjes produceren grote hoeveelheden. Planten die door mutaties of door bepaalde kweekmethoden minder haarkliertjes bezitten bevatten aanzienlijk minder cannabinoïden.

Aanwezigheid van veel klierhaartjes betekent overigens niet vanzelfsprekend dat de plant veel Δ^9 -THC produceert, het kan ook zijn dat deze juist veel CBD produceert.

Figuur 2.3 Elektronenmicroscopische opname van de harskliertjes, de trichomen, van de cannabisplant (Bron: www.THCfarmer.com). Rechts een schematische weergave (Bron: Briosi en Tognini, 1894). 1 = waslaag; 2 = excretieruimte; 3 = klierzellen; 4 = halscellen; 5 = epidermiscellen.



Van oorsprong wordt hasj (hashish of Charas) gemaakt door de hars met de daarin voorkomende cannabinoïden van de plant te wrijven en te schudden en samen te persen tot een compacte massa. Harsklieren met cannabinoïden en terpenen zijn mogelijk een vorm van aanpassing van de plant aan het milieu. Het beschermt de plant tegen schimmels, insecten en tegen vraat door dieren, maar ook tegen uitdroging door de wind en de zon.

2.1.3 *Genetische aspecten*

In augustus 2011 publiceerden twee bedrijfjes, Medical Genomics en Nimbus Informatics, voor het eerst het genoom van de plant *Cannabis sativa* (<http://csativa.elasticbeanstalk.com/>). Kort daarna, eind 2011, verscheen een nog completere DNA-kaart van cannabis in het blad *Genome Biology* (van Bakel e.a., 2011). De auteurs brachten zowel het genoom van “Purple Kush”, een coffeeshopvariëteit, als van twee vezelsoorten in kaart en vergeleken deze met elkaar. Op basis hiervan konden zij vaststellen dat de plant al eeuwenlang en mogelijk zelfs al millennia lang veredeld wordt vanwege het Δ^9 -THC dat erin voorkomt. Dat is op zich opmerkelijk omdat de meeste planten die in de loop der tijd door mensen zijn veredeld juist hun gifstoffen verliezen. Zoals eerder vermeld is Δ^9 -THC waarschijnlijk een stof die de plant beschermt tegen insecten, schimmels en andere gevaren van buitenaf. Wanneer de mens wilde soorten gaat kweken heeft de betreffende plant veel minder behoefte aan natuurlijke afweermechanismen en deze zullen op den duur dan ook wegevolueren. Maar niet bij cannabis dus.

Uit het onderzoek in *Genome Biology* bleek dat de coffeeshopvariant diverse genetische veranderingen heeft ondergaan. Dit heeft ertoe geleid dat de aanmaak van de werkzame stof

Δ^9 -THC is geconsolideerd en gestimuleerd wordt. Het genoom van de coffeeshopvariant is in staat veel Δ^9 -THC -synthetase te produceren, het enzym dat ervoor zorgt dat CBGA wordt omgezet in THCA (Figuur 2.1). De genen die verantwoordelijk zijn voor de aanmaak van CBD-synthetase zijn in deze variëteit grotendeels uitgeschakeld (van Bakel e.a., 2001). In de vezelvariëteiten is dat precies andersom.

Overigens was uit kweekexperimenten met cannabisplanten die geen, weinig of veel cannabinoïden bevatten al bekend dat het al of niet aanwezig zijn van cannabinoïden afhankelijk is van slechts één gen, een zogeheten “knock-out” gen (“o”; de Meijer e.a., 2009). Wanneer beide allelen het recessieve gen bevatten (“o/o”) dan produceert een cannabisplant geen cannabinoïden, wanneer sprake is van één recessief en één dominant gen (“o/O”) dan produceert de plant kleine hoeveelheden cannabinoïden, wanneer beide genen dominant zijn (“O/O”) dan is de plant in staat grote hoeveelheden cannabinoïden te produceren. Welke cannabinoïden dat zijn hangt vervolgens weer af van de genen die bepalen welke enzymen aanwezig zijn om het gesynthetiseerde cannabigerolzuur (CBGA) af te breken en in welke hoeveelheden die enzymen aanwezig zijn. Cannabigerolzuur is de precursor van de drie belangrijkste, dat wil zeggen meest in de cannabisplant voorkomende, cannabinoïden.

Cannabinoïden stapelen zich op in de excretieruimte van de trichomen. Zowel de precursor van THC als het enzym dat verantwoordelijk is voor de omzetting in THC zijn in deze holte aanwezig. Daarom gaat men ervan uit dat THC zich niet alleen in deze ruimte opstapelt, maar dat ook de synthese van THC hier plaatsvindt (Sirikantaramas e.a., 2005). Omdat niet alleen THC, maar ook CBD en CBC worden gevormd uit CBG veronderstelt men dat de synthese van CBD en CBC ook in de excretieholte plaatsvindt.

De trichomen van de cannabisplant kunnen grote hoeveelheden cannabinoïden bevatten. In andere delen van de cannabisplant komen cannabinoïden slechts in zeer lage concentraties voor (Mahlberg en Kim, 2004). Mahlberg en Kim onderscheiden drie typen trichomen op de cannabisplant. De trichomen die eruit zien als een bolletje op een steeltje (Figuur 2.3) bevatten de meeste cannabinoïden, soms wel 20x zoveel als de andere typen trichomen (Mahlberg en Kim, 2004).

2.2 Endogene cannabinoïden

De meest bekende stof in cannabis is THC, vooral omdat deze stof verantwoordelijk is voor de psychoactieve effecten van cannabis. Het meeste onderzoek is dan ook gedaan naar dit cannabinoïde. Toen in 1988 ontdekt werd dat THC in het lichaam werkzaam was via specifieke receptoren die met name in het zenuwstelsel en het immuunsysteem voorkwamen is men naarstig op zoek gegaan naar eventuele lichaamseigen stoffen die op deze receptoren zouden aangrijpen. Al snel bleek dat er in het lichaam inderdaad van dergelijke lichaamseigen cannabisachtige stoffen voorkwamen. Deze stoffen worden endogene cannabinoïden of endocannabinoïden genoemd (zie ook hoofdstuk 4, over de farmacologie van cannabis). De twee tot nu toe meest onderzochte endocannabinoïden zijn anandamide en 2-arachidonoylglycerol (2-AG) (Kunos e.a., 2009; Di Marzo and Maccarrone, 2008). In het lichaam activeren de endocannabinoïden de cannabinoïdreceptoren. Het eerste endogene cannabinoïde werd in 1992 geïsoleerd in Israël in het laboratorium van Raphael Mechoulam. Deze stof, arachidonylethanolamine, werd door hen anandamide genoemd, een naam afgeleid van het woord Ananda wat in het Sanskriet eeuwige (geluk)zaligheid betekent en –

amide. Een amide is een scheikundige verbinding waarin een koolstofatoom dubbelgebonden is met een zuurstofatoom en die verder nog een stikstofatoom bevat.

In het lichaam wordt anandamide gevormd uit het essentiële vetzuur arachidonzuur. De werking van anandamide is gelijk aan die van THC, het bindt en activeert de cannabinoïdreceptoren in het centraal zenuwstelsel en in mindere mate die in de rest van het lichaam. In het centraal zenuwstelsel werkt anandamide ongeveer even sterk als THC, in de periferie is het juist minder sterk (Grotenhermen, 2005). De chemische structuur van anandamide lijkt in het geheel niet op die van THC (Figuur 2.1). De stof komt vrijwel in alle weefsels van het menselijk lichaam voor, en wordt aangetroffen in veel diersoorten (Martin e.a., 1999).

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

De stof arachidonoylglycerol was overigens al sinds de jaren veertig bekend. In 1994-1995 toonde een Japanse onderzoeksgroep voor het eerst aan dat de stof als agonist op de cannabinoïdreceptoren werkte (Sugiura en Waku, 2000). Maar pas in 1995 toen de groep van Mechoulam de stof voor het eerst kon isoleren uit darmen van een konijn werd duidelijk dat hier sprake was van een endogene cannabinoïde (Mechoulam e.a., 1995). Op basis van deze ontdekking werd door Mechoulam het concept van het endogene cannabinoïdsysteem geformuleerd (zie hoofdstuk 4).

2.3 Synthetische cannabinoïden

Na de ontdekking van THC is men begonnen met het ontwikkelen van een groot aantal synthetische cannabinoïden. Doel was om stoffen te ontwikkelen die wel de positieve, geneeskrachtige, meestal pijnstillende, werking met THC gemeen hebben, maar niet de ongewenste en psychoactieve effecten. In de praktijk bleek het echter moeilijk om de gewenste eigenschappen te scheiden van ongewenste psychoactieve effecten. De synthetische cannabinoïden die in de loop van de tijd zijn ontwikkeld hebben gemeen dat ze, net als THC, agonisten zijn van de cannabinoïdreceptoren, maar chemisch behoren ze tot zeer verschillende groepen. Op grond van de chemische eigenschappen kan een viertal groepen worden onderscheiden.

- Aan THC verwante verbindingen, de THC analoga. Deze zogenaamde klassieke cannabinoïden, hebben alle een dibenzopyraan ring. Ze werden in de jaren zestig van de vorige eeuw ontwikkeld. Een aantal ervan werden ontwikkeld door de onderzoeksgroep van de al eerder genoemde Raphael Mechoulam aan de Hebrew University. De groep omvat stoffen als HU-210 ("HU" staat voor Hebrew University), nabilone en dronabinol en vele andere. Sommige stoffen uit deze groep, zoals nabilone en dronabinol, kennen een beperkt therapeutische gebruik, bijv. bij de behandeling van misselijkheid na chemotherapie (zie hoofdstuk 3). HU-210 is 100

keer sterker dan THC (Mechoulam e.a., 1988; Glass en Northup, 1999; Ottani en Giuliani, 2001; Pertwee, 2005).

- In de jaren zeventig ontwikkelde de firma Pfizer de cyclohexylphenol (CP) verbindingen. Voorbeelden hiervan zijn CP 59.540, CP 47.497 en de N-alkyl homologen (Weissman e.a., 1982; Compton e.a., 1992; Compton e.a., 1993; Huffman e.a., 2008). In de literatuur worden deze stoffen aangeduid als “niet-klassieke” cannabinoïden.
- In de jaren 1990, synthetiseerden J.W. Huffman en zijn collega's aan de Clemson University in de Verenigde Staten een groot aantal synthetische verbindingen die grote affiniteit hebben voor de cannabisreceptor. Deze verbindingen staan bekend als JWH-verbindingen, genoemd naar de initialen van hun uitvinder. Voorbeelden zijn JWH-015, JWH-018, JWH-073, JWH-250 en JWH-398 (Chin e.a., 1999; Uchiyama e.a., 2009; Aung e.a., 2000).
- Naast de bovenstaande drie groepen bestaat er nog een groep van zeer diverse verbindingen, waaronder enkele vetzuren en stoffen die gebaseerd zijn op de structuur van de endogene cannabinoïden. Sommige van deze stoffen kennen toepassingen die geheel buiten de geneeskunde liggen (EMCDDA, 2009).

Behalve agonisten zijn inmiddels ook vele antagonisten voor de cannabinoïdreceptoren ontwikkeld. De meeste van deze stoffen worden gebruikt voor wetenschappelijk onderzoek (research chemicals), sommige ervan worden onderzocht op hun therapeutische mogelijkheden. Eén van de bekendste synthetische cannabinoïdantagonisten is rimonabant (merknaam: Acomplia®). Het middel is een antagonist van de CB1-receptor. Rimonabant is effectief bij het bestrijden van overgewicht, het remt de “vreetkick”, en werd gebruikt als hulpmiddel bij pogingen te stoppen met roken. De EMEA, de Europese registratieautoriteit voor geneesmiddelen had rimonabant aanvankelijk goedgekeurd als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging voor behandeling van patiënten met obesitas en patiënten met overgewicht (Yusuf et al, 2005; van Gaal e.a., 2005). Vanaf eind september 2007 was rimonabant in Nederland bij de apotheek op doktersrecept verkrijgbaar. In oktober 2008 besloot de EMEA de vergunning te schorsen, vanwege geringe werkzaamheid en het hoge risico op bijwerkingen, met name ernstige depressieve klachten. Het middel mag in Nederland niet meer worden voorgeschreven. Het bedrijf Sanofi-Aventis is inmiddels gestopt met de productie van het middel. In de Verenigde Staten is rimonabant nooit verkrijgbaar geweest.

2.3.1. *Het fenomeen Spice*

Sinds 2004 worden in diverse Europese landen kruidenmengsels te koop aangeboden die bij het roken een psychoactieve werking hebben, gelijkend op dat van cannabis. Hoewel deze kruiden, meestal aangeduid onder de naam Spice, verkocht worden als geurkruiden (“wierook”) worden ze door de consument gebruikt als vervanging van cannabis. Mede door de populariteit die het in 2008 kreeg door de aandacht in de media steeg de verkoop van deze producten in sommige Europese landen enorm. De verpakking van de betreffende kruidenmengsels vermeldde de aanwezigheid van diverse kruiden die in de traditionele geneeskunde worden gebruikt, waaronder *Canavalia maritima*, *Nymphaea caerulea* (= Blauwe Lotus), *Scutellaria nana*, *Pedicularis densiflora*, *Leonotis leonurus*, *Zornia latifolia*, *Nelumbo nucifera* en *Leonurus sibiricus*. Het is niet uit te sluiten dat sommige van de genoemde kruiden psychoactieve stoffen bevatten. Genetische analyses van een aantal Spice producten toonde

echter aan dat veel van de geclaimde planten helemaal niet in het mengsel voorkwamen (Uchiyama e.a., 2010). Dit doet vermoeden dat de betreffende namen op de verpakking waren gezet om de aanwezigheid van andere stoffen te maskeren (Vrdakou e.a., 2010). Onderzoek in Duitsland en het Verenigd Koninkrijk bracht aan het licht dat de cannabisachtige effecten worden veroorzaakt doordat aan het kruidenmengsel synthetische cannabinoïden zijn toegevoegd (Lindigkeit e.a., 2009). Na een verbod van de aangetroffen synthetische cannabinoïden in sommige landen verschenen meteen nieuwe producten op de markt, waaraan andere, nog niet verboden synthetische cannabinoïden waren toegevoegd.

Spiceproducten worden gebruikt om het verbod op cannabis te omzeilen. De synthetische cannabinoïden zijn met de gebruikelijke methoden niet in bloed of urine op te sporen. Hierdoor worden bijvoorbeeld bij verkeerscontroles geen cannabinoïden aangetroffen. In een aantal landen worden spiceproducten gebruikt omdat er moeilijk aan (goede) cannabis te komen is. Omdat niet veel bekend is over de farmacologie, maar met name niet over de toxicologie van synthetische cannabinoïden, is niet duidelijk hoe schadelijk deze producten zijn voor de gezondheid van de gebruiker. In de literatuur worden wel ernstige intoxicaties gemeld (LaPoint e.a., 2011). Omdat het in Nederland niet moeilijk is om via de coffeeshop aan natuurlijke cannabis te komen is het fenomeen tot nu toe min of meer aan Nederland voorbij gegaan.

3 Cannabis als geneesmiddel

Het gebruik van cannabis voor medische doeleinden kent een lange geschiedenis. Het beschikbaar komen van alternatieve behandelingen, het ontbreken van controle op de kwaliteit maar vooral de sociaal-politieke druk hebben er voor gezorgd dat het gebruik van cannabis voor medische doeleinden in het begin van de twintigste eeuw sterk terugliep (Hazekamp e.a., 2010). Dit had als gevolg dat er steeds meer twijfel rees over de vraag of er van cannabis inderdaad wel therapeutische toepassingen te verwachten zijn. Ondanks het verbod op kweek en handel van cannabis zijn er altijd mensen geweest, ook in onze Westerse maatschappij, die cannabis hebben gebruikt voor het verlichten van diverse kwalen. De cannabis die zij daarvoor gebruikten was afkomstig uit het illegale circuit. Het verbod op cannabis heeft in veel Westerse landen geleid tot een zeer omvangrijke zwarte markt.

Sinds 2003 is het in Nederland mogelijk om cannabis voor medische toepassingen op voorschrift van een medicus, arts of specialist, in de apotheek te kopen. Voor de productie van cannabis voor medicinale en wetenschappelijke doeleinden is een overheidsorganisatie, het Bureau Medicinale Cannabis (BMC), verantwoordelijk. De reden dat een overheidsinstantie zich bezighoudt met de verstrekking van geneesmiddelen, in dit geval cannabis, is dat internationale verdragen de toepassing van cannabis als geneesmiddel anders onmogelijk zou maken. Het Enkelvoudig Verdrag inzake verdovende middelen van de Verenigde Naties vereist dat een staat die de productie van cannabis als geneesmiddel toestaat daarvoor een regeringsbureau instelt (Scholten, 2003). Sinds 2003 kunnen apothekers en onderzoeksinstituten zoals universiteiten en ziekenhuizen bij het BMC terecht voor de verstrekking van cannabis voor patiënten en voor cannabis voor het doen van onderzoek. Het Bureau Medische Cannabis, dat is ondergebracht bij het Ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport (VWS), heeft als taak het verstrekken van medische cannabis:

- binnen Nederland aan apotheken, apotheekhoudende artsen en dierenartsen;
- aan instellingen en instanties in andere landen indien de autoriteiten van die landen daarmee instemmen;
- aan wetenschappelijke instituten en ziekenhuizen ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek.

De cannabis zoals deze door het BMC wordt verstrekt is een gestandaardiseerd product dat voldoet aan strenge kwaliteitseisen, daarom spreekt men over medicinale cannabis van farmaceutische kwaliteit. Het materiaal wordt door de firma Bedrocan in Veendam zodanig gekweekt dat sprake is van een vaststaande samenstelling van de actieve bestanddelen. De producten van Bedrocan worden door de firma Fagron Pharmaceuticals gedistribueerd naar apotheken. Om te kunnen garanderen dat aan alle eisen wordt voldaan, wordt de geproduceerde medicinale cannabis door onafhankelijke laboratoria getest op de gehalten van

de werkzame stoffen en op de afwezigheid van pesticiden, zware metalen, bacteriën, schimmels of andere ziekteverwekkers. Momenteel wordt voor gebruik door patiënten een drietal producten van verschillende samenstelling aangeboden: Bedrocan[®], Bedrobinol[®] en Bediol[®]. Naast deze drie middelen, alle sativa variëteiten, beschikt het bureau sinds enige tijd ook over een indica variëteit, de Bedica[®]. Tabel 3.1 geeft een overzicht van de samenstelling en sterkte van de verschillende middelen die door het BMC worden geleverd.

Tabel 3.1 Samenstelling van door het Bureau Medicinale Cannabis geleverde cannabisproducten.

Product	Vorm	Gehalte (%)	
		Tetrahydrocannabinol (THC)	Cannabidiol (CBD)
Bedrobinol[®]	bloemtoppen (flos)	ca. 12	<1
Bedrocan[®]	bloemtoppen (flos)	ca. 19	<1
Bediol[®]	granulaat (vermalen bloemtoppen)	ca. 6	ca. 7,5
Bedica[®]	granulaat (vermalen bloemtoppen)	ca. 14	< 1

De kweekomstandigheden en de controle van het product zijn zodanig dat de werkzame stoffen van een bepaald product in elke nieuwe oogst gelijk is, zodat de koper altijd een product van dezelfde sterkte krijgt. De teelt vindt plaats onder gecontroleerde omstandigheden die zijn afgeleid van de regels voor Good Agricultural Practice (GAP). Voordat het product wordt verpakt wordt het doorstraald met gammastraling. Dit gebeurt om de producten steriel te maken waardoor ze ook langer houdbaar zijn. Gammastraling doodt aanwezige micro-organismen zoals bacteriën en schimmels en heeft geen gevolgen voor de samenstelling van het product of voor de gezondheid van de gebruiker.

3.1 Toepassingen van medicinale cannabis

Behandeling met medicinale cannabis komt doorgaans alleen in aanmerking als de gangbare behandelingen en geregistreerde geneesmiddelen niet voldoende helpen of te veel bijwerkingen geven. De producten zijn alleen op recept verkrijgbaar en worden voorgeschreven bij ernstige en chronische aandoeningen, waaronder pijn en spasticiteit bij multiple sclerose, chronische neurogene pijn en palliatief bij kanker en aids. Medicinale cannabis speelt geen rol in de genezing van aandoeningen, maar kan helpen de klachten die door de aandoeningen worden veroorzaakt, of die het gevolg zijn van de bijwerkingen van reguliere geneesmiddelen, te verminderen. Vaak melden gebruikers ook een verbetering van de slaap en een positief effect op eetlust en stemming. De arts bepaalt in welke situatie en bij welke aandoening medicinale cannabis voor een patiënt een geschikte keuze is. Medicinale cannabis is geen geregistreerd geneesmiddel, en een arts kan de cannabis ook voorschrijven voor aandoeningen die niet als zodanig door het BMC worden genoemd.

Het Bureau Medicinale Cannabis raadt gebruikers aan de cannabis te gebruiken in de vorm van thee of door inhalatie met behulp van een verdamper. Het roken van cannabis en het gebruik van een waterpijp worden sterk ontraden vanwege de schadelijkheid voor de gezondheid. Ook voor medicinale cannabis geldt dat deze moet worden verhit voor gebruik omdat de werkzame bestanddelen in het plantenmateriaal aanwezig zijn in de vorm van zuren. Door verhitting worden de zuren omgezet in de actieve producten.

Momenteel zijn er gegevens beschikbaar die aantonen dat medicinale cannabis werkzaam is bij:

- aandoeningen met spasticiteit in combinatie met pijn (multiple sclerose (MS), ruggenmergschade);
- chronische pijn (met name van neurogene aard);
- misselijkheid en braken (bij chemotherapie of radiotherapie bij kanker, bij hiv-combinatietherapie en bij medicatie bij een hepatitis C-infectie);
- palliatieve behandeling van kanker en aids (voor opwekken eetlust en verminderen van pijn, misselijkheid en gewichtsverlies);
- syndroom van Gilles de la Tourette;
- therapieresistent glaucoom.

Ervaringen van patiënten en artsen wijzen ook op mogelijke klinische effectiviteit van medicinale cannabis bij aandoeningen zoals Morbus Crohn, colitis ulcerosa, epilepsie, jeuk, migraine, reuma, reumatoïde artritis, ADHD en hersentrauma (Bron: www.cannabis-med.org).

3.1.2 *Toedieningswijze van medicinale cannabis*

Door het BMC beschikbaar gestelde medicinale cannabis bestaat in de vorm van de gedroogde bloemtoppen (flos) of granulaat. Een groot probleem van deze vorm is dat het moeilijk is toe te dienen om snel en consequent een beoogd effect te verkrijgen. Weliswaar geeft het roken van de cannabis, zoals dat door vrijwel alle recreatieve gebruikers gedaan wordt, een grote biologische beschikbaarheid en een vrijwel direct effect, maar is het vanwege de grote risico's die het roken met zich meebrengt ten sterkste af te raden (zie hoofdstuk 5). Een internationaal onderzoek naar de wijze waarop patiënten hun medicinale cannabis tot zich nemen wees echter uit dat het merendeel dit toch doet door het te roken (63%), gevolgd door inhalatie middels een vaporizer (24%) en oraal gebruik van dronabinol (Marinol[®]) (Hazekamp, 2011). Om een oplossing te vinden voor het probleem van het roken wordt intussen gezocht naar andere toedieningsvormen voor cannabis of voor de actieve bestanddelen die erin voorkomen. Tabel 3.2 geeft een opsomming van de belangrijkste toedieningsvormen die momenteel voorhanden zijn of waarnaar onderzoek wordt gedaan.

Tabel 3.2 Farmaceutische toepassingen van medicinale cannabis en op cannabis gebaseerde medicatie

Merk	Product	Toedieningswijze
Bedrocan[®], Bedrobinol[®]	Gedroogde bloemtoppen	Thee, vaporizer, roken
Bediol[®], Bedica[®]	Granulaat van bloemtoppen	Thee, vaporizer, roken
Sativex[®]	Extract van cannabis	Spray voor onder de tong
Cannador[®]	Extract van cannabis	Capsule (oraal)
Namisol[®]	Zuivere stof, plantaardige THC	Tablet, onder de tong
Marinol[®]	Zuivere stof, synthetische THC	Capsule (oraal)
Nabilone[®]	Zuivere stof, synthetisch analogon van THC	Capsule (oraal)

Eén van de meest bekende medicijnen op basis van cannabis is Sativex[®]. Sativex[®] bestaat uit cannabisextracten in alcoholische oplossing. Het wordt via een spray onder de tong toegediend. De biologische beschikbaarheid is echter laag en niet goed reproduceerbaar. Op basis van de cannabis van Bedrocan is een tablet ontwikkeld voor orale toediening, Namisol[®]. Dit middel bevat alleen THC afkomstig uit de cannabisvariëteit Bedrocan[®]. Er bestaan al wel langer middelen die als actief bestanddeel THC bevatten maar dan gaat het altijd om THC van synthetische oorsprong. Namisol[®] wordt onderzocht in klinische studies voor de indicatiegebieden pijn en spasmen bij patiënten met Multiple Sclerosis (MS), patiënten met Alzheimer's Disease (AD) en patiënten met chronische pijn. Namisol[®] is (nog) niet geregistreerd als geneesmiddel.

Momenteel wordt veel onderzoek gedaan naar het lichaamseigen cannabinoïdsysteem. Het ligt in de lijn der verwachting dat in de nabije toekomst middelen op de markt zullen komen die de lichaamseigen cannabinoïden zullen beïnvloeden, bijvoorbeeld door in te grijpen op de aanmaak of afbraak van deze stoffen.

3.2 Onderzoek naar de effectiviteit van medicinaal gebruik van cannabis

Beschrijvingen van klinische effecten van cannabis of cannabispreparaten zijn vaak gebaseerd op casuïstische beschrijvingen van positieve ervaringen. De gegevens over werkzaamheid berusten grotendeels op kleinschalige onderzoeken en op ervaringen van individuele artsen en patiënten. Restrictieve wetgeving en (daardoor) het ontbreken van gestandaardiseerd (planten)materiaal spelen daarbij een belangrijke rol. Sommigen maken zich ongerust over het ontstaan van afhankelijkheid bij medicinaal gebruikers van cannabis. En hoewel dit uiteraard zou kunnen voorkomen, is die kans, net als bij het therapeutisch gebruik van opiaten bij pijnbestrijding, relatief klein. De afgelopen jaren zijn er een aantal gerandomiseerde, gecontroleerde trials uitgevoerd met cannabinoïden zoals bij chronische pijnandoeningen (Beaulieu & Ware, 2007). Vooral de afgelopen jaren is er een flink aantal gecontroleerde klinische studies gedaan ter evaluatie van de therapeutische toepassingen van cannabis en cannabispreparaten. Door de Internationale Associatie voor Medicinaal gebruik van Cannabinoïden (IACM) wordt een lijst en een database bijgehouden waarin alle gepubliceerde klinische studies over cannabis en cannabinoïden worden beschreven (IACM-Database, 2011). Over de klinische trials met cannabis zijn diverse reviews verschenen. In

2006 publiceerde Ben Amar een overzichtsartikel waarin de klinische studies die werden uitgevoerd in de periode 1975 tot juni 2005 werden beschreven (Ben Amar 2006). In 2010 verscheen een vervolg door Hazekamp en Grotenhermen waarin alle gerandomiseerde, (dubbel) blind, en placebo-gecontroleerde onderzoeken tussen juli 2005 en augustus 2009 worden beschreven (Hazekamp en Grotenhermen, 2010). Zij vonden zevenendertig gecontroleerde studies waarin therapeutische effecten van cannabinoïden werden onderzocht. Voor elk van deze studies beschrijven zij het land waar het onderzoek werd uitgevoerd, het aantal patiënten dat werd onderzocht, de aard van het onderzoek de controles en vergelijkingen die werden meegenomen, de producten die werden onderzocht en de gebruikte doseringen. In het review gaan ze vervolgens in op de werkzaamheid en de negatieve effecten die worden beschreven. Op basis van de klinische resultaten concluderen de auteurs dat cannabinoïden een interessant therapeutisch potentieel vormen met name als analgeticum (pijnstiller) bij chronische neuropathische pijn, eetlustopwekkende medicatie bij slopende ziekten (kanker en AIDS) en als hulpmiddel bij de behandeling van multiple sclerose.

4 Farmacologische aspecten

Al honderdvijftig jaar wordt onderzoek gedaan naar hoe cannabis haar effecten veroorzaakt. Pas in 1964 ontdekte Mechoulam het Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), als de verbinding die verantwoordelijk is voor vrijwel alle farmacologische effecten van cannabis. Met behulp van radioactief gelabeld THC ontdekte men dat deze stof zich aan specifieke eiwitten in de hersenen hecht (Howlett, 1988). Uit onderzoek met muizen die genetisch zodanig waren gemanipuleerd dat ze de betreffende eiwitten niet meer konden aanmaken, bleek het inderdaad om de cannabisreceptor te gaan. Deze receptoren worden daarom cannabinoïdreceptor (CB-R) genoemd. Later werd nog een andere cannabisreceptor gevonden. Deze tweede cannabisreceptor is voornamelijk aanwezig in het immuunsysteem en wordt CB2-receptor genoemd, de eerder ontdekte receptor wordt aangeduid met CB1-receptor.

In 1992, 28 jaar na de opheldering van de structuur van THC, ontdekte Mechoulam een klein vetzuur in de hersenen dat zich bindt aan de CB1-receptor en dat alle effecten van cannabis nabootst, het anandamide. Kort daarop werd een andere vetzuurachtige stof ontdekt, 2-arachidonoyl glycerol (2-AG). Deze stof werkt eveneens als een agonist op de CB1-receptor en is in veel grotere hoeveelheden en op veel meer plaatsen in de hersenen aanwezig dan anandamide. Anandamide en 2-AG worden beschouwd als de belangrijkste endogene cannabinoïden (Di Marzo, 2008). Inmiddels zijn veel meer stoffen ontdekt waarvan vermoed wordt dat ze als endocannabinoïden werken.

4.1 Het endogene cannabinoïdsysteem⁹

Het totale endogene cannabinoïdsysteem bestaat uit de cannabinoïdreceptoren, de endogene liganden die deze receptoren activeren en de mechanismen, waaronder diverse enzymen, die zorgen voor de synthese en voor de inactivatie van deze stoffen. De cannabinoïdreceptoren beschikken zelf niet over ionkanalen, maar zijn gekoppeld aan gespecialiseerde eiwitten de G-eiwitten. Wanneer een specifieke stof bindt aan zo'n G-eiwit-gekoppelde receptor (G-proteïne gebonden receptor) wordt een groot aantal biochemische reacties in de cel in gang gezet, wat resulteert in veranderingen in ionkanalen elders in de celmembraan.

In tegenstelling tot conventionele neurotransmitters zijn endocannabinoïden geen wateroplosbare stoffen, maar vetten. Ze worden ook niet opgeslagen in blaasjes maar zeer snel aangemaakt uit onderdelen van de postsynaptische celmembraan. In feite vindt dat proces, aanmaak van endocannabinoïden, verplaatsing naar de receptor, activatie van de receptor, verandering van de potentiaal van de celmembraan en afbraak van het

⁹ Zie voor een verdere uitleg van het endogene cannabinoïdsysteem Appendix A1.

endocannabinoïde, continue plaats. Er is sprake van een natuurlijke “tonus” van het systeem (Howlett e.a., 2011). Wanneer de calciumconcentratie in de (postsynaptische) zenuwcel stijgt of wanneer bepaalde receptoren worden geactiveerd door neurotransmitters, worden meer endocannabinoïden aangemaakt en vrijgegeven. Het feit dat endocannabinoïden vetoplosbaar zijn voorkomt dat ze zich over grote afstanden in de wateroplosbare extracellulaire matrix van de hersenen verplaatsen. Daarom zijn ze bij uitstek geschikt om fysiologische processen lokaal en op kleine schaal uit te voeren. Snelle opname- en afbraakmechanismen zorgen ervoor dat ze hun werking slechts gedurende korte tijd in een beperkt gebied uitvoeren. Endocannabinoïden op de zenuwuiteinden van excitatoire (stimulerende) neuronen zijn in de kleine hersenen betrokken bij de coördinatie van motoriek en de integratie van sensorische impulsen. De betrokkenheid van het endocannabinoïde systeem bij deze processen verklaart de stoornissen in motoriek en veranderingen in zintuiglijke waarneming die men ziet bij personen die onder invloed zijn van cannabis.

De cannabinoïdreceptoren blijken bijna overal in de hersenen aanwezig te zijn en zijn bij bijna alle fysiologische processen betrokken te zijn. De CB1-receptor is dan ook de meest voorkomende G-proteïne gebonden receptor in de hersenen. De receptor is in hoge concentraties aanwezig in de hersenschors, de hippocampus, de hypothalamus, de kleine hersenen, de basale ganglia, de hersenstam, het ruggenmerg en de amygdala. Dit verklaart de zeer uiteenlopende effecten van cannabis. De psychoactieve effecten worden veroorzaakt door interactie van THC met CB1-receptoren in de hersenschors. Het optreden van stoornissen in het geheugen bij cannabisgebruik heeft te maken met een interactie met receptoren in de hippocampus, een hersenstructuur die van belang is voor het proces van opslag van informatie. In de hersenstam en het ruggenmerg is het betrokken bij de vermindering van pijn. In de hersenstam beïnvloedt het ook de braakreflex, in de hypothalamus de eetlust en de invloed op emoties komt tot stand via de amygdala.

Het onderzoek naar de link tussen het endogene cannabinoïdsysteem en fysiologische- en gedragseffecten is in volle gang. Endogene cannabinoïden lijken belangrijk voor hun rol bij het uitdoven van herinneringen aan negatieve gevoelens en pijn. Het gaat om “herinneringen” aan gebeurtenissen die zich in het verleden hebben afgespeeld. Men heeft ontdekt dat bij een aantal psychische aandoeningen waarbij negatieve herinneringen een rol spelen, zoals dat het geval is bij het post-traumatische stress-syndroom, fobieën en bepaalde vormen van chronische pijn, soms sprake is van een verminderde productie of release van endogene cannabinoïden of van een abnormaal lage concentratie van endogene cannabinoïdreceptoren. De hypothese is dat verstoringen van het endogene cannabinoïdsysteem een belangrijke rol spelen bij de pathofysiologie van een aantal psychiatrische aandoeningen (Leweke e.a., 2007; Bossong, 2012; voor review: Pertwee, 2005b).

4.2 Werking van Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC)

Hoewel er in cannabis meer dan 80 cannabinoïden worden aangetroffen, is Δ^9 -THC verantwoordelijk voor de farmacologische werking van cannabis, met inbegrip van de psychoactieve effecten. Ook andere bestanddelen van de cannabisplant dragen in meer of mindere mate bij aan sommige effecten, vooral CBD.

Δ^9 -THC is een cannabinoïdreceptoragonist¹⁰, het heeft dezelfde affiniteit voor zowel de CB1 als de CB2-receptor. Het endocannabinoïde anandamide is ook een agonist van CB-receptoren, met een marginale voorkeur voor de CB1-receptor. De efficiëntie van THC en anandamide is evenwel minder op de CB2- dan op de CB1-receptoren.

Tabel 4.1 Werking van de fytocannabinoïden Δ^9 -THC, CBD, en CBN en de endocannabinoïden anandamide en 2-AG op verschillende receptoren van het endocannabinoïdsysteem.

Stof	CB1-receptor	Effect op CB2-receptor	VR1-receptor
Δ^9-THC	partieel agonist	agonist	geen effect
CBD	partieel antagonist	agonist	agonist
CBN	partieel antagonist	agonist	geen effect
anandamide	agonist	agonist	agonist
2-AG	geen effect	sterke agonist	agonist

Als (partiële) agonist van de CB1- en CB2-receptor worden de meeste centrale effecten van Δ^9 -THC veroorzaakt door een verminderde afgifte van verschillende neurotransmitters in de hersenen door activatie van de presynaptische CB1-receptor.

Effecten van cannabis ontstaan hoofdzakelijk door binding van cannabinoïden (met name THC en de actieve metaboliet 11-hydroxytetrahydrocannabinol (11-OH-THC)) aan cannabinoïdreceptoren in het lichaam. Door activatie van deze receptoren worden verschillende neurotransmitters en neuromodulators beïnvloed, zoals acetylcholine, dopamine, gamma-aminoboterzuur (GABA), glutamaat, histamine, serotonine, noradrenaline, opioïden en prostaglandines (Grotenhermen, 2004).

Behalve door middel van het activeren van de cannabinoïdreceptoren, en dus door het imiteren van de effecten van endogene cannabinoïden, zijn er enkele andere mechanismen die een bijdrage leveren aan de effecten van THC. Dit zijn binding aan vanilloïdreceptoren, beïnvloeding van de concentraties van endocannabinoïden, antioxidatieve eigenschappen en beïnvloeding van het metabolisme van andere stoffen (Grotenhermen, 2003). In de hersenen, waar de concentratie aan CB1-receptoren het hoogst is, is het effect van toediening van THC of cannabis te zien met behulp van beeldvormende technieken. Een toegenomen regionale bloeddoorvoer in een bepaald hersengebied wordt gezien als een toename in activiteit van het betreffende gebied. Zo'n toename in activiteit na blootstelling aan THC wordt met name gezien in de frontale, limbische, paralimbische en cerebellaire hersengebieden (Quickfall and Crockford, 2006). Dergelijke functionele veranderingen correleren vaak met subjectieve ervaringen van de gebruiker (Gonzalez, 2007). De meest genoemde subjectieve verandering is een gevoel van ontspanning (Green et al, 2003), maar andere veel voorkomende positieve ervaringen zijn blijdschap, versterkte sensorische waarneming, diepe gedachten en plezier. De meest genoemde redenen voor gebruik van cannabis door gezonde deelnemers in een observationele studie waren ontspanning en als sociale activiteit (Green e.a., 2004).

Veel onderzoek naar de werking van Δ^9 -THC is verricht in klinische studies naar mogelijk therapeutische effecten van Δ^9 -THC. In dergelijk onderzoek wordt de Δ^9 -THC meestal oraal

¹⁰ In Appendix A2 wordt een korte uitleg gegeven over agonisten, antagonist en inverse agonisten in relatie tot het endocannabinoïde systeem.

toegediend. De vraag rijst in hoeverre de effecten van oraal toegediende Δ^9 -THC vergelijkbaar zijn met de effecten van Δ^9 -THC die het lichaam binnenkomt via gerookte cannabis. Sommige klinische studies vinden kleine of helemaal geen verschillen tussen oraal ingenomen THC en de gerookte cannabis (Hart e.a., 2002, Wachtel e.a., 2002). Op één van die onderzoeken kwam felle kritiek van andere onderzoekers. Het betrof een onderzoek volgens een dubbelblind, crossover design met vijf experimentele condities: een lage en een hoge dosis THC, een lage en een hoge dosis cannabis en een placebo (Wachtel e.a., 2002). De critici stellen dat de cannabis die werd gebruikt voor de rookexperimenten in deze studie cannabis van een inferieure kwaliteit zou zijn (verkregen van het NIDA, oud, andere stoffen dan THC zouden er nauwelijks nog in voorkomen). Volgens hen verschillen de effecten die worden gevonden na het roken van cannabis of het consumeren van cannabisextract wel degelijk van elkaar. Het effect hangt af van de samenstelling van de cannabis, waaronder de samenstelling van de cannabinoïden en mogelijk ook andere stoffen (Russo en McPartland, 2001). Dit verklaart ook de grote verschillen in subjectieve effecten die recreatief cannabisgebruikers zeggen te ervaren na het roken van medicinale cannabis in vergelijking met de door hen normaal gebruikte cannabis. Die verschillen worden dus niet veroorzaakt door andere hoeveelheden Δ^9 -THC die men binnenkrijgt maar door de vele andere stoffen die aanwezig zijn in (verse) cannabis (Russo, 2011).

4.2.1 *Kinetiek en metabolisme van THC.*

Cannabinoïden zoals Δ^9 -THC en CBD lossen goed op in vet maar niet in water. Wanneer men cannabis “eet”, bijvoorbeeld in de vorm van spacecake of bij orale toediening, duurt het relatief lang voordat men een effect ervaart. Door roken worden cannabinoïden wel snel in het bloed opgenomen. Enkele seconden na het inhaleren van een joint met cannabis is het effect van de THC al voelbaar (Huestis e.a., 1992; Mensinga e.a., 2006). In de plant komt Δ^9 -THC voor in de vorm van cannabiszuren, deze Δ^9 -THC -zuren zijn niet (psycho-)actief. Om Δ^9 -THC en CBD uit cannabis vrij te maken, moet deze eerst verhit worden. Door het roken gebeurt dat, maar ook door het bereiden met etenswaren, of door er thee van te zetten. Bij roken wordt 10 tot 25% van de Δ^9 -THC in het lichaam opgenomen (“biologische beschikbaarheid”), bij eten is dat slechts 6%. Het percentage na eten is kleiner omdat een groot deel van de Δ^9 -THC al direct in de lever wordt afgebroken (“first pass metabolisme”) voordat het de hersenen kan bereiken. De minimale dosis Δ^9 -THC die nodig is om iemand zich high te laten voelen is ongeveer 10 milligram, waarvan dus slechts een klein deel werkelijk in het bloed wordt opgenomen en uiteindelijk de hersenen bereikt.

Om effecten van THC in verschillende typen experimenten enigszins met elkaar te kunnen vergelijken stelde Grotenhermen een tabel op waarin verschillende orale doseringen met elkaar worden vergeleken (Grotenhermen, 2002). Een weergave van deze tabel is te vinden in tabel 4.2. Volgens deze tabel zou de maximale plasmaconcentratie THC ($C_{\max}$) in een zware cannabisroker ongeveer 15-30 ng/ml zijn. In hun laboratoriumonderzoek naar de relatie tussen externe blootstelling (hoeveelheid THC in een joint) en de interne blootstelling (plasmaconcentraties) vonden Mensinga en collega’s hogere maximale plasmaconcentraties (zie tabel 4.2) (Mensinga e.a., 2006).

Bij het roken van cannabis is sprake van een dosis-gerelateerde toename van de serumconcentratie van THC. Hogere THC-gehalten (zie tabel 4.2) leiden dus tot een hogere inwendige blootstelling. Hogere THC-gehalten leiden ook tot een dosis-gerelateerde toename

van lichamelijke effecten, zoals verhoging van de hartslagfrequentie, verlaging van de bloeddruk en psychomotorische effecten, zoals trager reageren, verminderen van de concentratie, het maken van meer fouten bij testen, het slechter functioneren van de spiercoördinatie en meer slaperigheid (Mensinga e.a., 2006).

Tabel 4.2 Relaties tussen externe blootstelling en maximale plasmaconcentraties THC. Bron: 1-6 Grotenhermen, 2007; 7-9 Mensinga e.a., 2006. bw = lichaamsgewicht.

	Toedingswijze	Dosering	Orde van grootte	$C_{\max}$ in plasma of medium
1	Oraal	0,1-0,2 mg/kg bw	Placebo drempel, drempel psychotrope effecten	3-5 ng/ml
2	Oraal	1-2 mg/kg bw	Zware cannabisrooker	15-30 ng/ml
3	Oraal	10-20 mg/kg	Gemiddelde dosering in dierstudies	100 – 150 ng/ml
4	Oraal	100 – 200 mg/kg	Hoge dosering in dierstudies	500 – 1000 ng/ml
5	-	-	Gemiddelde dosering in <i>in-vitro</i> celonderzoek	1 µg/ml
6	-	-	Hoge dosering in <i>in-vitro</i> celonderzoek	10 µg/ml
7	Roken	Joint 9,8% THC	Gemiddeld sterke wiet	124,7 µg/L (=ng/ml)
8	Roken	Joint 16,4% THC	Sterke wiet	195,5 µg/L (=ng/ml)
9	Roken	Joint 23,1 % THC	Zeer sterke wiet	213,5 µg/L (=ng/ml)

Onderzoek toont aan dat ervaren cannabisgebruikers de hoeveelheid THC die zij binnenkrijgen kunnen beïnvloeden (Huestis, 2007; Mensinga e.a., 2006). In een al wat oudere studie werden bij het roken van cannabis door zware cannabisgebruikers hogere maximale plasmaconcentraties ($C_{\max}$) gemeten na het roken van een joint dan bij minder ervaren gebruikers (Ohlsson e.a., 1980). De biologische beschikbaarheid bij de zware gebruikers was gemiddeld 27% en voor de gematigde rokers 14%. De auteurs van deze studie concludeerden dat zware gebruikers streven naar hogere THC-plasmaconcentraties. Er zijn geen artikelen gevonden waarin is onderzocht of er verschillen zijn in farmacokinetiek tussen joints waarin wiet is verwerkt of joints waarin hasj is gebruikt.

Andere onderzoeken laten zien dat cannabisgebruikers hun rookgedrag aanpassen aan de sterkte van de joint (Heishman e.a., 1989; Cooper en Haney, 2009b). In de studie van Cooper en Haney rookten de gebruikers weliswaar minder van de sterkere joint, maar het netto resultaat was toch een hogere THC-plasmaconcentratie. De subjectieve effecten die werden gemeten waren dosis- en tijdsafhankelijk, zoals ook al in eerdere studies was aangetoond (Wachtel e.a., 2002; Heishman e.a., 1990).

Door verschillen tussen individuen in de snelheid waarmee THC in het lichaam wordt omgezet en door verschillen in de gevoeligheid voor de effecten van THC kan de minimale effectieve dosis van persoon tot persoon sterk uiteenlopen (Grotenhermen, 2003; Mensinga e.a., 2006).

De verwerking van THC in het lichaam verloopt op een zeer complexe wijze. De bloedspiegel bereikt na het roken sneller ($t_{\max}$) en een hogere piek (= maximale concentratie, $C_{\max}$) dan na het eten van cannabis. De piekplasmaconcentratie wordt 3-10 minuten na het begin van de eerste trek bereikt (Huestis e.a., 1992; Hollister e.a., 1981; Lindgren e.a., 1981;

Perez-Reyes e.a., 1982). Een groot deel van de THC wordt opgeslagen in lichaamsvet en komt daaruit slechts langzaam vrij (Brenneisen, 2002). Een week na het roken van cannabis is nog maar 60 tot 70% van de THC uit het lichaam verdwenen. Het duurt in totaal zo'n vier tot zes weken voor de THC helemaal uit het lichaam weg is. De psychoactieve werking van cannabis is echter al na enkele uren voorbij. THC of één van haar afbraakproducten (metabolieten) kan nog enkele dagen nadat iemand gebruikt heeft in de urine worden aangetoond. Bij zware, chronische gebruikers zijn echter tot enkele weken na het laatste gebruik nog sporen van THC of haar metabolieten in de urine aantoonbaar. 11-OH- Δ^9 -tetrahydrocannabinol (11-OH-THC) is de belangrijkste psychotrope metaboliet van Δ^9 -THC met een vergelijkbaar spectrum van werkingen en een vergelijkbaar kinetische profiel als Δ^9 -THC zelf. 11-nor-9-carboxy-THC (THC-COOH) is de belangrijkste niet-psychotrope metaboliet van Δ^9 -THC. Uiteindelijk wordt THC in het lichaam omgezet in zo'n dertig metabolieten, die langzaam via urine en feces (ontlasting) het lichaam verlaten (Brenneisen, 2002; Grotenhermen, 2003).

4.2 Werking van cannabidiol (CBD)

Er wordt veel onderzoek gedaan naar het ontwikkelen van nieuwe synthetische cannabinoïden, maar ook het onderzoek naar de farmacologische eigenschappen van fyto-cannabinoïden die in tegenstelling tot THC geen, of zo weinig mogelijk, psychotrope effecten hebben staat volop in de belangstelling. Het gaat dan om stoffen zoals cannabidiol (CBD), cannabigerol (CBG), cannabichromeen (CBC), Δ^9 -tetrahydrocannabivarin (Δ^9 -THCV), cannabidivarin (CBDV) en de zuren Δ^9 -tetrahydrocannabinolzuur (THCA) en cannabidiolzuur (CBDA). Deze stoffen hebben verschillende farmacologische effecten die maar voor een klein deel veroorzaakt worden door inwerking op het endogene cannabinoïdsysteem. De meest onderzochte stof binnen deze groep is CBD. In tegenstelling tot THC veroorzaakt cannabidiol (CBD) geen psychotrope effecten. Vermoedelijk antageert¹¹ het sommige van de effecten van THC (Pertwee, 2008).

CBD werd voor het eerst geïsoleerd door Adams e.a., in 1940 (Adams e.a., 1940), De structuur werd 23 jaar later opgehelderd (Mechoulam en Shvo, 1963). Sindsdien is een groot aantal artikelen gepubliceerd over de chemie, biochemie, farmacologie en de klinische effecten van CBD. Rond de milleniumwisseling waren de belangrijkste onderzoeksthema's de mogelijke therapeutische toepassing van CBD als anti-epilepticum, sedativum, anxiolyticum en antipsychoticum (Cunha e.a., 1980; Zuardi e.a., 2006). In het afgelopen decennium was er een opmerkelijke toename te zien van wetenschappelijke artikelen met betrekking tot de mogelijke toepassing van CBD in verband met ontstekingsremmende en neuroprotectieve effecten. Van CBD wordt gedacht dat het anxiolytische (Zuardi & Karniol, 1983; Musty e.a., 1984[boek]; Zuardi e.a., 1993), antipsychotische (Zuardi e.a., 1982; Zuardi et al, 1995), antiemetische (Parker e.a., 2011), anti-carcinogene en onstekingsremmende (Booz, 2011) eigenschappen heeft.

Cannabidiol (CBD) is een fyto-cannabinoïde dat met name voorkomt in cannabis die voor de vezelproductie wordt gebruikt. In industriële hennep komt cannabidiol in hogere concentraties voor dan THC. De Europese verordening op industriële hennep en de normen voor hennep in voeding houden alleen rekening met het gehalte aan THC. De gehalten aan

¹¹ Antagoneren is het elkaar opheffen. In de farmacologie wordt hiermee bedoeld dat een stof de werking van een andere stof tegengaat.

cannabidiol (CBD) worden daarbij genegeerd. Volgens de Europese norm mogen hennepplanten die voor industriële toepassingen worden verbouwd maximaal 0.2% THC bevatten. De Europees erkende industriële hennepvariëteiten hebben een CBD/THC verhouding van > 1 . Volgens Höppner en Menge-Hartmann kan de CBD/THC verhouding gebruikt worden als opdeling tussen recreatieve en industriële hennep (Höppner en Menge-Hartmann, 1996).

Het is nog niet exact bekend via welke mechanismen CBD haar werking uitoefent maar wel is duidelijk dat de farmacologische eigenschappen van CBD op zeer verschillende manieren tot stand komen. Het werkingsmechanisme van CBD is zo divers dat het door De Petrocellis en Di Marzo in een uitgebreid review over niet CB-receptorgebonden werkingsmechanismen van cannabinoïden het meest promiscue fytocannabinoïde wordt genoemd (De Petrocellis en Di Marzo, 2010).

Ondanks de lage affiniteit van CBD voor CB1 en CB2-receptoren, is CBD in staat om al in lage concentraties de werking van CB1/CB2-receptor agonisten waaronder THC tegen te werken. CBD werkt als antagonist op de CB1-receptor en als inverse agonist¹² op de CB2-receptor (Showalter e.a., 1996; Bisogno e.a., 2001; Thomas e.a., 2007). Maar ook door de afbraak van het endogene cannabinoïde anandamide te remmen kan CBD de CB1 en CB2-receptor endocannabinoïde-gemedieerde effecten versterken (Ligresti e.a., 2006). Ook werkt CBD als antagonist op enkele recent ontdekte overige cannabinoïd receptoren: de GPR55, de vanilloïd type 1 (TRPV1) receptor, de vanilloïd type 2 (TRPV2) receptor en van een receptor die de abnormale-CBD-receptor wordt genoemd (voor review: De Petrocellis en Di Marzo, 2012).

CBD blijkt een agonist te zijn van de 5-HT_{1A} serotoninereceptor (Bisogno e.a., 2001; Russo e.a., 2005). Enkele geneesmiddelen die gebruikt worden bij de behandeling van angststoornissen en depressie grijpen in op deze receptor en mogelijk verklaart dit een deel van de antipsychotische en anxiolytische effecten van CBD (Campos & Guimarães, 2008). Een andere eigenschap van CBD is dat het de intracellulaire calciumconcentratie [Ca²⁺] beïnvloedt. Het in stand houden daarvan is van vitaal belang voor het overleven van een cel. In *in vitro*¹³ onderzoek is aangetoond dat CBD dit doet door in te grijpen op de mitochondriële opname en afgifte van calcium binnen de zenuwcel (Drysdale e.a., 2006) en door beïnvloeding van calciumkanalen in de celmembraan (Ryan e.a., 2009). Op deze manier beschermt het mogelijk zenuwcellen in bijvoorbeeld de hippocampus tegen toxische effecten van THC (Demirakca e.a., 2011). Een te hoge intracellulaire Ca²⁺ concentratie leidt tot neurotoxiciteit en CBD zou hier dus, door verhoging van de intracellulaire Ca²⁺-concentratie tegen te gaan, degeneratie van zenuwcellen voorkomen.

Eenzijds kan CBD de intracellulaire Ca²⁺ concentratie verhogen, maar onder pathologische omstandigheden zoals bij een verhoogde prikkeling van delen van het zenuwstelsel is de stof in staat de intracellulaire Ca²⁺ concentratie juist te verlagen (Ryan e.a., 2009). Hoewel CBD een sterke antioxidant is, leidt de door CBD geïnduceerde toename van intracellulair Ca²⁺ in tumorcellen tot het ontstaan van reactieve zuurstofspecies (ROS) en vervolgens tot celdood van de betreffende tumorcel (Ligresti e.a., 2006; Massi e.a., 2006). Via dit mechanisme zou

¹² Zie voor een uitleg van CB1-agonisten en inverse antagonisten bijlage B.

¹³ *In vitro*, methode van onderzoek buiten het levende organisme, bijvoorbeeld in geïsoleerde cellen in een reageerbuis of in een celkweek.

CBD ook de groei van darmkankercellen in muizen tegengaan (Kogan en Mechoulam, 2007). Het is opmerkelijk dat CBD deze effecten alleen teweegbrengt in tumorcellen, en niet in gezonde cellen.

4.2.1 *Kinetiek en metabolisme van CBD.*

Er is wel onderzoek gedaan naar de kinetiek en het metabolisme van CBD, maar veel minder dan voor THC. Bovendien is veel van het onderzoek naar de kinetiek en metabolisme van CBD gedaan na orale opname, wat wel relevant is voor medicinale toepassingen, maar veel minder voor het bestuderen van de effecten van recreatief gebruik.

De biologische beschikbaarheid van CBD na roken is vergelijkbaar met die van THC (Agurell e.a., 1986). In een klinische studie waarin de biologische beschikbaarheid na het roken van cannabis met THC en CBD door vijf vrijwilligers werd bepaald vond men een beschikbaarheid van gemiddeld 31% (range 11 – 45%), en een halfwaardetijd van gemiddeld 31 uur (range 27 – 35 uur) (Agurell e.a., 1986). Ook voor CBD geldt dat wat betreft de biologische beschikbaarheid en de C_{max} sprake is van een grote interindividuele variatie. In een studie met ratten is aangetoond dat CBD mogelijk iets sneller in de hersenen doordringt dan THC (Alozie e.a., 1980). Uit experimenten met rookmachines en verhitting met behulp van vaporizers uitgevoerd door medewerkers van de Universiteit Leiden blijkt dat CBD even gemakkelijk als THC met de rook meegaat. In tegenstelling van wat soms beweerd wordt verbrandt CBD niet, maar verdampt het en kan op die manier gemakkelijk, minstens even gemakkelijk als THC, door de longen worden opgenomen (Hazekamp, personal communication).

Ook de afbraak van CBD in het lichaam komt sterk overeen met die van THC. Een deel van de opgenomen CBD wordt onveranderd in de urine uitgescheiden, maar het merendeel in de vorm van de belangrijkste metabolieten van CBD, CBD-OH en CBD-COOH, en de conjugaten daarvan. Bij orale opname vindt, net als bij THC, een sterk “first pass metabolisme” van CBD in de lever plaats. In tegenstelling tot THC wordt een relatief groot deel van CBD onveranderd met de feces uitgescheiden (Wall en Perez-Reyes, 1981). Binnen 24 uur is bijna alle CBD uit het lichaam verdwenen (Deiana e.a., 2012).

4.2.2 *Interacties tussen cannabidiol en tetrahydrocannabinol*

CBD beïnvloedt de effecten van THC, maar de manier waarop het dat doet is complex. De beïnvloeding speelt zich zowel op farmacokinetisch als op farmacodynamisch vlak af, met andere woorden CBD kan zowel de opname, verdeling over het lichaam en de afbraak van THC, als de werking ervan op receptorniveau beïnvloeden (Zuardi e.a., 2012). In enkele *in vitro* experimenten is aangetoond dat CBD de omzetting van verschillende lichaamsvreemde stoffen, zoals geneesmiddelen, in de lever remt (Paton en Pertwee, 1972), maar het is niet duidelijk of gelijktijdige (orale!) toediening van CBD en THC ook invloed heeft op de omzetting van THC in de mens (Hunt e.a., 1981; Nadulski e.a., 2005). Het is mogelijk dat CBD de afbraak van THC remt, waardoor THC langer op de plaats van werking aanwezig is (Bornheim en Grillo, 1998; Jaeger e.a., 1996; Watanabe e.a., 1987; Yamamoto e.a., 1995). Wanneer muizen een hoge dosering CBD krijgen toegediend en een veel lagere dosering THC resulteert dat in veranderingen in het metabolisme van THC, wat een lichte verhoging

van de THC-plasmaconcentratie tot gevolg heeft, terwijl de concentratie THC in de hersenen verdrievoudigt (Bornheim e.a., 1995). Voorbehandeling met CBD (CBD; 50 mg/kg i.p.) verhoogde de hoeveelheid THC in diverse hersengebieden in muizen na toediening van gelabeld THC (H^3 - Δ^9 -THC; 1.0 mg/kg i.v.) (Jones en Pertwee, 1972)

In enkele humane studies werd geen effect van CBD op de plasmaspiegels van THC gevonden (Agurell e.a., 1981 (roken); Hunt e.a., 1981 (THC i.v., CBD oraal 1500 mg)). Nadulski en collega's vinden een klein effect na orale inname van THC en CBD en verklaren dat doordat CBD een effect heeft op de leverenzymen die THC afbreken, na orale toediening is er een sterk "first pass metabolisme", maar het effect is erg klein (Nadulski e.a., 2005). Het remmende effect van CBD op de afbraak van THC lijkt teniet gedaan te kunnen worden door herhaalde toediening van THC, of door toediening van andere CB1-receptoragonisten (Bornheim e.a., 1994; Watanabe e.a., 1986; Costa e.a., 1996).

In een aantal dierexperimentele studies werd gevonden dat vooraf toedienen van CBD (24 uur voor toediening van THC) de effecten van THC potentieert (Klein e.a., 2011; Zuardi e.a., 1984; Zuardi e.a., 1981). Deze effecten lijken tot stand te komen door een farmacokinetisch effect van CBD op THC (Klein e.a., 2011; Zuardi e.a., 2012). Aangenomen wordt echter dat er wel degelijk sprake is van een antagonistische werking van CBD op (een deel van) de effecten die door THC worden geïnduceerd. Voorwaarde voor zo'n antagonistisch effect lijkt te zijn dat CBD en THC gelijktijdig worden toegediend. Karniol en medewerkers onderzochten al in 1974 bij gezonde vrijwilligers welke invloed CBD heeft op de door THC geïnduceerde effecten. Doseringen van 15, 30 of 60 mg CBD veroorzaakten geen subjectieve (angst) of objectieve (bloeddruk, hartslag) effecten. Wel konden met deze doseringen CBD de effecten van 30 mg THC worden tegengegaan (Karniol e.a., 1974). Toedienen van 40 mg CBD (oraal) aan vrijwilligers voorafgaand aan het toedienen van een hoeveelheid THC (20 mg oraal) resulteerde echter slechts in een lichte versterking en langere duur van de subjectieve effecten van THC (Hollister en Gillespie, 1975).

In een onderzoek van Zuardi en collega's werden door THC (0,5 mg/kg lichaamsgewicht) geïnduceerde depressieve en angstgevoelens onderdrukt wanneer gelijktijdig met de THC (0,5 mg/kg lichaamsgewicht) CBD (1,0 mg/kg lichaamsgewicht) werd toegediend (Zuardi e.a., 1982). Hoewel wel ook een aantal andere effecten van THC werden geblokkeerd was volgens de auteurs geen sprake van beïnvloeding van alle effecten die door THC waren geïnduceerd (Zuardi e.a., 1982)¹⁴. Verder farmacologisch onderzoek, met name in proefdieren, heeft aangetoond dat CBD onder sommige omstandigheden, bijvoorbeeld geïnitieerd door THC, een antagonistisch effect heeft. De door THC geïnitieerde activatie van de CB1-receptor worden geantagoneerd. Belangrijk daarvoor is dat CBD gelijktijdig met THC wordt toegediend. Dat bleek ook uit een experiment waarbij 15 vrijwilligers CBD (150 µg/kg lichaamsgewicht) en THC (25 µg/kg lichaamsgewicht) gelijktijdig kregen toegediend. Gelijktijdige toediening van CBD en THC via inhalatie voorkwam subjectieve effecten zoals angst zoals die wel werden waargenomen wanneer THC samen met een placebo werd toegediend. Werde de CBD dertig minuten voorafgaand aan de THC toediening gegeven, dan waren de effecten gelijk aan die wanneer alleen THC was gegeven, met andere woorden gelijktijdige toediening van CBD en THC blijkt essentieel om de effecten van THC tegen te gaan (Dalton e.a., 1976). Verder is het opvallend dat in al deze experimenten in verhouding

¹⁴ Op de beïnvloeding van psychische effecten door CBD wordt dieper ingegaan in hoofdstuk 6.

tot de gebruikte dosering THC hoge doseringen CBD zijn gegeven. In de meeste gevallen was de hoeveelheid CBD die werd gegeven één tot enkele malen groter dan de hoeveelheid THC.

CBD is dus zelf geen psychoactieve stof, maar beïnvloedt wel een aantal psychische effecten. Deze effecten verschillen van die van THC (Perez-Reyes e.a., 1973; Zuardi e.a., 1982). Ondanks een lage affiniteit voor de cannabinoïdreceptoren CB1 en CB2, gaat CBD in zeer lage doseringen (1 μ M of lager in vitro) een interactie aan met deze receptoren. Het is niet zeker of CBD dan functioneert als competitieve antagonist¹⁵ van de CB1-receptor. In lage doseringen werkt CBD als inverse agonist. Ook kan CBD effecten van THC tegengaan via niet CB1/CB1-receptormechanismen, zoals bijvoorbeeld via het eiwit GPR55, dat wordt gezien als één van de overige cannabinoïdreceptoren. THC activeert deze receptor terwijl CBD deze daarentegen juist blokkeert (Pertwee, 2008).

Het tijdsinterval tussen de inname van CBD en THC, en de verhouding CBD/THC, spelen een cruciale rol bij de interactie van deze twee cannabinoïden. CBD kan de effectiviteit van THC verhogen middels een farmacokinetische interactie wanneer CBD wordt toegediend vóór THC, wanneer beide cannabinoïden gelijktijdig worden ingenomen kan een farmacodynamische interactie optreden waarbij CBD de effecten van THC antagoneert. Dit laatste met name bij een hoge CBD/THC-ratio (Zuardi e.a., 2012). De antagonistische werking van CBD op effecten van THC berusten waarschijnlijk op het farmacokinetisch effect: CBD gaat de afbraak van THC tegen. Dit speelt vermoedelijk een belangrijke rol wanneer THC en CBD oraal worden toegediend, maar speelt vermoedelijk veel minder bij inhalatie.

Samenvattend zijn dus zowel de dosering, de verhouding CBD/THC en de timing van belang voor uiteindelijke effecten. Bij een lage CBD/THC-ratio is de kans groot dat de effecten van THC eerder versterkt dan afgezwakt worden, althans in proefdieren. Volgens een wat oudere review van dierexperimenteel onderzoek overheersen bij een CBD/THC concentratieratio van 8 antagonistische effecten, en versterkt CBD effecten van THC bij een lagere ratio van 1.8 (Zuardi & Karniol., 1984). In de mens zijn antagonistische effecten van CBD beschreven bij een CBD/THC-ratio van 1:1 en 2:1 (oraal) of 4:1 (roken), maar de resultaten zijn niet consistent (Karschner e.a., 2011; Stott e.a., 2008). Wel zijn de in de meeste cannabisvarianten voorkomende verhoudingen van CBD:THC kleiner dan de hier genoemde waarden, en dit geldt ook voor de absolute dosis CBD in een joint. Vergelijk bijvoorbeeld blootstelling via een joint van hasj met een sterkte van 6% CBD met die van een niet ongebruikelijke orale blootstelling van 600 mg. Via de joint wordt de gebruiker in totaal “slechts” blootgesteld aan 12 mg CBD, in de experimentele situatie aan 600 mg CBD. Uiteraard dient hierbij een verschil in biologische beschikbaarheid verdisconteerd te worden. Ook kan toediening van CBD, voorafgaand aan die van THC, de effecten van THC juist versterken, door te interfereren met de afbraak van THC. Dit effect kan vermoedelijk worden overkomen door een zeer hoge CBD/THC-ratio (Zuardi e.a., 2012; Bhattacharyya, 2010; Klein e.a., 2011). Deze factor lijkt in de praktijk overigens geen rol te spelen aangezien er na roken van cannabis geen verschillen in snelheid van opname van THC en CBD in het bloed zijn gevonden (Huestis, 2007; Grotenhermen, 2003).

¹⁵ Wat men met de termen competitieve antagonist en inverse agonist bedoelt wordt nader uitgelegd in bijlage B.

4.3 Psychische effecten¹⁶

De effecten van THC kunnen per hersenregio verschillen. Enerzijds omdat niet overal evenveel CB1-receptoren aanwezig zijn, maar ook kinetische factoren kunnen een rol spelen. In de mens is de dichtheid van CB1-receptoren groter in de hersenschors en amygdala dan in de kleine hersenen, terwijl dat bij ratten net andersom is. Dit zou kunnen verklaren waarom de effecten van CB1-agonisten zoals THC in de rat veel meer uitgesproken zijn dan in de mens (Herkenham e.a., 1990). Ook zijn er speciesverschillen gevonden in relatieve gevoeligheid voor agonisten tussen ratten en muizen voor de CB1-receptor op GABA-erge (remmende) en glutamaterge (exciterende) neuronen. Waarschijnlijk verklaart dit waarom in muizen een CB1-agonist een anxiolytisch effect heeft en dezelfde stof in ratten juist anxiogeen is (Haller e.a., 2007). Verschillen in CB1-receptordichtheid tussen hersengebieden, verminderde receptorgevoeligheid en nog veel andere factoren zorgen ervoor dat in sommige experimenten THC niet werkt als een agonist, maar juist als een antagonist van de CB1-receptor. Farmacodynamische tolerantie op receptorniveau maakt het geheel nog complexer (voor review: Pertwee, 2008). Men veronderstelt dat in sommige pathologische processen de afgifte van endocannabinoiden verstoord kan zijn (voor review: Pertwee, 2005c). Maar omdat het effect van THC niet in alle neuronale circuits gelijk is, zelfs niet eens de richting van het effect, kan toediening van THC soms een gunstig effect hebben, maar in geval van andere ziektebeelden juist contraproductief werken (DeVry e.a., 2004).

THC kan tolerantie veroorzaken, zeker bij herhaalde toediening, door vermindering van de CB1-receptordichtheid en door ontkoppeling van de CB1-receptor van de eiwitten die voor het effect zorgen. Uit dierexperimenteel onderzoek blijkt dat de tolerantie niet in ieder hersengebied even sterk is en ook niet overal op dezelfde wijze tot stand komt (Sim-Selley en Martin, 2002; Breivogel e.a., 1999). De verschillen in tolerantieontwikkeling tussen verschillende hersengebieden kan verklaren waarom tolerantie voor bepaalde effecten waaronder effecten op (korte termijn) geheugen, motoriek en pijnstilling snel kunnen optreden, terwijl dat voor andere effecten veel minder is (Pertwee, 2008; De Vry e.a., 2004).

CBD zelf heeft geen psychoactieve effecten, en een antagonistische werking op de CB1- en CB2-receptor wordt *in vitro* pas bij vrij hoge doseringen (micromolair in plaats van nanomolair concentraties zoals voor anandamide en THC) verkregen. Lange tijd is daarom gezocht naar farmacologische effecten van CBD buiten de CB-receptoren om. Inmiddels heeft men aan kunnen tonen dat CBD al in lage concentraties (nanomolair) de effecten van CB1-agonisten kan tegengaan (Thomas e.a., 2007). CBD heeft een sterke ontstekingsremmende werking. Deze komt vermoedelijk tot stand via een inverse agonistische werking op de CB2-receptor (Pertwee e.a., 2004b). Ook inwerking op de TRP ionkanalen speelt vermoedelijk een rol. TRP ionkanalen zijn eiwitachtige structuren die selectief doorlaatbaar zijn voor calcium en magnesium. Verschillende cannabinoïden kunnen deze ionkanalen op verschillende wijze beïnvloeden. CBD heeft grote affiniteit voor één van de receptoren die de TRP ionkanalen kunnen activeren, de TRP vanilloïd receptor (TRPV1) (De Petrocellis e.a., 2011). Stimulatie van vanilloïd receptoren veroorzaakt vaatverwijding en ontstekingsreacties. Bij concentraties die veel lager zijn dan waarbij het bindt aan de CB1 of CB2-receptor blijkt CBD een volle antagonist van de humane TRPV1-receptor. Met betrekking tot de anticonvulsieve, anxiolytische, antipsychotische, ant-emetische,

¹⁶ Op de beïnvloeding van psychische effecten door CBD wordt dieper ingegaan in hoofdstuk 6.

zenuwbeschermende, anticarcinogene en slaapbevorderende eigenschappen is het werkingsmechanisme van CBD echter nog lang niet opgehelderd (Pertwee, 2008; Pertwee e.a., 2004c; Pertwee e.a., 2005c).

In dierexperimenteel onderzoek is gevonden dat CBD de slaap kan beïnvloeden (Murillo-Rodríguez e.a., 2006); Yi e.a., 2008). Uit nadere analyse bleek dat het effect van CBD op slaap voornamelijk wordt veroorzaakt door de anxiolytische effecten van CBD (Hsiao e.a., 2012). Voor deze experimenten werd gebruik gemaakt van intracraniale toediening (0,5 en 1,0 µg).

In onderzoeken waarbij gezonde vrijwilligers CBD kregen toegediend was geen sprake van enige toename in psychotische symptomen, sedatieve effecten of negatieve symptomen; ook vertoonden de proefpersonen na toediening van CBD geen roesverschijnselen zoals dat bij cannabis of THC wel het geval is (Borgwardt e.a., 2008; Bhattacharyya e.a., 2009; Fusar-Poli e.a., 2009). In diverse artikelen zijn de antipsychotische eigenschappen van CBD in diermodellen beschreven. CBD veroorzaakt geen katalepsie, zelfs niet in doseringen van 480 mg/kg lichaamsgewicht (Zuardi, 2008; Varvel e.a., 2006; Pertwee, 1972). In studies waarin mogelijke anxiolytische en antidepressieve effecten van de CBD werden onderzocht werd ook de invloed van CBD op de motoriek gemeten. Antidepressiva activeren de serotonerge 5-HT_{1A} receptor (Savitz e.a., 2009) en ook van CBD is bekend dat het deze receptor kan activeren (Russo e.a., 2005). CBD heeft effecten die vergelijkbaar zijn met anxiolytica en antidepressiva volgens een “bell-shaped” dosis-respons curve, maar het heeft bij dezelfde doseringen geen invloed op de motoriek (Riedel e.a., 2009; Moreira en Guimarães, 2005; Zanelati e.a., 2010; Guimarães e.a., 1990).

Sommige van de effecten van cannabidiol op hersenfuncties en psychische symptomen zijn tegengesteld aan die van THC (Bhattacharyya e.a., 2010). Het gaat daarbij zowel om functionele als structurele parameters, zoals gemeten met behulp van functionele MRI.

Concluderend kan gesteld worden dat er relatief veel is gepubliceerd over de effecten van CBD, ook in relatie tot THC. De meeste studies zijn echter niet relevant om goed beargumenteerde uitspraken te kunnen doen over de effecten van CBD in cannabis zoals die wordt geconsumeerd door “recreatieve” cannabisgebruikers. De wijze van toediening in veel experimentele situaties van zowel THC als van CBD is vaak niet vergelijkbaar met de praktijk. De cannabisgebruiker rookt zijn cannabis bij voorkeur. Dit zorgt voor een veel snellere blootstelling en een veel eerder bereiken van het gewenste effect dan wanneer de stoffen oraal of via een mondspray worden toegediend. De methode die het best vergelijkbaar is met roken is blootstelling via een vaporizer (Fischedick e.a., 2010; Zuurman e.a., 2008), maar er is in deze literatuurstudie relatief weinig onderzoek aangetroffen waarbij cannabis, THC of CBD via een vaporizer werden toegediend. In veel van het onderzoek worden doseringen CBD gebruikt ten opzichte van de gebruikte hoeveelheid THC die niet relevant lijken voor de situatie bij cannabisgebruikers. Meestal gaat het om CBD/THC verhoudingen van 1 : 1 of hoger, terwijl in hasj (geïmporteerd) zoals blijkt uit Figuur 1.4 in bijna alle gevallen veel lagere verhoudingen worden aangetroffen. Het meeste klinische onderzoek richt zich op niet psychische effecten, zoals pijnstilling, eetlustbevordering, ontstekingsremming etc., terwijl psychische effecten juist belangrijk zijn voor de praktijk van het cannabisgebruik.

5 Toxicologie: schadelijke effecten van cannabis, THC en CBD

Matig gebruik van cannabis leidt niet tot ernstige gezondheidsschade. In de rankingstudie uit 2008 naar de schadelijkheid van drugs wordt de toxiciteit van cannabis veel lager ingeschat dan van alcohol (van Amsterdam e.a., 2008). Ook in de vergelijkbare Engelse rankingstudie uit 2007 wordt de toxiciteit van cannabis lager ingeschat dan van alcohol (Nutt e.a., 2007). De Nederlandse deskundigen schatten de schadelijkheid van cannabis lager in dan van tabak, terwijl die in de Engelse studie als (bijna) even groot wordt ingeschat. Schade door gebruik van cannabis neemt toe met toenemende hoeveelheid, frequentie van inname, en duur van de blootstelling, dus het aantal jaren dat gebruikt wordt (DeWit e.a., 2000; Taylor e.a., 2002). Ook de leeftijd waarop met cannabisgebruik wordt begonnen speelt een rol, hoe jonger de leeftijd waarop men begint, des te groter het risico op schadelijke effecten (Taylor e.a., 2002; Hall and Degenhardt, 2009).

Acute effecten

Na gebruik van cannabis volgt een toename van de hartslag. Deze wordt veroorzaakt door THC en is dosisafhankelijk. Het lichaam reageert hierop met een compensatie wat kan leiden tot hypotensie, een plotselinge verlaging van de hartslag. Door daling van de vasculaire weerstand en een toename van de bloedtoevoer naar de ledematen kan zich een orthostatische hypotensie ontwikkelen wat in onervaren gebruikers kan leiden tot duizeligheid. Tengevolge van het optreden van tolerantie kan zich een bradycardie ontwikkelen, dat betekent dat het hartritme langzaam of onregelmatig is. Patiënten met angina pectoris of ischemische cardiovasculaire aandoeningen lopen een groter risico (Grotenhermen, 2007; Sidney, 2002). In de literatuur wordt melding gemaakt van ventriculaire geleidingsstoornissen die kunnen leiden tot cardiomyopathie (Daccarrett e.a., 2007). Uit epidemiologisch onderzoek blijkt overigens niet dat er door gebruik van cannabis een hoger risico is op hart- en vaatziekten. Wel is het zo dat het risico op een myocardinfarct groter is direct na het roken van cannabis. De andere risicofactoren die hieraan bijdragen zijn mannelijk geslacht, roken en zwaarlijvigheid (Mittleman e.a., 2001).

Andere perifere effecten van cannabis zijn hyporeflexie, vernauwing van de pupil of miosis of juist een verwijding van de pupil, een versterkte doorbloeding van het oogbindvlies, bronchodilatatie, een droge mond, misselijkheid, braken, diarree, buikkrampen, beven, spierzwakte en urineretentie. Ernstige intoxicaties kunnen leiden tot depressie van het centrale zenuwstelsel en soms coma.

Chronische effecten

De grootste zorg in verband met eventuele chronische effecten van cannabis heeft niet zozeer betrekking op de cannabis zelf, maar de meest voorkomende toedieningsroute, inhaleren van de rook door middel van een sigaret (joint). Hierbij worden verbrandingsproducten geïnhaleerd die de slijmvliezen kunnen beschadigen. Voor een toxicologische risicobeoordeling is het daarom van belang onderscheid te maken tussen schade die veroorzaakt wordt door de actieve bestanddelen van de plant of door verbrandingsproducten in de cannabisrook en die dus voor rekening komen van de manier van inname.

De voorhanden zijnde epidemiologische gegevens zijn in dat opzicht onbevredigend en spreken elkaar nogal eens tegen. Dit wordt mede veroorzaakt doordat vaak niet veel bekend is over hoeveel cannabis men (heeft) gebruikt, hoe frequent men (heeft) gebruikt, hoe men de cannabis (heeft) gebruikt (diep inhaleren, aantal inhalaties etc.), of men een filter (heeft) gebruikt, en zo ja wat voor een, of de cannabis samen met tabak wordt ingenomen en het type cannabis (hasj of wiet, sterke of minder sterke cannabis). Maar ondanks al deze tekortkomingen is het duidelijk dat roken, of het nu van cannabis is, van tabak of van de combinatie van beide, een gezondheidsrisico met zich meebrengt.

Longen en ademhalingswegen

Bij zware gebruikers worden vaker chronische ontstekingen van de voorhoofdholte en de keel gezien (Hall, 1998). Gegeven het verhoogde risico op het ontwikkelen van een COPD (chronic obstructive pulmonary disease) bij tabaksrokers is het logisch om te veronderstellen dat er een vergelijkbaar of groter risico is bij rokers van cannabis. Inderdaad zijn er enkele onderzoeken waarbij er een relatie gevonden wordt tussen het regelmatig roken van cannabis en negatieve effecten op de luchtwegen. De studies waarin deze relatie wordt onderzocht kennen echter nogal wat beperkingen. In een studie waarbij oudere (ex)gebruikers (ouder dan 40 jaar) werden onderzocht vond men bij cannabisgebruikers die hun cannabis hadden gecombineerd met tabak een verhoogd risico op respiratoire symptomen en COPD, maar niet wanneer de cannabis zonder tabak werd gerookt (Tan e.a., 2009). Het risico was groter dan wanneer men alleen tabak had gerookt. Ouderen hebben een verhoogd risico op COPD ten opzichte van jongeren. Mede op grond van dit onderzoek kan daarom geconcludeerd worden dat het risico op respiratoire aandoeningen en COPD vooral aanwezig is bij degenen die cannabis roken in combinatie met tabak. Het roken van alleen cannabis leidt waarschijnlijk niet tot COPD (Tan e.a., 2009; Tashkin, 2009). Dit wordt bevestigd door de recente resultaten van een longitudinale studie naar de effecten van tabak- en cannabisgebruik op de longfunctie (Pletcher e.a., 2012). De onderzoekers hebben een groep van 5.115 gebruikers van tabak of cannabis gedurende een periode van 20 jaar gevolgd (van maart 1985 tot augustus 2006). Zij vonden geen verslechtering van de longfunctie bij matige cannabisgebruikers (tot 7 joint years = 2555 joints; 1 joint year staat gelijk aan 365 cannabissigaretten).

Het hormoonstelsel

Bij zware cannabisrokers heeft men verlaagde plasmaniveaus van enkele hormonen, zoals testosteron en luteïniserend hormoon, gevonden (Block e.a., 1991). Deze veranderingen blijken echter van tijdelijke aard. Er zijn aanwijzingen dat bij zware gebruikers van cannabis de productie van groeihormoon en prolactine beïnvloed wordt. De klinische relevantie hiervan is onduidelijk (Murphy e.a., 1998).

Kanker

De rook van cannabis, het condensaat ("teer") scoort positief in de Ames-test voor mutageniteit (Busch e.a., 1979; Sparacino e.a., 1990). Mutagene stoffen zijn stoffen die het DNA kunnen aantasten. In vergelijking met tabaksrook is het carcinogeen potentieel van cannabisrook zwak (Hoffmann e.a., 1975), terwijl cannabinoïden zelf niet mutageen (Hall e.a., 2006) of kankerverwekkend zijn (Chan e.a., 1996).

In enkele onderzoeken zijn histologische veranderingen en genetische afwijkingen gevonden in de cellen van de luchtwegen van cannabisrokers die wijzen op voorstadia van kanker (Fligiel e.a., 1991; Barsky e.a., 1998). Ook diverse *in vitro* en *in vivo*¹⁷ proefdieronderzoeken laten zien dat de rook van cannabis carcinogene stoffen bevat (Sherman e.a., 1995; Hoffman e.a., 1975; Cottrell e.a., 1973).

Sommige cannabinoïden, waaronder CBD, zijn anti-carcinogeen (Guzman, 2003), maar de klinische betekenis daarvan is onduidelijk. Onderzoek naar de bestanddelen van de rook van cannabissigaretten toonde aan dat ten opzichte van gewone sigaretten cannabis 3-5 keer zoveel teer en kankerverwekkende stoffen bevatten. Ander onderzoek spreekt dit tegen (Moir e.a., 2008). Bij onderzoek naar mogelijke veranderingen in weefsels en cellen van de luchtwegen van cannabisrokers werden dezelfde pathologische veranderingen aangetroffen als bij rokers van tabak, waaronder vroege stadia van bronchuscarcinoom (Barsky e.a., 1998). Voorzover we konden nagaan zijn er geen onderzoeken gepubliceerd waarin de rook van hasj is onderzocht op mogelijk carcinogene of mutagene effecten. Het is ook niet bekend of hasj met een groter gehalte aan CBD minder schade berokkent aan luchtwegen en longen dan wiet.

Het epidemiologisch bewijs voor een verband tussen cannabisgebruik en longkanker is beperkt en tegenstrijdig. Een aantal studies vond een relatie tussen gebruik van cannabis en longkanker bij jonge volwassenen (Sridhar e.a., 1994; Fung e.a., 1999). Sommige onderzoeken vonden wel (Sasco e.a., 2002; Hsairi e.a., 1993; Voirin e.a., 2006) en andere juist helemaal geen verhoogd risico (Hashibe e.a., 2006). De tegenstrijdigheden zijn waarschijnlijk het gevolg van de verschillen in onderzoeksopzet. Het was in de meeste studies moeilijk om nog na te gaan hoeveel en hoe lang er daadwerkelijk sprake is geweest van blootstelling aan cannabis en in hoeverre al dan niet sprake is geweest van gelijktijdig gebruik van tabak. Een andere confounding factor is dat er in sommige landen zware straffen staan op het gebruik van cannabis waardoor het moeilijk is om betrouwbare gegevens te verzamelen. Een onderzoek in Nieuw Zeeland waarbij deze confounding factors minder spelen toonde een toename op het risico van longkanker in jong-volwassenen bij wie sprake was van langdurig cannabisgebruik (Aldington e.a., 2008). Overigens is het zo dat in Nieuw Zeeland de cannabis puur wordt gebruikt, dus zonder tabak.

In een publicatie waarbij onderzoeksgegevens uit diverse onderzoeken onder cannabisgebruikers uit de Mahreb, een gebied waar van oudsher veel cannabis wordt gerookt, werden gecombineerd werd een verband tussen het roken van cannabis en een verhoogd risico op longkanker gemeld (Berthiller, e.a., 2009). Toekomstig onderzoek, waarbij met name gekeken wordt naar de effecten van cannabis met en zonder tabak, naar de duur en frequentie van gebruik en naar het type cannabis (wiet of hasj) zou kunnen uitwijzen in

¹⁷ *In vivo*: in het levende organisme, i.t.t. *in vitro*.

hoeverre cannabisrook nu wel of niet schadelijker is dan tabaksrook alleen. Experimenteel onderzoek naar mutagene en carcinogene effecten van cannabisrook zou een en ander biologisch kunnen onderbouwen.

Net als voor het roken van tabak (Tobias, 1994; Vokes e.a., 1993) is het roken van cannabis een potentiële risicofactor voor hoofd- en halskanker (Donald, 1986). De rook van cannabis is kwalitatief vergelijkbaar met tabakrook, hoewel de concentratie van kankerverwekkende polyaromatische koolwaterstoffen in cannabisrook twee keer zo hoog kan zijn (Hoffman and Brunnemann, 1975). Cannabis in een joint is minder compact dan tabak in sigaretten en meestal wordt cannabis zonder filter gerookt of met een opgerold kartonnetje als filter waardoor de luchtstroom versterkt wordt wat kan leiden tot een hogere concentratie van geïnhalerde deeltjes (van der Kooy e.a., 2008). Ook het al dan niet toevoegen van tabak heeft effect op de samenstelling van de rook en de hoeveelheid cannabinoïden, zoals THC, in de rook (Rickert e.a., 1982; van der Kooy e.a., 2009).

Maar ook voor diverse vormen van hoofd- en halskanker geldt dat het epidemiologische bewijs voor een verband met het roken van cannabis beperkt en tegenstrijdig is. Diverse onderzoeken tonen een mogelijk verband van het roken van cannabis en kanker op diverse plaatsen in het mond- halsgebied waaronder lippen, tong, nasopharynx, keelholte en strottenhoofd (Caplan en Brigham, 1989; Fung e.a., 1999; Endicott e.a., 1993). Opvallend is de jonge leeftijd waarop sommige van deze kankers zich in deze onderzoeken openbaren. Het ontbreken van andere risicofactoren doet daarom vermoeden dat cannabis een vroege initiator van hoofd- en halskanker is (Aldington e.a., 2008). In de literatuur worden 3 case-control studies vermeld naar de rol van cannabisgebruik bij kanker van de mondholte (Llewellyn e.a., 2004a; Llewellyn e.a., 2004b; Rosenblatt e.a., 2004) en 3 case-control studies naar hoofd- en nekkanker (Hashibe e.a., 2006; Zhang e.a., 1999; Aldington e.a., 2008). Alleen in het onderzoek van Zhang c.s. wordt een positieve relatie tussen het roken van cannabis en het ontstaan van kanker in het hoofd- en halsgebied gevonden (Zhang e.a., 1999). Ook in het meest recente onderzoek onder Nieuw Zeelandse cannabisgebruikers werd geen positieve associatie gevonden (Aldington e.a., 2008). Hoewel de auteurs voorzichtig concluderen dat het mogelijk is dat kleine- en langetermijneffecten door de beperkingen van de studie onderbelicht gebleven kunnen zijn.

Cardiovasculair systeem

Na inname veroorzaakt cannabis tachycardie (een toename van de hartslag), vasodilatatie, en een negatief inotroop effect (verminderde contractie van de hartspier) (Paton en Pertwee, 1973). Met name bij hartpatiënten kan dit tot problemen leiden door een verminderde zuurstoftoevoer naar de hartspier. Om dezelfde reden kan iemand onder invloed van cannabis minder inspanning verrichten omdat de drempel voor hartklachten of angina is verlaagd.

Vruchtbaarheid

Uit dierexperimenteel onderzoek blijkt dat grote hoeveelheden cannabis een negatief effect heeft op de voortplanting (Hall e.a., 1994). Aanwijzingen dat dit ook geldt voor mensen zijn er niet (Caplan en Brigham, 1990). Effecten die bij de mens zijn gevonden, zoals het optreden van impotentie bij mannen en een onregelmatige cyclus bij vrouwen, mogelijk veroorzaakt door een verminderde afscheiding van geslachtshormonen, blijken alle reversibel (Abel, 1981). Hetzelfde geldt voor een verminderde werking van prostaat en testes, een

afname van het aantal zaadcellen en remming van de ovulatie. Chronisch gebruik van cannabis leidt dus niet tot blijvende onvruchtbaarheid.

In vergelijking met hun niet gebruikende leeftijdsgenoten hebben adolescente gebruikers van illegale drugs vaker seksueel contact, vaker ook met meerdere verschillende partners en zijn ze minder consistent in het gebruik van voorbehoedmiddelen. Een Australisch onderzoek toont aan dat de leeftijd waarop deze jongeren hun eerste kind krijgen lager ligt dan bij hun niet gebruikende leeftijdsgenoten. Bij cannabisgebruikers is daarentegen sprake van een latere gemiddelde geboorteleefijd van het eerste kind bij twintigjarigen en ouder (Waldron e.a., 2009). Voor vrouwen onder de twintig is juist sprake van een lagere leeftijd van de eerstgeborene. Deze auteurs concluderen dat de latere leeftijd waarop het eerste kind wordt geboren in overeenstemming is met eventuele stoornissen in de voortplanting zoals die volgens de auteurs voor cannabis zijn beschreven.

Psychische effecten

Hoewel cannabis over het algemeen beschouwd kan worden als een relatief veilige drug (Nutt, 2007; van Amsterdam e.a., 2010) en het merendeel van de gebruikers nooit geconfronteerd zal worden met ernstige of blijvende gezondheidsschade, zijn er aanwijzingen dat het gebruik ervan in sommige gebruikers kan leiden tot ongewenste psychische bijwerkingen zoals cognitieve stoornissen (D'Souza e.a., 2004; Sitskoorn e.a., 2004), angstaanvallen en paranoia (Ames, 1958), een verhoogd risico op het ontwikkelen van een chronische psychose (Moore e.a., 2007) en het ontwikkelen van problematisch cannabisgebruik en verslaving (Verweij e.a., 2010). Het onderzoek naar deze psychische effecten wordt uitgebreid beschreven in hoofdstuk 6. In hoeverre jongeren een extra risico lopen voor deze en andere effecten wordt behandeld in hoofdstuk 7.

5.1 Toxicologie van THC

De mogelijk schadelijke effecten van blootstelling aan THC en CBD kunnen worden onderverdeeld in somatische en psychische effecten. Onderzoek naar de psychische gevolgen van blootstelling aan THC en CBD wordt beschreven in hoofdstuk 6. Mogelijk lichamelijke gevolgen komen aan de orde in de volgende paragrafen.

5.1.1 Somatische effecten na acute blootstelling aan THC

De acute toxiciteit van THC is erg laag. In de literatuur zijn nooit fatale incidenten gemeld die het direct gevolg waren van een overdosering THC. De mediaan letale dosis (oraal toegediend) in ratten was 800 – 1900 mg/kg lichaamsgewicht, afhankelijk van het soort rat (Thompson e.a., 1974). Toedienen van zeer hoge doseringen THC in honden (3000 mg/kg lichaamsgewicht) of apen (9000 mg/kg lichaamsgewicht) veroorzaakte geen letaliteit, alle dieren overleefden de experimenten (Thompson e.a., 1974).

De THC in cannabis veroorzaakt een roes die naast psychische effecten vaak gepaard gaat met een aantal lichamelijke veranderingen. THC verhoogt in eerste instantie de hartslag, een algehele spierverslapping geeft de gebruiker een loom en zwaar gevoel. Verder kunnen een droge mond, misselijkheid en duizeligheid optreden. Ook droge rode ogen en hoofdpijn kunnen voorkomen.

Door roken van een joint treden veranderingen in de bloeddruk op door de aanwezigheid van THC. Daarbij is sprake van een dosiseffectrelatie tussen hartslag en bloeddruk met de hoeveelheid THC waaraan de gebruiker wordt blootgesteld (Mensinga e.a., 2006). Hogere THC-gehalten in een joint verhogen de hartslag, en verlagen de systolische, diastolische en gemiddelde arteriële bloeddruk. Door aanwezigheid van hoge doseringen THC kunnen ernstige bloeddrukdalingen optreden.

5.1.2 *Somatische effecten na chronische blootstelling aan THC*

In een experiment waarbij muizen (125, 250 en 500 mg/kg lichaamsgewicht) en ratten (12,5, 25 en 50 mg/kg lichaamsgewicht) gedurende een periode van twee jaar vijf keer per week oraal THC kregen toegediend vonden de onderzoekers geen verschil in letaliteit ten gevolge van tumorvorming tussen behandelde en onbehandelde dieren. De overleving in de behandelde dieren (70%) was zelfs hoger dan in de onbehandelde dieren (45%). De auteurs weten dit verschil in overleving aan een verschil in lichaamsgewicht, de behandelde dieren waren lichter dan de onbehandelde dieren, ondanks dat ze gemiddeld evenveel aten als de onbehandelde dieren. Uit deze experimenten werd geconcludeerd dat THC niet carcinogeen of genotoxisch is, mogelijk met uitzondering van een marginaal effect op de thymus. In een onderzoek naar de chronische effecten van dronabinol (synthetische THC) bij 128 deelnemers aan een onderzoek naar de effecten van THC en cannabisextract bij de behandeling van MS, meldde 71 procent geen bijwerkingen, 26 procent enige bijwerkingen en 3 procent serieuze bijwerkingen. De bijwerkingen die het meest werden genoemd waren een droge mond en angstaanvallen (Schnelle e.a., 1999).

Vanuit het werkingsmechanisme en de beschreven effecten van THC en andere cannabinoïden is er geen aanleiding om te veronderstellen dat het gebruik van cannabis zou kunnen leiden tot kanker (Hall en MacPhee, 2002). In diverse studies is aangetoond dat THC en andere cannabinoïden zelf anticarcinogene eigenschappen hebben (Kogan, 2005; Malamede, 2005). Van de verbrandingsproducten van allerlei organische stoffen is echter bekend dat deze carcinogene en mutagene stoffen bevat, dat geldt ook voor de rook van cannabis (Rickert e.a., 1982). Ook is het teergehalte van de rook afkomstig van cannabis veel hoger dan dat van sigaretten (Rickert e.a., 1982).

Immuunsysteem

Een belangrijk effect van THC is dat de stof het immuunsysteem beïnvloedt. Het zou werken als immuunmodulerende stof: bij overactivatie van het immuunsysteem werkt het immunosuppressief en bij een onderstimulatie zou het juist stimulerend op het immuunsysteem inwerken (Tanasescu en Constantinescu, 2010). De immunosuppressieve eigenschappen van THC (Hegde e.a., 2010; Eisenstein e.a., 2007) zouden kunnen leiden tot een verhoogd risico op infecties en kanker. In de wetenschappelijke literatuur zijn er echter geen of nauwelijks aanwijzingen dat het gebruik van cannabis zou leiden tot verminderde weerstand (Kraft en Kress, 2004). Roken van met schimmel verontreinigde cannabis zou het risico op longinfecties wel kunnen vergroten, met name bij HIV/aids-patiënten of andere patiënten die door een verminderde of vrijwel afwezige afweer extra vatbaar zijn voor schimmelinfecties (Kagen e.a., 1983).

5.2 Toxicologie van CBD

In vergelijking met THC is er maar weinig toxicologisch onderzoek gedaan naar CBD. Dit geldt voor zowel onderzoek in dieren als bij de mens. Omdat in veel artikelen waarin de farmacologische effecten van cannabidiol worden beschreven vaak ook aandacht is besteed aan de bijwerkingen, is er toch wel het een en ander over de toxiciteit van CBD te zeggen.

5.2.1 *In vitro en dierexperimenteel onderzoek*

Rosenkrantz en collega's onderzochten de effecten van acute (intraveneus) en subchronische (oraal) toediening van CBD in resusapen (Rosenkrantz et al, 1981). In het acute experiment werd intraveneus CBD toegediend in doseringen tussen de 150 en 300 mg per kg lichaamsgewicht. Bij alle doseringen was duidelijk sprake van het voorkomen van tremoren, en remming van het centraal zenuwstelsel; deze effecten traden binnen dertig minuten na toediening op en uitten zich in sedatie en totale uitputting van de dieren. Bij de tussenliggende doseringen was ook sprake van convulsies en moesten de dieren braken. Bij de laagste dosering (150 mg/kg bw) was sprake van een versnelde ademhaling (hyperpnoe), terwijl bij de hoogste dosering de ademhaling juist werd geremd (hypopnoe). Bij de hogere doseringen was ook sprake van een geleidelijke afname van de lichaamstemperatuur en trad een ernstige dosis-tijdafhankelijke bradycardie op. In de hoogste doseringen resulteerde dit in hartfalen. Alle dieren die meer dan 200 mg per kg lichaamsgewicht kregen toegediend overleden door ademhalingsstilstand en/of hartfalen (Rosenkrantz et al, 1981). De dieren die een lagere dosis toegediend hadden gekregen herstelden binnen één tot drie dagen. De levers van deze dieren waren in gewicht toegenomen (19 – 142%). Daarentegen vertoonden de levers van de dieren uit de hoogste doseringsgroep, de dieren die dus snel overleden, geen gewichtstoename. De dosering van 200 mg/kg veroorzaakte een afname van het gewicht van de testes (57%) en een toename van het gewicht van de ovaria (33%) (Rosenkrantz e.a., 1981).

In een onderzoek naar de effecten van subchronische toediening van CBD werd een groep apen behandeld met CBD in doseringen van 30, 100 of 300 mg per kg lichaamsgewicht per dag over een periode van 90 dagen (Rosenkrantz e.a., 1981). Diverse klinische parameters, gewichtstoename en lengte, lichaamstemperatuur en ECG waren niet afwijkend. Het relatieve gewicht van een aantal organen (ten opzichte van het hersengewicht) liet wel een opvallende toename zien. Het gewicht van de lever was zowel bij de mannetjes als vrouwtjes met 15 tot 56% gestegen, dat van de nieren steeg 16 tot 22%. De stijgingen in orgaangewicht waren niet gerelateerd aan de toegediende doseringen. Bij de hoogste dosering steeg het gewicht van het hart met 16 tot 22%. Na 90 dagen was sprake van een dosisgerelateerde afname van de testisomvang. Deze verminderde omvang van de testes was ook na een periode van dertig dagen herstel nog aanwezig. In alle apen die de hoogste dosering hadden ontvangen was sprake van een verminderde spermatogenese (vorming van sperma).

Intraveneuze toediening van CBD in muizen (0.1-30 mg/kg lichaamsgewicht) heeft geen effect op de snelheid waarmee voedsel de darm passeert, noch op de maaglediging; ook heeft het geen effect op de hartfunctie, de pijnperceptie, hypothermie of ademhaling (Varvel e.a., 2006; Shook en Burks, 1989; Graham en Li, 1973). In een studie in biggen waarin de neuroprotectieve effecten van CBD werden onderzocht bleek dat CBD niet alleen nauwelijks

bijwerkingen liet zien, maar dat het ook positieve effecten had op hart, bloedvaten en ademhaling (Alvarez e.a., 2008).

Celgroei en embryogenese

Uit *in vitro* onderzoek van cellijnen van tumorcellen blijkt dat CBD de groei van tumorcellen remt. CBD doet dit waarschijnlijk op verschillende manieren, waaronder de vorming van reactieve zuurstofradicalen (ROS) en de inductie van apoptose (Ligresti e.a., 2006; Massi e.a., 2006; Massi e.a., 2008).

De meeste cytostatica, stoffen die de groei van tumorcellen vertragen, zijn niet selectief en daarom ook schadelijk voor gezonde cellen. Om de selectiviteit van de cytostatische effecten van CBD te testen werden *in vitro* verschillende concentraties CBD ($1 - \mu 25$ M) op tumor- en niet tumorcellen uitgetest (Ligresti e.a., 2006). CBD is bij de onderzochte concentraties selectief in het remmen van verschillende typen carcinogene cellen terwijl het geen invloed heeft op de niet tumorcellen. Een mogelijke verklaring is dat in de niet-tumorcellen geen, of nauwelijks, reactieve zuurstofradicalen (ROS) worden aangemaakt in tegenstelling tot in de tumorcellen (Massi e.a., 2006). Ook heeft *in vitro* onderzoek aangetoond dat CBD geen invloed heeft op de embryogenese, de ontwikkeling van het embryo, bij concentraties van 6,4, 32 en 160 nM (Paria e.a., 1995).

Effect op voedselinname

Het is bekend dat THC een positief effect heeft op de inname van voedsel (Hart e.a., 2002; Williams e.a., 1998; Koch, 2001). Deze eigenschap wordt benut om de voedingsstatus van patiënten die ondervoed zijn, zoals HIV/Aids-patiënten en patiënten die een chemokuur ondergaan, te verbeteren. De verhoogde voedselinname wordt gemedieerd door de interactie van THC met de CB1-receptor en de daardoor veroorzaakte afgifte van dopamine in de nucleus accumbens (Zuardi e.a., 1991). Toediening van CB1 en 5-HT_{1A} receptoragonisten veroorzaakt vraatzucht bij ratten, CBD blijkt deze farmacologisch geïnduceerde vraatzucht tegen te gaan (Scopinho e.a., 2011). Chronische toediening van 2,5 en 5 mg/kg lichaamsgewicht CBD gedurende maximaal 14 dagen had een negatieve invloed op de toename van het lichaamsgewicht in ratten. Dit kon teniet worden gedaan door gelijktijdige toediening van een CB2-receptor antagonist (Ignatowska-Jankowska e.a., 2011).

Katalepsie en motoriek

Eén van de typische bijwerkingen van antipsychotica is katalepsie. Katalepsie is een toestand van spierverstijving waarbij de patiënt of een proefdier langdurig eenzelfde houding blijft aanemen, het wordt veroorzaakt door de blokkade van dopaminereceptoren in het dorsale striatum. Antipsychotica kunnen de stereotype bewegingen en hyperlocomotoriek zoals die worden veroorzaakt door dopamine-agonisten en antagonisten van de glutamaterge NMDA-receptor, tegengaan. In diermodellen veroorzaken dopaminerge stoffen een verminderde sociale interactie en verstoring van de prepulse-inhibitie. Het antagoneren van deze effecten in dierproeven wordt gebruikt om de antipsychotische werking van stoffen te voorspellen (Moreira en Guimarães, 2005). CBD veroorzaakt geen katalepsie.

Intraperitoneale toediening van CBD over een brede doseringsrange (3-30 mg/kg lichaamsgewicht) in knaagdieren, heeft geen invloed op de bloeddruk, hartslag, lichaamstemperatuur, glucose levels, pH, pCO₂, pO₂, hematocriet, K⁺ of Na⁺ niveau of de snelheid waarmee het voedsel door het maag-darmkanaal wordt getransporteerd in

knaagdieren (El-Remessy e.a., 2006, Guimarães e.a., 1990, Chesher e.a., 1973). Ook wanneer de behandeling met CBD gedurende veertien dagen werd volgehouden traden er geen veranderingen in de onderzochte parameters op (Hayakawa e.a., 2007). In een *in vitro* studie werd aangetoond dat CBD geen invloed heeft op de contractiliteit van de dunne darm van de muis in een concentratierange van 0,01 $\mu\text{mol/L}$ tot 10,0 $\mu\text{mol/L}$ (de Filippis e.a., 2009). Ook heeft CBD geen effect op het gedrag van ratten in een open veld test waarbij diverse parameters werden gemeten (Guimarães e.a., 1990; Hiltunen e.a., 1988).

Muizen die gedurende een periode van 12 weken drie keer per week i.p. 60 mg/kg lichaamsgewicht CBD kregen vertoonden geen ataxie (coördinatiestoornis van de spieren bij willekeurige bewegingen), kromming van de wervelkolom, trillingen, zwaaiende gang of stijfheid van de staart, bijwerkingen die wel gezien worden wanneer muizen behandeld worden met antipsychotica (Dirikoc e.a., 2007). Ook intraperitoneale toediening van CBD (10 en 20 mg/kg lichaamsgewicht) induceert geen braakreactie bij muizen. (Darmani, 2002).

Intra-arteriële injectie met CBD (0,003-6,36 μmol ; 1-2 μg) in ratten liet geen noemenswaardige veranderingen zien in gemiddelde bloeddruk, arteriële gassen, pH, amdemhalingsfrequentie en ademvolume. Met andere woorden, CBD heeft geen invloed op de ademhaling (McQueen e.a., 2004).

Immuunsysteem

Uit *in vitro* onderzoek is gebleken dat exogene cannabinoïden, waaronder THC en CBD, het humane immuunsysteem op een complexe manier beïnvloeden. En hoewel bepaalde effecten van CBD, zoals remming van de productie van cytokines en remming van de aanmaak van bepaalde immuuncellen, in sommige gevallen therapeutisch waardevol zijn, bestaat de mogelijkheid dat het in andere gevallen, bijvoorbeeld bij HIV/Aids patiënten of allergische reacties in de long, juist een averechts effect op het ziektebeeld kan hebben (Srivastava e.a., 1998; Bergamaschi e.a., 2011).

Metabolisme en interacties met geneesmiddelen

In verschillende dierexperimentele en *in vitro* studies is aangetoond dat cannabidiol de afbraak van verschillende geneesmiddelen door de lever kan remmen (Jones en Pertwee, 1972). Dit lijkt cannabidiol te doen door de activiteit van de daarvoor verantwoordelijke enzymen in de lever, de *Cyp450* enzymen, te remmen (Narimatsu e.a., 1990). Alleen blijkt dat dit met name het geval is wanneer CBD gelijktijdig met het betreffende geneesmiddel wordt toegediend. Wanneer cannabidiol gelijktijdig met THC wordt toegediend, bijvoorbeeld in de vorm van cannabisextract (Sativex[®]), dan lijkt cannabidiol de *Cyp450* enzymen in de lever niet te beïnvloeden.

Verschillende eiwitten zijn belangrijk voor het vervoer of voor de opname van geneesmiddelen in cellen. Dergelijke transporteiwitten zorgen er bijvoorbeeld voor dat medicijnen die worden gebruikt om bepaalde tumoren te behandelen op de juiste plek of in de juiste cellen terechtkomen. Het blijkt dat cannabis en ook cannabidiol een specifieke reactie kunnen aangaan met deze transporteiwitten (Holland e.a., 2007; Holland e.a., 2008). Dit is met name van belang omdat preparaten die cannabidiol bevatten worden gebruikt om misselijkheid en braken veroorzaakt door chemotherapie bij kanker te verminderen. Cannabidiol wordt dan dus gelijktijdig toegediend met geneesmiddelen tegen kanker. Omdat door het effect van CBD op de transporteiwitten sprake kan zijn van een hogere biologische

beschikbaarheid van de cytostatica is het belangrijk erop bedacht te zijn dat farmacokinetische en farmacodynamische interacties kunnen optreden met deze geneesmiddelen. Gelijktijdige toediening met CBD zou eventueel kunnen leiden tot een overdosis van deze geneesmiddelen of van een verhoogde toxiciteit.

CBD en monoamine oxidase

Monoamine-oxidases (MAO's) zijn enzymen die betrokken zijn bij de afbraak van verschillende neurotransmitters waaronder dopamine en norepinefrine. Sommige monoamine-oxidaseremmers zijn antidepressiva. *In vitro* had CBD (0.3-300 µg/mg eiwit) geen effect op de activiteit van mono-amineoxidasen in lever en hersenen (Schurr en Livne, 1976).

CBD en oestrogenreceptoren

Onderzoek heeft aangetoond dat cannabinoïden waaronder THC en CBD een interactie aangaan met de oestrogenreceptor in knaagdieren (Rawitch e.a., 1977; Sauer e.a., 1983). Andere onderzoekers konden dit echter niet bevestigen (Okey en Bondy, 1977; Chakravarty and Naik, 1983). Om uitsluitel te geven of THC en CBD al dan niet een interactie aangaan met de oestrogenreceptor onderzochten Ruh en collega's of cannabinoïden binden aan de oestrogenreceptor in een cellijn van borstkankercellen. Op basis van hun resultaten konden zij concluderen dat geen van de geteste cannabinoïden, waaronder dus THC en CBD, oestrogenagonisten waren (Ruh e.a., 1996).

Leer- en geheugenprocessen

Het is bekend dat het roken van cannabis effect heeft op het korte-termijn geheugen en diverse cognitieve veranderingen kan induceren. In een leer- en geheugentest bij ratten werden dosis-afhankelijke veranderingen in leer- en geheugenfuncties aangetoond na blootstelling aan THC (0,75 en 2 mg/kg lichaamsgewicht). De veranderingen waren vergelijkbaar met lesies in de hippocampus, alleen waren de effecten veroorzaakt door THC reversibel, deze waren na 24 uur geheel verdwenen. Blootstelling van de ratten in dezelfde test aan CBD leidde niet tot veranderingen in leer- en geheugenprocessen (Heyser e.a., 1993).

Verschillende onderzoeken in knaagdieren waarin anxiolytische effecten van CBD werden geëvalueerd laten zien dat CBD nauwelijks bijwerkingen heeft en dat het door proefdieren goed wordt verdragen (Campos en Guimarães, 2009; Resstel e.a., 2009; Campos e.a., 2008; Moreira e.a., 2008; Zuardi en Karniol, 1983).

5.3.1 Humaan onderzoek

Er zijn relatief weinig publicaties die specifiek gericht zijn op de veiligheid en bijwerkingen van CBD in de mens. Bergamaschi c.s. schreven onlangs een overzicht van het onderzoek naar de ongewenste effecten van CBD *in vivo* en *in vitro* (Bergamaschi e.a., 2011). Om de effecten van CBD voor therapeutische toepassingen te onderzoeken zijn diverse klinische trials uitgevoerd met CBD. In deze humane studies zijn weinig bijwerkingen gevonden na toediening van CBD. Er is een breed scala van effecten onderzocht over een brede dosISRANGE, waaronder acute en chronische toediening. Behalve dat weinig ongewenste effecten werden gemeld, trad geen tolerantie op voor CBD. Op basis van hun literatuurstudie concluderen zij dat CBD, voor zover dat is onderzocht, een weinig toxische stof is.

5.3.1.1 *Humaan onderzoek: effecten van acute toediening*

Uit onderzoek in de jaren zeventig was al bekend dat orale inname (15 tot 160 mg per persoon), inademen (0.15 mg/kg lichaamsgewicht), of een intraveneuze toediening (5 tot 30 mg) van CBD voor de mens geen nadelige gevolgen heeft (Perez-Reyes e.a., 1973; Hollister, 1973; Karniol e.a., 1974; Carlini e.a., 1979; Dalton e.a., 1976).

5.3.1.2 *Humaan onderzoek: effecten van chronische blootstelling*

Eén van de eerste onderzoeken waarin werd gekeken naar mogelijk ongewenste gezondheidseffecten van chronische toediening van cannabidiol in de mens betreft een Braziliaanse pilotstudie (Mincis e.a., 1973). Orale toediening van 10 mg CBD per dag over een periode van drie weken leverde geen neurologische (waaronder EEG), klinische (waaronder ECG) of psychiatrische veranderingen op. Ook werden geen veranderingen gevonden in bloed- en urinewaarden.

Soortgelijke resultaten werden gevonden in een onderzoek dat een aantal jaren later werd gepubliceerd (Cunha e.a., 1980). In dit onderzoek kregen 8 vrijwilligers gedurende 30 dagen CBD (3 mg/kg lichaamsgewicht). De groep werd vergeleken met een placebogroep. Wekelijks werden de proefpersonen lichamelijk en neurologisch onderzocht en werden bloed- en urinewaarden gemeten. Er werden geen verschillen gevonden tussen de behandelde en de placebogroep. Ook hier waren geen afwijkingen in EEG of ECG. In een vervolgfase van de studie kregen patiënten die leden aan een ernstige vorm van epilepsie gedurende een periode van viereneenhalve maand dagelijks 200 – 300 mg CBD of een placebo. Regelmatig werden diverse lichamelijke en klinische parameters gemeten. Ook nu werden in geen van de gemeten parameters veranderingen gevonden. De auteurs concluderen dat de behandeling met CBD veilig is en geen bijwerkingen geeft (Cunha e.a., 1980).

Om na te gaan in hoeverre CBD klinisch relevant is in Huntington Disease (HD) kregen 15 HD-patiënten gedurende een periode van 6 weken dagelijks CBD (oraal 10 mg/kg lichaamsgewicht) of placebo toegediend (placebo gecontroleerd cross-over design). Wekelijks werden de patiënten onderzocht. Ook werd iedere week de Cannabis Side Effect Inventory afgenomen. De CBD concentraties in bloed werden in deze studie regelmatig gemeten en lagen tussen de 5,9 en 11,2 ng/ml. Er werden geen verschillen gevonden van behandeling ten opzichte van placebo. De auteurs merken op dat een behandeling met gemiddeld 700 mg CBD per dag gedurende een periode van 6 weken geen noemenswaardige bijwerkingen laat zien (Consroe e.a., 1991).

In diverse studies waarin de therapeutische waarde van CBD bij psychotische patiënten werd onderzocht kregen patiënten soms gedurende langere tijd hoge doseringen CBD toegediend (Zuardi e.a., 1993; Zuardi e.a., 2006; Zuardi e.a., 2009; Zuardi e.a., 2010; Leweke e.a., 2007). Het algemene beeld uit deze studies is dat hoge doseringen CBD goed worden verdragen en relatief weinig bijwerkingen laten zien, zeker in vergelijking met reguliere behandeling met neuroleptica (Bergamaschi e.a., 2011).

Samenvattend kan geconcludeerd worden dat CBD nauwelijks invloed heeft op de normale fysiologische processen, ongeacht de wijze waarop het wordt toegediend. Veel van het

onderzoek naar de farmacologische en toxicologische eigenschappen van CBD is uitgevoerd in verschillende typen proefdieren. Bij de interpretatie van de resultaten en de extrapolatie naar de mens moet rekening gehouden worden met mogelijk verschillen in metabolisme bij verschillende diersoorten. Over het algemeen lijkt het metabolisme van CBD bij de verschillende onderzochte diersoorten erg op dat bij de mens, hoewel er hier en daar wel kleine verschillen gevonden zijn (Harvey e.a., 1991). Het is mogelijk dat de verschillen in metabolisme en kinetiek tussen de verschillende diersoorten medeverantwoordelijk zijn voor gevonden verschillen in farmacologische en toxicologische effecten tussen dier en mens. We dienen ons echter te realiseren dat de afwezigheid van schadelijke effecten van CBD in de mens werden beschreven in onderzoek dat niet op de eerste plaats tot doel had de bijwerkingen of de toxicologie van CBD te onderzoeken. Het ging er in deze onderzoeken met name om de effecten van CBD te onderzoeken. Door gebrek aan relevante wetenschappelijke gegevens is het momenteel onmogelijk een uitspraak te doen over eventuele verschillen in toxiciteit tussen hasj en wiet.

6 Cannabis, THC en CBD: psychische effecten.

Veel aandacht in de media, maar ook in de wetenschappelijke literatuur, gaat de laatste jaren uit naar de effecten van cannabis op het psychisch functioneren.

Onderzoek waarbij gebruik gemaakt wordt van functionele neuroimaging¹⁸ doet vermoeden dat in cannabisgebruikers in rust de doorbloeding van de hersenen en met name in de prefrontale cortex iets lager is dan in niet gebruikers (Martin-Santos e.a., 2010; Chang en Chronicle, 2007; Quickfall en Crockford, 2006). Probleem bij de interpretatie van de resultaten van neuroimaging studies is de enorme heterogeniteit in proefpersonen qua frequentie en duur van gebruik en de gebruikte testmethodieken (Quickfall en Crockford, 2006; Martin-Santos e.a., 2010). Onderzoeken naar het effect van acute toediening van THC of cannabis rapporteren een verhoogde activiteit in rust en een verhoogde activering van de frontale en anteriore cingulate cortex tijdens het uitvoeren van cognitieve taken (Mathew en Wilson, 1993; Tunving e.a., 1986; Block e.a., 2000b; Lundqvist e.a., 2001; Sevy e.a., 2008; Sneider e.a., 2008). In slechts een enkele structurele imaging studie zijn verschillen gevonden tussen gebruikers en controles (Martin-Santos e.a., 2010). De algemene conclusie is dat functionele neuroimaging studies een aanpassing van het basaalmetabolisme in de hersenen en van de prefrontale cortex suggereren. Maar in hoeverre de gevonden veranderingen structureel van aard zijn of verdwijnen na abstinentie, net zoals de meeste neurocognitieve effecten, kan uit de tot nu toe bekende studies niet worden afgeleid (Martin-Santos e.a., 2010).

6.1 Psychotische symptomen en stoornissen

In tal van onderzoeken wordt het gebruik van cannabis in verband gebracht met het optreden van psychotische symptomen en psychotische stoornissen. Het gaat daarbij grofweg om drie mogelijke uitkomsten:

1. Incidentie van acute psychotische symptomen en kortdurende psychosen (intoxicatie);
2. Incidentie (en handhaven en vervroegen) van chronische psychotische symptomen en stoornissen, zoals schizofrenie;
3. Verergeren van symptomen in mensen met een bestaande psychotische aandoening, en het negatief beïnvloeden van het beloop van de ziekte.

¹⁸ Functionele neuroimaging richt zich op de functies van de hersenen. Met behulp van deze techniek wordt onderzocht welke hersendelen actief zijn tijdens het uitvoeren van simpele testjes. Met behulp van structurele neuroimaging wordt de fysieke structuur van de hersenen bestudeerd, bijvoorbeeld om te onderzoeken of de structuur van de hersenen door het gebruik van cannabis is veranderd.

Psychotische symptomen worden onderverdeeld in positieve symptomen, zoals hallucinaties, wanen, onsamenhangende spraak, sterk chaotisch of katatoon (verlamming of opwindings) gedrag en negatieve symptomen, zoals vervlakking van het affect, gedachten- of spraakarmoede of apathie (DSM IV). Vaak is ook sprake van cognitieve achteruitgang. Afhankelijk van de duur, ernst en invloed van deze symptomen op iemands functioneren, kan sprake zijn van schizofrenie of een andere psychotische stoornis (o.a. schizofreniforme en schizo-affectieve stoornis). Psychotische symptomen kunnen ook voorkomen bij andere stoornissen, zoals depressie, dementie en een bipolaire stoornis.

Schizofrenie is een ernstige maar relatief weinig voorkomende aandoening. De lifetime prevalentie in de algemene bevolking van 18-64 jaar is in Nederland ongeveer 0,5% (in vergelijking met 19% voor depressie) (de Graaf e.a., 2010). In werkelijkheid kunnen deze percentages iets hoger zijn omdat gevallen onder mensen die langdurig in een instelling zijn opgenomen of tot de groep dak- en thuislozen behoren in de genoemde studie niet zijn meegeteld. Subklinische psychotische symptomen (of “ervaringen”) komen in de algemene bevolking veel vaker voor en zijn doorgaans tijdelijk van aard. Gecombineerd met andere risicofactoren, zoals herhaald cannabisgebruik, kunnen deze symptomen persisteren en het risico op een psychotische stoornis vergroten (Kuepper e.a., 2011).

De vraag die in veel onderzoeken speelt is of de verbanden causaal zijn: is cannabisgebruik de oorzaak van een psychose of moet het verband worden toegeschreven aan andere factoren, zoals het gebruik van alcohol en andere drugs, traumatische gebeurtenissen in de kindertijd, genetische predispositie en gedragsstoornissen? Bij de hiervoor genoemde punten 1 en 2 rijst de vraag of de gevonden verbanden gelden voor “iedereen” of dat er sprake moet zijn van een bepaalde gevoeligheid of kwetsbaarheid. Dat lang niet alle frequente gebruikers te maken krijgen met een psychotische stoornis suggereert dat er meer aan de hand moet zijn dan alleen blootstelling aan cannabis. Verder is het belangrijk om de volgorde van gebeurtenissen te weten: leidt cannabisgebruik tot psychotische symptomen of gebruiken mensen met een aanleg of (latente) psychose misschien al vaker cannabis, bijvoorbeeld om prodromale verschijnselen of negatieve symptomen tegen te gaan (“zelfmedicatie”)? Voor de causaliteitsvraag is het voorts van belang dat er een aannemelijke biologische verklaring is voor de gevonden verbanden.

In deze paragraaf beschrijven we voor deze drie uitkomsten de stand van wetenschap. Daarbij gaan we uit van het CAM risicoschattingsrapport cannabis uit 2008 en wat nadien aan literatuur beschikbaar is gekomen. Veel epidemiologisch onderzoek heeft betrekking op het gebruik van cannabis (op zeer uiteenlopende manieren gedefinieerd). In een aantal cross-sectionele, experimentele en naturalistische studies is specifiek gekeken naar de bestanddelen THC en CBD en/of het type cannabis. In veel niet-experimentele epidemiologische studies zijn alleen psychotische symptomen als uitkomstmaat genomen en is het onderscheid tussen acute effecten van een cannabisintoxicatie en meer chronische aandoeningen, die persisteren ook nadat het gebruik van cannabis is stopgezet, niet duidelijk. Omdat er diverse aanwijzingen zijn dat het ervaren van psychotische symptomen een voorspeller is van een latere psychotische stoornis (Wigman e.a., 2011; Dominguez e.a., 2011) is dit onderscheid misschien ook niet zo relevant. Met epidemiologisch onderzoek kan geen causaliteit worden vastgesteld. Biologische verklaringen kunnen een causaliteit aannemelijk maken. Acute symptomen worden doorgaans gekoppeld aan een ontregeling van de afgifte van dopamine (Kuepper e.a., 2010). Herhaalde of chronische blootstelling aan cannabis, met name tijdens

de adolescentie, zouden mogelijk kunnen leiden tot langdurige veranderingen in de hersenen. Verondersteld wordt dat in deze periode de interactie van THC met CB1-receptoren die betrokken zijn bij de regulering van GABA en glutamaat, afwijkingen kan veroorzaken in synaptische verbindingen. Dit zou kunnen leiden tot veranderingen in neurale netwerken die de afgifte van dopamine reguleren (Bossong & Niesink, 2010).

6.1.1 *Acute psychotische symptomen*

Gegevens over acute psychosen en psychotische symptomen na gebruik van cannabis zijn veelal beschreven op basis van surveys in de algemene bevolking of subpopulaties van cannabisgebruikers, case-reports en registratiegegevens. Deze onderzoeken suggereren dat cannabis in hoge doseringen acute en kortdurende psychotische reacties kan uitlokken zowel in “gezonde” gebruikers als mensen met een bepaalde predispositie voor psychosen (D'Souza 2007; 2009; Barkus en Murray, 2010).

Placebo-gecontroleerd experimenteel onderzoek geeft een betrouwbaarder beeld van de bijdrage van de rol van THC (en CBD) op deze uitkomstmaten, al gaat het daarbij (begrijpelijkerwijs) alleen om acute symptomen en geen volledige psychose. In tabel 6.1 zijn de resultaten van recente studies samengevat. In bijna alle onderzoeken in deze tabel zijn scores op PANSS (de Positive and Negative Syndrome Scale) – of subschalen ervan – als uitkomstmaat gebruikt. De PANSS bestaat uit 30 items, onderverdeeld in drie schalen (positieve symptoomschaal, negatieve symptoomschaal en een algemene psychopathologieschaal), die door de onderzoeker via observatie wordt gescoord. De meeste onderzoeken laten zien dat THC, op verschillende manieren toegediend, een toename veroorzaakt van zowel positieve als negatieve symptomen. Ook werden perceptuele veranderingen gerapporteerd (D'Souza e.a., 2004; 2008; 2009; Fusar-Poli e.a., 2009; Bathacharryya e.a., 2010; Henquet e.a., 2005; Winton-Brown, 2011). Daarbij moet worden aangetekend dat het lastig is om negatieve, voor schizofrenie specifieke, symptomen te onderscheiden van algemene sedatieve effecten van cannabis.

De effecten zijn dosis-gerelateerd, sterker (en langduriger) in naïeve/incidentele dan in frequente cannabisgebruikers en van voorbijgaande aard. Mensen met een bepaalde aanleg zijn vermoedelijk gevoeliger voor deze effecten, maar hoe deze kwetsbaarheid precies gedefinieerd moet worden is niet duidelijk (zie ook §6.1.2 Chronische effecten). Ondanks een significant groepseffect reageerden lang niet alle ogenschijnlijk “gezonde” controles, zonder voorgeschiedenis of familieleden met een psychische stoornis, met psychotische symptomen (D'Souza, 2009). Ook Morrison e.a. (2009) constateren een grote variatie in respons in gezonde vrijwilligers. Recent onderzoek suggereert dat een gevoeligheid voor de psychotomimetische effecten van cannabis kan wijzen op een genetisch risico voor psychotische stoornissen (van Winkel e.a., 2011).

Tabel 6.1: Overzicht van placebo-gecontroleerde experimentele studies naar de effecten van THC op psychotische symptomen

Bron	Proefpersonen	Dosering THC	Uitkomsten**	Opmerkingen
D'Souza e.a., (2004)	Gezonde vrijwilligers (n=22)*	2,5 mg; 5 mg intraveneus	↑ positieve symptomen ↑ negatieve symptomen ↑ algemene symptomen	Dosis-respons-relatie
D'Souza e.a., (2005)	Schizofreniepatiënten, behandeld met antipsychoticum (n=13)	2,5 mg; 5 mg intraveneus	↑ positieve symptomen ↑ negatieve symptomen ↑ algemene symptomen	Dosis-respons-relatie Patiënten “gevoeliger” dan controles voor positieve symptomen***
D'Souza e.a., (2008)	Frequente cannabis gebruikers (>10 keer in laatste maand) (n=30)	2,5 mg; 5 mg intraveneus	↑ positieve symptomen ↑ negatieve symptomen ↑ algemene symptomen	Dosis-responsrelatie Effecten minder sterk en korter van duur dan die in gezonde controles
Henquet e.a., (2006)	Patiënten met psychotische stoornis (n=30) Familieleden (n=12) Gezonde controles (n=32)	300 µg/kg lichaamsgewicht (≈ 21 mg), via roken van joint	↑ positieve symptomen, alleen in Val/Val genotype met hoge psychometrische aanleg voor psychosen	Geen effect afzonderlijk in de 3 groepen. Wel drieweg-interactie
Fusar-Poli e.a., (2009)***	Gezonde mannen (n=15)	10 mg, oraal in capsule	↑ positieve symptomen ↑ negatieve symptomen ↑ algemene symptomen	
Morrison e.a., 2009	Gezonde mannen (n=22)	2,5 mg intraveneus	↑ positieve symptomen	Symptomen niet secundair /gecorrleerd aan toename angst
Baththacharyya e.a., (2010)	Gezonde vrijwilligers (n=6)	1,25 mg intraveneus	↑ positieve symptomen, in 3 van de 6 vrijwilligers	

* Geen gebruik van cannabis in afgelopen week en niet meer dan 1 keer in afgelopen maand. ** Scores op de PANSS, met uitzondering van Henquet e. a., (2006; positieve symptomen, bewerkte versie van de CAPE, Community Assessment of Psychic Experiences) en Morrison e. a., (2009; zowel PANSS als CAPE). ***Voor positieve symptomen werd geen significant groepeffect gerapporteerd; wel scoorden meer patiënten dan boven een klinisch relevante schaalscore (≥ 3) (2.5 mg THC: 35% van de controles en 80% van de patiënten; voor 5 mg THC: 50% van de controles en 75% van de patiënten). *** Ook gerapporteerd in o.a. Baththacharyya e. a., 2010, 2012, en Winton-Brown e. a., 2011.

We kunnen ons afvragen in hoeverre de doseringen die in deze studies zijn gebruikt relevant zijn voor Nederlandse cannabisgebruikers. In het experiment van D'Souza e.a., (2004) kregen 22 gezonde vrijwilligers, die wel ervaring hadden met cannabisgebruik maar niet voldeden aan een diagnose misbruik of afhankelijkheid, intraveneus THC toegediend (0 mg, 2.5 mg, en 5 mg). Deze doseringen komen ongeveer overeen met een piekplasma spiegel (C_{max}) die bereikt wordt na het roken van joints met 16-34 mg THC. Dit is vergelijkbaar met het roken van een joint met 240 mg wiet met respectievelijk 7% en 15% THC¹⁹. Ter verdere vergelijking: in het experiment van het RIVM naar de acute effecten van het roken van

¹⁹ De hoeveelheid wiet of hasj in een joint kan sterk verschillen tussen gebruikers.

cannabis zijn drie doseringen gebruikt: 29 mg, 49 mg en 69 mg (Mensinga e.a., 2006). Dit zijn vrij hoge doseringen en alle vrijwilligers gaven aan normaal gesproken sneller te stoppen in de praktijk en de joint niet helemaal op te roken. De orale dosering van 10 mg (Fusar-Poli e.a., 2010) is vrij laag, mede gezien het feit dat via deze toedieningswijze minder THC in bloed en hersenen terecht komt dan na roken of intraveneuze toediening. Na opname uit maag en darmen wordt een deel direct afgebroken door de lever (“first-pass metabolisme”). Ook treden effecten veel later op (maximaal na 2-4 uur, vgl. 10-80 minuten voor roken en i.v.).

Veldonderzoek laat zien dat er in de praktijk een grote variatie is in dosering (hoeveel cannabis per joint; sterkte) tussen gebruikers (Korf e.a., 2007; Van der Pol e.a., 2011). In een wat oudere experimentele studie consumeerden recreatieve Nederlandse cannabisgebruikers per joint gemiddeld 21 mg THC, variërend van 11-35 mg, om een optimale high te bereiken (Robbe 1994). Dit in ogenschouw genomen lijkt de range aan doseringen uit bovenstaande experimenten te overlappen met wat gebruikelijk is onder Nederlandse gebruikers, hoewel aan de lage kant. Anderzijds kan geconcludeerd worden dat effecten kunnen optreden bij doseringen die voor sommigen als relatief laag beschouwd zouden worden.

CBD (alleen en in interactie met THC).

Al in 1982 waren er uit experimenteel onderzoek aanwijzingen dat de psychotomimetische (en anxiogene) effecten van THC onderdrukt kunnen worden door CBD (Zuardi, 2008; Zuardi e.a., 1982). In dit onderzoek werden orale doseringen van 0.5 mg/kg THC, 1 mg/kg CBD, een combinatie van 0.5 mg/kg THC en 1 mg/kg CBD en placebo toegediend (dit is 35 mg THC en 70 mg CBD voor een persoon van 70 kg). Ook in enkele andere onderzoeken werd ondersteuning gevonden voor de antipsychotische effecten van CBD. Zo bleek CBD in doseringen van 600 mg de door ketamine geïndiceerde positieve en negatieve psychotische symptomen te onderdrukken (Zuardi e.a., 2006). Ondersteund door resultaten van case reports en kleinschalig ongecontroleerd onderzoek volgde jaren later een klinische trial naar de therapeutische werking van CBD (Leweke e.a., 2007). In deze trial met 42 patiënten met acute paranoïde schizofrenie bleek cannabidiol toegediend in doseringen van 200 mg (verspreid over de dag), na 2 en 4 weken, een vergelijkbare verbetering van symptomen te geven als het atypische antipsychoticum amisulpiride. CBD had bovendien minder bijwerkingen.

In een recent experiment is gekeken naar de effecten van CBD en THC afzonderlijk op tal van uitkomstmaten. In dezelfde studie is in 6 personen de interactie met THC onderzocht (Bhattacharyya e.a., 2010; Fusar-Poli e.a., 2009; zie tabel 6.1). Dit onderzoek laat zien dat cannabidiol toegediend in een orale dosering van 600 mg zelf geen psychotische symptomen induceert. Echter, een intraveneuze dosering van 5 mg CBD toegediend over een periode van minuten, gevolgd door 1,25 mg THC, verminderde de psychotische symptomen opgewekt door THC. Bovendien bleek uit fMRI metingen dat de effecten van THC waren gecorreleerd aan een afname van de hersenactiviteit in het striatum. Onder invloed van CBD werd juist een toename van de activiteit in dit gebied gevonden. Ook in andere hersengebieden was de werking van CBD tegengesteld aan die van THC.

In drie recente “naturalistische” studies in het Verenigd Koninkrijk en één in Nederland zijn verbanden gevonden tussen de consumptie van bepaalde typen cannabis en het optreden van psychotische symptomen (Morgan & Curran, 2008; Morgan e.a., 2010; Morgan e.a., 2011;

Schubart e.a., 2010). In deze studies zijn respondenten dus niet vooraf gescreend en willekeurig ingedeeld in verschillende “behandelcondities” en is ook geen “placebo” conditie ter vergelijking in de studie opgenomen. Het is daarom lastig om allerlei selectie-effecten uit te sluiten. Bijvoorbeeld dat iemand met een voorkeur voor een bepaald type cannabis per definitie al een hoger risico heeft op een bepaalde uitkomst (psychose). De groepen kunnen ook verschillen in andere relevante kenmerken, zoals het gebruik van andere middelen. Omdat niet duidelijk is of de symptomen in deze studies alleen onder invloed of na gebruik van cannabis voorkwamen, of persisterden na stoppen en in de context van een chronische psychotische stoornis voorkwamen, worden de resultaten in deze paragraaf onder “acute effecten” beschreven.

In een van de eerste publicaties (Morgan & Curran, 2008) zijn 140 personen op grond van de aanwezigheid van THC en/of CBD in het haar ingedeeld in drie groepen: alleen THC (n=20), zowel THC als CBD (n=27) en een groep waarbij noch THC noch CBD (n = 85) in het haar werd aangetroffen. De groep met alleen CBD was te klein (n=8) om apart te bestuderen. Alle deelnemers vulden een vragenlijst in die psychoseachtige symptomen meet (Oxford Liverpool Inventory of Life Experiences), en daarnaast een lijst die apart waangedachten meet (Peter’s Delusion Inventory). Gebruikers met alleen THC in hun haar hadden significant hogere scores voor hallucinaties en wanen, dan degenen met CBD/THC of helemaal geen cannabinoïd in hun haar. De groep CBD/THC had bovendien lagere scores op de schaal “introverte anhedonia” (vergelijkbaar met negatieve symptomen, zoals sociale teruggetrokkenheid) dan de andere groepen. Voor de clusters “cognitieve disorganisatie” en impulsiviteit werden geen verschillen gevonden. Op waanvoorstellingen scoorde de THC groep gemiddeld hoger in vergelijking met de “geen cannabinoïd” groep. Voor de THC/CBD-groep werden eveneens hogere scores gevonden, maar dit effect was niet significant. De onderzoekers suggereren op grond van deze resultaten en voorgaand experimenteel onderzoek naar de neuroprotectieve effecten van CBD dat het roken van cannabissoorten die CBD bevatten beschermt tegen het optreden van psychotische symptomen in vergelijking met soorten die alleen THC bevatten. In dit onderzoek kon echter niet worden aangegeven wat de concentratie en verhouding van de beide cannabinoïden in de door de proefpersonen geconsumeerde cannabis was geweest. Hoewel het niet aannemelijk is, kon niet worden uitgesloten dat gebruikers met een reeds bestaande aanleg voor psychosen misschien juist een voorkeur hebben voor bepaalde soorten cannabis (zoals sterke wiet zonder CBD). Er was ook een verschil in cannabisgebruik tussen groepen: de THC alleen groep deed gemiddeld langer over het gebruik van een standaarddos (in de UK) van 3.5 gram cannabis dan de THC/CBD-groep (10 versus 5 dagen), hetgeen suggereert dat deze groep minder frequent blowde, of minder cannabis in een joint doet. Onbekend is hoe dit gebruikspatroon zich verhoudt tot de “sterkte” van de cannabis (bijvoorbeeld minder cannabis maar wel “sterker”).

In een tweede onderzoek zijn 134 cannabisgebruikers van 16-23 jaar twee keer getest: één keer direct nadat zij hun “eigen cannabis” hadden geconsumeerd en nog een keer terwijl zij niet onder invloed waren (Morgan e.a., 2010). Tijdens de rooksessie werden zij geïnstrueerd om net zo vaak en veel te inhaleren als zij gewoonlijk deden om zich stoned te voelen. Tijdens de drugsvrije sessie hadden de proefpersonen minstens 24 uur geen cannabis gebruikt. Op beide testdagen werd een testbatterij afgenomen, met vragenlijsten en andere instrumenten om effecten op de stemming, psychotische symptomen (PSI en BPRS) en geheugen te onderzoeken. Eerst werd de hoeveelheid THC en CBD in de cannabismonsters van de deelnemers bepaald. De analyses wezen uit dat slechts 22 van de 134 monsters meer

dan 0,75% CBD bevatte. In het verdere onderzoek werden gegevens van de 22 bijbehorende cannabisgebruikers betrokken en vergeleken met die van 22 cannabisgebruikers die (vrijwel) geen CBD in hun cannabis hadden. Gehaltes THC en CBD per groep staan weergegeven in tabel 6.2. Gegevens van de PSI lieten hogere scores voor psychotische symptomen zien voor de testdag waarop gebruikers onder invloed waren, in vergelijking met de drugsvrije dag, maar er was geen verschil tussen de hoge en lage CBD groep. Wel werden verschillen in geheugenprestatie gemeten.

De onderzoekers schrijven de verschillen in deze en de voorgaande onderzoeken, waarin wel een relatie tussen psychotische symptomen en aanwezigheid van CBD (in haar) werd gevonden (Morgan & Curran, 2008), toe aan verschillen in “cannabiservaring”. In het huidige onderzoek waren de deelnemers allemaal op 14-15 jarige leeftijd begonnen met blowen en ten tijde van het onderzoek deden zij dat dagelijks. Mogelijk reageerden zij minder sterk op de effecten van THC, zoals ook wordt gesuggereerd in experimenteel onderzoek (zie tabel 6.1, D’Souza e.a., 2007). Desondanks rapporteerden beide groepen wel meer psychotische symptomen onder invloed van cannabis dan op de drugsvrije testdag (een bodemeffect waarbij CBD antagonisme niet meer tot uiting komt is dan minder aannemelijk). Wel noemen de onderzoekers de relatief lage CBD/THC-ratio in vergelijking met die in experimentele studies. Een derde mogelijkheid die wordt geopperd is dat de effecten van CBD bij deze lage concentraties, zoals in “straatcannabis” wordt aangetroffen, cumuleren en pas bij chronisch gebruik tot uiting komen, en niet na acute toediening. Onduidelijk is wat er precies met cumulatief effect wordt bedoeld. Gezien het feit dat CBD bijna geheel binnen 24 uur wordt uitgescheiden (zie: Zuardi e.a., 2012) gaat het vermoedelijk niet om cumulatie van de stof zelf in het lichaam. En bij deze lage CBD/THC-ratio is het ook niet aannemelijk dat (farmacodynamische) effecten van CBD zullen overheersen.

Tabel 6.2: Kenmerken van cannabismonsters van deelnemers aan onderzoek geclassificeerd als hoog en laag CBD.

Kenmerk cannabismonsters	Lage CBD groep (n=22)	Hoge CBD groep (n=22)
% THC	6,9%	8,4%
% CBD	0,08%	4,6%
CBD/THC (ratio)	0,02	0,64

Bron: Morgan e.a., 2010

In een derde onderzoek werden 54 recreatieve cannabisgebruikers (tenminste eens per maand maar minder dan 25 keer) en 66 dagelijkse gebruikers (25 dagen of meer per maand) met elkaar vergeleken (Morgan e.a., 2011). De deelnemers werden getest terwijl ze niet onder invloed waren om de subchronische effecten van cannabisgebruik te onderzoeken. Op basis van de aanwezigheid van CBD en de concentratie van THC (gebaseerd op de mediaan) in het haar werden de onderzochte personen ingedeeld in vier groepen: hoog THC/wel CBD, hoog THC/geen CBD, laag THC/wel CBD, laag THC/geen CBD (dit voor zowel de recreatieve als dagelijks gebruikers, in totaal 8 groepen). Dagelijks gebruikers hadden vaker dan recreatieve gebruikers een voorkeur voor “skunk”, een cannabisvariant met doorgaans een hoog THC gehalte. De voorkeur voor een bepaald type cannabis (skunk, wiet, hasj) was onafhankelijk van de aanwezigheid van CBD in het haar.

Ook in dit onderzoek werden verschillende vragenlijsten en cognitieve tests afgenomen. Subklinische psychotische symptomen ofwel een aanleg voor psychosen werd gemeten met een vragenlijst voor schizotypie (Schizotypal Personality Questionnaire) en klinische symptomen met de Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). De resultaten lieten zien dat recreatieve gebruikers met veel THC en zonder CBD in hun haar van alle groepen de hoogste score voor subklinische psychotische symptomen hadden. Voor klinische symptomen werd alleen een (niet significant) verschil tussen dagelijkse en recreatieve gebruikers gevonden (meer voor recreatieve), ongeacht de THC/CBD-indelingen. Bij de interpretatie van de resultaten kon worden uitgesloten dat gebruikers met een grotere aanleg of gevoeligheid voor psychosen een specifieke voorkeur voor cannabis met een laag CBD-gehalte zouden hebben.

De bevinding dat in deze studie waarin subchronische effecten zijn gemeten wel, en in de voorgaande studie naar de acute effecten van cannabis (Morgan e.a., 2010) géén relatie tussen de aanwezigheid van CBD en psychotische symptomen werd gevonden, zou volgens de onderzoekers kunnen wijzen op een cumulatief effect van CBD (zie ook vorige paragraaf). Ook voor de bevinding dat CBD alleen beschermend lijkt te zijn in recreatieve gebruikers hebben de onderzoekers een verklaring: degenen die het meest gevoelig zijn voor de (negatieve) effecten van cannabis reguleren blijkbaar hun gebruik. Dat is echter in tegenspraak met resultaten uit meta-analyses waarin dosis-responsrelaties zijn gerapporteerd (zie volgende paragraaf).

In een vierde, Nederlands, onderzoek is een verband gevonden tussen het gebruik van bepaalde cannabissoorten, de daarop gebaseerde geschatte verhouding THC/CBD, en psychotische symptomen (Schubart e.a., 2010). Tussen 2007 en 2010 hebben ruim 11 duizend jongvolwassenen van 18-25 jaar, geworven via onderwijsinstellingen waaronder universiteiten, een websurvey ingevuld. Van deze groep zijn 1.877 respondenten geselecteerd die ervaring hadden met cannabisgebruik. Het merendeel van deze gebruikers (69%) had een voorkeur voor nederwiet, gevolgd door buitenlandse hasj (18%), de sterkst beschikbare wiet (8%) en nederhasj (3%). Op grond van hun antwoorden naar het type voorkeurscannabis en de gegevens van de THC-monitor van het Trimbos over gemiddelde gehalten THC en CBD in deze cannabisvarianten, zijn zij in twee groepen ingedeeld: hoog CBD en laag CBD. “Hoog” en “laag” staat hier voor de verhouding tussen THC en CBD, niet de absolute hoeveelheid. Bij gebruik van een cannabisvariant waarvan de verhouding tussen THC en CBD kleiner of gelijk was aan 55 (variërend tussen 2 en 46) werden gebruikers ingedeeld in de hoge CBD groep en bij THC:CBD ratio's groter dan 55 (75 en 82) werden zij ingedeeld in de lage CBD groep²⁰. Subklinische psychotische (positieve, negatieve, depressie) symptomen²¹ werden gemeten met de CAPE (Community Assessment of Psychic Experiences). Een dosis-respons relatie werd onderzocht door proefpersonen in 9 categorieën in te delen, gebaseerd op frequentie in het afgelopen jaar en voor degenen die

²⁰ De gevolgde werkwijze (dichotomiseren van de voorspellende variabele op basis van mediane concentraties) heeft tot gevolg dat ook een deel van de gebruikers van nederwiet in de categorie ‘hoog CBD’ terecht is gekomen terwijl deze cannabisvariant vrijwel geen CBD bevat. Een secundaire analyse waarin ‘buitenlandse hasj’ (de enige variant met mogelijk relevante concentraties CBD) versus ‘overige soorten’ als voorspeller zijn meegenomen toont ook een significant verband aan met positieve symptomen ($p < 0.03$) (persoonlijke communicatie, C. Schubart).

²¹ Positieve symptomen zijn nieuwgevormde ongewone belevingen en gedragingen, ze behoren eigenlijk niet aanwezig te zijn. Vermindering van activiteit, verlies van initiatief en apathie behoren tot de negatieve symptomen, deze gaan meestal samen met emotionele vervlakking, sociaal terugtrekgedrag en spraakarmoede.

wekelijks gebruikten de hoeveelheid geld die ze besteedden aan het aanschaffen van cannabis (variërend van 0-5 euro tot meer dan 100 euro per week).

De resultaten laten een dosis-responsrelatie zien voor de totale CAPE-score²². Onafhankelijk daarvan werd gevonden dat positieve (maar niet negatieve of depressieve) symptomen gemiddeld vaker voorkwamen in de lage CBD groep in vergelijking met de hoge CBD groep. Dit verband bleef bestaan ook na correctie voor demografische factoren, frequentie van gebruik en leeftijd van eerste gebruik. Er is niet gecorrigeerd voor het gebruik van alcohol en andere drugs; dit zou relevant kunnen zijn wanneer deze middelen selectief vaker in een bepaalde CBD groep gebruikt worden.

De beschreven naturalistische onderzoeken hebben een grote praktische relevantie omdat ze uitgaan van de normale situatie van de gebruiker. Nadeel is dat tal van versturende variabelen niet controleerbaar zijn en alternatieve verklaringen, zoals zelfselectie, niet uit te sluiten zijn. Beschikken gebruikers van een bepaald type cannabis persoonskenmerken waardoor er een verhoogd risico op de gemeten uitkomsten is?

De uitkomsten van deze naturalistische studies suggereren dat cannabidiol wellicht een dempend effect zou kunnen hebben op door THC geïnduceerde psychotische symptomen, maar de effecten zijn niet sterk en consistent. Bedacht moet worden dat de indelingen van gebruikersgroepen op basis van haaranalyses, en type cannabis een risico van misclassificatie met zich meebrengt. Zo is THC niet altijd detecteerbaar, zelfs niet in haarmonsters van dagelijkse cannabisgebruikers (Huestis e.a., 2007). Ook Morgan e.a., (2011; zie voorgaand) rapporteerden dat van de oorspronkelijke 270 actuele cannabisgebruikers slechts 120 THC concentraties boven de detectielimiet hadden; alleen gegevens van deze groep zijn in het onderzoek betrokken. Verder blijkt uit de jaarlijkse THC monitor dat gemiddelde gehalten THC en CBD tussen de cannabisvarianten sterk verschillen, maar er is ook een grote spreiding en overlap (Rigter en Niesink, 2011). Een indeling die hierop is gebaseerd zonder de daadwerkelijke blootstelling aan THC en CBD te meten roept vraagtekens op. Anderzijds kan worden verondersteld dat zonder een eventuele misclassificatie de effecten wellicht sterker zouden zijn.

Mocht CBD inderdaad bescherming bieden tegen de psychose-inducerende werking van THC, dan rijst de vraag hoe dit wordt bewerkstelligd. Zoals hiervoor aangegeven zou dit via een direct farmacologisch effect kunnen zijn, maar ook de neuroprotectieve effecten van CBD zouden een rol kunnen spelen (bijv. tegengaan van glutamaat gerelateerde hersenschade, zoals bij de ziekte van Parkinson (Zuardi 2008; zie ook Demirkaya e.a., 2011)). De vraag rijst vanaf welke CBD/THC verhouding en welke minimale CBD concentratie eventueel beschermende effecten van CBD zich uiten.

²² Deze dosis-repons relatie repliceert bevindingen uit een eerdere publicatie waarin zowel positieve, negatieve als depressieve symptomen toenamen met een toename in het gebruik (OR circa 3 voor degenen die 25 euro of meer per week aan cannabis spenderen) (Schubart et al., 2010). Dit effect was onafhankelijk van een sterk leeftijdsgebonden effect dat zich het sterkst manifesteerde voor positieve symptomen (OR 3.1, voor degenen die voor hun 12^e jaar waren begonnen met cannabisgebruik). Onduidelijk is in hoeverre dit laatste effect verklaard zou kunnen worden door het gebruik van andere middelen.

6.1.2 Chronisch psychotische symptomen en stoornissen

Er zijn diverse systematische reviews en meta-analyses verschenen over de relatie tussen cannabisgebruik en het optreden van psychosen (bijv. Henquet e.a., 2005; Sempé, e.a., 2005; Moore, 2007; McLaren e.a., 2010; Casadio e.a., 2011) en een review van reviews (Minozzi e.a., 2010). Deze zijn voor een groot deel gebaseerd op dezelfde prospectieve epidemiologische studies (circa 10 analyses uit 7 studies, afhankelijk van de inclusiecriteria), waarin de volgorde van gebeurtenissen kan worden bepaald, zoals eerst cannabisgebruik en pas daarna voor het eerst optreden van psychosen. In een aantal studies (afkomstig van de Nieuw-Zeelandse Dunedin cohort; de Nederlandse NEMESIS en de Duitse ESDP cohorten) is uitgesloten dat de psychosen alleen voorkomen als gevolg van een acute cannabisintoxicatie. Soms is cross-sectioneel onderzoek in de analyse meegenomen. Ook nadien zijn nog resultaten van studies verschenen (o.a. Kuepper e.a., 2011; McGrath e.a., 2010; Manrique-Garcia e.a., 2011; Rössler e.a., 2011). Alle onderzoeken kennen methodologische haken en ogen, die uitvoerig beschreven staan in genoemde reviews (wij gaan daar hier niet in detail op in). Alle evidentie samengenomen vergroot cannabisgebruik het risico op latere (subklinische) psychotische symptomen en stoornissen met een factor 2 tot 3. De grootte van het risico hangt samen met de mate van blootstelling (dosis respons), de startleeftijd van cannabisgebruik en de “kwetsbaarheid” van de gebruiker.

- *Mate van gebruik.* Het risico op een psychose neemt toe met de frequentie van gebruik. De maat “frequent” is echter verschillend gedefinieerd en geeft weinig precieze informatie over de hoeveelheid cannabis die mensen daadwerkelijk hebben geconsumeerd. Dosis-responsrelaties worden ook in cross-sectioneel onderzoek gerapporteerd (bijv. Schubart e.a., 2010; Van Gastel e.a., 2011; Miettinen e.a., 2008).
- *Startleeftijd cannabisgebruik.* Een aantal prospectieve studies laat zien dat het risico op een psychose groter is, of uitsluitend optreedt, indien het cannabisgebruik op jonge leeftijd (vaak jonger dan 16 jaar, maar per studie verschillend) is gestart (Arseneault e.a., 2002; Fergusson e.a., 2003; McGrath e.a., 2010; Casadio e.a., 2011). Ondersteunende gegevens zijn afkomstig uit cross-sectioneel onderzoek waarin het verband tussen cannabisgebruik en latere psychosen of psychotische symptomen is afgezet tegen de startleeftijd van gebruik (Schubart e.a., 2010; Konings e.a., 2008; Stefanis e.a., 2004; Saha e.a., 2011). In niet alle studies is echter gecorrigeerd voor de duur van gebruik, waardoor niet uitgesloten kan worden dat degenen die jonger beginnen ook meer gebruiken en dat het verband mogelijk verklaard wordt door een cumulatieve blootstelling in plaats van een specifiek leeftijdgebonden effect. Desondanks wordt in een aantal reviews aannemelijk gemaakt dat de adolescentie een kwetsbare fase is waarin THC kan interfereren met de ontwikkeling van het brein, met langdurige gevolgen (Schneider, 2008; Bossong & Niesink, 2010; Rubino e.a., 2011).
- *De mate van “kwetsbaarheid” (genetisch en omgevingsinvloeden).* Dat niet alle gebruikers, ook niet de forse blowers en degenen die op jonge leeftijd begonnen zijn, later te kampen krijgen met een psychotische stoornis doet vermoeden dat ook andere factoren een rol spelen. Dat is op zich niet bijzonder, want veel ziekten zijn multifactorieel bepaald; voor het sterke verband tussen roken van tabak en het optreden van longkanker geldt eveneens dat het risico niet 100% is. Ook in ogenschijnlijk gezonde respondenten (gebruikers) zal een in gradatie verschillende mate van kwetsbaarheid voorkomen, die niet altijd evident en gemeten is. Kwetsbaarheid kan verweven zijn in iemands genetische make-up, maar ook door

het later “inwerken” van omgevingsfactoren. Voor de relatie tussen cannabisgebruik en psychosen zijn genetische factoren beschreven, zoals variaties van het COMT(Val158Met) gen, maar de resultaten zijn inconsistent (Caspi e.a., 2005; Zammit e.a., 2007, 2011); nieuwe kandidaat-genen worden met regelmaat gerapporteerd (van Winkel e.a., 2011). Ook een “psychometrische aanleg” voor psychotische symptomen (Henquet e.a., 2005) en schizotypische persoonlijkheidskenmerken (bijv. Barkus & Lewis, 2008) interacteren met het risico. De risico's kunnen optellen of elkaar zelfs versterken. Zo blijken voor schizofrenie bekende risicofactoren, zoals het opgroeien in een grote stad, en traumatische ervaringen en verwaarlozing in de jeugd te interacteren met cannabisgebruik en het risico op psychotische symptomen te versterken (Kuepper e.a., 2011; Harley e.a., 2010; Konings e.a., 2012). In personen met reeds bestaande psychotische symptomen lijken deze risicofactoren de kans op het voortbestaan van psychosen te vergroten (Cougnard e.a., 2007).

Type cannabis, THC en CBD

In geen enkel longitudinaal onderzoek is onderscheid gemaakt naar het soort cannabis of een indicatie gegeven van de samenstelling in termen van THC en CBD-gehalte. Uitgaande van de gesignaleerde (hoewel niet goed gedocumenteerde) toename van het THC-gehalte in cannabis in veel landen in het afgelopen decennium, en het grotere marktaandeel van varianten met een hoog THC gehalte, zouden risico's wellicht groter zijn in meer recente dan in wat oudere studies. Hiervoor is tot op heden weinig evidentie. Een van de eerste onderzoeken, inmiddels 40 jaar geleden onder rekruten die bij de start in 1969-1970 cannabis hadden gebruikt, liet een verhoogd risico op schizofrenie zien in de periode 1970-1979 (OR 2.2 voor ooitgebruikers en 4.1 voor degenen die meer dan 50 keer hadden gebruikt), dat weinig afwijkt van wat in latere studies is gevonden.

Zoals onder “acute psychotische symptomen” is aangegeven is in enkele epidemiologische en “naturalistische” (niet gecontroleerde) studies onderzocht of er een samenhang is tussen het gebruik van verschillende typen cannabis en psychotische symptomen. In deze onderzoeken is echter niet duidelijk of de uitkomstmaten (alleen) betrekking hadden op symptomen onder invloed van cannabis of dat deze ook nadien persisterden. Bovendien is er alleen op symptoomniveau gemeten, geen chronische stoornissen.

In één case-control studie is een verband aangetoond tussen het optreden van een eerste psychotische episode en het gebruik van “skunk” of sinsemilla. De termen “skunk” en sinsemilla worden in het Verenigd Koninkrijk gebruikt om cannabis met een hoog THC-gehalte en (bijna) geen CBD aan te duiden en deze vorm van cannabis is waarschijnlijk vergelijkbaar met nederwiet (DiForti e.a., 2009). In dit onderzoek zijn gegevens verzameld van 280 mensen van 18-65 jaar die zich in de periode 2005-2008 voor het eerst met een psychose (ICD-10) aanmeldden bij een psychiatrisch ziekenhuis in Londen. In dezelfde periode zijn gegevens verzameld van een “gezonde” controlegroep, die in termen van demografische factoren vergelijkbaar was met de patiëntengroep. In de analyses werd ook gecorrigeerd voor het gebruik van andere drugs.

Patiënten en controles verschilden niet in het ooitgebruik van cannabis en de leeftijd van het eerste gebruik en, na correctie voor verstoringende factoren, ook niet in de duur van het gebruik. Wel waren patiënten (77%) veel vaker dagelijks cannabisgebruiker dan controles

(33%) (odds ratio 6.4). Ook gebruikten patiënten vaker skunk of sinsemilla (63%) in plaats van hasj (of minder vaak, geïmporteerde wiet) dan controles (37%) (odds ratio 6.8). Uit ander onderzoek kwam naar voren dat ten tijde van het onderzoek de hoeveelheid THC in skunk doorgaans tussen 12 en 18% lag en de hoeveelheid CBD gemiddeld 0% was. De sterkte van hasj was 2% tot 4% en deze bevatte een vergelijkbare hoeveelheid CBD. Er waren in deze studie aanwijzingen voor een interactie tussen type cannabis en frequentie van gebruik, met de grootste risico's voor de dagelijks gebruikers van skunk. Vanwege een gebrek aan statistische power kon dit echter niet hard worden vastgesteld.

Dit onderzoek suggereert dat zowel dagelijks gebruik als consumptie van cannabis met een hoog THC-gehalte en weinig CBD de risico's op een psychose vergroten. Toch kan niet worden uitgesloten dat patiënten in de prodromale fase, waarin ze (onbewust) symptomen ervaren maar nog geen volledige psychose hebben ontwikkeld, een voorkeur hebben voor de sterkere variant van cannabis.

6.1.3 *Uitlokken en verergeren van symptomen in patiënten.*

Cannabisgebruik komt veel voor onder patiënten met een psychotische stoornis. Dat geldt ook voor het gebruik van alcohol en andere middelen. Zelfgerapporteerde redenen voor deze patiënten om cannabis te gebruiken zijn: versterken van positieve emoties, ontspanning, verbeteren van de (sombere) stemming, en om de sociale interactie te versterken (Dekker e.a., 2009). De patiënten gebruiken cannabis ondanks dat ze zich ervan bewust zijn dat dit kan leiden tot het verergeren van (positieve) psychotische symptomen. Dit laatste is aangetoond in experimenteel onderzoek (D'Souza e.a., 2005) en in onderzoek dat meer aansluit bij het dagelijks leven (Henquet e.a., 2010; Svendsen e.a., 2011²³). Onderzoek van Henquet e.a., (2010) suggereert een verschil in effecten in de tijd: de positieve effecten op de stemming waren acuut, maar het effect op psychotische ervaringen (hallucinaties, ondanks medicatie) traden later in de tijd op²⁴. Dit kan bijdragen aan het in stand houden van het cannabisgebruik ondanks negatieve gevolgen. Verder bleken patiënten niet alleen gevoeliger te zijn dan controles voor de negatieve effecten maar ook voor de positieve effecten van cannabis (hun negatieve stemming verbeterde significant meer dan van controles).

Cannabisgebruik kan de leeftijd van een eerste psychose vervroegen (gemiddeld 2.7 jaar) (Dragt e.a., 2012; meta-analyse door Large e.a., 2011). Dit verband lijkt niet te kunnen worden verklaard door het roken van tabak, wat vaak samengaat met het gebruik van cannabis. Ook het roken van tabak komt beduidend vaker voor onder patiënten met een psychotische stoornis dan in de doorsnee bevolking (Myles e.a., 2011). Epidemiologische en klinische studies wijzen op een ongunstig effect van cannabisgebruik op het beloop van de ziekte, in termen van terugval, symptoomverergeringen en ziekenhuisopnames (bijv. Degenhardt e.a., 2007; Caspari, 1999; Linszen e.a., 1994; D'Souza e.a., 2009).

Voor zover ons bekend is er geen onderzoek waarin is gekeken naar het gebruik van verschillende typen cannabis in patiënten met een psychotische stoornis, met uitzondering van het in de vorige paragraaf beschreven onderzoek van DiForti c.s. (DiForti e.a., 2009). Het is ook onbekend of cannabis met een hoger THC-gehalte en/of laag CBD-gehalte

²³ In het onderzoek van Svendsen et al. (2011) gold dit ook voor alcohol.

²⁴ Er is geen precieze tijdsaanduiding gegeven voor acuut en subacuut. In experimenteel onderzoek zijn wel direct optredende effecten van cannabis op psychotische symptomen gerapporteerd, althans 10 minuten na intraveneuze toediening van THC (D'Souza et al., 2005).

gerelateerd is aan het vroeger optreden van een eerste psychose of het beloop van de ziekte meer verslechterd dan andere vormen van cannabis. Dat geldt ook voor de vraag of er een cannabisvariant bestaat waarbij de positieve effecten, zoals gewenst door schizofreniepatiënten, overheersen en de negatieve minimaal zijn. Zoals eerder aangegeven zijn er aanwijzingen dat cannabidiol mogelijk effectief is als antipsychoticum²⁵. Cannabidiol veroorzaakt geen “high” of euforie. Het onderzoek van Morgan c.s. (Morgan e.a., 2010; zie ook paragraaf 6.5) suggereert dat een variant waarin het CBD-gehalte relatief hoog is ten opzichte van de hoeveelheid THC door gebruikers vermoedelijk minder positief gewaardeerd zal worden dan varianten met relatief meer THC en minder CBD.

De uitkomsten van de besproken naturalistische studies suggereren dat cannabidiol mogelijk een dempend effect heeft op door THC geïnduceerde psychotische symptomen. De beschreven effecten zijn niet sterk en lijken niet altijd consistent. Alle evidentie samengenomen vergroot cannabisgebruik het risico op latere (subklinische) psychotische symptomen en stoornissen met een factor 2 tot 3. De grootte van het risico hangt samen met de mate van blootstelling (dosis respons), de startleeftijd van cannabisgebruik en de “kwetsbaarheid” van de gebruiker.

6.2 Cannabis, THC, CBD en angst

Angst en paniek zijn de meest voorkomende ongewenste reacties na het gebruik van hoge doseringen cannabis, vooral in onervaren gebruikers en in een vreemde omgeving (Crippa e.a., 2009). Anderzijds zijn in verschillende dierexperimentele en humane studies anxiolytische effecten²⁶ van cannabinoïden beschreven (voor review: Moreira en Wotjak, 2010). Ook cannabisgebruikers melden deze soms paradoxale effecten van cannabis. In het algemeen lijken cannabinoïden in lage doseringen anxiolytisch te werken, terwijl ze in hoge doseringen juist anxiogeen zijn (Viveros e.a., 2005; Zuardi e.a., 2008). Ook ervaren gebruikers rapporteren bij lage doseringen eerder een angstdempende en ontspannende werking van cannabis. Waar die grens precies ligt lijkt per gebruiker, maar ook naar gelang de omstandigheid, te verschillen.

6.2.1 *Acute effecten*

Experimenteel onderzoek sinds de jaren zeventig laat zien dat THC voor de acute angstinducerende effecten verantwoordelijk is (review: Crippa e.a., 2009; Winton-Brown, 2011; Karschner e.a., 2011). In deze studies zijn uiteenlopende doseringen en toedieningswijzen toegepast. De effecten zijn niet in alle onderzoeken even sterk, maar dat zou deels kunnen samenhangen met de uiteenlopende verschillen in “cannabiservaring” van de deelnemers. Tabel 6.3 geeft een overzicht van een aantal studies, die in het afgelopen decennium zijn uitgevoerd. Om angstsymptomen te meten zijn vaak visuele analoog schalen gebruikt, waarbij de proefpersoon een kruisje op een lijn van 100 mm kan zetten om de mate

²⁵ Antipsychoticum: geneesmiddel dat psychotische symptomen vermindert of opheft.

²⁶ Anxiolytisch is het onderdrukken/opheffen van angst; een anxiolyticum is een geneesmiddel dat de verschijnselen van angst onderdrukt.

van angst weer te geven (0 mm = helemaal niet, 100 mm = extreem veel/erg). Soms is de State Trait Anxiety Inventory (STAI) toegepast, een 40 (2x20) item zelfrapportage vragenlijst.

Wat opvalt is dat in het experimenteel onderzoek alleen angstinducerende effecten van THC worden gerapporteerd en geen angstdempende effecten. Ter illustratie, gezonde vrijwilligers die incidenteel cannabis gebruikten kregen 2,5 en 5mg THC intraveneus toegediend²⁷. THC veroorzaakte een kortstondige (10 minuten na toediening, niet meer significant na 80 minuten) toename in angstgevoelens, zonder aantoonbaar verschil tussen de doseringen (D'Souza e.a., 2004). De toename in gevoelens van angst liepen parallel met afname in scores op de schalen "ontspanning" en "kalmte". Er werd geen effect op gevoelens van paniek gevonden. Morrison e.a., (2009) noemen voor deze ogenschijnlijke discrepantie: de relatief hoge plasmaspiegels in experimenteel onderzoek, de zuivere THC versus straatcannabis waarin ook CBD zou zitten, en de onnatuurlijke setting van gebruik en toedieningwijze. Andere onderzoeken waarin relatief lage doseringen THC zijn toegediend, en het feit dat veel straatcannabis, zoals nederwiet (en sinsemilla) nagenoeg geen CBD bevat, ondersteunen de eerstgenoemde verklaringen niet.

Tabel 6.3: Overzicht van placebogecontroleerde experimentele studies naar de effecten van THC op symptomen van angst.

Bron	Proefpersonen	Dosering THC	Uitkomsten**	Opmerkingen
D'Souza e.a., (2004)	Gezonde vrijwilligers (n=22)*	2,5 mg; 5 mg intraveneus	↑ angst (VAS) 0 paniek (VAS) ↓ kalmte, ontspanning (VAS)	Geen dosis-responsrelatie
D'Souza e.a., (2005)	Schizofreniepatiënten, behandeld met antipsychoticum (n=13)	2,5 mg; 5 mg intraveneus	↑ paniek (trend $p < .07$; VAS) 0 kalmte, ontspanning	Geen dosis-responsrelatie
D'Souza e.a., (2008)	Frequente cannabis gebruikers (>10 keer in laatste maand) (n=30)	2,5 mg; 5 mg intraveneus	↑ angst (VAS) ↓ kalmte, ontspanning (VAS)	Effecten op angst minder sterk dan in gezonde controles. Geen verschil voor kalmte/ontspanning
Fusar-Poli e.a., (2009)	Gezonde mannen (n=15)	10 mg, oraal in capsule	↑ angst (STAI)	
Morrison e.a., (2009)	Gezonde mannen (n=22)	2,5mg, intraveneus	↑ angst ("tense arousal") ***	Effecten niet gecorreleerd voor positieve symptomen
Karschner e.a., (2011)	Cannabisgebruikers (n=9)	5 en 15 mg, oraal	↑ angst (STAI-state en VAS)	Indicatie voor dosis respons****

* Geen gebruik van cannabis in afgelopen week en niet meer dan 1 keer in afgelopen maand; **↑= toename; ↓=afname; 0=geen effect. ***Gemeten met de UMACL, University Institute of Science and Technology Mood Adjective Checklist. **** niet statistisch getoetst.

²⁷ Deze doseringen zouden vergelijkbaar zijn met het roken van een joint met respectievelijk 16 mg en 34 mg THC (zie ook hoofdstuk 4).

De angstopwekkende effecten van THC in frequente cannabisgebruikers waren bij acute toediening aanzienlijk groter dan in incidentele gebruikers (D'Souza e.a., 2008). In schizofreniepatiënten waren symptomen van angst/paniek aantoonbaar maar slechts marginaal (D'Souza e.a., 2005). Wellicht kwam dit door de dempende werking van de antipsychotica die deze proefpersonen gebruikten. Het is evenwel opmerkelijk dat dit dan niet gold voor het optreden van psychotische symptomen (zie paragraaf 6.1.1).

CBD (alleen en in interactie met CBD)

In een van de eerste gecontroleerde humane studies met CBD en THC lieten Zuardi c.s. zien dat THC in een orale dosering van 0,5 mg/kg een forse toename veroorzaakte van angstscores gemeten met de STAI, terwijl 1 mg/kg CBD geen effect op deze maat had (Zuardi e.a., 1982). CBD en THC samen gaven een effect dat de helft was van dat van THC alleen. Dit suggereert dat de angstopwekkende effecten van THC door CBD worden tegen gegaan.

In twee meer recente experimenten werd geen duidelijk verband tussen THC/CBD en symptomen van angst gevonden.²⁸ In een kleinschalig onderzoek, waarin negen van de oorspronkelijke 22 deelnemers alle experimentele condities afrondden²⁹, werd geen verschil in symptomen van angst gevonden tussen twee doseringen van Sativex[®] (5.4 mg THC/5.0 mg CBD en 16.2 mg THC/15.0 mg CBD; mondspray) en 5 en 15 mg THC (oraal) (Karschner e.a., 2011). Ilan c.s. (Ilan e.a., 2005) vergeleken in 22 vrijwilligers de effecten van het roken van marihuana, waarin de concentratie THC en CBD varieerde (en placebo³⁰), zie tabel 6.4. Ten opzichte van placebo veroorzaakte cannabis een kortdurende geringe toename van angstsymptomen (VAS). Deze effecten waren het grootst in de hoge THC conditie, en leken minder groot wanneer het CBD-gehalte hoog was, maar dit effect was niet significant. Aangezien de toename in angst in het algemeen mild was, hetgeen de onderzoekers toeschreven aan de gezellige, huiskamerachtige testopstelling, en lang niet alle proefpersonen met angst reageerden, is een vervolganalyse met alleen angstige proefpersonen gedaan. Er was een niet-significante trend voor minder angst in de hoge versus de lage CBD conditie in proefpersonen die hogere niveaus van angst rapporteerden na het roken van de joints.

Tabel 6.4: Doseringen THC en CBD in cannabis in het experiment van Ilan e.a., 2005.

Conditie	%THC	%CBD	Marihuana per sigaret (mg)	CBD/THC	THC (mg)	CBD (mg)
Laag THC-laag CBD	1,91	0,27	820	0,14	15,7	2,2
Hoog THC-hoog CBD	2,86	1,06	970	0,37	27,7	10,3
Laag THC-hoog CBD	1,88	1,52	750	0,81	14,1	11,4
Hoog THC-laag CBD	3,09	0,08	870	0,03	26,9	0,7

In een experiment met gezonde vrijwilligers die een speech voor een videocamera moesten houden bleek CBD in een orale dosering van 300 mg effectief in het tegengaan van

²⁸ In een ander experiment werd wel een dergelijk effect vermeld, maar dit is niet met gestandaardiseerde meetinstrumenten gemeten (Karniol et al., 1974).

²⁹ In dit onderzoek varieerde het cannabisgebruik van de deelnemers van een keer per maand tot 30 keer per week, mogelijk heeft dit de resultaten beïnvloed.

³⁰ Ook werd de concentratie CBC (cannabichromenen) gevarieerd (hoog/laag), maar dit had geen effect.

symptomen van angst (Zuardi e.a., 1993). CBD onderdrukte de symptomen van angst vergelijkbaar met de kalmeringsmiddelen diazepam en ipsapirone. Ook in verschillende diermodellen voor angst is aangetoond dat CBD angstdempende effecten heeft (Zuardi e.a., 2008). In een vervolg op het video-experiment zijn met dezelfde “Simulated Public Speaking test” de effecten van CBD (600 mg) in patiënten met een algemene sociale angststoornis onderzocht. In vergelijking met de placebo conditie reduceerde CBD de toename in symptomen van angst, cognitieve verslechtering (subjectief) en gevoelens van ongemak, die door de test werden opgewekt. De angstreactie van patiënten was na CBD niet verschillend van die van gezonde controles.

In enkele studies is onderzoek gedaan naar de hersengebieden die betrokken zijn bij de effecten van CBD. In één studie met gezonde vrijwilligers bleek CBD (400 mg oraal) symptomen van angst tegen te gaan die werden uitgelokt voorafgaand aan de injectie met de tracer en de scanning procedure in een medische setting (Crippa e.a., 2004). CBD veroorzaakte ook een toename van sedatie (slaperigheid). Deze effecten gingen gepaard met veranderingen in hersenactiviteit (gemeten met SPECT) in het limbisch en paralimbisch systeem. Van deze hersengebieden is bekend dat ze betrokken zijn bij het reguleren van emoties. In een later experiment werden deze bevindingen met een andere beeldvormende techniek (fMRI) ondersteund. In dit experiment bekeken gezonde proefpersonen plaatjes van angstaanjagende gezichten (Fusar-Poli e.a., 2009). Ook in patiënten met een sociale angststoornis reduceerde CBD (400 mg oraal) angstscores gedurende de periode dat een canule in de ader werd ingebracht en tevens voor en na de testtaak. Ook nu werden veranderingen in activiteit in gebieden van het (para)limbisch gebied gevonden. In tegenstelling tot andere onderzoeken had CBD in deze groep geen sedatieve effecten. Hieruit kan worden geconcludeerd dat het angstdempende effect van CBD niet het gevolg is van een algemeen sedatief effect.

In de twee reeds eerder beschreven “naturalistische” studies, waarin cannabisgebruikers op basis van de aanwezigheid van THC en CBD in het haar of een door hen zelf aangeleverd cannabismonster, zijn ingedeeld in hoge en lage CBD groepen, is ook gekeken naar verschillen in symptomen van angst (zie paragraaf 6.1.1). Morgan e.a. (2010) rapporteren dat groepen met relatief veel CBD in het door hen aangeleverde cannabismonster hoger scoren op een VAS schaal voor angst dan de lage CBD groep. Beide groepen scoorden hoger op de dag dat ze onder invloed waren dan op de drugsvrije dag. In deze studie lag de verhouding CBD/THC in beide groepen ver onder de 1 (0,02 in de lage CBD groep en 0,64 in de hoge CBD groep). In de tweede studie werden hogere niveaus van angst (STAI-trait) gevonden in degenen met hoge THC concentraties in het haar in vergelijking met de groep met de lage hoeveelheid THC (subchronisch, niet gemeten onder invloed) (Morgan e.a., 2011). De aanwezigheid van CBD speelde hier geen rol. Dit resultaat stemt overeen met de angstinducerende werking van THC. De onderzoekers noemen de lage concentratie CBD in “straat cannabis” als mogelijke verklaring voor het niet tegengaan van de effecten van THC.

6.2.2 Angststoornissen

Ook de vraag of cannabisgebruik leidt tot chronische angststoornissen, die niet alleen onder invloed van cannabis of als gevolg van een onttrekkingsyndroom optreden, is niet eenduidig te beantwoorden.

Mensen met cannabisafhankelijkheid hebben vaker dan mensen in de doorsnee bevolking te kampen met angststoornissen (Review: Crippa e.a., 2009). Zo had in de Nederlandse bevolking van 18-64 jaar 29% van de mensen met cannabisafhankelijkheid (jaarprevalentie) een angststoornis versus 13% van degenen die geen cannabis gebruikten (DSM-III-r diagnoses; odds ratio 3.5; van Laar e.a., 2007). Deze verbanden waren het sterkst voor sociale fobie en agorafobie (zonder paniek). Verbanden met cannabismisbruik waren niet significant. Er zijn ook voorlopige gegevens beschikbaar van een Nederlands cohortonderzoek onder frequente cannabisgebruikers (≥ 3 dagen per week) van 18-30 jaar, die via coffeeshops en via andere respondenten zijn geworven (van der Pol e.a., 2011; Liebrechts e.a., 2011). De eerste resultaten laten zien dat gebruikers die voldeden aan een DSM IV diagnose van cannabisafhankelijkheid vaker dan de algemene bevolking een angststoornis hadden. Voor degenen die nooit aan een diagnose cannabisafhankelijkheid hadden voldaan werd geen verschil met de algemene bevolking gevonden, terwijl gebruikspatronen van cannabis tussen afhankelijke en niet-afhankelijke gebruikers vrijwel niet verschilden.

De beschreven onderzoeken geven geen aanwijzingen over de aard van de relatie: leidt cannabisgebruik tot angststoornissen of leiden angststoornissen tot (meer) gebruik van cannabis? Of zijn er misschien heel andere factoren die het verband verklaren? In de in 2007 verschenen meta-analyse van Moore van longitudinaal onderzoek werden zeven bevolkingsonderzoeken beschreven over de relatie tussen cannabisgebruik en angst (symptomen in 2 studies en klinische uitkomstmaten in 5 studies (Moore e.a., 2007). In slechts twee van de beschreven onderzoeken waren de gevonden verbanden significant na correctie voor versturende factoren. In het reeds eerder genoemd Nederlandse onderzoek in de bevolking van 18-64 jaar voorspelde cannabisgebruik het later optreden van angststoornissen. Ook hier gold dat dit verband niet stand hield na correctie voor versturende factoren (Van Laar e.a., 2007b).

Cannabisafhankelijkheid lijkt vaker specifiek samen te gaan met een sociale angststoornis dan met andere angststoornissen (Buckner e.a., 2008). In een grootschalig onderzoek in de VS werd een verband tussen cannabisafhankelijkheid (en in mindere mate misbruik) en sociale angststoornis gerapporteerd. In het merendeel van de gevallen ging de sociale angststoornis vooraf aan het cannabisgebruik (Buckner e.a., 2012). Volgens de onderzoekers gaven respondenten vaak aan dat ze cannabis gebruikten om met sociale angsten om te kunnen gaan. Omgekeerd zou het kunnen voorkomen dat bij sommige mensen cannabisafhankelijkheid leidt tot sociale problemen en angst dat anderen negatief over hen zullen oordelen.

Een Duits longitudinaal onderzoek onder jongeren en jongvolwassenen suggereert ook dat (bepaalde) angststoornissen een voorspeller zijn van later cannabisgebruik en cannabisstoornissen, maar een duidelijk patroon ontbreekt (Wittchen e.a., 2007). In prospectief onderzoek worden verbanden gerapporteerd tussen cannabisafhankelijkheid en het later optreden van een paniekstoornis. Dit zou echter ook verklaard kunnen worden door het dagelijks roken van tabak, omdat er een verband is aangetoond tussen het roken van tabak en het voorkomen van paniekaanvallen (Zvolensky e.a., 2008, 2010).

Ondanks de acute “anxiogene” effecten van THC zijn er vooralsnog geen duidelijke aanwijzingen dat cannabisgebruik op langere termijn leidt tot angststoornissen. Onbekend is of de invloed van cannabis tijdens de adolescentie op de hersenontwikkeling, door ontregeling van het endocannabinoïde systeem, ook gevolgen kan hebben voor de

angstregulatie (vgl. psychosen, zie §6.3.2). Zoals aangegeven zijn er wel aanwijzingen dat cannabis in een bepaalde groep gebruikers als “zelfmedicatie” wordt gebruikt. Emotioneel kwetsbare en “angstgevoelige” personen noemen vaker dan anderen het omgaan met stressvolle situaties als motief voor cannabisgebruik (Crippa e.a., 2009; Bonn-Miller e.a., 2007). Ernstige aversieve reacties zoals angst en paniek kunnen ook een reden zijn voor het stoppen met cannabisgebruik. Uitgaande van een mogelijk causaal verband zou dit tot gevolg kunnen hebben dat de meest kwetsbare personen uit de “population at risk” verdwijnen, hetgeen zou kunnen bijdragen aan de zwakke en/of inconsistente bevindingen.

CBD

Er zijn geen epidemiologische gegevens naar de relaties tussen cannabisgebruik en angststoornissen waarbij specifiek is gekeken naar het type cannabis en/of THC en CBD. Verwacht zou kunnen worden dat mensen met angstklachten en/of een bepaalde persoonlijkheid vanuit de zelfmedicatiehypothese, sneller kiezen voor een cannabisvariant met een laag THC- en hoog CBD-gehalte. Ook is het mogelijk dat deze groep (onbewust) probeert de blootstelling aan THC, of de effecten ervan, te beperken. Hierover is echter weinig bekend, met uitzondering van enkele suggesties die voortkomen uit de onderzoeken van Morgan c.s. (zie paragraaf 6.1.1).

De mogelijke effectiviteit van CBD in het reduceren van angstsymptomen bij een sociale angststoornis werd al beschreven in de paragraaf over acute effecten (Crippa e.a., 2010; Bergamaschi e.a., 2011).

Zoals reeds eerder aangegeven zijn de beschreven “naturalistische” studies waardevol vanwege de aansluiting bij de “dagelijkse praktijk” van de cannabisgebruiker. Maar deze studies kennen een aantal methodologische beperkingen waardoor de aard van het verband niet is vast te stellen. De vraag doet zich voor welke conclusies getrokken kunnen worden uit de gebruikte doseringen CBD en THC (en de verhouding tussen beide stoffen) zoals die in experimentele situaties onder acute, eenmalige toediening in het laboratorium zijn toegepast. Kunnen deze bevindingen, en zo ja, hoe, geëxtrapoleerd worden naar gebruikspatronen van cannabisgebruikers in een natuurlijke setting? Deze experimenten suggereren dat de angstreducerende effecten van CBD tot uiting komen onder stressvolle en angstopwekkende situaties, ofwel indien geïnduceerd door THC, maar de resultaten zijn niet even consistent. De dosering CBD en de verhouding tussen CBD en THC lijken een rol te spelen. Onder experimentele condities wordt alleen angstreductie gevonden bij relatief hoge doseringen CBD.

6.3 Cannabis, THC, CBD en depressie

De relatie tussen cannabisgebruik en het optreden van acute symptomen van depressie is complex. Zowel symptomen van euforie als dysforie worden beschreven. In lage doseringen rapporteren gebruikers dat cannabis gevoelens van welzijn, ontspanning en euforie veroorzaken, maar in hogere doseringen, vooral in onervaren gebruikers, juist dysforie (en angst) (Ashton, 2001; Ashton en Moore, 2011; Degenhardt et al, 2003). In cross-sectioneel onderzoek zijn soms (maar niet altijd) verbanden gevonden tussen cannabisgebruik en depressieve symptomen, maar is onduidelijk of deze acuut, subacuut of persistent zijn (zie paragraaf 6.3.2).

6.3.1 *Acute effecten*

In patiënten met schizofrenie is het verbeteren van een depressieve stemming of dysforie een veel gerapporteerde reden om cannabis te gebruiken (Dekker e.a., 2010). In een semi-experimenteel onderzoek bleek dagelijks cannabisgebruik een voorspeller van latere toename in positieve stemming in zowel patiënten met schizofrenie als in gezonde controles (Henquet e.a., 2005). Kankerpatiënten die synthetische THC kregen om misselijkheid bij chemotherapie te behandelen, rapporteerden vaker euforische en high gevoelens dan een controlegroep die met placebo of een ander middel werden behandeld, maar ook vaker dysforie en depressie (Tramer e.a., 2001).

THC en CBD

Ook resultaten van experimenteel onderzoek met THC tonen inconsistente resultaten. Zuardi e.a. (1982) rapporteren na een orale dosering van 0,5 mg/kg THC (35 mg voor een persoon van 70 kg) een toename van gevoelens van onwelbevinden (“feeble”, “incompetent”, “discontent”, “troubled” en “withdrawn”), gemeten met behulp van visueel analoog schalen (VAS, zie §6.2.1). In een Nederlands onderzoek waarin recreatieve, niet dagelijkse cannabisgebruikers joints met verschillende (hoge) hoeveelheden THC (29 mg, 49 mg, 69 mg) rookten is, een dosis gerelateerde toename van gevoelens van “high” gerapporteerd (Hunault e.a., 2008). Ook D’Souza e.a. (2004, 2008) vinden een voorbijgaande toename in “high” scores (geïnterpreteerd als “euforie”) na intraveneuze toediening van 2,5 en 5mg THC in zowel recreatieve als frequente cannabisgebruikers, echter zonder verschil tussen doseringen. Onduidelijk is waar het concept “high” precies voor staat. Gebruikmakend van een gevalideerd meetinstrument voor het meten van stemming, lieten Morrison e.a. (2009) zien dat proefpersonen na een intraveneuze dosering van 2,5 mg THC een duidelijke toename van dysfore symptomen rapporteerden. Deze effecten waren maximaal na 30 minuten en verschilden na 120 minuten niet meer van placebo. Factoren zoals het gebruik in een laboratoriumsetting, de ongebruikelijke wijze van toediening (intraveneus), dosering, ervaring met cannabis en “gevoeligheid”, spelen vermoedelijk een rol bij het optreden van deze effecten.

Er is weinig bekend over de effecten van CBD op de stemming (met uitzondering van de eerder beschreven symptomen van angst). Zuardi e.a. (1982) rapporteren geen significante effecten van CBD (1 mg/kg) op de hiervoor beschreven zelfgerapporteerde symptomen van “onwelbevinden”. Wel waren de door THC geïnduceerde toenames niet langer significant indien gelijktijdig CBD werd toegediend. Dit suggereert dat CBD deze effecten van THC antagoneert, evenals dit in hetzelfde experiment voor angstsymptomen is gevonden.

In het naturalistisch onderzoek van Morgan (2008), was er geen verschil in scores op de schaal “introverte anhedonie” (onderdeel van een vragenlijst om een aanleg voor psychosen te meten) tussen cannabisgebruikers die alleen THC in hun haar hadden en degenen met zowel THC als CBD. In een latere studie hadden cannabisgebruikers met een hoge concentratie THC in hun haar hogere scores op de Beck’s Depression Inventory vergeleken met degenen met een lage concentratie THC (Morgan e.a., 2011; zie ook paragraaf 6.1.1). Dit resultaat hing niet samen met de aan- of afwezigheid van CBD in het haar. Het is niet bekend of de depressieve klachten een direct gevolg waren van het onder invloed zijn (acute effecten) of ook nadien persisteerden. De deelnemers moesten ten tijde van het onderzoek weliswaar vrij zijn van drugs (>24 uur), maar de BDI meet klachten over de afgelopen week.

Hoewel de onderzoekers suggereren dat dit wellicht komt door de schadelijke effecten van THC op het brein (zoals de hippocampus) kan een selectie-effect niet worden uitgesloten. Het is niet onmogelijk dat deelnemers die veel cannabis gebruikt hadden (en/of cannabis met een hoog THC gehalte) een aanleg daartoe hadden of al depressief waren voordat ze met het gebruik begonnen.

In de websurvey onder jonge Nederlandse volwassenen van 18-25 jaar werd geen verschil gevonden tussen het gebruik van cannabis met een relatief hoge of lage CBD/THC verhouding en depressieve symptomen (Schubart e.a., 2011). Eventueel depressieve symptomen werden in dit onderzoek gemeten met behulp van de Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE). Voor positieve psychotische symptomen was een dergelijk verband in dit onderzoek wel gevonden (zie paragraaf 6.1.1). Ook indien gekeken werd naar het type cannabis (“buitenlandse hasj” met een relatief hoog CBD-gehalte, versus andere soorten met geen of weinig CBD) werd geen verband gevonden.

6.3.2 *Stemmingsstoornissen*

Naast het eventueel veroorzaken van acute symptomen van dysforie of depressie is het de vraag of cannabisgebruik kan leiden tot persisterende depressieve symptomen en een chronische depressie. Een depressieve stoornis komt vaker voor onder mensen met cannabisafhankelijkheid dan in mensen die geen cannabis gebruiken en/of niet afhankelijk zijn voor cannabis (van Laar e.a., 2007; Stinson e.a., 2006; Swift e.a., 2002). Dit hoeft niet te betekenen dat er een causaal verband is. Cannabisgebruik kan mogelijk een depressie veroorzaken, bijvoorbeeld via beïnvloeding van hersenmechanismen, een (latente) depressie kan leiden tot cannabisgebruik om onbewuste depressieve symptomen te verlichten (zelfmedicatie) en tot slot kunnen geheel andere gemeenschappelijke risicofactoren, al dan niet genetisch of omgevingsgebonden, het risico op beide uitkomsten vergroten.

Longitudinaal onderzoek waarin de volgorde van gebeurtenissen wordt vastgelegd kan hierop beter zicht geven, hoewel ook dan vraagtekens over de aard van de relatie blijven bestaan (Degenhardt e.a., 2003). De overzichtsstudie van Moore en collega's uit 2007 geeft voor angst een minder consistent beeld dan voor de relatie tussen cannabisgebruik en psychose (Moore e.a., 2007). In vijf van tien longitudinale onderzoeken werd een verband gevonden tussen cannabisgebruik en het later optreden van klinisch relevante symptomen van depressie of een diagnose van depressie, ook na correctie voor verstoringe factoren (Moore e.a., 2007). In een aantal studies is een dosis-respons relatie gevonden: frequent cannabisgebruik (wekelijks of vaker) vergroot het risico op een depressie met een factor 1,5. Nadien verschenen onderzoek in Nederland laat ook een verhoogd risico van cannabisgebruik op een depressieve stoornis of symptomen zien (van Laar e.a., 2007; Otten en Engels, 2011). In de VS werd evidentie gevonden voor een verhoogd risico op een latere depressie onder jongvolwassenen met een cannabisstoornis (Marmorstein en Lacono, 2011), en in Australië voorspelde frequent (dagelijks of bijna dagelijks) gebruik het later optreden van symptomen van angst en depressie (Hayatbakhsh e.a., 2007). Zelfmedicatie, waarbij mensen die een (latente) depressie hebben vaker cannabis gebruiken om zich beter te voelen, kon in de studies waarin dit is onderzocht het verband niet verklaren (Schofield e.a., 2006; Moore e.a., 2007; Hayatbakhsh e.a., 2007).

Een aantal onderzoeken waarin leeftijdverschillen zijn onderzocht suggereren niet dat jongeren die op heel vroege leeftijd al beginnen met het gebruiken van cannabis een groter risico lopen op een latere depressie dan (jonge) volwassenen. Zo rapporteren Hayatbakhsh e.a. (2007) dat frequent (dagelijks of bijna dagelijks) maar niet incidenteel (eens per maand of minder) gebruik van cannabis het risico op latere symptomen van angst en depressie vergroten ongeacht de startleeftijd van gebruik. Ook Fergusson c.s. laten geen verschil in leeftijdsgroepen zien in het risico op een depressie (wel voor andere uitkomstmaten) (Fergusson e.a., 2002). Cross-sectioneel onderzoek biedt ook geen uitsluitsel. In een steekproef van 19-jarige Griekse jongvolwassenen werd een verband gevonden tussen cannabisgebruik - ongeacht de startleeftijd - en depressieve symptomen, maar dit bleek niet meer significant na correctie voor negatieve psychotische symptomen (Stefanis e.a., 2004). In het Nederlandse onderzoek van Schubart en collega's wordt een duidelijke dosis-responsrelatie gevonden tussen cannabisgebruik en depressieve symptomen onder jonge volwassenen van 18 - 25 jaar (odds ratio 3.4 voor degenen die 25 euro of meer per week aan cannabis spenderen) (Schubart e.a., 2011). Het risico op depressieve symptomen was hier - onafhankelijk van de "dosis" - alleen significant voor degenen die ouder waren dan 20 jaar en hing niet samen een vroege startleeftijd van cannabisgebruik, dit in tegenstelling tot de het risico op positieve en negatieve psychotische symptomen. Ook onder Nederlandse scholieren van 12-16 jaar werd, na correctie voor versturende factoren, geen verband gevonden tussen internaliserende klachten (zoals angst/depressie en teruggetrokken gedrag) en cannabisgebruik in het afgelopen jaar (Monshouwer e.a., 2006). Een relatie tussen cannabisgebruik vóór het 17e jaar en depressieve symptomen (relatief risico 1,5) werd gevonden in de samengevoegde gegevens van 17 landen in het kader van het World Mental Health Survey Initiative. Dit verband was echter niet meer significant na correctie voor gedragsstoornissen in de jeugd (De Graaf e.a., 2010). In dit onderzoek is geen onderscheid gemaakt naar frequentie van gebruik.

In zeven studies zijn suïcidale gedachten of suïcidepogingen apart onderzocht. In vier van deze studies verhoogde cannabisgebruik het risico op deze uitkomstmaten. Een latere publicatie, gebaseerd op het eerste (Zweedse) cohortonderzoek naar cannabisgebruik en schizofrenie, onderzocht ook de relatie tussen cannabisgebruik onder rekruten en daadwerkelijk suïcides (Price e.a., 2009). Onder degenen die bij de start 50 keer of meer cannabis hadden gebruikt was de kans op een suïcide in de volgende 33 jaar 3,5 keer groter dan onder degenen die nooit cannabis hadden gebruikt. Dit verband verdween echter (odds ratio 1) na correctie voor versturende factoren, zoals gedragsstoornissen tijdens de jeugd en gebruik van andere middelen.

Verklaringen voor de genoemde (maar inconsistente) verbanden centreren zich rond neurobiologische effecten van cannabis, gemeenschappelijke risicofactoren en ongewenste sociale gevolgen van cannabis. Wat betreft het eerste punt zijn er aanwijzingen dat het endocannabinoïd systeem betrokken is bij de regulering van emoties (Ashton en Moore, 2011), maar een duidelijk beeld ontbreekt. Dierexperimenteel onderzoek suggereert de ontwikkeling van een "depressief fenotype" onder volwassen proefdieren die tijdens de adolescentie werden blootgesteld aan cannabinoiden. Dit fenotype ontwikkelde zich niet wanneer de blootstelling alleen tijdens de volwassenheid had plaatsgevonden (Review: Rubino e.a., 2011). Dit suggereert dat effecten onder jongeren groter zijn dan bij volwassenen. Dat cannabisgebruik tijdens de adolescentie voor jongeren grotere gevolgen

zou hebben met betrekking tot het eventueel ontwikkelen van een depressie kan uit epidemiologisch onderzoek (nog) niet worden getrokken.

Ook zouden “niet gemeten” gemeenschappelijke risicofactoren een rol kunnen spelen, zoals aannemelijk wordt gemaakt door de vaak forse afname in de sterkte van de verbanden na correctie van versturende factoren. Recent onderzoek onder Nederlandse adolescenten suggereert dat een genetische kwetsbaarheid in het spel kan zijn (Otten en Engels, 2011). Alleen in jongeren met het korte allel van het 5-HTTLPR genotype werd een verband gevonden tussen cannabisgebruik en een latere toename in depressieve symptomen in de vier jaar na de start van de studie. Verondersteld wordt dat deze genvariant leidt tot ontregeling van de serotoninehuishouding, een neurotransmitter die onder meer betrokken is bij het reguleren van de stemming. Misschien zijn bepaalde mensen dus meer gevoelig voor de eventuele “depressie-inducerende” effecten van cannabis dan anderen.

Een van de verklaringen voor de gevonden verbanden is dat frequent cannabisgebruik op jonge leeftijd negatieve psychosociale gevolgen kan hebben, welke op hun beurt aanleiding kunnen zijn voor een depressie (Fergusson e.a., 2008; Degenhardt e.a., 2003). Deze verklaring vindt ondersteuning in een recent longitudinaal tweelingenonderzoek (Marmorstein en Iacono, 2011). In dit onderzoek bleek het verband tussen cannabisafhankelijkheid en een latere depressie gedeeltelijk gemedieerd te worden door vroegtijdige schooluitval, werkloosheid en criminaliteit (contacten met politie, afgezien van verkeersovertredingen). Omdat deze sociale gevolgen niet het gehele verband konden verklaren, laat deze optie ruimte voor de hiervoor beschreven andere verklaringen.

Bipolaire stoornis

Er zijn aanwijzingen dat cannabisgebruik een voorspeller is van latere manische symptomen en (een vroeger optreden) van een bipolaire stoornis waarin zowel manische episoden en depressieve episoden voorkomen (Henquet e.a., 2006; van Laar e.a., 2007; Tijssen e.a., 2010; Lagerberg e.a., 2011). Wellicht zijn deze bevindingen niet vreemd gezien de mogelijk overlappende pathofysiologie en klinische kenmerken van bipolaire stoornis en schizofrenie. Cannabisgebruik kan ook een negatief effect hebben op het beloop van een bipolaire stoornis, zoals een toename van manische en psychotische symptomen, geringere therapietrouw en een slechter dagelijks functioneren (Winter-van Rossum e.a., 2010; Agrawal e.a., 2011).

THC en CBD

Er zijn geen (epidemiologische) gegevens voor verschillen in het risico op een depressie tussen verschillende cannabisvarianten. Wel is er in het algemeen sprake van een dosis-responsrelatie (groter risico voor frequent cannabisgebruik), en is in de “naturalistische” studie van Morgan (zie paragraaf 6.1.1) gevonden dat de kans op depressieve symptomen groter was in gebruikers met een hoog THC-gehalte in het haar. De betekenis van deze bevinding is niet geheel duidelijk.

6.4 Cannabis, THC, CBD en effecten op cognitie en motoriek

In tal van experimenten is aangetoond dat cannabis en THC cognitieve en psychomotorische functies beïnvloedt. Minder duidelijk is of cannabis ook op langere termijn in chronische

gebruikers tot verslechtering van deze functies leidt of dat de gevonden veranderingen ook persisteren nadat het gebruik is stopgezet.

6.4.1 *Acute effecten*

Cannabis en THC veroorzaken in de meeste studies een dosis gerelateerde afname in cognitieve en psychomotorische functies, zoals het geheugen, de (selectieve) aandacht, motoriek, perceptie en reactievermogen (Ramaekers e.a., 2004; Ranganathan & D'Souza, 2006; Huneault e.a., 2009). De effecten zijn doorgaans het grootst gedurende het eerste uur na het roken van een joint en tussen een en twee uur na orale inname. De effecten zijn na 3 tot 4 uur meestal sterk verminderd, maar kunnen bij hogere doseringen (boven 18 mg) langer aanhouden.

De effecten hangen niet alleen af van de dosering en wijze van toediening maar ook van het type taak. Een afname van geheugenfuncties is het meest consistent gerapporteerde effect. De effecten zijn doorgaans groter voor complexe dan voor simpele taken. Een relevante factor is de mate van ervaring die gebruikers hebben met cannabis. Ramaekers e.a. (2009) laten zien dat blootstelling aan 500 µg/kg THC (via het roken van een joint met cannabis van 13%) in incidentele gebruikers van cannabis (maximaal één dag per week blowen), een verslechtering geeft van de perceptuo-motorische controle ("tracking performance"), verdelen van de aandacht, responsinhibitie en uitvoerende functies. De prestatie van frequente gebruikers, die op meer dan 4 dagen per week cannabis gebruikten, was niet verminderd. Een uitzondering vormde de responsinhibitie (toename impulsiviteit). De frequente gebruikers hadden hogere THC plasma spiegels dan de incidentele gebruikers. Ook de subjectieve gevoelens van "high" waren minder in frequente dan in incidentele gebruikers. Deze resultaten suggereren dat (bijna) dagelijkse gebruikers tolerantie voor de psychomotorische effecten van cannabis ontwikkelen. Tolerantie treedt echter niet bij alle frequente gebruikers op. Of ook tolerantie voor andere functies ontstaat (bijv. geheugen) is niet bekend.

Effecten van cannabis manifesteren zich ook in een afname van de rijvaardigheid en een toename van het ongevalsrisico in het verkeer (Ramaekers e.a., 2007). Ook hier laat recent onderzoek zien dat ervaren gebruikers beduidend minder last hebben van de effecten van THC op de rijvaardigheid (zoals het koers houden op de snelweg, of reageren op snelheidsveranderingen van een voorganger) vergeleken met lichte gebruikers van cannabis (Bosker, 2012).

CBD (en THC)

Er is weinig experimenteel onderzoek gepubliceerd over de effecten van CBD, alleen of in interactie met THC, op cognitieve en psychomotorische functies. Een onderzoek in ratten suggereert dat CBD geen effect heeft op het werkgeheugen (Fadda e.a., 2004).

Hallack c.s. (Hallack e.a., 2010) rapporteren geen effect van CBD in een dosering van 300 mg, en een verslechtering van een 600 mg dosering, op een taak voor selectieve attentie (Stroop Color Word Test) in patiënten met schizofrenie. De onderzoekers geven aan dat dit effect mogelijk een gevolg is van de sedatieve effecten van deze hoge dosering. In een experiment met 400 mg CBD toegediend in gezonde vrijwilligers werd inderdaad een

toename van subjectieve sedatie (slaperigheid) gerapporteerd (Crippa e.a., 2004) maar in een ander experiment werden geen effecten gezien bij een dosering van 600 mg CBD (Bhattacharyya e.a., 2010).

Ook in een experiment met gezonde proefpersonen werden geen effecten gevonden op de uitvoering van geheugen en leertaken na orale toediening van 600 mg CBD. Ook THC (10 mg) had hier geen effect (Bhattacharyya e.a., 2010). Wel vinden de onderzoekers met behulp van fMRI dat THC de hersenactiviteit beïnvloedde in de mediotemporale, anterocingulate en medioprefrontale cortex tijdens de uitvoering van een verbale geheugentaak. Cannabidiol had in dezelfde gebieden geen effect. Het ontbreken van meetbare effecten van THC op de geheugenprestatie zou volgens de onderzoekers verklaard kunnen worden door de geringe complexiteit van de taak. Effecten van THC zouden misschien pas bij moeilijkere taken tot uiting komen.

Ilan e.a. (2009) onderzochten of CBD invloed heeft op de effecten van THC (zie ook paragraaf 6.2.1) en rapporteren een afname in de prestatie op geheugentaken na het roken van joints, ongeacht het THC en CBD-gehalte. De effecten zijn sterker in de moeilijkere taken dan in de meer simpele taakvariant, iets wat in de rapportage van Bhattacharyya al was voorspeld.

De twee eerder beschreven naturalistische studies suggereren wel een zekere “modulering” van de effecten van THC door CBD, maar een duidelijke conclusie kan op basis van de verkregen resultaten niet worden getrokken. Morgan e.a. (2010) vinden dat cannabisgebruikers onder invloed van de door hen zelf verkozen cannabis, waarin naast THC ook CBD werd aangetroffen, beter presteerden op een verbale geheugentaak (“prose recall”) dan degenen die cannabis gebruikten waarin (vrijwel) geen CBD aanwezig was³¹. Er werden geen verschillen gevonden in een episodisch geheugentest (“source memory” en “recognition memory”). Tijdens de drugsvrije testdag waren verschillen tussen de “hoog CBD” en “laag CBD” groep niet significant. De geheugenprestatie in de “hoog CBD groep” was op beide testdagen gelijk, dus niet afhankelijk van het feit of deelnemers onder invloed waren of langer dan 24 uur niet hadden gebloed. De onderzoekers interpreteerden de resultaten als een beschermend effect van CBD op de verstoringen in geheugenfuncties door THC. De verklaring zou volgens de auteurs consistent zijn met een dierstudie waarin de CB1-receptorantagonist rimonabant de door THC geïnduceerde geheugenverslechtering in ratten tegengaat (Wise e.a., 2009). Aangezien de farmacologische effecten van CBD aanzienlijk complexer zijn dan alleen het antagoneren van CB1-receptoren (zie hoofdstuk 4), is het onduidelijk in hoeverre de betreffende rattenstudie daadwerkelijk een ondersteuning voor deze bevinding vormt.

In de naturalistische studie, die de onderzoekers als “subchronisch” (of subacuut) beschrijven³², bleken dagelijkse (≥ 25 keer per maand) gebruikers van cannabis met een relatief hoge concentratie THC in het haar, slechter te presteren in een test voor het verbaal geheugen en in een test voor episodisch geheugen (“source” memory) dan dagelijkse gebruikers met een relatief lage concentratie THC in het haar (Morgan e.a., 2011). De aan- of afwezigheid van CBD was niet van invloed. De THC concentratie of aanwezigheid van CBD was bij de uitvoering van deze taak voor de niet dagelijkse, recreatieve gebruikers (< 25 keer

³¹ De gemiddelde THC gehalten in deze studie verschilden niet tussen groepen, in tegenstelling tot de tweede studie.

³² Een hoge THC concentratie kan duiden op een grotere blootstelling in de afgelopen maanden. Er wordt niet aangegeven hoeveel cm haar per deelnemer is geanalyseerd, waardoor een precieze tijdsperiode niet is aan te geven

per maand), niet van invloed. In een andere taak (“recognition memory”) was de prestatie beter in gebruikers met CBD in hun haar, ongeacht de THC concentratie en frequentie van gebruik. Deze gegevens suggereren dat CBD mogelijk een beschermend effect heeft, maar slechts op een bepaald aspect van het geheugen (recognition memory). In de genoemde studie naar acute effecten op geheugen had de aan- of afwezigheid van CBD op deze taak juist geen invloed, maar wel op verbaal geheugen (Morgan e.a., 2010). De onderzoekers suggereren dat de acute en subchronische effecten van CBD op het geheugen kunnen verschillen, maar het is niet duidelijk hoe.

In hoeverre kenmerken tussen groepen – anders dan de gemeten verschillen in cannabioïden in het haar – een rol spelen is eveneens niet duidelijk. De groepen waren in veel opzichten (druggebruik, demografie) vergelijkbaar. Dagelijks gebruikers zonder CBD in het haar scoorden echter significant lager op een test voor verbaal IQ dan andere gebruikers (Morgan e.a., 2011). Ook al is hiervoor in de statistische analyses gecorrigeerd, dan nog kan niet worden uitgesloten dat er andere (niet gemeten) persoonskenmerken zijn die de uitkomsten kunnen verklaren.

Samenvattend kan geconcludeerd worden dat er vooralsnog weinig evidentie is voor de “beschermende” effecten van CBD op cognitieve functies, althans wat betreft de (sub)acute effecten. De resultaten uit genoemde naturalistische studies verdienen niettemin replicatie en zouden ondersteuning moeten krijgen uit gecontroleerd experimenteel onderzoek, waarin een breder palet van cognitieve functies wordt gemeten en doseringen worden toegepast die aansluiten bij de samenstelling van huidige cannabisvarianten. Bij voorkeur zou ook gekeken moeten worden naar een verschil in acute effecten en subacute of subchronische effecten en naar verschillen tussen frequente en minder frequente gebruikers.

6.4.2 Chronische effecten

In het afgelopen decennium zijn tal van studies en reviews verschenen naar de chronische, langetermijneffecten van cannabis op het cognitief functioneren. Het gaat daarbij zowel om studies onder volwassenen als om onderzoek onder adolescenten (Bijvoorbeeld: Wiers e.a., 2012; Lorenzetti e.a., 2010; Jager & Ramsey, 2008; Martin-Santos e.a., 2009; Solowij & Battisti, 2008; Grant e.a., 2012).

De chronische cognitieve effecten van cannabis worden doorgaans bestudeerd uit onderzoek waarin een groep cannabisgebruikers op een of meerdere momenten tijdens een abstinentieperiode wordt vergeleken met een controlegroep (niet-gebruikers of groepen met verschillende frequenties van gebruik). Knelpunt in dit type onderzoek is dat fors cannabisgebruik vaak samengaat met het gebruik van andere middelen en psychische stoornissen. Dit kan van invloed zijn op de uiteindelijke prestatie in een test. In statistische analyses is voor deze verschillen vaak, maar lang niet altijd, gecorrigeerd. Ook is lastig vast te stellen of de gemeten functiestoornissen een gevolg zijn van het cannabisgebruik of dat zware gebruikers al cognitief slechter presteerden voor ze begonnen met het gebruik van cannabis.

De resultaten verkregen in de verschillende onderzoeken tonen geen eenduidig beeld. De veranderingen in cognitieve functies en hersenactiviteit tijdens taakuitvoering die worden

waargenomen kunnen samenhangen met residueffecten van cannabis, of het gevolg zijn van onthoudingsverschijnselen. Ook kunnen de veranderingen worden veroorzaakt door effecten ten gevolge van structurele of langdurige veranderingen in de hersenen.

In een aantal studies zijn metingen verricht na een abstinentieperiode van ten minste drie weken om residueffecten of onthoudingsverschijnselen zo veel mogelijk uit te sluiten (Pope e.a., 2003; Lyons e.a., 2004; Fried e.a., 2005; Bolla e.a., 2005; Medina e.a., 2007; Hanson e.a., 2010). De uitkomsten suggereren dat na drie tot vier weken herstel optreedt in de prestatie op cognitieve taken, maar vaak persisteren bepaalde tekortkomingen. Er is geen duidelijk beeld over welke functies specifiek beïnvloed blijven, soms gaat het specifiek om aandacht, soms om geheugen en soms betreft het veel algemenere aspecten. De persisterende effecten zijn vaak, maar niet altijd, gerelateerd aan de mate van gebruik (doorgaans frequentie) voorafgaand aan de abstinentieperiode. Zo vonden Bolla e.a. (2002) na 28 dagen abstinentie op vijf van 35 maten een afname in de prestatie voor zware gebruikers (gemiddeld 94 joints per week, 13 per dag, gedurende gemiddeld 5 jaar) in vergelijking met lichte gebruikers (gemiddeld 11 joints per week, gemiddeld 3 jaar). Vergeleken met leeftijdspecifieke normatieve gegevens, presteerden zware gebruikers op drie taken “beneden de maat”.

Wellicht is een periode van drie of vier weken te kort om uitspraken te kunnen doen over “blijvende” schade of functieverlies. Onderzoek van Fried (2005) suggereert herstel van cognitieve functies na drie maanden in adolescenten van 12-19 jaar (gemiddeld 18). Gemiddeld hadden zij 2200 joints in hun leven gerookt. In veel onderzoeken is de lifetime blootstelling veel hoger. Lyons e.a. (2004) vergeleken het neuropsychologisch functioneren in monozygote tweelingen (38 - 51 jaar) die discordant waren voor cannabisgebruik. De helft van de tweelingparen had op gemiddeld 916 dagen in hun leven cannabis gebruikt, en minstens een jaar geleden voor het laatst. Regelmatig gebruik van cannabis was gemiddeld 20 jaar geleden. Slechts op 1 uit talloze tests scoorden de cannabisgebruikers significant slechter dan hun identieke tweelinghelft. In dit onderzoek is de gemiddelde blootstelling veel geringer dan in bijvoorbeeld het onderzoek van Bolla e.a. (2002), maar vermoedelijk wel meer representatief voor de doorsnee gebruiker.

Dierexperimenteel onderzoek suggereert dat THC vooral schadelijk kan zijn tijdens de adolescentie, maar de resultaten zijn niet eenduidig (Schneider, 2008). Dit geldt ook voor humaan onderzoek naar de chronische effecten van cannabis op cognitieve functies waarin ook naar de startleeftijd van gebruik is gekeken (Jager en Ramsey, 2008).

Onderzoek met functionele beeldvormende technieken (zoals fMRI), waarin de hersenactiviteit tijdens het uitvoeren van geheugen of aandachtstaken is geregistreerd, laat vaak veranderingen zien in abstinente cannabisgebruikers ten opzichte van controlegroepen (Martin-Santos e.a., 2010; Lorenzetti e.a., 2010). Het gaat daarbij om zowel een toe- als afname van activiteit in bepaalde gebieden (bijv. de prefrontale, frontale en temporale cortex en het cerebellum). Hoewel veel studies na relatief korte perioden van abstinentie zijn uitgevoerd, worden ook in studies met langere abstinentie veranderingen gezien. Daarbij is de prestatie zelf niet altijd aangetast. Zo onderzochten Jager e.a. (2010) in Nederlandse en Amerikaanse cannabisgebruikende adolescenten van gemiddeld 17 jaar de hersenactiviteit (fMRI) tijdens twee taken: één voor het werkgeheugen en één voor het associatief geheugen. De deelnemers aan het onderzoek gebruikten in het jaar voorafgaand aan het onderzoek gemiddeld 741 joints (variërend van 208-3528) en waren gemiddeld op hun 13e begonnen met cannabisgebruik. Na gemiddeld 5 weken (variërend van 1 tot 16) abstinentie werden de

deelnemers getest. De prestaties op beide taken verschilden niet van die van controle proefpersonen. Wel was er een toename van activiteit te zien in prefrontale gebieden bij de meest complexe taak voor het werkgeheugen. Wellicht is hier sprake van een compensatiemechanisme: blijkbaar moeten cannabisgebruikers extra capaciteit (“mental effort”) aanwenden om een normaal prestatieniveau te handhaven. De ogenschijnlijke discrepantie tussen gedrag en hersenactiviteit wordt ook elders gerapporteerd en roept vraagtekens op bij de praktische relevantie van genoemde veranderingen in hersenactiviteit (Martin-Santos e.a., 2010).

Ten aanzien van structurele, morfologische, veranderingen van de hersenen van zware cannabisgebruikers concluderen Lorenzetti e.a. (2010) in een review van dertien studies dat er geen aanwijzingen zijn voor globale structurele veranderingen. Hierbij gaat het bijvoorbeeld om de hoeveelheid witte of grijze stof, intracranieel volume of totaal hersenvolume. In zes van de geanalyseerde studies waren wel aanwijzingen gevonden voor regionale afwijkingen, het meest vaak werden daarbij veranderingen in de hippocampus en parahippocampus gerapporteerd. De resultaten waren echter niet consistent. Sommige, maar niet alle, studies lieten een verband zien tussen de mate van blootstelling aan cannabis (cumulatieve dosering en frequentie van gebruik) en het volume van de hippocampus (meer gebruik, kleiner volume; zie ook Ashtari e.a., 2011). Geen enkele studie rapporteert echter significante verbanden tussen de prestatie op geheugen- en leertaken, waarbij deze gebieden betrokken zijn, en veranderingen in het volume van de hippocampus. Het is dan ook de vraag waar deze veranderingen in structuur precies op wijzen. Ook in deze onderzoeken zijn de deelnemers vaak personen die (zeer) frequent cannabis gebruiken en zijn ze vaak atypisch voor de doorsnee cannabisgebruiker. Mogelijk waren er al afwijkingen in het brein voorafgaand aan het gebruik. Hoewel deelnemers met zware somatische en psychiatrische pathologie doorgaans van dergelijk onderzoek worden uitgesloten kan niet voor alle mogelijke versturende factoren worden gecontroleerd. Uit onderzoek naar veranderingen van de hippocampus bij binge drinkende jongeren blijkt bijvoorbeeld dat de familiegeschiedenis, m.a.w. of de vader en/of moeder alcoholist waren, van invloed kan zijn op de grootte en of veranderingen in de hippocampus gedurende de adolescentie (Hanson e.a., 2010b).

Geconcludeerd kan worden dat zwaar cannabisgebruik na stopzetten van gebruik gepaard kan gaan met verminderde cognitieve functies. Deze functieveranderingen lijken reeds binnen een maand van abstinentie deels te “herstellen”. Er is weinig bekend over resteffecten op langere termijn, deze kunnen niet op voorhand worden uitgesloten. De betekenis van functionele en structurele veranderingen in de hersenen van mensen die veel en frequent cannabis gebruiken of hebben gebruikt is nog lang niet opgehelderd.

THC en CBD

Er zijn geen humane studies waarin specifiek is gekeken naar de langetermijneffecten van specifiek THC en CBD op het cognitief functioneren. Wel zijn er aanwijzingen dat CBD mogelijk neuroprotectieve effecten heeft, en bij sommige neurodegeneratieve ziekten, die vaak gepaard gaan met cognitieve achteruitgang, mogelijk een rol zou kunnen gaan spelen bij behandeling of preventie (Hampson e.a., 2000; Lastres-Becker e.a., 2005; Garcia-Arencibia e.a., 2007, 2009; Harvey e.a., 2012; Iuvone e.a., 2004, 2009; Scuderi e.a., 2009).

6.5 Cannabis, THC, CBD en afhankelijkheid

Al jarenlang wordt discussie gevoerd over de vraag in hoeverre cannabis als een verslavende drug kan worden aangemerkt (Grinspoon e.a., 1997; Clapper e.a., 2009). Een tijdlang werd zelfs beweerd dat verslaving aan cannabis niet zou bestaan of in ieder geval nauwelijks zou voorkomen. Momenteel is de algemene opvatting onder deskundigen dat dit wel het geval is, en sommigen vermoeden zelfs dat het als probleem sterk wordt onderschat (Clapper e.a., 2009; Wobrock e.a., 2010). Een toename in de vraag naar behandeling van problemen met cannabis heeft de discussie nieuw leven ingeblazen (Hall, 2006; Wisselink en Ouwehand, 2011).

Met enige voorzichtigheid kan geconstateerd worden dat in Nederland het aantal mensen dat met enige regelmaat cannabis gebruikt het afgelopen decennium nauwelijks is veranderd (Niesink en Van Laar, 2010). Het cannabisgebruik onder scholieren van 12-18 jaar is in de periode 1997-2008 zelfs licht gedaald (Monshouwer e.a., 2008). Het aantal gebruikers zegt echter weinig over het probleemgebruik van cannabis. Maar vergelijking van de NEMESIS-1- met de NEMESIS-2-resultaten suggereert ook dat er op dit moment niet meer cannabisverslaafden zijn dan halverwege de jaren negentig. Precieze vergelijkingen kunnen echter niet worden gemaakt, omdat de methoden om cannabisstoornissen te meten in beide onderzoeken verschilden.

Het aantal verzoeken om hulp vanwege een cannabisprobleem bij de (ambulante) verslavingszorg nam toe van 3500 in 2001 naar 11000 in 2010 (Ouwehand e.a., 2011). Het aandeel jongeren is groot, meer dan 40% is jonger dan 25 jaar, dat is jong in vergelijking met ander vormen van drugsverslaving (alcohol 4,7% <25 jaar; opiaten 1,1% < 25 jaar; cocaïne 9,7% < 25 jaar). Ook de gemiddelde leeftijd van de cannabis hulpvrager is met 28,4 jaar relatief laag (alcohol 45,9 jaar; opiaten 45,1 jaar; cocaïne 36,6 jaar). Cannabisproblemen staan meestal op zichzelf, eenderde van de hulpvragers heeft ook problemen met andere middelen, meestal alcohol of cocaïne. De leeftijd van het eerste gebruik is de afgelopen 8 jaar licht gedaald, in 2009 bedroeg die 15,7 jaar terwijl deze in 2002 nog 16,7 jaar was (Wisselink en Ouwehand, 2011). Jongeren die zich melden met een verzoek om hulp komen meestal niet uit zichzelf. De hulpvraag is vaak het gevolg van drang door familie, vrienden, school, jeugdzorg of de kinderrechter (Rigter, 2007). Volgens Amerikaans onderzoek ligt de piek van het risico om voor het eerst cannabisafhankelijk te worden ongeveer op 17 jaar. Dat is vroeger dan voor alcohol (20-21 jaar) en cocaïne (24-26 jaar). De kans om na het dertigste levensjaar voor het eerst afhankelijk te worden van cannabis is relatief klein.

De sterke toename in de hulpvraag van cannabisgebruikers bij de verslavingszorg kan verband houden met de toegenomen sterkte (hoger THC-gehalte) van cannabis en dus wijzen op een toename in het aantal probleemgebruikers van cannabis. Maar ook andere verklaringen zijn mogelijk. Een verbeterd hulpaanbod, het sneller doorverwijzen door de eerste lijn en jeugdzorg en groeiende bewustwording van de risico's van cannabis, zouden er (mede) verantwoordelijk voor kunnen zijn dat gebruikers sneller hulp zoeken.

De communis opinio in de zestiger en zeventiger jaren van de vorige eeuw was dat cannabisgebruik niet of nauwelijks tot verslaving of afhankelijkheid zou leiden. Deze opvatting werd mede ingegeven door het feit dat destijds afhankelijkheid voornamelijk werd gedefinieerd op basis van lichamelijke effecten, zoals het ontwikkelen van tolerantie (gewenning) en het optreden onthoudingsverschijnselen (Robson, 2011). Tegenwoordig worden vooral ook andere factoren betrokken zoals de consequenties voor het dagelijks

functioneren en het niet kunnen stoppen met gebruik ondanks de wens daartoe. Belangrijk bij het inzicht dat cannabisgebruik tot verslavingsproblemen kan leiden, was ook de constatering dat een aantal mensen hulp zocht bij de verslavingszorg vanwege problemen met cannabisgebruik.

Wetenschappelijk onderzoek heeft inmiddels aangetoond dat als mensen chronisch zeer veel cannabis gebruiken, er wel degelijk lichamelijke ontwenningssverschijnselen kunnen optreden (Gorelick e.a., 2011). Het gaat dan om milde vormen van rusteloosheid, prikkelbaarheid, slapeloosheid en misselijkheid. Ook treedt bij zeer intensief gebruik een zekere gewenning op, waardoor de effecten van cannabis in zo'n geval geringer zijn dan bij mensen die minder grote hoeveelheden of minder vaak gebruiken. De ontwenningssverschijnselen zijn relatief mild en zeker niet te vergelijken met de ernstige lichamelijke gevolgen van het abrupt stoppen met alcohol of opiaten (Haney e.a., 1999; Budney en Hughes, 2006). In de komende DSM-V zal ook een “cannabis withdrawal syndrome” (CWS) worden opgenomen, iets dat in de DSM-IV ontbrak (Gorelick e.a., 2011).

Het cannabisonthoudingssyndroom is inmiddels ook veel beter gevalideerd. Budney en collega's beschrijven dat dit syndroom wordt gekenmerkt door craving, prikkelbaarheid, angst, een depressieve stemming, verminderde eetlust en slaapproblemen. De ernst van de symptomen worden verondersteld vergelijkbaar te zijn met die bij onthouding van tabak (Budney e.a., 2003; Budney e.a., 2004; Vandrey e.a., 2005; Vandrey e.a., 2008). De “abuse liability”, de kans om aan cannabis verslaafd te raken, werd door Engelse drugsdeskundigen voor cannabis even hoog ingeschat als voor alcohol (Nutt e.a., 2007), maar in Nederland werd deze veel lager ingeschat (van Amsterdam e.a., 2010).

Inmiddels is ook in dierexperimenteel onderzoek aangetoond dat THC door dieren als belonend ervaren wordt. In niet primaten heeft THC een gedragsbetrachtigende werking. In zelftoedieningsstudies met THC worden soortgelijke effecten gevonden als die welke bij andere verslavende stoffen worden gezien (Justinova e.a., 2003). De belonende effecten van THC in proefdieren kunnen worden geblokkeerd met de CB1-antagonist rimonabant (Justinova e.a., 2008). Het belonende effect van cannabis is in diermodellen veel moeilijker aan te tonen dan dat van andere verslavende stoffen. Dit wordt mede veroorzaakt doordat THC niet in water oplosbaar is. Met de komst van synthetische agonisten en antagonist die op dezelfde receptor aangrijpen als THC gaat dat gemakkelijker. Daardoor is het mogelijk geworden om het werkingsmechanisme van THC beter te onderzoeken. De vraag werpt zich daarbij op in hoeverre met dierexperimenten even goede voorspellingen gedaan kunnen worden over de verslavingspotentie van cannabis in de mens, als voor andere verslavende stoffen.

Verslavende drugs veroorzaken hun belonende werking vermoedelijk door verhoging van de afgifte van de neurotransmitter dopamine in een deel van het mesolimbisch dopaminesysteem, het striatum (Wise, 2004; Hyman e.a., 2006). Ook endogene cannabinoïden spelen een belangrijke rol bij het belonende effect van drugs in het mesolimbisch systeem (Di Marzo e.a., 2004; Piomelli, 2003). Zo zijn GABA-erge en glutamaterge axonen betrokken bij het reguleren van de activiteit van dopaminerge projecties vanuit de hersenstam naar het striatum. Overstimulatie van de CB1-receptoren op deze GABA-erge en glutamaterge zenuwuiteinden spelen vermoedelijk ook een belangrijke rol bij het induceren van een cannabisgeïnduceerde psychose (Morrison en Murray, 2009).

Door gebruik te maken van “neuroimaging”-technieken heeft men aangetoond dat de afgifte van dopamine in het striatum wordt verhoogd na toediening van verslavende stoffen zoals cocaïne, alcohol en nicotine. In diervormen was al aangetoond dat ook de toediening van THC de afgifte van dopamine in het striatum verhoogt (Tanda e.a., 1997; Cheer e.a., 2004). Ook in de mens is met behulp van fMRI aangetoond dat toediening van cannabis (i.c. THC; $n = 7$) leidt tot een verhoogde afgifte van dopamine in het striatum (Bossong e.a., 2009). Dit duidt erop dat de beïnvloeding van het beloningssysteem door cannabis op dezelfde wijze verloopt als bij andere verslavende stoffen. Overigens kon dit effect niet worden gerepliceerd in een PET-studie na orale toediening van THC ($n = 15$) (Stokes e.a., 2009). Dat zou kunnen betekenen dat de wijze van toediening (inhalatie versus orale toediening) van belang is voor het opwekken van het effect. Neurobiologisch onderzoek heeft inmiddels ook aangetoond dat aan verslavingen - of het nu gaat om verslavingen aan een middel of om een gokverslaving - vergelijkbare mechanismen in de hersenen ten grondslag liggen. Het gaat daarbij om een (genetische) stoornis in het beloningssysteem in de hersenen.

Onderzoek naar de interactie van een bepaalde mutatie van het enzym dat anandamide afbreekt in het lichaam (FAAH) en cannabisgebruik wijst erop dat mensen die over die mutatie beschikken waardoor anandamide minder snel wordt afgebroken minder snel verslaafd raken aan cannabis (Tyndale e.a., 2007). Opmerkelijk was dat het alleen leek te gelden voor cannabisafhankelijkheid en niet voor andere drugs. Dat doet vermoeden dat hogere anandamide levels in de hersenen zouden beschermen tegen cannabisafhankelijkheid. Cannabidiol verhoogt het gehalte aan anandamide in bepaalde delen van de hersenen doordat het de hydrolyse van anandamide remt (Bisogno e.a., 2001; Roser e.a., 2010). Dit zou een mogelijk beschermende werking van CBD tegen cannabisverslaving kunnen verklaren. Uiteraard kunnen uit één studie nauwelijks conclusies worden getrokken en zal het onderzoek moeten worden uitgebreid met meer proefpersonen.

Structurele veranderingen in de hersenen.

In paragrafen 6,1 t/m 6.4 is beschreven dat blootstelling van cannabis aan naïeve en zware cannabisgebruikers kan leiden tot verschillende psychische en neurocognitieve effecten. De meeste van die veranderingen zijn reversibel. In hoeverre sommige effecten blijvend zijn is (nog) niet duidelijk. Er zijn diverse onderzoeken gedaan naar mogelijk (blijvende) structurele veranderingen na chronisch cannabisgebruik. In een diervorm voor cannabisafhankelijkheid waarbij gebruik gemaakt werd van synthetische CB1-antagonisten zijn structurele veranderingen in het dopamine beloningssysteem in de Nucleus Accumbens gevonden (Spiga e.a., 2011). De Nucleus Accumbens is een onderdeel van het striatum en is betrokken bij de belonende en verslavende werking van drugs (Pontieri e.a., 1995; Pontieri e.a., 1996; Di Chiara e.a. 1999). In de mens zijn dergelijke structurele veranderingen bij cannabisafhankelijke personen nooit gerapporteerd (in: Quicfall en Crockford, 2006). De vraag is daarom ook hoe relevant de gevonden veranderingen zijn voor de mens. Wel zijn bij gebruikers die met enige regelmaat cannabis gebruiken met behulp van fMRI veranderingen in hersenactiviteit aangetoond, zowel in de kleine hersenen als in frontale gebieden van de hersenschors. De veranderingen komen overeen met veranderingen die worden gevonden bij regelmatig gebruik van andere illegale drugs (Quicfall en Crockford, 2006).

De gevonden veranderingen correleren deels met veranderingen zoals die zijn gevonden in neuropsychologische testen, maar lijken niet altijd consistent. Ook zouden de bevindingen van neuropsychologische testen beter moeten worden gecorreleerd met die van de fMRI

testen en zouden betere maten voor blootstelling (hoe lang gebruikt, hoe vaak gebruikt, wanneer begonnen met gebruik, wat gebruikt) moeten worden gebruikt. Ook was vaak niet duidelijk hoe lang de onderzochte proefpersonen abstinente waren, of verschilde dat tussen de verschillende studies aanzienlijk (Quicfall en Crockford, 2006).

Een recent fMRI onderzoek laat zien dat bij chronisch gebruikers van cannabis veranderingen optreden in de activatie van bepaalde hersengebieden, waaronder de Nucleus Accumbens, die worden geactiveerd bij het uitoefenen van een bepaalde beloningstaak. Overigens gold dat ook voor langdurige blootstelling aan nicotine. De onderzoekers concluderen dat langdurige blootstelling aan cannabis, maar ook aan nicotine, kan leiden tot een veranderde hersenactiviteit als reactie op een belonende stimulus (van Hell e.a., 2010). Overigens was al bekend dat tabak in een joint consequenties heeft voor het al dan niet afhankelijk worden. Tabak versterkt het effect van cannabis om afhankelijk te worden (Ford e.a., 2002; Ream e.a., 2008).

Chronisch gebruik van cannabis, met name van THC, zorgt ervoor dat de CB1-receptor minder gevoelig wordt voor de effecten van THC. Gebruikers worden daardoor tolerant voor de effecten van THC, dat wil zeggen ze moeten meer gebruiken om hetzelfde effect te bereiken of bij dezelfde hoeveelheid THC is het effect geringer (Gonzalez e.a., 2004). In post-mortem onderzoek in zware cannabisgebruikers heeft men gevonden dat er in sommige hersengebieden sprake was van een vermindering van het aantal CB1-receptoren en een verminderde hoeveelheid CB1-receptor mRNA (Villares, 2007). Dit laatste betekent dat er waarschijnlijk minder CB1-receptoren aangemaakt (kunnen) worden.

Clapper c.s. suggereren dat lage doseringen THC gebruikt kunnen worden bij het behandelen van de onthoudingsverschijnselen van abstinente cannabisgebruikers (Clapper e.a., 2009). Zij halen daarvoor enkele klinische studies aan waaruit blijkt dat het vervangen van gerookte cannabis door een gedoseerde hoeveelheid THC de ernst van de onthoudingssymptomen kan doen verminderen en het daardoor voor de patiënt gemakkelijker is om abstinente te blijven (bijv. Gonzalez e.a., 2005). De auteurs gaan er daarbij van uit dat ervaren cannabisgebruikers veel minder risico lopen op een angst of paniekaanval door lage doseringen THC dan onervaren gebruikers. Lage doseringen THC verminderen de scores voor onthoudingssymptomen in ervaren cannabisgebruikers terwijl het niet of nauwelijks leidt tot intoxicatie ("high") zoals die bij hogere doseringen wel worden gevonden (Budney e.a., 2007; Haney e.a., 2004). Wanneer dezelfde doseringen gebruikt worden in cannabisnaïeve personen is overigens wel sprake van toename van euforie, wat de kans op misbruik verhoogt (Hart e.a., 2005).

Mede omdat CB1-antagonisten de belonende werking van cannabis tegengaan is een tijd lang onderzoek gedaan naar de mogelijkheid om in plaats van de onthoudingssymptomen van cannabis of nicotine te verzachten door lage doseringen van de CB1 agonist, juist een antagonist, rimonabant, te gebruiken. Hoewel deze behandelingsmethode redelijk succesvol leek te zijn is het middel inmiddels van de markt genomen (zie hoofdstuk 3). Chronische behandeling met rimonabant leidde bij sommige personen tot ernstige depressieve klachten, hetgeen ook een rol suggereert voor de betrokkenheid van het endocannabinoïdsysteem bij de regulatie van stemming.

Een belangrijke vraag is of de toename in het gemiddelde THC-gehalte in nederwiet heeft geleid tot een groter risico op afhankelijkheid. De mate waarin een drug verslavend werkt is

voor een groot deel afhankelijk van de snelheid waarmee het gewenste effect (“de high”) optreedt en hoe groot deze is. Bij stoffen die snel een effect geven, is de kans op controleverlies leidend tot verslaving groter dan bij stoffen waarbij het lang duurt voordat een effect wordt bereikt. De factoren die de tijd bepalen voordat een stof de kritische receptoren in de hersenen bereikt, spelen hierbij een belangrijke rol. De geschiedenis van het cocaïnegebruik, van het kauwen van cocabladeren tot het roken van basecoke, illustreert de rol die de toedieningswijze speelt bij de mate waarin een drug verslavend kan zijn (zie: Niesink en Van Laar, 2010). Over het algemeen kan gesteld worden dat hoe sneller en hoger de release van dopamine in de Nucleus Accumbens is, des te groter het belonend effect van een stof, en des te groter de kans op verslaving (Melis e.a., 2005). Een hogere THC-concentratie in cannabis hoeft niet meteen te leiden tot snellere en hogere concentraties in de hersenen, maar het is wel waarschijnlijk. De snelheid en grootte van het effect is afhankelijk van de snelheid ($t_{\max}$) waarmee de plasmapijkconcentratie ($C_{\max}$) bereikt wordt en van de hoogte van die piek. In het geval van cannabis is deze dosis-afhankelijk (Huestis e.a., 2007; Mensinga e.a., 2006). Zeker bij mensen die hun gebruik niet aanpassen, zal bij een joint waarin cannabis met een hogere THC-concentratie is verwerkt de concentratie THC in het bloed sneller oplopen en daardoor ook de concentratie in de hersenen. Het risico op afhankelijkheid wordt echter niet alleen bepaald door de farmacologische eigenschappen van de drug maar ook door de wijze waarop iemand de drug krijgt toegediend. Uit experimenteel onderzoek is gebleken dat alternatieve wijzen van blootstelling, zoals oraal toegediend of via een mondspray zoals in het geval van Sativex[®], leiden tot een veel langere $t_{\max}$ en een veel lagere plasmapijkconcentratie ($C_{\max}$). Deze middelen, op deze wijze toegediend, blijken dan ook veel minder snel afhankelijkheid te veroorzaken (Robson, 2011).

Veldstudies naar verschillen in risico op verslaving tussen hasj en wietgebruikers zijn er niet. Onlangs werden resultaten gepubliceerd van een onderzoek in een laboratoriumsetting naar de mogelijke verslavende effecten van Sativex[®] in recreatieve drugsgebruikers (Schoedel e.a., 2011). Eerder was in een dergelijke laboratoriumsetting gevonden dat orale toediening van THC in de vorm van dronabinol evenals het roken van cannabis verslavingsgerelateerde subjectieve effecten kan opwekken. De effecten van het roken van cannabis waren daarbij veel sneller en meer uitgesproken dan van orale THC (Chait en Zacny, 1992; Hart e.a., 2005b). De onderzoekers wijten dit aan de veel snellere opname van cannabis ($t_{\max}$) en de veel hogere plasmapijkconcentraties die daarbij werden bereikt ($C_{\max}$). Postmarketing onderzoek heeft aangetoond dat dronabinol oraal toegediend nauwelijks tot verslaving leidt (Calhoun e.a., 1998). Sativex[®] verschilt in zoverre van dronabinol dat het behalve THC ook CBD bevat, in een verhouding van 1 : 1, en dat het niet oraal maar via een mondspray wordt toegediend. Ook bij toediening van Sativex[®] (19,8 mg THC en 10 mg CBD; 21,6 mg THC en 20 mg CBD; 43,2 mg THC en 40 mg CBD verspreid over verschillende sprays over de dag), met name na de hogere doseringen, werden subjectieve effecten waargenomen, vergelijkbaar met de effecten van dronabinol, en ook nu veel minder sterk dan na het roken van cannabis (Schoedel e.a., 2011). Er werden in deze studie geen effecten op cognitieve parameters waargenomen, noch in de Sativex[®], noch in de dronabinol groep. De auteurs denken dat dit te verklaren is door aan te nemen dat de groep van proefpersonen bestond uit regelmatige cannabisgebruikers die waarschijnlijk een zekere tolerantie voor de cognitieve effecten hadden opgebouwd. Uit dit onderzoek komt niet naar voren dat er een verschil is in het risico op verslaving tussen THC met of zonder CBD. Deze resultaten zijn moeilijk extrapolerebaar naar de situatie van recreatief gebruik omdat de kinetiek van cannabis die

gerookt wordt zoals gezegd heel anders is dan cannabis die oraal of via een spray wordt toegediend.

Uit het onderzoek naar gebruik van sterke wiet onder coffeeshopbezoekers kwam naar voren dat een deel van de gebruikers zijn innamepatroon heeft aangepast aan de veranderingen in de samenstelling van cannabis, bijvoorbeeld door minder joints te roken of minder wiet in de joint te doen (Korf e.a., 2004). Ook uit ander onderzoek lijkt dat naar voren te komen. Overigens is dat ook wel te verwachten, immers het is de meeste gebruikers er niet zozeer om te doen om zoveel mogelijk THC binnen te krijgen, maar om een optimale “high” te bereiken (Dunlap e.a., 2005; Dunlap e.a., 2006). Gebruikers zouden in zo’n geval sneller de gewenste high bereiken en minder cannabis gebruiken (Ream e.a., 2008). Toch bleek uit hetzelfde onderzoek onder bezoekers van coffeeshops dat er ook een groep bestaat, van vooral jonge gebruikers, die een duidelijke voorkeur heeft voor sterke wiet, dus wietvarianten met een hoog THC-gehalte (Korf e.a., 2004). Jongeren uit deze groep gebruiken relatief vaak en veel cannabis en lopen een grotere kans op afhankelijkheid. Het is niet bekend hoe groot deze groep is.

Er zijn aanwijzingen dat de ratio THC/CBD ook een rol speelt bij het risico op verslaving (Morgan e.a., 2010). Morgan en collega’s onderzochten of er verschillen in aandachtsbias bestaan tussen gebruikers van verschillende typen cannabis, hoge CBD/THC-ratio versus lage CBD/THC-ratio. Een aandachtsbias voor een bepaald soort stimuli betekent dat iemands aandacht buitenproportioneel getrokken wordt door een bepaald type stimulus (Wiers, 2009). Het oog van een cannabisgebruiker zal eerder dan bij een niet-gebruiker vallen op een joint of een stuk hasj dat ergens in een hoek ligt, en zijn aandacht zal er langer op gericht blijven (Field e.a., 2006). De joints met een hoge CBD/THC verhouding in het onderzoek bevatten gemiddeld 2,64% CBD versus 7,74% THC en de joints met een lage CBD:THC verhouding bevatten gemiddeld 0,14% CBD en 11,92% THC. De onderzoekers vonden dat bij een hoog CBD-gehalte veel minder sprake is van aandachtsbias voor cannabisgerelateerde stimuli. Verder onderzochten ze in hoeverre beide groepen de door hen zelf gekozen drug apprecieerden of hoe groot het verlangen naar de drug was (“wanting”). Een hoog CBD-gehalte leidde tot een minder sterke appreciatie en een minder sterk verlangen (“wanting”) maar de drug dan een laag CBD-gehalte. De onderzoekers concluderen daaruit dat cannabis met een hoog CBD-gehalte mogelijk minder risico op het ontwikkelen van een verslaving geeft dan cannabis met een laag CBD-gehalte. De doseringen THC en CBD in het onderzoek van Morgan c.s. komen enigszins overeen met de situatie van recreatieve cannabis in Nederland. Voor Nederland zou dat betekenen dat het roken van hasj, met een hoge CBD/THC-ratio minder gauw tot verslaving zou leiden dan het roken van sterke wiet. Of dit in de praktijk echt zo is zal verder onderzocht moeten worden. Wanneer hasj voor een grotere groep mensen minder “lekker” is dan wiet, zullen ook minder mensen kiezen voor hasj dan voor wiet wanneer zij die keuze kunnen maken. In het onderzoek van Korf uit 2004 kwam overigens ook al naar voren dat er een groep respondenten was die zei over te stappen van wiet naar hasj wanneer de wiet te sterk zou worden (Korf e.a., 2004).

7 Risicogroepen: jongeren

In de literatuur over langetermijn gezondheidseffecten van cannabisgebruik tekenen zich naast al eerder besproken gebruikers met een mogelijke psychiatrische vatbaarheid voor psychosen twee risicogroepen af: jongeren en de ongeboren vrucht van zwangere vrouwen (Dinieri en Hurd, 2012). De achterliggende gedachte is dat in beide groepen de hersenen, van in het eerste geval de jongere en in het tweede geval de foetus, nog volop in ontwikkeling zijn (Downer en Campbell, 2010). Tijdens de ontwikkeling van bepaalde hersengebieden maakt dat gebied een gevoelige of kritieke periode door, dat is een periode waarin het betreffende hersengebied extra flexibel is, of extra plastisch. Het is daardoor ook de periode waarin een beschadiging of een tekort aan stimulatie de grootste impact zal hebben. Hersengebieden die tijdens hun gevoelige periode niet optimaal worden gestimuleerd met specifieke prikkels verliezen (deels) hun functionele mogelijkheden (voor review: Bossong en Niesink, 2010). Hoewel niet exact bekend is hoe, is duidelijk dat het endogene cannabinoïdsysteem een belangrijke rol speelt bij de ontwikkeling van het zenuwstelsel (voor review: Schneider, 2008; Downer en Campbell, 2010). In het geval van adolescenten gaat het tijdens de kritieke periode om de vorming en vooral het aanpassen van neuronale circuits die belangrijk zijn voor leerprocessen, planning, emotionele en sociale ontwikkeling (Crone, 2010; Peper e.a., 2011; van Leijenhorst e.a., 2010). Tijdens deze ontwikkelingsperiode zijn de betrokken zenuwen en zenuwverbindingen extra gevoelig voor stimuli van buitenaf. In de hersenen vertalen deze stimuli zich in een tijdelijke toe- of afname van specifieke neurotransmitters in een specifiek hersengebied. Eén van de belangrijkste functies van het endocannabinoïde systeem is om onder omstandigheden waarin zenuwen extra gevoelig zijn voor de effecten van neurotransmitters een evenwicht te handhaven. De afgifte van een teveel aan neurotransmitters in deze periode dient te worden tegengegaan. Als dat niet zou gebeuren zouden zenuwcellen afsterven die dat niet behoren te doen en zenuwcellen die niet zouden moeten afsterven dat juist wel doen. Een verstoring van het endocannabinoïdsysteem tijdens de gevoelige periode kan leiden tot blijvende veranderingen. Langdurige en/of frequente blootstelling van het endocannabinoïdsysteem aan de THC in cannabis is een veel voorkomende vorm van verstoring van het endocannabinoïde systeem. De hersengebieden die op het moment van blootstelling het meest in ontwikkeling zijn lopen daardoor de meeste kans op schade. In de puberteit zijn dat, in deze volgorde, de sensorische cortex, gevolgd door de pariëtale en temporale cortex en als laatste de prefrontale cortex. De perioden waarin deze gebieden zich het meest ontwikkelen vertonen een duidelijke overlap (Casey e.a., 2005). Naast deze corticale gebieden zijn er ook sub- en mesocorticale gebieden, waaronder de hippocampus en amygdala, die gedurende deze perioden veranderingen ondergaan en dus ook extra gevoelig zijn voor blootstelling aan THC.

Structuurveranderingen in de hersenen

De literatuur waarin onderzoek is gedaan naar de vraag of frequent en langdurig

cannabisgebruik tijdens puberteit en adolescentie leidt tot structurele anatomische afwijkingen in de hersenen is niet consistent (Jager en Ramsey, 2008). Downer en Campbell (2010) bespreken in een overzichtsartikel de resultaten van onderzoek naar blootstelling aan cannabis gedurende de puberteit in vergelijking met blootstelling gedurende de volwassenheid. Zij concluderen dat de resultaten vooralsnog niet eenduidig zijn. Deze auteurs veronderstellen dat dit mogelijk komt omdat de huidige beeldvormende technieken die hiervoor worden gebruikt niet gevoelig genoeg zijn. De meest duidelijke effecten zijn waargenomen in dierexperimenteel onderzoek. Chronische blootstelling aan THC, of synthetische cannabinoïden, in hoge doseringen toegediend laat daarbij veranderingen zien in de hippocampus (Chan e.a., 1998; Landfield e.a., 1988; Lawston e.a., 2000; Scallet e.a., 1987). Dierstudies rapporteren na chronische blootstelling aan cannabis in de puberteit of adolescentie veranderingen in cognitief, emotioneel en sociaal gedrag. Deze veranderingen blijven bestaan tot op volwassen leeftijd. In proefdieren leidt blootstelling aan cannabinoïden tijdens de puberteit of adolescentie ook tot gedragsveranderingen op latere leeftijd (Siglick en Kalant, 1985; Schneider en Koch, 2007). Deze gedragsveranderingen worden niet gezien wanneer de blootstelling plaatsvindt in volwassen dieren (voor review: Schneider, 2008). Andere onderzoekers vinden echter geen bewijs voor een leeftijdsafhankelijk effect.

Ook in chronisch cannabisgebruikers worden structurele veranderingen gevonden, soms wel en soms niet in combinatie met veranderingen in neuropsychologische uitkomstmaten en soms wel en soms niet in combinatie met premorbide psychiatrische symptomen (voor reviews: Quickfall en Crockford, 2006; Lorenzetti e.a., 2010). Meestal gaat het om veranderingen in de grootte van bepaalde hersenstructuren in het mediaal temporale gebied. Een groot probleem bij het interpreteren van de resultaten uit dergelijke studies is dat nauwelijks kan worden vastgesteld of de gevonden veranderingen veroorzaakt worden door de blootstelling aan cannabis, door de aanwezigheid van nog niet tot uiting gekomen psychiatrische aandoeningen, of door een interactie van beide. Ook met behulp van functionele beeldvormende technieken zijn veranderingen gevonden bij zware cannabisgebruikers in vergelijking met lichte- of niet gebruikers. Adolescente zware cannabisgebruikers maken op een andere manier (minder efficiënt?) gebruik van hersengebieden die betrokken zijn bij het werkgeheugen tijdens het uitvoeren van bepaalde taken dan hun niet gebruikende leeftijdgenoten (Jager e.a., 2010). Het is niet bekend wat dergelijke aanpassing in hersenactiviteit precies betekent voor de verdere ontwikkeling van de hersenen en welke gevolgen het heeft voor het functioneren van het individu op latere leeftijd. Veranderingen (aanpassingen) in het gebruik van de hippocampus bij het uitvoeren van bepaalde taken worden ook gezien in zware cannabisgebruikers na een periode van abstinentie (4 weken). Ook in dit onderzoek werden geen verschillen gevonden in de uiteindelijke prestatie; door de neuroimaging werd duidelijk dat de (ex-)gebruikers bij het uitvoeren van hun taak op een andere manier gebruik maakten van de hippocampus (Schweinsburg e.a., 2008). Uit dit type onderzoek kan geen oorzakelijk verband worden vastgesteld: leidt cannabisgebruik tot veranderingen in de hippocampus en daardoor tot functionele veranderingen, of is het juist andersom en heeft een kleinere hippocampus en een daarbij behorende functionele verandering geleid tot meer cannabisgebruik? Zoals reeds in hoofdstuk 6 werd vermeld zijn er ook diverse onderzoeken gepubliceerd waarin een verband wordt gevonden tussen het drinken van (veel) alcohol tijdens de adolescentie en een kleinere hippocampus. Een belangrijke confounder daarbij, waarvoor in die onderzoeken niet werd gecorrigeerd, is dat kinderen waarvan de ouders alcoholist waren gemiddeld een kleinere hippocampus hebben dan kinderen waarvan de ouders niet of nauwelijks alcohol dronken.

De resultaten uit humaan onderzoek zijn niet overtuigend en in de meeste gevallen indirect. De uitspraken worden meestal gedaan op basis van retrospectieve studies bij jonge volwassenen. Het weinige onderzoek dat is uitgevoerd tijdens de adolescentie wijzen op mogelijk cannabisgeïnduceerde veranderingen bij de uitvoering van informatieverwerking of bij taken in verband met responsinhibitie. Er zijn echter maar weinig van dergelijke studies en het is daarom niet mogelijk om op basis hiervan gefundeerde uitspraken te doen. Ook is niet duidelijk in hoeverre blootstelling aan hogere THC-gehalten ten grondslag liggen aan de gevonden effecten en in hoeverre blootstelling aan cannabis met veel THC de effecten zullen versterken. Ook over de invloed van de startleeftijd wordt in de meeste studies nauwelijks iets gezegd. Naar eventueel beschermende effecten van CBD op de door cannabis veroorzaakte structurele veranderingen is nauwelijks onderzoek gedaan. De resultaten van een recent Duits onderzoek (Demirakca e.a., 2011), waarin gekeken werd naar veranderingen in de hippocampus na cannabisgebruik, suggereren dat blootstelling aan cannabis met een hoog THC percentage en weinig CBD resulteert in grotere structurele veranderingen dan blootstelling aan cannabis met een laag percentage THC en relatief veel CBD. Deze bevindingen zijn consistent met het idee dat THC mogelijk neurotoxisch is en dat CBD bescherming biedt tegen de neurotoxische effecten van THC. Gegevens over blootstelling van de proefpersonen aan THC en CBD werden in dit onderzoek verkregen door middel van analyse van haaranalyse (Skopp e.a., 2007).

Psychische effecten

Het meeste onderzoek naar ongewenste langetermijneffecten van cannabis is epidemiologisch. Analyse van het onderzoek naar de relatie tussen cannabisgebruik en het later optreden van psychotische stoornissen later in het leven, zoals uitvoerig beschreven in het voorgaande hoofdstuk, zijn redelijk consistent. Met andere woorden: er is een relatie tussen langdurig intensief cannabisgebruik, met name in jonge gebruikers (grootweg voor het achttiende levensjaar) en het optreden van psychotische stoornissen op latere leeftijd. Maar omdat dit verband relatief klein is (OR tussen 2 en 3) betekent het dat op populatieniveau cannabisgebruik slechts een klein aandeel heeft in de totale incidentie van schizofrenie of andere chronisch psychotische aandoeningen. Hoewel het merendeel van de cannabisgebruikers op de lange termijn geen nadelige gevolgen van hun gebruik zullen ondervinden blijkt uit het onderzoek naar cannabis en psychosen dat er voor sommigen op de lange termijn wel degelijk nadelige effecten kunnen worden verwacht. De relatie lijkt echter veel groter in bijzondere risicogroepen zoals gebruikers met een onderliggend psychiatrisch ziektebeeld al dan niet met premorbide symptomen. Sommige gebruikers zijn duidelijk meer gevoelig voor de psychose-inducerende effecten van cannabis dan anderen.

Ook onderzoek naar de relatie tussen cannabisgebruik tijdens de adolescentie met angst, depressie of neurocognitieve schade is uitgebreid aan de orde gekomen in hoofdstuk 6. In dierexperimenten is gevonden dat langetermijn blootstelling aan cannabinoïden tijdens de adolescentie leidt tot angst en depressieachtig gedrag op volwassen leeftijd. De auteurs veronderstellen dat de chronische blootstelling van het endogene cannabinoidstelsel heeft geleid tot hypoactiviteit van het serotonerge systeem en een hyperactiviteit van het noradrenerge systeem (Bambico e.a., 2010). Of dit ook geldt voor de mens is niet bekend. Patton c.s. toonden aan dat het cannabisgebruik in de adolescentie een voorspeller is voor angst en depressie bij jongvolwassenen (Patton e.a., 2002). Vooral dagelijks gebruik van cannabis door vrouwen resulteerde in een meer dan vijfvoudige toename van de kans dat depressie of angst werden gemeld. Wekelijks gebruik resulteerde in een tweevoudige

verhoging van die kans. In hetzelfde onderzoek bleek overigens dat angst en depressieve gevoelens bij tieners geen voorspeller waren voor het gebruik van cannabis.

Verschillende onderzoeken hebben laten zien dat cannabisgebruik tijdens de adolescentie tot verminderde neurocognitieve prestaties leidt. Het is moeilijk vast te stellen in hoeverre de bevindingen blijvend zijn. Wiers en anderen stellen in een review over neurocognitieve effecten door drugs in opdracht voor ZonMw dat veel van de gevonden neurocognitieve effecten door cannabis na abstinentie al na enkele weken niet meer aantoonbaar zijn, en dus waarschijnlijk omkeerbaar. Het is volgens de auteurs niet mogelijk om aan te geven welke neuropsychologische effecten zich wel en welke zich juist niet zullen herstellen (Wiers e.a., 2012).

Uit longitudinaal onderzoek blijkt - na correctie voor potentiële confounders - dat gebruikers die al jong beginnen een grotere kans hebben op het ontwikkelen van psychiatrische problemen, zoals depressieve klachten, dan degenen die niet blowden (Fergusson e.a., 2005; Rey e.a., 2002). In hoofdstuk 6 is reeds besproken dat beginnen met blowen op jonge leeftijd een risicofactor is voor het ontwikkelen van psychotische symptomen (McLaren e.a., 2010; Caspi e.a., 2005).

Toekomstverwachting

Cannabisgebruik komt vaker voor in groepen met een 'sociale achterstand'. Het percentage actuele (laatste maand) gebruikers van cannabis is bijna dubbel zo hoog onder laagopgeleiden (lo) dan onder hoogopgeleiden (hbo/wo) (CBS, 2008). Onderzoek onder scholieren laat weliswaar geen verschillen zien in cannabisgebruik tussen verschillende schooltypen, maar leerlingen van het vmbo-b blowen wel frequenter en meer joints per gelegenheid in vergelijking met leerlingen van het vwo (Monshouwer e.a., 2008).

Een van de meest gedegen studies naar de 'levensloop' van cannabisgebruikers is uitgevoerd in Nieuw-Zeeland door Fergusson en collega's (2008). Zij volgden kinderen vanaf de geboorte tot en met hun 25e levensjaar en onderzochten verbanden tussen de frequentie van cannabisgebruik tijdens hun 14e tot en met 21e levensjaar en tal van uitkomsten op 25-jarige leeftijd. Des te frequenter het cannabisgebruik, des te kleiner de kans op het behalen van een universitaire graad, des te lager het inkomen, des te groter de kans op een sociale uitkering en werkloosheid en des te minder tevreden met de relatie en het leven in het algemeen. Voor de interpretatie van de resultaten werd gecorrigeerd voor verschillende confounders, waaronder socio-economische gezinsfactoren, functioneren van het gezin, misbruik en andere jeugdtrauma's, gedragsproblemen, gebruik van andere drugs, en depressie. De resultaten waren vergelijkbaar indien alleen naar cannabisgebruik tot en met het 18e levensjaar werd gekeken. In ander onderzoek werd gevonden dat het risico op vroegtijdig schoolverlaten het grootst was voor degenen die reeds op jonge leeftijd (15-jarige) wekelijks of vaker cannabis gebruikten (Lynskey e.a., 2003).

Schoolprestaties

De effecten van cannabis op schoolprestaties zijn uitgebreid bestudeerd (Compton e.a., 2011; Carr e.a., 2009; Larsen e.a., 2006.). Een belangrijk onderzoek (Van Ours en Williams, 2009) toonde aan dat gebruik van cannabis vóór de leeftijd van 18 jaar voor mannen, en 20 jaar voor vrouwen, leidt tot een vermindering van het verwachte opleidingsniveau. Het effect is groter al naar gelang men eerder begint met blowen. Dit laatste kan te wijten zijn aan het feit

dat eerder beginnen met gebruik van cannabis ook leidt tot meer en langduriger gebruik ervan (Pudney, 2004; Van Ours en Williams, 2007). De grootte van het effect op verwacht opleidingsniveau was groter voor vrouwen dan voor mannen.

Ook in longitudinaal onderzoek kwam naar voren dat er een verband is tussen het beginnen met het gebruik van cannabis op jonge leeftijd (bijvoorbeeld voor het 16e levensjaar) en latere problemen. Zo vonden Lynskey en collega's in een onderzoek onder een groep van 1600 middelbare scholieren dat er een relatie is tussen het vroeg beginnen met regelmatig gebruik van cannabis (wekelijks op 15-jarige leeftijd) en voortijdige beëindiging van de school (Lynskey e.a., 2003). Ook uit een Nieuw-Zeelands geboortecohort onderzoek onder duizend jongeren blijkt dat het beginnen met cannabis op jonge leeftijd geassocieerd is met meerdere negatieve uitkomstmaten op latere leeftijd, waaronder een minder hoog opleidingsniveau dan leeftijdgenoten die niet blowden (Fergusson en Boden, 2008).

De relatie tussen het op jonge leeftijd beginnen met blowen en voortijdige schooluitval werd bevestigd in een meta-analyse van drie onderzoeken in Australië en Nieuw-Zeeland (waaronder het eerder genoemde onderzoek van Fergusson) (Horwood e.a., 2010).

De nadelige gevolgen van het vroeg beginnen met cannabis en de leerprestaties kunnen deels verklaard worden door de (acute) negatieve effecten van cannabis op het cognitief functioneren. Dit geldt vooral voor jongeren die al leerproblemen hebben. Blowen onder schooltijd, zoals in de Antenne-monitor is signaleerd, kan daarbij een rol spelen (Nabben e.a., 2008). Overigens geldt dat de nadelige gevolgen van het vroeg beginnen met cannabis en de leerprestaties ook deels door sociale factoren verklaard kunnen worden.

Middelengebruik

Cannabisgebruikers, en met name zij die reeds op jonge leeftijd zijn begonnen en die geregeld/frequent gebruiken, hebben aanzienlijk vaker ervaring met het gebruik van harddrugs dan de "doorsneebevolking". Jongeren die al op jonge leeftijd beginnen met het regelmatig gebruik van cannabis lopen een hoger risico om ook andere illegale drugs te gaan gebruiken (Lynskey e.a., 2006; Distel e.a., 2011). Hoe eerder iemand begint met het gebruik van cannabis, des te groter de kans dat hij of zij een regelmatig cannabisgebruiker wordt en des te groter het risico dat hij ook andere illegale drugs gaat gebruiken (Verweij e.a., 2010; Hall en Degenhardt, 2009). Daar staat tegenover dat driekwart van de cannabisgebruikers géén (recente) ervaring heeft met gebruik van harddrugs. Het overstappen van cannabis naar harddrugs is dus geen automatisme, en ook geen noodzakelijke voorwaarde, al komt harddrugsgebruik onder mensen die niet/nooit cannabis gebruiken weinig voor (van Laar e.a., 2009). De meeste gebruikers van cannabis zullen zich niet ontwikkelen tot een problematisch gebruiker van cannabis of van andere illegale middelen. Het geraamde levensduurrisico op het ontwikkelen van een afhankelijkheid is ongeveer een op de tien onder de ooit-gebruikers van cannabis, maar aanzienlijk hoger – ongeveer een op de zes – onder degenen die al op jonge leeftijd zijn begonnen (Fergusson e.a., 2005; Lynskey e.a., 2002). Overigens spelen zowel de sociale omgeving (peer group) als persoonlijke (en deels genetische) risicofactoren waarschijnlijk een rol bij het gaan gebruiken van zowel cannabis als harddrugs, althans onder jongeren.

Voorkomen van cannabisgebruik onder jongeren (bijvoorbeeld onder de 18 jaar) is waarschijnlijk effectiever in het voorkomen van later drugsgebruik en het voorkomen van latere gezondheidsklachten en andere effecten dan algemene preventie.

Probleemgedrag

Problematisch cannabisgebruik komt ook relatief veel voor in bepaalde groepen ‘probleemjongeren’, zoals jongeren in spijbelprojecten, de jeugdzorg, zwerfjongeren en gedetineerde jongeren (in: van Laar en van Ooyen-Houben, 2009). Uit onderzoek onder Nederlandse scholieren blijkt dat vooral de frequente cannabisgebruikers ook vaker harddrugs gebruiken, vaker agressief en delinquent gedrag vertonen, vaker spijbelen en andere schoolproblemen hebben. Ook uit Europees onderzoek dat werd uitgevoerd in 35 landen wordt een verband gevonden tussen tien of meer keer cannabisgebruik in het afgelopen jaar en normloosheid, antisociaal gedrag en weglopen van huis (Hibell e.a., 2009). Daar staat tegenover dat dat niet alleen gold voor cannabis, maar dat dit ook voor andere middelen en gedragingen werd gevonden (elf of meer sigaretten per dag; tien of meer keer alcohol in de laatste maand; drie keer dronken zijn in het afgelopen jaar; drie of meer keer gebruik van andere drugs). Het is niet mogelijk om uit epidemiologisch onderzoek te concluderen dat cannabisgebruik de oorzaak is van de problemen. Vaak gaan gedragsproblemen vooraf aan het cannabisgebruik of zijn zowel gedragsproblemen als cannabisgebruik beide onderdeel van een breder patroon van afwijkend gedrag (van Laar e.a., 2009).

Uit verschillende onderzoeken komt naar voren dat cannabisgebruikers meer sociale en psychische problemen hebben dan niet-gebruikers (Degenhardt e.a., 2001; Fergusson e.a., 2002). Uit een representatieve steekproef van 5.448 Zwitserse jongeren van 16-18 jaar bleek dat er een verband was tussen cannabisgebruik (minimaal een keer per maand) met meer psychosociale problemen, meer fysieke klachten, minder positieve houding tegenover het leven, meer roken en meer regelmatige alcoholconsumptie (Brodbeck e.a., 2005). Er was ook een relatie tussen cannabisgebruik van 1-2 keer per week met hogere scores van depressie in vergelijking met geen of minder frequent gebruik. Ook hier vroegen de auteurs zich af of het cannabisgebruik vooraf gaat aan de problemen of dat de problemen ten grondslag lagen aan het cannabisgebruik. Brodbeck c.s. toonden aan dat het verschil in sociale en psychische problemen tussen cannabisgebruikers en niet-gebruikers gedeeltelijk verklaard kan worden door de motivatie van gebruik (Brodbeck e.a., 2007). De onderzoekers vonden dat gebruikers die cannabis gebruikten omwille van sociale motieven niet verschilden van niet-gebruikers op het gebied van mentale gezondheid en ook veel minder psychische problemen hadden dan gebruikers die cannabis als een copingstrategie gebruikten. Met copingstrategie wordt bedoeld de wijze waarop iemand met problemen en stress omgaat. Het gaat daarbij om alle soorten van voortdurende stressoren zoals werkloosheid, echtscheiding, pijn etc. Traditionele risicofactoren voor problematisch cannabisgebruik in verband met psychosociale schade zijn: hogere frequentie van gebruik, lagere beginleeftijd, lagere beginleeftijd van regelmatig gebruik, een langere duur van het gebruik, psychische stoornissen, en gebruik in combinatie met andere middelen (Hüsler e.a., 2004; Von Sydow et al., 2001; Von Sydow e.a., 2002).

Frequent gebruik van cannabis en beginnen op jonge leeftijd vergroot de kans dat jongeren in sociale kringen komen te verkeren waarin goede schoolprestaties en (materieel) succes niet de norm zijn. Een ‘deviante’ vriendenkring vormt een sterke voorspeller voor cannabisgebruik (en misbruik/afhankelijkheid). Deze invloed is vermoedelijk sterker tijdens

de puberleeftijd (14-15 jaar) dan op jongvolwassen leeftijd (20-21 jaar) (Fergusson e.a., 2002; van Laar e.a., 2009).

Het is te vroeg om een oordeel te vellen over de vraag in hoeverre frequent cannabisgebruik tijdens de adolescentie blijvende effecten heeft op de ontwikkeling van cognitie en andere hersenfuncties en of die groter zijn dan wanneer de blootstelling aan cannabis zich had afgespeeld op volwassen leeftijd. Voor het oplossen van de huidige controverse zijn longitudinale prospectieve studies nodig waarbij gebruikers gevolgd worden tijdens de adolescentie en waarbij gebruik wordt gemaakt van grote steekproeven en diverse uiteenlopende technieken en methoden. Om uitspraken te kunnen doen over gevolgen van de sterkte van wiet of een beschermende werking van CBD, zou daarbij aandacht besteed moeten worden aan verschillen tussen cannabisgebruikers die nederwiet en gebruikers die hasj consumeren. Hierbij moet bedacht worden dat de voorkeur van wiet of hasj waarschijnlijk ook gerelateerd is aan andere persoonskenmerken, zoals het hebben van Marokkaanse ouders.

Raadplegen van de literatuur

In november 2011 is in de volgende bibliografische bestanden een search uitgevoerd met het zoekwoord cannabidiol met als enige beperking de talen Engels, Nederlands, Duits, Portugees en Spaans: PubMed (926 treffers), PsycINFO (188 treffers) en Web of Science (1247 treffers). Na ontdebelling bleven 1295 unieke titels over. Een eerste selectie vond plaats op basis van titel en abstracts. In de literatuurlijsten van de aldus getraceerde publicaties werden verwijzingen opgespoord naar aanvullende onderzoeken. Voor het opsporen van grijze literatuur werden er een websearch uitgevoerd naar relevante organisaties in Nederland, het Verenigd Koninkrijk, de Verenigde Staten, Canada en Australië. Op basis van deze websearch werden websites geraadpleegd van diverse organisaties in Nederland, Groot-Brittannië, de Verenigde Staten, Canada en Australië.

Referenties

- Abel, E.L., Bush, R., Dintcheff, B.A., Ernst, C.A., 1981. Critical periods for marihuana-induced intrauterine growth retardation in the rat. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 3, 351-354.
- Adams, R., Hunt, M., Clark, J., 1940. Structure of cannabidiol, a product isolated for the marihuana extrace of Minnesota wild hemp. *J. Am. Chem. Soc.* 62, 196-200.
- Adams, R., Loewe, S., Jellinek, C., Wolff, H., 1941. Tetrahydrocannabinol homologs with marihuana activity. IX. *Journal of the American Chemical Society* 63, 1971-1976.
- Agrawal, A., Nurnberger, J. I., Jr., Lynskey, M. T., 2011. Cannabis involvement in individuals with bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 185, 459-461.
- Agurell, S., Halldin, M., Lindgren, J.E., Ohlsson, A., Widman, M., Gillespie, H., Hollister, L., 1986. Pharmacokinetics and metabolism of delta 1-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man. *Pharmacol. Rev.* 38, 21-43.
- Aldington, S., Harwood, M., Cox, B., Weatherall, M., Beckert, L., Hansell, A., Pritchard, A., Robinson, G., Beasley, R., 2008. Cannabis use and risk of lung cancer: a case-control study. *Eur. Respir. J.* 31, 280-286.
- Aldington, S., Harwood, M., Cox, B., Weatherall, M., Beckert, L., Hansell, A., Pritchard, A., Robinson, G., Beasley, R., 2008. Cannabis use and cancer of the head and neck: case-control study. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 138, 374-380.
- Alozie, S.O., Martin, B.R., Harris, L.S., Dewey, W.L., 1980. 3H-delta 9-Tetrahydrocannabinol, 3H-cannabinol and 3H-cannabidiol: penetration and regional distribution in rat brain. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 12, 217-221.
- Alvarez, F.J., Lafuente, H., Rey-Santano, M.C., Mielgo, V.E., Gastiasoro, E., Rueda, M., Pertwee, R.G., Castillo, A.I., Romero, J., Martínez-Orgado, J., 2008. Neuroprotective effects of the nonpsychoactive cannabinoid cannabidiol in hypoxicischemic newborn piglets. *Pediatr. Res.* 64(6): 653-8.
- Ames, F., 1958. A clinical and metabolic study of acute intoxication with *Cannabis sativa* and its role in the model psychoses. *J. Ment. Sci.* 104, 972-999.
- Arseneault, L., Cannon, M., Poulton, R., Murray, R., Caspi, A., Moffitt, T. E., 2002. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 325, 1212-1213.
- Ashtari, M., Avants, B., Cyckowski, L., Cervellione, K. L., Roofeh, D., Cook, P., Gee, J., Sevy, S., Kumra, S., 2011. Medial temporal structures and memory functions in adolescents with heavy cannabis use. *J. Psychiatr. Res.* 45, 1055-1066.
- Ashton, C. H., 2001. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *Br. J. Psychiatry* 178, 101-106.
- Ashton, C. H., Moore, P. B., 2011. Endocannabinoid system dysfunction in mood and related disorders. *Acta Psychiatr. Scand.* 124, 250-261.
- Aung, M. M., et al., 2000. 'Influence of the N-1 alkyl chain length of cannabimimetic indoles upon CB1 and CB2-receptor binding', *Drug and Alcohol Dependence* 60, pp. 133-140.
- Bambico, F. R., Nguyen, N. T., Katz, N., Gobbi, G., 2010. Chronic exposure to cannabinoids during adolescence but not during adulthood impairs emotional behaviour and monoaminergic neurotransmission. *Neurobiol. Dis.* 37, 641-655.
- Barkus, E., Lewis, S., 2008. Schizotypy and psychosis-like experiences from recreational cannabis in a non-clinical sample. *Psychol. Med.* 38, 1267-1276.
- Barkus, E., Murray, R. M., 2010. Substance use in adolescence and psychosis: clarifying the relationship. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 6, 365-389.
- Barsky, S.H., Roth, M.D., Kleerup, E.C., Simmons, M., Tashkin, D.P., 1998. Histopathologic and molecular alterations in bronchial epithelium in habitual smokers of marijuana, cocaine, and/or tobacco. *J. Natl. Cancer Inst.* 90, 1198-1205.
- Bergamaschi, M.M., Queiroz, R.H., Zuardi, A.W., Crippa, J.A., 2011. Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. *Curr. Drug Saf.* 6, 237-249.
- Bergamaschi, M. M., Queiroz, R. H., Chagas, M. H., de, O., De Martinis, B. S., Kapczinski, F., Quevedo, J., Roesler, R., Schroder, N., Nardi, A. E., Martin-Santos, R., Hallak, J. E., Zuardi, A. W., Crippa, J. A., 2011. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology* 36, 1219-1226.
- Berthiller, J., Lee, Y.C., Boffetta, P., Wei, Q., Sturgis, E.M., Greenland, S., Morgenstern, H., Zhang, Z.F., Lazarus, P., Muscat, J., Chen, C., Schwartz, S.M., Eluf, N.J., Wunsch, F., V, Koifman, S., Curado, M.P., Matos, E., Fernandez, L., Menezes, A., Daudt, A.W., Ferro, G., Brennan, P., Hashibe, M., 2009. Marijuana smoking and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the INHANCE consortium. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 18, 1544-1551.
- Bhattacharyya, S., Morrison, P.D., Fusar-Poli, P., Martin-Santos, R., Borgwardt, S., Winton-Brown, T., Nosarti, C., O'Carroll, C.M., Seal, M., Allen, P., Mehta, M.A., Stone, J.M., Tunstall, N., Giampietro, V., Kapur, S., Murray, R.M., Zuardi, A.W., Crippa, J.A., Atakan, Z., McGuire, P.K., 2010. Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology* 35, 764-774.

- Bhattacharyya, S., Crippa, J. A., Allen, P., Martin-Santos, R., Borgwardt, S., Fusar-Poli, P., Rubia, K., Kambeitz, J., O'Carroll, C., Seal, M. L., Giampietro, V., Brammer, M., Zuadi, A. W., Atakan, Z., McGuire, P. K., 2012. Induction of psychosis by Δ^9 -tetrahydrocannabinol reflects modulation of prefrontal and striatal function during attentional salience processing. *Arch. Gen. Psychiatry* 69, 27-36.
- Beaulieu, P., Ware, M., 2007. Reassessment of the role of cannabinoids in the management of pain. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 20, 473-477.
- Bedrocan B.V. Medicinale Cannabis <http://www.bedrocan.nl/> (Laatst bezocht 30 december 2011).
- Ben Amir, A. M., 2006. Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. *J. Ethnopharmacol.* 105, 1-25.
- Benschop, A., Nabben, T., Korf, D. J., 2011. Antenne 2010: trends in alcohol, tabak en drugs bij jonge Amsterdammers. Rozenberg Publishers, Amsterdam.
- Bergman, D., 2000. Hasj net zo goed als nederwiet. *Essensie*. 34, 41-44.
- Bisogno, T., Hanus, L., DePetrocellis, L., Tchilibon, S., Ponde, D.E., Brandi, I., Moriello, A.S., Davis, J.B., Mechoulam, R., Di Marzo, V., 2001. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *Br. J. Pharmacol.* 134, 845-852.
- Block, R. I., 2006. Methods for studying acute and chronic effects of marijuana on human associative processes and memory. *Methods Mol. Med.* 123, 217-234.
- Block, R.I., Farinpour, R., Schlechte, J.A., 1991. Effects of chronic marijuana use on testosterone, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, prolactin and cortisol in men and women. *Drug Alcohol Depend.* 28, 121-128.
- Bolla, K. I., Eldreth, D. A., Matochik, J. A., Cadet, J. L., 2005. Neural substrates of faulty decision-making in abstinent marijuana users. *Neuroimage*. 26, 480-492.
- Bonn-Miller, M. O., Zvolensky, M. J., Marshall, E. C., Bernstein, A., 2007. Incremental validity of anxiety sensitivity in relation to marijuana withdrawal symptoms. *Addict. Behav.* 32, 1843-1851.
- Booz, G.W., 2011. Cannabidiol as an emergent therapeutic strategy for lessening the impact of inflammation on oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.* 51, 1054-1061.
- Borgwardt, S.J., Allen, P., Bhattacharyya, S., Fusar-Poli, P., Crippa, J.A., Seal, M.L., Fraccaro, V., Atakan, Z., Martin-Santos, R., O'Carroll, C., Rubia, K., McGuire, P.K., 2008. Neural basis of Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol: effects during response inhibition. *Biol. Psychiatry* 64, 966-973.
- Bornheim, L.M., Everhart, E.T., Li, J., Correia, M.A., 1994. Induction and genetic regulation of mouse hepatic cytochrome P450 by cannabidiol. *Biochem. Pharmacol.* 48, 161-171.
- Bornheim, L.M., Kim, K.Y., Li, J., Perotti, B.Y., Benet, L.Z., 1995. Effect of cannabidiol pretreatment on the kinetics of tetrahydrocannabinol metabolites in mouse brain. *Drug Metab. Dispos.* 23, 825-831.
- Bornheim, L.M., Grillo, M.P., 1998. Characterization of cytochrome P450 3A inactivation by cannabidiol: possible involvement of cannabidiol-hydroxyquinone as a P450 inactivator. *Chem. Res. Toxicol.* 11(10):1209-16.
- Bosker, W.M., 2012. Where the drug meets the road: Actual driving, psychomotor performance and roadside drug screening methods in cannabis and ecstasy users, Proefschrift Universiteit Maastricht. Januari 2012.
- Bosson, M. G., van Berckel, B. N., Boellaard, R., Zuurman, L., Schuit, R. C., Windhorst, A. D., van Gerven, J. M., Ramsey, N. F., Lammertsma, A. A., Kahn, R. S., 2009. Delta 9-tetrahydrocannabinol induces dopamine release in the human striatum. *Neuropsychopharmacology* 34, 759-766.
- Bosson, M. G., Niesink, R. J., 2010. Adolescent brain maturation, the endogenous cannabinoid system and the neurobiology of cannabis-induced schizophrenia. *Prog. Neurobiol.* 92, 370-385.
- Bosson, M., 2012. Role of the endocannabinoid system in human brain functions relevant for psychiatric disorders. 27-1-2012. Utrecht, Utrecht University.
- Breivogel, C.S., Childers, S.R., Deadwyler, S.A., Hampson, R.E., Vogt, L.J., Sim-Selley, L.J., 1999. Chronic delta9-tetrahydrocannabinol treatment produces a time-dependent loss of cannabinoid receptors and cannabinoid receptor-activated G proteins in rat brain. *J. Neurochem.* 73, 2447-2459.
- Brenneisen, R., 2002. Pharmacokinetics. In: Grotenhermen, F., Russu, E. (Eds.), *Cannabis and cannabinoids: Pharmacology, toxicology and therapeutic potential*. Haworth Integrative Press., Binghampton, N.Y., pp. 67-72.
- Brodbeck, J., Matter, M., Page, J., Moggi, F., 2007. Motives for cannabis use as a moderator variable of distress among young adults. *Addict. Behav.* 32, 1537-1545.
- Brodbeck, J., Matter, M., & Moggi, F., 2005. Konsumhäufigkeit von Cannabis als Indikator für biopsychosoziale Belastungen bei Schweizer Jugendlichen [Biopsychosocial correlates of cannabis use among adolescents]. *Zeitschrift für Klinische Psychologie*, 34(3), 188-195.
- Buckner, J. D., Schmidt, N. B., Lang, A. R., Small, J. W., Schlauch, R. C., Lewinsohn, P. M., 2008. Specificity of social anxiety disorder as a risk factor for alcohol and cannabis dependence. *J. Psychiatr. Res.* 42, 230-239.
- Buckner, J. D., Heimberg, R. G., Schneier, F. R., Liu, S. M., Wang, S., Blanco, C., 2012. The relationship between cannabis use disorders and social anxiety disorder in the National Epidemiological Study of Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug Alcohol Depend.*
- Budney, A. J., Moore, B. A., Vandrey, R. G., Hughes, J. R., 2003. The time course and significance of cannabis withdrawal. *J. Abnorm. Psychol.* 112, 393-402.
- Budney, A. J., Hughes, J. R., Moore, B. A., Vandrey, R., 2004. Review of the validity and significance of cannabis withdrawal syndrome. *Am. J. Psychiatry* 161, 1967-1977.
- Budney, A. J., Hughes, J. R., 2006. The cannabis withdrawal syndrome. *Curr. Opin. Psychiatry* 19, 233-238.
- Budney, A. J., Vandrey, R. G., Hughes, J. R., Moore, B. A., Bahrenburg, B., 2007. Oral delta-9-tetrahydrocannabinol suppresses cannabis withdrawal symptoms. *Drug Alcohol Depend.* 86, 22-29.
- Burgdorf, J. R., Kilmer, B., Pacula, R. L., 2011. Heterogeneity in the composition of marijuana seized in California. *Drug Alcohol Depend.* 117, 59-61.
- Busch, F.W., Seid, D.A., Wei, E.T., 1979. Mutagenic activity of marihuana smoke condensates. *Cancer Lett.* 6, 319-324. CAM, 2008. Risicoschatting cannabis 2008. RIVM, Bilthoven.

- Campos, A.C., Guimaraes, F.S., 2008. Involvement of 5HT_{1A} receptors in the anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the dorsolateral periaqueductal gray of rats. *Psychopharmacology (Berl)* 199(2): 223-30.
- Campos, A.C., Guimaraes, F.S., 2009. Evidence for a potential role for TRPV1 receptors in the dorsolateral periaqueductal gray in the attenuation of the anxiolytic effects of cannabinoids. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 33, 1517-1521.
- Canfield, D. V., Dubowski, K. M., Whinnery, J. E., Lewis, R. J., Ritter, R. M., Rogers, P. B., 2010. Increased cannabinoid concentrations found in specimens from fatal aviation accidents between 1997 and 2006. *Forensic Sci.Int.* 197, 85-88.
- Caplan, G.A., Brigham, B.A., 1990. Marijuana smoking and carcinoma of the tongue. Is there an association? *Cancer* 66, 1005-1006.
- Carlini EA, Masur J, Magalhães CCPB. Possível efeito hipnótico do cannabidiol no ser humano. *Estudo preliminar. Ciência e Cultura* 1979; 31: 315-322.
- Carr, J. A., Norman, R. G., Manchanda, R., 2009. Sociodemographic and clinical characteristics of patients presenting with first-episode psychosis and concurrent substance misuse. *Early Interv. Psychiatry* 3, 75-79.
- Cascini, F., Aiello, C., DiTanna, G., 2011. Increasing delta-9-tetrahydrocannabinol (Delta-9-THC) Content in Herbal Cannabis Over Time: Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr. Drug Abuse Rev.*
- Casadio, P., Fernandes, C., Murray, R. M., Di, F. M., 2011. Cannabis use in young people: the risk for schizophrenia. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 35, 1779-1787.
- Casey, B. J., Tottenham, N., Liston, C., Durston, S., 2005. Imaging the developing brain: what have we learned about cognitive development? *Trends Cogn Sci.* 9, 104-110.
- Caspari, D., 1999. Cannabis and schizophrenia: results of a follow-up study. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 249, 45-49.
- Caspi, A., Moffitt, T. E., Cannon, M., McClay, J., Murray, R., Harrington, H., Taylor, A., Arseneault, L., Williams, B., Braithwaite, A., Poulton, R., Craig, I. W., 2005. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol. Psychiatry* 57, 1117-1127.
- Chait, L. D., Zacny, J. P., 1992. Reinforcing and subjective effects of oral delta 9-THC and smoked marijuana in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 107, 255-262.
- Chakravarty, I., Naik, V.K., 1983. Action of delta-9-tetrahydrocannabinol on the binding of estradiol to uterine and other tissues in rats. *Biochem. Pharmacol.* 32, 253-256.
- Chan, G. C., Hinds, T. R., Impey, S., Storm, D. R., 1998. Hippocampal neurotoxicity of Delta9-tetrahydrocannabinol. *J. Neurosci.* 18, 5322-5332.
- Chan, P.C., Sills, R.C., Braun, A.G., Haseman, J.K., Bucher, J.R., 1996. Toxicity and carcinogenicity of delta 9-tetrahydrocannabinol in Fischer rats and B6C3F1 mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* 30, 109-117.
- Chesher GB, Dahl CJ, Everingham M, Jackson DM, Marchant-Williams H, Starmer GA. The effect of cannabinoids on intestinal motility and their antinociceptive effect in mice. *Br J Pharmacol.* 1973; 49(4): 588-94.
- Chang, L., Chronicle, E. P., 2007. Functional imaging studies in cannabis users. *Neuroscientist.* 13, 422-432.
- Cheer, J. F., Wassum, K. M., Heien, M. L., Phillips, P. E., Wightman, R. M., 2004. Cannabinoids enhance subsecond dopamine release in the nucleus accumbens of awake rats. *J. Neurosci.* 24, 4393-4400.
- Clapper, J. R., Mangieri, R. A., Piomelli, D., 2009. The endocannabinoid system as a target for the treatment of cannabis dependence. *Neuropharmacology* 56 Suppl 1, 235-243.
- Chin, C. N., J. W. Murphy, J. W. Huffman, and D. A. Kendall, 1999. The third transmembrane helix of the cannabinoid receptor plays a role in the selectivity of aminoalkylindoles for CB₂, peripheral cannabinoid receptor. *JPET* 291(2): p. 837-844.
- Compton, D. R., et al., 1992. 'Pharmacological profile of a series of bicyclic cannabinoid analogs: classification as cannabimimetic agents', *JPET* 260 (1), pp. 201-209.
- Compton, D. R., et al. (1993), 'Cannabinoid structure-activity relationships: correlation of receptor binding and in vivo activities', *JPET* 265 (1), p. 218.
- Compton, M. T., Broussard, B., Ramsay, C. E., Stewart, T., 2011. Pre-illness cannabis use and the early course of nonaffective psychotic disorders: associations with premorbid functioning, the prodrome, and mode of onset of psychosis. *Schizophr. Res.* 126, 71-76.
- Consroe PF, Carlini EA, Zwicker AP, Lacerda LA. Interaction of cannabidiol and alcohol in humans. *Psychopharmacology* 1979; 66: 45-50.
- Cooper, Z.D., Haney, M., 2009. Comparison of subjective, pharmacokinetic, and physiological effects of marijuana smoked as joints and blunts. *Drug Alcohol Depend.* 103, 107-113.
- Cooper, Z.D., Haney, M., 2009. Actions of delta-9-tetrahydrocannabinol in cannabis: relation to use, abuse, dependence. *Int. Rev. Psychiatry* 21, 104-112.
- Coördinatiepunt Assessment en Monitoring nieuwe drugs (CAM), 2008. Risicoschatting cannabis 2008. RIVM, Bilthoven.
- Cottrell, J.C., Sohn, S.S., Vogel, W.H., 1973. Toxic effects of marijuana tar on mouse skin. *Arch. Environ. Health* 26, 277-278.
- Cougnard, A., Marcelis, M., Myin-Germeys, I., de, G. R., Vollebergh, W., Krabbendam, L., Lieb, R., Wittchen, H. U., Henquet, C., Spauwen, J., van, O. J., 2007. Does normal developmental expression of psychosis combine with environmental risk to cause persistence of psychosis? A psychosis proneness-persistence model. *Psychol. Med.* 37, 513-527.
- Crippa, J. A., Zuardi, A. W., Garrido, G. E., Wichert-Ana, L., Guarneri, R., Ferrari, L., zevedo-Marques, P. M., Hallak, J. E., McGuire, P. K., Filho, B. G., 2004. Effects of cannabidiol (CBD) on regional cerebral blood flow. *Neuropsychopharmacology* 29, 417-426.
- Crippa, J. A., Zuardi, A. W., Martin-Santos, R., Bhattacharyya, S., Atakan, Z., McGuire, P., Fusar-Poli, P., 2009. Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence. *Hum. Psychopharmacol.* 24, 515-523.
- Crone, F., 2010. Het puberende brein. Bert Bakker, Amsterdam.
- Cunha, J.M., Carlini, E.A., Pereira, A.E., Ramos, O.L., Pimentel, C., Gagliardi, R., Sanvito, W.L., Lander, N., Mechoulam, R., 1980. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology* 21, 175-185.

- D'Souza, D. C., Perry, E., MacDougall, L., Ammerman, Y., Cooper, T., Wu, Y. T., Braley, G., Gueorguieva, R., Krystal, J. H., 2004. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology* 29, 1558-1572.
- D'Souza, D. C., bi-Saab, W. M., Madonick, S., Forselius-Bielen, K., Doersch, A., Braley, G., Gueorguieva, R., Cooper, T. B., Krystal, J. H., 2005. Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol. Psychiatry* 57, 594-608.
- D'Souza, D. C., 2007. Cannabinoids and psychosis. *Int. Rev. Neurobiol.* 78, 289-326.
- D'Souza, D. C., Ranganathan, M., Braley, G., Gueorguieva, R., Zimolo, Z., Cooper, T., Perry, E., Krystal, J., 2008. Blunted psychotomimetic and amnestic effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in frequent users of cannabis. *Neuropsychopharmacology* 33, 2505-2516.
- D'Souza, D. C., Sewell, R. A., Ranganathan, M., 2009. Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 259, 413-431.
- Dalton WS, Martz R, Lemberger L, Rodda BE, Forney RB. Influence of cannabidiol on delta-9-tetrahydrocannabinol effects. *Clin Pharmacol Ther.* 1976; 19: 300-9.
- Darmani NA. The potent emetogenic effects of the endocannabinoid, 2-AG (2-arachidonoylglycerol) are blocked by delta(9)-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids. *JPET* 2002; 300(1): 34-42.
- de Filippis D, Iuvone T, d'amico A, et al. Effect of cannabidiol on sepsis-induced motility disturbances in mice: involvement of CB receptors and fatty acid amide hydrolase. *Neurogastroenterol Motil.* 2008; 20(8): 919-27.
- Demirakca, T., Sartorius, A., Ende, G., Meyer, N., Welzel, H., Skopp, G., Mann, K., Hermann, D., 2011. Diminished gray matter in the hippocampus of cannabis users: Possible protective effects of cannabidiol. *Drug Alcohol Depend.* 114, 242-245.
- de Graaf, R., ten Have, M., van Dorsselaer, S., 2010. De psychische gezondheid van de Nederlandse bevolking: NEMESIS-2: opzet en eerste resultaten. Trimbos-instituut, Utrecht.
- de Graaf, R., Radovanovic, M., van Laar, M., Fairman, B., Degenhardt, L., Aguilar-Gaxiola, S., Bruffaerts, R., de Girolamo, G., Fayyad, J., Gureje, O., Haro, J. M., Huang, Y., Kostychenko, S., Lepine, J. P., Matschinger, H., Mora, M. E., Neumark, Y., Ormel, J., Posada-Villa, J., Stein, D. J., Tachimori, H., Wells, J. E., Anthony, J. C., 2010. Early cannabis use and estimated risk of later onset of depression spells: Epidemiologic evidence from the population-based World Health Organization World Mental Health Survey Initiative. *Am. J. Epidemiol* 172, 149-159.
- de Meijer, E. P., Bagatta, M., Carboni, A., Crucitti, P., Moliterni, V. M., Ranalli, P., Mandolino, G., 2003. The inheritance of chemical phenotype in *Cannabis sativa* L. *Genetics* 163, 335-346.
- de Meijer, E. P. M., Hammond, K. M., Sutton, A., 2009. The inheritance of chemical phenotype in *Cannabis sativa* L. (IV): cannabinoid-free plants. *Euphytica* 168, 95-112.
- de Meijer, E. P. M., Hammond, K. M., Micheler, M., 2009. The inheritance of chemical phenotype in *Cannabis sativa* L. (III): variation in cannabichromene proportion. *Euphytica* 165, 293-311.
- Degenhardt, L., Hall, W., Lynskey, M., 2001. Alcohol, cannabis and tobacco use among Australians: a comparison of their associations with other drug use and use disorders, affective and anxiety disorders, and psychosis. *Addiction* 96, 1603-1614.
- Degenhardt, L., Hall, W., Lynskey, M., 2003. Exploring the association between cannabis use and depression. *Addiction* 98, 1493-1504.
- Degenhardt, L., Roxburgh, A., McKetin, R., 2007. Hospital separations for cannabis- and methamphetamine-related psychotic episodes in Australia. *Med. J. Aust.* 186, 342-345.
- Dekker, N., Linszen, D. H., de, H. L., 2009. Reasons for cannabis use and effects of cannabis use as reported by patients with psychotic disorders. *Psychopathology* 42, 350-360.
- Demirakca, T., Sartorius, A., Ende, G., Meyer, N., Welzel, H., Skopp, G., Mann, K., Hermann, D., 2011. Diminished gray matter in the hippocampus of cannabis users: Possible protective effects of cannabidiol. *Drug Alcohol Depend.* 114, 242-245.
- De Petrocellis, L., Di Marzo, V., 2010. Non-CB1, non-CB2-receptors for endocannabinoids, plant cannabinoids, and synthetic cannabimimetics: focus on G-protein-coupled receptors and transient receptor potential channels. *J. Neuroimmune. Pharmacol.* 5, 103-121.
- De Petrocellis, L., Ligresti, A., Moriello, A.S., Allara, M., Bisogno, T., Petrosino, S., Stott, C.G., Di Marzo, V., 2011. Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched Cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes. *Br. J. Pharmacol.* 163, 1479-1494.
- De Petrocellis, L., Orlando, P., Moriello, A.S., Aviello, G., Stott, C., Izzo, A.A., Di Marzo, V., 2012. Cannabinoid actions at TRPV channels: effects on TRPV3 and TRPV4 and their potential relevance to gastrointestinal inflammation. *Acta Physiol (Oxf)* 204, 255-266.
- DeVry, V.J., Jentzsch, K.R., Kuhl, E., Eckel, G., 2004. Behavioral effects of cannabinoids show differential sensitivity to cannabinoid receptor blockade and tolerance development. *Behav. Pharmacol.* 15, 1-12.
- Deiana, S., Watanabe, A., Yamasaki, Y., Amada, N., Arthur, M., Fleming, S., Woodcock, H., Dorward, P., Pigliacampo, B., Close, S., Platt, B., Riedel, G., 2012. Plasma and brain pharmacokinetic profile of cannabidiol (CBD), cannabidivarin (CBDV), Delta(9)-tetrahydrocannabivarin (THCV) and cannabigerol (CBG) in rats and mice following oral and intraperitoneal administration and CBD action on obsessive-compulsive behaviour. *Psychopharmacology (Berl)* 219, 859-873.
- Demirakca, T., Sartorius, A., Ende, G., Meyer, N., Welzel, H., Skopp, G., Mann, K., Hermann, D., 2011. Diminished gray matter in the hippocampus of cannabis users: Possible protective effects of cannabidiol. *Drug Alcohol Depend.* 114, 242-245.
- Di Chiara G., Tanda, G., Bassareo, V., Pontieri, F., Acquas, E., Fenu, S., Cadoni, C., Carboni, E., 1999. Drug addiction as a disorder of associative learning. Role of nucleus accumbens shell/extended amygdala dopamine. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 877, 461-485.
- Di Forti M., Morgan, C., Dazzan, P., Pariante, C., Mondelli, V., Marques, T. R., Handley, R., Luzi, S., Russo, M., Paparelli, A., Butt, A., Stilo, S. A., Wiffen, B., Powell, J., Murray, R. M., 2009. High-potency cannabis and the risk of psychosis. *Br. J. Psychiatry* 195, 488-491.
- Di Marzo, V., Bifulco, M., De, P. L., 2004. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat. Rev. Drug Discov.* 3, 771-784.

- Di Marzo, V., Maccarrone, M., 2008. FAAH and anandamide: is 2-AG really the odd one out? *Trends Pharmacol.Sci.* 29, 229-233.
- Di Marzo, V., 2009. The endocannabinoid system: its general strategy of action, tools for its pharmacological manipulation and potential therapeutic exploitation. *Pharmacol. Res.* 60, 77-84.
- Dinieri, J.A., Hurd, Y.L., 2012. Rat models of prenatal and adolescent cannabis exposure. *Methods Mol. Biol.* 829, 231-242.
- Dirikoc S, Priola SA, Marella M, Zsürger N, Chabry J. Nonpsychoactive cannabidiol prevents prion accumulation and protects neurons against prion toxicity. *J. Neurosci.* 2007; 27(36): 9537-44.
- Distel, M.A., Vink, J.M., Bartels, M., van Beijsterveldt, C.E., Neale, M.C., Boomsma, D.I., 2011. Age moderates non-genetic influences on the initiation of cannabis use: a twin-sibling study in Dutch adolescents and young adults. *Addiction* 106(9):1658-66.
- Dominguez, M. D., Wichers, M., Lieb, R., Wittchen, H. U., van, O. J., 2011. Evidence that onset of clinical psychosis is an outcome of progressively more persistent subclinical psychotic experiences: an 8-year cohort study. *Schizophr. Bull.* 37, 84-93.
- Donald, P.J., 1986. Marijuana smoking--possible cause of head and neck carcinoma in young patients. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 94, 517-521.
- Downer, E. J., Campbell, V. A., 2010. Phytocannabinoids, CNS cells and development: a dead issue? *Drug Alcohol Rev.* 29, 91-98.
- Dragt, S., Nieman, D. H., Schultze-Lutter, F., van der Meer, F., Becker, H., de Haan, L., Dingemans, P. M., Birchwood, M., Patterson, P., Salokangas, R. K., Heinimaa, M., Heinz, A., Juckel, G., Graf von Reventlow, H., French, P., Stevens, H., Ruhrmann, S., Klosterkotter, J., Linszen, D. H., 2012. Cannabis use and age at onset of symptoms in subjects at clinical high risk for psychosis. *Acta Psychiatr. Scand.* 125, 45-53.
- Drysdale, A.J., Ryan, D., Pertwee, R.G., Platt, B., 2006. Cannabidiol-induced intracellular Ca²⁺ elevations in hippocampal cells. *Neuropharmacology* 50, 621-631.
- Dunlap, E., Johnson, B. D., Benoit, E., Sifaneck, S., 2005. Sessions, cyphers, and parties: settings for informal social controls of blunt smoking. *J. Ethn. Subst. Abuse* 4, 43-79.
- Dunlap, E., Benoit, E., Sifaneck, S. J., Johnson, B. D., 2006. Social constructions of dependency by blunts smokers: Qualitative reports. *Int. J. Drug Policy* 17, 171-182.
- Eisenstein, T.K., Meissler, J.J., Wilson, Q., Gaughan, J.P., Adler, M.W., 2007. Anandamide and Delta9-tetrahydrocannabinol directly inhibit cells of the immune system via CB2-receptors. *J. Neuroimmunol.* 189, 17-22.
- El-Remessy, A.B., Al-Shabrawey, M., Khalifa, Y., Tsai, N.T., Caldwell, R.B., Liou, G.I., 2006. Neuroprotective and blood-retinal barrier-preserving effects of cannabidiol in experimental diabetes. *Am. J. Pathol.* 168(1): 235-44.
- ElSohly, M.A., Ross, S.A., Mehmedic, Z., Ararat, R., Yi, B., Banahan, B.F., III, 2000. Potency trends of delta9-THC and other cannabinoids in confiscated marijuana from 1980-1997. *J. Forensic Sci.* 45, 24-30.
- EMCDDA, 2011. Annual report 2011: the state of the drugs problem in Europe. Publications Office of the European Union, Luxembourg.
- EMCDDA, 2009. Understanding the 'Spice' phenomenon, Thematic papers, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.
- Endicott, J.N., Skipper, P., Hernandez, L., 1993. Marijuana and head and neck cancer. *Adv. Exp. Med. Biol.* 335, 107-113.
- Expertcommissie Lijstensystematiek Opiumwet, 2011. Drugs in lijsten: rapport Expertcommissie Lijstensystematiek Opiumwet. Universiteit van Tilburg, Tilburg.
- Fadda, P., Robinson, L., Fratta, W., Pertwee, R. G., Riedel, G., 2004. Differential effects of THC- or CBD-rich cannabis extracts on working memory in rats. *Neuropharmacology* 47, 1170-1179.
- Fellermeier, M., Zenk, M. H., 1998. Phenylation of olivetolate by a hemp transferase yields cannabigerolic acid, the precursor of tetrahydrocannabinol. *FEBS Lett.* 427, 283-285.
- Fergusson, D.M., Boden, J.M., 2008. Cannabis use and later life outcomes. *Addiction* 103(6):969-76; discussion 977-8.
- Fergusson, D. M., Horwood, L. J., Swain-Campbell, N., 2002. Cannabis use and psychosocial adjustment in adolescence and young adulthood. *Addiction* 97, 1123-1135.
- Fergusson, D. M., Horwood, L. J., Swain-Campbell, N. R., 2003. Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol. Med.* 33, 15-21.
- Fergusson, D.M., Horwood, L.J., Ridder, E.M., 2005. Tests of causal linkages between cannabis use and psychotic symptoms. *Addiction* 100(3):354-66.
- Fergusson, D. M., Boden, J. M., Horwood, L. J., 2008. The developmental antecedents of illicit drug use: evidence from a 25-year longitudinal study. *Drug Alcohol Depend.* 96, 165-177.
- Field, M., Eastwood, B., Bradley, B. P., Mogg, K., 2006. Selective processing of cannabis cues in regular cannabis users. *Drug Alcohol Depend.* 85, 75-82.
- Fischedick, J.T.H.A., Erkelens, T., Choi, I.H., Verpoorte, R., 2010. Metabolic fingerprinting of Cannabis sativa L., cannabinoids and terpenoids for chemotaxonomic and drug standardization purposes. *Phytochemistry* 71, 2058-2073.
- Fischedick, J., Van Der, K.F., Verpoorte, R., 2010. Cannabinoid receptor 1 binding activity and quantitative analysis of Cannabis sativa L. smoke and vapor. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* 58, 201-207.
- Fligiel, S.E., Beals, T.F., Tashkin, D.P., Paule, M.G., Scallet, A.C., Ali, S.F., Bailey, J.R., Slikker, W., Jr., 1991. Marijuana exposure and pulmonary alterations in primates. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 40, 637-642.
- Ford, D. E., Vu, H. T., Anthony, J. C., 2002. Marijuana use and cessation of tobacco smoking in adults from a community sample. *Drug Alcohol Depend.* 67, 243-248.
- Fried, P. A., Watkinson, B., Gray, R., 2005. Neurocognitive consequences of marijuana--a comparison with pre-drug performance. *Neurotoxicol. Teratol.* 27, 231-239.
- Fung, M., Gallagher, C., Machtay, M., 1999. Lung and aero-digestive cancers in young marijuana smokers. *Tumori* 85, 140-142.

- Fusar-Poli, P., Crippa, J. A., Bhattacharyya, S., Borgwardt, S. J., Allen, P., Martin-Santos, R., Seal, M., Surguladze, S. A., O'Carroll, C., Atakan, Z., Zuardi, A. W., McGuire, P. K., 2009. Distinct effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing. *Arch. Gen. Psychiatry* 66, 95-105.
- Fusar-Poli, P., Allen, P., Bhattacharyya, S., Crippa, J.A., Mechelli, A., Borgwardt, S., Martin-Santos, R., Seal, M.L., O'Carroll, C., Atakan, Z., Zuardi, A.W., McGuire, P., 2010. Modulation of effective connectivity during emotional processing by Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 13, 421-432.
- Gaoni, Y., Mechoulam, R., 1964. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J. American Chem. Society* 86, 1646-1647.
- Garcia-Arencibia, M., Gonzalez, S., de, L. E., Ramos, J. A., Mechoulam, R., Fernandez-Ruiz, J., 2007. Evaluation of the neuroprotective effect of cannabinoids in a rat model of Parkinson's disease: importance of antioxidant and cannabinoid receptor-independent properties. *Brain Res.* 1134, 162-170.
- Garcia-Arencibia, M., Garcia, C., Fernandez-Ruiz, J., 2009. Cannabinoids and Parkinson's disease. *CNS. Neurol. Disord. Drug Targets.* 8, 432-439.
- Gardner, F., 2010. Doctors to study effectiveness of CBD. O'Shaughnessy's: The journal of cannabis in clinical practice. Summer 2010, 40-44.
- Glass, M., Northup, J. K., 1999. Agonist selective regulation of G proteins by cannabinoid CB(1) and CB(2) receptors. *Mol. Pharmacol.* 56, 1362-1369.
- Gonzalez, S., Fernandez-Ruiz, J., Di Marzo, V., Hernandez, M., Arevalo, C., Nicanor, C., Cascio, M. G., Ambrosio, E., Ramos, J. A., 2004. Behavioral and molecular changes elicited by acute administration of SR141716 to Δ^9 -tetrahydrocannabinol-tolerant rats: an experimental model of cannabinoid abstinence. *Drug Alcohol Depend.* 74, 159-170.
- Gonzalez, S., Cebeira, M., Fernandez-Ruiz, J., 2005. Cannabinoid tolerance and dependence: a review of studies in laboratory animals. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 81, 300-318.
- Gonzalez, R., 2007. Acute and non-acute effects of cannabis on brain functioning and neuropsychological performance. *Neuropsychol. Rev.* 17, 347-361.
- Gorelick, D. A., Levin, K. H., Copersino, M. L., Hershman, S. J., Liu, F., Boggs, D. L., Kelly, D. L., 2011. Diagnostic criteria for cannabis withdrawal syndrome. *Drug Alcohol Depend.*
- Graham, J.D., Li, D.M., 1973. Cardiovascular and respiratory effects of cannabis in cat and rat. *Br. J. Pharmacol.* 49(1): 1-10.
- Grant, J. E., Chamberlain, S. R., Schreiber, L., Odlaug, B. L., 2012. Neuropsychological deficits associated with cannabis use in young adults. *Drug Alcohol Depend.* 121, 159-162.
- Green, B., Kavanagh, D., Young, R., 2003. Being stoned: a review of self-reported cannabis effects. *Drug Alcohol Rev.* 22, 453-460.
- Green, B., Kavanagh, D.J., Young, R.M., 2004. Reasons for cannabis use in men with and without psychosis. *Drug Alcohol Rev.* 23, 445-453.
- Grinspoon, L., Bakalar, J. B., Zimmer, L., Morgan, J. P., 1997. Marijuana addiction. *Science* 277, 749-2.
- Grotenhermen, F., 2007. The toxicology of cannabis and cannabis prohibition. *Chem. Biodivers.* 4, 1744-1769.
- Grotenhermen, F., 2005. Cannabinoids. *Curr. Drug Targets. CNS. Neurol. Disord.* 4, 507-530.
- Grotenhermen, F., 2002. Review of unwanted actions of cannabis and THC. In: Grotenhermen, F., Russu, E. (Eds.), *Cannabis and cannabinoids: Pharmacology, toxicology and therapeutic potential*. Haworth Integrative Press., Binghampton, N.Y., pp. 233-247.
- Grotenhermen, F., 2003. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin. Pharmacokinet.* 42, 327-360.
- Grotenhermen, F., 2004. Pharmacology of cannabinoids. *Neuro. Endocrinol. Lett.* 25, 14-23.
- Guimarães, F.S., Chiaretti, T.M., Graeff, F.G., Zuardi, A.W., 1990. Antianxiety effect of cannabidiol in the elevated plus-maze. *Psychopharmacology (Berl)* 100: 558-9.
- Hall, W., 1998. The respiratory risks of cannabis smoking. *Addiction* 93, 1461-1463.
- Hall, W., Degenhardt, L., 2009. Adverse health effects of non-medical cannabis use. *Lancet* 374(9698):1383-91.
- Hall, W., MacPhee, D., 2002. Cannabis use and cancer. *Addiction* 97, 243-247.
- Hall, W.D., 2000. Cannabis use and the mental health of young people. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 40(2):105-113.
- Hall, W., Solowij, N., Lemon, J., 1994. The health and psychological consequences of cannabis use, The National Task Force On Cannabis, Sydney, Australia.
- Haller, J., Matyas, F., Soproni, K., Varga, B., Barsy, B., Nemeth, B., Mikics, E., Freund, T.F., Hajos, N., 2007. Correlated species differences in the effects of cannabinoid ligands on anxiety and on GABAergic and glutamatergic synaptic transmission. *Eur. J. Neurosci.* 25, 2445-2456.
- Hampson, A. J., Grimaldi, M., Lolic, M., Wink, D., Rosenthal, R., Axelrod, J., 2000. Neuroprotective antioxidants from marijuana. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 899, 274-282.
- Haney, M., Ward, A. S., Comer, S. D., Foltin, R. W., Fischman, M. W., 1999. Abstinence symptoms following smoked marijuana in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 141, 395-404.
- Haney, M., Hart, C. L., Vosburg, S. K., Nasser, J., Bennett, A., Zubarán, C., Foltin, R. W., 2004. Marijuana withdrawal in humans: effects of oral THC or divalproex. *Neuropsychopharmacology* 29, 158-170.
- Hanson, G. en Venturelli, P. 2001. *Drugs and society*, 6th ed. Jones and Bartlett Publishers., Boston.
- Hanson, K. L., Winward, J. L., Schweinsburg, A. D., Medina, K. L., Brown, S. A., Tapert, S. F., 2010. Longitudinal study of cognition among adolescent marijuana users over three weeks of abstinence. *Addict. Behav.* 35, 970-976.
- Hanson, K.L., Medina, K.L., Nagel, B.J., Spadoni, A.D., Gorlick, A., Tapert, S.F., 2010b. Hippocampal volumes in adolescents with and without a family history of alcoholism. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2010 May;36(3):161-7.
- Hardwick, S. and King, L. Home office cannabis potency study. 31/08, 1-16. 2008. St Albans, Home Office Scientific Development Branch.
- Harley, M., Kelleher, I., Clarke, M., Lynch, F., Arseneault, L., Connor, D., Fitzpatrick, C., Cannon, M., 2010. Cannabis use and childhood trauma interact additively to increase the risk of psychotic symptoms in adolescence. *Psychol. Med.* 40, 1627-1634.

- Hart, C. L., Haney, M., Vosburg, S. K., Comer, S. D., Foltin, R. W., 2005. Reinforcing effects of oral Delta9-THC in male marijuana smokers in a laboratory choice procedure. *Psychopharmacology (Berl)* 181, 237-243.
- Hart, C. L., 2005. Increasing treatment options for cannabis dependence: a review of potential pharmacotherapies. *Drug Alcohol Depend.* 80, 147-159.
- Hart, C.L., Ward, A.S., Haney, M., Comer, S.D., Foltin, R.W., Fischman, M.W., 2002. Comparison of smoked marijuana and oral D9- tetrahydrocannabinol in humans. *Psychopharmacology* 164: 407–415.
- Harvey, D.J., Samara, E., Mechoulam, R., 1991. Comparative metabolism of cannabidiol in dog, rat and man. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 40(3): 523-32.
- Harvey, B. S., Ohlsson, K. S., Maag, J. L., Musgrave, I. F., Smid, S. D., 2012. Contrasting protective effects of cannabinoids against oxidative stress and amyloid-beta evoked neurotoxicity in vitro. *Neurotoxicology* 33, 138-146.
- Hashibe, M., Morgenstern, H., Cui, Y., Tashkin, D.P., Zhang, Z.F., Cozen, W., Mack, T.M., Greenland, S., 2006. Marijuana use and the risk of lung and upper aerodigestive tract cancers: results of a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 15, 1829-1834.
- Hayakawa, K., Mishima, K., Nozako, M., Hazekawa, M., Irie, K., Fujioka, M., 2007. Delayed treatment with cannabidiol has a cerebroprotective action via a cannabinoid receptor-independent myeloperoxidase-inhibiting mechanism. *J. Neurochem.* 102(5): 1488-96.
- Hayatbakhsh, M. R., Najman, J. M., Jamrozik, K., Mamun, A. A., Alati, R., Bor, W., 2007. Cannabis and anxiety and depression in young adults: a large prospective study. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 46, 408-417.
- Hazekamp, A., Fisededick, J.T., 2012. Cannabis - from cultivar to chemovar: Towards a better definition of cannabis potency. Submitted.
- Hazekamo, A., Grotenhermen, F., 2010. Review on clinical studies with cannabis and cannabinoids 2005-2009. *Cannabinoids* 5, 1-21.
- Hazekamp, A., Fisededick, J. T., Liano Diaz, M., Lubbe, A., Ruhaak, R., 2010. Chemistry of cannabis. In: Verpoorte, R. (Ed.), *Development and modification of bioactivity*. Elsevier, Amsterdam, pp. 1033-1084.
- Hazekamp, A. (2011). The medicinal use of cannabis and cannabinoids: an international survey on methods of intake. IACM 6th Conference on Cannabinoids in Medicine and 5th European Workshop on Cannabinoid Research September 8 – 10, 2011 University of Bonn, Germany.
- Hegde, V.L., Nagarkatti, M., Nagarkatti, P.S., 2010. Cannabinoid receptor activation leads to massive mobilization of myeloid-derived suppressor cells with potent immunosuppressive properties. *Eur. J. Immunol.* 40, 3358-3371.
- Heishman, S.J., Stitzer, M.L., Yingling, J.E., 1989. Effects of tetrahydrocannabinol content on marijuana smoking behavior, subjective reports, and performance. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 34, 173-179.
- Henquet, C., Murray, R., Linszen, D., van, O. J., 2005. The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophr. Bull.* 31, 608-612.
- Henquet, C., Rosa, A., Krabbendam, L., Papiol, S., Fananas, L., Drukker, M., Ramaekers, J. G., van, O. J., 2006. An experimental study of catechol-o-methyltransferase Val158Met moderation of delta-9-tetrahydrocannabinol-induced effects on psychosis and cognition. *Neuropsychopharmacology* 31, 2748-2757.
- Herkenham, M., Lynn, A.B., Little, M.D., Johnson, M.R., Melvin, L.S., de Costa, B.R., Rice, K.C., 1990. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 87, 1932-1936.
- Heyser, C.J., Hampson, R.E., Deadwyler, S.A., 1993. Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on delayed match to sample performance in rats: alterations in short-term memory associated with changes in task specific firing of hippocampal cells. *JPET* 264, 294-307.
- Hibell, B., Guttormsson, U., Ahlström, S., Balakireva, O., Bjarnason, T., Kokkevi, A., Kraus, L., 2009. The 2007 ESPAD report: substance use among students in 35 European countries. Stockholm: CAN.
- Hiltunen, A.J., Jarbe, T.U., Wangdahl, K., 1988. Cannabinol and cannabidiol in combination: temperature, open-field activity, and vocalization. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 30, 675-678.
- Hoare, J., Moon, D., 2010. Drug Misuse Declared: Findings from the 2009/10 British Crime Survey: England and Wales. Home Office, London.
- Holland, M.L., Panetta, J.A., Hoskins, J.M., Bebawy, M., Roufogalis, B.D., Allen, J.D., Arnold, J.C., 2006. The effects of cannabinoids on P-glycoprotein transport and expression in multidrug resistant cells. *Biochem. Pharmacol.* 71, 1146-1154.
- Holland, M.L., Lau, D.T., Allen, J.D., Arnold, J.C., 2007. The multidrug transporter ABCG2 (BCRP) is inhibited by plant-derived cannabinoids. *Br. J. Pharmacol.* 152, 815-824.
- Holland, M.L., Allen, J.D., Arnold, J.C., 2008. Interaction of plant cannabinoids with the multidrug transporter ABCC1 (MRP1). *Eur. J. Pharmacol.* 591, 128-131.
- Hollister, L.E., 1973. Cannabidiol and cannabinol in man. *Experientia* 29, 825-826.
- Hollister, L.E., Gillespie, H., 1975. Interactions in man of delta-9-tetrahydrocannabinol. II. Cannabinol and cannabidiol. *Clin. Pharmacol. Ther.* 18, 80-83.
- Hollister, L.E., Gillespie, H.K., Ohlsson, A., Lindgren, J.E., Wahlen, A., Agurell, S., 1981. Do plasma concentrations of delta 9-tetrahydrocannabinol reflect the degree of intoxication? *J. Clin. Pharmacol.* 21, 171S-177S.
- Horwood, L.J., Fergusson, D.M., Hayatbakhsh, M.R., Najman, J.M., Coffey, C., Patton, G.C., Silins, E., Hutchinson, D.M., 2010. Cannabis use and educational achievement: findings from three Australasian cohort studies. *Drug Alcohol Depend* 110(3):247-53.
- Howlett, A.C., Johnson, M.R., Melvin, L.S., Milne, G.M., 1988. Nonclassical cannabinoid analgesics inhibit adenylate cyclase: development of a cannabinoid receptor model. *Mol. Pharmacol.* 33, 297-302.
- Howlett, A.C., Reggio, P.H., Childers, S.R., Hampson, R.E., Ulloa, N.M., Deutsch, D.G., 2011. Endocannabinoid tone versus constitutive activity of cannabinoid receptors. *Br. J. Pharmacol.* 163, 1329-1343.
- Höppner, F.M.-H.U., 1996. Hanf – alte Kulturpflanze mit neuen Chancen? *Forschungsreport* 2, 12-15.

- Hsiao, Y.T., Yi, P.L., Li, C.L., Chang, F.C., 2012. Effect of cannabidiol on sleep disruption induced by the repeated combination tests consisting of open field and elevated plus-maze in rats. *Neuropharmacology* 62, 373-384.
- Huestis, M.A., Henningfield, J.E., Cone, E.J., 1992. Blood cannabinoids. I. Absorption of THC and formation of 11-OH-THC and THCCOOH during and after smoking marijuana. *J. Anal. Toxicol.* 16, 276-282.
- Huestis, M.A., 2007. Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chem. Biodivers.* 4, 1770-1804.
- Huestis, M. A., Gustafson, R. A., Moolchan, E. T., Barnes, A., Bourland, J. A., Sweeney, S. A., Hayes, E. F., Carpenter, P. M., Smith, M. L., 2007. Cannabinoid concentrations in hair from documented cannabis users. *Forensic Sci. Int.* 169, 129-136.
- Hunault, C. C., Mensinga, T. T., de, V., I, Kelholt-Dijkman, H. H., Hoek, J., Kruidenier, M., Leenders, M. E., Meulenbelt, J., 2008. Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) serum concentrations and pharmacological effects in males after smoking a combination of tobacco and cannabis containing up to 69 mg THC. *Psychopharmacology (Berl)* 201, 171-181.
- Hunault, C. C., Mensinga, T. T., Bocker, K. B., Schipper, C. M., Kruidenier, M., Leenders, M. E., de, V., I, Meulenbelt, J., 2009. Cognitive and psychomotor effects in males after smoking a combination of tobacco and cannabis containing up to 69 mg delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). *Psychopharmacology (Berl)* 204, 85-94.
- Hunt, C.A., Jones, R.T., Herning, R.I., Bachman, J., 1981. Evidence that cannabidiol does not significantly alter the pharmacokinetics of tetrahydrocannabinol in man. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 9, 245-260.
- Hüsler, G., Plancherel, B., Werlen, E., 2005. Psychosocial predictors of cannabis use in adolescents at risk. *Prev.Sci.* 6, 237-244.
- Hsairi, M., Achour, N., Zouari, B., Ben, R.H., Achour, A., Maalej, M., Nacef, T., 1993. [Etiologic factors in primary bronchial carcinoma in Tunisia. *J. Tunis Med.* 71, 265-268.
- Huffman, J. W., Thompson, A. L. S., Wiley, J. L., Martin, B. R., 2008. Synthesis and pharmacology of 1-deoxy analogs of CP-47,497 and CP-55,940. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 16 (1), 322-335.
- Hyman, S. E., Malenka, R. C., Nestler, E. J., 2006. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu. Rev. Neurosci.* 29, 565-598.
- IACM-Database (2011), Clinical studies and case reports. <http://www.cannabis-med.org/studies/study.php> (Laatst bezocht 30 december 2011).
- Ignatowska-Jankowska, B., Jankowski, M.M., Swiergiel, A.H., 2011. Cannabidiol decreases body weight gain in rats: involvement of CB2-receptors. *Neurosci. Lett.* 490, 82-84.
- Ilan, A. B., Gevins, A., Coleman, M., ElSohly, M. A., de, W. H., 2005. Neurophysiological and subjective profile of marijuana with varying concentrations of cannabinoids. *Behav. Pharmacol.* 16, 487-496.
- Internationale Associatie voor Cannabis als Medicijn (IACM). <http://www.cannabis-med.org/> (Laatst bezocht 30 december 2011).
- Iuvone, T., Esposito, G., Esposito, R., Santamaria, R., Di, R. M., Izzo, A. A., 2004. Neuroprotective effect of cannabidiol, a non-psychoactive component from Cannabis sativa, on beta-amyloid-induced toxicity in PC12 cells. *J. Neurochem.* 89, 134-141.
- Iuvone, T., Esposito, G., De, F. D., Scuderi, C., Steardo, L., 2009. Cannabidiol: a promising drug for neurodegenerative disorders? *CNS. Neurosci. Ther.* 15, 65-75.
- Jager, G., Block, R. I., Luijten, M., Ramsey, N. F., 2010. Cannabis use and memory brain function in adolescent boys: a cross-sectional multicenter functional magnetic resonance imaging study. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 49, 561-72, 572.
- Jager, G., Ramsey, N. F., 2008. Long-term consequences of adolescent cannabis exposure on the development of cognition, brain structure and function: an overview of animal and human research. *Curr. Drug Abuse Rev.* 1, 114-123.
- Jiang, W., Zhang, Y., Xiao, L., Van, C. J., Ji, S. P., Bai, G., Zhang, J., 2005. Cannabinoids promote embryonic and adult hippocampus neurogenesis and produce anxiolytic- and antidepressant-like effects. *J.Clin.Invest* 115, 3104-3116.
- Jones, G., Pertwee, R.G., 1972. A metabolic interaction in vivo between cannabidiol and 1 -tetrahydrocannabinol. *Br. J. Pharmacol.* 45, 375-377.
- Justinova, Z., Tanda, G., Redhi, G. H., Goldberg, S. R., 2003. Self-administration of delta9-tetrahydrocannabinol (THC) by drug naive squirrel monkeys. *Psychopharmacology (Berl)* 169, 135-140.
- Kagen, S.L., Kurup, V.P., Sohnle, P.G., Fink, J.N., 1983. Marijuana smoking and fungal sensitization. *J. Allergy Clin. Immunol.* 71, 389-393.
- Karniol, I.G., Shirakawa, I., Kasinski, N., Pfeifferman, A., Carlini, E.A., 1974. Cannabidiol interferes with the effects of delta 9 - tetrahydrocannabinol in man. *Eur. J. Pharmacol.* 28, 172-177.
- Karschner, E. L., Darwin, W. D., McMahon, R. P., Liu, F., Wright, S., Goodwin, R. S., Huestis, M. A., 2011. Subjective and physiological effects after controlled Sativex and oral THC administration. *Clin. Pharmacol. Ther.* 89, 400-407.
- King, L. A., Carpentier, C., and Griffiths, P. An overview of cannabis potency in Europe. 2004. Lisboa, EMCDDA European Publications Office. EMCDDA Insights 6.
- Klein, C., Karanges, E., Spiro, A., Wong, A., Spencer, J., Huynh, T., Gunasekaran, N., Karl, T., Long, L. E., Huang, X. F., Liu, K., Arnold, J. C., McGregor, I. S., 2011. Cannabidiol potentiates Delta-tetrahydrocannabinol (THC) behavioural effects and alters THC pharmacokinetics during acute and chronic treatment in adolescent rats. *Psychopharmacology (Berl)* 218, 443-457.
- Koch, J.E., 2001. Delta(9)-THC stimulates food intake in Lewis rats: effects on chow, high-fat and sweet high-fat diets. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 68, 539-543.
- Kogan, N.M., 2005. Cannabinoids and cancer. *Mini. Rev. Med. Chem.* 5, 941-952.
- Kogan, N.M., Mechoulam, R., 2007. Cannabinoids in health and disease. *Dialogues. Clin. Neurosci.* 9, 413-430.
- Konings, M., Henquet, C., Maharajh, H. D., Hutchinson, G., van, O. J., 2008. Early exposure to cannabis and risk for psychosis in young adolescents in Trinidad. *Acta Psychiatr. Scand.* 118, 209-213.
- Konings, M., Stefanis, N., Kuepper, R., de, G. R., ten, H. M., van, O. J., Bakoula, C., Henquet, C., 2012. Replication in two independent population-based samples that childhood maltreatment and cannabis use synergistically impact on psychosis risk. *Psychol. Med.* 42, 149-159.

- Korf, D. J., Wouters, M., Benschop, A., van Ginkel, P., 2004. Sterke wiet: een onderzoek naar blowgedrag, schadelijkheid en afhankelijkheid van cannabis. Rozenberg Publishers, Amsterdam.
- Korf, D. J., Benschop, A., Wouters, M., 2007. Differential responses to cannabis potency: a typology of users based on self-reported consumption behaviour. *Int J Drug Policy* 18, 168-176.
- Korf, D. J., Doekhie, J., Wouters, M., 2011. Amsterdamse coffeeshops en hun bezoekers. Rozenberg Publishers, Amsterdam.
- Kuepper, R., Morrison, P. D., van, O. J., Murray, R. M., Kenis, G., Henquet, C., 2010. Does dopamine mediate the psychosis-inducing effects of cannabis? A review and integration of findings across disciplines. *Schizophr. Res.* 121, 107-117.
- Kuepper, R., van, O. J., Lieb, R., Wittchen, H. U., Hofler, M., Henquet, C., 2011. Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10 year follow-up cohort study. *BMJ* 342, d738.
- Kraft, B., Kress, H.G., 2004. [Cannabinoids and the immune system. Of men, mice and cells.]. *Schmerz.* 18, 203-210.
- Kunos, G., Osei-Hyiaman, D., Batkai, S., Sharkey, K. A., Makriyannis, A., 2009. Should peripheral CB(1) cannabinoid receptors be selectively targeted for therapeutic gain? *Trends Pharmacol. Sci.* 30, 1-7.
- Lagerberg, T. V., Sundet, K., Aminoff, S. R., Berg, A. O., Ringen, P. A., Andreassen, O. A., Melle, I., 2011. Excessive cannabis use is associated with earlier age at onset in bipolar disorder. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 261, 397-405.
- Lambert, D. M., Fowler, C. J., 2005. The endocannabinoid system: drug targets, lead compounds, and potential therapeutic applications. *J. Med. Chem.* 48, 5059-5087.
- Landfield, P. W., Cadwallader, L. B., Vinsant, S., 1988. Quantitative changes in hippocampal structure following long-term exposure to delta 9-tetrahydrocannabinol: possible mediation by glucocorticoid systems. *Brain Res.* 443, 47-62.
- LaPoint, J., James, L. P., Moran, C. L., Nelson, L. S., Hoffman, R. S., Moran, J. H., 2011. Severe toxicity following synthetic cannabinoid ingestion. *Clin. Toxicol.(Phila)* 49, 760-764.
- Large, M., Sharma, S., Compton, M. T., Slade, T., Nielsen, O., 2011. Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis. *Arch. Gen. Psychiatry* 68, 555-561.
- Larsen, T. K., Melle, I., Auestad, B., Friis, S., Haahr, U., Johannessen, J. O., Opjordsmoen, S., Rund, B. R., Simonsen, E., Vaglum, P., McGlashan, T. H., 2006. Substance abuse in first-episode non-affective psychosis. *Schizophr. Res.* 88, 55-62.
- Lastres-Becker, I., Molina-Holgado, F., Ramos, J. A., Mechoulam, R., Fernandez-Ruiz, J., 2005. Cannabinoids provide neuroprotection against 6-hydroxydopamine toxicity in vivo and in vitro: relevance to Parkinson's disease. *Neurobiol. Dis.* 19, 96-107.
- Lawston, J., Borella, A., Robinson, J. K., Whitaker-Azmitia, P. M., 2000. Changes in hippocampal morphology following chronic treatment with the synthetic cannabinoid WIN 55,212-2. *Brain Res.* 877, 407-410.
- Leweke, F.M., Guffrida, A., Koethe, D., Schreiber, D., Nolden, B.M., Kranaster, L., Neatby, M.A., Schneider, M., Gerth, C.W., Hellmich, M., Klosterkötter, J., Piomelli, D., 2007. Anandamide levels in cerebrospinal fluid of first-episode schizophrenic patients: impact of cannabis use. *Schizophr. Res.* 94, 29-36.
- Leweke, F. M., Koethe, D., Pahlisch, F., Schreiber, D., Gert, C. W., Nolden, B. M., Klosterkötter, J., Hellmich, J., Piomelli, D., 2007. Antipsychotic effects of cannabidiol. *European Psychiatry* 2007, S39-02.
- Liebrechts, N., Benschop, A., Van der Pol, P., Van Laar, M., De Graaf, R., van den Brink, W., Korf, D. J., 2011. Cannabis dependence and peer selection in social networks of frequent users. *Contemporary Drug Problems* 38, 93-120.
- Ligresti, A., Moriello, A.S., Starowicz, K., Matias, I., Pisanti, S., DePetrocellis, L., Laezza, C., Portella, G., Bifulco, M., DiMarzo, V., 2006. Antitumor activity of plant cannabinoids with emphasis on the effect of cannabidiol on human breast carcinoma. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 318, 1375-1387.
- Ligresti, A., Cascio, M.G., Pryce, G., Kulasegram, S., Beletskaya, I., DePetrocellis, L., Saha, B., Mahadevan, A., Visintin, C., Wiley, J.L., Baker, D., Martin, B.R., Razdan, R.K., Di Marzo, V., 2006. New potent and selective inhibitors of anandamide reuptake with antispastic activity in a mouse model of multiple sclerosis. *Br. J. Pharmacol.* 147, 83-91.
- Lindgren, J.E., Ohlsson, A., Agurell, S., Hollister, L., Gillespie, H., 1981. Clinical effects and plasma levels of delta 9-tetrahydrocannabinol (delta 9-THC) in heavy and light users of cannabis. *Psychopharmacology (Berl)* 74, 208-212.
- Lindigkeit, R., Boehme, A., Eiserloh, I., Luebbecke, M., Wiggermann, M., Ernst, L., Beuerle, T., 2009. Spice: a never ending story? *Forensic Sci. Int.* 191, 58-63.
- Linszen, D. H., Dingemans, P. M., Lenior, M. E., 1994. Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* 51, 273-279.
- Lorenzetti, V., Lubman, D. I., Whittle, S., Solowij, N., Yucel, M., 2010. Structural MRI findings in long-term cannabis users: what do we know? *Subst. Use.Misuse.* 45, 1787-1808.
- Lynskey, M.T., Coffey, C., Degenhardt, L., Carlin, J.B., Patton, G., 2003. A longitudinal study of the effects of adolescent cannabis use on high school completion. *Addiction* 98(5):685-92.
- Lynskey, M.T., Vink, J.M., Boomsma, D.I., 2006. Early onset cannabis use and progression to other drug use in a sample of Dutch twins. *Behav Genet* 36(2):195-200.
- Lundqvist, T., Jonsson, S., Warkentin, S., 2001. Frontal lobe dysfunction in long-term cannabis users. *Neurotoxicol. Teratol.* 23, 437-443.
- Lyons, M. J., Bar, J. L., Panizzon, M. S., Toomey, R., Eisen, S., Xian, H., Tsuang, M. T., 2004. Neuropsychological consequences of regular marijuana use: a twin study. *Psychol. Med.* 34, 1239-1250.
- Mahlberg, P. G., Kim, E. S., 2004. THC (tetrahydrocannabinol) accumulation in glands of cannabis (Cannabaceae). *Am. J. Botany* 83, 336-342.
- Manrique-Garcia, E., Zammit, S., Dalman, C., Hemmingsson, T., Andreasson, S., Allebeck, P., 2011. Cannabis, schizophrenia and other non-affective psychoses: 35 years of follow-up of a population-based cohort. *Psychol. Med.* 1-8.
- Marmorstein, N. R., Iacono, W. G., 2011. Explaining associations between cannabis use disorders in adolescence and later major depression: a test of the psychosocial failure model. *Addict. Behav.* 36, 773-776.
- Martin, B. R., Mechoulam, R., Razdan, R. K., 1999. Discovery and characterization of endogenous cannabinoids. *Life Sci.* 65, 573-595.

- Martin-Santos, R., Fagundo, A. B., Crippa, J. A., Atakan, Z., Bhattacharyya, S., Allen, P., Fusar-Poli, P., Borgwardt, S., Seal, M., Busatto, G. F., McGuire, P., 2010. Neuroimaging in cannabis use: a systematic review of the literature. *Psychol. Med.* 40, 383-398.
- Martin-Santos, R., Fagundo, A. B., Crippa, J. A., Atakan, Z., Bhattacharyya, S., Allen, P., Fusar-Poli, P., Borgwardt, S., Seal, M., Busatto, G. F., McGuire, P., 2010. Neuroimaging in cannabis use: a systematic review of the literature. *Psychol. Med.* 40, 383-398.
- Massi, P., Vaccani, A., Bianchessi, S., Costa, B., Macchi, P., Parolaro, D., 2006. The non-psychoactive cannabidiol triggers caspase activation and oxidative stress in human glioma cells. *Cell Mol. Life Sci.* 63, 2057-2066.
- Massi, P., Valenti, M., Vaccani, A., Gasperi, V., Perletti, G., Marras, E., Fezza, F., Maccarrone, M., Parolaro, D., 2008. 5-Lipoxygenase and anandamide hydrolase (FAAH) mediate the antitumor activity of cannabidiol, a non-psychoactive cannabinoid. *J. Neurochem.* 104, 1091-1100.
- McGrath, J., Welham, J., Scott, J., Varghese, D., Degenhardt, L., Hayatbakhsh, M. R., Alati, R., Williams, G. M., Bor, W., Najman, J. M., 2010. Association between cannabis use and psychosis-related outcomes using sibling pair analysis in a cohort of young adults. *Arch. Gen. Psychiatry* 67, 440-447.
- McLaren, J. A., Silins, E., Hutchinson, D., Mattick, R. P., Hall, W., 2010. Assessing evidence for a causal link between cannabis and psychosis: a review of cohort studies. *Int. J. Drug Policy* 21, 10-19.
- McQueen, D.S., Bond, S.M., Smith, P.J., Balali-Mood, K., Smart, D., 2004. Cannabidiol lacks the vanilloid VR1-mediated vasorespiratory effects of capsaicin and anandamide in anaesthetised rats. *Eur. J. Pharmacol.* 491, 181-189.
- Mechoulam, R., et al., 1988. 'Enantiomeric cannabinoids: stereospecificity of psychotropic activity', *Experientia* 44, pp. 762-764.
- Mechoulam, R., Shvo, Y., 1963. The structure of cannabidiol. *Tetrahedron* 19, 2073-2078.
- Mechoulam, R., 1970. Marijuana chemistry. *Science* 168, 1159-1166.
- Mechoulam, R., Carlini, E. A., 1978. Toward drugs derived from cannabis. *Naturwissenschaften* 65, 174-179.
- Mechoulam, R., Feigenbaum, J. J., Lander, N., Segal, M., Jarbe, T. U., Hiltunen, A. J., Consroe, P., 1988. Enantiomeric cannabinoids: stereospecificity of psychotropic activity. *Experientia* 44, 762-764.
- Mechoulam, R., Ben-Shabat, S., Hanus, L., Ligumsky, M., Kaminski, N. E., Schatz, A. R., Gopher, A., Almog, S., Martin, B. R., Compton, D. R., 1995. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem. Pharmacol.* 50, 83-90.
- Medina, K. L., McQueen, T., Nagel, B. J., Hanson, K. L., Yang, T. T., Tapert, S. F., 2009. Prefrontal cortex morphometry in abstinent adolescent marijuana users: subtle gender effects. *Addict. Biol.* 14, 457-468.
- Mehmedic, Z., Chandra, S., Slade, D., Denham, H., Foster, S., Patel, A. S., Ross, S. A., Khan, I. A., ElSohly, M. A., 2010. Potency trends of Delta9-THC and other cannabinoids in confiscated cannabis preparations from 1993 to 2008. *J. Forensic Sci.* 55, 1209-1217.
- Melis, M., Spiga, S., Diana, M., 2005. The dopamine hypothesis of drug addiction: hypodopaminergic state. *Int. Rev. Neurobiol.* 63, 101-154.
- Melamede, R., 2005. Cannabis and tobacco smoke are not equally carcinogenic. *Harm. Reduct. J.* 2, 21.
- Mensinga, Tj., De Vries, I. K. M., Hunault, C. C., van den Hengel-Koot, I. S., Fijen, J. W., Leenders, M. E. C., Meulenbelt, J., 2006. Dubbel-blind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, 4-weg gekruist onderzoek naar de farmacokinetiek en effecten van cannabis. RIVM, Bilthoven.
- Miettunen, J., Tormanen, S., Murray, G. K., Jones, P. B., Maki, P., Ebeling, H., Moilanen, I., Taanila, A., Heinimaa, M., Joukamaa, M., Veijola, J., 2008. Association of cannabis use with prodromal symptoms of psychosis in adolescence. *Br. J. Psychiatry* 192, 470-471.
- Mincis M, Pfeferman A, Guimarães RX, et al. Chronic administration of cannabidiol in man. Pilot study. *AMB Rev Assoc Med Bras* 1973; 19(5): 185-90.
- Minozzi, S., Davoli, M., Bargagli, A. M., Amato, L., Vecchi, S., Perucci, C. A., 2010. An overview of systematic reviews on cannabis and psychosis: discussing apparently conflicting results. *Drug Alcohol Rev.* 29, 304-317.
- Mittleman, M.A., Lewis, R.A., Maclure, M., Sherwood, J.B., Muller, J.E., 2001. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation* 103, 2805-2809.
- Moir, D., Rickert, W.S., Levasseur, G., Larose, Y., Maertens, R., White, P., Desjardins, S., 2008. A comparison of mainstream and sidestream marijuana and tobacco cigarette smoke produced under two machine smoking conditions. *Chem. Res. Toxicol.* 21, 494-502.
- Monshouwer, K., van Dorsselaer, S., Verdurmen, J., Ter Bogt, T., De Graaf, R., Vollebergh, W., 2006. Cannabis use and mental health in secondary school children: findings from a Dutch survey. *British Journal of Psychiatry* 188, 148-153.
- Monshouwer, K., Verdurmen, J., van Dorsselaer, S., Smit, E., Gorter, A., Vollebergh, W., 2008. Jeugd en riskant gedrag 2007: kerngegevens uit het Peilstationsonderzoek scholieren: roken, drinken, drugsgebruik en gokken onder scholieren vanaf tien jaar. Trimbos-instituut, Utrecht.
- Moore, T. H., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., Barnes, T. R., Jones, P. B., Burke, M., Lewis, G., 2007. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 370, 319-328.
- Moreira, F. A., Wotjak, C. T., 2010. Cannabinoids and anxiety. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2, 429-450.
- Moreira, F.A., Campos, A.C., Guimarães, F.S., 2008. Involvement of 5HT1A receptors in the anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the dorsolateral periaqueductal gray of rats. *Psychopharmacology (Berl)* 199(2): 223-30.
- Moreira, F.A., Guimaraes, F.S., 2005. Cannabidiol inhibits the hyperlocomotion induced by psychotomimetic drugs in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 512, 199-205.
- Morgan, C. J., Curran, H. V., 2008. Effects of cannabidiol on schizophrenia-like symptoms in people who use cannabis. *Br. J. Psychiatry* 192, 306-307.
- Morgan, C. J., Schafer, G., Freeman, T. P., Curran, H. V., 2010. Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study: naturalistic study [corrected]. *Br. J. Psychiatry* 197, 285-290.
- Morgan, C. J., Freeman, T. P., Schafer, G. L., Curran, H. V., 2010. Cannabidiol attenuates the appetitive effects of Delta 9-tetrahydrocannabinol in humans smoking their chosen cannabis. *Neuropsychopharmacology* 35, 1879-1885.

- Morgan, C. J., Gardener, C., Schafer, G., Swan, S., Demarchi, C., Freeman, T. P., Warrington, P., Rupasinghe, I., Ramoutar, A., Tan, N., Wingham, G., Lewis, S., Curran, H. V., 2011. Sub-chronic impact of cannabinoids in street cannabis on cognition, psychotic-like symptoms and psychological well-being. *Psychol. Med.* 1-10.
- Murillo-Rodriguez, E., Millan-Aldaco, D., Palomero-Rivero, M., Mechoulam, R., Drucker-Colin, R., 2006. Cannabidiol, a constituent of *Cannabis sativa*, modulates sleep in rats. *FEBS Lett.* 580, 4337-4345.
- Morrison, P. D., Zois, V., McKeown, D. A., Lee, T. D., Holt, D. W., Powell, J. F., Kapur, S., Murray, R. M., 2009. The acute effects of synthetic intravenous Delta9-tetrahydrocannabinol on psychosis, mood and cognitive functioning. *Psychol. Med.* 39, 1607-1616.
- Morrison, P. D., Murray, R. M., 2009. From real-world events to psychosis: the emerging neuropharmacology of delusions. *Schizophr. Bull.* 35, 668-674.
- Murphy, L.L., Munoz, R.M., Adrian, B.A., Villanua, M.A., 1998. Function of cannabinoid receptors in the neuroendocrine regulation of hormone secretion. *Neurobiol.Dis.* 5, 432-446.
- Myles, N., Newall, H., Compton, M. T., Curtis, J., Nielssen, O., Large, M., 2011. The age at onset of psychosis and tobacco use: a systematic meta-analysis. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.*
- Nabben, T., Benschop, A., Korf, D. J., 2010. Antenne 2009: trends in alcohol, tabak en drugs bij jonge Amsterdammers. Rozenberg Publishers, Amsterdam.
- Nadulski, T., Pragst, F., Weinberg, G., Roser, P., Schnelle, M., Fronk, E.M., Stadelmann, A.M., 2005. Randomized, double-blind, placebo-controlled study about the effects of cannabidiol (CBD) on the pharmacokinetics of Delta9-tetrahydrocannabinol (THC) after oral application of THC versus standardized cannabis extract. *Ther. Drug Monit.* 27, 799-810.
- Nadulski, T., Sporkert, F., Schnelle, M., Stadelmann, A.M., Roser, P., Scheffter, T., Pragst, F., 2005. Simultaneous and sensitive analysis of THC, 11-OH-THC, THC-COOH, CBD, and CBN by GC-MS in plasma after oral application of small doses of THC and cannabis extract. *J. Anal. Toxicol.* 29, 782-789.
- Narimatsu, S., Watanabe, K., Matsunaga, T., Yamamoto, I., Imaoka, S., Funae, Y., Yoshimura, H., 1990. Inhibition of hepatic microsomal cytochrome P450 by cannabidiol in adult male rats. *Chem. Pharm. Bull.(Tokyo)* 38, 1365-1368.
- NCSM: Nederlandse associatie voor legale Cannabis en haar Stoffen als Medicatie. <http://www.ncsm.nl/actueel> (Laatst bezocht 30 december 2011).
- Niesink, R.J.M. en van Laar, M., 2010. Cannabis en verslaving: feiten en misverstanden. *Verslaving*, 6(4), 84-96.
- Nutt, D., King, L. A., Saulsbury, W., Blakemore, C., 2007. Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *Lancet* 369, 1047-1053.
- Ohlsson, A., Lindgren, J.E., Wahlen, A., Agurell, S., Hollister, L.E., Gillespie, H.K., 1980. Plasma delta-9 tetrahydrocannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking. *Clin. Pharmacol. Ther.* 28, 409-416.
- Okey, A.B., Bondy, G.P., 1977. Is delta-9-tetrahydrocannabinol estrogenic. *Science* 195, 904-906.
- Ottani, A., Giuliani, D., 2001. Hu 210: a potent tool for investigations of the cannabinoid system. *CNS Drug Rev.* 7, 131-145.
- Otten, R., Engels, R. C., 2011. Testing bidirectional effects between cannabis use and depressive symptoms: moderation by the serotonin transporter gene. *Addict. Biol.*
- Ouwehand, A.W., Wisselink, D.J., Kuijpers, W.G.T., van Delden, E.B., Mol, A., 2011. Kerncijfers verslavingszorg 2010. Stichting Informatie Voorziening Zorg, Houten, juni 2011
- Pacher, P., Batkai, S., Kunos, G., 2006. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol. Rev.* 58, 389-462.
- Paria, B.C., Das, S.K., Dey, S.K., 1995. The preimplantation mouse embryo is a target for cannabinoid ligand-receptor signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci.U.S.A* 92, 9460-9464.
- Paris, M., Nahas, G. G., 1973. Botany: The unstabilized species. In: Nahas, G. G. (Ed.), *Marihuana in science and medicine*. Raven Press, New York.
- Parker, L.A., Rock, E.M., Limebeer, C.L., 2011. Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids. *Br. J. Pharmacol.* 163, 1411-1422.
- Paton, W.D., Pertwee, R.G., 1972. Effect of cannabis and certain of its constituents on pentobarbitone sleeping time and phenazone metabolism. *Br. J. Pharmacol.* 44, 250-261
- Perez-Reyes, M., Timmons, M.C., Davis, K.H., Wall, E.M., 1973. A comparison of the pharmacological activity in man of intravenously administered delta9-tetrahydrocannabinol, cannabiol, and cannabidiol. *Experientia* 29, 1368-1369.
- Patton, G. C., Coffey, C., Carlin, J. B., Degenhardt, L., Lynskey, M., Hall, W., 2002. Cannabis use and mental health in young people: cohort study. *BMJ* 325, 1195-1198.
- Peper, J. S., Hulshoff Pol, H. E., Crone, E. A., van Honk, J., 2011. Sex steroids and brain structure in pubertal boys and girls: a mini-review of neuroimaging studies. *Neuroscience* 191, 28-37.
- Perez-Reyes, M., Timmons, M.C., Davis, K.H., Wall, E.M., 1973. A comparison of the pharmacological activity in man of intravenously administered delta9-tetrahydrocannabinol, cannabiol, and cannabidiol. *Experientia* 29, 1368-1369.
- Perez-Reyes, M., Di, G.S., Davis, K.H., Schindler, V.H., Cook, C.E., 1982. Comparison of effects of marihuana cigarettes to three different potencies. *Clin. Pharmacol. Ther.* 31, 617-624.
- Pertwee, R. G., 2005. Pharmacological actions of cannabinoids. *Handb. Exp. Pharmacol.* 1-51.
- Pertwee, R. G., 2005. 'Pharmacological actions of cannabinoids', in Pertwee, R. (ed.), *Cannabinoids*, Springer, Berlin.
- Pertwee, R.G., 1972. The ring test: a quantitative method for assessing the 'cataleptic' effect of cannabis in mice. *Br. J. Pharmacol.* 46, 753-763.
- Pertwee, R.G., 2005. Inverse agonism and neutral antagonism at cannabinoid CB1-receptors. *Life Sci.* 76, 1307-1324.
- Pertwee, R.G., 2005. The therapeutic potential of drugs that target cannabinoid receptors or modulate the tissue levels or actions of endocannabinoids. *AAPS. J.* 7, E625-E654.
- Pertwee, R.G., 2008. The diverse CB1 and CB2-receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *Br. J. Pharmacol.* 153, 199-215.

- Pijlman, F. T., Rigter, S. M., Hoek, J., Goldschmidt, H. M., Niesink, R. J., 2005. Strong increase in total delta-THC in cannabis preparations sold in Dutch coffee shops. *Addict. Biol.* 10, 171-180.
- Piomelli, D., 2003. The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nat. Rev. Neurosci.* 4, 873-884.
- Pletcher, M.J., Vittinghoff, E., Kalkan, R., Richman, J., Safford, M., Sidney, S., Lin, F., Kertesz, S., 2012. Association between marijuana exposure and pulmonary function over 20 years. *JAMA* 307, 173-181.
- Pontieri, F. E., Tanda, G., Di, C. G., 1995. Intravenous cocaine, morphine, and amphetamine preferentially increase extracellular dopamine in the "shell" as compared with the "core" of the rat nucleus accumbens. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 92, 12304-12308.
- Pontieri, F. E., Tanda, G., Orzi, F., Di, C. G., 1996. Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs. *Nature* 382, 255-257.
- Pope, H. G., Jr., Gruber, A. J., Hudson, J. I., Cohane, G., Huestis, M. A., Yurgelun-Todd, D., 2003. Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association? *Drug Alcohol Depend.* 69, 303-310.
- Potter, D.J., Clark, P., Brown, M.B., 2008. Potency of delta 9-THC and other cannabinoids in cannabis in England in 2005: implications for psychoactivity and pharmacology. *J. Forensic Sci.* 53, 90-94.
- Price, C., Hemmingsson, T., Lewis, G., Zammit, S., Allebeck, P., 2009. Cannabis and suicide: longitudinal study. *Br. J. Psychiatry* 195, 492-497.
- Pudney, S., 2004. Keeping off the grass? An econometric model of cannabis consumption in Britain. *J. Appl. Econometrics* 19, 435 – 453.
- Quickfall, J., Crockford, D., 2006. Brain neuroimaging in cannabis use: a review. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 18, 318-332.
- Ramaekers, J. G., Berghaus, G., van Laar, M., Drummer, O. H., 2004. Dose related risk of motor vehicle crashes after cannabis use. *Drug Alcohol Depend.* 73, 109-119.
- Ramaekers, J. G., Kauert, G., Theunissen, E. L., Toennes, S. W., Moeller, M. R., 2009. Neurocognitive performance during acute THC intoxication in heavy and occasional cannabis users. *J. Psychopharmacol.* 23, 266-277.
- Ranganathan, M., D'Souza, D. C., 2006. The acute effects of cannabinoids on memory in humans: a review. *Psychopharmacology (Berl)* 188, 425-444.
- Ream, G. L., Benoit, E., Johnson, B. D., Dunlap, E., 2008. Smoking tobacco along with marijuana increases symptoms of cannabis dependence. *Drug Alcohol Depend.* 95, 199-208.
- Resstel, L.B., Tavares, R.F., Lisboa, S.F., Joca, S.R., Correa, F.M., Guimaraes, F.S., 2009. 5-HT1A receptors are involved in the cannabidiol-induced attenuation of behavioural and cardiovascular responses to acute restraint stress in rats. *Br. J. Pharmacol.* 156, 181-188.
- Rey, J.I.M., Sawyer, M.G., Raphael, B., Patton, G.C., Lynskey, M.E., 2002. Mental health of teenagers who use cannabis: Results of an Australian survey. *Br J Psychiatry* 180:216-21.
- Rickert, W.S., Robinson, J.C., Rogers, B., 1982. A comparison of tar, carbon monoxide and pH levels in smoke from marijuana and tobacco cigarettes. *Can.J.Public Health* 73, 386-391.
- Riedel, G., Fadda, P., Killop-Smith, S., Pertwee, R.G., Platt, B., Robinson, L., 2009. Synthetic and plant-derived cannabinoid receptor antagonists show hypophagic properties in fasted and non-fasted mice. *Br. J. Pharmacol.* 156, 1154-1166.
- Rigter, H., 2007. Cannabis, preventie en behandelings bij jongeren. Trimbos-instituut, Utrecht.
- Rigter, S., Niesink, R., 2011. THC-concentraties in wiet, nederwiet en hasj in Nederlandse coffeeshops (2010-2011). Trimbos-instituut, Utrecht.
- Robson, P., 2011. Abuse potential and psychoactive effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol oromucosal spray (Sativex), a new cannabinoid medicine. *Expert. Opin. Drug Saf* 10, 675-685.
- Rosenblatt, K.A., Daling, J.R., Chen, C., Sherman, K.J., Schwartz, S.M., 2004. Marijuana use and risk of oral squamous cell carcinoma. *Cancer Res.* 64, 4049-4054.
- Rosenkrantz, H., Fleischman, R.W., Grant, R.J., 1981. Toxicity of short-term administration of cannabinoids to rhesus monkeys. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 58, 118-131.
- Rosenthal, E., 2001. The big book of buds. Quick American Archives, Oakland, California.
- Rosenthal, E., 2004. The big book of buds. Volume 2. Quick American Archives, Oakland, California.
- Rosenthal, E., 2007. The big book of buds. Volume 3. Quick American Archives, Oakland, California.
- Rosenthal, E., 2010. The big book of buds. Volume 4. Quick American Archives, Oakland, California.
- Roser, P., Vollenweider, F. X., Kawohl, W., 2010. Potential antipsychotic properties of central cannabinoid (CB1) receptor antagonists. *World J. Biol. Psychiatry* 11, 208-219.
- Rössler, W., Hengartner, M. P., Angst, J., Jacobi-Gross, V., 2011. Linking substance use with symptoms of sub-clinical psychosis in a community cohort over 30 years. *Addiction*.
- Rubino, T., Zamberletti, E., Parolaro, D., 2011. Adolescent exposure to cannabis as a risk factor for psychiatric disorders. *J. Psychopharmacol.*
- Ruh, M.F., Taylor, J.A., Howlett, A.C., Welshons, W.V., 1997. Failure of cannabinoid compounds to stimulate estrogen receptors. *Biochem. Pharmacol.* 53, 35-41.
- Russo, E.B., McPartland, J.M., 2003. Cannabis is more than simply delta(9)-tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacology (Berl)* 165, 431-432.
- Russo, E.B., Burnett, A., Hall, B., Parker, K.K., 2005. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT1a receptors. *Neurochem.Res.* 30, 1037-1043.
- Russo, E.B., 2011. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br. J. Pharmacol.* 163, 1344-1364.
- Ryan, D., Drysdale, A.J., Lafourcade, C., Pertwee, R.G., Platt, B., 2009. Cannabidiol targets mitochondria to regulate intracellular Ca²⁺ levels. *J. Neurosci.* 29, 2053-2063.
- Saha, S., Scott, J. G., Varghese, D., Degenhardt, L., Slade, T., McGrath, J. J., 2011. The association between delusional-like experiences, and tobacco, alcohol or cannabis use: a nationwide population-based survey. *BMC. Psychiatry* 11, 202.

- Sasco, A.J., Merrill, R.M., Dari, I., haim-Luzon, V., Carriot, F., Cann, C.I., Bartal, M., 2002. A case-control study of lung cancer in Casablanca, Morocco. *Cancer Causes Control* 13, 609-616.
- Savitz, J., Lucki, I., Drevets, W.C., 2009. 5-HT(1A) receptor function in major depressive disorder. *Prog. Neurobiol.* 88, 17-31.
- Scallet, A. C., Uemura, E., Andrews, A., Ali, S. F., McMillan, D. E., Paule, M. G., Brown, R. M., Slikker, W., Jr., 1987. Morphometric studies of the rat hippocampus following chronic delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). *Brain Res.* 436, 193-198.
- Schneider, M., Schomig, E., Leweke, F. M., 2008. Acute and chronic cannabinoid treatment differentially affects recognition memory and social behavior in pubertal and adult rats. *Addict. Biol.* 13, 345-357.
- Schneider, M., 2008. Puberty as a highly vulnerable developmental period for the consequences of cannabis exposure. *Addict. Biol.* 13, 253-263.
- Schneider, M., Koch, M., 2007. The effect of chronic peripubertal cannabinoid treatment on deficient object recognition memory in rats after neonatal mPFC lesion. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 17, 180-186.
- Schnelle, M., Grotenhermen, F., Reif, M., Gorter, R.W., 1999. [Results of a standardized survey on the medical use of cannabis products in the German-speaking area]. *Forsch. Komplementarmed.* 6 Suppl 3, 28-36.
- Schoedel, K.A., Chen, N., Hilliard, A., White, L., Stott, C., Russo, E., Wright, S., Guy, G., Romach, M.K., Sellers, E.M., 2011. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study to evaluate the subjective abuse potential and cognitive effects of nabiximols oromucosal spray in subjects with a history of recreational cannabis use. *Hum. Psychopharmacol.*
- Schoedel, K. A., Chen, N., Hilliard, A., White, L., Stott, C., Russo, E., Wright, S., Guy, G., Romach, M. K., Sellers, E. M., 2011. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study to evaluate the subjective abuse potential and cognitive effects of nabiximols oromucosal spray in subjects with a history of recreational cannabis use. *Hum. Psychopharmacol.*
- Schofield, D., Tennant, C., Nash, L., Degenhardt, L., Cornish, A., Hobbs, C., Brennan, G., 2006. Reasons for cannabis use in psychosis. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 40, 570-574.
- Scholten, W., 2003. Reacties: Hunkeren naar meer gegevens. *Pharm. Weekblad* 135, 1659.
- Schubart, C. D., van Gastel, W. A., Breetvelt, E. J., Beetz, S. L., Ophoff, R. A., Sommer, I. E., Kahn, R. S., Boks, M. P., 2010. Cannabis use at a young age is associated with psychotic experiences. *Psychol. Med.* 1-10.
- Schubart, C. D., Sommer, I. E., van Gastel, W. A., Goetgebuer, R. L., Kahn, R. S., Boks, M. P., 2011. Cannabis with high cannabidiol content is associated with fewer psychotic experiences. *Schizophr. Res.* 130, 216-221.
- Schurr, A., Livne, A., 1976. Differential inhibition of mitochondrial monoamine oxidase from brain by hashish components. *Biochem. Pharmacol.* 25, 1201-1203.
- Schweinsburg, A. D., Nagel, B. J., Schweinsburg, B. C., Park, A., Theilmann, R. J., Tapert, S. F., 2008. Abstinent adolescent marijuana users show altered fMRI response during spatial working memory. *Psychiatry Res.* 163, 40-51.
- Scopinho, A.A., Guimaraes, F.S., Correa, F.M., Resstel, L.B., 2011. Cannabidiol inhibits the hyperphagia induced by cannabinoid-1 or serotonin-1A receptor agonists. *Pharmacol.Biochem.Behav.* 98, 268-272.
- Scuderi, C., Filippis, D. D., Iuvone, T., Blasio, A., Steardo, A., Esposito, G., 2009. Cannabidiol in medicine: a review of its therapeutic potential in CNS disorders. *Phytother. Res.* 23, 597-602.
- Semple, D. M., McIntosh, A. M., Lawrie, S. M., 2005. Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *J. Psychopharmacol.* 19, 187-194.
- Sevy, S., Smith, G. S., Ma, Y., Dhawan, V., Chaly, T., Kingsley, P. B., Kumra, S., Abdelmessih, S., Eidelberg, D., 2008. Cerebral glucose metabolism and D2/D3 receptor availability in young adults with cannabis dependence measured with positron emission tomography. *Psychopharmacology (Berl)* 197, 549-556.
- Shook, J.E., Burks, T.F., 1985. Comparison of the antinociceptive and antitransit effects of DAGO and PLO17 in mice. *Proc. West Pharmacol. Soc.* 28, 115-117.
- Shook, J.E., Burks, T.F., 1989. Psychoactive cannabinoids reduce gastrointestinal propulsion and motility in rodents. *JPET* 249, 444-449.
- Showalter, V.M., Compton, D.R., Martin, B.R., Abood, M.E., 1996. Evaluation of binding in a transfected cell line expressing a peripheral cannabinoid receptor (CB2): identification of cannabinoid receptor subtype selective ligands. *JPET* 278, 989-999.
- Sidney, S., 2003. Comparing cannabis with tobacco--again. *BMJ* 327, 635-636.
- Sim-Selley, L.J., Schechter, N.S., Rorrer, W.K., Dalton, G.D., Hernandez, J., Martin, B.R., Selley, D.E., 2006. Prolonged recovery rate of CB1-receptor adaptation after cessation of long-term cannabinoid administration. *Mol. Pharmacol.* 70, 986-996.
- Sirikantaramas, S., Taura, F., Tanaka, Y., Ishikawa, Y., Morimoto, S., Shoyama, Y., 2005. Tetrahydrocannabinolic acid synthase, the enzyme controlling marijuana psychoactivity, is secreted into the storage cavity of the glandular trichomes. *Plant Cell Physiol* 46, 1578-1582.
- Sitskoorn, M.M., Ebisch, S.J., Appels, M., Nuyen, J., Kahn, R.S., 2004. Memory profiles in parents of patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 128, 27-37.
- Small, E., 1976. The forensic taxonomic debate on Cannabis: semantic hokum. *J. Forensic Sci.* 21, 239-251.
- Skopp, G., Strohecker-Kuehner, P., Mann, K., Hermann, D., 2007. Deposition of cannabinoids in hair after long-term use of cannabis. *Forensic Sci. Int.* 170, 46-50.
- Sneider, J. T., Pope, H. G., Jr., Silveri, M. M., Simpson, N. S., Gruber, S. A., Yurgelun-Todd, D. A., 2008. Differences in regional blood volume during a 28-day period of abstinence in chronic cannabis smokers. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 18, 612-619.
- Snoeijs, W. A checklist of some Cannabaceae cultivars. Part 1: Cannabis.. 2001. Div. Pharmacognosy, Leiden/Amsterdam Centre for Drug Research: Leiden, The Netherlands.
- Solowij, N., Battisti, R., 2008. The chronic effects of cannabis on memory in humans: a review. *Curr. Drug Abuse Rev.* 1, 81-98.
- Sparacino, C.M., Hyldburg, P.A., Hughes, T.J., 1990. Chemical and biological analysis of marijuana smoke condensate. *NIDA Res. Monogr* 99, 121-140.
- Spiga, S., Lintas, A., Diana, M., 2011. Altered Mesolimbic Dopamine System in THC Dependence. *Curr. Neuropharmacol.* 9, 200-204.

- Sridhar, K.S., Raub, W.A., Jr., Weatherby, N.L., Metsch, L.R., Surratt, H.L., Inciardi, J.A., Duncan, R.C., Anwyl, R.S., McCoy, C.B., 1994. Possible role of marijuana smoking as a carcinogen in the development of lung cancer at a young age. *J.Psychoactive Drugs* 26, 285-288.
- Stiglick, A., Kalant, H., 1985. Residual effects of chronic cannabis treatment on behavior in mature rats. *Psychopharmacology (Berl)* 85, 436-439.
- Sugiara, T., Oka, S., Ikeda, S., Waku, K., 2006. Occurrence, Biosynthesis, and Metabolism of Endocannabinoids. In: Onaivi, E., Sugiara, T., Di Marzo, V. (Eds.), *Endocannabinoids: The Brain and Body's Marijuana and Beyond*. Taylor & Francis, Boca Raton, London, New York, pp. 177-214.
- Sugiura, T., Waku, K., 2000. 2-Arachidonoylglycerol and the cannabinoid receptors. *Chem. Phys. Lipids* 108, 89-106.
- Srivastava, M.D., Srivastava, B.I., Brouhard, B., 1998. Delta9 tetrahydrocannabinol and cannabidiol alter cytokine production by human immune cells. *Immunopharmacology* 40, 179-185.
- Stefanis, N. C., Delespaul, P., Henquet, C., Bakoula, C., Stefanis, C. N., van, O. J., 2004. Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis. *Addiction* 99, 1333-1341.
- Stinson, F. S., Ruan, W. J., Pickering, R., Grant, B. F., 2006. Cannabis use disorders in the USA: prevalence, correlates and comorbidity. *Psychol. Med.* 36, 1447-1460.
- Stokes, P. R., Mehta, M. A., Curran, H. V., Breen, G., Grasby, P. M., 2009. Can recreational doses of THC produce significant dopamine release in the human striatum? *Neuroimage* 48, 186-190.
- Stott, C.G., S. Wright, G.W. Guy, 2008. Comparison of pharmacokinetic profiles of inhaled delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) from smoked cannabis with Sativex® oromucosal spray in humans, implications for possible symptomatic treatment in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 2008, 15 (Suppl. 3), P2639
- Swift, W., Gates, P., Dillon, P., 2005. Survey of Australians using cannabis for medical purposes. *Harm. Reduct. J.* 2, 18.
- Tan, W.C., Lo, C., Jong, A., Xing, L., Fitzgerald, M.J., Vollmer, W.M., Buist, S.A., Sin, D.D., 2009. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *CMAJ* 180, 814-820.
- Tanda, G., Pontieri, F. E., Di, C. G., 1997. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common mu1 opioid receptor mechanism. *Science* 276, 2048-2050.
- Tanasescu, R., Constantinescu, C.S., 2010. Cannabinoids and the immune system: an overview. *Immunobiology* 215, 588-597.
- Tashkin, D.P., 2009. Does smoking marijuana increase the risk of chronic obstructive pulmonary disease? *CMAJ* 180, 797-798.
- Taylor, D.R., Fergusson, D.M., Milne, B.J., Horwood, L.J., Moffitt, T.E., Sears, M.R., Poulton, R., 2002. A longitudinal study of the effects of tobacco and cannabis exposure on lung function in young adults. *Addiction* 97, 1055-1061.
- Thomas, A., Baillie, G.L., Phillips, A.M., Razdan, R.K., Ross, R.A., Pertwee, R.G., 2007. Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB1 and CB2-receptor agonists in vitro. *Br. J. Pharmacol.* 150, 613-623.
- Thompson, G.R., Fleischman, R.W., Rosenkrantz, H., Braude, M.C., 1974. Oral and intravenous toxicity of delta9-tetrahydrocannabinol in rhesus monkeys. *Toxicol.Appl.Pharmacol.* 27, 648-665.
- Tijssen, M. J., van, O. J., Wittchen, H. U., Lieb, R., Beesdo, K., Wichers, M., 2010. Risk factors predicting onset and persistence of subthreshold expression of bipolar psychopathology among youth from the community. *Acta Psychiatr. Scand.* 122, 255-266.
- Tobias, J.S., 1994. Cancer of the head and neck. *BMJ* 308, 961-966.
- Tramer, M. R., Carroll, D., Campbell, F. A., Reynolds, D. J., Moore, R. A., McQuay, H. J., 2001. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ* 323, 16-21.
- Tunving, K., Thulin, S. O., Risberg, J., Warkentin, S., 1986. Regional cerebral blood flow in long-term heavy cannabis use. *Psychiatry Res.* 17, 15-21.
- Tyndale, R. F., Payne, J. I., Gerber, A. L., Sipe, J. C., 2007. The fatty acid amide hydrolase C385A (P129T) missense variant in cannabis users: studies of drug use and dependence in Caucasians. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 144B, 660-666.
- Uchiyama, N., et al., 2009. 'Identification of a cannabimimetic indole as a designer drug in a herbal product', *Forensic Toxicology* 27, pp. 61-66.
- United Nations Office On Drugs and Crime (UNODC), 2009. *World Drug Report: 2009*. UNODC, Vienna.
- van Amsterdam, A. J., Opperhuizen, A., Koeter, M., van den Brink, W., 2010. Ranking the harm of alcohol, tobacco and illicit drugs for the individual and the population. *Eur. Addict. Res.* 16, 202-207.
- van den Brink, W., 2012. Jongeren en Cannabis: Hoe zit het met blijvende gevolgen. *Preventie Informatiebijeenkomst Jellinek Amsterdam*, 16 januari.
- van der Kooij, F., Pomahacova, B., Verpoorte, R., 2008. Cannabis smoke condensate I: the effect of different preparation methods on tetrahydrocannabinol levels. *Inhal.Toxicol.* 20, 801-804.
- van der Kooij, F., Pomahacova, B., Verpoorte, R., 2009. Cannabis smoke condensate II: influence of tobacco on tetrahydrocannabinol levels. *Inhal.Toxicol.* 21, 87-90.
- van der Pol, P., Liebrechts, N., de Graaf, R., Korf, D. J., van den Brink, W., van Laar, M., 2011. The Dutch Cannabis Dependence (CanDep) study on the course of frequent cannabis use and dependence: objectives, methods and sample characteristics. *Int J Methods Psychiatr Res.* 20 (3), 169 - 181.
- van Gaal, L. F., Rissanen, A. M., Scheen, A. J., Ziegler, O., Rossner, S., 2005. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 365, 1389-1397.
- van Gastel, W. A., Wigman, J. T., Monshouwer, K., Kahn, R. S., van, O. J., Boks, M. P., Vollebergh, W. A., 2012. Cannabis use and subclinical positive psychotic experiences in early adolescence: findings from a Dutch survey. *Addiction* 107, 381-387.
- van Hell, H. H., Vink, M., Ossewaarde, L., Jager, G., Kahn, R. S., Ramsey, N. F., 2010. Chronic effects of cannabis use on the human reward system: an fMRI study. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 20, 153-163.
- van Laar, M., van Ooyen-Houben, M., Monshouwer, K., 2009. Hoofdstuk 6 Scheiding der markten en beleid ten aanzien van coffeeshops. In: *Evaluatie van het Nederlandse drugsbeleid*, Margriet van Laar en Marianne van Ooyen-Houben, Eds. Trimbo-instituut, Utrecht, pp. 109-152.

- van Leijenhorst, L., Zanolie, K., van Meel, C. S., Westenberg, P. M., Rombouts, S. A., Crone, E. A., 2010. What motivates the adolescent? Brain regions mediating reward sensitivity across adolescence. *Cereb. Cortex* 20, 61-69.
- van Os, L. M., van, D. S., Monshouwer, K., de, G. R., 2007. Does cannabis use predict the first incidence of mood and anxiety disorders in the adult population? *Addiction* 102, 1251-1260.
- van Ours, J. C., Williams, J., 2007. Cannabis prices and dynamics of cannabis use. *J. Health Econ.* 26, 578-596.
- van Ours, J. C., Williams, J., 2009. Why parents worry: initiation into cannabis use by youth and their educational attainment. *J. Health Econ.* 28, 132-142.
- van Rooij, A. J., Schoenmakers, T. M., Van de Mheen, D., 2011. Nationaal Prevalentie Onderzoek Middelengebruik 2009: kerncijfers 2009. IVO, Rotterdam.
- van Winkel R., van Beveren, N. J., Simons, C., 2011. AKT1 moderation of cannabis-induced cognitive alterations in psychotic disorder. *Neuropsychopharmacology* 36, 2529-2537.
- Wouters, M., Korf, D. J., 2011. De wietpas en het sociaal clubmodel: meningen en verwachtingen van coffeeshopbezoekers in Utrecht. Rozenberg Publishers, Amsterdam.
- Vandrey, R. G., Budney, A. J., Moore, B. A., Hughes, J. R., 2005. A cross-study comparison of cannabis and tobacco withdrawal. *Am. J. Addict.* 14, 54-63.
- Vandrey, R. G., Budney, A. J., Hughes, J. R., Liguori, A., 2008. A within-subject comparison of withdrawal symptoms during abstinence from cannabis, tobacco, and both substances. *Drug Alcohol Depend.* 92, 48-54.
- Varvel, S.A., Wiley, J.L., Yang, R., Bridgen, D.T., Long, K., Lichtman, A.H., Martin, B.R., 2006. Interactions between THC and cannabidiol in mouse models of cannabinoid activity. *Psychopharmacology (Berl)* 186, 226-234.
- Varvel, S.A., Cravatt, B.F., Engram, A.E., Lichtman, A.H., 2006. Fatty acid amide hydrolase (-/-) mice exhibit an increased sensitivity to the disruptive effects of anandamide or oleamide in a working memory water maze task. *JPET* 317, 251-257.
- Verweij, K.J., Zietsch, B.P., Lynskey, M.T., Medland, S.E., Neale, M.C., Martin, N.G., Boomsma, D.I., Vink, J.M., 2010. Genetic and environmental influences on cannabis use initiation and problematic use: a meta-analysis of twin studies. *Addiction* 105, 417-430.
- Villares, J., 2007. Chronic use of marijuana decreases cannabinoid receptor binding and mRNA expression in the human brain. *Neuroscience* 145, 323-334.
- Viveros, M. P., Llorente, R., Moreno, E., Marco, E. M., 2005. Behavioural and neuroendocrine effects of cannabinoids in critical developmental periods. *Behav. Pharmacol.* 16, 353-362.
- Von Sydow, K., Lieb, R., Pfister, H., Hofler, M., Sonntag, H., Wittchen, H.U., 2001. The natural course of cannabis use, abuse and dependence over four years: a longitudinal community study of adolescents and young adults. *Drug Alcohol Depend.* 64, 347-361.
- Von Sydow, K., Lieb, R., Pfister, H., Hofler, M., Wittchen, H.U., 2002. What predicts incident use of cannabis and progression to abuse and dependence? A 4-year prospective examination of risk factors in a community sample of adolescents and young adults. *Drug Alcohol Depend.* 68, 49-64.
- Voirin, N., Berthiller, J., haim-Luzon, V., Boniol, M., Straif, K., Ayoub, W.B., Ayed, F.B., Sasso, A.J., 2006. Risk of lung cancer and past use of cannabis in Tunisia. *J.Thorac.Oncol.* 1, 577-579.
- Wachtel, S.R., ElSohly, M.A., Ross, S.A., Ambre, J., de, W.H., 2002. Comparison of the subjective effects of Delta(9)-tetrahydrocannabinol and marijuana in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 161, 331-339.
- Waldron, M., Heath, A.C., Lynskey, M.T., Nelson, E.C., Bucholz, K.K., Madden, P.A., Martin, N.G., 2009. Smoking and illicit drug use associations with early versus delayed reproduction: findings in a young adult cohort of Australian twins. *J.Stud.Alcohol Drugs* 70, 786-796.
- Wall, M.E., Perez-Reyes, M., 1981. The metabolism of delta 9-tetrahydrocannabinol and related cannabinoids in man. *J. Clin. Pharmacol.* 21, 178S-189S.
- Watanabe, K., Hamajima, K., Narimatsu, S., Yamamoto, I., Yoshimura, H., 1986. Effects of two cannabinoids on hepatic microsomal cytochrome P-450. *J. Pharmacobiodyn.* 9, 39-45.
- Weissman, A., et al., 1982. 'Cannabimimetic activity from CP-47,497, a derivative of 3-phenylcyclohexanol', *JPET* 223 (2), pp. 516-23.
- Wiers, R.W., Cousijn, J., ter Mors-Schulte, M., den Uyll, T., Goudriaan, A., Schilt, Th., Veltman, D., van den Brink, W., 2012. Neurocognitive effecten van verslaving. ZonMw review, 1-81. Amsterdam.
- Wiers, R., 2009. Automatische en controleerbare processen en het ontstaan van verslaving. In: Franken, I., van den Brink, W. (Eds.), *Handboek Verslaving*. De Tijdstroom, Utrecht, pp. 115-134.
- Wigman, J. T., Vollebergh, W. A., Raaijmakers, Q. A., Iedema, J., van, D. S., Ormel, J., Verhulst, F. C., van, O. J., 2011. The structure of the extended psychosis phenotype in early adolescence--a cross-sample replication. *Schizophr. Bull.* 37, 850-860.
- Williams, C.M., Rogers, P.J., Kirkham, T.C., 1998. Hyperphagia in pre-fed rats following oral delta9-THC. *Physiol. Behav.* 65, 343-346.
- Winter-van, R., I., Boomsma, M. M., Tenback, D. E., Reed, C., van, O. J., 2010. [The influence of cannabis on the course of bipolar disorder: a longitudinal analysis]. *Tijdschr. Psychiatr.* 52, 287-298.
- Winton-Brown, T. T., Allen, P., Bhattacharyya, S., Borgwardt, S. J., Fusar-Poli, P., Crippa, J. A., Seal, M. L., Martin-Santos, R., Ffytche, D., Zuardi, A. W., Atakan, Z., McGuire, P. K., 2011. Modulation of auditory and visual processing by delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol: an fMRI study. *Neuropsychopharmacology* 36, 1340-1348.
- Wise, R. A., 2004. Drive, incentive, and reinforcement: the antecedents and consequences of motivation. *Nebr. Symp. Motiv.* 50, 159-195.
- Wisselink, D.J en Ouwehand, A.W. 2011. 15 Jaar cannabisvraag in Nederland. Stichting Informatievoorziening Zorg (IVZ), Houten. Pp 1-19.
- Wittchen, H. U., Frohlich, C., Behrendt, S., Gunther, A., Rehm, J., Zimmermann, P., Lieb, R., Perkonig, A., 2007. Cannabis use and cannabis use disorders and their relationship to mental disorders: a 10-year prospective-longitudinal community study in adolescents. *Drug Alcohol Depend.* 88 Suppl 1, S60-S70.

- Yi, P.L., Hsiao, Y.T., Tsai, C.H., Jan, T.R., Lu, C.Y., Chang, F.C., 2008. Serotonergic system in the central nucleus of amygdala mediates cannabidiol-induced sleep alteration. *Open Sleep J.* 1, 58—68.
- Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., Bautista, L., Franzosi, M. G., Commerford, P., Lang, C. C., Rumboldt, Z., Onen, C. L., Lisheng, L., Tanomsup, S., Wangai, P., Jr, Razak, F., Sharma, A. M., Anand, S. S., 2005. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 366, 1640-1649.
- Zammit, S., Spurlock, G., Williams, H., Norton, N., Williams, N., O'Donovan, M. C., Owen, M. J., 2007. Genotype effects of CHRNA7, CNR1 and COMT in schizophrenia: interactions with tobacco and cannabis use. *Br. J. Psychiatry* 191, 402-407.
- Zammit, S., Owen, M. J., Evans, J., Heron, J., Lewis, G., 2011. Cannabis, COMT and psychotic experiences. *Br. J. Psychiatry* 199, 380-385.
- Zanelati, T.V., Biojone, C., Moreira, F.A., Guimaraes, F.S., Joca, S.R., 2010. Antidepressant-like effects of cannabidiol in mice: possible involvement of 5-HT1A receptors. *Br. J. Pharmacol.* 159, 122-128.
- Zhang, Z.F., Morgenstern, H., Spitz, M.R., Tashkin, D.P., Yu, G.P., Marshall, J.R., Hsu, T.C., Schantz, S.P., 1999. Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.* 8, 1071-1078.
- Zuardi, A. W., 2008. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 30, 271-280.
- Zuardi, A., Crippa, J., Dursun, S., Morais, S., Vilela, J., Sanches, R., Hallak, J., 2010. Cannabidiol was ineffective for manic episode of bipolar affective disorder. *J.Psychopharmacol.* 24, 135-137.
- Zuardi, A. W., Crippa, J. A., Hallak, J. E., Moreira, F. A., Guimaraes, F. S., 2006. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 39, 421-429.
- Zuardi, A.W., Crippa, J.A., Hallak, J.E., Pinto, J.P., Chagas, M.H., Rodrigues, G.G., Dursun, S.M., Tumas, V., 2009. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J.Psychopharmacol.* 23, 979-983.
- Zuardi, A.W., Finkelfarb, E., Bueno, O.F., Musty, R.E., Karniol, I.G., 1981. Characteristics of the stimulus produced by the mixture of cannabidiol with delta 9-tetrahydrocannabinol. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 249, 137-146.
- Zuardi, A.W., Guimaraes, F.S., Moreira, A.C., 1993. Effect of cannabidiol on plasma prolactin, growth hormone and cortisol in human volunteers. *Braz.J.Med.Biol.Res.* 26, 213-217.
- Zuardi, A. W. , Hallak, J. E. , Crippa, J. A., 2012. Interaction between cannabidiol (CBD) and (9)-tetrahydrocannabinol (THC): influence of administration interval and dose ratio between the cannabinoids. *Psychopharmacology (Berl)* 219, 247-249.
- Zuardi, A.W., Hallak, J.E., Dursun, S.M., Morais, S.L., Sanches, R.F., Musty, R.E., Crippa, J.A., 2006. Cannabidiol monotherapy for treatment-resistant schizophrenia. *J.Psychopharmacol.* 20, 683-686.
- Zuardi, A. W., Karniol, I. G., 1983. Effects on variable-interval performance in rats of delta 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol, separately and in combination. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 16, 141-146.
- Zuardi, A.W., Karniol, I.G., 1983. Changes in the conditioned emotional response of rats induced by delta-9-THC, CBD and mixture of the two cannabinoids. *Braz. Arch. Biol. Technol.* 26: 391-7.
- Zuardi, A.W., Morais, S.L., Guimaraes, F.S., Mechoulam, R., 1995. Antipsychotic effect of cannabidiol. *J. Clin. Psychiatry* 56, 485-486.
- Zuardi, A.W., Rodrigues, J.A., Cunha, J.M., 1991. Effects of cannabidiol in animal models predictive of antipsychotic activity. *Psychopharmacology (Berl)* 104, 260-264.
- Zuardi, A.W., Shirakawa, I., Finkelfarb, E., Karniol, I.G., 1982. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology (Berl)* 76, 245-250.
- Zuardi, A.W., Teixeira, N.A., Karniol, I.C., 1984. Pharmacological interaction of the effects of delta 9-trans-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on serum corticosterone levels in rats. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 269, 12-19.
- Zuurman, L., Roy, C., Schoemaker, R.C., Hazekamp, A., den, H.J., Bender, J.C., Verpoorte, R., Pinquier, J.L., Cohen, A.F., van Gerven, J.M., 2008. Effect of intrapulmonary tetrahydrocannabinol administration in humans. *J. Psychopharmacol.* 22, 707-716.
- Zvolensky, M. J. , Cogle, J. R. , Johnson, K. A. , Bonn-Miller, M. O. , Bernstein, A. , 2010. Marijuana use and panic psychopathology among a representative sample of adults. *Exp. Clin. Psychopharmacol.* 18, 129-134.
- Zvolensky, M. J. , Lewinsohn, P. , Bernstein, A. , Schmidt, N. B. , Buckner, J. D. , Seeley, J. , Bonn-Miller, M. O. , 2008. Prospective associations between cannabis use, abuse, and dependence and panic attacks and disorder. *J. Psychiatr. Res.* 42, 1017-1023.

Websites:

Bedrocan B.V. Medicinale Cannabis <http://www.bedrocan.nl/> (Laatst bezocht 30 december 2011).

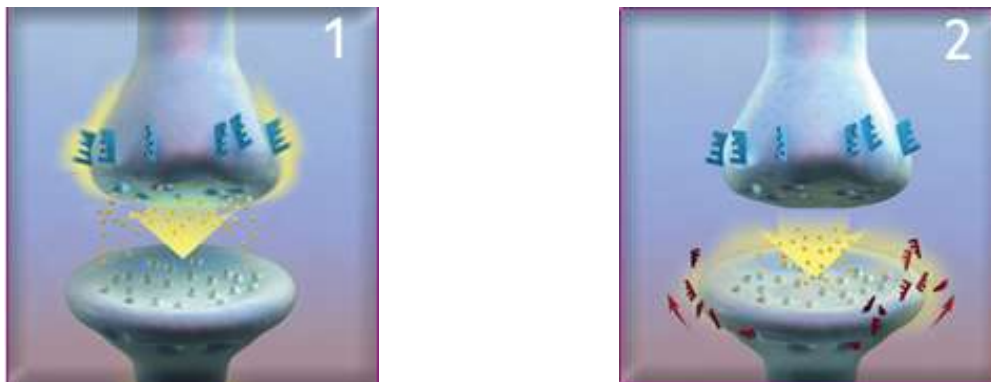
NCSM: Nederlandse associatie voor legale Cannabis en haar Stoffen als Medicatie. <http://www.ncsm.nl/actueel> (Laatst bezocht 30 december 2011).

Internationale Associatie voor Cannabis als Medicijn (IACM). <http://www.cannabis-med.org/> (Laatst bezocht 30 december 2011).

IACM-Database (2011), Clinical studies and case reports. <http://www.cannabis-med.org/studies/study.php> (Laatst bezocht 30 december 2011).

Bijlage A: Het endogene cannabinoïdsysteem

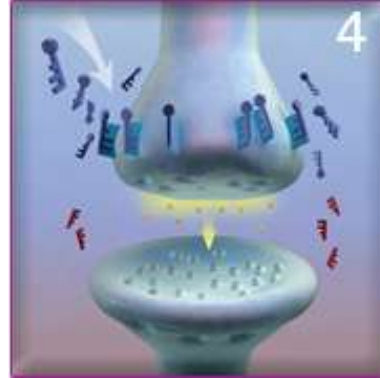
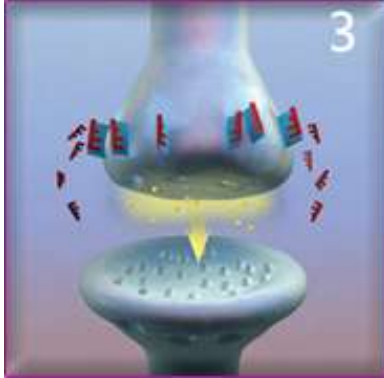
Endocannabinoïden en de cannabinoïdreceptoren vormen een uniek cellulair communicatiesysteem. Conventionele neurotransmitters zoals dopamine, norepinefrine, serotonine, GABA en glutamaat zijn in water oplosbare stoffen die in de zenuwcel liggen opgeslagen in kleine blaasjes. Bij activatie van een zenuwcel (neuron), stuurt deze een elektrisch signaal naar het zenuwuiteinde (presynaptisch deel). Dit signaal zorgt ervoor dat de inhoud van de neurotransmitterblaasjes wordt vrijgegeven aan de ruimte tussen de zenuwcel en een volgende zenuwcel (synaptische spleet). De vrijgekomen neurotransmitters binden zich aan receptoren aan de membraan van de volgende zenuwcel (de postsynaptische membraan) en activeren deze. Wanneer bepaalde neurotransmitters zoals GABA gedurende enige tijd worden afgegeven aan de postsynaptische membraan, wordt er een signaal afgegeven aan de presynaptische membraan, waarna de release van GABA of andere transmitters stopt. Dit type van signaaloverdracht wordt “depolarization induced signalling of inhibition” (DSI) genoemd. De ontdekking van dit systeem was destijds vrij spectaculair omdat men niet beter wist dan dat de signaaloverdracht in zenuwcellen alleen van pre- naar postsynaptisch verliep. Zo’n terugwaartse of “retrograde” signaaloverdracht was alleen bekend van in ontwikkeling zijnde zenuwcellen. Men kwam er achter dat het activeren van cannabinoïdreceptoren leidt tot DSI en dat het omgekeerd niet mogelijk is om DSI op te wekken in proefdieren die niet beschikken over CB-receptoren. In 2001 bleek een endocannabinoïde, het 2-AG, verantwoordelijk voor de overdracht van de informatie naar het presynaptisch deel van het neuron. De presynaptische lokatie van de cannabinoïdreceptoren maakte het plaatje compleet. De cannabinoïdreceptoren vangen het signaal op van endocannabinoïden die door de postsynaptische neuron zijn afgescheiden en reageren hierop.

Figuur A.1... Werking van endo- en fytocannabinoïden op receptorniveau

Figuren: © GW Pharmaceuticals, met toestemming overgenomen.

1) In het zenuwstelsel wordt informatie verspreid via elektrische impulsen. Wanneer het signaal het eind van een zenuwcel heeft bereikt zorgt de elektrische stimulus ervoor dat de in blaasjes opgeslagen neurotransmitters (gele moleculen) vrijkomen en in de spleet tussen beide zenuwuitlopers terechtkomen. Ze bewegen zich naar de aan de overkant van de spleet gelegen postsynaptische zenuw en hechten zich aan de receptoren die daarop voorkomen. Activering van deze postsynaptische receptoren zet een aantal activiteiten in gang. Eén ervan is het op gang brengen van een elektrische impuls in de volgende zenuwcel.

2) Een ander proces dat door de activatie van de postsynaptische receptoren in gang gezet wordt is de release van endocannabinoïden (rode moleculen). Deze ter plekke aangemaakte moleculen fungeren als een retrograad signaal; met andere woorden, ze geven een boodschap af aan de presynaptische zenuwcel in een richting tegengesteld aan die van de elektrische impuls.



Figuren: © GW Pharmaceuticals , met toestemming overgenomen.

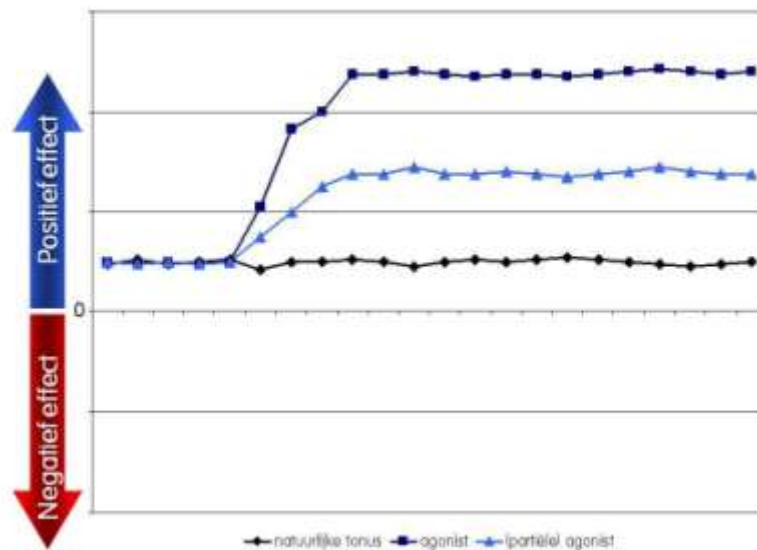
3) De endocannabinoïden bewegen zich in de tegenovergestelde richting van de neurotransmitters, over de synaptische spleet, en binden aan pre-synaptische CB1-receptoren (de lichtblauwe receptoren). Deze feedback maakt het mogelijk om de release van presynaptische neurotransmitters te reguleren. Binding van de endocannabinoïden aan de presynaptisch gelegen CB1-receptoren veroorzaakt een vermindering van de release van neurotransmitters. Dit kunnen inhiberende (remmende) neurotransmitters zijn, zoals GABA, of juist excitatoire (stimulerende) neurotransmitters, zoals glutamaat. Welke het zijn, en of een proces in het zenuwstelsel uiteindelijk dus geremd of gestimuleerd wordt hangt af van de zenuwcel waarop de CB1-receptoren die gestimuleerd worden zich bevinden.

4) Fytocannabinoïden (paarse moleculen) zoals THC zijn in staat om de werking van deze endocannabinoïden na te bootsen. Op deze manier kunnen ze het effect dat de endocannabinoïden hebben bij de regulatie van de neurotransmissie beïnvloeden.

Bijlage B: CB1-agonisme en antagonisme

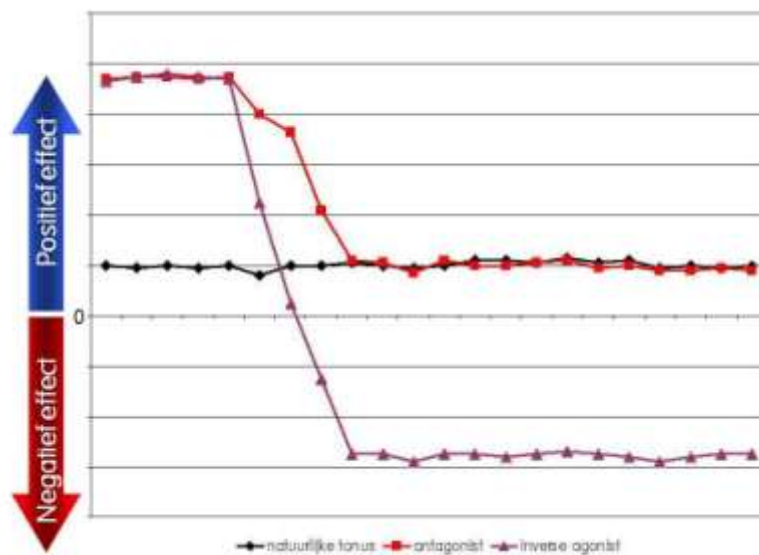
Het endogene cannabonoïdsysteem beschikt over een natuurlijke tonus (zie figuur B.1).

Figuur B.1 Natuurlijke tonus van de CB1-receptor en het effect van agonisten en partiële agonisten. THC werkt in veel gevallen als een partiële agonist op de CB1-receptor. Figuur gebaseerd op een animatie op de website van GW Pharmaceuticals.



De natuurlijke tonus wordt veroorzaakt doordat de CB1-(en vermoedelijk ook de CB2-) receptoren continue licht worden geactiveerd door aanwezige endocannabinoïden zoals anandamide en 2-AG. Dit heeft een licht effect tot gevolg, m.a.w. de transmissie van neurotransmitters zoals acetylcholine, dopamine, serotonine, noradrenaline, GABA en glutamaat wordt continue enigszins geremd. Blootstelling aan een exogeen cannabinoïd met (partiële) agonistische werking versterkt het effect, d.w.z. de afgifte van neurotransmitters door de zenuwcel wordt sterker, of in het geval van een sterke agonist, geheel gebolkeerd. THC werkt als partiële agonist, sommige synthetische agonisten zijn sterke agonisten, sterker dan THC of de natuurlijke cannabinoïden.

Figuur B.2 Stimulatie van het endogene cannabinoïdsysteem door agonisten of fysiologische of pathofysiologische oorzaken en het effect van antagonist en inverse agonisten. Figuur gebaseerd op een animatie op de website van GW Pharmaceuticals.



Agonisten, maar vermoedelijk ook sommige fysiologische (angst) en pathofysiologische processen veroorzaken een stimulatie van het endogene cannabinoïdsysteem, wat dus leidt tot een verhoogde remming van de afgifte van neurotransmitters. Antagonisten blokkeren de werking van de agonisten of de door fysiologische of pathofysiologische effecten veroorzaakte verhoogde activiteit van het endocannabinoïdsysteem. Afhankelijk van waar in het zenuwstelsel en welke transmitters is het uiteindelijk effect van een activatie van het endocannabinoïdsysteem een stimulatie of een inhibitie. Worden inhiberende neurotransmitters gestimuleerd dan is sprake van een remming, worden exciterende neurotransmitters gestimuleerd dan is sprake van een remmend effect. Doordat inhiberende en exciterende neuronen op elkaar inwerken en de activiteit in bepaalde delen van de hersenen en het zenuwstelsel al dan niet geactiveerd kunnen zijn kan het uiteindelijk effect dat wordt waargenomen zeer wisselend zijn. Het resultaat is van zeer veel factoren afhankelijk.

Bijlage C: Overzicht van onderzoeken waarin cannabidiol of cannabidiol in combinatie met THC werd toegediend. Het betreft humaan onderzoek. Studies waarin cannabisextracten zijn onderzocht zijn niet in deze tabel opgenomen.

Bron	Proefpersonen	Dosering THC/CBD	Uitkomsten	Opmerkingen
Karniol e.a., (1974)	Gezonde vrijwilligers (n=40)*	30 mg THC (oraal), 15, 30 of 60 mg CBD (oraal) of combinatie met 30 mg THC (beide oraal)	Tegengaan (deel van) THC-geïnduceerde effecten	Dosis-respons relatie
Perez-Reyes en Wingfield (1974)	Patiënt met epilepsie (n=1)	CBD intraveneus		
Hollister en Gillespie (1975)	Gezonde vrijwilligers (n=30)	20 mg THC + 40 mg CBD, beide oraal	CBD stelt aanvang effect van THC uit en verlengt duur van effect van THC	
Dalton e.a., (1976)	Gezonde vrijwilligers (n=15)	25 µg/kg BW THC en 150 µg/kg BW CBD via roken van joint	CBD vermindert eufoor effect van THC	Alleen effect indien CBD gelijk toegediend met THC; in ander experiment geen effect van CBD op secobarbital
Hollister e.a., (1973)	Gezonde vrijwilligers (n=?)	CBD 5 – 30 mg intraveneus	Geen effecten	
Mincis e.a., (1973)	Gezonde vrijwilligers (n=?)	CBD 10 mg oraal	Geen effect op neurologische, klinische en psychiatrische uitkomstmaten	Bloed en urinebepalingen
Consroe e.a., (1979)	Gezonde mannen (n=6) en vrouwen (n=4)	1 g/kg BW alcohol oraal en 200 mg CBD oraal in capsule	CBD beïnvloedt effect van alcohol niet; ook geen intrinsiek effect	Geen invloed op fysieke en mentale prestaties
Belgrave e.a., (1979)	Gezonde vrijwilligers (n=15)	320 µg/kg BW CBD oraal + 0,54 g/kg alcohol oraal	CBD beïnvloedt effect van alcohol niet; ook geen intrinsiek effect	Geen subjectieve effecten van CBD
Cunha e.a., (1980)	Gezonde vrijwilligers (n=8 en 8 placebo)	3 mg/kg BW CBD oraal gedurende 30 dagen	Geen effecten	
Cunha e.a., (1980)	Epileptische patiënten (n=8 en 7 placebo)	200 – 300 mg CBD per dag gedurende 4½ maand	CBD verminderde in 7 van de 8 personen de epileptische symptomen	Geen bijwerkingen van CBD gevonden
Hunt e.a., (1981)	Gezonde vrijwilligers lichte gebruikers (n=4)	1500 mg CBD oraal en 2 mg THC intraveneus	CBD heeft geen effecten op de kinetiek van THC	CBD en THC werden niet gelijktijdig toegediend
In: Carlini en Cunha, (1981)	Gezonde vrijwilligers	Acuut 600 mg CBD; 10 mg/kg/BW CBD 20 dagen	CBD geen effect op psychische en fysieke uitkomstmaten	Mogelijk lichte toename van slaperigheid
Zuardi e.a., (1982)	Gezonde vrijwilligers (n=8)	0,5 mg/kg BW THC + 1 mg/kg BW CBD; beide oraal	CBD gaat psychische effecten (angst) van THC tegen	CBD zelf geen effect en ook geen effect op de fysieke effecten van THC (hartslag, bloeddruk)

Bron	Proefpersonen	Dosering THC/CBD	Uitkomsten	Opmerkingen
Sandyk e.a., (1985)	Patiënten met ernstige bewegingsstoornissen (n=2)	Acuut 200 mg CBD oraal	In beide patiënten vermindering van de klachten	
Consroe e.a., (1986)	Patiënten met ernstige bewegingsstoornissen (n=2)	CBD 100 – 600 mg/dag gedurende 6 weken, naast gewone medicatie	Klachten verminderden met 20-50%	Lichte bijwerkingen: hypotensie, droge mond, duizeligheid, sedatie
Consroe e.a., (1991)	Patiënten met Huntingdon Disease (n=14)	CBD 10 mg/kg BW oraal gedurende 6 weken in twee doseringen per dag	Geen effect gemeten op HD-symptomen; ook geen bijwerkingen	Dosering komt neer op ongeveer 700 mg per persoon per dag
Zuardi e.a., (2006)	Behandelingsresistente schizofrenie patiënten (n=3)	CBD gedurende 29 dagen oplopend van 40 tot 1280 mg/dag; oraal	CBD is niet effectief in tegengaan van symptomen	CBD heeft geen ongewenste bijwerkingen
Crippa e.a., (2004)	Gezonde vrijwilligers (n=10)	CBD 400 mg oraal	Anxiolytische effecten (zie ook § 6.2); lichte mentale sedatie door CBD.	Resultaten SPECT geven effect in linker amygdala-hippocampus complex uitlopend naar hypothalamus
Leweke e.a., (2007)	Psychiatrische patiënten (n=43)	CBD oraal 800 mg/dag gedurende 4 weken	CBD effectiever in tegengaan psychotische symptomen dan amsulpiride	Minder bijwerkingen dan amsulpiride
Zuardi e.a., (2009)	Patiënten met PD en psychoses	CBD 150 mg/dag; gedurende 4 weken	CBD mogelijk effectief voor behandelen psychosen in PD-patiënten	Geen significante bijwerkingen
Borgwardt e.a., (2008); Fusar-Poli e.a., (2009); Fusar-Poli e.a., (2010); Batthacharyya e.a., (2009)*	Gezonde vrijwilligers (n=15)	CBD oraal 600 mg; 10 mg THC (niet gelijktijdig, vergeleken met placebo); vergeleken met placebo	Geen effect i.t.t. THC; CBD activeert andere hersengebieden dan THC; (zie tabel 6.1); Geen effecten van CBD op verbale leertaak en psychotische symptomen	Geen sedatie, geen inhibitie motoriek door CBD; THC induceert psychotische symptomen, angst en sedatie; zie voor beschrijving van de resultaten hoofdstuk 6
Zuardi e.a., (2010)	Patiënten met bipolaire stoornis (n=2)	CBD oraal 600 – 1200 mg/dag gedurende 25 dagen	CBD geen effect op symptomen	Geen bijwerkingen
Batthacharyya e.a., (2010)	Gezonde vrijwilligers (n=6)	CBD 5 mg i.v. en direct daarna 1.25 mg THC i.v.	CBD gaat inductie psychotische symptomen door THC tegen	CBD en THC werken in op andere hersengebieden; CBD (600 g oraal) alleen geen psychische effecten
Bergamaschi e.a., (2011)	Gezonde controles (n=12) en patiënten met sociale angststoornis (n=24)	CBD oraal 600 mg	Reductie angstscores in patiënten, geen effect in controles	Geen lichamelijke effecten of bijwerkingen

*) Het gaat hier om experimenten met een en dezelfde groep van 15 proefpersonen waarvan de resultaten over een viertal publicaties werd verspreid.

Bron	Proefpersonen	Dosering THC/CBD	Uitkomsten	Opmerkingen
Crippa e.a., (2011)	Personen met sociale angststoornis (n=10)	CBD oraal 400 mg	Geen effect op psychologische uitkomstmaten	Geen lichamelijke effecten; SPECT: via limbisch en paralimbisch gebied
Nicholson e.a., (2004)	Gezonde vrijwilligers (n=8)	CBD 5 mg + THC 5 mg; CBD 15 mg + THC 15 mg, via mondspray	THC (15 mg verhoogt slaperigheid, CBD 15 mg gaat dit tegen	
Hallak e.a., (2010)	Schizofrene patiënten (n=28)	CBD oraal 300 en 600 mg acuut	Geen positieve effecten in Stroop Color Word Test	Geen significante bijwerkingen
Hallak e.a., (2011)	Gezonde vrijwilligers (n=10)	CBD oraal 600 mg en ketamine i.v.	CBD verhoogt activerende effecten van ketamine (BPRS); trend reductie ketamine-geïnduceerde depersonalisatie (CADSS)	Geen effecten op hart en bloeddruk
Pickeringe e.a., 2011	Gezonde vrijwilligers (n=4), COPD patiënten (n=5)	CBD 10 mg + THC 10,8 mg sublinguaal in extract	Geen effect op ademhaling, mogelijk subjectief effect in patiënten	Geen bijwerkingen
Johnson e.a., (2010)	Patiënten met kanker (n=60)	CBD 2,5 mg + THC 2,7 mg via mondspray	CBD/THC combinatie effectief bij pijnbestrijding in combinatie met opiaten	Patiënten konden zelf optimale dosering titreren

Referenties

- Belgrave, B.E., Bird, K.D., Cheshier, G.B., Jackson, D.M., Lubbe, K.E., Starmer, G.A., Teo, R.K., 1979. The effect of cannabidiol, alone and in combination with ethanol, on human performance. *Psychopharmacology (Berl)* 64, 243-246.
- Bergamaschi, M.M., Queiroz, R.H., Chagas, M.H., de, O., De Martinis, B.S., Kapczinski, F., Quevedo, J., Roesler, R., Schroder, N., Nardi, A.E., Martin-Santos, R., Hallak, J.E., Zuardi, A.W., Crippa, J.A., 2011. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology* 36, 1219-1226.
- Bhattacharyya, S., Fusar-Poli, P., Borgwardt, S., Martin-Santos, R., Nosarti, C., O'Carroll, C., Allen, P., Seal, M.L., Fletcher, P.C., Crippa, J.A., Giampietro, V., Mechelli, A., Atakan, Z., McGuire, P., 2009. Modulation of mediotemporal and ventrostriatal function in humans by Delta9-tetrahydrocannabinol: a neural basis for the effects of Cannabis sativa on learning and psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry* 66, 442-451.
- Bhattacharyya, S., Morrison, P.D., Fusar-Poli, P., Martin-Santos, R., Borgwardt, S., Winton-Brown, T., Nosarti, C., O'Carroll, C.M., Seal, M., Allen, P., Mehta, M.A., Stone, J.M., Tunstall, N., Giampietro, V., Kapur, S., Murray, R.M., Zuardi, A.W., Crippa, J.A., Atakan, Z., McGuire, P.K., 2010. Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology* 35, 764-774.
- Borgwardt, S.J., Allen, P., Bhattacharyya, S., Fusar-Poli, P., Crippa, J.A., Seal, M.L., Fraccaro, V., Atakan, Z., Martin-Santos, R., O'Carroll, C., Rubia, K., McGuire, P.K., 2008. Neural basis of Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol: effects during response inhibition. *Biol. Psychiatry* 64, 966-973.
- Carlini, E.A., Cunha, J.M., 1981. Hypnotic and antiepileptic effects of cannabidiol. *J. Clin. Pharmacol.* 21, 417S-427S.
- Consroe, P., Carlini, E.A., Zwicker, A.P., Lacerda, L.A., 1979. Interaction of cannabidiol and alcohol in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 66, 45-50.
- Consroe, P., Sandyk, R., Snider, S.R., 1986. Open label evaluation of cannabidiol in dystonic movement disorders. *Int. J. Neurosci.* 30, 277-282.
- Consroe, P., Laguna, J., Allender, J., Snider, S., Stern, L., Sandyk, R., Kennedy, K., Schram, K., 1991. Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 40, 701-708.
- Crippa, J.A., Zuardi, A.W., Garrido, G.E., Wichert-Ana, L., Guarnieri, R., Ferrari, L., zevedo-Marques, P.M., Hallak, J.E., McGuire, P.K., Filho, B.G., 2004. Effects of cannabidiol (CBD) on regional cerebral blood flow. *Neuropsychopharmacology* 29, 417-426.

- Crippa, J.A., Zuardi, A.W., Hallak, J.E., 2010. [Therapeutical use of the cannabinoids in psychiatry]. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 32 Suppl 1, S56-S66.
- Crippa, J.A., Derenusson, G.N., Ferrari, T.B., Wichert-Ana, L., Duran, F.L., Martin-Santos, R., Simoes, M.V., Bhattacharyya, S., Fusar-Poli, P., Atakan, Z., Santos, F.A., Freitas-Ferrari, M.C., McGuire, P.K., Zuardi, A.W., Busatto, G.F., Hallak, J.E., 2011. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *J. Psychopharmacol.* 25, 121-130.
- Cunha, J.M., Carlini, E.A., Pereira, A.E., Ramos, O.L., Pimentel, C., Gagliardi, R., Sanvito, W.L., Lander, N., Mechoulam, R., 1980. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology* 21, 175-185.
- Dalton, W.S., Martz, R., Lemberger, L., Rodda, B.E., Forney, R.B., 1976. Influence of cannabidiol on delta-9-tetrahydrocannabinol effects. *Clin. Pharmacol. Ther.* 19, 300-309.
- Fusar-Poli, P., Crippa, J.A., Bhattacharyya, S., Borgwardt, S.J., Allen, P., Martin-Santos, R., Seal, M., Surguladze, S.A., O'Carroll, C., Atakan, Z., Zuardi, A.W., McGuire, P.K., 2009. Distinct effects of {delta}9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing. *Arch. Gen. Psychiatry* 66, 95-105.
- Fusar-Poli, P., Allen, P., Bhattacharyya, S., Crippa, J.A., Mechelli, A., Borgwardt, S., Martin-Santos, R., Seal, M.L., O'Carroll, C., Atakan, Z., Zuardi, A.W., McGuire, P., 2010. Modulation of effective connectivity during emotional processing by Delta 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 13, 421-432.
- Hallak, J.E., Hado-de-Sousa, J.P., Crippa, J.A., Sanches, R.F., Trzesniak, C., Chaves, C., Bernardo, S.A., Regalo, S.C., Zuardi, A.W., 2010. Performance of schizophrenic patients in the Stroop Color Word Test and electrodermal responsiveness after acute administration of cannabidiol (CBD). *Rev. Bras. Psiquiatr.* 32, 56-61.
- Hallak, J.E., Dursun, S.M., Bosi, D.C., de Macedo, L.R., Hado-de-Sousa, J.P., Abrao, J., Crippa, J.A., McGuire, P., Krystal, J.H., Baker, G.B., Zuardi, A.W., 2011. The interplay of cannabinoid and NMDA glutamate receptor systems in humans: preliminary evidence of interactive effects of cannabidiol and ketamine in healthy human subjects. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 35, 198-202.
- Hollister, L.E., 1973. Cannabidiol and cannabinol in man. *Experientia* 29, 825-826.
- Hollister, L.E., Gillespie, H., 1975. Interactions in man of delta-9-tetrahydrocannabinol. II. Cannabinol and cannabidiol. *Clin. Pharmacol. Ther.* 18, 80-83.
- Hunt, C.A., Jones, R.T., Herning, R.I., Bachman, J., 1981. Evidence that cannabidiol does not significantly alter the pharmacokinetics of tetrahydrocannabinol in man. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 9, 245-260.
- Johnson, J.R., Burnell-Nugent, M., Lossignol, D., Ganai-Motan, E.D., Potts, R., Fallon, M.T., 2010. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J. Pain Symptom. Manage.* 39, 167-179.
- Karniol, I.G., Carlini, E.A., 1973. Pharmacological interaction between cannabidiol and delta 9-tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacologia.* 33, 53-70.
- Karniol, I.G., Shirakawa, I., Kasinski, N., Pfeferman, A., Carlini, E.A., 1974. Cannabidiol interferes with the effects of delta 9 - tetrahydrocannabinol in man. *Eur. J. Pharmacol.* 28, 172-177.
- Leweke, F.M., Koethe, D., Pahlisch, F., Schreiber, D., Gert, C.W., Nolden, B.M., Klosterkötter, J., Hellmich, J., Piomelli, D., 2007. Antipsychotic effects of cannabidiol. *European Psychiatry* 2007, S39-02.
- Mincis, M., Pfeferman, A., Guimaraes, R.X., Ramos, O.L., Zukerman, E., Karniol, I.G., Carlini, E.A., 1973. [Chronic administration of cannabidiol in man. Pilot study]. *AMB. Rev. Assoc. Med. Bras.* 19, 185-190.
- Nicholson, A.N., Turner, C., Stone, B.M., Robson, P.J., 2004. Effect of Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on nocturnal sleep and early-morning behavior in young adults. *J. Clin. Psychopharmacol.* 24, 305-313.
- Perez-Reyes, M., Wingfield, M., 1974. Letter: Cannabidiol and electroencephalographic epileptic activity. *JAMA* 230, 1635.
- Sandyk, R., Snider, S.R., Consroe, P., Elias, S.M., 1986. Cannabidiol in dystonic movement disorders. *Psychiatry Res.* 18, 291.
- Zuardi, A., Crippa, J., Dursun, S., Morais, S., Vilela, J., Sanches, R., Hallak, J., 2010. Cannabidiol was ineffective for manic episode of bipolar affective disorder. *J. Psychopharmacol.* 24, 135-137.
- Zuardi, A.W., Shirakawa, I., Finkelfarb, E., Karniol, I.G., 1982. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology (Berl)* 76, 245-250.
- Zuardi, A.W., Cosme, R.A., Graeff, F.G., Guimaraes, F.S., 1993. Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. *J. Psychopharmacol.* 7, 82-88.
- Zuardi, A.W., Morais, S.L., Guimaraes, F.S., Mechoulam, R., 1995. Antipsychotic effect of cannabidiol. *J. Clin. Psychiatry* 56, 485-486.
- Zuardi, A.W., Hallak, J.E., Dursun, S.M., Morais, S.L., Sanches, R.F., Musty, R.E., Crippa, J.A., 2006. Cannabidiol monotherapy for treatment-resistant schizophrenia. *J. Psychopharmacol.* 20, 683-686.
- Zuardi, A.W., Crippa, J.A., Hallak, J.E., Pinto, J.P., Chagas, M.H., Rodrigues, G.G., Dursun, S.M., Tumas, V., 2009. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J. Psychopharmacol.* 23, 979-983.

Bijlage D: Overzicht van de besproken “naturalistische” studies naar de effecten van CBD en cannabis met een hoog THC-gehalte.

Bron	Proefpersonen	THC/CBD	Uitkomsten	Opmerkingen
DiForti e.a., (2009)	“First episod” psychiatrische patiënten (n=280)	Zelfrapportage frequentie en type cannabis dat werd gebruikt	Onder “first-episod” psychose patiënten hogere kans dat cannabis met hoog THC-gehalte wordt gebruikt	Ook frequentie van gebruik speelt rol; zie §6.1.2 en §6.1.3
Morgan en Curran, (2008)	Cannabisgebruikers (n=154)	Indeling op basis van aanwezigheid THC en/of CBD in het haar	THC groep heeft meer psychotische symptomen dan groep zonder THC of THC+CBD in haar	THC mogelijk psychotogeen en CBD mogelijk beschermend tegen dit effect van THC, zie hoofdstuk 6, §6.1.1
Schubart e.a., (2010)	Websurvey cannabis-gebruikers (n=1877)	Indeling op basis van zelfrapportage soort cannabis	Minder psychotische symptomen in cannabis met hoog CBD-gehalte (hasj)	Persoonlijke communicatie met auteur (Schubart); zie hoofdstuk 6, §6.1.1
Morgan e.a., (2010)	Cannabisgebruikers, minstens 1x per maand (n=134)	Zelfgekozen cannabis	Onderzoek naar acuut effect van cannabis op stemming, psychotische symptomen en cognitie	
Morgan e.a., (2012)	Recreatief cannabis-gebruikers (n=54) versus dagelijks gebruikers (n=66)	Metten van CBD en THC in het haar	THC vergroot de kans op negatieve psychische effecten, CBD vermindert deel van door THC geïnduceerde effecten	Zie hoofdstuk 6

Referenties

- Di Forti M., Morgan, C., Dazzan, P., Pariante, C., Mondelli, V., Marques, T.R., Handley, R., Luzi, S., Russo, M., Paparelli, A., Butt, A., Stilo, S.A., Wiffen, B., Powell, J., Murray, R.M., 2009. High-potency cannabis and the risk of psychosis. *Br. J. Psychiatry* 195, 488-491.
- Morgan, C.J., Schafer, G., Freeman, T.P., Curran, H.V., 2010. Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study: naturalistic study [corrected]. *Br. J. Psychiatry* 197, 285-290.
- Morgan, C.J., Freeman, T.P., Schafer, G.L., Curran, H.V., 2010. Cannabidiol attenuates the appetitive effects of Delta 9-tetrahydrocannabinol in humans smoking their chosen cannabis. *Neuropsychopharmacology* 35, 1879-1885.
- Morgan, C.J., Gardener, C., Schafer, G., Swan, S., Demarchi, C., Freeman, T.P., Warrington, P., Rupasinghe, I., Ramoutar, A., Tan, N., Wingham, G., Lewis, S., Curran, H.V., 2011. Sub-chronic impact of cannabinoids in street cannabis on cognition, psychotic-like symptoms and psychological well-being. *Psychol. Med.* 1-10.
- Schubart, C.D., Sommer, I.E., van Gastel, W.A., Goetgebuer, R.L., Kahn, R.S., Boks, M.P., 2011. Cannabis with high cannabidiol content is associated with fewer psychotic experiences. *Schizophr. Res.* 130, 216-221.

