

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/43447> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Kowal, M.A.

Title: Thinking high : the impact of cannabis on human cognition

Issue Date: 2016-10-06

Nederlandse Samenvatting

Samenvatting en algemene discussie

In dit proefschrift onderzoeken we zowel de acute als de chronische effecten van cannabis op de mechanismen die ten grondslag liggen aan cognitieve functies, in een populatie van regelmatige gebruikers van cannabis. We voerden experimenten uit met als doel de impact te bepalen van cannabis op dopamine-gerelateerde functies, creatieve processen en *error monitoring* in het brein. Daarnaast voerden we een literatuur review uit naar de effecten van cannabidiol (CBD) op emotionele en cognitieve processen.

Ten eerste suggereren onze experimenten, zoals beschreven in hoofdstuk 2, dat lange-termijngebruik van cannabis een schadelijk effect heeft op het dopaminerge functioneren van het striatum. Metingen van de spontane oogknipper-frequentie (eye blink rate, EBR; een klinische marker voor striatale dopamine (DA) transmissie; Karson, 1983; Shukla, 1985; Taylor et al., 1999) onder regelmatige cannabisgebruikers liet een significant verschil zien ten opzichte van een controlegroep bestaande uit niet-gebruikers met vergelijkbare demografische karakteristieken. De cannabisgebruikers toonden een duidelijke afname van EBR, in vergelijking met de controlegroep. Deze resultaten suggereren dat chronisch cannabisgebruik een verstorend effect heeft op de dopaminerge transmissie in het striatum. Dit gebeurt mogelijk indirect door complexe interacties met het endocannabinoidsysteem (Hoffman et al., 2003; Fattore et al., 2010; Fernández-Ruiz et al., 2010).

Ten tweede toont dit proefschrift, in hoofdstuk 3, hoe regelmatige cannabisgebruikers verstoord *divergent thinking performance* vertonen na toediening van een hoge dosis delta-9-tetrahydrocannabinol (THC; 22 mg) in de vorm van verdampte cannabis, in verhouding tot een toediening van een lage dosis THC (5.5 mg) of een placebo. Divergent denken vindt plaats wanneer men probeert om zoveel mogelijk antwoorden te formuleren op een vraag zonder duidelijke definitie (ook wel bekend als 'brainstormen'). Dit wordt beschouwd als een mentaal proces dat cruciaal is voor creatieve prestaties (Guilford, 1967) en is waarschijnlijk gelinkt aan het functioneren van DA in het striatum (Akbari Chermahini and Hommel, 2010). Hoewel we in eerste instantie dachten dat de verstoorde creatieve prestatie van onze studiepersonen een mogelijk gevolg was van geïnduceerde afleiding van de geest door verminderde DA spiegels in het striatum (Cools and D'Esposito, 2011), lijkt deze verklaring minder waarschijnlijk in het licht van meer recente bevindingen over DA en THC (Bossong et al., 2015). Toekomstig neuro-imaging onderzoek kan ons helpen om beter te begrijpen welke neurale mechanismen betrokken zijn bij de

effecten van cannabinoiden op divergent denken en verwante creatieve processen. Het is zeker de moeite waard om verder te kijken naar de verhouding tussen cannabis en creativiteit, gezien het wijdverbreide geloof dat cannabis werkt als inspiratiebron voor creativiteit (e.g. Green et al., 2005). Wellicht zou het introduceren van een motiverende factor aan de studieopzet kunnen bijdragen aan een hogere relevantie van de studieresultaten; wanneer een cannabisgebruiker een creatieve taak als persoonlijk relevant beschouwd, dan is het waarschijnlijk dat de resultaten van die taak een realistischer representatie geven van de creatieve performance van die persoon buiten de studieopzet. Dit is dan meer in lijn met anekdotische verhalen van cannabisgebruikers, die claimen dat het gebruik van cannabis als verbeteraar van creativiteit met name werkt in situaties die ze persoonlijk plezierig vinden.

In de derde plaats toont ons onderzoek, volgens de resultaten in hoofdstuk 4, een dosis-afhankelijk effect van verdampte cannabis op de neurale correlaten van *error monitoring* bij chronische cannabisgebruikers. Er kon worden aangetoond dat twee *event-related potentials* (ERPs) die gerelateerd zijn aan het herkennen van discrepanties tussen verwachte en uitgevoerde acties – namelijk de *error-related negativity* (ERN) en *error positivity* (Pe) – verschillend werden beïnvloed door de THC doses die werden toegediend in de studie. Zo leidde de hoge THC dosis (22 mg) tot een vermindering van ERN en Pe amplitude in vergelijking met placebo, terwijl een lage dosis THC (5.5 mg) resulteerde in alleen een vermindering van Pe amplitude, ten opzichte van placebo. Er is bewijs dat de ERN en Pe verschillende neurale processen vertegenwoordigen die betrokken zijn bij het monitoren van fouten maken (Nieuwenhuis et al., 2001) en dat de Pe betrokken is bij het bewust ervaren van fouten (Nieuwenhuis et al., 2001, Endrass et al., 2005; Murphy et al., 2012). Op basis hiervan stellen wij voor dat een hoge dosis cannabis een invloed heeft op zowel het initiële automatische (onbewuste) proces van verwerken van fouten, als ook op de latere (en bewuste) fases van foutverwerking. De lage dosis THC, daarentegen, beïnvloed enkel de bewuste, late, herkenning van de discrepantie tussen de verwachte en de uitgevoerde actie. Om deze aannames verder te bevestigen moet aanvullend onderzoek worden gedaan waarbij gedrag bij proefpersonen meer uitvoerig wordt bestudeerd naar deze aspecten. Goede aanvullende informatie zou kunnen worden verkregen door een studieopzet waarbij het meten van ERPs wordt gecombineerd met een manuele respons die de bewustheid kan meten voor het begaan van een fout door het studieobject.

In de vierde plaats (hoofdstuk 5) geeft dit proefschrift een overzicht van alle beschikbare wetenschappelijke literatuur in de vorm van een review over

neuro-imaging onderzoek betreffende de effecten van CBD op affectieve en cognitieve *processing*. In deze review komt er een belangrijke rol naar voren voor de *anterior cingulate cortex* (ACC). De resultaten van de besproken studies spreken elkaar tegen: CBD lijkt de activiteit van de ACC te kunnen verminderen (Fusar-Poli et al., 2009; Fusar-Poli et al., 2010), heeft geen effect (Borgwardt et al., 2008; Bhattacharyya et al., 2009; Bhattacharyya et al., 2010), of kan ACC activiteit juist bevorderen (Bhattacharyya et al., 2010). Hoewel het mechanisme waarop deze effecten plaatsvinden niet bekend is, suggereren we in ons hoofdstuk dat de modulatie van ACC activiteit door CBD kan leiden tot een verbeterde verwerking van fouten vanwege de cruciale rol die de ACC speelt bij dit proces (Bush et al., 2000; Botvinick et al., 2001; Paus, 2001; Shackman et al., 2011) en vanwege het tegengestelde effect van CBD op *executive control* functies, in vergelijking met THC (Bhattacharyya et al., 2010; Morgan et al., 2010, 2012).

Wanneer we de resultaten van hoofdstuk 4 en 5 combineren, dan blijkt het belang om de relatie tussen cannabisgebruik en *error monitoring* verder te bestuderen, en zo de invloed van cannabis op het dagelijks functioneren van subjecten beter te kunnen begrijpen. Gezien het aangetaste vermogen om gedrag aan te passen onder invloed van veranderende omstandigheden en negatieve consequenties een centraal klinisch symptoom is van drugverslaving (Kalivas and Volkow, 2005), en gezien het feit dat een verminderd vermogen om te leren van fouten is gerelateerd aan slechte prognoses bij behandeling van drugverslaving (Luo et al., 2013; Marhe et al., 2013), lijkt het van belang om meer kennis te verzamelen over de effecten van cannabis op iemands vaardigheid om fouten te detecteren en te corrigeren. Dit kan vervolgens helpen bij het opstellen van een effectief behandelprogramma voor drugverslaving. Onderzoek naar de lange-termijn effecten van cannabisgebruik suggereert sterk dat het vermogen tot *error monitoring* bij regelmatige gebruikers van cannabis verstoord is (Tapert et al., 2007; Hester et al., 2009; Falkenstein et al., 2013; Nicholls et al., 2015; Carey et al., 2015). Als gevolg hiervan, en gezien de resultaten van hoofdstuk 4 die aantoonen dat THC-rijke cannabis negatieve invloed kan hebben op het verwerken van fouten, verdient het aanbeveling om verder te kijken naar het verwachte tegengestelde effect van CBD op dit proces. Afgezien van de mogelijkheid dat CBD direct de door THC veroorzaakte verslechtering zou kunnen tegengaan, is het wellicht nog interessanter om te onderzoeken of het beschermende effect van CBD ook op de lange termijn stand houdt, zoals gesuggereerd door Morgan et al. (2012). Mocht

dit zo zijn, dan ontstaat er een mogelijke therapeutische rol voor CBD bij de behandeling van cannabisverslaving.

Het is de moeite waard om de bevindingen van dit proefschrift verder te evalueren, in het licht van recente nieuwe ontdekkingen. Geavanceerd neuro-imaging onderzoek laat zien dat regelmatig cannabisgebruik bij volwassenen niet leidt tot significante verschillen in dopamine D₂/D₃ receptor beschikbaarheid of de aanmaak van dopamine in het striatum (Stokes et al., 2012; Urban et al., 2012; Mizrahi et al., 2013; Volkow et al., 2014). Daar tegenover staat onderzoek van Bloomfield et al. (2014a) waarbij een afgenomen DA synthese capaciteit in het striatum werd gevonden bij cannabisgebruikers, hetgeen de studie in verband brengt met een verminderde gevoeligheid van het beloningsysteem en met verminderde motivatie bij chronische cannabisgebruikers. Bovendien is er gesuggereerd dat de mate van verslechtering van dopaminerge transmissie positief is gecorreleerd met de leeftijd waarop met cannabis consumptie is begonnen (Urban et al., 2012; Bloomfield et al., 2014a). Als gevolg hiervan zijn neuro-imaging studies naar de effecten van regelmatig cannabis gebruik op *dopaminergic functioning* niet doorslaggevend. Vanuit dit perspectief zijn de resultaten van onze eigen studie, hoewel we een robuuste vermindering zagen van EBR in regelmatige cannabisgebruikers, helaas niet volledig eenduidig.

Een recente studie door Bossong et al. (2015) combineert en heranalyseert de gegevens van twee eerdere studies naar de acute effecten van THC toediening op DA transmissie in het striatum (Bossong et al., 2009; Stokes et al., 2009). Daarbij bleek dat de toename van DA afgifte na THC toediening beperkt is, vergeleken bij andere recreatief gebruikte drugs zoals amfetamine of nicotine. Omdat THC toediening leidt tot potente gedragseffecten, suggereren de onderzoekers dat deze overduidelijke effecten van cannabis waarschijnlijk niet alleen veroorzaakt worden door *dopaminergic functioning* van het striatum. Het is ook mogelijk dat de effecten van THC op gedrag op directe wijze gemedieerd worden door het endocannabinoidsysteem, hoewel het exacte mechanisme waardoor dat zou moeten gebeuren nog onduidelijk is (Bossong et al., 2015). Wetenschappelijk onderzoek naar chronische maar ook acute effecten van cannabinoiden op striatale DA wijst in het algemeen op een verstorend effect op het normale functioneren van deze neurotransmitter. Toch is het niet waarschijnlijk dat een verstoring van de dopaminerge werking op langere termijn desastreuze gevolgen heeft. Wellicht is hierbij de leeftijd waarop voor het eerst cannabis is gebruikt een cruciale parameter. Om dit duidelijker te krijgen is meer onderzoek nodig naar de

relatie tussen *dopaminergic functioning* bij chronische cannabis gebruikers en de psychose-inducerende effecten van cannabis (Kuepper et al., 2010).

Samengevat moeten we concluderen dat de mechanismen waarlangs cannabis een invloed heeft op cognitie en verwante neurale functies complex zijn, en slechts deels begrepen. Belangrijke redenen die hiervoor zijn aan te wijzen zijn de farmacologische complexiteit van de cannabis plant zelf, maar ook de wijdverspreide aanwezigheid van het endocannabinoidsysteem in het menselijk lichaam, welke interactie heeft met andere neuromodulaire systemen op allerlei verschillende wijzen. In combinatie met de vele wettelijke restricties die rusten op onderzoek met de verboden drug Cannabis, zorgt dit voor een uiterst complexe situatie waarin het lastig blijft om de effecten van cannabis te onderzoeken, ook op cognitie. We hopen dat toekomstig onderzoek in staat zal zijn om te bepalen welke rol het endocannabinoidsysteem heeft bij menselijke cognitie, en wat voor effect cannabis heeft op dit systeem en de daarmee verbonden mentale functies.

