



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Mogelijke neurotoxische effecten van GHB

RIVM rapport 340011001/2012

J.G.C. van Amsterdam | T. Brunt | R. Niesink |
A. Opperhuizen | W. van den Brink



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Mogelijke neurotoxische effecten van GHB

RIVM Rapport 340011001/2012

Colofon

© RIVM 2012

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: 'Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave'.

J.G.C. van Amsterdam, RIVM/GBO
T. Brunt, Trimbos-insituut
R. Niesink, Trimbos-instituut
A. Opperhuizen, RIVM/GBO
W. van den Brink, AMC/AIAR

Contact:

J.G.C. van Amsterdam
RIVM, Laboratorium voor Gezondheidsbeschermingsonderzoek (GBO)
jan.van.amsterdam@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het ministerie van VWS, in het kader van project V/3400011.

Rapport in het kort

Mogelijke neurotoxiciteit van GHB

De drug GHB (gammahydroxyboterzuur) is zeer verslavend. Het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) daarom gevraagd te onderzoeken of deze drug schadelijk is voor de hersenen. GHB-gebruikers hebben moeite met het innemen van de juiste dosering vanwege de variatie in GHB-concentratie van de aangeboden vloeibare drug. Het gevolg is dat GHB-gebruikers regelmatig te veel GHB innemen, zodat ze tijdelijk in coma raken ('out gaan'). Dergelijke overdoseringen kunnen gepaard gaan met tijdelijk geheugenverlies en afname van cognitieve vaardigheden. Geheugenverlies treedt bij sommige GHB-gebruikers inderdaad op, maar goede studies naar de cognitieve en geheugeneffecten bij de mens ontbreken in de bestudeerde literatuur. Resultaten uit proefdieronderzoek tonen echter aan dat GHB cognitieve schade geeft en schadelijk is voor de hippocampus, het hersengebied waar het geheugen en andere vormen van cognitief functioneren worden gereguleerd. Bij de mens is dit effect nog niet bewezen. Nader onderzoek is hiervoor nodig.

GHB is oorspronkelijk ontwikkeld als narcosemiddel. De bijwerkingen van GHB op de hersenfunctie zijn vergelijkbaar met die van andere narcosemiddelen en zwaar alcoholgebruik, zoals hevig drinken ('binge drinking'). GHB en alcohol worden vaak tegelijk gebruikt, zodat beide 'drugs' elkaars schadelijke werking op het geheugen en cognitie kunnen versterken. Als wordt vastgesteld dat hoge doseringen GHB inderdaad de geheugenfunctie en andere cognitieve vaardigheden aantasten, kan VWS dit gegeven inzetten bij het beleid voor drugspreventie.

Trefwoorden: coma, neurotoxiciteit, overdosering, recreatief drugsgebruik, geheugen, GHB, GBL

Abstract

Potential neurotoxicity of GHB

The drug GHB (gamma hydroxybutyrate) is very addictive. The Ministry of Health, Welfare and Sport (VWS) therefore asked the National Institute for Health and Environment (RIVM) to investigate whether this drug is harmful to the brains. GHB users have difficulty taking the right dose because of the variation in GHB concentration of the liquid drug offered. The result is that GHB users regularly take too much GHB, so that they temporarily go into a coma ('go out'). Such overdoses can be associated with temporary memory loss and decline in cognitive skills. Memory loss occurs in some GHB users indeed, but in the literature studied good human studies on the cognitive and memory effects have not been described. Results from animal studies show that GHB gives cognitive impairment and damages the hippocampus, the brain area where the memory and other cognitive functions are regulated. In humans, this effect is yet unproven. Further research is required.

GHB was originally developed as an anesthetic agent. The side effects of GHB on the brain are similar to those of other anesthetics and heavy alcohol use, such as heavy drinking (binge drinking). GHB and alcohol are often used simultaneously, so both drugs may strengthen each other's harmful effects on memory and cognition. If it is determined that high doses of GHB indeed impair the memory and other cognitive skills, VWS can use this fact in his drug prevention policy.

Key words: coma, neurotoxicity, overdose, recreative drug use, memory, cognition, GHB, GBL

Inhoud

Samenvatting—6

1 Doel van het overzicht—7

2 Recreatief gebruik van GHB—8

3 GHB-overdosering—9

3.1 Klinische symptomen—9

3.2 GHB-gerelateerde incidenten—10

3.3 GHB-geïnduceerde coma—10

3.4 GHB-overdosing als gevolg van 'polydrug'-gebruik—10

4 Narcosemiddelen—12

4.1 Hypoxie, cognitie en geheugen—12

4.2 POCD—12

5 Effecten op cognitie en geheugen—13

5.1 Effecten van alcohol op cognitie en geheugen—13

5.1.1 Chronisch alcoholmisbruik—13

5.1.2 Binge drinken—13

5.2 Effecten van GHB op cognitie en geheugen—14

5.2.1 Humane studies van GHB—14

5.2.2 Dierstudies—14

6 Conclusie en suggesties—16

6.1 Conclusies—16

6.2 Suggesties voor aanvullend onderzoek—16

Literatuur—17

Samenvatting

Mogelijke neurotoxische effecten van GHB

Sinds enkele jaren neemt het recreatieve gebruik van GHB toe. In dezelfde periode werd duidelijk dat GHB veel verslavender is dan tot nog toe gedacht.

Als GHB niet vaak en in lage doseringen wordt gebruikt, is weinig toxiciteit van GHB te verwachten. Maar als de gebruiker na het innemen van hoge dosering(en) GHB in coma raakt kunnen neurotoxische effecten optreden, die zich vertalen in een afname van het geheugen en cognitieve functies, inclusief het leervermogen. Een dergelijke bijwerking van GHB is vergelijkbaar met de bijwerkingen van zwaar(der) alcoholgebruik, zoals binge drinking. GHB en alcohol worden vaak tegelijk gebruikt, zodat beide drugs elkaars schadelijke werking op het geheugen en cognitie kunnen versterken.

De gelijkenis met algemene narcosemiddelen ligt voor de hand, omdat GHB feitelijk een narcosemiddel is. Klinische gegevens duiden op cognitieve bijwerkingen van narcosemiddelen. Bij sommige groepen patiënten, zoals jonge kinderen en ouderen, die voor een medische ingreep onder narcose waren gebracht, werd na het ontwaken geheugenverlies en cognitieve schade waargenomen. Dierproefonderzoek ondersteunt de aanwijzingen dat GHB schade geeft op het niveau van de hippocampus, het hersengebied waar het geheugen en het cognitief functioneren gereguleerd wordt.

De wetenschappelijke literatuur geeft vele aanwijzingen, maar geen hard bewijs, voor de stelling dat GHB neurotoxiciteit induceert. Indien echter vastgesteld wordt dat hoge doseringen GHB de geheugenfunctie en cognitieve vaardigheden inderdaad aantasten, zou dit gegeven ingezet kunnen worden bij de drugspreventie.

1 Doel van het overzicht

De laatste tien jaar steeg de populariteit en de prevalentie van het gebruik van GHB als recreatieve drug. De belangrijkste redenen voor deze stijging zijn waarschijnlijk de lage prijs van GHB en de beleving bij gebruikers dat GHB een veilig middel zonder ernstige bijwerkingen is. Sinds enkele jaren lijkt GHB toch ook verslavend te zijn. Een toenemend aantal personen meldt zich bij de verslavingszorg vanwege een GHB-verslaving en het aantal incidenten rond GHB-gebruik nam sterk toe.

GHB is een narcosemiddel dat in een overdosis leidt tot coma. Algemene anesthesie of behandeling met algemene anesthetica is (vooral bij ouderen) geassocieerd met postoperatieve cognitieve disfunctie (POCD), een syndroom van cognitief disfunctioneren met vermoedelijk een neurotoxische oorsprong (Sauer et al., 2009). Het gebruik van GHB zou dus POCD-achtige bijwerkingen kunnen geven, althans bij zware gebruikers van GHB die (herhaaldelijk) in coma raken met cerebrale hypoxie ten gevolge van de remming van de ademhalingsfunctie. Het is dus zaak om vast te stellen of (1) regelmatig gebruik van GHB, (2) een hoge dosis GHB of (3) herhaalde coma's ('out' gaan) door GHB-gebruik leiden tot neurotoxiciteit.

De volgende onderwerpen en vragen worden daarom in dit literatuuroverzicht besproken:

1. GHB is een narcosemiddel, zodat POCD kan ontstaan bij gebruikers die GHB overdoseren en herhaald in coma vallen.
2. GHB-geïnduceerde coma leidt tot een te lage of een verminderde zuurstoftoevoer naar de hersenen (cerebrale hypoxie). Dit kan cognitieve stoornissen veroorzaken.
3. Is bij GHB-gebruikers verlies van geheugen en cognitief vermogen waargenomen?
4. Zijn er gegevens uit dierproeven, die aangeven dat GHB leidt tot afname van geheugen en andere vormen van cognitief vermogen?
5. Wat is de analogie tussen het gebruik van alcohol en GHB met betrekking tot het geheugen en cognitieve stoornissen?

Indien vastgesteld kan worden dat GHB neurotoxiciteit geeft, dan kan dit gegeven worden gebruikt in de preventie van GHB-gebruik.

2 Recreatief gebruik van GHB

GHB en haar grondstoffen γ -butyrolacton (GBL) en 1,4-butaandiol (1,4-BD) worden sinds de jaren negentig van de vorige eeuw gebruikt als recreatieve drugs (Kam and Yoong, 1998), omdat ze ontspanning en euforie opwekken en het sociale gevoel en de libido versterken (Sumnall et al., 2008). Oplossingen van GHB kunnen thuis relatief gemakkelijk bereid worden (González and Nutt, 2005).

GHB is wel aangeduid als 'rape drug', omdat het iemand kan bedwelmen, die vervolgens slachtoffer kan worden van seksueel geweld (verkrachting). Een systematisch review over het vóórkomen van GHB-gebruik bij verkrachtingen geeft echter aan dat de duiding van GHB als rape drug overdreven is; het gebruik van GHB bij seksueel geweld is veel lager in vergelijking met andere stoffen, zoals cannabis of cocaïne (Németh et al., 2010).

Betrouwbare cijfers over de prevalentie van GHB-gebruik zijn niet beschikbaar. Gebruikers van GHB zijn over het algemeen jonge volwassenen (18-30 jaar). GHB wordt gebruikt in clubs, discotheken, dansfeesten en thuis, zoals tijdens 'afterparty's' (Camacho et al., 2004; van Laar et al., 2011; Van Sassenbroek et al., 2003). Voorts wordt GHB gebruikt in de homoscene (Camacho et al., 2004). Volgens het 'Nationaal Prevalentie Onderzoek 2009' (van Rooij et al., 2011) is het 'ooit gebruik' van GHB in de algemene populatie (15-65 jaar) 1,3%, waarbij meer mannen (1,6%) dan vrouwen (0,9%) ervaring hadden met GHB. De 'afgelopen jaar-prevalentie' was 0,4% (44.000 mensen) en 'de laatste maand-prevalentie' 0,2% (22.000 mensen). Onder de personen in de leeftijd van 25-44 jaar was het 'ooit gebruik' het hoogst: 2,2% versus 1,7% (15-24 jaar) en 0,1% (45-64 jaar). Het gebruik is aanzienlijk in de landelijke gebieden en laag in de grotere steden. Voor meer informatie over de prevalentie, zie het CAM-rapport (CAM, 2011) en LADIS Kerncijfers (Ouwehand et al., 2011) over GHB.

Recreatief gebruik van GHB kan snel leiden tot een grote verslaving aan GHB. Het aantal GHB-gebruikers dat om hulp vraagt neemt toe, maar blijft vooralsnog beperkt. In 2010 was het aantal problematische GHB-gebruikers dat hulp zocht ongeveer 500 personen (bij 60% is de hulpbehoefte multicausaal; 70% bezocht al eens de kliniek voor drugsverslaving) (Ouwehand et al., 2011).

3 GHB-overdosering

3.1 Klinische symptomen

Bij doseringen van boven 3,5 g kan GHB al tot bewusteloosheid leiden. Een enkelvoudige dosis hoger dan 7 g leidt al tot een levensbedreigende respiratoire depressie, en nog hogere doseringen induceren bradycardie (trage hartslag) en hartstilstand. De grootste levensbedreiging ten gevolge van een overdosis GHB (met of zonder andere stoffen) is echter ademstilstand (Zvosec and Smith, 2006).

De belangrijkste symptomen van een GHB-overdosering zijn bewusteloosheid (coma), zuurstofgebrek (hypoxie, hypoxemie), bradycardie en onderkoeling. Na overdosering met GHB heeft men last van bradycardie (38%), hypothermie (48%) en braken (31%). Hypoxemie (O_2 saturatie <90%) en spasmen traden op bij 5 van de 65 patiënten (8%) (Liechti et al., 2006). Beademing werd toegepast bij 87 patiënten (51%). Een groot deel van de patiënten (39%) had bij aankomst op de afdeling spoedeisende hulp een te lage ademfrequentie. Dit geeft aan dat de negatieve effecten van GHB eerder zijn te wijten aan respiratoire dan aan cardiovasculaire problemen (Munir et al., 2008).

GHB vermindert de ademhalingsfrequentie, maar verhoogt het ademvolume ('tidal volume'). De respiratoire depressie kan ernstig verlopen en zich ontwikkelen in een 'Cheyne-Stokes-ademhaling' (Vickers, 1969). Milde acute respiratoire acidose treedt bij GHB-overdosering vaak op (Mason and Kerns, 2002); bij ongeveer 15% van de patiënten. Het is belangrijk te vermelden dat de gecombineerde toediening van alcohol en GHB (in gangbare dosering) reeds significant de hoeveelheid zuurstof in het bloed verlaagt (Thai et al., 2006). Bovendien werd aangetoond dat GHB de eliminatie van alcohol vertraagt en dit verklaart mede het verhoogde risico op ademhalingsstilstand na gelijktijdig gebruik van beide middelen (Poldrugo and Addolorato, 1999).

De volgende factoren verhogen de kans op een GHB-intoxicatie:

1. De steile dosis-effect-relatie. De GHB-effecten vertonen een bifasisch patroon met een smalle dosis-effect-marge. Met andere woorden: het verschil tussen de recreatieve dosis van GHB (gewenste dosis) en de dosis die een coma (intoxicatie) induceert is erg klein (Abanades et al., 2006).
2. Slecht geïnformeerd zijn. GHB wordt door de meeste gebruikers als veilig en niet giftig middel beschouwd, zeker wanneer ze niet in combinatie met andere drugs of alcohol worden genomen (Zvosec et al., 2010). Toch kan herstel uit een coma variëren van één uur tot een jaar (zie hieronder).
3. De formulering van GHB. GHB wordt vrijwel alleen gebruikt in vloeibare vorm, waardoor het optimaal doseren moeilijk is in vergelijking met andere drugs (vaste geneesmiddelen; tabletten, capsules). Bovendien is de concentratie van de GHB-oplossingen meestal niet bekend. Gebruikers van GHB kopen een 'dopje' met een onbekende concentratie aan GHB en combineren het gebruik vaak met andere drugs (Miotto et al., 2001).
4. Regelmatig gebruik van GHB in combinatie met andere verdovende middelen, zoals alcohol (zie hoofdstuk 5).
5. Kinetiek. Het effect van GBL en van 1,4-BD treedt langzaam in, zodat reeds aanvullende doseringen worden genomen voordat de eerste dosis het maximale effect gaf. Daarom is het risico van overdosering met GBL of 1,4-BD hoger (Carter et al., 2006).

3.2 GHB-gerelateerde incidenten

Tabel 1 geeft de details weer van 358 (2009) en 379 (2010) aan GHB-gebruik gerelateerde incidenten (GHB als enige drug) in Nederland. In 25% van alle incidenten in 2009 (en 31% in 2010) was er sprake van een ernstige intoxicatie.

Tabel 1. Door de Monitor Drugsincidenten (MDI) geregistreerde incidenten, die aan GHB-gebruik gerelateerd zijn (Vogels and Croes, 2011).

	2009	2010
Aantal incidenten met GHB als enige drug	358 (14% van het totaal)	379 (13% van het totaal)
Man	76%	77%
Graad van de intoxicatie		
- Licht	38%	23%
- Mild	38%	46%
- Ernstig	25%	31%
Ziekenhuisopname noodzakelijk	22%	46%
Genomen samen met alcohol	45%	42%
Toerist	6%	5%

Volgens Consument & Veiligheid (Consumer & Veiligheid) werd in tien jaar bij de eerstehulpdiensten een zesvoudige toename van het aantal GHB-gerelateerde vergiftigingen genoteerd. In 2009 moesten 1200 personen als gevolg van een overdosis GHB opgenomen worden (Stolte, 2009).

De Centrale Post Ambulancevervoer (CPA) van de Amsterdamse Gemeentelijke Geneeskundige Dienst (GGD) rapporteerde een gestage toename van het aantal GHB-gerelateerde niet-fatale noodsituaties (verzoek om bijstand van een ambulance) met een maximum van 194 incidenten in 2010 (van Laar, 2011).

3.3 GHB-geïnduceerde coma

Bij de meerderheid van de jaarlijkse 1.200 gevallen van GHB-gerelateerde noodsituaties (Consument en Veiligheid, 2010) is sprake van een coma als gevolg van een overdosis GHB. Een van de problemen (en een typisch kenmerk) van een GHB-geïnduceerde coma is dat de slachtoffers de volgende ochtend binnen vijf seconden ontwaken uit een diepe coma en volledig helder zijn zonder enige klacht (zoals hoofdpijn), waardoor de gebruiker in de veronderstelling raakt dat een GHB-coma geen resterend nadelig effect heeft. Dit verklaart ook waarom een aantal GHB-gebruikers meerdere coma's ervaren. Een Zwitserse studie meldde dat over een periode van 3 jaar, 7 van de 48 patiënten met een GHB-coma 2, 3 of zelfs 6 keer op de afdeling spoedeisende hulp verschenen (Liechti et al., 2006). Het is niet bekend of een GHB-geïnduceerde coma daadwerkelijk leidt tot schade op korte of langere termijn.

3.4 GHB-overdosing als gevolg van 'polydrug'-gebruik

GHB wordt vaak samen met alcohol en/of andere drugs gebruikt. De gezondheidsrisico's zijn hoger wanneer GHB wordt gecombineerd met andere kalmerende drugs, zoals alcohol en ketamine (Kim et al., 2007). In een studie onder GHB-gebruikers bleek dat 71% van de gebruikers regelmatig GHB gebruikt in combinatie met andere drugs. Het ging meestal om MDMA (ecstasy) (53%), cocaïne (43%), amfetamine (40%) en alcohol (37%) (Miotto et al., 2001).

Vergelijkbare resultaten werden verkregen in een studie naar 23 gevallen met dodelijke afloop als gevolg van een overdosis GHB in Zweden tussen 2000 en

2007. Van de 23 overleden personen hadden 21 (91%) tevens andere drugs ingenomen en 7 daarvan hadden GHB gebruikt in combinatie met alcohol. In 11 van de 23 gevallen (48%) werd GHB gebruikt in combinatie met andere illegale drugs: amfetamine (8), cocaïne (6), heroïne (3), cannabis (2) en MDMA (1). In 23 andere gevallen (48%) was GHB als enige drug gebruikt, hetgeen bevestigt dat het gebruik van GHB op zich al fataal kan zijn (meestal als gevolg van een respiratoire depressie) (Knudsen et al., 2010). GHB wordt regelmatig gebruikt om tot rust te komen (als 'downer') na stimulantiegebruik. Het blijkt echter dat cocaïne en MDMA in combinatie met GHB leiden tot een significant sterkere en langdurigere coma (Liechti et al., 2006).

Een Australische studie naar GHB-overdoseringen in spoedeisende hulpafdelingen liet zien dat polydrugsgebruik vaak voorkwam, namelijk in 64% (108 van de 170) gevallen, waarbij het vooral ging om ecstasy (37%), alcohol (22%) en methamfetamine (24%) (Munir et al., 2008). Een retrospectieve Zwitserse casestudie in een hulppost registreerde in 2001-2003 65 GHB/GBL-vergiftigingen bij 48 patiënten. Meer dan de helft (65%) van de patiënten had tevens alcohol (48%) of andere drugs (31%) gebruikt (Liechti et al., 2006). MDMA wordt vaak met GHB gecombineerd om de effecten van MDMA te versterken (Korf et al., 2002).

4 Narcosemiddelen

4.1 Hypoxie, cognitie en geheugen

GHB is een narcosemiddel. Coma en volledige narcose zijn goed vergelijkbaar dan wel hetzelfde.

Tijdens het coma of de verdoving – geïnduceerd door narcosemiddelen, alcohol of GHB – worden de hersenen door de lagere ademhalingsfrequentie minder goed voorzien van zuurstof, wat resulteert in cerebrale hypoxie. Vooral wanneer herhaaldelijk geïnduceerd wordt, leidt de verstoring van de zuurstoftoevoer (hypoxie) mogelijk tot hersenbeschadiging. Uit recente gegevens uit dierstudies blijkt dat zowel intermitterende hypoxie als slaapverstoring onafhankelijk van elkaar kunnen leiden tot neuronale afwijkingen in de hippocampus en de prefrontale cortex, gebieden waarvan bekend is dat ze nauw betrokken zijn bij de regulering van executieve en cognitieve functies (Morrell and Twigg, 2006).

Tengevolge van hypoxie kan neuropathologische en cognitieve schade, waaronder geheugenverlies, optreden (Caine and Watson, 2000). Hypoxie kan via twee mechanismen leiden tot geheugenverlies: (1) aantasting van de geheugenopslag en (2) gebrekkige registratie en het weer kunnen oproepen van gebeurtenissen. Een ernstig en kortstondig zuurstofgebrek beïnvloedt permanent de meest kwetsbare hersengebieden, zoals de hippocampus. Dit resulteert in een niet-specifieke degeneratieve neuropathologie, die gekenmerkt wordt door een defect in het nieuwe leer- en geheugenvermogen (anterograde amnesie) (Cummings et al., 1984).

4.2 POCD

Gezien de overeenkomst tussen GHB en narcosemiddelen is het van belang nader in te gaan op POCD, dat in de klinische praktijk een belangrijke bijwerking is van algehele narcosemiddelen, vooral bij jonge kinderen en oudere patiënten (Rasmussen et al., 1999).

POCD is een milde neurocognitieve stoornis die enkele weken duurt of permanent kan zijn. POCD wordt gekenmerkt door een verslechtering van het geheugen, vermindering van het concentratievermogen en het vermogen om informatie te verwerken, taalbegrip en sociale integratie. Hoewel POCD duidelijk verschilt van een postoperatief delirium, wordt het niet goed begrepen. De uitlokking van POCD is niet afhankelijk van de diepte of de aard van de narcose of het narcosemiddel dat gebruikt werd (Bekker and Weeks, 2003). Met betrekking tot GHB zouden POCD-achtige effecten prominent kunnen worden als de gebruiker herhaaldelijk GHB gebruikt in doseringen, die leiden tot bewusteloosheid. Het is nog onduidelijk of de bijwerkingen van GHB inderdaad vergelijkbaar zijn met die van narcosemiddelen.

5 Effecten op cognitie en geheugen

5.1 Effecten van alcohol op cognitie en geheugen

5.1.1 *Chronisch alcoholmisbruik*

De neuropsychologische stoornissen tengevolge van jarenlange consumptie van overmatige hoeveelheden alcohol worden gekenmerkt door schade aan de hersenen, afname van het leervermogen en geheugenverlies. Deze stoornissen zijn geassocieerd met volumevermindering van de corticale en subcorticale hersendelen en tekorten in specifieke cognitieve en motorische functies (Oscar-Berman and Marinkovic, 2007). Bij autopsie blijkt meer dan 75% van de chronische alcoholisten aanzienlijke hersenschade te hebben en meer dan 50% van de alcoholisten toont een zekere mate van leer- en geheugenstoornissen.

5.1.2 *Binge drinken*

'Binge drinken' (BD), gedefinieerd als zwaar drinken in een korte tijd gevolgd door een periode van onthouding, komt vaak voor bij jonge mensen, vooral studenten. Inname van een matige of hoge dosis van alcohol, zoals een nacht van binge drinking, remt of verstoort de activiteit in de hippocampus, wat resulteert in een verminderd vermogen tot het verwerven en opslaan van nieuwe gebeurtenissen en informatie. De beschikbare studies over resterende cognitieve en geheugeneffecten van binge drinking laten echter tegenstrijdige resultaten zien. De belangrijkste reden is waarschijnlijk dat binge drinken slecht gedefinieerd is.

Uit een groot aantal onderzoeken is gebleken dat frequent binge drinking leidt tot ernstige geheugenstoornissen op korte en lange termijn (Heffernan and Bartholomew, 2006; Howland et al., 2010; Tapert et al., 2001) en een acute alcoholvergiftiging (een bloedalcoholgehalte van 0,8-0,9‰) vermindert aanzienlijk het werkgeheugen (Saults et al., 2007). Zo is er bijvoorbeeld bij adolescentie binge drinkers geen activering van de hippocampus bij het testen van nieuwe woordparen en herinneren zij zich iets minder woordparen, wat aangeeft dat zij nieuwe mondelinge informatie slechter verwerken en trager leren (Schweinsburg et al., 2010).

In een enkel blind onderzoek van (Verster et al., 2003) onder 48 gezonde vrijwilligers die alcohol (1,4 g/kg verdund in jus d'orange) of een placebo dronken, werden op de volgende ochtend de effecten van deze enkele episode van binge drinken op het geheugen onderzocht. Ongeveer 10 uur na consumptie van alcohol, toen de bloed-alcoholwaarde (BAC) weer nul was, werden de volgende tests uitgevoerd: (1) een 'woord leren'-test (test van geheugen, inclusief directe en vertraagde herinnering en erkenning), (2) een Mackworth-kloktest van 45 minuten om de waakzaamheid te testen en (3) een subjectieve alertheidstest om vast te stellen of de 'woord leren'-testresultaten verstoord was door sedatie. Het vermogen om zich woorden na een bepaalde tijd weer te herinneren ('delayed recall') was de volgende ochtend aanzienlijk vertraagd. De waakzaamheid was echter niet significant beïnvloed, wat aangeeft dat de afname van de geheugenfunctie niet veroorzaakt was door de sedatie.

Het valt buiten het bestek van dit rapport om een volledig overzicht te geven van de 'impact' van binge drinken op geheugen, cognitie en de activiteit van bepaalde hersengebieden. Voor een overzicht wordt onder andere verwezen naar (White, 2003; White, 2004).

5.2 Effecten van GHB op cognitie en geheugen

5.2.1 *Humane studies van GHB*

Terwijl geheugenverlies (amnesie) een van de meest frequent gemelde klachten na GHB-inname is, hebben tot nu toe weinig studies dit effect goed onderzocht. Er zijn in de wetenschappelijke literatuur een paar verwijzingen en meldingen die suggereren dat een acute dosis GHB anterograde amnesie geeft (dat wil zeggen: een verminderd vermogen om nieuwe informatie te onthouden) (Varela et al., 2004; Ferrara et al., 1999; Schwartz et al., 2000). Slechts een paar experimentele studies hebben de effecten van GHB op het leren en geheugen onderzocht.

De experimentele humane studies die de effecten van GHB op cognitieve processen onderzochten gebruikten relatief lage doseringen GHB of onderzochten niet de effecten van GHB op het episodisch geheugen (dat wil zeggen: het zich herinneren van een persoonlijk ervaren gebeurtenis, geassocieerd met een specifieke ruimtelijke en temporele context) (Abanades et al., 2006; Abanades et al., 2007; Ferrara et al., 1999; Grove-White and Kelman, 1971a; Mattila et al., 1978). Er zijn echter een aantal studies dat aantoonde dat GHB leidt tot een zekere afname van het werkgeheugen (dat wil zeggen: kortetermijngeheugen) (Grove-White and Kelman, 1971b) en het episodisch geheugen (Carter et al., 2006).

Onder invloed van GHB ervaren de gebruikers een significante aantasting van de psychomotorische prestatie, het werkgeheugen en het reactievermogen (vertraagde reactie), die overigens van voorbijgaande aard zijn (Carter et al., 2009). De langetermijneffecten van GHB-gebruik op cognitie bij de mens zijn niet onderzocht.

Het is in dit verband interessant dat een enkele keer alcoholgebruik al anterograde amnesie kan geven (Mintzer and Griffiths, 2002; Soderlund et al., 2005), omdat GHB vaak samen met alcohol wordt gebruikt. De combinatie van GHB en alcohol zou een groter effect op het episodisch geheugen hebben dan dezelfde dosis van beide geneesmiddelen alleen (men noemt dit synergisme). Andere studies suggereren echter dat de interacties tussen GHB en alcohol bij knaagdieren en mensen additief zijn en niet synergistisch (Cook et al., 2006; Lamb et al., 2003; Thai et al., 2006). Nadere studies zijn nodig om de effecten op het geheugen van GHB en alcohol alleen en gecombineerd te bepalen.

5.2.2 *Dierstudies*

Verschillende studies bij ratten toonden aan dat chronische toediening van GHB het ruimtelijke geheugen en leervermogen verstoort (Pedraza et al., 2009; Sircar and Basak, 2004a; Sircar et al., 2008). De neurotoxische effecten van GHB (herhaalde toediening van 10 mg/kg of 100 mg/kg GHB) werden bestudeerd door Pedraza et al. (Pedraza et al., 2009) bij volwassen ratten, waarbij zij gebruikmaakten van de 'Morris maze test' (doolhof test), de grijpreflextest en een ruimtelijke geheugen- en ruimtelijk werkgeheugentaak. Zij concludeerden dat 10 mg/kg GHB gedurende 15 dagen een significante afname gaf van het ruimtelijk werkgeheugen, terwijl er geen effecten werden waargenomen in de Morris maze test. Na toediening van de GHB-receptor antagonist NCS-382 (10 mg/kg) waren de effecten van GHB geremd. Na toediening van een hogere dosis van GHB (100 mg/kg) werden vreemd genoeg geen effecten waargenomen. Voorts daalde na herhaalde toediening van 10 mg/kg GHB het aantal neuronen in de hippocampus CA1 (-61%) en de prefrontale cortex regio's (-32%) significant. Beide zijn hersengebieden die een hoge dichtheid aan GHB-receptoren bezitten. Bij de dosis van 100 mg/kg waren de effecten veel kleiner in vergelijking met 10 mg/kg GHB (Pedraza et al., 2009). De resultaten van Pedraza et al. geven aan dat de effecten van GHB door

de GHB-receptor worden gemedieerd en niet door de GABA_B-receptor, omdat de GHB-receptor antagonist NCS-382 het negatieve effect van GHB verminderde.

Drie studies hebben gerapporteerd dat herhaalde toediening van GHB aan ratten het ruimtelijk leren en geheugen verminderde (Kueh et al., 2008; Ouwehand et al., 2011; Sircar and Basak, 2004b; Sircar et al., 2008). Sircar et al. (Sircar and Basak, 2004c; Sircar et al., 2008) gingen met een Morris water maze leertest zes of zestien dagen na of GHB het ruimtelijke geheugen van adolescente ratten verminderde. In vergelijking met controles hadden de adolescente ratten, die behandeld waren met 100 mg/kg GHB, significant meer tijd nodig om het platform te vinden en zwommen ze langere afstanden naar het platform, wat aangeeft dat GHB het ruimtelijke geheugen verminderde. Het is van belang om op te merken dat dit effect niet bij volwassen ratten werd gevonden (Sircar et al., 2010). Deze resultaten geven aan dat GHB (> 100 mg/kg) de verwerving van het ruimtelijke referentiegeheugen bij adolescenten, maar niet bij volwassen ratten aantast. Kueh et al. (Kueh et al., 2008) evalueerden de taakuitvoering (vertraagd 'matching-to-position'-taak) bij volwassen ratten die behandeld waren met 100, 200, 300 of 400 mg/kg GHB. Zij toonden aan dat na eenmalige behandeling met 300 of 400 mg/kg GHB, maar niet met 100 of 200 mg/kg GHB, de nauwkeurigheid tijdens de taakuitvoering afnam (een aanwijzing voor verslechterd werkgeheugen). Ratten die 29 dagen lang met 300 mg/kg GHB waren behandeld, vertoonden in deze taak dezelfde effecten (Kueh et al., 2008). Twee andere studies beschreven dat een enkelvoudige dosering van GHB het werkgeheugen of de cognitie bij ratten (100-400 mg/kg) en resusapen niet aantastten (Laraway et al., 2008; Nakamura et al., 1987).

6 Conclusie en suggesties

6.1 Conclusies

Van algemene narcose (of het gebruik van narcosemiddelen) is aangetoond dat het in bepaalde gevallen (vooral bij jonge kinderen en ouderen) het geheugen en andere cognitieve functie(s) kan aantasten. GHB is een ook narcosemiddel en induceert in doseringen hoger dan 3,5 gram coma. Op basis hiervan wordt gesteld dat herhaald gebruik van een hoge dosis GHB zou kunnen leiden tot neurotoxiciteit, die zich uit in geheugenverlies en vermindering van cognitie (o.a. leervermogen). De neurotoxiciteit van GHB zou ontstaan door de cerebrale hypoxie tengevolge van de ademdepressie tijdens coma.

Van het 'verdovende' middel alcohol (en binge drinken) is bekend dat het in hoge doseringen cerebrale hypoxie, coma en cognitieve stoornissen veroorzaakt. Het primaire hersengebied, dat door alcohol negatief wordt beïnvloed, is de hippocampus, dat in belangrijke mate betrokken is bij de regulering van het geheugen en cognitieve processen (o.a. het leervermogen). Net als bij alcohol gaat het ook bij GHB om de hippocampus die door hoge doseringen GHB wordt beïnvloed. Gezien de gelijkenis zou gecombineerd gebruik van beide 'drugs' een additief of zelfs synergistisch effect kunnen geven op beperkingen van het geheugen en de cognitie.

De wetenschappelijke literatuur geeft vele aanwijzingen, maar geen hard bewijs, voor de stelling dat het gebruik van hoge doseringen GHB zou kunnen leiden tot neurotoxiciteit.

6.2 Suggesties voor aanvullend onderzoek

Over de langetermijnschade van GHB-gebruik is nog veel onduidelijk. Om de stelling te bevestigen dat (herhaalde) hoge doseringen van GHB, die leiden tot een comateuze toestand, ook neurotoxische schade geven, worden de volgende thema's aanbevolen voor nader onderzoek:

1. Is er sprake van minder goede cognitieve en geheugenfuncties bij mensen die één of meer coma's ten gevolge van een overdosis GHB hebben meegemaakt ten opzichte van mensen die geen GHB gebruiken?
2. Is er sprake van structurele schade van hersengebieden (hippocampus) na één of meer coma's ten gevolge van een overdosis GHB?
3. Met betrekking tot punt 1 en 2: Is er sprake van een additief of synergisch effect na gecombineerd gebruik van alcohol en GHB in hogere dosering?

Literatuur

- Abanades, S, Farre, M, Barral, D, Torrens, M, Closas, N, Langohr, K, Pastor, A, de la, TR. Relative abuse liability of gamma-hydroxybutyric acid, flunitrazepam, and ethanol in club drug users. *J Clin Psychopharmacol* 27, 625-638, 2007.
- Abanades, S, Farre, M, Segura, M, Pichini, S, Barral, D, Pacifici, R et al. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) in humans: pharmacodynamics and pharmacokinetics. *Ann N Y Acad Sci* 1074, 559-576, 2006.
- Bekker, AY, Weeks, EJ. Cognitive function after anaesthesia in the elderly. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 17, 259-272, 2003.
- Caine, D and Watson, JD. Neuropsychological and neuropathological sequelae of cerebral anoxia: a critical review. *J Int Neuropsychol Soc* 6, 86-99, 2000.
- CAM. Risicoschatting gamma-hydroxyboterzuur 2011. Rapport van het CAM (Coördinatiepunt Assessment en Monitoring nieuwe drugs). <http://www.rivm.nl/preventie/leefstijl/drugs/cam.jsp>. 2011.
- Camacho, A, Matthews, SC, Dimsdale, JE. Use of GHB compounds by HIV-positive individuals. *Am J Addict* 13, 120-127, 2004.
- Carter, LP, Griffiths, RR, Mintzer, MZ. Cognitive, psychomotor, and subjective effects of sodium oxybate and triazolam in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 206, 141-154, 2009.
- Carter, LP, Koek, W, France, ChP. Lack of effects of GHB precursors GBL and 1,4-BD following i.c.v. administration in rats. *Eur J Neurosci* 24, 2595-2600, 2006.
- Consument en Veiligheid. Ongevallen door gebruik van GHB. Letsel Informatie Systeem. <http://www.veiligheid.nl/ongevalcijfers/Cijfers-ongevallen-door-gebruik-van-ghb>. 2010.
- Cook, CD, Biddlestone, L, Coop, A, Beardsley, PM. Effects of combining ethanol (EtOH) with gamma-hydroxybutyrate (GHB) on the discriminative stimulus, locomotor, and motor-impairing functions of GHB in mice. *Psychopharmacology (Berl)* 185, 112-122, 2006.
- Cummings, JL, Tomiyasu, U, Reed, S, Benson, DF. Amnesia with hippocampal lesions after cardiopulmonary arrest. *Neurology* 34, 679-681, 1984.
- Ferrara, SD, Giorgetti, R, Zancaner, S, Orlando, R, Tagliabracci, A, Cavarzeran, F, Palatini, P. Effects of single dose of gamma-hydroxybutyric acid and lorazepam on psychomotor performance and subjective feelings in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 54, 821-827, 1999.
- González, A and Nutt, DJ. Gamma hydroxy butyrate abuse and dependency. *J Psychopharmacol* 19, 195-204, 2005.
- Grove-White, IG, Kelman, GR. Critical flicker frequency after small doses of methohexitone, diazepam and sodium 4-hydroxybutyrate. *Br J Anaesth* 43, 110-112, 1971a.
- Grove-White, IG, Kelman, GR. Effect of methohexitone, diazepam and sodium 4-hydroxybutyrate on short-term memory. *Br J Anaesth* 43, 113-116, 1971b.
- Heffernan, TM, Bartholomew, J. Does excessive alcohol use in teenagers affect their everyday prospective memory? *J Adolesc Health* 39, 138-140, 2006.
- Howland, J, Rohsenow, DJ, Greece, JA, Littlefield, CA, Almeida, A, Heeren, T, Winter, M, Bliss, CA, Hunt, S, Hermos, J. The effects of binge drinking on college students' next-day academic test-taking performance and mood state. *Addiction* 105, 655-665, 2010.

- Kam, PC, Yoong, FF. Gamma-hydroxybutyric acid: an emerging recreational drug. *Anaesthesia* 53, 1195-1198, 1998.
- Kim, SY, Anderson, IB, Dyer, JE, Barker, JC, Blanc, PD. High-risk behaviors and hospitalizations among gamma hydroxybutyrate (GHB) users. *Am J Drug Alcohol Abuse* 33, 429-438, 2007.
- Knudsen, K, Jonsson, U, Abrahamsson, J. Twenty-three deaths with gamma-hydroxybutyrate overdose in western Sweden between 2000 and 2007. *Acta Anaesthesiol Scand* 54, 987-992, 2010.
- Korf, DJ, Nabben, T, Leenders, F, Benschop, A. GHB: Tussen Extase en Narcose, Rozenberg Publishers, Amsterdam. 2002.
- Kueh, D, Iwamoto, K, Poling, A, Baker, LE. Effects of gamma-hydroxybutyrate (GHB) and its metabolic precursors on delayed-matching-to-position performance in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 89, 179-187, 2008.
- Lamb, RJ, Munn, J, Duiker, NJ, Coop, A, Wu, H, Koek, W, France, CP. Interactions of gamma-hydroxy butyrate with ethanol and NCS 382. *Eur J Pharmacol* 470, 157-162, 2003.
- Laraway, S, Snyckerski, S, Baker, LE, Poling, A. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) reduces operant behavior without impairing working memory in rats responding under fixed-consecutive-number schedules. *Pharmacol Biochem Behav* 88, 205-212, 2008.
- Liechti, ME, Kunz, I, Greminger, P, Speich, R, Kupferschmidt, H. Clinical features of gamma-hydroxybutyrate and gamma-butyrolactone toxicity and concomitant drug and alcohol use. *Drug Alcohol Depend* 81, 323-326, 2006.
- Mason, PE, Kerns, WP. Gamma hydroxybutyric acid (GHB) intoxication. *Acad Emerg Med* 9, 730-739, 2002.
- Mattila, MJ, Palva, E, Seppala, T, Ostrovskaya, RU. Actions and interactions with alcohol of drugs on psychomotor skills: comparison of diazepam and gamma-hydroxybutyric acid. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 234, 236-246, 1978.
- Mintzer, MZ, Griffiths, RR. Alcohol and triazolam: differential effects on memory, psychomotor performance and subjective ratings of effects. *Behav Pharmacol* 13, 653-658, 2002.
- Miotto, K, Darakjian, J, Basch, J, Murray, S, Zogg, J, Rawson, R. Gamma-hydroxybutyric acid: Patterns of use, effects and withdrawal. *Am J Addict* 10, 232-241, 2001.
- Morrell, MJ, Twigg, G. Neural consequences of sleep disordered breathing: the role of intermittent hypoxia. *Adv Exp Med Biol* 588, 75-88, 2006.
- Munir, VL, Hutton, JE, Harney, JP, Buykx, P, Weiland, TJ, Dent, AW. Gamma-hydroxybutyrate: a 30 month emergency department review. *Emerg Med Australas* 20, 521-530, 2008.
- Nakamura, RK, Myslobodsky, MS, Coppola, R, Johannesen-Conway, J, Mirsky, AF. Effects of gamma-hydroxybutyrate on the performance of monkeys in a Go/No-go visual discrimination task. *Behav Brain Res* 26, 19-27, 1987.
- Németh, Z, Kun, B, Demetrovics, Z. The involvement of gamma-hydroxybutyrate in reported sexual assaults: a systematic review. *J Psychopharmacol* 24, 1281-1287, 2010.
- Oscar-Berman, M and Marinkovic, K. Alcohol: Effects on neurobehavioral functions and the brain. *Neuropsychol Rev* 17, 239-257, 2007.
- Ouwehand, AW, Wisselink, DJ, Kuijpers, WGT, van Delden, EB, Mol, A. Kerncijfers verslavingszorg 2010. Landelijk alcohol en drugs informatiesysteem (LADIS). Stichting Informatie Voorziening Zorg. Houten.

- <http://www.sivz.nl/images/documenten/kerncijfers/kerncijfers%20verslavingzorg%202010.pdf>. 2011.
- Pedraza, C, Garcíá, FB, Navarro, JF. Neurotoxic effects induced by gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in male rats. *Int J Neuropsychopharmacol* 12, 1165-1177, 2009.
- Poldrugo, F and Addolorato, G. The role of gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcoholism: from animal to clinical studies. *Alcohol Alcohol* 34, 15-24, 1999.
- Rasmussen, LS, Christiansen, M, Hansen, PB, Moller, JT. Do blood levels of neuron-specific enolase and S-100 protein reflect cognitive dysfunction after coronary artery bypass? *Acta Anaesthesiol Scand* 43, 495-500, 1999.
- Sauer, AM, Kalkman, C, van, DD. Postoperative cognitive decline. *J Anesth* 23, 256-259, 2009.
- Saults, JS, Cowan, N, Sher, KJ, Moreno, MV. Differential effects of alcohol on working memory: distinguishing multiple processes. *Exp Clin Psychopharmacol* 15, 576-587, 2007.
- Schwartz, RH, Milteer, R, LeBeau, MA. Drug-facilitated sexual assault ('date rape'). *South Med J* 93, 558-561, 2000.
- Schweinsburg, AD, McQueeney, T, Nagel, BJ, Eyler, LT, Tapert, SF. A preliminary study of functional magnetic resonance imaging response during verbal encoding among adolescent binge drinkers. *Alcohol* 44, 111-117, 2010.
- Sircar, R, Basak, A. Adolescent gamma-hydroxybutyric acid exposure decreases cortical N-methyl-D-aspartate receptor and impairs spatial learning. *Pharmacol Biochem Behav* 79, 701-708, 2004a.
- Sircar, R, Basak, A. Adolescent gamma-hydroxybutyric acid exposure decreases cortical N-methyl-D-aspartate receptor and impairs spatial learning. *Pharmacol Biochem Behav* 79, 701-708, 2004b.
- Sircar, R, Basak, A. Adolescent gamma-hydroxybutyric acid exposure decreases cortical N-methyl-D-aspartate receptor and impairs spatial learning. *Pharmacol Biochem Behav* 79, 701-708, 2004c.
- Sircar, R, Basak, A, Sircar, D. Gamma-hydroxybutyric acid-induced cognitive deficits in the female adolescent rat. *Ann NY Acad Sci* 1139, 386-389, 2008.
- Sircar, R, Basak, A, Sircar, D, Wu, LC. Effects of gamma-hydroxybutyric acid on spatial learning and memory in adolescent and adult female rats. *Pharmacol Biochem Behav* 96, 187-193, 2010.
- Soderlund, H, Parker, ES, Schwartz, BL, Tulving, E. Memory encoding and retrieval on the ascending and descending limbs of the blood alcohol concentration curve. *Psychopharmacology (Berl)* 182, 305-317, 2005.
- Stolte, E. GHB. Stichting Consument en Veiligheid. [http://www.veiligheid.nl/csi/veiligheid.nsf/wwwAssets/4FFD8635DE090155C1257626002AC18D/\\$file/GHB%20factsheet%20ongevallen.pdf](http://www.veiligheid.nl/csi/veiligheid.nsf/wwwAssets/4FFD8635DE090155C1257626002AC18D/$file/GHB%20factsheet%20ongevallen.pdf). 2009.
- Sumnall, HR, Woolfall, K, Edwards, S, Cole, JC, Beynon, CM. Use, function, and subjective experiences of gamma-hydroxybutyrate (GHB). *Drug Alcohol Depend* 92, 286-290, 2008.
- Tapert, SF, Brown, GG, Kindermann, SS, Cheung, EH, Frank, LR, Brown, SA. fMRI measurement of brain dysfunction in alcohol-dependent young women. *Alcohol Clin Exp Res* 25, 236-245, 2001.
- Thai, D, Dyer, JE, Benowitz, NL, Haller, CA. Gamma-hydroxybutyrate and ethanol effects and interactions in humans. *J Clin Psychopharmacol* 26, 524-529, 2006.
- van Laar, M. NDM Jaarbericht GHB. 2011.

- van Laar, M, Cruts, AA, van Ooyen-Houben, MM, Meyr, RF, Brunt, T. Netherlands national drug monitor; NDM annual report 2009. Trimbos Institute, Utrecht, The Netherlands. 2011.
- van Rooij, AJ, Schoenmakers, TM, van de Mheen, D. Nationaal Prevalentie Onderzoek Middelengebruik 2009: kerncijfers 2009. Rotterdam: IVO. 2011.
- Van Sassenbroek, DK, Calle, PA, Rousseau, FM, Verstraete, AG, Belpaire, FM, Monsieurs, KG et al. Medical problems related to recreational drug use at nocturnal dance parties. Eur J Emerg Med 10, 302-308, 2003.
- Varela, M, Nogue, S, Oros, M, Miro, O. Gamma hydroxybutyrate use for sexual assault. Emerg Med J 21, 255-256, 2004.
- Verster, JC, van, DD, Volkerts, ER, Schreuder, AH, Verbaten, MN. Alcohol hangover effects on memory functioning and vigilance performance after an evening of binge drinking. Neuropsychopharmacology 28, 740-746, 2003.
- Vickers, MD. G-hydroxybutyric acid. Int Anesthesiol Clin 7, 75-89, 1969.
- Vogels, N and Croes, E. Monitor Drugs Incidenten: factsheet 2010. Utrecht: Trimbos-instituut. 2011.
- White, AM. What happened? Alcohol, memory blackouts, and the brain. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh27-2/186-196.htm>. 2004.
- White, AM. What happened? Alcohol, memory blackouts, and the brain. Alcohol Res Health 27, 186-196, 2003.
- Zvosec, DL, Smith, S, Porrata, T, Strobl, A, Dyer, JE. Case series of 226 gamma-hydroxybutyrate-associated deaths: lethal toxicity and trauma. Am J Emerg Med 29, 319-332, 2010.
- Zvosec, DL, Smith, SW. Reply to "Insufficient evidence that agitation is common in gamma-hydroxybutyrate (GHB) toxicity," submitted in response to our original article entitled, "Agitation is common in gamma-hydroxybutyrate toxicity," published in AJEM, May 2005. Am J Emerg Med 24, 388-389, 2006.



Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl