

## OVERZICHTEN

**Gevolgen van cannabisgebruik tijdens de zwangerschap**A. KEYMEULEN<sup>1, 4</sup>, K. SMETS<sup>2</sup>, C. BULTYNCK<sup>3</sup>**Samenvatting**

Cannabisgebruik is de laatste jaren sterk toegenomen in alle lagen van de bevolking, ook bij vrouwen van vruchtbare leeftijd. Cannabisgebruik tijdens de zwangerschap heeft invloed op de foetale groei met een milde groeiachterstand bij de geboorte. Een neonataal abstinentiesyndroom is beschreven en kan zelfs laattijdig optreden. De incidentie van miskramen en wiegendood is gestegen.

De belangrijkste gevolgen situeren zich echter op lange termijn met voornamelijk veranderingen in cognitieve functies. Blootgestelde kinderen hebben problemen met concentratievermogen, probleemoplossend vermogen, (visueel) geheugen, plannen en uitvoeren van taken enz. Daarnaast worden ook meer gedragsproblemen gezien, zoals impulsiviteit en hyperactiviteit tot zelfs meer misdadig gedrag. Kinderen die prenatiaal blootgesteld werden aan cannabis hebben meer kans op het vertonen van verslavingsgedrag op latere leeftijd en kunnen reeds op jonge leeftijd tekenen van depressie vertonen. Ten slotte werd een associatie gevonden met niet-lymfatische leukemie op kinderleeftijd.

In een tijd waarin de politieke overheid een gedoogbeleid voert tegenover persoonlijk cannabisgebruik is het zeer belangrijk dat tijdens de prenatale counseling niet alleen aandacht besteed wordt aan de schadelijke effecten van alcohol en tabak, maar ook aan de gevolgen van blootstelling aan cannabis.

**Inleiding**

In verschillende studies werd aangetoond dat producten die relatief onschadelijk zijn voor de moeder toch belangrijke negatieve gevolgen kunnen hebben voor de foetus. Hiertoe behoort, naast alcohol en tabak, ook cannabis (1). Cannabis is een zeer vaak gebruikte drug in het westen, zowel bij tieners, jongvolwassenen als zwangere vrouwen (2, 3). In de laatste jaren is het cannabisgebruik duidelijk toegenomen (4).

Er is reeds belangrijke vooruitgang geboekt in het onderzoek naar de fysiologie van cannabinoïden met de identificatie van receptoren en hun distributie in de hersenen en perifeer, de farmacologie van het product en de rol die het cannabinoïde systeem speelt in de ontwikkeling (2). Toch zijn slechts weinig studies voorhanden over de gevolgen voor het kind van prenatale blootstelling aan cannabis. In de literatuur worden enkele studies teruggevonden die een duidelijk verband aantonen tussen maternaal cannabisgebruik en foetale

groei, cognitieve ontwikkeling en het gedrag van pasgeborenen, kinderen en adolescenten (2, 3, 5). Het toenemend gebruik van cannabis benadrukt het belang van grondige kennis van de mogelijke effecten voor het kind zodat prenatiaal goede informatie en zorgverlening kunnen gegeven worden.

**Epidemiologie**

Sinds het begin van de jaren negentig van de vorige eeuw kent het gebruik van cannabis in het westen een belangrijke toename. In de VS bedraagt de prevalentie van cannabisgebruik bij zwangere vrouwen 3%, in Nieuw-Zeeland 5% (3, 6). Ook in Europa is cannabis de meest gebruikte illegale drug. In een studie van Kokkevi et al. wordt een prevalentie van cannabisgebruik in Europa gegeven, gaande van 5,4% in Griekenland tot 30,7% in Tsjechië (4). Voor België wordt in deze studie een prevalentie gegeven van 16,9% bij jongeren tussen 13 en 15 jaar (4). Men stelt ook vast dat op steeds jongere leeftijd wordt gestart met het gebruik van cannabis. Tijdens het schooljaar 2003-2004 bedroeg de prevalentie van het cannabisgebruik onder Vlaamse studenten (11-22 jaar) bijna 15% (7). Het individueel gebruik door meerderjarigen is toegestaan, mits het geen „overlast” bezorgt. Dus gebruik op openbare plaatsen, bezit van meer dan 3 gram of verkoop worden juridisch

<sup>1</sup> Dienst Pediatrie.

<sup>2</sup> Dienst Intensieve Neonatologie, Universitair Ziekenhuis Gent.

<sup>3</sup> 2de bachelor geneeskunde, Universiteit Gent.

<sup>4</sup> Correspondentieadres: dr. A. Keymeulen, Dienst Pediatrie, Universitair Ziekenhuis, De Pintelaan 185, 9000 Gent; e-mail: annelies.keymeulen@artemusical.be

vervolgd. Ook gebruik in aanwezigheid van minderjarige wordt niet getolereerd (aanpassing wet begin 2005) (8).

### Het product en zijn inwerking

Cannabis (of marihuana) is een psychedelisch middel, afkomstig van de bloemtoppen van de bij voorkeur vrouwelijke *Cannabis sativa*. Zijn effecten omvatten een gevoel van euforie en ontspanning, een gemakkelijkere sociale omgang, en visuele en auditieve gewaarwordingen. Ook het kortetermijngeheugen wordt beïnvloed door cannabisgebruik, zonder dat dit gevolgen lijkt te hebben voor het langetermijngeheugen of het vermogen om te begrijpen en te leren. Bij marihuana-gebruik kunnen ook depressieve buien in de hand gewerkt worden bij personen die hiervoor aanleg hebben. Bij sterkere dosissen kan het gebruik gepaard gaan met tijdelijke tekenen van nervositeit, slaapproblemen en een verminderde eetlust. Meestal wordt cannabis gerookt („blowen”). Er zijn nog verschillende andere manieren van gebruik, zoals eten (spacecake), drinken (wietthee) of gerookt in een waterpijp.

De samenstelling van cannabis is zeer complex: meer dan 60 cannabinoïden zijn reeds geïdentificeerd. Daarvan zijn het delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), het delta-8-THC, het cannabidiol en het cannabinol de vier voornaamste (2, 3). De farmacokinetiek van de cannabinoïden is goed gekend: 15 à 50% van het product aanwezig in de rook komt in het bloed terecht. Cannabis wordt vervolgens in de lever omgezet tot actieve metabolieten en deze worden gedeeltelijk uitgescheiden via de nieren (25%), maar vooral gastro-intestinaal (65%). Ook in moedermelk kunnen metabolieten worden teruggevonden. De halfwaardetijd van het actieve bestanddeel is 7 à 8 dagen (3, 9).

Er zijn twee receptoren voor de cannabinoïden: CB1- en CB2-receptoren. CB2-receptoren komen vooral voor in het immuunsysteem (o.a. tonsillen, milt). CB1-receptoren worden voornamelijk teruggevonden in de (sub)corticale regio's, betrokken in cognitieve processen, zoals het aanleren en het geheugen (frontale cortex, hippocampus, amygdala), in de regio's betrokken in motoriek (basale ganglia en cerebrale cortex) en de regio's betrokken in pijnperceptie (thalamus, amygdala, hypofyse) (2, 9). CB1-receptoren kunnen ook teruggevonden worden in perifere weefsels, zoals de testikels, de blaas, de cerebrale vaten en de uiteinden van de sympathische zenuwvezels (3). Ze zijn eveneens aanwezig in de placenta met sterke expressie in het amnionisch epitheel, de decidua en de reticulair cellen en met een matige expressie in het chorionaal cytotrofoblast. CB1-receptoren worden eveneens teruggevonden in de uterus, de ovaria en bij de foetus (2, 3).

Endogene cannabinoïden (zoals anandamide) en hun receptoren komen reeds voor vanaf de vroegste embryonale ontwikkelingsfase (10). Het endocannabinoïde systeem speelt een belangrijke rol in het ontstaan

van de zwangerschap en in de ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel en zijn functies. THC gaat door de placentaire barrière en de concentraties in het bloed van de foetus zijn ongeveer gelijk aan die in het bloed van de moeder. Het gebruik van cannabinoïde producten heeft dan ook ongetwijfeld een invloed op de homeostase van het endocannabinoïde systeem tijdens de zwangerschap (2, 3).

### Effecten op zwangerschap en pasgeborene

Er worden meer *miskramen* gezien bij moeders die cannabis gebruiken (2). Dit kan verklaard worden door een verminderde uteroplacentaire doorbloeding die optreedt bij chronisch cannabisgebruik. Het endocannabinoïde systeem speelt daarenboven een rol in de ontwikkeling van de zwangerschap. De zeer hoge dosis anandamide die basaal aanwezig is in utero moet voldoende dalen om een geslaagde implantatie mogelijk te maken. Exogene cannabinoïden kunnen ervoor zorgen dat de hoeveelheid cannabinoïden in utero onvoldoende laag is om een implantatie te bekomen. Ten slotte remmen (endo)cannabinoïden de ontwikkeling van tweecellige embryo's naar blastocysten (10, 11).

De verminderde uteroplacentaire doorbloeding kan ook invloed hebben op de *foetale groei* (2, 3). Verschillende studies tonen aan dat maternaal cannabisgebruik geassocieerd is met een lager geboortegewicht (80-105 g lager), een kleinere lengte (- 0.5 cm), een kleinere hoofdomtrek en een verkorting van de zwangerschapsduur met 0,8 weken (3). Deze negatieve associatie wordt vooral gezien na blootstelling tijdens de eerste 2 maanden van de zwangerschap (2, 3).

Hurd et al. onderzochten geaborteerde foetussen van 17-22 weken oud op verschillende groeiparameters (5). Aan marihuana blootgestelde foetussen hadden op de zwangerschapsleeftijd van 22 weken een lager gewicht en een kleinere voetlengte. Wat betreft lichaamslengte en hoofdomtrek waren er geen significante verschillen op die zwangerschapsleeftijd. Aangezien de hoofdomtrek en de lengte wel afwijkend blijken bij voldragen baby's met prenatale blootstelling aan cannabis, kan men hieruit besluiten dat deze laatste groeiparameters gevoeliger zijn voor marihuana tijdens een later stadium van de zwangerschap (2, 5). Uit deze studie bleek dat de invloed van het maternaal cannabisgebruik dosisgebonden is (5). Indien de moeder op geregelde basis cannabis gebruikt, kunnen dus hoge THC-concentraties bij de foetus aanwezig zijn. Echter, na eenmalig gebruik van cannabis kan men THC in verschillende foetale weefsels terugvinden tot 30 dagen na gebruik (12). In vele studies werd echter weinig tot geen rekening gehouden met andere variabelen die het geboortegewicht kunnen beïnvloeden. Zo is goed gekend dat tabak een risicofactor vormt voor een laag geboortegewicht en vaak gaat cannabisgebruik gepaard met nicotinegebruik. Het blijft dus moeilijk om de specifieke rol van cannabis in

het ontwikkelen van een laag geboortegewicht te bepalen. Een klein aantal studies bestudeerde de associatie tussen lengtegroei en prenatale blootstelling aan marihuana op latere leeftijd. De associatie bleek niet meer significant te zijn op de leeftijd van 8 maanden, 1 jaar en 6 jaar (6). Wel is er op de leeftijd van 9 à 12 jaar een negatieve associatie vastgesteld tussen prenatale blootstelling aan cannabis en de hoofdomtrek.

Ten slotte is er ook een duidelijke associatie aangetoond tussen maternaal cannabisgebruik en het *risico op wiegendood*, zelfs na het uitsluiten van andere variabelen die een invloed kunnen uitoefenen (bv. tabak, socio-economische status) (2). Maternaal druggebruik is een door het Riziv erkende indicatie voor een polysonografie (13).

*Teratogene effecten* werden tot nu toe niet gemeld.

### Cannabisgebruik en borstvoeding

Aan vrouwen die borstvoeding geven, moet ten zeerste worden aangeraden het cannabisgebruik te stoppen. De passage van cannabis in moedermelk werd echter nog niet uitgebreid bestudeerd (12). In een studie van Perez-Reyes en Wall uit 1982 blijkt dat delta-9-THC in een matige hoeveelheid in de moedermelk terug te vinden is. De hoeveelheid die in de moedermelk terechtkomt, is afhankelijk van het gebruik van de moeder. Bij het roken van één joint werd tot 0,8% van de maternale dosis in de moedermelk teruggevonden. Bij vaker en langduriger gebruik werd een ratio van 8:1 waargenomen (hoeveelheid THC in de moedermelk versus hoeveelheid THC in het bloed bij de moeder) (14). In de literatuur worden lethargie, kortere voedingstijd en minder vaak voeden als observaties beschreven bij kinderen blootgesteld aan cannabis via de moedermelk (12). Bij chronisch cannabisgebruik kan de THC-concentratie zeer hoog worden. De hersenen van een pasgeborene zijn nog volop in ontwikkeling en te hoge THC-concentraties kunnen hierop invloed uitoefenen (12).

### Invloed op gedrag en cognitieve functies

De „Ottawa prospective prenatal study” volgt kinderen op sinds 1978 tot op heden, van bij de geboorte tot de adolescentenleeftijd (15). Een tweede studie is de „Maternal health practices and child development study”, die sinds 1982 600 moeders met hun kinderen volgde (16). De follow-up in deze studie gebeurt echter maar tot de leeftijd van 10 jaar. Uit deze studies en andere literatuurgegevens blijkt dat inderdaad significante gevolgen voorkomen op het gedrag en de cognitieve functies na prenatale blootstelling aan cannabis (1, 2, 6, 10, 15, 16).

Indien een kind prenataal werd blootgesteld aan cannabis kan in de *neonatale periode* een abstinentiesyndroom optreden met tremoren, ontroostbaar huilen, gestoord slaap-waakritme, verhoogde prikkelbaarheid en overdreven zuigreflex. Dit ontwenningssyndroom kan zich tot 30 dagen na de geboorte manifesteren (1, 2, 6).

Tot de leeftijd van 3 jaar werden geen effecten van maternaal cannabisgebruik op de mentale en motorische ontwikkeling vastgesteld (6, 17).

Vanaf de leeftijd van 3-4 jaar echter is er een duidelijk *verschil in cognitieve functies* tussen blootgestelde en niet-blootgestelde kinderen. Deze verschillen situeren zich op het vlak van het kortetermijngeheugen, het abstractievermogen, het verbale redeneren en de concentratiemogelijkheden. De kinderen presteren duidelijk minder in deze cognitieve functies dan hun leeftijdsgenoten (6).

Ook op 5-6-jarige leeftijd worden voornamelijk verschillen gezien in de zogenaamde „*executieve functies*” zoals het geheugen, de concentratie en het visuele en abstracte redeneren (1, 2, 6). Bij de blootgestelde kinderen worden hyperactiviteit en impulsiviteit vastgesteld, en dit voornamelijk bij jongens.

Tot op de *adolescentenleeftijd* vertonen de kinderen van moeders met cannabisgebruik voornamelijk problemen op het vlak van het (visuele) geheugen en de analyse en integratie van informatie, alsook impulsiviteit, gebrek aan oordeelkundig inzicht en een verminderde mogelijkheid tot plannen en uitvoeren van taken (2). Prenataal blootgestelde kinderen vertonen bovendien meer misdadig gedrag en dit reeds van op jonge leeftijd (6 jaar) (1, 2).

Het is dus duidelijk dat prenatale blootstelling aan cannabis een invloed heeft op de cognitieve functies (executieve functies) vanaf de leeftijd van 3 jaar. Deze functies omvatten de aandacht, de visuele integratie, het organiseren en plannen van taken, het oordelen en het remmen van onaangepast gedrag. Ze spelen eveneens een rol in probleemoplossend redeneren, langdurig concentreren en geheugen (1, 2, 6). De prefrontale cortex en de posterieure cerebrale gebieden spelen hierin een belangrijke rol. De prefrontale cortex is reeds gevormd rond de 7e zwangerschapsmaand, maar de myelinisatie en de definitieve ontwikkeling gebeuren pas veel later, ongeveer op de adolescentenleeftijd. In de prefrontale cortex zijn zeer veel CB1-receptoren aanwezig. Prenatale blootstelling aan cannabis kan de hoeveelheid en de rol van deze receptoren beïnvloeden met veranderingen in cognitieve functies tot gevolg (1, 2, 6, 10).

Gray et al. toonden een significant verband aan tussen prenatale blootstelling aan cannabis tijdens het 1e en het 3e trimester en een *toegenomen aantal symptomen wijzend op depressie op de leeftijd van 10 jaar* (17). Vroegtijdige symptomen van depressiviteit kunnen op latere leeftijd leiden tot de ontwikkeling van psychiatrische aandoeningen en gedragsproblemen zoals misdadig gedrag of druggebruik.

Porath en Day bestudeerden het effect van prenatale blootstelling aan cannabis en/of tabak op het druggebruik bij de kinderen (18, 19). Wanneer kinderen prenataal werden blootgesteld aan cannabis, vertonen ze een sterk gestegen risico op het zelf gebruiken van cannabis en tabak op latere leeftijd. Bij jongens is dit verband nog veel duidelijker dan bij meisjes. Men heeft hierbij gecontroleerd voor verschillende beïnvloedende factoren, zoals alcohol- en tabaksgebruik, puberteitsstadium, seksuele activiteit, criminaliteit,

druggebruik van leeftijdsgenoten, familiale druggeschiedenis, thuisomgeving met depressie van de ouders, huidig druggebruik van de ouders en opvoeding. Cannabinoïde receptoren zijn terug te vinden in de placenta en in de foetale en neonatale hersenen. Het zou kunnen dat prenatale blootstelling aan cannabis de hersenen reeds gevoeliger maakt voor de invloed van marihuana op latere leeftijd. Fride et al. vonden een hogere concentratie aan CB1-receptoren in de hersenen van dieren die prenataal werden blootgesteld aan cannabis, wat zou kunnen leiden tot een grotere gevoeligheid voor het addictieve effect van cannabis of andere drugs (10). Ten slotte kan een genetische voorbeschikking tot druggebruik worden doorgegeven aan het nageslacht (18).

Resultaten van de *Childrens Cancer Study Group* suggereren een verband tussen matернаal marihuana-gebruik vlak voor en tijdens de zwangerschap en de ontwikkeling van niet-lymfatische leukemie bij kinderen (20). Vooral voor de monocyttaire subtypen van acute myeloïde leukemie merkt men een verhoogd risico (21).

### Besluit

Cannabisgebruik is wijdverspreid in de westerse wereld en het gebruik is de laatste jaren sterk toegenomen. In ons land is sprake van het legaliseren van cannabisgebruik onder welbepaalde voorwaarden. Hierbij zou cannabisgebruik bij potentieel zwangere vrouwen kunnen optreden en is het dus van groot belang dat de nadelige effecten voor de foetus, de neonatus en het oudere kind bij artsen goed gekend zijn.

Uit verschillende studies blijkt dat prenataal cannabisgebruik bij de moeder geassocieerd is met stoornissen in cognitieve functies bij het kind. Impulsiviteit, aandachtsproblemen, gedragsproblemen, leermoeilikheden en geheugenproblemen worden beschreven. Eveneens is er een verhoogd risico op depressieve symptomen en verslavingsgedrag op latere leeftijd. Het is dan ook ten zwaarste noodzakelijk dat preventieprogramma's en prenatale zorg zich eveneens richten op prenataal cannabisgebruik. Cannabisgebruik tijdens de zwangerschap moet zeker afgeraden worden. Indien niet mogelijk, is het belangrijk dat het kind na de geboorte goed geobserveerd wordt om tekenen van een mogelijk abstinentiesyndroom vast te kunnen stellen. Eventueel kan aan de ouders een polysomnografie aangeboden worden.

De gevolgen op lange termijn zijn echter zeer belangrijk en aanstaande moeders moeten dit zeker als boodschap meekrijgen. Zij moeten duidelijke informatie krijgen over de mogelijke gevolgen voor hun kind van blootstelling aan cannabis, zowel op korte, maar vooral op lange termijn.

### Mededeling

Geen belangenconflict en geen financiële ondersteuning gemeld.

### Abstract

#### Consequences of cannabis use during pregnancy

Cannabis is one of the most commonly used drugs. Many studies report the consequences of prenatal exposure to cannabis on growth, cognitive development and behavior. Cannabis influences fetal growth with mild growth retardation at birth. Most important are the long-term effects on cognitive development. Exposed children present problems in cognitive functioning, including deficits of attention, learning and memory as well of problem-solving, requiring integration and manipulation of data, and of problems in abstract and visual reasoning. Behavioral problems including hyperactivity, impulsive behavior, increased attention deficit and even delinquent behavior have been reported in children exposed prenatally to marijuana. A positive association is noted between maternal marijuana use during pregnancy and risk of subsequent marijuana use or cigarette smoking among adolescent offspring. Literature data also report an increased level of depressive symptoms in exposed children at the age of 10 year.

Prenatal counseling should not only focus on the effects of alcohol and smoking, but should also inform pregnant woman and mothers about the potentially harmful effects of prenatal cannabis use, especially in countries where a political tendency towards legalizing cannabis use – even under strict conditions – does exist.

### Literatuur

- HUIZINCK AC, MULDER EJ. Maternal smoking, drinking or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human offspring. *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30: 24-41.
- KARILA L, CAZAS O, DANIEL T, REYNAUD M. Conséquences à court et long terme d'une exposition prénatale au cannabis. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2006; 35: 62-70.
- DAVITIAN C, UZAN M, TIGAIZIN A, DUCARNE G, DAUPHIN H, PONCELET C. Consommation maternelle de cannabis et retard de croissance intra-utérin. *Gynecol Obstet Fertil* 2006; 34: 632-637.
- KOKKEVI A, NIC GABHAINN S, SPYROPOULOU M. Early initiation of cannabis use: a cross-national European perspective. *Risk Behaviour Focus Group of the HBSC. J Adolesc Health* 2006; 39: 712-719.
- HURD YL, WANG X, ANDERSON V, BECK O, MINKOFF H, DOW-EDWARDS D. Marijuana impairs growth in mid-gestation fetuses. *Neurotoxicol Teratol* 2005; 27: 221-229.
- FRIED PA, SMITH AM. A literature review of the consequences of prenatal marijuana exposure. An emerging theme of a deficiency in aspects of executive function. *Neurotoxicol Teratol* 2001; 23: 1-11.
- Druggebruik op school en onder jongeren. In: Sleiman S, ed. *Belgisch nationaal rapport over drugs 2005*. Brussel: Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid, 2005: 29-35.
- Wetten, regelgeving en richtlijnen betreffende drugsaanlegenheden. In: Sleiman S, ed. *Belgisch nationaal rapport over drugs 2005*. Brussel: Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid, 2005: 15-16.
- ASHTON H. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 101-106.

10. FRIDE E. The endocannabinoid-CB(1) receptor system in pre- and postnatal life. *Eur J Pharmacol* 2004; 500: 289-297.
11. HARKANY T, GUZMAN M, GALVE-ROPERI I, BERGHUIS P, DEVI LA, MACKIE K. The emerging functions of endocannabinoid signaling during CNS development. *Trends Pharmacol Sci* 2006; 28: 83-92.
12. PEREZ-REYES, WALL M. Presence of delta9-tetrahydrocannabinol in human milk. *N Engl J Med* 1982; 307: 819-820.
13. Belgian situation. In: Eyssen M, Kohn L, Lambert ML, Van den Steen D. Health Technology Assessment. Polysomnografie en thuismonitoring van zuigelingen voor preventie van wiegedood. KCE reports vol. 46A. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg. 2006: 44-46.
14. MORETTI M, KOREN G. Marijuana use and breastfeeding. In: Koren G. Medication safety in pregnancy and breastfeeding. Maidenhead: McGraw Hill. 2007: 271-273.
15. FRIED PA. The Ottawa Prenatal Prospective Study (OPPS): methodological issues and findings - it's easy to throw the baby out with the bath water. *Life Sci* 1995; 56: 2159-2168.
16. GOLDSCHMIDT L, DAY NL, RICHARDSON GA. Effects of prenatal marijuana exposure on child behavior problems at age 10. *Neurotoxicol Teratol* 2000; 22: 325-336.
17. GRAY KA, DAY NL, LEECH S, RICHARDSON GA. Prenatal marijuana exposure: effect on child depressive symptoms at ten years of age. *Neurotoxicol Teratol* 2005; 27: 439-448.
18. PORATH AJ, FRIED PA. Effects of prenatal cigarette and marijuana exposure on drug use among offspring. *Neurotoxicol Teratol* 2005; 27: 267-277.
19. DAY NL, GOLDSCHMIDT L, THOMAS CA. Prenatal marijuana exposure contributes to the prediction of marijuana use at age 14. *Addiction* 2006; 101: 1313-1322.
20. ROBISON LL, BUCKLEY JD, DAIGLE AE, et al. Maternal drug use and risk of childhood nonlymphoblastic leukemia among offspring. An epidemiologic investigation implicating marijuana (a report from the Childrens Cancer Study Group). *Cancer* 1989; 63: 1904-1911.
21. BHATIA S, NEGLIA P. Epidemiology of childhood acute myelogenous leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 17: 91-93.