



Cannabis sativa L., tekening van C. F. Millspaugh in *American medicinal plants*, vol. 2: t. 154 (1892)

Ontwikkeling van jonge cannabisgebruikers vergeleken met leeftijdsgenoten

EEN BAYESIAANS AVONTUUR

Het onderzoeken en vergelijken van kleine groepen kan zo lastig lijken dat data uiteindelijk ongebruikt blijven. Het probleem speelt ook binnen het onderzoek naar het effect van cannabisgebruik op jonge leeftijd op het werkgeheugen. Dit artikel toont met een simulatiestudie aan wat de mogelijkheden voor deze datasets zijn binnen een latente-factor groeimodel. Aan de hand van de simulatieresultaten wordt er priorinformatie gezocht voor de vergelijking van werkgeheugenontwikkeling bij jongeren die cannabis gebruiken en jongeren die aangeven dat niet te doen. Het proces blijkt niet eenvoudig en de resultaten zijn verrassend. De potentie van de methode wordt geëvalueerd.

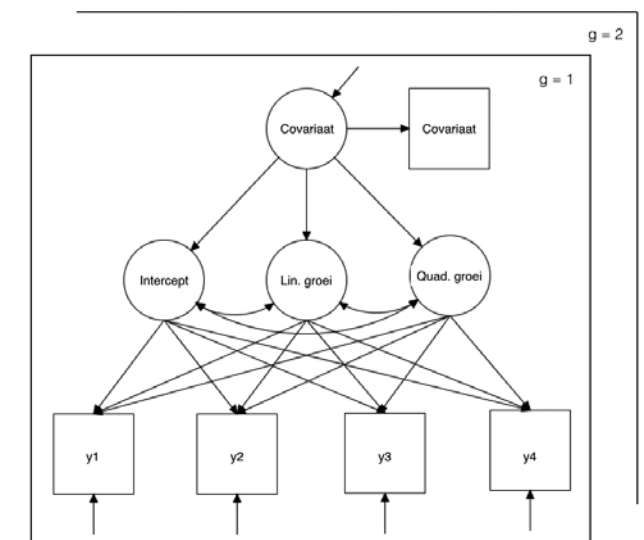
MARIËLLE ZONDERVAN-ZWIJNENBURG

Onderzoekers en beleidsmakers wereldwijd maken zich zorgen over de impact van cannabis op het ontwikkelende brein. Er zijn echter opvallend weinig longitudinale onderzoeken beschikbaar met betrekking tot het effect van cannabis op de cognitieve ontwikkeling. De onderzoeken die er zijn evalueren slechts twee meetmomenten: een voor het cannabisgebruik en een jaren later. Een verklaring voor dit gebrek aan onderzoek kan zijn dat de groep jongeren die frequent cannabis gebruikt relatief klein is en lastig op te nemen en behouden in een steekproef.

Op de Universiteit Utrecht bleek dat de onderzoekster Margot Peeters juist longitudinale data met betrekking tot cognitieve functies zoals werkgeheugen had verzameld van adolescenten op het speciaal onderwijs voor jongeren met gedragsproblemen, een risicogroep voor cannabisgebruik. Deze jongeren hadden ook informatie verstrekt over hun cannabisgebruik. Unieke data. Toch was er geen plan om de ontwikkeling van het werkgeheugen van de cannabisgebruikers te vergelijken met die van niet-gebruikende leeftijdsgenoten. Het aantal jongeren dat rapporteerde cannabis te gebruiken op het eerste meetmoment – de jongeren waren toen gemiddeld 13,3 jaar oud – was slechts 16, terwijl de groep die aangaf geen cannabis te gebruiken uit 250 jongeren bestond. Waar de onderzoekers normaal gesproken een latente-factor groeimodel zouden gebruiken met bijvoorbeeld alcoholgebruik als controle-variabele (figuur 1) om het verschil in ontwikkeling tussen de groepen te analyseren, hadden zij nu niet de zekerheid dat met deze beperkte data betrouwbare resultaten verkregen konden worden.

De grenzen en mogelijkheden binnen het latente-factor groeimodel

Om die reden werd een simulatiestudie gestart waarin de prestaties van twee schattingsmethoden binnen het latente-factor groeimodel werden onderzocht: maximum-likelihood-schatting met robuuste standaardfouten en Bayesiaanse schatting. De interesse binnen dit model lag op het verschil tussen de lineaire groeifactoren van de groepen, aangezien de kwadratische groeifactor gelijk gezet was over de groepen. In de simulatiestudie werden groeps groottes voor de speciale groep van 5, 10, 25 en 50 onderzocht. De groeps grootte voor de



Figuur 1. Latente-factor groeimodel met covariaat voor twee groepen (g).

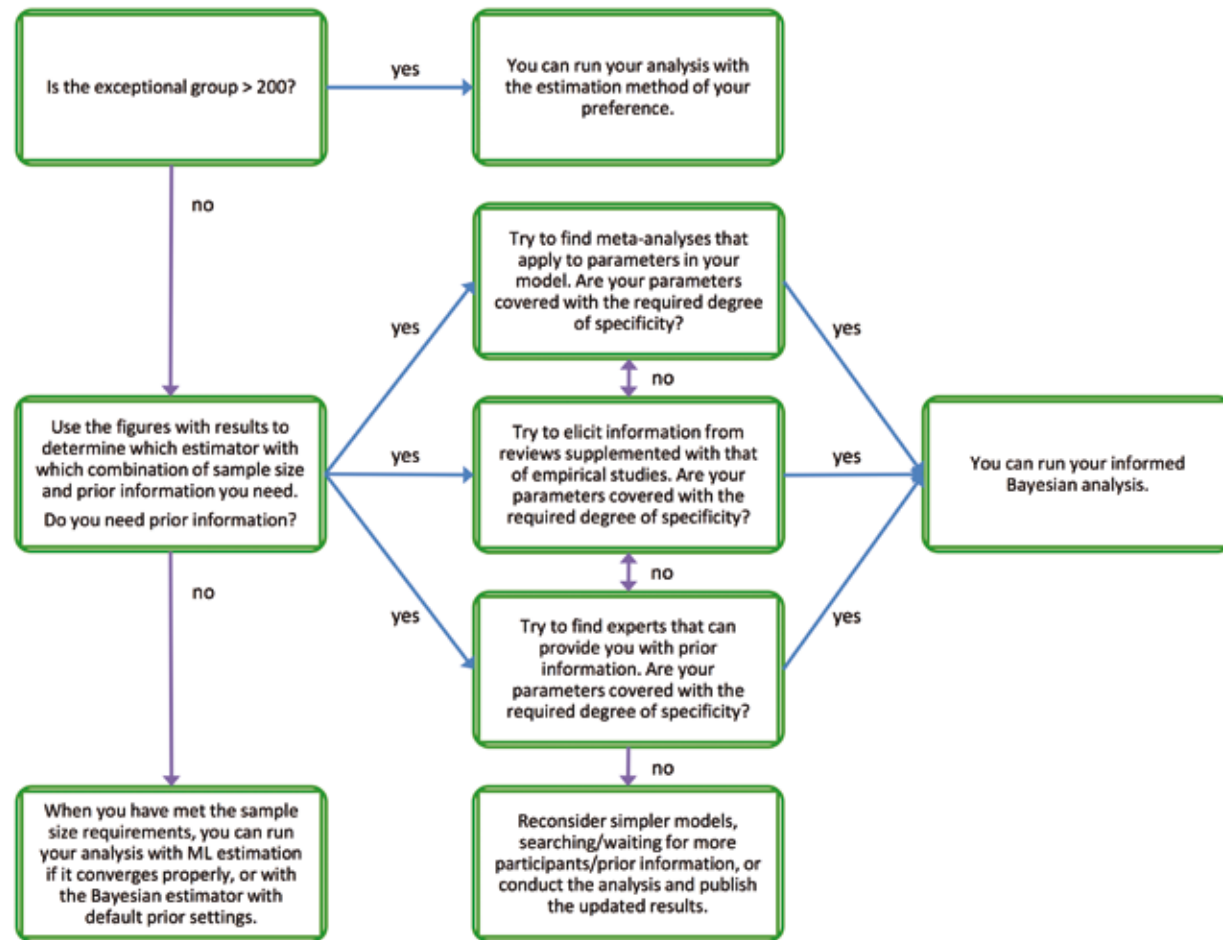
referentiegroep varieerde van 50 tot 10.000. Binnen de Bayesiaanse schatting werd ook de informativiteit van de zogenoemde priorinformatie gevarieerd: de beschikbare informatie van buiten de data die meegenomen wordt in de analyse.

De resultaten toonden aan dat er, ondanks kleine steekproeven en grote verschillen tussen de groeps-groottes, nauwelijks sprake was van afwijkende schattingen ten opzichte van de ingegeven populatiewaarde. Ook werd de populatiewaarde vaak genoeg gevonden in de 95% betrouwbaarheidsintervallen. Wel resulteerden maximum-likelihood-berekeningen regelmatig in onmogelijke parameterschattingen in de variantie-covariantie-matrix waardoor geen van de resultaten van de analyse nog zinvol geïnterpreteerd kon worden. Zeer problematisch was echter de statistische power om de significantie van een klein effect aan te tonen. Alleen zeer specifieke priorinformatie bood de mogelijkheid om met voldoende power te toetsen of het verschil tussen de latente groei-factoren van de groepen statistisch significant was. Op basis van deze resultaten kwam een beslisboom tot stand (figuur 2).

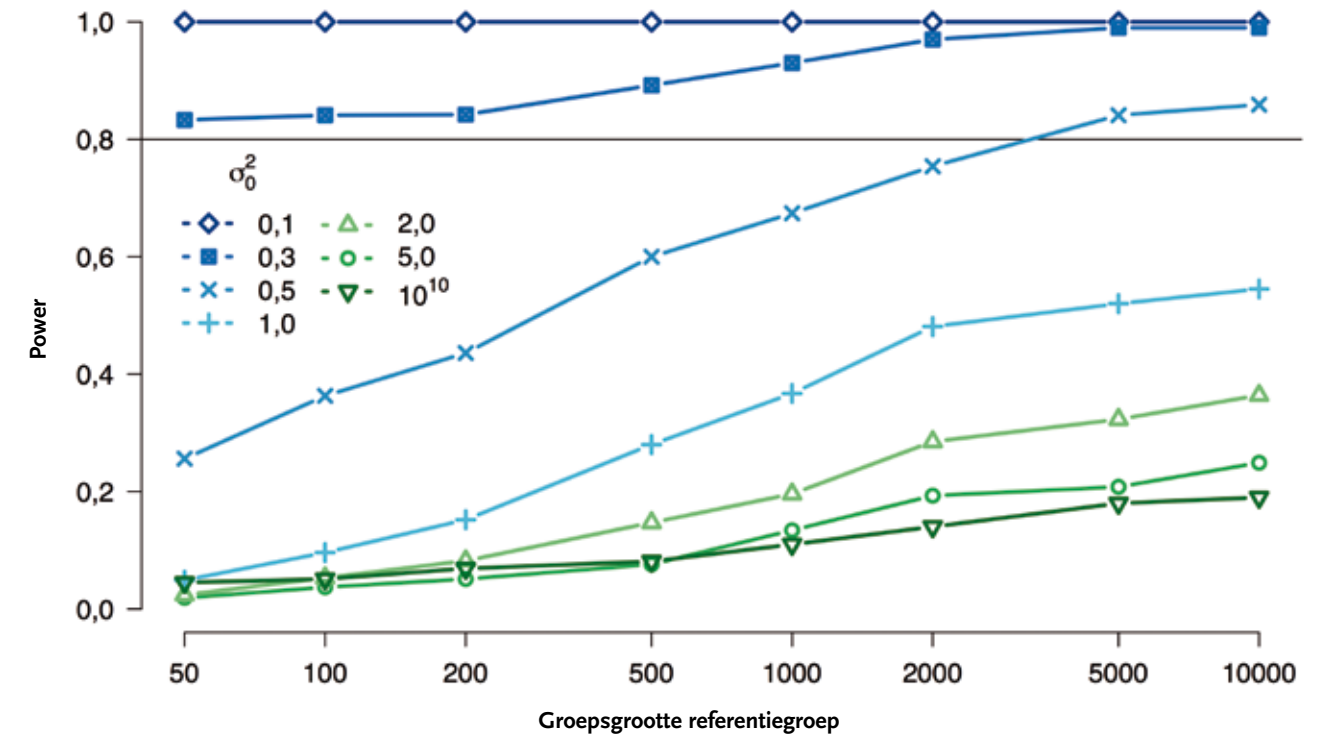
Het volgen van de beslisboom voor de beschikbare werkgeheugen-data leidde tot de evaluatie van figuur 3. Deze figuur toont hoe specifiek de priorinformatie voor de groeifactoren moet zijn in combinatie met de steekproefgrootte van de referentiegroep (dit zijn jongeren die geen cannabis gebruiken) om voldoende statistische power te behalen om een klein effect in de data aan te tonen wanneer de groep van frequente cannabisgebruikers slechts 10 (figuur 3a) of 25 (figuur 3b) deelnemers omvat. De conclusie is dat met de huidige dataset de variantie rond de schatting voor de priors 0,3 mag zijn.

Op zoek naar priorinformatie

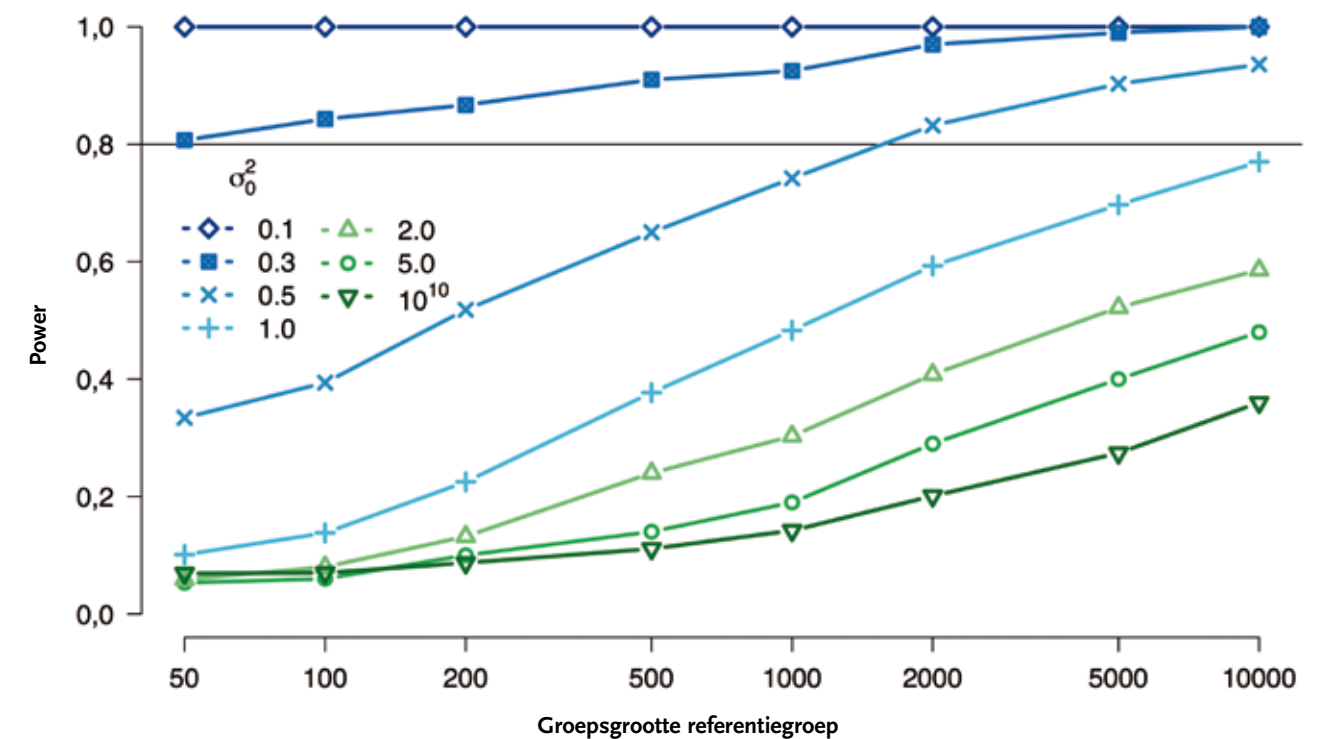
Gestuurd door de beslisboom (figuur 2), begon het zoeken naar meta-analyses voor priorinformatie. Helaas werden deze niet gevonden. Vervolgens werd, op instructie van diezelfde beslisboom, gezocht naar reviews. Negen reviews werden gevonden die in totaal 36 unieke relevante studies bespraken. Dit resultaat leverde een nieuwe uitdaging op: het vertalen van tekst uit reviews



Figuur 2. Beslisboom gebaseerd op de resultaten van de simulatiestudie.



3a. Steekproefgrootte speciale groep is 10



3b. Steekproefgrootte speciale groep is 25

Figuur 3. Statistische power (y-as) in relatie tot steekproefgrootte in de referentiegroep (x-as) en priorvariantie op de latente groeifactoren (lijnen) als de steekproefgrootte van de speciale groep 10 is (a) en als die 25 is (b)

Steden

Volgens Jurian Meijering – zie zijn bijdrage in de vorige editie van *STATOR* 16(2015)¹ – woont driekwart van de Europese bevolking in steden. Hierbij wordt niet verteld wat onder een stad wordt verstaan, maar min of meer ‘uit het ongerijmde’ volgt uit de aanname dat ook in Nederland driekwart van de mensen in steden woont, welke Nederlandse gemeenten steden zijn. Heel wat meer dan de grootste vijf: Amsterdam, Rotterdam, Utrecht, Groningen en Eindhoven, waarbij ik wat Eindhoven betreft mijn twijfels heb; aan elkaar geplakte dorpen: Woensel, Gestel, Strijp, Tongelre en nog een paar.

Op internet vind ik een lijst van de grootste gemeenten in Nederland. Als ik voor Nederland tot een totaal van 75 procent van de bijna 17 miljoen Nederlanders wil komen – zeg 12,5 miljoen – moet ik op zijn minst alle gemeenten met 35.000 of meer inwoners meetellen. Dit betekent dat ook plaatsen als Nissewaard, Hoogeveen en Woerden tot de steden moeten worden gerekend. En ook Katwijk, waar bijna alle mensen Haasnoot heten en ook Almelo, waar regelmatig het enige stoplicht van rood op groen springt. Het dorp Haaksbergen, waar ik opgroeide, mag gelukkig een dorp blijven, al is het aantal inwoners sinds mijn jeugd verdubbeld.

In het boek *Triumph of the city* legt Edward Glaeser uit waarom steden beter zijn dan dorpen. In de steden gebeurt het allemaal – ‘daar is het te doen’, zoals dat tegenwoordig heet. Daar worden dingen uitgevonden, daar vindt innovatie plaats. Bovendien, de musea, schouwburgen en concertzalen zijn in de steden; en ook de beste scholen en universiteiten. Maar, Katwijk, Almelo? In Katwijk is inderdaad een museum: het Katwijks museum, en Almelo heeft het Stadsmuseum. Mijn dorp Haaksbergen heeft een spoorwegmuseum, en je kunt in de vakanties met de stoomtrein naar Boekelo en terug.

Afgelopen week waren mijn vrouw en ik in New York, en inderdaad we zijn naar verschillende musea geweest en naar de schouwburg. Nu weer thuis in de vijfde stad van Nederland. Toch weer even wennen.

FRED STEUTEL is emeritus hoogleraar kansrekening aan de TU Eindhoven.

E-mail: <fsteutel@xs4all.nl>

naar informatie waarop priorverdelingen gebaseerd kunnen worden. Kernzinnen uit de reviews werden onderzocht op aanduidingen van richting en sterkte van het mogelijke effect van cannabisgebruik en op indicaties van de zekerheid die de reviews met betrekking tot dit effect uitten. De informatie-synthese leidde tot de conclusie dat het effect negatief en klein geschat kon worden. De variantie van de prior moest dusdanig zijn dat enige onzekerheid over het bestaan van een effect tot uitdrukking werd gebracht.

Zoals ook aangegeven in de beslisboom, moet informatie van reviews aangevuld worden met dat van empirische studies. Reviews leiden voornamelijk tot schattingen van effectgroottes, maar deze zijn alleen bruikbaar voor de prior wanneer deze aangevuld worden met ongestandaardiseerde informatie over de afhankelijke variabele. Om die reden werd het zoeken naar priorinformatie vervolgd met het zoeken naar empirische studies waarin de werkgeheugentaak van de beschikbare data gebruikt werd. Ruim 600 studies waarin de naam van de taak opgenomen was werden geëvalueerd. Dertien studies bleven over waarin de taak daadwerkelijk uitgevoerd werd door gezonde jongeren of jongeren met een gedragsstoornis als ADHD. Op basis van deze studies kon een ontwikkelingslijn gecreëerd worden door gewogen gemiddelde scores per leeftijdsgroep uit te rekenen. Om de studies te wegen en om te bepalen voor welke groep zij relevant waren, werd de hulp ingeroepen van twee experts: gedragspsychologe Wenneke van de Schoot-Hubeek en Reinout Wiers, hoogleraar ontwikkelingspsychopathologie.* De experts gaven aan dat vier studies relevant waren voor jongeren in het speciaal onderwijs die geen cannabis gebruiken. Aangezien al deze steekproeven kinderen van gemiddeld 10 jaar betroffen, resulteerde dit in slechts één gewogen gemiddelde. Ook voor de frequente cannabisgebruikers kon één datapunt berekend worden. Alle andere steekproeven werden door de experts niet direct relevant bevonden: deze studies betroffen normaal ontwikkelende kinderen. Zelfs wanneer de data van deze laatste groep alsnog in overweging genomen werd, kon geen duidelijke ontwikkeling in het werkgeheugen uit de empirische informatie afgeleid worden. Toch was de informatie niet nutteloos: het was bijvoorbeeld duidelijk dat een waarde lager dan 60 voor de intercept groeifactor hoogst onwaarschijnlijk zou zijn. Zodoende konden informatieve priors voor de

groeifactoren gespecificeerd worden. Op basis van de beschikbare informatie kon echter geen onderscheid gemaakt worden tussen de priors voor de twee groepen. Ook kon de beoogde maximale variantie van 0,3 niet gespecificeerd worden: de onzekerheid over de waarden van de groeifactoren was daarvoor niet specifiek genoeg.

Analyse

De beslisboom (figuur 2) leidde nu naar het punt waarop gesuggereerd wordt om simpeler modellen te heroverwegen, net als het zoeken naar of wachten op meer participanten en priorinformatie. De andere optie was om de analyse alsnog uit te voeren en de resultaten te publiceren ter bevordering van toekomstig onderzoek dat met behulp van de nieuwe resultaten eventueel wel genoeg informatie kan verzamelen. Aangezien de toepassing van simpelere modellen geen interessante optie was, er geen zicht was op nieuwe informatie en de onderzoekers graag wilden bijdragen aan de opbouw van kennis, werd gekozen voor de laatste optie.

De resultaten van de analyse waren verrassend: er werd een statistisch significant verschil tussen de beide groepen gevonden. Een sensitiviteitsanalyse met minimaal-informatieve prior-verdelingen toonde echter aan dat de prior en de data dusdanig verschilden dat niet alleen de grootte van de betrouwbaarheidsintervallen, maar ook de parameterschattingen veranderden. Vooral de resultaten voor de speciale groep waren beïnvloed door de priors. Dit komt doordat de data voor de speciale groep minder informatie bevatten. Desalniettemin kan de ongelijke beïnvloeding als alarmerend ervaren worden omdat het verschil tussen de groepen er ook door beïnvloed wordt.

En nu? Wat betekent dit?

Al met al kan een onderzoeker die zowel de informatieve priors als de data valide en betrouwbaar acht concluderen dat er een statistisch significant, middelgroot (Cohens $d = 0,54$) negatief effect is van frequent cannabisgebruik op jonge leeftijd op de ontwikkeling van het werkgeheugen. Onze conclusie was echter dat er alsnog meer informatie nodig is om tot betekenisvolle

uitspraken over het effect te komen, omdat de sensitiviteitsanalyse belangrijke verschillen aantoonde. Ondanks deze uitkomst, zouden we het onderzoek niet als zinloos willen beschouwen. Door het zoeken naar priorinformatie leerden we meer over het effect, de afhankelijke variabele en de populatie dan dat we hadden geleerd van een gebruikelijke literatuurstudie voor een introductie sectie. Ook maakt de prior het mogelijk om kritischer op de data te reflecteren. In algemene zin maakt dit onderzoek ook duidelijk dat het includeren van priorinformatie uit de literatuur niet per se een makkelijke uitweg is voor het probleem van kleine steekproeven. Een onderdeel van het probleem is ook een vicieuze cirkel: data zijn lastig te verzamelen voor de speciale groep, maar om diezelfde reden is er ook weinig informatie beschikbaar in de literatuur. Deze cirkel zou doorbroken kunnen worden door meer data te delen en studies te publiceren ongeacht significantie. Daarnaast kan voor eenvoudig te beoordelen parameters de hulp ingeschakeld worden van experts: hun expertise en huidige kennis kan omgezet worden in priorverdelingen. In ieder geval biedt Bayesiaanse analyse met informatieve priors een unieke kans om grote vragen over kleine populaties te evalueren.

* Wenneke van de Schoot-Hubeek is gedragspsychologe in het speciaal onderwijs voor Horizon Jeugdzorg en Onderwijs en lid van het NIP-Crisis Interventie Netwerk Schoolpsychologen. Reinout Wiers is hoogleraar ontwikkelingspsychopathologie aan de Universiteit van Amsterdam met als onderzoeksgebied cognitieve processen betrokken bij verslavingsgedrag.

LITERATUUR

Zondervan-Zwijenburg, M., Peeters, M., Depaoli, S., & Van de Schoot, R. (2014). *Pushing the limits: Sample size requirements with unbalanced subgroups in latent growth models*. Manuscript submitted for publication.

MARIËLLE ZONDERVAN-ZWIJENBURG is promovendus aan de Universiteit Utrecht bij de afdeling Methoden en Statistiek voor Sociale Wetenschappen. Haar onderzoek richt zich op het gebruik van informatieve priors ten behoeve van het Consortium Individual Development (CID). Het CID is gefinancierd door het Zwaartekracht-programma van het ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap en het NWO (NWO Zwaartekracht 024.001.003). De beschreven masterthesis, begeleid door Rens van de Schoot en Margot Peeters, werd bekroond met de Peter G. Swanbornprijs voor hoogwaardig empirisch-theoretisch onderzoek. E-mail: <M.A.J.Zwijenburg@uu.nl>