

16. La comorbidità psichiatrica nei soggetti con disturbi correlati all'uso di cannabis

Sciarini Paola ^{1,2}, Carrà Giuseppe ^{1,3}, Bartoli Francesco ⁴, Carretta Daniele ⁴, Lax Annamaria ⁴, Clerici Massimo ^{1,4}

¹ Dipartimento di Salute Mentale, A.O. San Gerardo, Monza

² Dipartimento di Scienze Sanitarie Applicate e Psicocomportamentali, Sezione di Statistica Medica, Università di Pavia

³ Department of Mental Health Sciences, University College Medical School, London

⁴ Dipartimento di Neuroscienze e Tecnologie Biomediche, Università di Milano Bicocca

Epidemiologia

La cannabis è tra le sostanze d'abuso maggiormente utilizzate sia a livello mondiale (UNODC, 2009), che a livello europeo (EMCDDA, 2006). È caratteristicamente utilizzata dai giovani (Hibell et al, 2007), per i quali l'età d'inizio appare sempre più precoce (EMCDDA, 2007).

Prevalenza dell'uso di cannabis

L'assunzione di cannabis induce la comparsa di effetti psicoattivi che generalmente includono anche sensazioni piacevoli: calma e rilassatezza, euforia, ma anche dispercezioni, distorsione temporale e l'intensificarsi delle emozioni. Tuttavia alcuni soggetti possono sperimentare reazioni ben più spiacevoli: depressione, paranoia, depersonalizzazione, derealizzazione, ansia o attacchi di panico, sensazione di perdita del controllo e paura di morire, che, se spesso transitorie, nei consumatori abituali possono persistere e ricorrere nel tempo (D'Souza et al, 2009; Thomas, 1993). Può indurre, inoltre, pur in soggetti sani, sintomi psicotici positivi e negativi, nonché deficit cognitivi, analoghi a quelli della schizofrenia, in genere temporanei ma che in individui vulnerabili possono comportare successive, severe manifestazioni psichiche correlate alle sostanze (Sewell et al, 2009).

Effetti psicoattivi della cannabis

Nonostante lo sviluppo di disturbi mentali gravi interessa una minoranza dei consumatori di cannabis, studiarne l'associazione con la salute mentale assume importanza ed interesse, poiché tali disturbi sono associati ad un considerevole distress per chi ne è affetto, per i familiari ed i caregivers, ed è di notevole impatto dal punto di vista dei costi sanitari (Moore et al, 2007).

Cannabis e disturbi mentali

Chiarire i meccanismi intercorrenti tra l'uso di cannabis e l'insorgenza ed il decorso di disturbi psichiatrici potrebbe dunque avere implicazioni nell'ambito delle politiche sanitarie, orientando l'attuazione di campagne educative e l'implementazione di strategie preventive (Arseneault et al, 2002).

Le evidenze maggiori sull'associazione tra cannabis e salute mentale riguar-



dano i disturbi psicotici (Barrigón et al, 2010; McGrath et al, 2010; Minozzi et al, 2010), mentre la letteratura sulla comorbidità con disturbi depressivi e d'ansia è relativamente meno ampia (Crippa et al, 2009; Degenhardt et al, 2003; Di Forti et al, 2007; Moore et al, 2007).

Disturbi psicotici

Studi di prevalenza

L'uso di cannabis è frequente tra i soggetti affetti da disturbi psicotici. La prevalenza media a 12 mesi dell'uso e dell'abuso di cannabis tra pazienti affetti da disturbo psicotico è risultata pari rispettivamente al 29% ed al 19% (Green et al, 2005), ben più elevata del 4% riscontrato nella popolazione generale (Compton et al, 2004).

Depressione

Studi di prevalenza

Sebbene la letteratura riguardo la prevalenza della comorbidità tra uso di cannabis e depressione in campioni clinici sia limitata e studi condotti su convenience sample ambulatoriali abbiano riportato risultati contrastanti e difficilmente generalizzabili, i più affidabili studi di popolazione sono concordi nel rilevare un aumentato rischio di depressione nei consumatori di elevate quantità di cannabis o in chi ne è dipendente (Degenhardt et al, 2003). Nella National Comorbidity Survey il 9,5% dei soggetti che hanno avuto almeno un episodio depressivo maggiore soddisfa anche i criteri della dipendenza da cannabis (Chen et al, 2002). Un'altra survey statunitense ha riscontrato che, tra i soggetti con dipendenza e abuso di cannabis, la prevalenza di un episodio depressivo è stata pari rispettivamente al 29% ed al 14%, con un rischio oltre 6 volte maggiore di presentare un episodio depressivo (Grant, 1995).

Disturbi d'ansia

Studi di prevalenza

Nell'Australian National Survey of Mental Health and Well-Being la prevalenza di un disturbo d'ansia nei soggetti dipendenti da cannabis è pari al 17% (Degenhardt et al, 2001). Analoghe le evidenze dalla National Comorbidity Survey, che ha rilevato prevalenze variabili a seconda dello specifico disturbo e comprese tra 7% e 29% (Agosti et al, 2002).

Uso di cannabis e disturbi mentali: ancora una volta "l'uovo e la gallina"?

Disturbi psicotici

Studi longitudinali

Le evidenze derivanti da studi epidemiologici longitudinali, che permettono una valutazione della relazione temporale tra i due fenomeni, supportano l'ipotesi che l'uso di cannabis aumenti il rischio di sviluppare un successivo disturbo psicotico (Di Forti et al, 2007; McLaren et al, 2010).

Un qualsiasi uso di cannabis è risultato associato ad un aumento del rischio di psicosi pari al 40%, ma che raggiunge il 50-200% tra i più forti consumatori, a sostegno di un effetto dose-risposta (Moore et al, 2007).

Sembrano esposti ad un rischio maggiore coloro che hanno iniziato ad utilizzare cannabis più precocemente (Di Forti et al, 2007) e che hanno protratto l'uso più a lungo (McGrath et al, 2010), anticipando l'esordio del disturbo psicotico (Veen et al, 2004), con una relazione dose-risposta (Barrigón et al, 2009).

Età di esordio e durata dell'uso di cannabis

Sebbene alcuni studi non riscontrino modificazioni morfologiche cerebrali correlate all'uso di cannabis (Delisi et al, 2006), altri suggeriscono che il suo uso prolungato e ad alte dosi possa indurre cambiamenti strutturali cerebrali (Matochik et al, 2005; Welch et al, 2010; Yucel et al, 2008) probabilmente correlati all'età precoce di utilizzo (Arnone et al, 2008; Wilson et al, 2000).

Effetti sulla morfologia cerebrale

L'esposizione cumulativa a fattori ambientali potrebbe aumentare il rischio di sviluppare un disturbo psicotico in modo additivo. Il concetto di sensibilizzazione comportamentale potrebbe quindi fornire una spiegazione plausibile dell'associazione tra uso di cannabis e psicosi (Collip et al, 2008; Cougnard et al, 2007; Dominguez et al, 2009).

Sensibilizzazione comportamentale

L'uso di cannabis potrebbe dunque spiegare dall'8% al 14% dei casi di schizofrenia (Henquet et al, 2005; Moore et al, 2007). Tuttavia, nonostante l'aumentato consumo di cannabis nella popolazione, non si è osservato un analogo aumento dell'incidenza dei disturbi psicotici (Hall et al, 2004; Macleod et al, 2006; Rey & Tennant, 2002). Gli effetti della cannabis potrebbero quindi manifestarsi con la diminuzione dell'età di esordio del disturbo psicotico (Caspary et al, 2005; Veen et al, 2004).

Uso di cannabis e incidenza dei disturbi psicotici

La letteratura attualmente disponibile non fornisce le basi per definire come causale la relazione tra uso di cannabis e psicosi, ma concorda nel considerare la cannabis un fattore interagente con fattori genetici ed ambientali in individui vulnerabili (Minozzi et al, 2010).

Cannabis come fattore di rischio

Depressione

L'uso di cannabis entro i 17 anni è risultato associato ad un modesto aumento del rischio di sviluppare un episodio depressivo e che tuttavia si mantiene significativo anche tenendo in considerazione la presenza di altri disturbi mentali, ad eccezione dei disturbi della condotta in infanzia (de Graaf et al, 2010). Altri studi longitudinali non concordano però con tali evidenze (Harder et al, 2008; Pedersen, 2008).

Studi longitudinali

Le evidenze riguardo ad un aumentato rischio di depressione tra i consumatori di cannabis non sono robuste quanto quelle riguardanti i disturbi psicotici (Moore et al, 2007), rendendo la natura della relazione tra i due disturbi poco chiara (Degenhardt et al, 2003).

Relazione tra cannabis e depressione

Disturbi d'ansia

Se è assodato che l'uso di cannabis induca sintomi d'ansia, non è altrettanto chiaro se possa essere anche associato al successivo sviluppo di un disturbo d'ansia persistente (Crippa et al, 2009). Ad oggi le evidenze sulla relazione tra i due disturbi non sono sufficienti; tuttavia la cannabis non sembra essere

Cannabis come fattore di rischio



un fattore necessario o sufficiente ad indurre un disturbo d'ansia, ma un fattore di rischio che agisce insieme ad altri che ne influenzano la vulnerabilità (Crippa et al, 2009).

Limiti degli studi epidemiologici

Relazione temporale

I risultati di studi osservazionali, sebbene spesso concordanti, non sono sufficienti a stabilire una relazione causale tra cannabis e disturbi mentali. A tale scopo è opportuno condurre studi longitudinali, che studino la relazione temporale tra esposizione ed esito permettendo di escludere l'esistenza di una causalità inversa (Moore et al, 2007).

Fattori confondenti

È importante inoltre prendere in considerazione l'influenza di fattori di confondimento, poiché uso di cannabis e disturbi mentali condividono l'associazione con numerose variabili sociodemografiche e familiari. La cannabis potrebbe quindi essere solo il marker di un altro fattore di rischio che interviene più precocemente e con un ruolo causale nello sviluppo del disturbo mentale (McLaren et al, 2010). Per chiarire la relazione tra esposizione ed esito, vari studi, sebbene con risultati non conclusivi, hanno considerato il ruolo di possibili confondenti, quali la presenza di un disturbo psicotico precedente l'uso di cannabis, le caratteristiche di educazione, personalità, e gruppo di pari, nonché l'uso di altre sostanze (Fergusson et al, 2006).

Misurazione dell'esito

Per poter confrontare i risultati di studi diversi è fondamentale che l'esito sia valutato in modo omogeneo (Degenhardt et al, 2003) utilizzando criteri precisi (McLaren et al, 2010), che permettano di distinguere un disturbo primario dagli effetti dell'intossicazione acuta (Moore et al, 2007), spesso simili dal punto di vista psicopatologico, ma transitori (APA, 2000).

Misurazione dell'esposizione

Allo stesso modo è importante misurare con precisione l'esposizione. Tuttavia è difficile effettuare misurazioni precise in termini sia di quantità, che di frequenza (Moore et al, 2007), permettendo l'identificazione di un uso problematico o di alte dosi della sostanza, che più spesso si associano al disturbo mentale (Degenhardt et al, 2003).

Effetti della cannabis sul decorso dei disturbi psicotici

Outcome clinici e psicosociali

Gli studi sono concordi nell'individuare un aumento dei tassi di ricadute e riospedalizzazioni ed una diminuzione dell'aderenza al trattamento (Zammit et al, 2008). Risultati discrepanti si sono ottenuti per altre misure di esito: se da un lato si rilevano una riduzione della qualità della vita e della produttività (Pencer et al, 2005), una sintomatologia più grave (Foti et al, 2010) ed un decorso più rapidamente progressivo della malattia (Grech et al, 2005), dall'altro si osservano anche esiti positivi, quali ricoveri più brevi (Grace et al, 2000) e minori deficit (Stirling et al, 2005).

Limiti

Nonostante sembri intuitivo l'effetto negativo della cannabis sul decorso dei disturbi psicotici, non ci sono evidenze forti ed univoche a riguardo. In parte ciò può essere riconducibile a limiti metodologici degli studi, esitando in una sottostima dell'associazione tra il fattore di esposizione e l'esito (Zammit et

al, 2008).

Trattamento della comorbidità tra uso di cannabis e disturbi psicotici

Poche sono le evidenze disponibili sui trattamenti dei disturbi mentali in comorbidità con l'uso di cannabis ed i principali studi riguardano soggetti affetti da malattia mentale grave (Copeland & Swift, 2009). Alcuni trattamenti farmacologici sembrano efficaci nel ridurre il craving ed il consumo di cannabis, ma le evidenze non sono supportate da studi metodologicamente robusti (Copeland & Swift, 2009; Hjorthøj et al, 2009). Gli interventi psicosociali sono invece risultati inefficaci nel ridurre l'uso di cannabis (Cleary et al, 2008), ma efficaci sull'uso combinato di cannabis ed altre sostanze (Hjorthøj et al, 2009).

Evidenze

In assenza di robuste evidenze dalla letteratura (Rathbone et al, 2009), le raccomandazioni dei clinici comprendono l'erogazione di trattamenti integrati condivisi e l'invio a servizi specifici per la doppia diagnosi, le cui componenti principali sono interventi educativi e psicosociali (Carey et al, 2000).

Raccomandazioni
cliniche

Conclusioni

Sebbene la cannabis sia nella maggior parte dei casi solo "provata", il numero di coloro che la utilizzano regolarmente e quotidianamente è elevato se confrontata con altre sostanze illecite (EMCDDA, 2006). Nonostante la letteratura non possa ancora spiegare completamente la relazione tra cannabis e salute mentale, essa sembra essere un potenziale fattore di rischio per la salute mentale, in particolare in soggetti vulnerabili (Minozzi et al, 2010). Le evidenze attualmente disponibili dovrebbero quindi guidare verso l'attuazione di politiche sanitarie volte ad evitarne l'uso o quanto meno a ritardare l'esordio dell'uso di cannabis (Arseneault et al, 2004).



Bibliografia

- Agosti V., Nunes E., Levin F. Rates of psychiatric comorbidity among U.S. residents with lifetime cannabis dependence. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2002; 28:643–52.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed., text revision (DSM-IV-TR). Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
- Arnone D., Barrick T.R., Chengappa S., Mackay C.E., Clark C.A., Abou-Saleh M.T. Corpus callosum damage in heavy marijuana use: preliminary evidence from diffusion tensor tractography and tract-based spatial statistics. *Neuroimage* 2008; 41:1067–74.
- Arseneault L., Cannon M., Poulton R., Murray R., Caspi A., Moffitt T.E. Cannabis use in adolescence and risk of adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 2002; 325: 1212–13.
- Arseneault L., Cannon M., Witton J., Murray R.M. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry* 2004; 184:110-7.
- Barrigón M.L., Gurpegui M., Ruiz-Veguilla M., Diaz F.J., Anguita M., Sarramea F., Cervilla J. Temporal relationship of first-episode non-affective psychosis with cannabis use: A clinical verification of an epidemiological hypothesis. *J Psychiatr Res* 2010; 44:413–20.
- Carey K., Purnine D., Maisto S., Simons J.S. Treating substance abuse in the context of severe and persistent mental illness clinician. *J Subst Abuse Treat* 2000; 19:189–98.
- Caspi A., Moffitt T., Cannon M., McClay J., Murray R., Harrington H., Taylor A., Arseneault L., Williams B., Braithwaite A., Poulton R., Craig I.W. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-o-methyltransferase gene: Longitudinal evidence of a gene-environment interaction. *Biol Psychiatry* 2005; 57:1117–27.
- Chen C.Y., Wagner F., Anthony J. Marijuana use and the risk of major depressive episode: epidemiological evidence from the United States National Comorbidity Survey. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2002; 37:199–206.
- Cleary M., Hunt G., Matheson S., Siegfried N., Walter G. Psychosocial interventions for people with both severe mental illness and substance misuse. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 23:CD001088.
- Collip D., Myin-Germeys I., van Os J. Does the concept of “sensitization” provide a plausible mechanism for the putative link between the environment and schizophrenia? *Schizophr Bull* 2008; 34:220–25.
- Compton W.M., Grant B.F., Colliver J.D., Glantz M.D., Stinson F.S. Prevalence of marijuana use disorders in the United States: 1991–1992 and 2001–2002. *JAMA* 2004; 291:2114–21.
- Copeland J. & Swift W. Cannabis use disorder: Epidemiology and management. *Int Rev Psychiatry* 2009; 21:96–103.
- Cougnard A., Marcelis M., Myin-Germeys I., De Graaf R., Vollebergh W., Krabbendam L., Lieb R., Wittchen H.U., Henquet C., Spauwen J., van Os J. Does normal developmental expression of psychosis combine with environmental risk to cause persistence of psychosis? A psychosis proneness-persistence model. *Psychol Med* 2007; 37:513–27.
- Crippa J.A., Zuardi A.W., Martín-Santos R., Bhattacharyya S., Atakan Z., McGuire P., Fusar-Poli P. Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence. *Hum Psychopharmacol* 2009; 24:515-23.
- Degenhardt L., Hall W., Lynskey M. The relationship between cannabis use, depression and anxiety among Australian adults: findings from the National Survey of Mental Health and Well-Being. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2001; 36:219–27.
- Degenhardt L., Hall W., Lynskey M. Exploring the association between cannabis use and depression. *Addiction* 2003; 98:1493-504.
- de Graaf R., Radovanovic M., van Laar M., Fairman B., Degenhardt L., Aguilar-Gaxiola S., Bruffaerts R., de Girolamo G., Fayyad J., Gureje O., Haro J.M., Huang Y., Kostychenko S., Lèpine J.P., Matschinger H., Medina Mora M.E., Neumark Y., Ormel J., Posada-Villa J., Stein D.J., Tachimori H., Wells J.E., Anthony J.C. Early Cannabis Use and Estimated Risk of Later Onset of Depression Spells: Epidemiologic Evidence From the Population-based World Health Organization World Mental Health Survey Initiative. *Am J Epidemiol* 2010; 172:149–59.
- Delisi L.E., Bertisch H.C., Szulc K.U., Majcher M., Brown K., Bappal A., Ardekani B.A. A preliminary DTI study showing no brain structural change associated with adolescent cannabis use. *Harm Reduct J* 2006; 3: 17.
- Di Forti M., Morrison P.D., Butt A., Murray R.M. Cannabis use and psychiatric and cognitive disorders: the chicken or the egg? *Curr Opin Psychiatry* 2007; 20:228–34.

- Dominguez M.D., Wichers M., Lieb R., Wittchen H.U., van Os J. Evidence that onset of clinical psychosis is an outcome of progressively more persistent subclinical psychotic experiences: an 8-year cohort study. *Schizophr Bull* 2009; [Epub ahead of print].
- D'Souza D.C., Sewell R.A., Ranganathan M. Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 259:413–31.
- EMCDDA. Annual report on the state of the drugs problem in Europe 2006. Lisbon: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2006.
- EMCDDA . Drug use and related problems among very young people (under 15 years old). Lisbon: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2007.
- Fergusson D.M., Poulton R., Smith P.F., Boden J.M. Cannabis and psychosis. *BMJ* 2006; 332:172–6.
- Foti D.J., Kotov R., Guey L.T., Bromet E.J. Cannabis use and the course of schizophrenia: 10-year follow-up after first hospitalization. *Am J Psychiatry* 2010; 167:987-93.
- Grech A., van Os J., Jones P.B., Lewis S.W., Murray R.M. Cannabis use and outcome of recent onset psychosis. *Eur Psychiatry* 2005; 20:349–53.
- Green B., Young R., Kavanagh D. Cannabis use and misuse prevalence among people with psychosis. *Br J Psychiatry* 2005; 187:306–13.
- Grace R.F., Shenfield G., Tennant C. Cannabis and psychosis in acute psychiatric admissions. *Drug Alcohol Rev* 2000; 19:287–90.
- Grant B.F. Comorbidity between DSM-IV drug use disorders and major depression: results of a national survey of adults. *J Subst Abuse* 1995; 7:481–97.
- Hall W., Degenhardt L., Teesson M. Cannabis use and psychotic disorders: an update. *Drug Alcohol Rev* 2004; 23:433–43.
- Harder V.S., Stuart E.A., Anthony J.C. Adolescent cannabis problems and young adult depression: male-female stratified propensity score analyses. *Am J Epidemiol* 2008; 168:592-601.
- Henquet C., Murray R., Linszen D., van Os J. The environment and schizophrenia: The role of cannabis use. *Schizophr Bull* 2005; 31:608–12.
- Hibell B., Guttormsson U., Ahlström S., Balakireva O., Bjarnason T., Kokkevi A., Kraus L. The 2007 ESPAD Report. Substance Use Among Students in 35 European Countries. Stockholm: The Swedish National Institute of Public Health and the European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2009.
- Hjorthøj C., Fohlmann A., Nordentoft M. Treatment of cannabis use disorders in people with schizophrenia spectrum disorders — A systematic review. *Addict Behav* 2009; 34:520–5.
- Macleod J., Smith G., Hickman M. Does cannabis cause schizophrenia? *Lancet* 2006; 367: 1055.
- Matochik J.A., Eldreth D.A., Cadet J.L., Bolla K.I. Altered brain tissue composition in heavy marijuana users. *Drug Alcohol Depend* 2005; 77:23–30.
- McGrath J., Welham J., Scott J., Varghese D., Degenhardt L., Hayatbakhsh M.R., Alati R., Williams G.M., Bor W., Najman J.M. Association between cannabis use and psychosis-related outcomes using sibling pair analysis in a cohort of young adults. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67:440-7.
- McLaren J.A., Silins E., Hutchinson D., Mattick R.P., Hall W. Assessing evidence for a causal link between cannabis and psychosis: A review of cohort studies. *Int J Drug Policy* 2010; 21:10–9.
- Minozzi S., Davoli M., Bargagli A.M., Amato L., Vecchi S., Perucci C.A. An overview of systematic reviews on cannabis and psychosis: Discussing apparently conflicting results. *Drug Alcohol Rev* 2010; 29:304–17.
- Moore T.H.M., Zammit S., Lingford-Hughes A., Barnes T.R.E., Jones P.B., Burke M., Lewis G. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007; 370:319–28.
- Pedersen W. Does cannabis use lead to depression and suicidal behaviours? A population-based longitudinal study. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 118:395–403.
- Pencer A., Addington J., Addington D. Outcome of a first episode of psychosis in adolescence: a 2-year follow-up. *Psychiatry Res* 2005; 133:35–43.
- Rathbone J., Variend H., Mehta H. Cannabis and schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16:CD004837.
- Rey J. & Tennant C. Cannabis and mental health. *BMJ* 2002; 325:1183–4.
- Sewell R.A., Ranganathan M., D'Souza D.C. Cannabinoids and psychosis. *Int Rev Psychiatry* 2009; 21:152-62.
- Stirling J., Lewis S., Hopkins R., White C. Cannabis use prior to first onset psychosis predicts spared neurocognition at 10-year follow-up. *Schizophr Res* 2005; 75:135–7.
- Thomas H. Psychiatric symptoms in cannabis users. *Br J Psychiatry* 1993; 163:141–9.



- UNODC. World Drug Report 2009. Vienna: United Nations Office on Drugs and Crime 2009.
- Veen N.D., Selten J.P., van der Tweel I., Feller W., Hoek H.W., Kahn R.S. Cannabis use and age at onset of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161:501–6.
- Welch K.A., McIntosh A.M., Job D.E., Whalley H.C., Moorhead T.W., Hall J., Owens D.G., Lawrie S.M., Johnstone E.C. The impact of substance use on brain structure in people at high risk of developing schizophrenia. *Schizophr Bull* 2010; [Epub ahead of print].
- Wilson W., Mathew R., Turkington T., Hawk T., Coleman R.E., Provenzale J. Brain morphological changes and early marijuana use: a magnetic resonance and positron emission tomography study. *J Addict Dis* 2000; 19:1–22.
- Yucel M., Solowij N., Respondek C., Whittle S., Fornito A., Pantelis C., Lubman D.I. Regional brain abnormalities associated with long-term heavy cannabis use. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65:694–701.
- Zammit S., Moore T.H., Lingford-Hughes A., Barnes T.R., Jones P.B., Burke M., Lewis G. Effects of cannabis use on outcomes of psychotic disorders: systematic review. *Br J Psychiatry* 2008; 193:357-63.