

# Differenze nel profilo sintomatologico in pazienti depressi consumatori e non consumatori di *cannabis*

## *Differences in symptomatological profiles of depression in cannabis users and non-users*

E. CAROTI  
D. MARCONI

G. BERSANI  
Dipartimento di Scienze Psichiatriche  
e Medicina Psicologica, Università  
di Roma "La Sapienza"

### Key words

*Cannabis • Marijuana • Depression •  
Depressive symptoms*

Correspondence: Dr. G. Bersani, III  
Clinica Psichiatrica, Università "La  
Sapienza", viale dell'Università 30,  
00185 Roma, Italy  
Tel. +39 06 49914591  
Fax +39 06 4454765  
giuseppe.bersani@uniroma1.it

### Summary

#### Objectives

*There is increasing evidence that regular cannabis use and depression occur together more often than it might be expected by chance, whereas there does not appear to be an association between depressive disorders and infrequent cannabis use.*

*Several studies have been performed to evaluate possible explanations for this high rate of comorbidity.*

*Cross-sectional studies and longitudinal studies have provided mixed evidence. Cross-sectional studies have suggested that the relationship can be explained by common risk factors. Most of the longitudinal studies have found that regular early-onset cannabis use is associated with an increased risk of later depression, while they have failed to find a significant association between depression and later cannabis use.*

*Aims of this study were to explore the temporal relationship between the beginning of cannabis use and the onset of depressive disorders and to assess the impact of substance consumption on clinical manifestations.*

#### Methods

*Medical reports of depressed inpatients and outpatients were reviewed and 51 patients were selected (23 with Major Depressive Disorder, 15 with Dysthymic Disorder and 13 with Depressive Disorder NOS), 37 males and 14 females, mean age 27.8 yrs, who reported a frequent or daily use of cannabis. Patients using other substances were excluded. In this sample of patients an attempt was made to establish which disorder preceded the other in onset. Then symptoms reported by patients at the first visit were compared to symptoms from another sample of 51 non-user patients matched by age, sex and diagnosis. Pearson's test was performed for statistical analysis. Values of  $p < 0.05$  were considered statistically significant.*

#### Results

*In 48 patients (94.1%) the beginning of cannabis use preceded the onset of depression, in 2 patients the use of cannabis and onset of the disorder had begun simultaneously, and in one case, depression occurred earlier than cannabis use. The mean interval between onset of cannabis abuse and first depressive episode was 4.9 years. There were statistically significant differences in some symptoms reported by the two samples. The following five symptoms were more frequently reported by cannabis users than non-users: anhedonia ( $p < 0.05$ ), apathy ( $p < 0.05$ ), social withdrawal ( $p < 0.001$ ), subjective sensation of cognitive impairment ( $p < 0.001$ ), ideas of reference ( $p < 0.05$ ) (Table I).*

#### Conclusions

*It seems unlikely that most of the patients used cannabis to relieve their affective distress. This finding is in agreement with longitudinal studies, which did not support the self-medication hypothesis. It is possible that common factors predisposed both to cannabis use and depressive disorder. However, the onset of depressive symptoms following cannabis use and their clinical profile in consumers is suggestive of a potential role of cannabis in inducing the onset of the disorder or in influencing its clinical expression. As the present study has some limitations, these results need to be confirmed by further research.*

## Introduzione

La *cannabis* è la sostanza illecita più ampiamente usata nel mondo e a causa di quest'alta prevalenza è oggetto d'indagine la sua relazione con alcuni disturbi mentali. Negli ultimi anni, l'interesse dei ricercatori si è focalizzato sulla relazione tra l'uso di *cannabis* e i disturbi dell'affettività, che aveva ricevuto scarsa attenzione in passato.

Indagini su campioni rappresentativi della popolazione generale hanno trovato che i tassi di depressione sono elevati in coloro che usano la *cannabis* frequentemente o che ne sono dipendenti, mentre non sembra esserci un aumentato rischio di depressione associato ad un uso infrequente di *cannabis*<sup>1-4</sup>. L'estensione di tale comorbidità eccede i livelli che si attenderebbero da un'associazione casuale<sup>5</sup>.

Le ipotesi avanzate per spiegare questa associazione sono state: 1) la *cannabis* può essere una causa che contribuisce alla depressione; 2) la depressione può essere una causa che contribuisce all'uso di *cannabis* (modello della "self-medication"); 3) non c'è una relazione diretta tra i due e l'associazione è spiegata da condivisi fattori che aumentano il rischio di entrambi. Sono stati così condotti diversi studi volti a verificare quale modello interpretativo fosse più appropriato per spiegare la ragione di questa associazione. Gli studi trasversali e longitudinali hanno fornito un'evidenza mista. Gli studi trasversali hanno suggerito che la relazione può essere spiegata da condivisi fattori di rischio, dal momento che in molti studi, dopo controllo statistico per fattori di confondimento, la relazione scompariva<sup>6,7</sup>. La maggior parte degli studi longitudinali ha trovato che l'inizio precoce di un frequente uso di *cannabis* è predittivo di una successiva depressione, e quelli che hanno controllato per variabili di confondimento hanno trovato che tale relazione, pur riducendosi dopo controllo statistico, persisteva. Viceversa, non è stato riscontrato un aumentato rischio di un successivo uso di *cannabis* in individui depressi<sup>8-11</sup>.

Ad oggi quindi sembra che il modello della *self-medication* non abbia trovato supporto nelle evidenze degli studi condotti, ma ancora persistono dubbi sull'eventuale ruolo della *cannabis* nel determinare l'insorgenza di depressione.

A dispetto di tali incertezze negli studi su campioni di popolazione, altri tipi di indagini sembrano supportare l'ipotesi che la relazione tra il consumo di *cannabis* e la depressione esista e sia di tipo neurobiologico. Alcuni studi hanno trovato una relazione tra il consumo cronico di *cannabis* e modificazioni cerebrali tipiche della depressione. Ad esempio, il neuropeptide Y è stato associato con l'umore e l'ansia e aumenti significativi dell'espressione dell'mRNA Y1 sono stati trovati in individui con una storia corrente di uso di marijuana<sup>12</sup>. Alcuni autori hanno

evidenziato che la depressione è associata a ipofrontalità e anche a una riduzione del volume e dell'attività dell'ippocampo<sup>13,14</sup>; allo stesso modo, l'uso cronico di *cannabis* è associato alla riduzione del flusso ematico cerebrale e dell'attività neuronale in regioni corticali frontali associate alla depressione e alle funzioni cognitive<sup>15</sup>. Esistono, infine, modelli animali (ratti) che hanno supportato l'ipotesi che la somministrazione cronica di  $\Delta 9$  THC determina una riduzione del metabolismo della dopamina nella corteccia prefrontale<sup>16</sup>.

C'è un altro dato suggestivo di un possibile ruolo della *cannabis* nella depressione. È plausibile, nei soggetti che fanno un uso cronico di cannabinoidi esogeni, una modificazione nell'attività del sistema endocannabinoide. Dati convergenti da studi farmacologici, neurobiologici e genetici supportano l'idea che tale sistema possa giocare un ruolo nell'eziologia della depressione melanconica<sup>17</sup>. In particolare, studi su topi hanno evidenziato che la depressione sarebbe correlata ad una carenza endocannabinoide, dato coerente con la *down-regulation* dei recettori che si può verificare in consumatori cronici di *cannabis*<sup>18</sup>.

Dal momento che in letteratura sono stati poco indagati i campioni clinici, in questo studio si è cercato di ricostruire, in via retrospettiva, la relazione temporale tra consumo di *cannabis* e insorgenza di depressione in un campione di pazienti con diagnosi di disturbo dello spettro depressivo che dichiaravano un consumo attuale o precedente di *cannabis*. Questo per fare congetture sul possibile ruolo di tale consumo in questi pazienti.

È stato inoltre ipotizzato che, a prescindere dall'eventuale ruolo della *cannabis* nel determinare l'insorgenza del disturbo, il consumo di tale sostanza potrebbe in ogni caso condizionarne l'espressione clinica, dal momento che è nota la presenza dei recettori CB1 per i cannabinoidi in aree cerebrali come l'ippocampo, il sistema mesolimbico e l'ipotalamo, ampiamente coinvolte nella depressione. Pertanto è stata confrontata la sintomatologia riferita dal campione di pazienti consumatori con quella di pazienti che dichiaravano di non aver mai assunto *cannabis*, per indagare la presenza di eventuali differenze e studiarne il possibile significato.

## Materiali e Metodi

### SOGGETTI

Il campione in studio è stato reclutato presso l'ambulatorio e il reparto del Servizio di Medicina Psicosomatica e Psicofarmacologia Clinica del Dipartimento di Scienze Psichiatriche e Medicina Psicologica dell'Università "La Sapienza" di Roma. Sono state esa-

minate le cartelle cliniche di pazienti afferiti al reparto e all'ambulatorio nel periodo 1995-2005. Sono stati utilizzati i seguenti criteri di inclusione: 1) età compresa tra i 18 e i 47 anni; 2) diagnosi di disturbo dello spettro depressivo in asse I, secondo i criteri diagnostici del DSM-IV; 3) anamnesi positiva per consumo o dipendenza da *cannabis*.

I criteri di esclusione dal campione sono stati: 1) una possibile origine dei sintomi psichiatrici da intossicazione acuta o astinenza da droghe o alcol o da malattia medica acuta; 2) una diagnosi di ritardo mentale; 3) anamnesi positiva per consumo di altre sostanze d'abuso, in quanto considerato come un possibile fattore di confondimento; 4) un consumo di *cannabis* occasionale o sporadico, non ritenendo probabile, sulla base di studi che hanno attribuito al dosaggio un ruolo significativo, che l'assunzione della sostanza a tale frequenza potesse aver inciso sull'insorgenza o il decorso del disturbo.

Il campione è stato costituito pertanto unicamente da soggetti che utilizzavano la sostanza frequentemente (da 3-4 volte a settimana a 3 volte al mese) o quotidianamente (una o più volte al giorno).

L'assunzione di sostanze psicoattive è stata valutata mediante uno studio retrospettivo dei dati dell'intervista clinica anamnestiche effettuata dal personale medico al paziente riguardante l'uso e/o abuso di *cannabis* e di altre sostanze psicotrope. Particolare attenzione è stata prestata al periodo di inizio dell'assunzione della sostanza e alla durata, alla modalità e alla frequenza di assunzione di *cannabis*.

Sono risultati eleggibili 51 pazienti, 37 maschi e 14 femmine, con un'età media di 27,8 anni. Di questi pazienti, 23 avevano una diagnosi di Disturbo Depressivo Maggiore, 15 di Disturbo Distimico e 13 di Disturbo Depressivo Non Altrimenti Specificato.

In questo gruppo di pazienti abbiamo analizzato la relazione temporale tra inizio dell'assunzione della sostanza ed esordio del disturbo.

L'età di inizio del disturbo è stata definita come l'età alla quale i pazienti avevano confermato un numero sufficiente di criteri per una diagnosi del DSM-IV. Il consumo di *cannabis* è stato definito come antecedente se il suo inizio aveva preceduto l'esordio del disturbo di almeno un anno.

La valutazione delle caratteristiche cliniche è stata anch'essa effettuata con un'analisi dei dati delle cartelle cliniche e si è basata sulla sintomatologia soggettivamente riferita dai pazienti alla prima visita. I sintomi descritti nelle cartelle sono stati da noi suddivisi in 19 categorie: umore depresso; anedonia; apatia; insonnia; alterazioni dell'appetito; astenia e faticabilità; ideazione suicidaria; tentativi di suicidio; abulia; idee congrue all'umore (di colpa, inadeguatezza); idee incongrue all'umore (di riferimento); disforia e irritabilità; aggressività; sensazione soggettiva di un deficit cognitivo; ritiro sociale; ansia; crisi di

pianto; difficoltà a prendere decisioni e insicurezza; insoddisfazione.

Per valutare un eventuale effetto della *cannabis* su tale sintomatologia, questa è stata confrontata con quella di un campione di pazienti con diagnosi di disturbo dello spettro depressivo non consumatori di *cannabis* né di altre sostanze d'abuso. Il campione di pazienti non consumatori, di pari numerosità rispetto al primo, è stato opportunamente selezionato dalle cartelle dell'ambulatorio e del reparto affinché fosse abbinato al primo per età, sesso e diagnosi dei componenti, in modo tale che l'unica differenza saliente fosse il consumo di *cannabis*.

L'obiettivo del lavoro è indagare la presenza di differenze statisticamente significative nella frequenza dei sintomi tra questi due gruppi di pazienti.

### ANALISI STATISTICA

Per l'analisi statistica è stato utilizzato il programma SPSS. Per valutare la presenza di differenze statisticamente significative nella frequenza dei sintomi tra i due gruppi abbiamo utilizzato il test non parametrico per dati categorici del  $\chi^2$ , o – quando richiesto – il test esatto di Fisher. Sono stati considerati statisticamente significativi valori di  $p < 0,05$ .

### Risultati

Dall'analisi della ricostruzione anamnestiche dei 51 soggetti costituenti il campione dei pazienti affettivi e consumatori è emerso che in 48 soggetti (94,1%) l'inizio del consumo di *cannabis* aveva preceduto l'esordio del disturbo, in 2 soggetti i due eventi (inizio del consumo di *cannabis* e insorgenza del disturbo) erano stati contemporanei e in 1 il consumo di *cannabis* aveva seguito l'esordio del disturbo. Il periodo di tempo intercorso tra l'inizio del consumo e l'insorgenza del disturbo era in media 4,9 anni.

Le caratteristiche cliniche dei pazienti consumatori sono state confrontate con quelle dei non consumatori. Sono state trovate differenze statisticamente significative in cinque categorie sintomatologiche che risultavano più frequentemente riportate dal gruppo dei consumatori di *cannabis*. Tali sintomi sono stati: l'anedonia ( $p < 0,05$ ), la sensazione soggettiva di un deficit cognitivo ( $p < 0,01$ ), il ritiro sociale ( $p < 0,01$ ), l'apatia ( $p < 0,05$ ) e le idee di riferimento ( $p < 0,05$ ) (Tab. I).

### Discussione e Conclusioni

Nel complesso questo studio evidenzia che nella quasi totalità dei casi l'esordio del disturbo è stato successivo all'inizio del consumo di *cannabis* e che esistono differenze statisticamente significative in alcu-

**Tab. I.** Differenze statisticamente significative tra i sintomi più frequenti nei pazienti consumatori di *cannabis*. *Statistically significant differences in symptoms most frequently reported by cannabis users.*

Sintomi	Consumatori di <i>cannabis</i> n (%)	Non consumatori di <i>cannabis</i> n (%)	p value
Anedonia	19 (37,7)	9 (17,6)	< 0,05
Sensazione soggettiva di deficit cognitivo	29 (56,9)	9 (17,6)	< 0,01
Ritiro sociale	31 (60,8)	7 (13,7)	< 0,01
Apatia	29 (56,9)	16 (31,4)	< 0,05
Idee di riferimento	10 (19,6)	3 (5,9)	< 0,05

ne caratteristiche cliniche tra pazienti con e senza consumo.

Prima di esaminare le possibili implicazioni di questi risultati, si devono considerare alcune limitazioni metodologiche. Un primo limite del nostro studio, in quanto retrospettivo, è l'assenza di dati obiettivi sul quadro premorbo; pertanto non è noto se sintomi prodromici fossero presenti prima dell'inizio del consumo. Inoltre i dati sul consumo di *cannabis* e altre sostanze sono stati ricavati sulla base delle dichiarazioni del paziente: non erano stati effettuati esami tossicologici che confermassero che la *cannabis* fosse stata l'unica sostanza assunta.

Sono state avanzate ipotesi sul possibile significato dell'assunzione di *cannabis* in questi pazienti. Ci sono due ragioni per le quali sembra poco probabile che la *cannabis* sia stata utilizzata come tentativo di automedicazione. La prima ragione è che l'esordio del disturbo, almeno nella sua piena espressione clinica, è stato successivo all'inizio del consumo in tutto il campione di pazienti tranne uno. La seconda, è la modalità di assunzione della sostanza rispetto al disturbo stesso: la maggior parte dei pazienti riferiva di aver ridotto e in alcuni casi cessato del tutto l'assunzione di *cannabis* quando era comparso il disturbo depressivo. Se la *cannabis* avesse avuto la funzione di alleviare la sintomatologia, alla comparsa del disturbo il consumo della sostanza sarebbe dovuto rimanere tale o aumentare, almeno all'inizio. Pertanto, benché non si disponga di dati obiettivi che consentano di escludere l'esistenza di sintomi prodromici che abbiano spinto all'assunzione della sostanza, quanto osservato suggerisce che la *cannabis* non sia stata utilizzata dai pazienti a fini terapeutici.

Il tipo di relazione temporale osservata suggerisce così altre due possibilità. La prima possibilità è che i due eventi, uso di *cannabis* e depressione, siano indipendenti. In questo caso il loro verificarsi insieme potrebbe essere dovuto a fattori predisponenti ad entrambi presenti nello stesso individuo. Questi fattori comuni potrebbero essere fattori biologici, sociali o ambientali, fattori legati alla personalità,

ovvero una combinazione di questi. Tuttavia, se i due eventi fossero realmente indipendenti, viene da chiedersi perché la relazione temporale trovata nel nostro studio indica un uso di *cannabis* predittivo del disturbo depressivo, mentre non è ugualmente rappresentata la successione temporale inversa. Una spiegazione potrebbe essere che l'uso di sostanze compare più precocemente nella vita di un individuo della comparsa del primo episodio di un disturbo depressivo.

La seconda possibilità è che la *cannabis* abbia avuto il ruolo di fattore causale o promuovente l'insorgenza del disturbo. A questo proposito è interessante notare che alcuni pazienti attribuivano soggettivamente la comparsa del disturbo proprio all'assunzione di elevate quantità di hashish. Questi dati suggeriscono che è probabile che in questi pazienti la *cannabis* abbia agito da fattore promuovente, in grado di innescare il disturbo in soggetti particolarmente vulnerabili. Dall'analisi dei dati, la successione cronologica tra consumo di *cannabis* e disturbo depressivo in questi pazienti sembra suggestiva di un possibile ruolo della *cannabis* nel contribuire al disturbo. Tuttavia, la prevalenza del consumo di *cannabis* nella popolazione generale induce a pensare che la *cannabis* da sola non sia una causa sufficiente all'insorgenza del disturbo e che richieda altri fattori, come una vulnerabilità biologica.

Dal confronto della sintomatologia tra il gruppo dei consumatori e quello dei non consumatori, risultano differenze statisticamente significative per cinque categorie di sintomi: il ritiro sociale, la sensazione soggettiva di un deficit cognitivo, l'apatia, l'anedonia e le idee di riferimento.

Per quanto riguarda la sensazione soggettiva di un deficit cognitivo riferita dai pazienti consumatori di *cannabis*, si hanno evidenze in letteratura che possa trattarsi di un effetto diretto della sostanza. Ci sono studi infatti che hanno dimostrato che indebolimento dell'attenzione, della memoria e della capacità di elaborare informazioni complesse, oltre a essere tra i sintomi da intossicazione da *cannabis* (descritti nel

DSM-IV), possono permanere, come conseguenza dell'uso, per settimane, mesi e anche anni dopo la cessazione del consumo<sup>18</sup>. Tali effetti secondo i ricercatori sono riconducibili all'alta densità dei recettori CB1 in sede ippocampale<sup>19</sup>.

Per quanto riguarda la differenza osservata sull'anedonia, ciò è in pieno accordo con quanto trovato da Bovasso<sup>8</sup> in uno studio longitudinale: in tale studio infatti l'anedonia risultava un sintomo specifico predetto dal consumo di *cannabis*. Diversamente da quello studio tuttavia, da questa ricerca non è emersa una differenza significativa nell'ideazione suicidaria; ciò potrebbe essere conseguenza della bassa numerosità del campione.

L'apatia e il ritiro sociale potrebbero essere un effetto dell'uso di *cannabis*. Infatti sono stati annoverati come sintomi componenti la sindrome amotivazionale<sup>20</sup> che, in letteratura, è stata attribuita all'uso prolungato di elevate quantità di *cannabis*. Benché non sia stato ancora risolto il dilemma se essa costituisca una conseguenza o una causa dell'uso di *cannabis*, è interessante notare che tali sintomi sono stati riscontrati più frequentemente proprio nei pazienti consumatori. Inoltre da studi neurobiologici sembra emergere una relazione tra questi sintomi e il sistema cannabinoide. In studi *post-mortem* di soggetti schizofrenici sono state riscontrate infatti aumentate densità di recettori CB1 nella corteccia cingolata anteriore, una regione associata particolarmente con i sintomi negativi del disturbo, compresi indebolimento cognitivo, appiattimento affettivo e ritiro sociale<sup>21</sup>. Questa alterazione dei recettori CB1 potrebbe verificarsi anche come conseguenza dell'uso di cannabinoidi esogeni.

Le idee di riferimento sono, nei disturbi depressivi, un sintomo psicotico incongruo all'umore. Come già menzionato, la *cannabis* è stata associata a psicosi in generale e a schizofrenia. L'esame di scansioni cerebrali (ottenute mediante SPECT) prima e dopo l'uso di *cannabis* ha mostrato un significativo incremento nella trasmissione dopaminergica, suggerendo che la *cannabis* possa essere legata ai sintomi psicotici positivi proprio attraverso l'aumentata trasmissione dopaminergica<sup>22</sup>. Questo potrebbe spiegare la maggiore frequenza di idee di riferimento nei pazienti consumatori di *cannabis*.

Presi insieme, questi dati indicano che i sintomi riscontrati più frequentemente nei consumatori di *cannabis* potrebbero essere legati in modo diretto al consumo della sostanza.

Dai risultati di questo studio sembra potersi desumere che l'ipotesi dell'uso di *cannabis* come tentativo di automedicazione sia poco probabile per la maggior parte dei pazienti del campione. Ciò è in accordo con studi longitudinali che non hanno confermato l'ipotesi della "self-medication". I dati sono indicativi del fatto che la *cannabis* in alcuni individui possa contribuire all'insorgenza di un disturbo depressivo con potenziale persistenza nel tempo. Dati i limiti dello studio, non si può escludere l'ipotesi che il consumo di *cannabis* e il disturbo siano indipendenti né che, in individui diversi, si siano verificate entrambe le evenienze. I dati presentati sembrano inoltre indicare che la *cannabis* possa condizionare l'espressione clinica dei disturbi depressivi. Trattandosi di uno studio preliminare, i risultati dovranno essere confermati in studi successivi.

## Bibliografia

- Grant BF. *Comorbidity between DSM-IV drug use disorders and major depression: results of a national survey of adults*. J Subst Abuse 1995;7:481-97.
- Milich R, Lynam D, Zimmerman R, Logan TK, Martin C, Leukefeld C, et al. *Differences in young adult psychopathology among drug abstainers, experimenters, and frequent users*. J Subst Abuse 2000;11:69-88.
- Rey JM, Sawyer MG, Raphael B, Patton GC, Lynskey M. *Mental health of teenagers who use cannabis*. Br J Psychiatry 2002;180:216-21.
- Chen C, Wagner FA, Anthony JC. *Marijuana use and the risk of major depressive episode*. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2002;37:199-206.
- Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. *Exploring the association between cannabis use and depression*. Addiction 2003;98:1493-504.
- 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.
- Rowe M, Fleming M, Barry K, Manwell L, Kropp S. *Correlates of depression in primary care*. J Fam Pract 1995;41:551-8.
- Bovasso GB. *Cannabis abuse as a risk factor for depressive symptoms*. Am J Psychiatry 2001;158:2033-7.
- Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Degenhardt L, Lynskey M, Hall W. *Cannabis use and mental health in young people: cohort study*. BMJ 2002;325:1195-8.
- Brook DW, Brook JS, Zhang C, Cohen P, Whiteman M. *Drug use and the risk of major depressive disorder, alcohol dependence, and substance use disorders*. Arch Gen Psychiatry 2002;59:1039-44.
- Fergusson DM, Horwood LJ, Swain-Campbell N. *Cannabis use and psychosocial adjustment in adolescence and young adulthood*. Addiction 2002;97:1123-35.
- Caberlotto L, Hurd YL. *Neuropeptide Y Y1 and Y2 Receptor mRNA expression in the prefrontal cortex of psychiatric subjects. Relationship of Y2 subtype to suicidal behaviour*. Neuropsychopharmacology 2001;25:91-7.

- <sup>13</sup> Galinker II, Cai J, Ongseng F, Finestone H, Dutta E, Sersen D. *Hypofrontality and negative symptoms in major depressive disorder*. J Nucl Med 1998;39:608-12.
- <sup>14</sup> Geuze E, Vermetten E, Bremner JD. *MR in vivo hippocampal volumetrics: 2. Findings in neuropsychiatric disorders*. Mol Psychiatry 2005;10:160-84.
- <sup>15</sup> Gruber SA, Yurgelun-Todd DA. *Neuroimaging of marijuana smokers during inhibitory processing: a pilot investigation*. Brain Res Cogn Brain Res 2005;23:107-18.
- <sup>16</sup> Jentsch JD, Verrico CD, Le D, Roth RH. *Repeated exposure to delta 9-tetrahydrocannabinol reduces prefrontal cortical dopamine metabolism in the rat*. Neurosci Lett 1998;246:169-72.
- <sup>17</sup> Hill MN, Gorzalka BB. *Is there a role for the endocannabinoid system in the etiology and treatment of melancholic depression?* Behav Pharmacol 2005;16:333-52.
- <sup>18</sup> Witkin JM, Tzavara ET, Nomikos GG. *A role for cannabinoid CB1 receptors in mood and anxiety disorders*. Behav Pharmacol 2005;16:315-31.
- <sup>19</sup> Solowij N. *Cannabis and Cognitive Functioning*. Cambridge: Cambridge University Press 1998.
- <sup>20</sup> Pozzi G, Janiri L, Conte GL. *Cannabinoidi: effetti psicotropici e disturbi da uso*. In: Janiri L, Bricolo F, Conte GL, eds. *Cannabinoidi biologia e clinica*. Roma: Società Editrice Universo 1998.
- <sup>21</sup> Ujike H, Morita Y. *New perspectives in the studies on endocannabinoid and cannabis: cannabinoid receptors and schizophrenia*. J Pharmacol Sci 2004;96:376-81.
- <sup>22</sup> Voruganti LN, Slomka P, Zabel P, Mattar A, Awad AG. *Cannabis induced dopamine release: an in vivo SPECT study*. Psychiatry Res Neuroimaging 2001;107:173-7.