

COMUNICACION CORTA

Uso de cannabis y desarrollo de esquizofrenia: ¿cuáles son los vínculos?

Cannabis use and schizophrenia development: which are the links?

Torales J¹, Ventriglio A², Vitrani G², Barrios I³,
Medina A⁴, Ruiz Díaz C⁵, González I⁶, Arce A⁷

¹ Profesor Asistente de Psiquiatría, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción. San Lorenzo – Paraguay. ² Investigador, Departamento de Medicina Clínica y Experimental, Universidad de Foggia. Foggia – Italia. ³ Estudiante de Medicina y de Matemática Estadística, Universidad Nacional de Asunción. San Lorenzo – Paraguay. ⁴ Auxiliar de la Enseñanza de Psicología Médica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción. San Lorenzo – Paraguay. ⁵ Jefe de médicos residentes de Psiquiatría, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción – Paraguay. ⁶ Médico residente de Psiquiatría, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción. San Lorenzo – Paraguay.

⁷ Profesor Titular y Jefe de Cátedra de Psiquiatría, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción. San Lorenzo – Paraguay.

RESUMEN

El cannabis es la droga más utilizada por personas con esquizofrenia. Sin embargo, la relación entre el consumo de cannabis y el desarrollo de esquizofrenia aún no ha sido completamente aclarada. Esta comunicación corta pretende destacar algunos vínculos estudiados entre el consumo de cannabis y el desarrollo de esquizofrenia. Los autores resumen algunos de los principales hallazgos de varias investigaciones realizadas sobre este tema, incluyendo estudios sobre la sustancia blanca del cerebro, el circuito de recompensa cerebral, la fisiopatología del hipocampo, el volumen cerebral, la edad de inicio de la psicosis, las características del uso de cannabis y los rasgos de personalidad, la genética, la neuroquímica, así como la respuesta al estrés. Los autores concuerdan con la noción de que hay dos hipótesis más convincentes sobre el vínculo entre el cannabis y la esquizofrenia: 1. Cannabis como causa contribuyente y, 2. Vulnerabilidad compartida. Los autores hacen hincapié en que el consumo de cannabis no provoca por sí mismo un trastorno psicótico; sin embargo, tanto el uso temprano como el uso intensivo del mismo son más probables en individuos con una vulnerabilidad a la psicosis. El uso del cannabis es posiblemente el factor de riesgo medioambiental más modificable de la esquizofrenia, por lo que es necesaria una advertencia de salud pública de que el consumo de cannabis puede aumentar el riesgo de trastornos psicóticos.

Palabras clave: cannabis, esquizofrenia, psicosis, vulnerabilidad, salud pública.

Autor correspondiente: Prof. Dr. Julio Torales. Cátedra de Psiquiatría, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción. San Lorenzo – Paraguay. Email: jtorales@med.una.py.

Fecha de recepción el 1 de setiembre del 2017; aceptado el 12 de octubre del 2017

ABSTRACT

Cannabis is the drug most often used by persons with schizophrenia. However, the relationship between cannabis use and schizophrenia development has not yet been fully clarified. This short communication aims to highlight some studied links between cannabis use and schizophrenia development. The authors summarize some of the main findings of several investigations done on this topic, including studies on brain white matter, brain reward circuit, hippocampal pathophysiology, brain volume, age of psychosis onset, and characteristics of cannabis use, personality traits, genetics, neurochemistry, and stress response. The authors agree with the notion that there are two most convincing hypotheses regarding the link between cannabis and schizophrenia: 1. Cannabis as a contributing cause and, 2. Shared vulnerability. The authors stress that cannabis use does not in itself cause a psychotic disorder; however, both early use and heavy use of it are more likely in individuals with a vulnerability to psychosis. The use of cannabis is arguably the most modifiable environmental risk factor for schizophrenia, so it is necessary to ensure a public health warning that cannabis use can increase the risk of psychotic disorders.

Keywords: cannabis, schizophrenia, psychosis, vulnerability, public health.

INTRODUCCION

Se sabe desde hace varios años que el uso de sustancias es muy común en las personas con esquizofrenia y que el mismo se ha convertido en la afección comórbida más frecuentemente asociada con este trastorno mental, con tasas de comorbilidad comprendidas entre aproximadamente el 15% y el 65% (1, 2) y una prevalencia de trastorno por uso de sustancias en individuos con esquizofrenia 4,6 veces mayor que en la población general, según algunas series (3).

Por otra parte, el uso de sustancias es un factor de riesgo importante para el desarrollo de esquizofrenia de inicio más temprano. El uso continuo de sustancias se asocia con resultados negativos en la esquizofrenia, incluyendo períodos de hospitalización más frecuentes y más largos, mayores índices de recaída (incluso en individuos de primer episodio), tasas elevadas de síntomas motores extrapiramidales, menor adherencia al tratamiento, mayores tasas de desempleo, comportamiento violento y agresividad, mayor tasa de delincuencia y un mayor riesgo de suicidio (4).

A pesar de que el cannabis es la droga más utilizada por personas con esquizofrenia (5), la relación entre el consumo de cannabis y el desarrollo de esquizofrenia aún no ha sido completamente aclarada. Por lo tanto, el objetivo de esta comunicación corta es destacar algunos vínculos estudiados entre el consumo de cannabis y el desarrollo de este trastorno mental, y tratar de resumir algunos de los principales hallazgos de la investigación realizada sobre este tema.

EL VÍNCULO CON LA SUSTANCIA BLANCA CEREBRAL

Cookey y colaboradores (6) han demostrado que la esquizofrenia está altamente asociada con un deterioro temprano de la sustancia blanca cerebral y que el uso de cannabis puede causar una disfunción adicional de la sustancia blanca, especialmente si el mismo se inicia en la adolescencia temprana. Esto podría apoyar el modelo del neurodesarrollo de la esquizofrenia. Las investigaciones centradas en la búsqueda de asociaciones entre variables clínicas y anomalías de

la imagen obtenidas mediante tensor de difusión digital están ayudando a caracterizar los tractos específicos de sustancia blanca que tienen un papel más prominente en la esquizofrenia (6). En la fase temprana, las fibras de asociación son las más frecuentemente implicadas (el fascículo fronto-occipital y el fascículo longitudinal superior, junto con el esplenio del cuerpo calloso). El primero conecta partes del para-estriado y la corteza parietal con el lóbulo frontal, con un papel significativo en el control motor y la atención espacial, fundamental para la coordinación y selección de algunos estímulos sobre otros. Se sabe que estas dos últimas funciones se alteran en la esquizofrenia. El fascículo longitudinal superior conecta partes del lóbulo frontal con los lóbulos parietal, occipital y temporal y está implicado en la memoria de trabajo. Actualmente, hay evidencia de que una memoria de trabajo deteriorada (en la etapa temprana de la esquizofrenia) y el consumo de cannabis llevan a una alteración significativa y generalizada de la sustancia blanca, al comparar individuos con el trastorno y controles sanos (6). En conclusión, existen evidencias de que el consumo de cannabis puede conducir a anomalías adicionales de la sustancia blanca cerebral en personas con esquizofrenia en fase temprana.

EL VÍNCULO CON EL CIRCUITO DE RECOMPENSA DEL CEREBRO

El trastorno por uso de cannabis ocurre en hasta un 42% de las personas con esquizofrenia, una tasa casi diez veces mayor que en la población general (7). Las investigaciones han demostrado que un circuito de recompensa cerebral desregulado puede reforzar el uso de cannabis en estos individuos. Fischer y colaboradores, evaluando la integridad de la conectividad dentro del circuito de recompensa del cerebro en personas con esquizofrenia y trastorno por uso de cannabis comórbido, demostraron un deterioro en la conectividad con regiones corticales prefrontales, implicadas en el procesamiento de recompensa, en los pacientes en comparación con los controles. Por otra parte, las personas con esquizofrenia también presentan disminución de la conectividad entre el núcleo accumbens y la corteza prefrontal dorsolateral, que es la fuente de control ejecutivo de las regiones subcorticales del circuito de recompensa del cerebro.

EL VÍNCULO HIPOCAMPAL

En los últimos años se ha analizado fisiopatología del hipocampo (evidente en diferentes trastornos) en personas con y sin esquizofrenia. Específicamente, Solowji y colaboradores (8) revelaron un mayor grado de alteraciones en la forma del hipocampo en personas con esquizofrenia y que consumían cannabis, y que estas alteraciones estaban asociadas con los patrones de consumo de la droga y la presencia de síntomas psicóticos.

EL VÍNCULO CON EL VOLUMEN CEREBRAL

La investigación sobre el volumen cerebral y sus cambios en personas con esquizofrenia y uso comórbido de cannabinoides (9) ha demostrado que una pérdida en el tiempo más pronunciada del volumen de materia gris cerebral está asociada con el consumo de cannabis, pero que el grosor cortical no difiere entre las personas consumidoras y no consumidoras. Sin embargo, los individuos que continúan usando cannabis muestran un adelgazamiento adicional en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda, corteza cingulada anterior izquierda y lóbulo occipital izquierdo en comparación con aquellos que no lo hicieron. Además, el consumo constante de cannabis parece estar relacionado con niveles más altos de síntomas psicóticos después de 5 años (y esta asociación no podría explicarse sólo por un tratamiento deficiente con medicación antipsicótica) (10).

EL VÍNCULO CON LA EDAD DE INICIO DE LA PSICOSIS, LA FRECUENCIA DE USO Y LA POTENCIA DE LA DROGA

Di Forti y colaboradores han demostrado que las personas con antecedentes de uso de cannabis presentaron un primer episodio de psicosis a una edad más temprana que aquellas que nunca consumieron cannabis y que esta asociación siguió siendo significativa incluso después de ajustar algunas características como el género (11). Además, mostraron que aquellas personas que habían comenzado a consumir cannabis a los 15 años de edad o menos tenían una aparición más temprana de psicosis en comparación con aquellas que habían comenzado el consumo después de los 15 años, y que el uso de cannabis de alta potencia también estaba relacionado con un inicio más temprano. Los usuarios diarios de cannabis de alta potencia tienen, según algunas series, un inicio medio de síntomas de esquizofrenia 6 años más temprano que el de los usuarios que no consumen cannabis (11).

EL VÍNCULO CON LA PERSONALIDAD ESQUIZOTÍPICA

Davis y colaboradores (12) exploraron la relación entre el consumo de cannabis y los síntomas psicóticos, mediante el examen del consumo de cannabis como correlato del trastorno esquizotípico de la personalidad. Encontraron que la prevalencia de psicosis y trastorno de la personalidad esquizotípica aumentaron significativamente con un mayor consumo de cannabis, de manera dependiente de la dosis, y que la probabilidad de poseer características individuales esquizotípicas también aumentó significativamente con el incremento del uso de cannabis.

EL VÍNCULO GENÉTICO

Hay pruebas considerables de que una predisposición genética a la esquizofrenia está asociada con un mayor uso de cannabis (13), lo que sugiere que parte de la asociación entre la esquizofrenia y el cannabis se debe a una etiología genética compartida. Además, la correlación gen-medio ambiente es una cuestión importante a tener en cuenta para calcular el impacto de los factores de riesgo ambiental, incluido el uso de cannabis. Todas estas consideraciones son dignas de atención teniendo en cuenta que durante el último cuarto del siglo XX, el consumo de cannabis ha aumentado hasta convertirse en la droga ilícita más utilizada en el mundo (14), siendo su uso mucho mayor en las personas con esquizofrenia que en la población general (15).

El hallazgo de que el consumo de cannabis está asociado con un elevado riesgo de esquizofrenia es el objetivo de múltiples estudios, aunque sólo una pequeña minoría de usuarios desarrollará síntomas psicóticos. Sin embargo, como el consumo de cannabis representa posiblemente el factor de riesgo ambiental más modificable para la esquizofrenia, se han dedicado muchos esfuerzos a identificar a aquellas personas que son vulnerables a los efectos de la droga (16) a través de la investigación de la susceptibilidad genética.

El uso de cannabis se asocia con un mayor riesgo de desarrollar trastornos psicóticos, incluyendo la esquizofrenia. Ese desarrollo puede tener un fenotipo clínico único, y varios polimorfismos genéticos pueden modular la relación entre el consumo de cannabis y la psicosis. El sistema endocannabinoide ha estado implicado en psicosis tanto relacionadas como no relacionadas con la exposición al cannabis: el estudio de este sistema tiene potencial para aumentar nuestra comprensión de la fisiopatología de la esquizofrenia. El papel de la señalización de anandamida en el sistema nervioso central podría ser importante. El $\Delta 9$ -tetrahidrocannabinol ($\Delta 9$ -THC), un

compuesto presente en el cannabis, puede causar síntomas de esquizofrenia cuando se administra de forma aguda, y el cannabidiol (CBD), otro compuesto del cannabis, puede contrarrestar muchos de estos efectos, ofreciendo una opción terapéutica potencial para el tratamiento de la psicosis después del consumo de cannabis por sus propiedades anti-inflamatorias y neuroprotectoras (17). Por esta razón, el CBD muestra una gran promesa para el tratamiento de la psicosis y se asocia con menos efectos extrapiramidales (18). La evidencia sugiere que el CBD puede mejorar los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia (19), además de poseer un perfil farmacológico similar a los antipsicóticos atípicos.

En resumen, si la exposición al cannabis durante la adolescencia podría jugar un papel en el inicio de la esquizofrenia en personas con predisposición genética, la intervención en la señalización endocannabinoide durante la adolescencia podría ser una estrategia útil para la prevención de la esquizofrenia, en una población determinada. Muchos factores de riesgo genético para la esquizofrenia, incluyendo el gen DISC1 (“Disrupted in schizophrenia 1”) y la neuregulina-1, están involucrados en las funciones sinápticas (21). Es fundamental comprender cómo estos factores de riesgo genético pueden tener un efecto convergente con el consumo de cannabis en la maduración de la red neuronal durante la adolescencia y cuáles pueden ser las causas del inicio de la esquizofrenia. Por ejemplo, la administración crónica de Δ^9 -THC durante la adolescencia deteriora los déficits en la memoria de trabajo en ratones carentes de catecol-O-metil transferasa (COMT), un gen de riesgo para la esquizofrenia (22). Por todo lo anterior, investigaciones adicionales podrían ser útiles para descubrir nuevas intervenciones terapéuticas y mecanismos de prevención de la esquizofrenia.

EL VÍNCULO NEUROQUÍMICO

El vínculo entre el cannabis y la esquizofrenia también implica una alteración de la neurotransmisión dopaminérgica, y se sabe que dicha asociación interactúa con los sistemas mesolímbico y mesocortical de recompensa del cerebro, el área tegmental ventral, el núcleo accumbens y la corteza prefrontal mediana (23, 24).

Además, el receptor cannabinoide CB1 está ampliamente distribuido a través del prosencéfalo y una interacción similar entre los estimulantes cannabinoide y la dopamina es posible de encontrar en cualquier parte donde existan receptores de dopamina (por ejemplo, en la corteza prefrontal dorsolateral). Un ratón de laboratorio sin el gen COMT, en etapa adolescente, muestra más fenotipos relacionados con la esquizofrenia, incluidos los déficits de memoria de trabajo espacial, después de la administración de cannabinoide, en comparación con ratones de tipo salvaje (25). Esto apoya la hipótesis de que la modificación de la función de la dopamina puede intensificar los efectos del consumo de cannabis durante la adolescencia y ser la causa de cambios a largo plazo en la función cortical prefrontal.

Por otra parte, como señalan Selemon y Zecevic, no está claro que la ingesta de cannabis pueda modificar la neurotransmisión prefrontal de dopamina cortical con consecuencias similares a largo plazo (23), por lo que se necesita más investigación sobre este tema.

EL VÍNCULO CON LA RESPUESTA AL ESTRÉS

El sistema endógeno de respuesta al estrés, incluido el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA), podría desempeñar un papel en la predisposición de algunos individuos a desarrollar

esquizofrenia, después de la exposición a factores de estrés, mediante la conexión entre estrés y psicosis (26); los factores de estrés ambientales pueden no sólo exacerbar los síntomas psicóticos existentes, incluso pueden provocar una recaída de la enfermedad, sino que podrían tener un papel potencial en la etiología de la esquizofrenia. Monteleone y colaboradores argumentaron que el cannabis y sus derivados afectan la actividad del eje HPA. Esto último hace de este eje un contribuyente potencial al riesgo que presentan algunos individuos de desarrollar esquizofrenia luego de la exposición al cannabis. Un índice de la actividad del eje HPA es la respuesta del cortisol al despertar (RCD), un aumento inmediato de los niveles de cortisol después que una persona despierta, y que se cree que proporciona información confiable sobre la sensibilidad individual a los factores estresantes naturales. Se piensa que una RCD embotada perjudica la capacidad del individuo de lidiar con situaciones estresantes, aumentando así su vulnerabilidad a problemas de salud relacionados con el estrés. En personas con esquizofrenia, cuyo trastorno comenzó después de la utilización del cannabis, Monteleone y colaboradores demostraron una RCD aplanada en la saliva de individuos con esquizofrenia crónica. Lo anterior no se demostró en personas con esquizofrenia y ausencia de exposición al cannabis (26).

CONCLUSIONES

Por el momento, pocos estudios ofrecen una respuesta clara y contundente sobre la asociación entre el uso de cannabis y el desarrollo de esquizofrenia psicosis. Después de varias investigaciones realizadas en individuos con esquizofrenia y de estudios de primer episodio psicótico, han surgido dos hipótesis más convincentes sobre el vínculo entre el cannabis y la esquizofrenia: 1. Cannabis como causa contribuyente y, 2. Vulnerabilidad compartida.

Ksir y Hart sugieren que el consumo de cannabis no causa por sí mismo un trastorno psicótico (27); sin embargo, tanto el uso temprano como el uso intensivo de cannabis son más probables en individuos con vulnerabilidad a la psicosis. En general, los resultados de estudios epidemiológicos proporcionan evidencia suficientemente sólida para justificar una advertencia de salud pública de que el consumo de cannabis puede aumentar el riesgo de trastornos psicóticos (28).

El interés en los vínculos entre el consumo de cannabis y el desarrollo de esquizofrenia ha aumentado en los últimos años, en parte debido a las preocupaciones relacionadas con la creciente disponibilidad de cannabis y los posibles riesgos para la salud física y mental que representa. Es responsabilidad de los médicos e investigadores continuar explorando los vínculos antedichos y realizar investigaciones adicionales con el fin de dilucidar completamente la asociación entre el uso de cannabis y el desarrollo de esquizofrenia.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Pulido A., Avilés J., Suárez R. Vasculitis cutáneas. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103(3):179-191.
2. Cantor-Graae E, Nordstrom LG, McNeil TF. Substance abuse in schizophrenia: a review of the literature and a study of correlates in Sweden. *Schizophr Res.* 2001;48(1):69-82.
3. Mueser KT, Yarnold PR, Levinson DF, Singh H, Bellack AS, Kee K, et al. Prevalence of substance abuse in schizophrenia: demographic and clinical correlates. *Schizophr Bull.* 1990;16(1):31-56.
4. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the epidemiologic catchment area (ECA) study. *JAMA* 264:2511–2518. *JAMA.* 1990;264(19):2511-2518.
5. Bühler B, Hambrecht M, Löffler W, an der Heiden W, Häfner H. Precipitation and determination of the onset and course of schizophrenia by substance abuse—a retrospective and prospective study of

- 232 population-based first illness episodes. *Schizophr Res.* 2002;54(3):243-251.
6. Malchow B, Hasan A, Fusar-Poli P, Schmitt A, Falkai P, Wobrock T. Cannabis abuse and brain morphology in schizophrenia: a review of the available evidence. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2013;263(1):3-13. doi: 10.1007/s00406-012-0346-3
 7. Cooney J, Bernier D, Tibbo PG. White matter changes in early phase schizophrenia and cannabis use: An update and systematic review of diffusion tensor imaging studies. *Schizophr Res.* 2014;156(2-3):137-142. doi: 10.1016/j.schres.2014.04.026
 8. Fischer AS, Whitfield-Gabrieli S, Roth RM, Brunette MF, Green AI. Impaired functional connectivity of brain reward circuitry in patients with schizophrenia and cannabis use disorder: Effects of cannabis and THC. *Schizophr Res.* 2014;158(1-3):176-182. doi: 10.1016/j.schres.2014.04.033
 9. Solowij N, Walterfang M, Lubman DI, Whittle S, Lorenzetti, Styner M, et al. Alteration to hippocampal shape in cannabis users with and without schizophrenia. *Schizophr Res.* 2013;143(1):179-184. doi: 10.1016/j.schres.2012.10.040
 10. Van Haren NE, Cahn W, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Confounders of excessive brain volume loss in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(10Pt1):2418-2423. doi: 10.1016/j.neubiorev.2012.09.006
 11. Clausen L, Hjorthøj CR, Thorup A, Jeppesen P, Petersen L, Bertelsen M, et al. Change in cannabis use, clinical symptoms and social functioning among patients with first-episode psychosis: a 5-year follow-up study of patients in the OPUS trial. *Psychol Med.* 2014;44(1):117-126. doi: 10.1017/S0033291713000433
 12. Di Forti M, Sallis H, Allegrì F, Trotta A, Ferraro L, Stilo SA, et al. Daily Use, Especially of High-Potency Cannabis, Drives the Earlier Onset of Psychosis in Cannabis Users. *Schizophr Bull.* 2014;40(6):1509-1517. doi: 10.1093/schbul/sbt181
 13. Davis GP, Compton MT, Wang S, Levin FR, Blanco C. Association between cannabis use, psychosis, and schizotypal personality disorder: Findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Schizophr Res.* 2013;151(1-3):197-202. doi: 10.1016/j.schres.2013.10.018
 14. Power RA, Verweij KJ, Zuhair M, Montgomery GW, Henders AK, Heath AC, et al. Genetic predisposition to schizophrenia associated with increased use of cannabis. *Mol Psychiatry.* 2014;19(11):1201-1204. doi: 10.1038/mp.2014.51
 15. United Nations Office on Drugs and Crime. World Drug Report 2013. New York: United Nations; 2013. 151 p. Available from: https://www.unodc.org/unodc/secured/wdr/wdr2013/World_Drug_Report_2013.pdf
 16. Green B, Young R, Kavanagh D. Cannabis use and misuse prevalence among people with psychosis. *Br J Psychiatry.* 2005;187:306-313. doi: 10.1192/bjp.187.4.306
 17. Morgan CJA, Freeman TP, Powell J, Curran HV. AKT1 genotype moderates the acute psychotomimetic effects of naturalistically smoked cannabis in young cannabis smokers. *Transl Psychiatry.* 2016;6:e738. doi: 10.1038/tp.2015.219
 18. Manseau MW, Goff DC. Cannabinoids and Schizophrenia: Risks and Therapeutic Potential. *Neurotherapeutics.* 2015 Oct;12(4):816-24. doi: 10.1007/s13311-015-0382-6
 19. Fakhoury M. Could cannabidiol be used as an alternative to antipsychotics? *J Psychiatr Res.* 2016;80:14-21. doi: 10.1016/j.jpsychires.2016.05.013
 20. Deiana S. Medical use of cannabis. Cannabidiol: A new light for schizophrenia?. *Drug Test Anal.* 2013;5(1):46-51. doi: 10.1002/dta.1425
 21. Saito A, Ballinger MDL, Pletnikov MV, Wong DF, Kamiya A. Endocannabinoid system: Potential novel targets for treatment of schizophrenia. *Neurobiol Dis.* 2013 May;53:10-7. doi: 10.1016/j.nbd.2012.11.020
 22. Kamiya A, Sedlak TW, Pletnikov MV. DISC1 pathway in brain development: exploring therapeutic targets for major psychiatric disorders. *Front Psychiatry.* 2012;3:25. doi: 10.3389/fpsy.2012.00025
 23. O'Tuathaigh CM, Hryniewiecka M, Behan A, Tighe O, Coughlan C, Desbonnet L, et al. Chronic Adolescent Exposure to Δ -9-Tetrahydrocannabinol in COMT Mutant Mice: Impact on Psychosis-Related and Other Phenotypes. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(11):2262-2273. doi:10.1038/npp.2010.100.

24. Selemon LD, Zecevic N. Schizophrenia: a tale of two critical periods for prefrontal cortical development. *Transl Psychiatry*. 2015;5:e623. doi: 10.1038/tp.2015
25. Laviolette SR, Grace AA. The roles of cannabinoid and dopamine receptor systems in neural emotional learning circuits: implications for schizophrenia and addiction. *Cell Mol Life Sci*. 2006;63(14):1597-613. doi: 10.1007/s00018-006-6027-5
26. O'Tuathaigh CM, Clarke G, Walsh J, Desbonnet L, Petit E, O'Leary C, et al. Genetic vs. pharmacological inactivation of COMT influences cannabinoid-induced expression of schizophrenia-related phenotypes. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012;15(9):1331-1342. doi: 10.1017/S1461145711001581
27. Monteleone P, Di Filippo C, Fabrazzo M, Milano W, Martiadis V, Corrivetti G, et al. Flattened cortisol awakening response in chronic patients with schizophrenia onset after cannabis exposure. *Psychiatry Res*. 2014;215(2):263-267. doi: 10.1016/j.psychres.2013.12.016
28. Ksir C, Hart CL. Cannabis and Psychosis: a Critical Overview of the Relationship. *Curr Psychiatry Rep*. 2016;18(2):12. doi: 10.1007/s11920-015-0657-y
29. Gage SH, Hickman M, Zammit S. Association Between Cannabis and Psychosis: Epidemiologic Evidence. *Biol Psychiatry*. 2016;79(7):549-56. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.08.001