

# Anormalidades cognitivas no uso da *cannabis*

## *Cognitive abnormalities and cannabis use*

Nadia Solowij<sup>1,2</sup>, Nicole Pesa<sup>1</sup>

<sup>1</sup> School of Psychology, University of Wollongong, Wollongong, Austrália

<sup>2</sup> Schizophrenia Research Institute, Sydney, Austrália

### Resumo

**Objetivo:** Evidências de que o uso de *cannabis* prejudica funções cognitivas em humanos têm-se acumulado nas décadas recentes. O propósito desta revisão é o de atualizar o conhecimento nesta área com novos achados a partir da literatura mais recente. **Método:** As buscas na literatura foram realizadas utilizando-se o banco de dados Web of Science até fevereiro de 2010. Foram buscados os termos “*cannabi\**” ou “*marijuana\**” e “*cogniti\**” ou “*memory\**” ou “*attention\**” ou “*executive function\**”, e os estudos em humanos foram revisados preferencialmente em relação aos estudos em animais. **Discussão:** O uso de *cannabis* prejudica a memória, a atenção, o controle inibitório, as funções executivas e a tomada de decisões, tanto durante como após o período de intoxicação aguda, persistindo por horas, dias, semanas ou mais após o último uso. Os estudos de desafio farmacológico em humanos estão elucidando a natureza e os substratos neurais das alterações cognitivas associadas a vários canabinoides. O uso pesado ou de longo prazo de *cannabis* parece resultar em anormalidades cognitivas mais duradouras e possivelmente em alterações cerebrais estruturais. Efeitos cognitivos adversos maiores estão associados ao uso de *cannabis* quando este começa no início da adolescência. **Conclusão:** O sistema canabinoide endógeno está envolvido nos mecanismos de regulação neural que modulam os processos subjacentes a uma gama de funções cognitivas que estão prejudicadas pela *cannabis*. Os déficits em usuários humanos muito provavelmente refletem, portanto, neuroadaptações e o funcionamento alterado do sistema canabinoide endógeno.

**Descritores:** Cannabis; Canabinoides; Cognição; Processos fisiológicos/efeitos de drogas; Manifestações neurocomportamentais

### Abstract

**Objective:** Evidence that cannabis use impairs cognitive function in humans has been accumulating in recent decades. The purpose of this overview is to update knowledge in this area with new findings from the most recent literature. **Method:** Literature searches were conducted using the Web of Science database up to February 2010. The terms searched were: “*cannabi\**” or “*marijuana\**”, and “*cogniti\**” or “*memory\**” or “*attention\**” or “*executive function\**”, and human studies were reviewed preferentially over the animal literature. **Discussion:** Cannabis use impairs memory, attention, inhibitory control, executive functions and decision making, both during the period of acute intoxication and beyond, persisting for hours, days, weeks or more after the last use of cannabis. Pharmacological challenge studies in humans are elucidating the nature and neural substrates of cognitive changes associated with various cannabinoids. Long-term or heavy cannabis use appears to result in longer-lasting cognitive abnormalities and possibly structural brain alterations. Greater adverse cognitive effects are associated with cannabis use commencing in early adolescence. **Conclusion:** The endogenous cannabinoid system is involved in regulatory neural mechanisms that modulate processes underlying a range of cognitive functions that are impaired by cannabis. Deficits in human users most likely therefore reflect neuroadaptations and altered functioning of the endogenous cannabinoid system.

**Descriptors:** Cannabis; Cannabinoids; Cognition; Physiological processes/drug effects; Neurobehavioral manifestations

### Introdução

As preocupações com relação às consequências adversas do uso de *cannabis* continuam a crescer. Isso está bem fundamentado, pois a *cannabis* é a droga ilícita mais amplamente utilizada no mundo, começando o seu uso geralmente na adolescência, um período-chave para o desenvolvimento neural e psicossocial.

Apesar dos efeitos prejudiciais da *cannabis*, durante a intoxicação aguda, serem reconhecidos há algum tempo, um crescente corpo

de evidências indica que o uso pesado ou por longo tempo de *cannabis* resulta em prejuízos definitivos, porém sutis, que persistem além do período de intoxicação aguda. A extensão em que tais déficits persistem no longo prazo continua sendo uma área controversa para o debate no campo da investigação sobre a *cannabis* em humanos. Alguns estudos demonstram disfunção cognitiva em usuários de *cannabis* durante a intoxicação e por

### Correspondência

Nadia Solowij  
School of Psychology, University of Wollongong  
Wollongong NSW 2522 Australia  
Tel.: +61 2 4221-3732 Fax: +61 2 4221-4163  
E-mail: nadia@uow.edu.au

várias horas após o ato de fumá-la<sup>1,2</sup>, outros apresentam prejuízo somente por poucos dias<sup>3,4</sup>, tendo outros ainda demonstrado prejuízos duradouros por mais de um mês após à interrupção do uso<sup>5</sup>. A compreensão sobre a persistência dos efeitos cognitivos associados ao uso de *cannabis* não é uma simples questão de organizar a literatura por domínios cognitivos para determinar que tipos de tarefas podem eliciar os efeitos de mais curta ou longa duração da *cannabis*, pois as comparações entre estudos são muito confundidas pelos variados níveis de exposição à *cannabis* (ou também pela exposição a outras substâncias). Para elucidar a natureza e a extensão da disfunção cognitiva resultante de *cannabis* serão necessários futuros estudos que determinem os parâmetros de uso que resultam em déficits cognitivos ao longo de uma gama de tarefas e de domínios cognitivos.

Vários parâmetros do uso de *cannabis* e sua relação com o prejuízo cognitivo podem ser examinados ao se verificar os déficits que persistem por um período de 24 horas ou mais. As relações entre desempenho cognitivo e frequência de uso de *cannabis* podem indicar um efeito residual da intoxicação aguda ou crônica que se dissiparia provavelmente com a redução ou a cessação do uso. Associações com a dose de *cannabis* utilizada poderiam refletir de forma similar um efeito residual, ou, no caso de doses cumulativas de exposição, poderiam indicar alterações mais duradouras do cérebro relacionadas à dose. Associações com a duração do uso implicam um prejuízo mais duradouro, mais do que aquele resultante de resíduos canabinoides, e que provavelmente reflita alterações reais na função cerebral no longo prazo e gradual neuroadaptação. A idade de início do uso de *cannabis* tem recebido muita atenção em anos recentes. Isso à luz das evidências de que a idade de início do uso de *cannabis* está diminuindo<sup>6-9</sup>, com a conseqüente preocupação relativa à exposição durante o período crítico de neurodesenvolvimento do início da adolescência e o reconhecimento de que o cérebro dos adolescentes é mais suscetível ao dano por efeito das drogas<sup>10</sup>.

A extensão em que os déficits cognitivos resultantes da *cannabis* podem ser reversíveis após a cessação do uso não é conclusiva. Um estudo sugere que a função está recuperada a partir de um mês de abstinência<sup>3</sup>, outro indica que a recuperação não ocorre após 28 dias de abstinência monitorada<sup>5</sup> e outros ainda sugerem que pode ocorrer recuperação parcial<sup>11,12</sup>. Com o relato recente de alterações cerebrais estruturais regionais nos usuários pesados de longo prazo de *cannabis* (redução nos volumes de hipocampo e amígdala)<sup>13</sup>, as pesquisas ainda têm que examinar a extensão em que essas alterações podem ser reversíveis com a abstinência.

O prejuízo cognitivo em usuários de *cannabis* é mais frequentemente detectado na memória, na atenção, no controle inibitório e nas funções executivas. Não há dúvidas de que o sistema canabinoide endógeno tem um papel crítico nessas funções e que sua perturbação pela administração aguda de *cannabis* é mediada pelo receptor canabinoides (CB<sub>1</sub>). Papeis novos e específicos dos diferentes canabinoides da planta *cannabis* [eg. Tetraidrocanabinol (THC) vs. canabidiol (CBD)] estão sendo crescentemente elucidados. Revisamos previamente a literatura

até 2007 no contexto da similaridade entre os déficits cognitivos em usuários de *cannabis* e aqueles observados na esquizofrenia<sup>14</sup> e como específicos à função da memória<sup>15</sup>. Este artigo atualizará nosso conhecimento com evidências dos estudos mais recentes sobre a função cognitiva em humanos com um foco nos efeitos de longo prazo de uso de *cannabis*. Consideramos também as pesquisas recentes que elucidam os efeitos da administração aguda de *cannabis* em humanos, estudos sobre a estrutura e a função cerebrais e, resumidamente, evidências de estudos animais sobre a administração aguda e crônica de canabinoides. Agrupamos os trabalhos revisados de acordo com os domínios cognitivos primários identificados como sendo afetados pela *cannabis*: atenção, inibição, memória operacional/funções executivas e memória verbal.

## Método

As pesquisas na literatura foram realizadas utilizando o banco de dados Web of Science, de janeiro de 2007 até fevereiro de 2010, para atualizar revisões anteriores realizadas pelos autores com literatura selecionada para ser incorporada nesta visão geral sobre a área. Os termos buscados foram: “*cannabi\**” ou “*marijuana\**” e “*cogniti\**” ou “*memory\**” ou “*attention\**” ou “*executive function\**”, tendo sido a literatura sobre seres humanos revisada preferencialmente em relação à literatura sobre animais.

## Discussão

### 1. Efeitos agudos na cognição humana

Durante a intoxicação aguda, a *cannabis* induz distorções perceptuais e prejudica a memória e a concentração. Nos últimos anos, houve um renascimento do interesse em examinar os efeitos agudos dos canabinoides na cognição em humanos, com maior aplicação de desenhos cruzados prospectivos, duplo-cegos, controlados com placebo, e com particular interesse no que diz respeito à compreensão dos efeitos psicomiméticos da *cannabis*.

Uma gama de processos da atenção está prejudicada agudamente pela *cannabis*. O desempenho prejudicado na atenção contínua (eg. em tarefas de desempenho contínuo), em tarefas de atenção seletiva, focadas e divididas, assim como na memória sensorial pré-atencional, foi demonstrado subsequentemente a doses agudas de *cannabis* (THC ou extrato de *cannabis*) em humanos<sup>16-19</sup>. Desempenho prejudicado, em termos de exatidão, índices mais altos de erros e tempos de reação mais lentos, demonstraram estar relacionados à dose em alguns estudos<sup>18</sup>. Usuários regulares podem desenvolver tolerância a alguns dos efeitos agudos da *cannabis*. Por exemplo, Ramaekers et al. encontraram desempenho prejudicado em uma tarefa de atenção dividida após uma alta dose de 500µg/kg de THC somente em usuários ocasionais, mas não em pesados, ao passo que tanto usuários ocasionais como pesados exibiram déficits de controle da inibição em uma tarefa “*Stop Signal*”<sup>19</sup>. O processamento inibitório alterado é evidente após a intoxicação aguda, em particular por meio de resposta impulsiva<sup>20</sup>. Hart et al. encontraram evidências de uma maior incidência de resposta prematura durante a intoxicação aguda em uma gama de tarefas e

discutiram isso em termos de incapacidade no controle da inibição por meio de respostas inapropriadas<sup>21</sup>. A administração aguda de THC aumentou a resposta impulsiva a uma tarefa *Stop Signal*, mas não afetou o desempenho em uma tarefa *Go/NoGo* em um estudo<sup>20</sup>, ainda que McGuire et al. tenham demonstrado em um estudo de imagem que o THC atenuou a ativação no córtex frontal inferior direito durante uma tarefa *Go/NoGo*<sup>22</sup>.

O'Leary et al. demonstraram que 20mg de THC tinham efeitos dramáticos no fluxo sanguíneo cerebral regional em usuários ocasionais de *cannabis* durante o desempenho de uma tarefa de atenção seletiva auditiva dicotômica, mas que essas alterações não estavam relacionadas à tarefa<sup>17</sup>. Foram demonstrados efeitos agudos dos canabinoides na eletrofisiologia em usuários não frequentes de *cannabis* para o componente *mismatch negativity* (MMN) do potencial relacionado a eventos (em inglês, *event-related potential* - ERP) (o MMN é um índice de memória sensorial pré-atencional)<sup>23</sup> e para o componente P300 (um índice da alocação dos recursos da atenção e da atualização dos traços de memória)<sup>24</sup>. É interessante que Juckel et al.<sup>23</sup> não tenham encontrado efeitos de uma dose relativamente baixa de THC sozinho (10mg) no MMN, mas sim uma ampliação do componente quando foi administrado THC conjuntamente com 5,4mg de CBD, o que é pertinente às propriedades antipsicóticas propostas do CBD. O MMN está diminuído em pessoas com esquizofrenia<sup>25,26</sup>. Por outro lado, Roser et al. demonstraram que as mesmas doses tanto de THC sozinho como de THC com CBD reduziram a amplitude auditiva de P300, que também é conhecido por estar reduzido na esquizofrenia e em outras populações clínicas<sup>24</sup>.

D'Souza et al. realizaram uma rigorosa investigação sobre os efeitos de THC intravenoso administrado a voluntários saudáveis que tinham experiência com o uso de *cannabis*, mas que não eram usuários pesados<sup>27</sup>. O THC induziu sintomas transitórios positivos e negativos assemelhados aos da esquizofrenia e prejudicou a memória operacional, memória verbal, distração e fluência verbal. Similarmente, Morrison et al. relatam a indução de sintomas psicóticos positivos e déficits na memória verbal episódica e na função executiva após a administração de THC intravenoso<sup>28</sup>. Problemas na memória de curto prazo estão entre as consequências do uso de *cannabis* mais frequentemente autorelatadas por indivíduos que usam a droga e são razões comumente informadas para procurar abandonar ou reduzir o uso de *cannabis*. Os déficits no aprendizado e na memória verbais são talvez os prejuízos mais robustos associados ao uso agudo de *cannabis*<sup>2,16,27-29</sup> e uma revisão recente dos efeitos agudos da *cannabis* na função da memória<sup>29</sup> enfatizou o prejuízo na memorização imediata e tardia livre de informação, ao passo que outro descreveu evidências de dificuldades na manipulação dos conteúdos da memória operacional, incapacidade para utilizar o processamento e organização semântica para otimizar a codificação da memória episódica e desempenho de recuperação prejudicado<sup>30</sup>.

Ilan et al. encontraram que a intoxicação aguda resultou em maiores erros de intrusão durante a memória de reconhecimento e aqueles indivíduos que foram mais afetados pela *cannabis* demonstraram uma diferença reduzida de ERP entre as palavras

previamente estudadas e novas palavras distrativas, sugerindo uma interrupção nos mecanismos neurais subjacentes à memória para episódios recentemente estudados<sup>16</sup>. Curran et al. encontraram que uma alta dose de THC (15mg) resultou em nenhuma aprendizagem durante uma tarefa de memorização seletiva de três tentativas, ao passo que Bhattacharyya e McGuire et al. relataram uma série de estudos de neuroimagem sobre os efeitos de 10mg THC ou de 600mg CBD oralmente administrados nas bases neurais do aprendizado verbal<sup>2,22,31,32</sup>. Eles encontraram que os efeitos da *cannabis* no aprendizado verbal foram mediados pela sua influência na atividade temporal esquerda (particularmente no parahipocampo), com modulação também da atividade medial pré-frontal e do cíngulo anterior (CCA), durante a codificação ou a recuperação das informações. Esses estudos também elucidaram as bases neurais dos efeitos ansiogênicos ou ansiolíticos do THC ou do CBD, respectivamente, como sendo pertinentes ao entendimento da propensão da *cannabis* de induzir sintomas psicóticos. Outros estudos recentes de neuroimagem sobre os efeitos da administração aguda de canabinoides foram revisados por Martin-Santos et al.<sup>33</sup>.

A memória operacional é perturbada pelo uso agudo de *cannabis*<sup>16,27,34</sup>. As medidas de desempenho, de eletroencefalograma (EEG) e de ERP estavam prejudicadas em uma tarefa espacial *n-back* após a *cannabis* ser fumada<sup>16</sup>, e a administração aguda de THC prejudicou a discriminação dependente do atraso na memória operacional em uma tarefa de pareamento com atraso de modelo<sup>34</sup>. Ao contrário, em outro estudo, encontrou-se que a administração aguda de THC poupa a memória operacional, mas prejudica a memória episódica em usuários infrequentes de *cannabis*, sem efeitos residuais 24 ou 48 horas depois<sup>21</sup>. Usuários regulares mas infrequentes de *cannabis* apresentaram desempenho prejudicado (maiores erros), dependente da dose, em uma tarefa de memória de Sternberg após a administração aguda de THC<sup>17</sup> e esses foram associados a um poder teta de EEG fronto-medial reduzido<sup>35</sup>.

Portanto, acumularam-se mais evidências quanto à perturbação da atenção, memória e controle da inibição, posteriores à administração aguda de *cannabis* em humanos, havendo alguma elucidação sobre os substratos neurais desses efeitos, incluindo evidências sobre os efeitos diferenciais dos distintos canabinoides (como o THC e o CBD). Parece também que a resposta à administração aguda de canabinoides é mediada pelo histórico de uso e pelo desenvolvimento de tolerância aos efeitos agudos da *cannabis* em algumas tarefas cognitivas, mas a pesquisa ainda insuficiente não determinou de nenhuma forma sistemática os parâmetros do uso de *cannabis* que levam ao desenvolvimento de tolerância, as doses que podem ou não desencadear desempenho prejudicado em usuários regulares, ou as tarefas cognitivas que respondem à tolerância. Por exemplo, Boucher et al. demonstraram que os prejuízos na memória operacional espacial em ratos são resistentes à tolerância após administração prolongada de THC<sup>36</sup>. Tampouco os estudos determinaram se e como os usuários regulares podem desenvolver estratégias compensatórias durante

a intoxicação aguda para facilitar o desempenho que poderia estar de outra forma prejudicado. Por exemplo, em uma tarefa para tomar decisões arriscadas, Rogers et al. demonstraram uma redução do comportamento arriscado após uma baixa dose de administração sublingual de THC a adultos jovens saudáveis (usuários não regulares de *cannabis*), por meio da adoção de estratégias cognitivas mais cautelosas para compensar a ruptura percebida da tomada de decisões ocasionada pela *cannabis*<sup>37</sup>. Usuários regulares, devido a sua maior experiência com a *cannabis*, poderiam ter maior probabilidade de desenvolverem estratégias compensatórias alternativas, mas essa hipótese ainda tem que ser testada. Outro estudo sobre a tomada de decisões que foi realizado por meio do *Iowa Gambling Task* não encontrou desequilíbrio em direção a um comportamento arriscado, somente uma lentificação no desempenho, em usuários diários de *cannabis* durante a intoxicação aguda<sup>38</sup>.

## 2. Efeitos de longo prazo na cognição humana

Estudos de usuários de longo prazo e pesados de *cannabis*, testados no estado de não-intoxicação, continuaram a investigar os efeitos residuais ou persistentes da *cannabis* na função cognitiva, com controle gradualmente maior sobre os fatores de confusão e mais atenção aos parâmetros do uso de *cannabis*.

### 1) Atenção

A atenção mantida, mais comumente medida pelas tarefas de desempenho contínuo (TDC), está inconsistentemente prejudicada. Pope et al. encontraram que o desempenho nas TDCs era insensível ao uso crônico de *cannabis* em adultos<sup>3</sup>, mas Jacobsen et al. encontraram que os usuários adolescentes de *cannabis* cometeram significativamente mais erros do que os controles que não usavam *cannabis* e que erros crescentes tenderam em direção a uma associação à maior exposição à *cannabis*<sup>39</sup>. Um estudo recente examinou a atenção sustentada em 132 usuários de longo prazo de *cannabis* divididos em um grupo de início precoce (aqueles que tinham começado o uso de *cannabis* antes da idade de 15 anos) e um grupo de início tardio ( $\geq 15$  anos)<sup>40</sup>. Os usuários precoces tiveram um desempenho significativamente pior na tarefa de atenção sustentada, não havendo diferenças de desempenho entre o grupo de início tardio e controles. No entanto, mesmo na ausência de déficits de desempenho explícitos, foi observado um metabolismo de glicose mais baixo nas regiões orbitofrontal, temporal, do hipocampo e do parahipocampo durante o desempenho de TDC em usuários regulares de *cannabis*<sup>41</sup>. Um estudo sobre a inibição de pré-pulso de pré-atenção (IPP) atribuiu um desempenho pobre a usuários crônicos de *cannabis* com déficits na atenção mantida, que estiveram também associados a maior frequência de uso de *cannabis*<sup>42</sup>.

Déficits de atenção seletiva e dividida em usuários crônicos de *cannabis* demonstraram estar relacionados à duração, frequência e idade de início do uso<sup>11,12,43-48</sup>. Usuários de longo prazo tiveram dificuldade em filtrar as informações irrelevantes, um déficit que se tornou mais pronunciado quanto mais longo tenha sido o uso de *cannabis*<sup>11,12,43,44,46</sup>. Além disso, somente foi evidente uma

recuperação parcial após um período médio de abstinência de dois anos e não houve melhora com o aumento dos meses de abstinência, sugerindo que a recuperação parcial possa ocorrer de forma relativamente breve após a cessação do uso e que o prejuízo duradouro pode refletir neuroadaptações de longa duração<sup>11,12</sup>. O início precoce do uso de *cannabis* (i.e. antes dos 16 anos) foi um forte preditor de déficits de atenção durante a idade adulta<sup>47</sup> e mesmo o uso relativamente leve de uma vez por semana esteve relacionado a alguma disfunção na atenção em adultos jovens<sup>48</sup>. Usuários pesados também demonstraram uma lentificação no processamento das informações durante a atenção seletiva, como foi demonstrado pelo componente P300 que se tornou crescentemente atrasado quanto mais frequentemente a *cannabis* foi utilizada<sup>44,46</sup>. Esse estudo forneceu evidências de déficits diferenciais associados à frequência versus a duração do uso de *cannabis*, refletindo efeitos de duração mais curtas versus efeitos de mais longa duração<sup>44,46</sup>. Também se encontrou que a amplitude de P300, que se considera refletir a alocação de recursos da atenção e os processos de inibição, estava reduzida em usuários de início precoce<sup>49</sup>, assim como em usuários adultos de *cannabis*<sup>43,46</sup>.

### 2) Inibição

Como foi citado acima, sob efeitos agudos, o processamento prejudicado da inibição pode ser avaliado por meio das tarefas comportamentais como a Stroop, a Go/NoGo e várias tarefas de tomada de decisões e de jogo, e está também prejudicado em usuários de longo prazo de *cannabis*<sup>4,5,50-55</sup>. Tais tarefas requerem a seleção de uma resposta apropriada e simultaneamente a inibição da resposta inapropriada. Foi sugerido que o sistema endocanabinoide pode modular a atividade cortical pré-frontal dopaminérgica e do *nucleus accumbens*, e contribuir para a saliência inapropriada do incentivo aos estímulos irrelevantes, o que pode estar subjacente ao processamento da atenção e da inibição e aos déficits na tomada de decisões<sup>14,56,57</sup>. Estudos de imagem apresentaram ativação alterada do córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) e do CCA durante a condição de interferência do teste Stroop, apesar do desempenho de tarefas razoável dos usuários de *cannabis*<sup>54</sup> e de um mês de abstinência dos usuários de *cannabis*<sup>50</sup>. O desempenho na tarefa Stroop está inconsistentemente prejudicado em usuários crônicos de *cannabis*<sup>3-5,40,46</sup>, mas um desempenho mais pobre foi associado a vários parâmetros de uso (duração, dose, início precoce)<sup>4,5,40,58</sup>, que podem interagir com baixo QI<sup>5</sup> e com eletrofisiologia alterada<sup>58</sup>. Similarmente, em uma tarefa Go/NoGo, o desempenho de adolescentes usuários de *cannabis* foi adequado após um mês de abstinência; no entanto, foi observada ativação alterada nas regiões cerebrais frontal e parietal, havendo os usuários necessitado de um esforço neural maior durante a condição de inibição para manter os níveis de desempenho<sup>59</sup>. Em usuários crônicos adultos também com desempenho adequado do controle da inibição, erros de comissão aumentaram e uma capacidade diminuída para monitorar o comportamento e de ter consciência dos erros foi associada à hipoatividade no CCA e na ínsula direita<sup>55</sup>.

### 3) Memória operacional e outras funções executivas

A memória operacional é a codificação e a manipulação

temporárias das informações, sendo um componente-chave das funções executivas da cognição; o envolvimento do sistema canabinoide na memória operacional foi bem documentado<sup>14,57</sup>. Encontrou-se que as tarefas da função executiva estavam prejudicadas no uso agudo e crônico de *cannabis* (e.g. fluência verbal, *Wisconsin Card Sorting Task*, *Ravens Progressive Matrices*, *Tower of London*)<sup>3-5,60-62</sup>, mas poucos estudos investigaram diretamente a memória operacional em usuários de *cannabis* - e esta é uma área que está atraindo crescente interesse. Adolescentes e adultos usuários pesados de *cannabis* apresentaram memória operacional prejudicada em várias medidas da *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB), incluindo o *Rapid Visual Information Processing*, o *Pattern Recognition Memory*, o *Spatial Recognition Memory*, o *Spatial Span*, o *Spatial Working Memory* e o *Visuospatial Paired Associate Learning*<sup>63,64</sup>. Os prejuízos na memória operacional visuoespacial podem se dever em parte a déficits no processamento temporal básico dos movimentos sacádicos durante a função oculomotora<sup>65</sup>. O desempenho em uma tarefa de memória operacional auditiva *n-back* demonstrou estar prejudicado na medida em que se aumentava a carga de memória em usuários adolescentes de *cannabis* abstinentes, havendo algumas evidências de ativação cerebral regional alterada durante a abstinência de nicotina<sup>66</sup>. Outras tarefas, tais como a de memória operacional de Sternberg, não apresentaram déficits de desempenho em adolescentes e adultos jovens abstinentes, mas sim ativação cerebral regional (pré-frontal e parietal) alterada, que estava relacionada à novidade da tarefa, em contraposição à prática, refletindo o maior esforço requerido para completar a tarefa<sup>67,68</sup>. Outros estudos de neuroimagem indicam que usuários de *cannabis* requisitam regiões cerebrais adicionais de uma forma compensatória para atingir desempenho adequado em tarefas de memória operacional<sup>33,69-70</sup>.

Em um estudo recente sobre fluência verbal, uma tarefa que se apoia fortemente nas funções executivas, McHale et al. encontraram que adultos jovens com uso recente de *cannabis* na semana anterior geravam menos palavras do que aqueles abstinentes por pelo menos uma semana, e ambos geravam menos palavras do que controles não-usuários<sup>62</sup>. Os autores sugeriram que haveria alguma recuperação da capacidade cognitiva com a abstinência, mas isso pode ter sido confundido pela frequência de uso, já que o grupo abstinente compreendia usuários bi-semanais, ao passo que os usuários no grupo de uso recente fumavam 5-6 vezes/semana.

#### 4) Memória verbal e outros processos de memória

A memória verbal está consistentemente prejudicada em usuários crônicos de *cannabis*, com desempenho significativamente prejudicado nas tarefas de aprendizagem de listas de palavras [e.g., *Rey Auditory Verbal Learning Task* (RAVLT), a *California Verbal Learning Task* (CVLT) e a *Buschke's Selective Reminding Task*]<sup>4,5,46,60,71-73</sup>. Esses estudos foram extensamente revisados em outros trabalhos, junto com alguns trabalhos iniciais de neuroimagem de memória verbal em usuários de *cannabis*<sup>14,15,46,73,74</sup>. No conjunto, as evidências sugerem que usuários de longo prazo

ou pesados de *cannabis* apresentam mecanismos de codificação, armazenamento, manipulação e recuperação prejudicados<sup>15</sup>. Os usuários aprendem menos palavras nas tentativas e rememoram menos palavras particularmente após interferência ou atraso. Vários estudos demonstraram que esses déficits são variadamente atribuídos à duração do uso de *cannabis*<sup>4</sup>, à frequência do uso<sup>3</sup> ou aos efeitos cumulativos da dosagem<sup>5</sup>. Alguns trabalhos mostraram a recuperação da função da memória após um período de 28 dias de abstinência<sup>3</sup>, outros encontraram que tais déficits persistem após esse período<sup>5</sup>, ao passo que outros ainda sugerem pelo menos uma recuperação parcial (Solowij, dados não publicados). No estudo que demonstrou recuperação, isso foi menos aparente quando o uso de *cannabis* havia começado em uma idade precoce<sup>61</sup>. Encontrou-se que a memória verbal estava prejudicada em usuários adolescentes de *cannabis*<sup>63</sup>, adolescentes com pelo menos 23 dias de abstinência e associada a episódios de uso durante a vida<sup>75</sup>. Demonstrou-se que a memória prospectiva estava prejudicada em usuários adolescentes<sup>76</sup> e adultos jovens<sup>62,76</sup>, particularmente a memória prospectiva com base temporal<sup>62</sup>.

Estudos de neuroimagem recentes buscaram elucidar os efeitos agudos do THC e de outros canabinoides (e.g. CBD) em substratos neurais subjacentes à memória verbal, como discutido acima<sup>32,33</sup>, ou tentaram relacionar as alterações estruturais cerebrais em usuários de *cannabis* aos déficits de memória verbal. Por exemplo, Yücel et al. encontraram volumes significativamente reduzidos do hipocampo nos usuários pesados de longo prazo de *cannabis*, que também estavam significativamente prejudicados na RAVLT, mas o desempenho da memória não estava relacionado aos volumes do hipocampo<sup>13</sup>. Tais tarefas de aprendizado verbal complexo envolvem provavelmente a conectividade funcional em uma ampla gama de regiões cerebrais, sendo o desempenho prejudicado provavelmente associado mais com a ativação funcional dessas regiões do que com sua estrutura. Um estudo eletrofisiológico recente em usuários crônicos encontrou rememoração pobre de palavras e alteração do efeito na memória subsequente ao ERP durante a codificação, um componente que se acredita que se origine na região do hipocampo, e essa alteração estava associada a uma duração mais longa de uso de *cannabis* e a um início mais precoce de uso<sup>77</sup>.

Tarefas mais específicas dependentes do hipocampo, tais como as tarefas de memória associativa pictórica, também foram investigadas em usuários de *cannabis* abstinentes há uma semana<sup>78,79</sup>. O desempenho da tarefa não diferiu entre adultos jovens que eram usuários moderados e controles não usuários, mas a exatidão da rememoração diminuiu em função da exposição à *cannabis*. Foi observada ainda uma ativação diminuída em usuários em regiões bilaterais do parahipocampo e no CPFDL direito durante o aprendizado<sup>78</sup>. No entanto, um estudo com adolescentes encontrou ativação aumentada na área fusiforme/parahipocampal, no giro frontal inferior, no CPFDL, no córtex parietal superior e no CCA<sup>79</sup>, sugerindo um esforço neural aumentado. Um estudo sobre o aprendizado de nomeação de rostos dependente do hipocampo em adultos jovens usuários frequentes encontrou aprendizado e

memória de curto e de longo prazo prejudicados, e hipoativação das regiões frontal e temporal com concomitante hiperativação das regiões do parahipocampo durante o aprendizado, refletindo déficits funcionais e processos compensatórios<sup>80</sup>. Quando diferentes estudos demonstraram hipoativação ou hiperativação nas mesmas regiões durante o desempenho de tarefas similares (eg. Stroop)<sup>50,54</sup>, isso pode ser devido aos parâmetros variáveis de uso de *cannabis*, tais como a extensão da exposição ou a idade de início, mas são necessários mais estudos para entender quando e sob que condições é provável que se manifeste a ativação aumentada ou diminuída, assim como a extensão em que outras regiões cerebrais são requisitadas para compensar a ineficiência.

#### 5) Outras funções cognitivas

A *cannabis* altera a percepção do tempo, tanto durante a intoxicação aguda como em alguns estudos sobre usuários crônicos<sup>4,21,46,57</sup>. Tipicamente, o tempo é subestimado – a experiência subjetiva é a de que o tempo passa mais lentamente. A estimativa do tempo envolve a capacidade de julgar e planejar a ordem temporal dos eventos comportamentais para permitir a adaptação bem sucedida do comportamento<sup>57</sup>. Esses processos podem ser sustentados pela modulação canabinoide da transmissão glutamatérgica cortical e da transmissão dopaminérgica do estriado, e os substratos neurais implicados incluem o cerebelo, os gânglios basais, o córtex pré-frontal e o córtex parietal<sup>57</sup>. Demonstrou-se que usuários crônicos de *cannabis* estavam prejudicados em uma tarefa clássica de condicionamento de piscar com atraso, que reflete a integridade funcional cerebelar (aprendizado associativo dependente do cerebelo)<sup>81</sup>, e dados recentes sugerem alterações estruturais em usuários crônicos de *cannabis*<sup>82</sup>.

Já que a *cannabis* altera o humor durante a intoxicação aguda, cresceu o interesse em examinar o processamento da emoção e do afeto em usuários crônicos de *cannabis*. Gruber et al. examinaram a ativação cerebral regional após estímulo afetivo camuflado\* em usuários pesados de *cannabis* e encontraram atividades frontal e límbicas alteradas, com ativação diminuída das regiões do CCA e da amígdala em comparação com controles e efeitos diferenciais para rostos camuflados alegres versus irados<sup>83</sup>. Dois estudos sobre a administração aguda de *cannabis* também encontraram modulação da atividade da amígdala durante o processamento de faces amedrontadoras<sup>84,85</sup>. Relatamos volumes significativamente reduzidos da amígdala em usuários pesados de longo prazo de *cannabis*<sup>13</sup>, mas não se sabe ainda se isso está associado a déficits no processamento das emoções ou do afeto. O processamento alterado das emoções pode provocar dificuldades para a comunicação eficaz e para a tomada de decisões, especialmente se a inibição pelo cingulo de respostas emocionais inapropriadas tornar-se problemática. Outra pesquisa com neuroimagem recente examinou os mecanismos de processamento de recompensa em usuários crônicos, demonstrando um aumento da ativação cerebelar e ventroestriatal durante a antecipação da recompensa que esteve relacionada à duração do uso e à dose de exposição

durante a vida de *cannabis*<sup>86</sup>. Em um estudo sobre a ativação neural subjacente à função motora, os usuários crônicos de *cannabis* apresentaram atividade diminuída do córtex motor suplementar e da área BA32, que persistiu após 28 dias de abstinência, apesar da execução adequada de resposta<sup>87</sup>, indicando uma recuperação incompleta do planejamento e execução motora ideais.

### 3. Estrutura e função cerebrais

Faltam evidências sobre as alterações cerebrais estruturais em usuários de *cannabis*: vários estudos encontraram poucas alterações – ou nenhuma – globais ou regionais no volume ou composição do tecido cerebral<sup>78,88,89</sup>, mas alguns encontraram alterações na densidade da substância cinzenta ou branca global<sup>90</sup> ou em áreas do parahipocampo<sup>91</sup>. Em uma revisão recente<sup>92</sup>, examinamos evidências de alterações cerebrais estruturais em usuários de *cannabis* e encontramos que, dos 13 estudos, a maioria utilizando IRM, as evidências foram inconsistentes. Quando encontradas diferenças entre usuários e não-usuários, elas eram mais aparentes em associação a maiores doses de exposição à *cannabis* e estavam mais frequentemente localizadas na região do hipocampo.

Por meio da utilização de medidas mais sensíveis e avaliando usuários de *cannabis* com muito mais exposição à *cannabis* do que ocorreu em estudos prévios, uma pesquisa recente de nosso próprio grupo<sup>13</sup> encontrou redução significativa nos volumes bilaterais do hipocampo (12%) e da amígdala (7%) em adultos com uma média de 20 anos de uso quase diário, comparados a controles não-usuários pareados para idade, sexo e QI. A redução do hipocampo esquerdo foi relacionada à dose, tendo uma correlação com a dose cumulativa de exposição à *cannabis* nos últimos 10 anos, sugerindo um efeito causal. Esses resultados estão de acordo com evidências sobre a toxicidade sobre o hipocampo a partir da literatura animal, em que os animais foram expostos a grandes doses similares em proporções comparáveis de sua vida e apresentaram diminuições no volume neuronal, nas densidades neuronal e sináptica, e no comprimento dos dendritos dos neurônios piramidais CA3<sup>93-96</sup>. O fato de que os usuários de *cannabis* em nosso estudo tinham utilizado três vezes mais *cannabis* na vida do que aqueles de um estudo de usuários com uma duração de uso similar, mas sem alteração observada no hipocampo<sup>97</sup>, sugere que pode haver um limiar para a exposição cumulativa, a partir do qual essas alterações no cérebro podem se manifestar.

A idade de início do uso de *cannabis* pode ser também um fator crítico, com efeitos nocivos potencialmente maiores no cérebro quando o uso de *cannabis* começa durante períodos significativos do neurodesenvolvimento, tais como a adolescência. Encontrou-se que usuários de *cannabis* com idade precoce de início de uso (antes da idade de 17 anos) tinham volumes cerebrais totais menores, menor percentual de substância cinzenta, maior percentual de substância branca e fluxo sanguíneo cerebral aumentado em comparação a usuários de início tardio<sup>90</sup>. Um estudo recente relatou girificação cortical alterada no lobo frontal e alterações

\* Estímulos apresentados muito rapidamente, abaixo do nível de consciência.

anormais ligadas à idade com relação à girificação e espessura corticais em usuários adolescentes e adultos jovens<sup>98</sup>.

Vários estudos têm relatado a integridade estrutural da substância branca em usuários de *cannabis* medida por meio de imagem com tensor de difusão (ITD). Dois estudos encontraram poucas diferenças entre usuários de *cannabis* e controles<sup>54,99</sup>, ao passo que crescentes evidências de patologia emergiram de estudos mais recentes com adultos jovens<sup>100,101</sup> e adolescentes<sup>102,103</sup> usuários de *cannabis*, no corpo caloso e várias conexões frontotemporais, occipitofrontais e posteriores que se desenvolvem durante a adolescência. Tem sido sugerido que o uso de *cannabis*, particularmente durante a adolescência, pode afetar a trajetória do amadurecimento cerebral normal, resultando em aberrações da substância branca que podem estar subjacentes ao processamento cognitivo comprometido. Também relatamos redução da substância branca cerebelar em adultos usuários pesados de longo prazo<sup>82</sup>.

Mais evidências sobre a integridade neuronal e axonal diminuídas provêm de um estudo com espectroscopia por ressonância magnética que mostra alterações relacionadas à dose no CPFDL, no CCA e no putamen/globo pálido, mas não no hipocampo<sup>104</sup>. Foram relatadas alterações no volume sanguíneo cerebral regional durante 28 dias de abstinência supervisionada, com algumas evidências de normalização frontal com a abstinência continuada, mas persistência de alterações nas regiões temporal e cerebelar<sup>105</sup>. Foram também examinados os efeitos agudos e crônicos da *cannabis* nos níveis séricos do fator de crescimento nervoso e do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), apresentando alguma evidência de níveis de repouso diminuídos em usuários de *cannabis*<sup>106,107</sup>, sendo evidente a modulação por canabinoide dessas proteínas a partir de um crescente número de estudos pré-clínicos.

#### 4. Estudos animais

Hoje em dia, uma grande variedade de estudos pré-clínicos demonstram um papel inequívoco do sistema canabinoide endógeno na atenção, na memória, nas funções executivas, no controle da inibição e em muitos outros processos cognitivos, e que esses estão prejudicados após tanto a administração aguda como crônica de canabinoide<sup>14,57,108,109</sup>. Mesmo uma única administração de uma dose ultrabaixa de THC (0,001-0,002mg/kg) resultou em prejuízos cognitivos de longo prazo em ratos (três semanas a quatro meses após a injeção)<sup>110,111</sup>.

Estudos animais dão suporte à noção de que o cérebro em desenvolvimento é mais suscetível aos efeitos agudos e crônicos dos canabinoides exógenos, particularmente o hipocampo<sup>112-114</sup>. Estão se acumulando evidências de estudos em que animais foram expostos no período pré-natal ou durante a puberdade/adolescência, tendo sido observados maiores efeitos adversos imediatos na cognição e no comportamento em comparação a animais expostos durante a vida adulta, assim como que tais efeitos persistem na fase adulta sem exposição posterior a canabinoide<sup>10,112-117</sup>.

Os efeitos dos canabinoides são proeminentes no hipocampo<sup>118,119</sup> e dependem das interações com os receptores de GABA(A)<sup>120</sup>. Além disso, os mecanismos modulatórios do sistema endocanabinoide na transmissão da dopamina e do glutamato nas regiões pré-frontal cortical e estriatal estão fortemente apoiados em evidências pré-clínicas<sup>57</sup>. Em sintonia com estudos em humanos, a potencialização e o antagonismo de déficits na memória operacional espacial induzidos por canabinoides em ratos também mostraram ser dependentes da proporção entre THC e CBD<sup>121</sup>.

#### Conclusão

Há boas evidências hoje em dia de que o uso de longo prazo de *cannabis* resulte em déficits cognitivos que demonstraram aumentar em função da frequência, duração, dose e idade de início da utilização de *cannabis*. Há um crescente reconhecimento de que os usuários de *cannabis* estão prejudicados em muitos dos mesmos tipos de testes cognitivos nos quais as pessoas com esquizofrenia também apresentam prejuízo<sup>14</sup>, e pesquisas recentes procuraram elucidar os substratos neurais da cognição prejudicada durante a intoxicação aguda. Essas orientações das pesquisas poderão dar informações sobre os mecanismos pelos quais a *cannabis* pode desencadear sintomas ou episódios psicóticos, na medida em que a associação entre o uso de *cannabis* e esquizofrenia é convincente<sup>22,123</sup> e considerada como uma preocupação significativa de saúde pública. O sistema canabinoide endógeno está alterado na esquizofrenia<sup>124,125</sup>, mas são insuficientes os estudos que investigaram a natureza das alterações desse sistema após o uso crônico de *cannabis* em humanos que de outra forma seriam saudáveis.

O sistema endocanabinoide parece estar inequivocamente envolvido, tanto direta quanto indiretamente (por meio de interações com outros neuromoduladores), nos déficits cognitivos que resultam da exposição à *cannabis*<sup>57,113</sup>. Sua disfunção pode ser inferida dos estudos e pesquisas de desafio de canabinoide e das pesquisas com usuários crônicos de *cannabis*. Futuros estudos utilizando sondas de receptor CB<sub>1</sub> e técnicas analíticas aperfeiçoadas para avaliar endocabinoides em humanos<sup>125</sup> devem ampliar nossa compreensão sobre o papel desse sistema no prejuízo cognitivo. Há diferenças individuais na resposta à *cannabis* em curto e longo prazos, e a compreensão sobre o que constitui uma susceptibilidade a efeitos adversos maiores<sup>126</sup> deve ser uma prioridade para futuras pesquisas. A pesquisa genética informará sobre as vulnerabilidades específicas para o desenvolvimento de déficits cognitivos subsequentes à exposição à *cannabis*, como foram já identificados com relação às variações do gene da catechol-O-metiltransferase (COMT Val158Met), envolvidas na regulação da transmissão e no metabolismo dopaminérgicos<sup>127</sup>. Há algumas evidências de alterações cerebrais estruturais nos usuários pesados de longo prazo de *cannabis* e os estudos animais continuam a explicar os mecanismos de ação dos canabinoides na cognição e na função cerebral. O conjunto de conhecimentos compilado desses estudos dará não somente maiores informações para a compreensão de efeitos adversos dos canabinoides, mas também

sobre o potencial de suas aplicações terapêuticas<sup>128</sup>. Espera-se que uma grande quantidade de dados integrativos a partir de estudos de neuroimagem multimodal em humanos proporcione avanços significativos nesse campo nos anos vindouros.

## Agradecimentos

O trabalho para esta revisão foi apoiado por verbas do National Health and Medical Research Council of Australia (459111, 514604 para o Dr Solowij). Os autores não possuem conflitos de interesse a declarar.

## Financiamento e conflito de interesse

Membro do grupo de autores	Local de trabalho	Verba de pesquisa <sup>1</sup>	Outro apoio à pesquisa ou educação médica continuada <sup>2</sup>	Honorários de palestrantes	Participação acionária	Consultor/ conselho consultivo	Outro <sup>3</sup>
Nadia Solowij	University of Wollongong	-	-	-	-	-	-
Nicole Pesa	Student University of Wollongong	-	-	-	-	-	-

\* Modesto

\*\* Significativa

\*\*\* Significativa. Montantes fornecidos à instituição do autor ou a colega onde o autor tem participação, não diretamente ao autor.

Mais informações consultar as instruções aos autores

## Referências

- Fant RV, Heishman SJ, Bunker EB, Pickworth WB. Acute and residual effects of marijuana in humans. *Pharmacol Biochem Behav.* 1998;60(4):777-84.
- Curran HV, Brignell C, Fletcher S, Middleton P, Henry J. Cognitive and subjective dose-response effects of acute oral  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) in infrequent cannabis users. *Psychopharmacology (Berl).* 2002;164(1):61-70.
- Pope HG, Gruber AJ, Hudson JI, Huestis MA, Yurgelun-Todd. Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58(10):909-15.
- Solowij N, Stephens RS, Roffman RA, Babor T, Kadden R, Miller M, Christiansen K, McRee B, Vendetti J, for the Marijuana Treatment Project Research Group. Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA.* 2002;287(9):1123-31.
- Bolla KI, Brown K, Eldredh D, Tate K, Cadet JL. Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology.* 2002;59(9):1337-43.
- Degenhardt L, Lynskey M, Hall W. Cohort trends in the age of initiation of drug use in Australia. *Aust N Z J Public Health.* 2000;24(4):421-6.
- Degenhardt L, Chiu WT, Sampson N, Kessler RC, Anthony JC, Angermeyer M, Bruffaerts R, de Girolamo G, Gureje O, Huang Y, Karam A, Kostyuchenko S, Lepine JP, Mora ME, Neumark Y, Ormel JH, Pinto-Meza A, Posada-Villa J, Stein DJ, Takeshima T, Wells JE. Toward a global view of alcohol, tobacco, cannabis, and cocaine use: Findings from the WHO World Mental Health Surveys. *PLoS Med.* 2008;5(7):e141.
- Copeland J, Swift W. Cannabis use disorder: epidemiology and management. *Int Rev Psychiatry.* 2009;21(2):96-103.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). *The State of the Drugs Problem in Europe: Annual Report 2009.* Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2009.
- Schneider M. Puberty as a highly vulnerable developmental period. *Addict Biol.* 2008;13(2):253-63.
- Solowij N. Do cognitive impairments recover following cessation of cannabis use? *Life Sci.* 1995;56(23-24):2119-26.
- Solowij N, Grenyer BF, Chesher G, Lewis J. Biopsychosocial changes associated with cessation of cannabis use: a single-case study of acute and chronic cognitive effects, withdrawal and treatment. *Life Sci.* 1995;56(23-24):2127-34.
- Yücel M, Solowij N, Respondek C, Whittle S, Fornito A, Pantelis C, Lubman DI. Regional brain abnormalities associated with long-term heavy cannabis use. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65(6):694-701.
- Solowij N, Michie P. Cannabis and cognitive dysfunction: Parallels with endophenotypes of Schizophrenia? *J Psychiatry Neurosci.* 2007;32(1):30-52.
- Solowij N, Battisti R. The chronic effects of cannabis on memory in humans: A review. *Curr Drug Abuse Rev.* 2008;1(1):81-98.
- Ilan AB, Smith ME, Gevins A. Effects of marijuana on neuropsychological signals of working and episodic memory. *Psychopharmacology (Berl).* 2004;176(2):214-22.
- O'Leary DS, Block RI, Koeppel JA, Schultz SK, Magnotta VA, Boles Ponto L, Watkins GL, Hichwa, RD. Effects of smoking marijuana on focal attention and brain blood flow. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2007;22(2):135-48.
- Hunault CC, Mensinga TT, Böcker KBE, Schipper CMA, Kruidenier M, Leenders MEC, de Vries I, Meulenbelt J. Cognitive and psychomotor effects in males after smoking a combination of tobacco and cannabis containing up to 69 mg delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). *Psychopharmacology (Berl).* 2009;204(1):85-94.
- Ramaekers JG, Kauert G, Theunissen EL, Toennes SW, Moeller MR. Neurocognitive performance during acute THC intoxication in heavy and occasional cannabis users. *J Psychopharmacol.* 2009;23(3):266-77.
- McDonald J, Schleifer L, Richards JB, de Wit, H. Effects of THC on behavioural measures of impulsivity in humans. *Neuropsychopharmacology.* 2003;28(7):1356-65.
- Hart CL, van Gorp W, Haney M, Foltin RW, Fischman MW. Effects of acute smoked marijuana on complex cognitive performance. *Neuropsychopharmacology.* 2001;25(5):757-65.
- McGuire P, Crippa J, Martin-Santos R, O'Carroll C, Bhattacharyya S, Borgwardt S, Fusar-Poli P, Atakan Z. Effects of cannabis on memory and response inhibition. *Eur Psychiatry.* 2007;22(Suppl1):S20.
- Juckel G, Roser P, Nadulskic T, Stadelmann AM, Gallinat J. Acute effects of Delta9-tetrahydrocannabinol and standardized cannabis extract on the auditory evoked mismatch negativity. *Schizophr Res.* 2007;97(1-3):109-17.
- Roser P, Juckel G, Rentzsch J, Nadulski T, Gallinat J, Stadelmann AM. Effects of acute oral Delta9-tetrahydrocannabinol and standardized cannabis extract on the auditory P300 event-related potential in healthy volunteers. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008;18(8):569-77.
- Shelley AM, Ward PB, Catts SV, Michie PT, Andrews S, McConaghy N. Mismatch negativity – an index of a preattentive processing deficit in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1991;30(10):1059-62.
- Michie PT. What has MMN revealed about the auditory system in schizophrenia? *Int J Psychophysiol.* 2001;42(2):177-94.
- D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, Ammerman Y, Cooper T, Wu YT, Braley G, Gueorguieva R, Krystal JH. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: Implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology.* 2004;29(8):1558-72.
- Morrison PD, Zois V, McKeown DA, Lee TD, Holt DW, Powell JF, Kapur S, Murray RM. The acute effects of synthetic intravenous Delta9-tetrahydrocannabinol on psychosis, mood and cognitive functioning. *Psychol Med.* 2009;39(10):1607-16.
- Ranganathan M, D'Souza DC. The acute effects of cannabinoids on memory in humans: a review. *Psychopharmacology (Berl).* 2006;188(4):425-44.
- Fletcher PC, Honey GD. Schizophrenia, ketamine and cannabis: Evidence of overlapping memory deficits. *Trends Cogn Sci.* 2006;10(4):167-74.
- Bhattacharyya S, Fusar-Poli P, Borgwardt S, Allen P, Martin-Santos R, O'Carroll C, Seal M, Atakan Z, Nosarti C, McGuire PK. Delta-9-tetrahydrocannabinol modulates activity in temporal cortex during processing of verbal episodic memory. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2007;17(Suppl4):S285.
- Bhattacharyya S, Fusar-Poli P, Borgwardt S, Martin-Santos R, Nosarti C, O'Carroll C, Allen P, Seal ML, Fletcher PC, Crippa JA, Giampietro V, Mechelli A, Atakan Z, McGuire P. Modulation of mediotemporal and ventrostriatal function in humans by Delta9-Tetrahydrocannabinol: A



- neural basis for the effects of cannabis sativa on learning and psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(4):442-51.
33. Martin-Santos R, Fagundo AB, Crippa JA, Atakan Z, Bhattacharyya S, Allen P, Fusar-Poli P, Borgwardt S, Seal M, Busatto GF, McGuire P. Neuroimaging in cannabis use: a systematic review of the literature. *Psychol Med*. 2010;40(3):383-98.
  34. Lane SD, Cherek DR, Liewing LM, Tcheremissine OV. Marijuana effects on human forgetting functions. *J Exp Anal Behav*. 2005;83(1):67-83.
  35. Bocker KB, Gerritsen J, Kruidenier M, Hunault CC, Mensinga TT, Kenemans JL. Smoking high potency marijuana: theta power correlates with memory search. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007;17(Suppl4):S553.
  36. Boucher AA, Vivier L, Metna-Laurent M, Brayda-Bruno L, Mons N, Arnold JC, Micheau J. Chronic treatment with Delta(9)-tetrahydrocannabinol impairs spatial memory and reduces zif268 expression in the mouse forebrain. *Behav Pharmacol*. 2009;20(1):45-55.
  37. Rogers RD, Wakeley J, Robson PJ, Bhagwagar Z, Makela P. Reinforcement processing in the risky decision-making of young healthy adults. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(2):417-28.
  38. Vadhan NP, Hart CL, van Gorp WG, Gunderson EW, Haney M, Foltin RW. Acute effects of smoked marijuana on decision making, as assessed by a modified gambling task, in experienced marijuana users. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2007;29(4):357-64.
  39. Jacobsen LK, Mencl WE, Westerveld M, Pugh KR. Impact of cannabis use on brain function in adolescents. *Ann NY Acad Sci*. 2004;1021:384-90.
  40. Novaes MA, Guindalini C, Almeida P, Jungerman F, Bolla K, Laranjeira R, Lacerda A, Bressan RA. Cannabis use before age 15 years is associated with poorer attention and executive function. *Biol Psychiatry*. 2008;63(Suppl55):185-9.
  41. Voytek B, Berman SM, Hassid BD, Simon SL, Mandelkern MA, Brody AL, Monterosso J, Ling W, London ED. Differences in regional brain metabolism associated with marijuana abuse in methamphetamine abusers. *Synapse*. 2005;57(2):113-5.
  42. Scholes KE, Martin-Iverson MT. Alterations to pre-pulse inhibition (PPI) in chronic cannabis users are secondary to sustained attention deficits. *Psychopharmacology*. 2009;207(3):469-84.
  43. Solowij N, Michie P, Fox AM. Effects of long-term cannabis use on selective attention: an event-related potential study. *Pharmacol Biochem Behav*. 1991;40(3):683-8.
  44. Solowij N, Michie P, Fox AM. Differential impairments of selective attention due to frequency and duration of cannabis use. *Biol Psychiatry*. 1995;37(10):731-9.
  45. Fletcher JM, Page JB, Francis DJ, Copeland K, Naus MJ, Davis CM, Morris R, Krauskopf D, Satz P. Cognitive correlates of long-term cannabis use in Costa Rica men. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(11):1051-7.
  46. Solowij N. *Cannabis and cognitive functioning*. Cambridge: Cambridge University Press; 1998.
  47. Ehrenreich H, Rinn T, Kunert HJ, Moeller MR, Poser W, Schilling L, Gigerenzer G, Hoehle MR. Specific attentional dysfunction in adults following early start of cannabis use. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999;142(3):295-301.
  48. Skosnik PD, Spatz-Glenn L, Park S. Cannabis use is associated with schizotypy and attentional disinhibition. *Schizophr Res*. 2001;48(1):83-92.
  49. Kempel P, Lampe K, Parneford R, Hennig J, Kunert HJ. Auditory-evoked potentials and selective attention: different ways of information processing in cannabis users and controls. *Neuropsychobiology*. 2003;48(2):95-101.
  50. Eldredh DA, Matochik JA, Cadet JL, Bolla KI. Abnormal brain activity in prefrontal regions in abstinent marijuana users. *Neuroimage*. 2004;23(3):914-20.
  51. Whitlow CT, Liguori A, Livengood LB, Hart SL, Mussat-Whitlow BJ, Lamborn CM, Laurienti PJ, Porrino LJ. Long-term heavy marijuana users make costly decisions on a gambling task. *Drug Alcohol Depend*. 2004;76(1):107-11.
  52. Smith AM, Fried PA, Hogan MJ, Cameron I. Effects of prenatal marijuana on response inhibition: an fMRI study of young adults. *Neurotoxicol Teratol*. 2004;26(4):533-42.
  53. Bolla KI, Eldredh DA, Matochik JA, Cadet JL. Neural substrates of faulty decision-making in abstinent marijuana users. *Neuroimage*. 2005;26(2):480-92.
  54. Gruber S, Yurgelun-Todd D. Neuroimaging of marijuana smokers during inhibitory processing: a pilot investigation. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2005;23(1):107-18.
  55. Hester R, Nestor L, Garavan H. Impaired error awareness and anterior cingulate cortex hypoactivity in chronic cannabis users. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34(11):2450-8.
  56. Melis M, Perra S, Muntoni AL, Pillolla G, Lutz B, Marsicano G, Di Marzo V, Gessa GL, Pistis M. Prefrontal cortex stimulation induces 2-arachidonoyl-glycerol-mediated suppression of excitation in dopamine neurons. *J Neurosci*. 2004;24(47):10707-15.
  57. Pattij T, Wiskerke J, Schoffelmeier AN. Cannabinoid modulation of executive functions. *Eur J Pharmacol*. 2008;585(2-3):458-63.
  58. Battisti RA, Roodenrys S, Johnstone S, Pesa N, Hermens D, Solowij N. Chronic cannabis users show altered neurophysiological functioning on Stroop task conflict resolution. *Clin EEG Neurosci*. In press 2010.
  59. Tapert SF, Schweinsburg AD, Drummond SPA, Paulus MP, Brown SA, Yang TT, Frank LR. Functional MRI of inhibitory processing in abstinent adolescent marijuana users. *Psychopharmacology*. 2007;194(2):173-83.
  60. Pope HG, Yurgelun-Todd D. The residual cognitive effects of heavy marijuana use in college students. *JAMA*. 1996;275(7):521-7.
  61. Pope HG, Gruber AJ, Hudson JI, Cohane G, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. Early-onset cannabis use and cognitive deficits: What is the nature of the association? *Drug Alcohol Depend*. 2003;69(3):303-10.
  62. McHale S, Hunt N. Executive function deficits in short-term abstinent cannabis users. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2008;23(5):409-15.
  63. Harvey MA, Sellman JD, Porter RJ, Frampton CM. The relationship between non-acute adolescent cannabis use and cognition. *Drug Alcohol Rev*. 2007;26(3):309-19.
  64. Solowij N, Respondek C, Battisti R, Whittle S, Lubman D, Yücel M. Visuospatial memory deficits in long term heavy cannabis users: relation to psychotic symptoms and regional brain volumes. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008;11(Suppl1):242.
  65. Huestegge L, Radach R, Kunert HJ. Long-term effects of cannabis on oculomotor function in humans. *J Psychopharmacol*. 2009;23(6):714-22.
  66. Jacobsen LK, Pugh KR, Constable RT, Westerveld M, Mencl WE. Functional correlates of verbal memory deficits emerging during nicotine withdrawal in abstinent adolescent cannabis users. *Biol Psychiatry*. 2007;61(1):31-40.
  67. Jager G, Kahn RS, Van den Brink W, Van Ree JM, Ramsey NF. Long-term effects of frequent cannabis use on working memory and attention: an fMRI study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;185(3):358-68.
  68. Jager G, Luijten M, Block RI, Ramsey NF. Effects of cannabis use on cognitive brain function in adolescents: short-term memory, long-term consequences? *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008;18(Suppl4):S533.
  69. Kanayama G, Rogowska J, Pope HG, Gruber SA, Yurgelun-Todd DA. Spatial working memory in heavy cannabis users: a functional magnetic resonance imaging study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;176(3-4):239-47.
  70. Padula, CB, Schweinsburg AD, Tapert SF. Spatial working memory performance and fMRI activation interactions in abstinent adolescent marijuana users. *Psychol Addict Behav*. 2007;21(4):478-87.
  71. Pope HG, Gruber AJ, Hudson JI, Yurgelun-Todd D. Cognitive measures in long-term cannabis users. *J Clin Pharmacol*. 2002;42(Suppl11):41S-7.
  72. Messinis L, Kyriandou A, Malefaki S, Papathanasopoulos P. Neuropsychological deficits in long-term frequent cannabis users. *Neurology*. 2006;66(5):737-9.
  73. Block RI, O'Leary DS, Hichwa RD, Augustinack JC, Boles Ponto LL, Ghoneim MM, Arndt S, Hurtig RR, Watkins GL, Hall JA, Nathan PE., Andreasen NC. Effects of frequent marijuana use on memory-related regional cerebral blood flow. *Pharmacol Biochem Behav*. 2002;72(1-2):237-50.
  74. Grant I, Gonzalez R, Carey CL, NataRajan L, Wolfson T. Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: A meta-analytic study. *J Int Neuropsychol Soc*. 2003;9(5):679-89.
  75. Medina KL, Hanson KL, Schweinsburg AD, Cohen-Zion M, Nagel BJ, Tapert SF. Neuropsychological functioning in adolescent marijuana users: Subtle deficits detectable after a month of abstinence. *J Int Neuropsychol Soc*. 2007;13(5):807-20.
  76. Bartholomew J, Holroyd S, Heffernan TM. Does Cannabis use affect prospective memory in teenagers and young adults? *Eur Psychiatry*. 2008;23(Suppl2):S305.
  77. Battisti RA, Roodenrys S, Johnstone SJ, Respondek C, Hermens DF, Solowij N. Chronic use of cannabis and poor neural efficiency in verbal memory ability. *Psychopharmacology*. In press 2010.
  78. Jager G, Van Hell HH, De Win MM, Kahn RS, Van den Brink W, Van Ree JM, Ramsey NF. Effects of frequent cannabis use on hippocampal activity during an associative memory task. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007;17(4):289-97.
  79. Luijten M, Jager G, Block RI, Zuccarelli JM, Becker MM, Ramsey NF. Effects of cannabis use on associative memory in adolescents, and the role of personality measures: an fMRI study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007;17(Suppl4):S552-3.
  80. Nestor L, Roberts G, Garavan H, Hester R. Deficits in learning and memory: Parahippocampal hyperactivity and frontocortical hypoactivity in cannabis users. *Neuroimage*. 2008;40(3):1328-39.
  81. Skosnik PD, Edwards CR, O'Donnell BF, Steffen A, Steinmetz JE, Hetrick WP. Cannabis use disrupts eyeblink conditioning: Evidence for cannabinoid modulation of cerebellar-dependent learning. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(6):1432-40.
  82. Solowij N, Respondek C, Whittle S, Lindsay E, Lubman D, Yücel M. Cerebellar grey and white matter changes associated with cannabis use in schizophrenia and in healthy controls. *Neuroimage*. 2008;41(Suppl1):S83.
  83. Gruber SA, Rogowska J, Yurgelun-Todd DA. Altered affective response in marijuana smokers: An fMRI study. *Drug Alcohol Depend*. 2009;105(1-2):139-53.
  84. Phan KL, Angstadt M, Golden J, Onyewuenyi I, Popovska A, de Wit H. Cannabinoid modulation of amygdala reactivity to social signals of threat in humans. *J Neuroscience*. 2008;28(10):2313-9.

85. Fusar-Poli P, Crippa JA, Bhattacharyya S, Borgwardt SJ, Allen P, Martin-Santos R, Seal M, Surguladze SA, O'Carroll C, Atakan Z, Zuardi AW, McGuire PK. Distinct effects of (delta)9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(1):95-105.
86. Nestor L, Hester R, Garavan H. Increased ventral striatal BOLD activity during non-drug reward anticipation in cannabis users. *Neuroimage*. In press 2010.
87. Pillay SS, Rogowska J, Kanayama G, Gruber S, Simpson N, Pope HG, Yurgelun-Todd DA. Cannabis and motor function: fMRI changes following 28 days of discontinuation. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2008;16(1):22-32.
88. Block RI, O'Leary DS, Ehrhardt JC, Augustinack JC, Ghoneim MM, Arndt S, Hall JA. Effects of frequent marijuana use on brain tissue volume and composition. *Neuroreport*. 2000;11(3):491-6.
89. Tzilos GK, Cintron CB, Wood JBR, Simpson NS, Young AD, Pope HG, Yurgelun-Todd DA. Lack of hippocampal volume change in long-term heavy cannabis users. *Am J Addict*. 2005;14(1):64-72.
90. Wilson W, Matthew R, Turkington T, Hawk T, Coleman RE, Provenzale J. Brain morphological changes and early marijuana use: a magnetic resonance and positron emission tomography study. *J Addict Dis*. 2000;19(1):1-22.
91. Matochik JA, Eldreth DA, Cadet JL, Bolla KI. Altered brain tissue composition in heavy marijuana users. *Drug Alcohol Depend*. 2005;77(1):23-30.
92. Lorenzetti V, Lubman DI, Whittle S, Solowij N, Yücel M. Structural MRI findings in long-term cannabis users: What do we know? *Subst Use Misuse*. In press 2010.
93. Scallet AC, Uemura E, Andrews A, Ali SF, McMillan DE, Paule MG, Brown RM, Slikker W. Morphometric studies of the rat hippocampus following chronic delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). *Brain Res*. 1987;436(1):193-8.
94. Landfield PW, Cadwallader LB, Vincent S. Quantitative changes in hippocampal structure following long-term exposure to delta-9-tetrahydrocannabinol: possible mediation by glutocorticoid systems. *Brain Res*. 1988;443(1-2):47-62.
95. Chan GC, Hinds TR, Impey S, Storm DR. Hippocampal neurotoxicity of delta(9)-tetrahydrocannabinol. *J Neurosci*. 1998;18(14):5322-32.
96. Lawston J, Borella A, Robinson JK, Whitaker-Azmitia PM. Changes in hippocampal morphology following chronic treatment with the synthetic cannabinoid WIN 55,212-2. *Brain Res*. 2000;877(2):407-10.
97. Tzilos GK, Cintron CB, Wood JB, Simpson NS, Young AD, Pope HG, Yurgelun-Todd DA. Lack of hippocampal volume change in long-term heavy cannabis users. *Am J Addict*. 2005;14(1):64-72.
98. Mata I, Perez-Iglesias R, Roiz-Santiañez R, Tordesillas-Gutiérrez D, Pazos A, Gutiérrez A, Vázquez-Barquero JL, Crespo-Facorro B. Gyrfication brain abnormalities associated with adolescence and early-adulthood cannabis use. *Brain Res*. In press 2010.
99. DeLisi LE, Bertisch HC, Szulc KU, Majcher M, Brown K, Bappal A, Ardekani BA. A preliminary DTI study showing no brain structural change associated with adolescent cannabis use. *Harm Reduct J*. 2006;3(1):17.
100. Arnone D, Barrick TR, Chengappa S, Mackay CE, Clark CA, Abou-Saleh MT. Corpus callosum damage in heavy marijuana use: Preliminary evidence from diffusion tensor tractography and tract-based spatial statistics. *Neuroimage*. 2008;41(3):1067-74.
101. Allin M, Khan O, Walshe M, Kontis D, Nosarti C, Barker G, Rifkin L, Murray RM. Cannabis smoking and white matter in healthy volunteers. *Schizophr Bull*. 2009;35(Suppl 1):201.
102. Ashtari M, Cervellione K, Cottone J, Ardekani BA, Kumra S. Diffusion abnormalities in adolescents and young adults with a history of heavy cannabis use. *J Psychiatr Res*. 2009;43(3):189-204.
103. Bava S, Frank LR, McQueeney T, Schweinsburg BC, Schweinsburg AD, Tapert SF. Altered white matter microstructure in adolescent substance users. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2009;173(3):228-37.
104. Hermann D, Sartorius A, Welzel H, Walter S, Skopp G, Ende G, Mann K. Dorsolateral prefrontal cortex N-acetylaspartate/total creatine (NAA/tCr) loss in male recreational cannabis users. *Biol Psychiatry*. 2007;61(11):1281-9.
105. Sneider JT, Pope HG Jr, Silveri MM, Simpson NS, Gruber SA, Yurgelun-Todd DA. Differences in regional blood volume during a 28-day period of abstinence in chronic cannabis smokers. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008;18(8):612-9.
106. Angelucci F, Ricci V, Spalletta G, Pomponi M, Tonioni F, Caltagirone C, Bria P. Reduced serum concentrations of nerve growth factor, but not brain-derived neurotrophic factor, in chronic cannabis abusers. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008;18(12):882-7.
107. D'Souza DC, Pittman B, Perry E, Simen A. Preliminary evidence of cannabinoid effects on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009;202(4):569-78.
108. Egerton A, Allison C, Brett RR, Pratt JA. Cannabinoids and prefrontal cortical function: Insights from preclinical studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006;30(5):680-95.
109. Niyuhire F, Varvel SA, Martin BR, Lichtman AH. Exposure to marijuana smoke impairs memory retrieval in mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;322(3):1067-75.
110. Tselnicker I, Keren O, Hefetz A, Pick CG, Sarne Y. A single low dose of tetrahydrocannabinol induces long-term cognitive deficits. *Neurosci Lett*. 2007;411(2):108-11.
111. Amal H, Fridman-Rozevich L, Senn R, Strelnikov A, Gafni M, Keren O, Sarne Y. Long-term consequences of a single treatment of mice with an ultra-low dose of Delta9-tetrahydrocannabinol (THC). *Behav Brain Res*. 2010;206(2):245-53.
112. Kang-Park M, Wilson WA, Kuhn CM, Moore SD, Swartzwelder HS. Differential sensitivity of GABA<sub>A</sub> receptor-mediated IPSCs to cannabinoids in hippocampal slices from adolescent and adult rats. *J Neurophysiol*. 2007;98(3):1223-30.
113. Realini N, Rubino T, Parolaro D. Neurobiological alterations at adult age triggered by adolescent exposure to cannabinoids. *Pharmacol Res*. 2009;60(2):132-8.
114. Rubino T, Realini N, Braida D, Guidi S, Capurro V, Vigano, D, Guidali C, Pinter M, Sala M, Bartesaghi R, Parolaro D. Changes in hippocampal morphology and neuroplasticity induced by adolescent THC treatment are associated with cognitive impairment in adulthood. *Hippocampus*. 2009;19(8):763-72.
115. Schneider M, Koch M. Chronic pubertal, but not adult chronic cannabinoid treatment impairs sensorimotor gating, recognition memory, and the performance in a progressive ratio task in adult rats. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(10):1760-9.
116. O'Shea M, Singh ME, McGregor IS, Mallett PE. Chronic cannabinoid exposure produces lasting memory impairment and increased anxiety in adolescent but not adult rats. *J Psychopharmacol*. 2004;18(4):502-8.
117. Schneider M, Schomig E, Leweke FM. Acute and chronic cannabinoid treatment differentially affects recognition memory and social behavior in pubertal and adult rats. *Addict Biol*. 2008;13(3-4):345-57.
118. Deadwyler SA, Goonawardena AV, Hampson RE. Short-term memory is modulated by the spontaneous release of endocannabinoids: evidence from hippocampal population codes. *Behav Pharmacol*. 2007;18(5-6):571-80.
119. Robinson L, Goonawardena AV, Pertwee RG, Hampson RE, Riedel G. The synthetic cannabinoid HU210 induces spatial memory deficits and suppresses hippocampal firing rate in rats. *Br J Pharmacol*. 2007;151(5):688-700.
120. Varvel SA, Anum E, Niyuhire F, Wise LE, Lichtman AH. Delta-9-THC-induced cognitive deficits in mice are reversed by the GABA(A) antagonist bicuculline. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005;178(2-3):317-27.
121. Fadda P, Robinson L, Fratta W, Pertwee RG, Riedel G. Differential effects of THC or CBD-rich cannabis extract on working memory in rats. *Neuropharmacology*. 2004;47(8):1170-9.
122. Murray RM, Morrison PD, Henquet C, Di Forti M. Cannabis, the mind and society: the hash realities. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8(11):885-95.
123. Henquet C, Di Forti M, Morrison P, Kuepper R, Murray RM. Gene-environment interplay between cannabis and psychosis. *Schizophr Bull*. 2008;34(6):1111-21.
124. Fernandez-Espejo E, Viveros MP, Núñez L, Ellenbroek BA, Rodriguez de Fonseca F. Role of cannabis and endocannabinoids in the genesis of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009;206(4):531-49.
125. Koethe D, Hoyer C, Leweke FM. The endocannabinoid system as a target for modelling psychosis. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009;206(4):551-61.
126. Yücel M, Lubman DI, Solowij N, Brewer WJ. Understanding drug addiction: A neuropsychological perspective. *Aust N Z J Psychiatry*. 2007;41(12):957-68.
127. Henquet C, Rosa A, Krabbendam L, Papiol S, Fananás L, Drukker M, Ramaekers JG, van Os J. An experimental study of catechol-O-methyltransferase val(158)met moderation of delta-9-tetrahydrocannabinol-induced effects on psychosis and cognition. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(12):2748-57.
128. Bhattacharyya S, Crippa JA, Martin-Santos R, Winton-Brown T, Fusar-Poli P. Imaging the neural effects of cannabinoids: current status and future opportunities for psychopharmacology. *Curr Pharmaceut Design*. 2009;15(22):2603-14.