

Mini-revisión

Cannabinoides y esquizofrenia: ¿dónde está el vínculo?

Kirsten Müller-Vahl

Departamento de Psiquiatría, Socio-Psiquiatría y Psicoterapia, Facultad de Medicina de Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1, D-30625 Hannover, Alemania

Resumen

Es importante conocer la asociación existente entre, respectivamente, esquizofrenia, cannabis sativa y sistema endógeno de receptores cannabinoides, principalmente por dos motivos. Por un lado, hay pruebas evidentes de que el cannabis tiene que considerarse como un factor de riesgo independiente para la psicosis y de que puede empeorar el curso de la enfermedad. Este riesgo parece estar aumentado en personas genéticamente predispuestas y depender de la cantidad de cannabis consumido. Por otro lado, existen datos evidentes que sugieren que, al menos en un subgrupo de pacientes, determinadas alteraciones en el sistema endocannabinoide pueden contribuir a la patogénesis de la esquizofrenia, por ejemplo, que en el líquido cefalorraquídeo (LCR) se encuentren aumentados la activación de los receptores cannabinoides tipo 1 (CB1) y el nivel de anandamida. En consecuencia, junto a la "hipótesis de la dopamina" de la esquizofrenia, se ha sugerido una "cannabinoide". Curiosamente, existe una compleja interacción entre los sistemas de receptores dopaminérgicos y cannabinoides. Por ello, se han propuesto a los agentes que interactúan con el sistema de receptores cannabinoide, como el no-psicoactivo cannabidiol (CDB), para el tratamiento de la psicosis.

Palabras claves: cannabis, THC, tetrahidrocannabinol, esquizofrenia, psicosis

Este artículo puede ser descargado, impreso y distribuido de forma gratuita con fines no lucrativos, siempre que el trabajo original sea correctamente citado (ver información sobre copyright más abajo). Disponible on-line en www.cannabis-med.org

Dirección del autor: Kirsten Müller-Vahl, Mueller-vahl.kirsten@MH-hannover.de

Introducción

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico caracterizado por presentar deficiencias en la percepción y manifestación de la realidad. Los síntomas esquizofrénicos se clasifican en positivos (o productivos), como son los delirios, las alucinaciones auditivas y el desorden del pensamiento, y negativos (o deficitarios) como es la escasez afectiva y emotiva, la pobreza de expresión, la anhedonia y la falta de motivación. Para gran parte de los pacientes el pronóstico es sombrío, con una evolución grave con recuperaciones incompleta. Se cree que en su patogenia multifactorial incluye factores genéticos y ambientales, así como alteraciones neurobiológicas, psicológicas y sociales. Desde un punto fisiopatológico, hay pruebas de una alteración en el sistema dopaminérgico con una mayor actividad dopaminérgica subcortical en áreas como el cuerpo es-

triado, y una disminución de la actividad dopaminérgica en áreas corticales como la corteza prefrontal. Los antagonistas de los receptores de la dopamina (los neurolepticos) son la primera opción terapéutica para la esquizofrenia.

Se ha identificado en el cerebro un sistema cannabinoide endógeno compuesto por diferentes receptores (principalmente el receptor cannabinoide-1 (CB1)), una serie de ligandos lipofílicos endógenos y las enzimas encargadas de la biosíntesis y degradación de estos endocannabinoides. Los receptores CB1 inhiben la liberación de varios neurotransmisores y neuromoduladores, entre ellos la dopamina, el GABA, la serotonina, el glutamato, la noradrenalina y la acetilcolina. Los dos endocannabinoides más importantes son la anandamida (N-araquidoniletanolamida, AEA) y el 2-araquidonoil glicerol (2-AG). Si bien el 2-AG es un agonista de los receptores cannabinoides, la anandamida es un agonista

parcial. Sin embargo, la anandamida, además, es un agonista completo frente a los receptores vanilloides (VR1).

El cannabis como factor de riesgo para la psicosis

La relación entre esquizofrenia y consumo de cannabinoides es compleja y no totalmente conocida. Si bien se sabe que dosis elevadas de cannabis pueden provocar psicosis tóxica transitoria, no está claro si el incremento del riesgo de enfermedad psicótica por su consumo persiste después de haber dejado el consumo. Sin embargo, hay pruebas evidentes de que el abuso de esta planta por parte de personas sanas es un factor de riesgo para la manifestación clínica de una esquizofrenia y factor desencadenante tanto de la aparición de episodios psicóticos en sujetos predispuestos como de recaídas en esquizofrénicos. El hecho de que la inmensa mayoría de los consumidores de cannabis no desarrollan psicosis refuerza la hipótesis de que algunos individuos son genéticamente vulnerables a estos efectos del cannabis.

En la población general, se ha demostrado que el cannabis tiene un impacto negativo en el funcionamiento cognitivo, aunque no se sabe si dicho déficit perdura tras una abstinencia prolongada. Los estudios acerca de los efectos del cannabis sobre las funciones cognitivas en pacientes con un primer episodio de psicosis demuestran que el funcionamiento cognitivo y el rendimiento de los enfermos que consumen cannabis, en comparación con que no lo hacen, no cambia o incluso mejora (es decir, presentan resultados más altos en las puntuaciones en la escala que miden resolución de problemas y razonamientos, y memoria visual) [1, 2, 3], lo que sugiere un posible efecto neuroprotector del cannabis en los esquizofrénicos [3].

Más recientemente, varios ensayos epidemiológicos han investigado si el consumo de cannabis actúa como un factor de riesgo independiente en la aparición de esquizofrenia. Un amplio estudio, realizado con más de 50.000 individuos, encontró que el consumo elevado de cannabis a los 18 años aumenta seis veces el riesgo de padecer más tarde esquizofrenia en comparación con los no consumidores, lo que sugiere una relación causal entre consumo de cannabis y un mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad [4, 5]. Además, no sólo puede demostrarse que hay una relación con el factor dosis entre la exposición acumulativa del consumo de cannabis y padecer posteriormente una psicosis [4, 6], sino también con la variable edad, existiendo mayor probabilidad de aparición de trastornos esquizofreniformes en la edad adulta si hubo un inicio precoz del consumo (sobre los 15 años) en comparación con los que lo iniciaron más tarde (18 años) [6, 7]. Más aun, los individuos con vulnerabilidad demostrada a padecer trastornos psicóticos, parecen obtener notables peores efectos al consumir cannabis [6, 8, 9, 10, 11].

Interacción entre el sistema dopaminérgico y el cannabinoide

Hay un gran número de estudios disponibles realizados en animales y humanos que apoyan la existencia de una interacción entre el sistema cannabinoide y el dopaminérgico. Dado que se ha sugerido que la psicosis está causada por un sistema dopaminérgico hiperactivo (la "hipótesis de la dopamina" de la esquizofrenia) [12], se ha especulado acerca de si los cannabinoides pueden causar o exacerbar la psicosis por aumento de la actividad del sistema dopaminérgico. Varias investigaciones sugieren la evidencia de que una vulnerabilidad genética puede dar lugar a una mayor actividad dopaminérgica en pacientes con psicosis cannábica inducida [13]. En ratones carentes (KO) de transportador de dopamina (DAT), un modelo animal de hiperdopaminergia de interés para el estudio de la esquizofrenia, se ha demostrado la existencia de una disminución significativa de los niveles de anandamida del estriado, respaldando la sugerencia de que la hiperdopaminergia provoca alteraciones del sistema cannabinoide [14].

La "hipótesis cannabinoideas" de la esquizofrenia

La hipótesis de que el consumo de cannabinoides exógenos puede contribuir a la fisiopatología de la psicosis se ve apoyada por observaciones en individuos sanos, donde la administración intravenosa de delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) en voluntarios puede producir trastornos similares a los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia [15, 16, 17, 18].

Puede utilizarse el test de ilusión binocular invertida de profundidad (IBIP) como modelo de percepción visual ilusoria. Usando el BDIT para investigar el deterioro cognitivo de los pacientes con esquizofrenia, puede demostrarse que dichos enfermos son más veraces en sus juicios cuando ven las caras invertidas (cóncavas) [19]. Sin embargo, la mejoría de la alteración del test de inversión profunda binocular es paralela a la eficacia clínica del tratamiento antipsicótico [20]. En voluntarios sanos, es de suponer que factores cognitivos hacen ignorar la disparidad binocular provocada por la estereopsis y, por lo tanto, corregir la inverosímil hipótesis perceptual. En consecuencia, se ha sugerido que el deterioro binocular invertido de profundidad refleja una vía final común, que se caracteriza por un deterioro de los sistemas adaptativos que regulan la percepción [21].

Investigando la inversión profunda binocular en voluntarios sanos intoxicados con THC, tanto con controles voluntarios sanos como con pacientes con psicosis productiva, se han detectado similares alteraciones entre los voluntarios sanos intoxicados con THC y los enfermos de esquizofrenia [19]. Por tanto, podemos suponer que la existencia de trastornos similares en la regulación interna de los procesos de percepción, tanto en los pacientes con esquizofrenia como en intoxicados humanos por THC, sugiere que, al menos en un subtipo

de psicosis endógena, podría subyacer una disfunción del sistema de recepción cannabinoide [19].

La participación de los receptores del sistema cannabinoide en la esquizofrenia está respaldada por los hallazgos encontrados en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de estos enfermos. La concentración de los endocannabinoides anandamida y palmitiletanolamida (PEA) en el LCR se encuentra significativamente más altos en pacientes con esquizofrenia comparado con los controles sanos. Como consecuencia, se ha sugerido que estos cambios podrían reflejar tanto una homeostasis adaptativa por parte del sistema cannabinoide como una disfunción primaria dopaminérgica o un estado primario "hipercannabinérgico" [22]. Además, el nivel de anandamida en el LCR se encuentra elevado hasta ocho veces en aquellos que sin tener antecedentes psicóticos presentan un primer episodio de esquizofrenia paranoide comparado con los controles sanos [23]. El nivel de anandamida en el LCR en enfermos con esquizofrenia no tratada se correlaciona negativamente con los síntomas psicóticos, lo que apuntó a que la elevación de la anandamida en la esquizofrenia paranoide aguda puede reflejar una adaptación compensatoria frente a la enfermedad [23]. Dado que la exposición frecuente al cannabis puede regular a la baja la señalización de la anandamida del cerebro de los esquizofrénicos, aunque no de los individuos sanos, es posible especular que el consumo frecuente de cannabis aumenta el riesgo de psicosis solo en aquellos individuos que presentan un aumento patológico previo del nivel de anandamida, como se ha demostrado en pacientes con un primer episodio de esquizofrenia [24].

Sólo hay un pequeño número de investigaciones disponibles que hayan medido los niveles de endocannabinoides en el plasma de pacientes con esquizofrenia, y demuestran que hay un aumento importante tanto de anandamida como del ARNm de la enzima degradadora de la anandamida, la hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) [25, 26]. El éxito de los tratamientos antipsicóticos da lugar a una reducción de los niveles plasmáticos de anandamida y de la transcripción de ARNm de los receptores cannabinoideos tipo 2 (CB2) y del FAAH [25]. El 2-araquidonoil glicerol (2-AG) se encuentra a niveles significativamente más bajos en aquellos individuos sin antecedentes psicóticos que presentan un primer episodio esquizofrénico, en comparación con los pacientes con esquizofrenia crónica después de la retirada de los medicamentos neurolépticos. Basándose en estos hallazgos, se ha sugerido que el aumento plasmático de los niveles de anandamida podría estar relacionado con la enfermedad, independientemente de la situación clínica, mientras el 2-AG con la progresión de la misma [26].

Con respecto a una hipótesis cannabinoideas de la esquizofrenia, es importante el hecho de que la densidad de receptores cannabinoideos tipo 1 (CB1) se encuentre aumentada en aquellas regiones del cerebro que han sido implicadas en la esquizofrenia, como son el córtex prefrontal, los ganglios basales, el hipocampo y la

corteza cingulada anterior (CCA). En los estudios postmortem, se observa un aumento de la activación de los receptores CB1 en la corteza prefrontal dorsolateral y la corteza cingulada posterior (CCP) en los cerebros de esquizofrénicos. En la actualidad, los resultados en relación con la CCA siguen siendo contradictorios [27, 28]. Estos datos, sin embargo, demuestran por primera vez alteraciones en la activación de los receptores CB1 de los pacientes con esquizofrenia.

Estudios de neuroimagen de los receptores CB1

Los estudios con neuroimagen viva realizada mediante tomografía por emisión de positrones (PET) y tomografía computerizada por emisión de fotones simple (SPECT) para investigar diferentes aspectos del sistema de receptores cannabinoideos CB1 se encuentran en fases muy precoces. Hasta la fecha, sólo hay disponible un único caso clínico investigado de un paciente con esquizofrenia en el que se demostró un aumento de la activación de los receptores cannabinoideos CB1 en el cuerpo estriado y el pallidum, y un moderado aumento de la activación en la corteza frontal, el córtex temporal y el cerebelo. Estos resultados reflejan los resultados de estudios in vitro con respecto a la distribución de los receptores [29].

A partir de diversos estudios realizados mediante imagen de resonancia magnética (IRM) se sabe que los pacientes con esquizofrenia padecen una reducción del cerebro [30, 31]. Por el contrario, los resultados de los realizados mediante IRM volumétrica en consumidores de cannabis ("sanos") son inconsistentes respecto a la reducción [32] o normalidad [33] del volumen cerebral. Los últimos estudios IRM sugieren que los esquizofrénicos que consumen cannabis podrían amplificar una preexistente vulnerabilidad a los cambios de volumen del cerebro [34], en particular en las regiones ricas en receptores CB1, como es el CCP [35].

Predisposición genética para los trastornos esquizofrenizormes inducidos por el cannabis

Dado que se ha hallado una asociación entre las variaciones del gen del receptor cannabinoide (CNR1) (polimorfismo repetido del AAT) y la esquizofrenia, se ha supuesto que en los pacientes con esquizofrenia de cualquier tipo el sistema de receptores cannabinoideos CB1 está sobre-activado [36, 37]. Estudios recientes, además, han demostrado que las variaciones genéticas específicas (el alelo valina 158 de la catecol-O-metiltransferasa, COMT) puede aumentar el riesgo, no sólo de exhibir síntomas psicóticos, sino también de desarrollar un trastorno esquizofreniforme inducido por el cannabis [38]. Este efecto, sin embargo, se ha observado sólo cuando se inicia el consumo antes de los 18 años. A partir de estos datos, se ha sugerido la existencia de un gen ambiental x que interacciona entre el genotipo COMT y el consumo de cannabis dando lugar a un aumento del riesgo de esquizofrenia [38].

El CDB mejora los síntomas psicóticos

El cannabidiol (CDB) es uno de los principales constituyentes no psicoactivos del cannabis. Los casos clínicos estudiados [39], así como un ensayo controlado doble-ciego [40], sugieren que el CDB puede ser eficaz en el tratamiento de enfermos con esquizofrenia aguda. Se ha propuesto al sistema cannabinoide endógeno, por lo tanto, como un posible nuevo objetivo terapéutico para el tratamiento de la esquizofrenia aguda [40]. Sin embargo, el mecanismo fisiopatológico subyacente de la CDB en la esquizofrenia sigue estando poco claro.

Referencias

1. Stirling J, Lewis S, Hopkins R, White C. Cannabis use prior to first onset psychosis predicts spared neurocognition at 10-year follow-up. *Schizophr Res* 2005;75(1):135-137.
2. McCleery A, Addington J, Addington D. Substance misuse and cognitive functioning in early psychosis: a 2 year follow-up. *Schizophr Res* 2006;88(1-3):187-191.
3. Potvin S, Joyal CC, Pelletier J, Stip E. Contradictory cognitive capacities among substance-abusing patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2008;100(1-3):242-251.
4. Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987; 2(8574):1483-1486.
5. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ* 2002;325 (7374):1199.
6. van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol* 2002;156(4):319-327.
7. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 2002;325(7374):1212-1213.
8. Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J et al. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ* 2005;330(7481):11.
9. Fergusson DM, Horwood LJ, Swain-Campbell NR. Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med* 2003;33(1): 15-21.
10. Fergusson DM, Horwood LJ, Ridder EM. Tests of causal linkages between cannabis use and psychotic symptoms. *Addiction* 2005;100(3):354-366.
11. Smit F, Bolier L, Cuijpers P. Cannabis use and the risk of later schizophrenia: a review. *Addiction* 2004;99(4):425-430.
12. Meltzer HY, Stahl SM. The dopamine hypothesis of schizophrenia: a review. *Schizophr Bull* 1976; 2(1):19-76.
13. Voruganti LN, Slomka P, Zabel P, Mattar A, Awad AG. Cannabis induced dopamine release: an in-vivo SPECT study. *Psychiatry Res* 2001; 107(3):173-177.
14. Tzavara ET, Li DL, Moutsimilli L, Bisogno T, Di Marzo V, Phebus LA, Nomikos GG, Giros B. Endocannabinoids activate transient receptor potential vanilloid 1 receptors to reduce hyperdopaminergia-related hyperactivity: therapeutic implications. *Biol Psychiatry* 2006;59(6):508-515.
15. D'Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S, Forselius-Bielen K, Doersch A, Braley G, Gueorguieva R, Cooper TB, Krystal JH. Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol Psychiatry* 2005;57(6):594-608.
16. 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.
17. D'Souza DC, Ranganathan M, Braley G, Gueorguieva R, Zimolo Z, Cooper T, Perry E, Krystal J. Blunted psychotomimetic and amnestic effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in frequent users of cannabis. *Neuropsychopharmacology* 2008;33(10):2505-16.
18. D'Souza DC, Braley G, Blaise R, Vendetti M, Oliver S, Pittman B, Ranganathan M, Bhakta S, Zimolo Z, Cooper T, Perry E. Effects of haloperidol on the behavioral, subjective, cognitive, motor, and neuroendocrine effects of Delta-9-tetrahydrocannabinol in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 2008;198(4):587-603.
19. Emrich HM, Leweke FM, Schneider U. Towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia: cognitive impairments due to dysregulation of the endogenous cannabinoid system. *Pharmacol Biochem Behav* 1997;56(4):803-807.
20. Schneider U, Borsutzky M, Seifert J et al. Reduced binocular depth inversion in schizophrenic patients. *Schizophr Res* 2002;53(1-2):101-108.
21. Schneider U, Leweke FM, Sternemann U, Weber MM, Emrich HM. Visual 3D illusion: a systems-theoretical approach to psychosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1996;246(5):256-260.
22. Leweke FM, Giuffrida A, Wurster U, Emrich HM, Piomelli D. Elevated endogenous

- cannabinoids in schizophrenia. *Neuroreport* 1999;10(8): 1665-1669.
23. Giuffrida A, Leweke FM, Gerth CW et al. Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. *Neuropsychopharmacology* 2004;29(11):2108-2114.
 24. Leweke FM, Giuffrida A, Koethe D, Schreiber D, Nolden BM, Kranaster L, Neatby MA, Schneider M, Gerth CW, Hellmich M, Klosterkötter J, Piomelli D. Anandamide levels in cerebrospinal fluid of first-episode schizophrenic patients: impact of cannabis use. *Schizophr Res* 2007;94(1-3):29-36.
 25. De Marchi N, De Petrocellis L, Orlando P, Daniele F, Fezza F, Di Marzo V. Endocannabinoid signalling in the blood of patients with schizophrenia. *Lipids Health Dis* 2003;2:5.
 26. Yao JK, van Kammen DP, Reddy RD, Keshavan MS, Schmid PC, Berdyshev EV, Krebsbach RJ, Schmid HHO. Elevated endocannabinoids in plasma from patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002;51:64S-65S.
 27. Zavitsanou K, Garrick T, Huang XF. Selective antagonist [3H]SR141716A binding to cannabinoid CB1 receptors is increased in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28(2): 355-360.
 28. Koethe D, Llenos IC, Dulay JR, Hoyer C, Torrey EF, Leweke FM, Weis S. Expression of CB1 cannabinoid receptor in the anterior cingulate cortex in schizophrenia, bipolar disorder, and major depression. *J Neural Transm* 2007;114(8):1055-63.
 29. Berding G, Schneider U, Gielow P, Buchert R, Donnerstag F, Brandau W, Knapp WH, Emrich HM, Müller-Vahl K. Feasibility of central cannabinoid CB1 receptor imaging with [124I]AM281 PET demonstrated in a schizophrenic patient. *Psychiatry Res* 2006;147(2-3): 249-56.
 30. Chua SE, Cheung C, Cheung V, Tsang JT, Chen EY, Wong JC, Cheung JP, Yip L, Tai KS, Suckling J, McAlonan GM. Cerebral grey, white matter and CSF in never-medicated, first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2007;89(1-3):12-21.
 31. Cahn W, van Haren NE, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Caspers E, Lapidus DA, Kahn RS. Brain volume changes in the first year of illness and 5-year outcome of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2006;189:381-2.
 32. Matochik JA, Eldreth DA, Cadet JL, Bolla KI. Altered brain tissue composition in heavy marijuana users. *Drug Alcohol Depend* 2005;77(1): 23-30.
 33. 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.
 34. Rais M, Cahn W, Van Haren N, Schnack H, Caspers E, Hulshoff Pol H, Kahn R. Excessive brain volume loss over time in cannabis-using first-episode schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* 2008;165(4):490-6.
 35. Bangalore SS, Prasad KM, Montrose DM, Goradia DD, Diwadkar VA, Keshavan MS. Cannabis use and brain structural alterations in first episode schizophrenia - A region of interest, voxel based morphometric study. *Schizophr Res* 2008;99(1-3):1-6.
 36. Ujike H, Takaki M, Nakata K, Tanaka Y, Takeda T, Kodama M, Fujiwara Y, Sakai A, Kuroda S. CNR1, central cannabinoid receptor gene, associated with susceptibility to hebephrenic schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002;7(5):515-8.
 37. Martínez-Gras I, Hoenicka J, Ponce G, Rodríguez-Jiménez R, Jiménez-Arriero MA, Pérez-Hernández E, Ampuero I, Ramos-Atance JA, Palomo T, Rubio G. (AAT)n repeat in the cannabinoid receptor gene, CNR1: association with schizophrenia in a Spanish population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006;256(7):437-41.
 38. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington H, Taylor A, Arseneault L, Williams B, Braithwaite A, Poulton R, Craig IW. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry* 2005; 57(10):1117-27.
 39. Zuardi AW, Morais SL, Guimarães FS, Mechoulam R. Antipsychotic effect of cannabidiol. *J. Clin. Psychiatry* 1995;56(10):485-486.
 40. Leweke FM, Koethe D, Gerth CW, Nolden BM, Schreiber D, Hänsel A, Neatby MA, Juelicher A, Hellmich M, Klosterkötter J. Cannabidiol as an antipsychotic. A double-blind, controlled clinical trial on cannabidiol vs. amisulpride in acute schizophrenia. Presented at: 2005 IACM 3rd Conference on Cannabinoids in Medicine. Leiden, The Netherlands, 9-10 September 2005. <http://www.cannabis-med.org/english/nav/home-conference.htm>.
- La misma autora tiene disponible otra revisión más extensa sobre este tema:*
Müller-Vahl KR, Emrich HM. Cannabis and schizophrenia: towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia. *Expert Rev Neurother* 2008;8(7):1037-48.