

Έφηβοι και κάνναβη: Παρεξηγήσεις και επιστημονικά δεδομένα (Μέρος 1ο)

Πώς σχετίζεται η χρήση κάνναβης σε νεαρές ηλικίες με την εκδήλωση ψυχωσικών διαταραχών;

Η χρήση της κάνναβης στους εφήβους πρέπει να αποτελέσει ένα πρόβλημα δημόσιας υγείας, χωρίς ιδεολογικές και πολιτικές προκαταλήψεις.

*Γράφουν οι **Στέλιος Στυλιανίδης** (καθηγητής κοινωνικής ψυχιατρικής στο Πάντειο, ψυχίατρος-ψυχαναλυτής-ομαδικός αναλυτής), **Γιώργος Τζεφεράκος** (ψυχίατρος, διευθυντής ΜΟΘΕ ΟΚΑΝΑ ΠΓΝ Αττικό, επιστημονικός συνεργάτης εργαστηρίου ψυχοπαθολογίας και ψυχολογίας της υγείας Παντείου)*

Το κίνητρο για τη δημοσίευση αυτού του άρθρου προέρχεται αφενός από την ανάγκη για μια υπεύθυνη ενημέρωση σχετικά με τη συσχέτιση συστηματικής χρήσης κάνναβης και των συναφών ψυχιατρικών διαταραχών και αφετέρου από μια σειρά από διαδεδομένες «παρεξηγήσεις» για τις βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες συνέπειες αυτού του εκτεταμένου –και στη χώρα μας– κοινωνικού φαινομένου.

Η πρόσφατη, τεκμηριωμένη επιστημονικά και δίκαιη κοινωνικά, νομιμοποίηση της χρήσης της φαρμακευτικής κάνναβης, η οποία έχει πολύ συγκεκριμένες ενδείξεις συνταγογράφησης σε μια σειρά από ασθένειες (χρόνιος πόνος από καταληκτικές νόσους, διάφορες μορφές καρκίνου, χρόνιες φλεγμονές από αυτοάνοσα νοσήματα, πολλαπλή σκλήρυνση κ.λπ.), μοιάζει σαν να αποενοχοποίησε φαντασιακά και πραγματικά την αλόγιστη χρήση της ψυχαγωγικής κάνναβης σε εφήβους και νέους.

Η κατάχρηση αυτή, η οποία είναι ευρύτατα διαδεδομένη στα σχολεία, ακόμη και στα αποκαλούμενα «καλά» ιδιωτικά λύκεια, συνδυάζεται με κατάχρηση αλκοόλ και νικοτίνης, σε ένα γενικευμένο κλίμα ανέμελης χαλαρότητας, συστατικό της μικρο-κουλτούρας της ομάδας, η οποία προσφέρει μία εφήμερη ενίσχυση της ρευστής εφηβικής ταυτότητας και μια δυνατότητα «παιχνιδιού» και διαφοροποίησης με τα όρια και τους κανόνες της γονεϊκής εξουσίας.

Το θέμα των εξαρτήσεων στους εφήβους είναι ιδιαίτερα πολύπλοκο και εκτός των στόχων αυτού του ενημερωτικού σημειώματος.

Είναι αυτονόητο ότι στις εξαρτήσεις δεν περιλαμβάνονται μόνο οι διάφορες ουσίες, το αλκοόλ, η νικοτίνη, αλλά και το κινητό, η εξάρτηση από το διαδίκτυο και όλες οι νέες ψυχοπαθολογίες που προέρχονται από αυτή. Αποτελεί συχνά ένα μόνο κομμάτι της ψυχικής λειτουργίας και κάποιες φορές ψυχοπαθολογίας του εφήβου, το οποίο εγκαθιστά συχνά μια σωματική και ψυχική εξάρτηση από την ουσία, η οποία στο μυαλό του εφήβου γίνεται μία «μαγική» τελετουργία, ικανή να τον ανακουφίσει προσωρινά από υπαρξιακές και ταυτοτικές αγωνίες, άγχη, ανασφάλεια για το παρόν και το μέλλον, για την εικόνα του, το σώμα του, τη σεξουαλικότητα και τους ποικίλους πειραματισμούς με αυτή, τρόπους συσχέτισής της με την παρέα του, διαπραγμάτευση με το απειλητικό κενό και την αφόρητη ανία του. Ο έφηβος προσπαθεί να βρει κάτι μέσα του μέσω του Άλλου και μέσα από τη συνάντησή του με την ουσία.

Συγκεκριμένα, για την ψυχαγωγική κάνναβη και το παράγωγό της, τη μαριχουάνα (χόρτο), οι έφηβοι με τη χρήση τους βιώνουν μια αρχική ευφορία, μετά μια χαλάρωση και μια ενίσχυση των αισθητηριακών αντιλήψεων, κάτι που δημιουργεί τη νευροψυχολογική βάση για μια ψυχική εξάρτηση.

Παρεξηγήσεις αναφορικά με την κάνναβη

Οι «παρεξηγήσεις» σχετικά με τη χρήση της κάνναβης στους εφήβους είναι πιθανά οι εξής:

→ Η μακρόχρονη χρήση της κάνναβης δεν δημιουργεί φαινόμενα εξάρτησης, κατά συνέπεια ούτε στερητικό σύνδρομο απεξάρτησης, γιατί δεν δημιουργεί «flash» όπως η χρήση ηρωίνης ή άλλων επικίνδυνων χημικών παρασκευασμάτων.

→ Η χρήση της κάνναβης δεν ανοίγει τον δρόμο σε εμφάνιση ψυχιατρικών διαταραχών.

→ Η νομιμοποίηση και της ψυχαγωγικής κάνναβης (διαχωρισμός «σκληρών-μαλακών» ναρκωτικών), ακόμη και χωρίς υποδομές πρόληψης και αξιόπιστο σύστημα υπηρεσιών ψυχικής υγείας, είναι εξ ορισμού μια προοδευτική και ωφέλιμη πολιτική.

→ Δεν χρειάζεται μια σοβαρή πολιτική πρόληψης και συστηματικής ενημέρωσης για τη χρήση μιας «φυσικής», μάλιστα με θεραπευτικές ιδιότητες, ουσίας.

→ Η χρήση της κάνναβης είναι μια πράξη αντι-κομφορμισμού απέναντι στις συντηρητικές αστικές αξίες και οι έφηβοι διαφοροποιούνται από αυτά τα πρότυπα.

Με τη συνοπτική παράθεση σύγχρονων επιστημονικών δεδομένων που ακολουθεί και μέσα από την κλινική εμπειρία μας με αιτήματα γονέων και εφήβων για ψυχιατρική φροντίδα, θα προσπαθήσουμε να απαντήσουμε σε αυτές τις διάχυτες κοινωνικά αντιλήψεις και να σκεφτούμε ότι η χρήση της κάνναβης στους εφήβους πρέπει να αποτελέσει ένα πρόβλημα δημόσιας υγείας, χωρίς ιδεολογικές και πολιτικές προκαταλήψεις.

Σύγχρονα δεδομένα

Στατιστικά χρήσης κάνναβης από νέους στην Ελλάδα

Η μέση ηλικία έναρξης χρήσης κάνναβης στην Ελλάδα τοποθετείται στην ηλικία των 17 ετών. Σε καταμέτρηση που πραγματοποιήθηκε το 2015, 9,1% των μαθητών στα ελληνικά σχολεία είχε κάνει τουλάχιστον μία φορά χρήση κάνναβης, με τα αντίστοιχα ποσοστά στην Ευρωπαϊκή Ένωση να κυμαίνονται από 6,5% έως 36,8%. Τέλος, ενώ φαίνεται να εμφανίζεται ελαφρά μείωση του καπνίσματος από τους νέους τα τελευταία χρόνια, η χρήση κάνναβης φαίνεται να παραμένει σταθερή (Ευρωπαϊκό Κέντρο Παρακολούθησης Ναρκωτικών και Τοξικομανίας, 2017).

Ωστόσο πολύ σύντομα θα έχουμε στη διάθεσή μας και τα πλέον πρόσφατα στοιχεία χρήσης της κάνναβης, τα οποία μάλλον επιβεβαιώνουν τη γενικότερη αύξηση της χρήσης της και σε νεαρότερες ηλικίες.



(Πηγή: Ευρωπαϊκό Κέντρο Παρακολούθησης Ναρκωτικών και Τοξικομανίας, 2017)

ΒΑΣΙΚΑ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

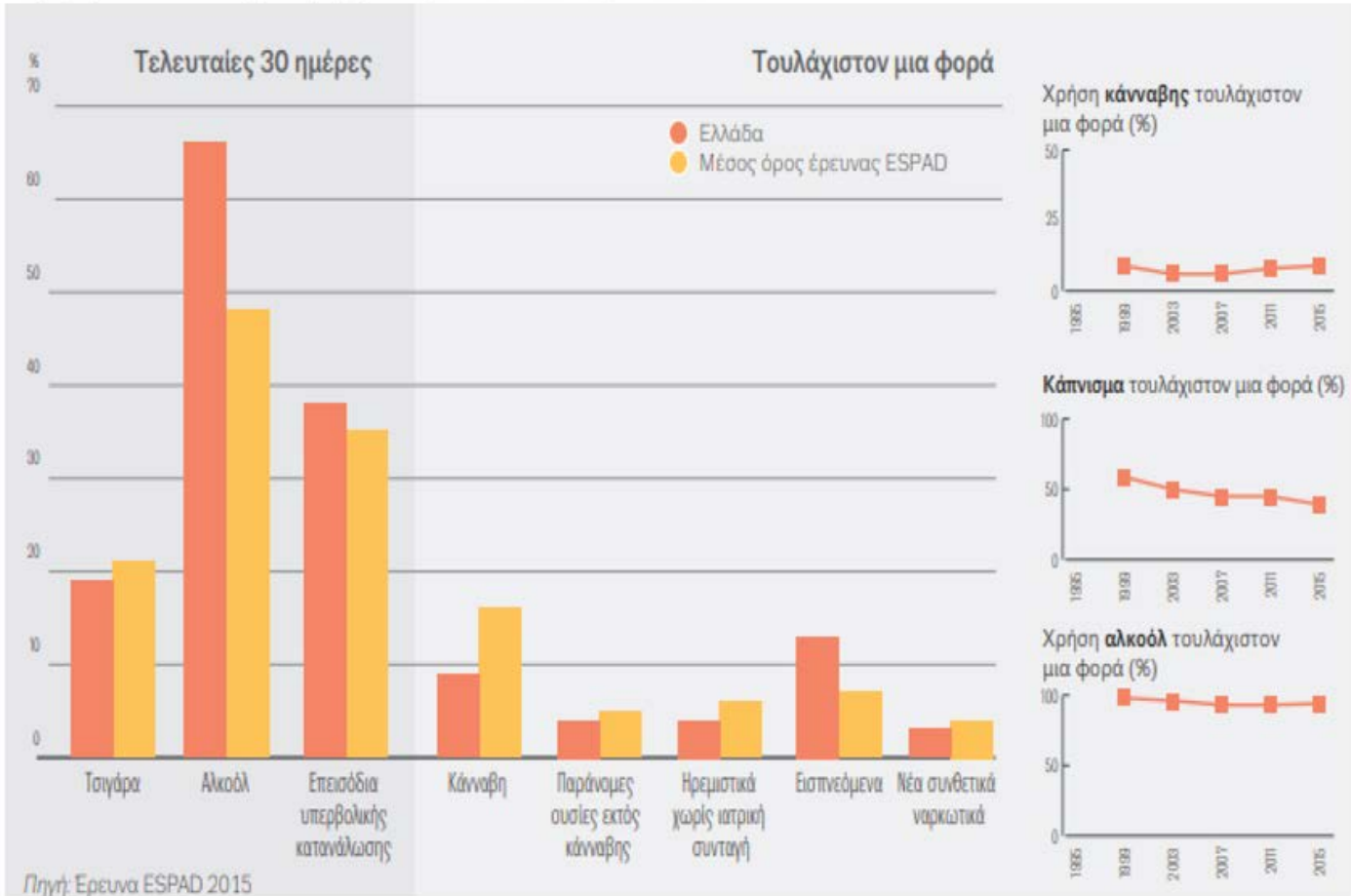
Πρόσφατες εκτιμήσεις και στοιχεία

	Ετος	Στοιχεία χώρας	Εύρος ΕΕ	
			Ελάχιστο	Μέγιστο
Κάνναβη				
Επικράτηση της χρήσης τουλάχιστον μία φορά — σχολεία (% <i>Πηγή: ESPAD</i>)	2015	9,1	6,5	36,8
Επικράτηση της χρήσης κατά τον τελευταίο χρόνο — νεαροί ενήλικες (%)	Δεν υπάρχουν στοιχεία	Δεν υπάρχουν στοιχεία	0,4	22,1
Επικράτηση της χρήσης κατά τον τελευταίο χρόνο — σύνολο ενηλίκων (%)	Δεν υπάρχουν στοιχεία	Δεν υπάρχουν στοιχεία	0,3	11,1

(Πηγή: Ευρωπαϊκό Κέντρο Παρακολούθησης Ναρκωτικών και Τοξικομανίας, 2017)

(Πηγή: Ευρωπαϊκό Κέντρο Παρακολούθησης Ναρκωτικών και Τοξικομανίας, 2017)

Χρήση ουσιών στους μαθητές ηλικίας 15-16 ετών στην Ελλάδα



(Πηγή: Ευρωπαϊκό Κέντρο Παρακολούθησης Ναρκωτικών και Τοξικομανίας, 2017)

Αναφορικά με τις επιδράσεις της χρήσης κάνναβης στην ψυχική υγεία, φαίνεται ότι οι συνέπειες της χρήσης από την εφηβική ηλικία είναι πολύπλευρες.

Αρχικά, οι Grant & Bélanger (2017), ερευνητές από τον Καναδά, αναδεικνύουν τη συχνότητα εκδήλωσης κατάθλιψης και άλλων διαταραχών διάθεσης σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες χρήστες, ενώ αναφέρουν την ύπαρξη ισχυρής συσχέτισης της συχνής χρήσης με την έκφραση καταθλιπτικών επεισοδίων και διαταραχών άγχους. Τη θέση αυτή υποστηρίζουν ευρήματα των Chadwick και συν. (2013), οι οποίοι τονίζουν επίσης το γεγονός ότι η χρήση κάνναβης σε αυτές τις ηλικίες οδηγεί σε αυξημένα ποσοστά αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικών συμπεριφορών στην ενήλικη ζωή. Αυξημένος είναι, επίσης, ο κίνδυνος εκδήλωσης σχιζοσυναισθηματικών διαταραχών σε άτομα που ξεκινούν τη χρήση κάνναβης σε τόσο νεαρή ηλικία.

Ιδιαίτερα σημαντική είναι η σχέση της κάνναβης με την εκδήλωση ψυχωσικών διαταραχών. Έχει βρεθεί πως η κάνναβη μπορεί να προκαλέσει οξέα ψυχωσικά επεισόδια σε εφήβους, ακόμα και χωρίς την πρότερη ύπαρξη ψυχιατρικής διαταραχής (Grant & Bélanger, 2017). Συγκεκριμένα, οι έφηβοι αυτοί φαίνεται να εμφανίζουν

συμπτώματα όπως απώλεια του ελέγχου της πραγματικότητας, αποπροσωποποίηση, αποπροσανατολισμός, ψευδαισθήσεις, παραισθήσεις και παρανοϊκός ιδεασμός. Μελέτες, μάλιστα, έχουν δείξει ότι η χρήση κάνναβης κατά την εφηβεία διπλασιάζει τη μετέπειτα πιθανότητα εκδήλωσης ψύχωσης, ενώ η χρόνια χρήση συνδέεται με πρόωμη εκδήλωση των συμπτωμάτων της ψύχωσης, έως και 3 χρόνια νωρίτερα, με την πρώτη νοσηλεία να πραγματοποιείται σε μικρότερη ηλικία και την πιθανότητα υποτροπής να αυξάνεται αισθητά. Συνοπτικά, μπορούμε να πούμε ότι όσο πιο νωρίς τοποθετείται η έναρξη της χρήσης και όσο μεγαλύτερη η ένταση και η συχνότητά της, αντίστοιχα νωρίτερα πραγματοποιείται η έναρξη της ψύχωσης στο άτομο, με αυξημένο τον αριθμό και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων (Bagot και συν., 2015).

(συνεχίζεται)

Έφηβοι και κάνναβη: Παρεξηγήσεις και επιστημονικά δεδομένα (Μέρος 2ο)

Η περίοδος της εφηβείας είναι μια χρονική περίοδος στη ζωή των ανθρώπων, η οποία χαρακτηρίζεται από σημαντικές μεταβολές και ρευστότητα τόσο σε επίπεδο εσωτερικής συναισθηματικής τονικότητας και αυτοαντίληψης όσο και σε επίπεδο διαπροσωπικής επικοινωνίας και κοινωνικής ταυτοποίησης και ένταξης.

Η σταδιακή αυτή εξελικτική πορεία της παγίωσης της ταυτότητας του υποκειμένου-έφηβου, συντελείται και στο επίπεδο του κεντρικού νευρικού συστήματος. Ο εγκέφαλος παραμένει σε μια δυναμική, περιβαλλοντικώς επηρεαζόμενη διαδικασία ωρίμανσης, τόσο σε επίπεδο λειτουργικό όσο και ανατομικό, από την προγεννητική περίοδο μέχρι και την ηλικία των 21 ετών περίπου. Καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της εξελικτικής διαδικασίας ωρίμανσης, ο εγκέφαλος είναι ιδιαίτερα ευάλωτος, σε σχέση με τον εγκέφαλο ενός ενήλικα, σε περιβαλλοντικές επιδράσεις, όπως η έκθεση στην Δ9-τετραϋδροκανναβινόλη (Δ9-THC TetraHydroCannabinol), που είναι το πρωτεύον ψυχοδραστικό συστατικό της κάνναβης.

Η THC, όπως φαίνεται σε μελέτες σε ζώα, αλλά και απεικονιστικές - λειτουργικές μελέτες (fMRI) σε ανθρώπους, φαίνεται να επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό τη μικροαρχιτεκτονική του εγκεφάλου και τη λειτουργική διασύνδεση μεταξύ των διαφόρων εγκεφαλικών κέντρων. Η επιρροή αυτή γίνεται μεγαλύτερη κατά την εφηβική περίοδο, επειδή σε αυτή επισυμβαίνουν μείζονες νευρωνικές και μορφολογικές αλλαγές σε όλο τον εγκέφαλο και ιδιαίτερα στον προμετωπιαίο φλοιό.

Ο προμετωπιαίος φλοιός (prefrontal cortex PFC), μια εγκεφαλική περιοχή που εμφανίζει όψιμη νευρωνική «ωρίμανση», παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στη δυναμική ισορροπία διέγερσης-αναστολής, απαραίτητο στοιχείο για την ανάπτυξη ενήλικης, προσαρμοστικής συμπεριφοράς και αντίστοιχης γνωστικής λειτουργίας. Αποτελεί το κέντρο της ενεργού μνήμης, των ανώτερων εγκεφαλικών και εκτελεστικών λειτουργιών και συμμετέχει στον συναισθηματικό και συμπεριφορικό έλεγχο. Στον προμετωπιαίο φλοιό εντοπίζεται πληθώρα κανναβινοειδών υποδοχέων (CB1Rs), η ομαλή λειτουργία των οποίων είναι απαραίτητη προϋπόθεση για τη φυσιολογική ωρίμανση του προμετωπιαίου φλοιού. Η χορήγηση THC, κύριο συστατικό της κάνναβης, η οποία δεσμεύεται και επηρεάζει τους CB1Rs, σε μια ευάλωτη περίοδο ωρίμανσης του PFC,

δύναται να έχει εξαιρετικά αρνητικές επιδράσεις τόσο σε επίπεδο γνωστικώνελλειμμάτων όσο και στην εμφάνιση ψυχοπαθολογικών διαταραχών, ακόμα και έκπτωση του IQ . Εάν ληφθεί υπ’ όψιν, δε, το γεγονός ότι οι σημερινές μορφές κάνναβης που πωλούνται στο δρόμο έχουν αυξημένο ποσοστό περιεκτικότητας σε THC (12-18%) σε σχέση με την κάνναβη της δεκαετίας του 70 (≈ 2-4%), γίνεται αντιληπτό ότι ο κίνδυνος είναι ακόμα μεγαλύτερος.

Η χρήση κάνναβης, όμως, ιδιαίτερα στην εφηβεία, ενέχει και άλλους κινδύνους, πέραν των άμεσων νευροψυχιατρικών συνεπειών. Επιδημιολογικές και προ-κλινικές μελέτες καταδεικνύουν τη σοβαρή πιθανότητα η χρήση κάνναβης στην εφηβεία να συνδέεται με την εμφάνιση πολλαπλών εξαρτητικών συμπεριφορών στην ενήλικη ζωή. Φαίνεται ότι η πρόωμη έκθεση του εγκεφάλου στην κάνναβη οδηγεί σε παθολογική ντοπαμινεργική λειτουργία του πιο σημαντικού νευρωνικού κυκλώματος που εμπλέκεται στην εξάρτηση, του συστήματος ανταμοιβής (reward system). Η μειωμένη ντοπαμινεργική δραστηριότητα στο σύστημα ανταμοιβής, απότοκος μιας πρόωμης έκθεσης στην THC, θα μπορούσε να είναι μια πιθανή νευροβιολογική εξήγηση της αυξημένης εμφάνισης στην ενήλικη ζωή διαταραχών εξάρτησης και κατάχρησης από διάφορες ψυχοτρόπες ουσίες· ένα εύρημα που επαναλαμβάνεται σταθερά σε πληθώρα επιδημιολογικών μελετών.

Πίνακας.*Επίπεδα εμπιστοσύνης των ευρημάτων αναφορικά με τις αρνητικές επιδράσεις της μαριχουάνας στην υγεία και την ευεξία.*

Επίδραση	Συνολικό επίπεδο εμπιστοσύνης
Εθισμός στη μαριχουάνα ή άλλες ουσίες	Υψηλό
Ανώμαλη ανάπτυξη εγκεφάλου	Μέτριο
Προοδευτική χρήση άλλων ναρκωτικών ουσιών	Μέτριο
Σχιζοφρένεια	Μέτριο
Κατάθλιψη ή άγχος	Μέτριο
Περιορισμένα επιτεύγματα ζωής	Υψηλό
Τροχαία ατυχήματα	Υψηλό
Συμπτώματα χρόνιας βρογχίτιδας	Υψηλό
Καρκίνος πνεύμονα	Χαμηλό

Πίνακας.Αρνητικές επιδράσεις της βραχύχρονης και μακροχρόνιας ή βαριάς χρήσης μαριχουάνας.

Επιδράσεις βραχύχρονης χρήσης

Προβλήματα στη βραχύχρονη μνήμη, δυσκολία εκμάθησης και διατήρησης πληροφοριών.

Προβλήματα στον συντονισμό κινήσεων, με επίδραση στις δεξιότητες οδήγησης και αυξημένο κίνδυνο τραυματισμών.

Μεταβολές στην κριτική ικανότητα, με αυξημένη πιθανότητα σεξουαλικών συμπεριφορών που διευκολύνουν τη μετάδοση σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων.

Σε υψηλές δόσεις, παράνοια ή ψύχωση.

Επιδράσεις μακροχρόνιας ή βαριάς χρήσης

Εθισμός (περίπου στο 9% του συνόλου των χρηστών, 17% όσων ξεκινούν τη χρήση κατά την εφηβεία και 25 έως 50% των ατόμων που κάνουν καθημερινή χρήση).

Μεταβολές στην ανάπτυξη του εγκεφάλου.

Χαμηλό εκπαιδευτικό επίπεδο, με αυξημένη πιθανότητα διακοπής φοίτησης σε σχολείο.

Γνωσιακές βλάβες, με χαμηλότερο IQ των ατόμων που έκαναν τακτική χρήση κατά την εφηβεία.

Περιορισμένη ικανοποίηση από τη ζωή και τα επιτεύγματα (όπως καθορίζεται στη βάση της σύγκρισης υποκειμενικών και αντικειμενικών μέτρων με τα σχετικά αποτελέσματα για τον γενικό πληθυσμό).

Συμπτώματα χρόνιας βρογχίτιδας.

Αυξημένος κίνδυνος ψυχωσικών διαταραχών (συμπεριλαμβανομένης της σχιζοφρένειας) σε άτομα με σχετική προδιάθεση.

Συμπεράσματα

Η συνάντηση της κάνναβης, όπως και άλλων ουσιών, με το άτομο καθορίζεται από την δομή της προσωπικότητας του χρήστη, την ψυχονοητική του λειτουργία, τη νευροψυχολογική ευαλωτότητα-ανθεκτικότητά του, σε συνάρτηση με το κοινωνικο-πολιτισμικό και ιστορικό πλαίσιο, όπως επίσης τους αξιακούς κώδικες μικρο-κουλτούρας της μικρής κοινωνικής ομάδας.

Τα βασικά συμπεράσματα που μπορούν με ασφάλεια να εξαχθούν από τα σύγχρονα επιστημονικά δεδομένα και την κλινική εμπειρία μας είναι τα ακόλουθα:

A) Η χρήση της κάνναβης από εφήβους μπορεί να προκαλέσει μείζονες ψυχιατρικές διαταραχές (σχιζο-συναισθηματικές, κατάθλιψη, αυτοκτονικότητα, σχιζοφρένεια, αγχώδεις διαταραχές) και μελλοντική ευαλωτότητα των νέων στην εμφάνιση ψυχωτικών διαταραχών.

B) Η δραστική ουσία της κάνναβης μπορεί να επηρεάσει την διαδικασία ωρίμανσης του κεντρικού νευρικού συστήματος και της νευρο-ψυχολογικής ομαλής ανάπτυξης των εφήβων, με καθοριστικές συνέπειες στη συμπεριφορά, την γνωστική λειτουργία, ψυχική και συναισθηματική ισορροπία στις νεαρές ηλικίες.

Γ) Η χρήση κάνναβης, ιδιαίτερα στην εφηβεία, μπορεί να συνδέεται με την εμφάνιση πολλαπλών εξαρτητικών συμπεριφορών στην ενήλικη ζωή. Μέσα σε αυτές συμπεριλαμβάνεται και η χρήση “σκληρών” ναρκωτικών ουσιών.

Δ) Η χρήση της κάνναβης από εφήβους αποτελεί ένα πρόβλημα δημόσιας υγείας, το οποίο πρέπει να αντιμετωπιστεί με συστηματική στρατηγική πρόληψης και ενημέρωσης, ιδιαίτερα στα σχολεία, σε σύνδεση με άλλες παρεμβάσεις για την αναβάθμιση των κοινοτικών υπηρεσιών ψυχικής υγείας. Η πρώιμη παρέμβαση στην ψύχωση, η αναβάθμιση της ψυχιατρικής φροντίδας στην κοινότητα, η προαγωγή και αγωγή ψυχικής υγείας, η συνεργασία με την Πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας, οφείλουν να αποτελέσουν τις μελλοντικές προκλήσεις για την ολοκλήρωση ης ακόμα μετέωρης ψυχιατρικής μεταρρύθμισης στη χώρα μας.

Βιβλιογραφία

Ευρωπαϊκό Κέντρο Παρακολούθησης Ναρκωτικών και Τοξικομανίας (2017). Ελλάδα-Ετήσια έκθεση για τα ναρκωτικά 2017. Διαθέσιμο στο: <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/4526/TD0416907ELN.pdf>

Grant, C. N., & Bélanger, R. E. (2017). Cannabis and Canada's children and youth. *Paediatrics & Child Health*, 22(2), 98–102.doi:10.1093/pch/pxx017

Chadwick, B., Miller, M. L., & Hurd, Y. L. (2013). Cannabis Use during Adolescent Development: Susceptibility to Psychiatric Illness. *Frontiers in Psychiatry*, 4.doi:10.3389/fpsyt.2013.00129

Bagot, K. S., Milin, R., & Kaminer, Y. (2015). Adolescent Initiation of Cannabis Use and Early-Onset Psychosis. *Substance Abuse*, 36(4), 524–533.doi:10.1080/08897077.2014.995332

Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101:8174–9. [PubMed: 15148381]

Nora D. Volkow, M.D., Ruben D. Baler, Ph.D., Wilson M. Compton, M.D., and Susan R.B. Weiss, Ph.D. Adverse Health Effects of Marijuana Use. *N Engl J Med*. 2014 June 5; 370(23): 2219–2227. doi:10.1056/NEJMra1402309.

Dinieri JA, Hurd YL. Rat models of prenatal and adolescent cannabis exposure. *Methods Mol Biol*. 2012; 829:231–42. [PubMed: 22231817]

Zalesky A, Solowij N, Yücel M, et al. Effect of long-term cannabis use on axonal fibre connectivity. *Brain*. 2012; 135:2245–55. [PubMed: 22669080]

Batalla A, Bhattacharyya S, Yücel M, et al. Structural and functional imaging studies in chronic cannabis users: a systematic review of adolescent and adult findings. *PLoS One*. 2013;8(2):e55821. [PubMed: 23390554]

Hirvonen J, Goodwin RS, Li C-T, et al. Reversible and regionally selective down-regulation of brain cannabinoid CB1 receptors in chronic daily cannabis smokers. *Mol Psychiatry*. 2012;17:642–9. [PubMed: 21747398]

Bossong MG, Niesink RJ. Adolescent brain maturation, the endogenous cannabinoid system and the neurobiology of cannabis-induced schizophrenia. *Prog Neurobiol.* (2010) 92:370–85. doi: 10.1016/j.pneurobio.2010.06.010

Chambers RA, Taylor JR, Potenza MN. Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: a critical period of addiction vulnerability. *Am J Psychiatry* (2003) 160:1041–52. doi:0.1176/appi.ajp.160.6.1041

Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis A C, et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2004) 101:8174–9. doi: 10.1073/pnas.0402680101

Caballero A, Tseng KY. GABAergic function as a limiting factor for prefrontal maturation during adolescence. *Trends Neurosci.* (2016) 39:441–8. doi: 10.1016/j.tins.2016.04.010

Renard J, Rushlow WJ and Laviolette SR (2018) Effects of Adolescent THC Exposure on the Prefrontal GABAergic System: Implications for Schizophrenia-Related Psychopathology. *Front. Psychiatry* 9:281. doi: 10.3389/fpsy.2018.00281

Long LE, Lind J, Webster M, Weickert C. Developmental trajectory of the endocannabinoid system in human dorsolateral prefrontal cortex. *BMC Neurosci.* (2012) 13:87. doi: 10.1186/1471-2202-13-87

Cass DK, Flores-Barrera E, Thomases DR, Vital WF, Caballero A, Tseng KY. CB1 cannabinoid receptor stimulation during adolescence impairs the maturation of GABA function in the adult rat prefrontal cortex. *Mol Psychiatry* (2014) 19:536–43. doi: 10.1038/mp.2014.14

Meier MH, Caspi A, Ambler A, et al. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012; 109(40):E2657–E2664. [PubMed: 22927402]

Cascini F, Aiello C, Di Tanna G. Increasing delta-9-tetrahydrocannabinol (1-9-THC) content in herbal cannabis over time: systematic review and meta-analysis. *Curr Drug Abuse Rev.* (2012) 5:32–40. doi: 10.2174/1874473711205010032

Agrawal A, Neale MC, Prescott CA, Kendler KS. A twin study of early cannabis use and subsequent use and abuse/dependence of other illicit drugs. *Psychol Med.* 2004; 34:1227–[PubMed: 15697049]