

# Amotivasyonel Sendrom: Az Bilinen ve Tanı Konulan Bir Klinik

Mustafa Arı<sup>1</sup>, Musa Şahpolat<sup>1</sup>, M. Hanifi Kocaçya<sup>1</sup>, Ü. Sertan Çöpoğlu<sup>1</sup>

## ÖZET:

Amotivasyonel sendrom: Az bilinen ve tanı konulan bir klinik

Amotivasyonel sendrom (AS) süregelen esrar kullananlarda tanımlanmış geniş anlamıyla ilgisizlik, vurdumduymazlık ve asosyal davranışı içermektedir. Bu etkilerin bir kısmı genel olarak diğer santral sinir sistemi baskılayıcılarında da görülmektedir, bundan dolayı bu sendromu esrar kullanımına özgülemenin ne kadar doğru olduğu hala tartışılmaktadır. AS genellikle ergenlik çağında ve erkeklerde görülmektedir. Farklı çalışmalarda AS görülme sıklığı olarak düzenli esrar kullananlarda %16 ve %21 gibi oranlar bildirilmiştir. Patofizyolojisinde rol oynayan nedenler hala tartışmalı olmakla birlikte etiolojide en sık suçlanan etmen esrardır. Nörobiyolojisinde noradrenerjik ve dopaminerjik sistemleri içeren limbik yolda meydana gelen değişiklikler suçlanmaktadır. Tanısı öznel yakınmalara dayanır, tanı klinik belirtiler ve Apathy Değerlendirme Ölçeği (ADÖ) kullanılarak konmaktadır. AS tedavisi konusunda günümüzde çok az deneysel veriler mevcuttur ve klinik deneyim de oldukça azdır. Aralık 2013'te seçilen 'amotivasyonel sendrom, cannabis and amotivational syndrome, cannabis and motivation' anahtar sözcükleriyle yapılan PUBMED taraması sonucunda 1960'dan beri yayınlanan, esrar ve AS ilişkisini inceleyen çalışmalar gözden geçirilmiştir. Bu yöntem sonunda 76 tanesi direkt AS ile ilişki olmak üzere 536 makaleye ulaşılmıştır. İngilizce olmayan makaleler değerlendirme dışı bırakılmıştır.

**Anahtar sözcükler:** amotivasyonel sendrom, ödül sistemi, esrar kullanımı

**Journal of Mood Disorders 2015;5(1):31-5**

## ABSTRACT:

Amotivational syndrome: less known and diagnosed as a clinical

Amotivational syndrome (AS) is a disorder that includes apathy, callousness and antisocial behavior in chronic cannabis users. Some of these effects may generally be seen in other central nervous system depressants as well. Therefore, to make these effects specific for this syndrome is still debated. AS is usually seen among men during puberty. In different studies, the incidence of AS in regular cannabis users has been reported as between 16 to 21%. Although the causes accused in pathophysiology is still controversial, cannabis is the most commonly accused factor in the etiology. In neurobiology of the disease, noradrenergic and dopaminergic systems containing changes in limbic road have been blamed. The diagnosis is based on subjective complaints, and scored by clinical signs and Apathy Evaluation Scale (AES). There are very few experimental data available in treatment of AS, and clinical experience is very limited. By PubMed searching the keywords of 'amotivational syndrome, cannabis and amotivational syndrome, cannabis and motivation' from 1960 to December 2013, the published studies examining the relationship between marijuana and AS have been reviewed. We have reached 536 articles, of which 76 include direct relationship with AS, by the end of this search. Non-English articles were excluded from the study.

**Key words:** amotivational syndrome, reward pathway, cannabis usage

**Journal of Mood Disorders 2015;5(1):31-5**



<sup>1</sup>Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Hatay-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Musa Şahpolat, Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Hatay-Türkiye

Elektronik posta adresi / E-mail address: drms12@hotmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 7 Eylül 2014 / September 7, 2014

## Bağıntı beyanı:

M.A., M.Ş., M.H.K., Ü.S.Ç.: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

## Declaration of interest:

M.A., M.Ş., M.H.K., Ü.S.Ç.: The authors reported no conflict of interest related to this article.

## GİRİŞ

Marihuana (Marijuana, esrar), Cannabissativa adlı bitkinin çiçek tohumundan ve kurutulmuş yapraklarından elde edilir ve keyif verici etkileri için yaygın olarak kullanılır (1). Epidemiyolojik çalışmalarda yaşam boyu en az bir kez esrar kullanımının %12 olduğu belirtilmiştir. Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda en az bir kez esrar kullanımı İngiltere'de

%41, İrlanda'da %37, İtalya'da %19, Danimarka'da %17, Ukrayna'da %14, Polonya'da %8, İsveç'te %6, Finlandiya'da %6 ve Macaristan'da %4, Türkiye'de ise %1.2-4 olarak bildirilmektedir (2,3). Esrarın keyif verici etkisi %0.5-5 oranında içerdiği, yağda erirliği yüksek tetrahidrokannabinol (THC) ile meydana gelir. Plazma yarılanma ömrü kısa süreli kullanıcılar da 56 saat, uzun süreli kullanıcılar da ise 29 saat olarak belirtilmiştir (4). Kısa veya uzun süreli kullanımı sırasında

immun sistem, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi ve kognitif fonksiyonlar üzerinde birçok etkileri bulunmaktadır (1).

Amotivasyonel sendrom (AS) süregelen esrar kullananlarda tanımlanmış en geniş anlamıyla ilgisizlik, vurdumduymazlık ve asosyal davranışı içeren bir sendromdur (5). Bu sendromdaki etkilerin bir kısmı genel olarak diğer santral sinir sistemi (SSS) baskılayıcılarında da görülmektedir. Bu yüzden esrara mal edilmiş bir AS'den bahsedilmesinin ne kadar olduğu tartışmalı bir konudur. Anekdot bilgilere göre dikkatsiz ve aciz şekilde duran esrar kullanıcılarını tanımlamak için AS terimi kullanılmaktadır. Aynı şekilde yıllar önce, bazı araştırmacılar uyuşuk esrar kullanıcılarını tanımlamak için "amotivational" ifadesini benimsemiştir (6). Bu kişiler süregelen olarak ve yüksek doz esrar kullanmaktadır. Bu durumdaki hastalar apatik (ilgisiz, kayıtsız, aldırılmaz, vurdumduymaz), girişimcilikten uzak, üşengeç ve eylemsiz kalma tutumundan sıkıntı duymadan saatlerce oturabilme, amaca yönelik aktivitelerinde azalma, yeni sorunlarla başa çıkmada yetersizlik gösterirler (7).

Aralık 2013'te seçilen 'amotivational syndrome, cannabis and amotivational syndrome, cannabis and motivation' anahtar sözcükleriyle yapılan PUBMED taraması sonucunda 1960'dan beri yayınlanan, esrar ve AS ilişkisini inceleyen çalışmalar gözden geçirilmiştir. Bu yöntem sonunda 76 tane si direkt AS ile ilişki olmak üzere 536 makaleye ulaşılmıştır. İngilizce olmayan makaleler değerlendirme dışı bırakılmıştır.

### Tarihçe ve Epidemiyoloji

Bu sendromla ilgili ilk bilgiler Amerika Birleşik Devletlerinde 1960 yılların sonuna doğru elde edilmeye başlanmıştır (8,9). Bazı yazarlar esrarın süregelen kullanımının AS'ye neden olduğunu iddia ederken, deneysel çalışmalar AS diye bir şey olmadığını belirtmektedir. Kolansky and Moore 1971 (8) yılında yetişkinlerde AS için geniş vaka serisi yayınladılar. Daha sonra Millman and Sbriglio 1986 (9) yılında AS ile ilgili ilk gözlem raporlarını yayınladılar. AS farklı ülkelerde ve çeşitli yaş gruplarındaki marihuana kullanıcıları için betimlenmiştir, fakat Amerika'da bu sendrom çoğunlukla ergenlerde rastlanmıştır. Genellikle ergenlik çağında ve erkeklerde görülmektedir (10). Epidemiyolojik veriler az olmakla birlikte 268 esrar kullanıcısının uzun süreli takip çalışması sonucunda %21 olarak AS oranı tespit edilmiş ve en sık yakınmalar yorgunluk, enerji azlığı ve düşük motivasyon olarak bildi-

rilmiştir (11). Başka bir çalışmada AS düzenli esrar kullananlarda %16 olarak bildirilmiştir (12).

### Nörobiyoloji

Etiyolojisinde rol oynayan nedenler hala tartışmalı olmakla birlikte etiyolojide en sık suçlanan etmen esrardır. Preklinik çalışmalarda kannabinoid türevlerinin etkileri spesifik CB1 ve CB2 reseptörleri aracılığıyla olduğu bildirilmektedir (13). İki çeşit kannabinoid reseptörleri, insan vücudunda tarif edilmiştir. CB1 tipi bazal ganglia, beyincik ve hipokampus yaygın bulunmakta ve gamaamino butirik asit (GABA), glutamat ve dopamin sistemlerin aktivitesini modüle etmektedir (14). Spesifik reseptörlerinden CB1 ile kognitif fonksiyonlar, hafıza, anksiyete, ağrı, duyuşsal algı, motor koordinasyon ve endokrin fonksiyonlar üzerinde etkileri meydana gelmektedir (15,16). CB2 reseptörleri dalak ve diğer periferel dokularda bulunarak kannabinoid'lerin immunsupresif etkilerinden sorumludur (17).

Endokannabinoid öncülleri postsinaptik nöronların hücre zarlarından sentezlendikten sonra, üzerinde bulunduğu glutamat, dopamin ve GABA hücrenin aktivasyonuna bağlı olarak aktif hale gelir (17,18). Endokannabinoidler retrograd haberci olarak presinaptik CB1 kannabinoid reseptörlerine bağlanarak voltaj-duyarlı  $Ca^{++}$  kanal inhibisyonu ve  $K^{+}$  kanal aktivasyonu oluşturarak membran depolarizasyonu ve ekzositoz olayını engeller. Sonuçta, etkilenen sinir hücresinde nörotransmitter salınımı baskılanır (18). Esrarın süregelen ve yüksek doz kullanımı sonrası muhtemel bu reseptörlerde meydana gelen baskılanmada yetersizlik sonucu bu nörotransmitterlerin salınımında artış olmakta, salınımı artan nörotransmitterlerin aşırı yıkımına bağlı AS klinik tablosu oluştuğu varsayılmaktadır.

İnsan ve hayvan deneyi çalışmalarında, esrara devamlı maruziyet sonucu her iki grupta da nöronal işleyişte önemli değişiklikler meydana geldiği bildirilmiştir. Bu değişiklikler ödül sisteminde akut dönemde dopaminerjik artışı olmasına rağmen süregelen dönemde aynı alanlarda dopaminde bir azalma meydana geldiği şeklindeydi (19). Bu çalışmalardaki bulgular, dopamin reseptörlerinde aşağı yönde regülasyon ve CB1 reseptörlerinin desensitizasyonu ile bağlantılı olabilir (19,20).

Günümüzde depresyon tedavisinde kullanılan anti-depresan ilaçların ana etkilerinin serotonin nörotransmisyonunu artırmak, hipokampal 5-HT1A reseptörlerinin aktivitesini arttırmak, nörojenezi teşvik etmek ve noradre-

nerjik nöronların ateşleme aktivitesini modüle (azalma veya artma) etmek olduğu göz önüne alındığında, ilginçtir ki, kannabinoid agonistlerinin ve endokannabinoid arttırıcıların da benzer şekilde hipokampusta serotonin salınımını ve noradrenerjik nöron aktivitesini arttırdığı, aynı zamanda nörojenezi desteklediği gösterilmiştir (21). Fakat esrarın süregelen ve yüksek dozda kullanımı sonrası muhtemel bu reseptörlerde meydana getirdiği desensitizasyon sonucu depresyon kliniğine benzeyen AS'nin oluştuğu söylenebilir.

Son araştırmalar, AS nörobiyolojisinde noradrenerjik ve dopaminerjik sistemleri içeren bir limbik yolakta meydana gelen değişiklikler sorumlu tutulmaktadır (22). Etiyopatogeneze en fazla dopamin ve dopamin reseptörleri sorumlu tutulmaktadır, özellikle striatum ve mezolimbik D2 reseptörlerinde meydana gelen azalma sonucu klinik tablonun oluştuğu belirtilmektedir (23). Ödül eksikliği sendromunda olduğu gibi AS'de de beyin ödül mekanizmalarındaki eksiklikler sonucu bozukluklar ortaya çıkmakta, en çok etkilenen beyin bölgesi mezolimbik bölge olup ve bu sistemin dopaminerjik yolak ile önemli ilişkisi bulunmaktadır (24).

Beyin ödül yollarında değişime neden olan bir genetik farklılaşma bulunmuştur, bu farklılaşma dopamin D2 reseptör geninin bir varyant formudur ve A1 alleli olarak adlandırılır (25). Ayrıca madde bağımlılarının madde kullanımına başlamadan önce zaten muhtemelen DRD2 reseptör polimorfizme sahip olduğu, bu reseptörde bir defekt olduğundan dolayı ödül sisteminde nöronal hasar meydana geldiği varsayımdır (26). Model olarak bir hayvan deneyi çalışmasında üç ay esrar maruziyetine bırakılan maymunlarda özellikle motivasyon yönetim alanı olarak kabul edilen limbik sistem sinapslarında patolojik anormallikler saptandığı belirtilmiştir (27). Bu bulgu, esrar kullanımının limbik sistem fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak AS'ye neden olabilir varsayımını doğrulamaktadır.

### Klinik Özellik ve Tanı

Kannabinoid reseptörlerinin beyin zevk, bellek, düşünce, konsantrasyon, duyu ve zaman, algı ve koordineli hareket gibi işlevlerinden sorumlu bölgelerinde daha yoğun olarak bulunduğu gösterilmiştir (18). AS klinik bulguları bu bölgelerde meydana gelen değişiklikler sonucu oluşmaktadır.

Bu sendrom ağırlıklı olarak hemen her gün yüksek dozda esrar içen kişilerde görülür. Enerji ve hırsın azalması ile karakterizedir. Dikkat süresinin kısalması, zayıf muhakeme,

kolay dikkat kaybı, bozulmuş iletişim, içe dönüklük ve kişilerarası iletişimde etkisizlik gibi sosyal ve mesleki alanlarda işlev bozukluğu klinikte görülmektedir. Kişisel alışkanlıklar bozulabilir, içgörü kaybı hatta benlik yitimi yaşanabilir (6,28).

Bu kişilerin kendilerine özgü kişisel alışkanlıkları değişir, ilgileri çabuk kaybolur ve muhakeme bozukluğu ile ilişki kurma yetilerinde gerileme gözlenir. Etkilenen kişilerin günlük yaşam aktiviteleri olumsuz etkilenmekte, işlevsellikte ciddi bozulma meydana gelmekte ve hatta ergenlerde okul başarıları belirgin olarak düşmektedir (6). Bu belirtiler tıbbi tedaviye rağmen, ağır bir kullanıcıda ortalama 24 ay kadar devam edebilmektedir (12).

AS değerlendirilmesi için Apati Değerlendirme Ölçeği (ADÖ) kullanılmaktadır. Aynı zamanda apatiyi değerlendiren bu test ile apati ve AS'yi, depresyondan ayırt etmek oldukça kolaylaşmaktadır. Testte son 4 hafta boyunca, davranışsal, bilişsel ve duygusal alanlarda ilgisizliği değerlendirmek için, 18-72 arasında değişen puanlama değeriyle, 18 madde bulunmaktadır. Üç soruda cevapların geçerliliğini sağlamak üzere negatif sözdizimi vardır. Test iyi bir iç tutarlılığa (0.86) ve yüksek sayılabilecek güvenilirliğe (0.76) sahiptir (29).

### Tedavi

AS tedavisi konusunda günümüzde çok az deneysel veriler mevcut ve klinik deneyim de oldukça azdır. Ancak yine de çeşitli maddeler amantadin (30), bromokriptin (31), bupropion (32) ve metilfenidat (33) gibi AS tedavisinde kullanılmış ve değişik sonuçlar elde edilmiştir (33,34).

Tedavi aşamasında öncelikle altta yatan neden ortadan kaldırılması, esrar kullanımı varsa bırakılması önerilmektedir. Daha sonra klinik veriler az olmakla birlikte dopaminerjik ya da noradrenerjik bir ajan kullanımı tavsiye edilmektedir.

Son araştırmalar, AS nörobiyolojisi için noradrenerjik ve dopaminerjik sistemleri içeren bir yolak olduğunu belirtmektedir (18). Bu konuda metilfenidat, güçlü bir noradrenerjik ve dopaminerjik salgılayıcı ajan olarak; yorgunluk ve depresyon tedavisi için iyi etkinliğe sahip olduğu kanıtlanmış olsa da, AS tedavisinde kullanımı konusunda sadece birkaç vaka düzeyinde bildirim mevcuttur (22,34). Yine de tedavide dopaminerjik ajanların kullanımının uygun olacağı söylenebilir olmakla birlikte, bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## TARTIŞMA

Literatüre göre; her ne kadar esrara mal edilmiş bir AS'den bahsedilmesinin doğruluğuna dair tartışmalar olsa da bunun aksine esrar kullanımı ve AS arasındaki bağlantıyı destekleyen birçok yayın bulunmaktadır. Bugün için esrar ile bu klinik sendrom ilişkisini vurgulayan önemli çalışmalar bulunmaktadır (6,28).

Dopamin, ödül ve motivasyon açısından çok araştırılan bir nörotransmitter olmasına rağmen, dopaminerjik yolların hem diğer reseptörler sistemlerinin etkisinde olduğu hem de bu yollar ile opioid ve esrar reseptörleri etkileşim halinde olduğundan, karmaşık bir mekanizma sonucu AS kliniğinin ortaya çıktığı söylenebilir.

Kötüye kullanılan çeşitli maddelerin farklı mekanizmalara sahip olmalarına rağmen, ödül devresi üzerinde yoğunlaşan ortak bir yolağa sahip olduğu bilinmektedir (19). Çünkü bütün maddeler ödül sisteminde ilk etapta dopaminerjik uyarımı sağlamalarına rağmen sonuçta dopaminerjik işlev bozukluğu meydana getirmektedirler (19). İşte esrarın ve aktif maddesi THC'nin bu mekanizmada meydana getirdiği değişiklikler sonucu AS kliniğinin ortaya çıktığı iddia edilebilir.

AS kliniği apati ve depresyon ile oldukça benzer olmasına

rağmen, kendine özgü birçok farklı özelliği de bulunmaktadır. Esrar kullanımı sonucu oluştuğu, nörobiyolojisinde dopamin yolağının ağırlıklı olduğu, depresyon vakalarına göre dirençli bir kliniğe sahip olduğu ve tedavisinin 24 aya kadar sürebildiği, SSRI'ların tedavide tek başına yetersiz kaldığı ve hatta SSRI'lara bağlı apati denilen ve AS'ye çok benzeyen bir kliniğin oluştuğu, klinikte çökkün duygudurumdan ziyade psikomotor retardasyonun hakim olduğu gibi özellikler apati ve depresyondan ayırıcı tanı konusunda bize oldukça yardımcı olabilecek özelliklerdir (35,36).

Sonuç olarak, eski çağlardan beri kullanıldığı bilinen, günümüzde de yaygın olarak kullanılan esrar ve aktif maddesi THC diğer tıbbi alanlarda olduğu gibi, psikiyatri alanında da yeni bir paradigma olarak AS kliniğini karşımıza çıkarmaktadır. Bu nedenle, AS son yıllarda diğer ülkelerde olduğu gibi Türkiye'de de bağımlılık tedavisi ve komplikasyonları ile uğraşan klinisyenler için potansiyel bir problem gibi görülmektedir. Bu konuda ileri epidemiyolojik çalışmaların yapılması, klinik vakaların ayrıntılı değerlendirilmesi problemin boyutlarının değerlendirilmesi açısından oldukça yararlı olacaktır. Ayrıca AS tedavi konusunda bilgilerin oldukça kısıtlılığı ve deneysel verilerin azlığı nedeniyle, bu konuda kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu açıkça gözükmektedir.

## Kaynaklar:

1. Kumar RN, Chambers WA, Pertwee RG. Pharmacological actions and therapeutic uses of cannabis and cannabinoids. *Anaesthesia*. 2001;56:1059-68.
2. Ögel K, Uğuz Ş, Sır A, ve ark. Türkiye'de İlköğretim ve Ortaöğretim gençliği arasında esrar kullanım yaygınlığı. *Bağımlılık Dergisi*. 2003;4:15-9.
3. Hibell B, Anderson B, Bjarnason T, et al. Alcohol and other drug use among students in 26 European countries. The Swedish Council for information on alcohol and other drugs, CAN. Council of Europa., Co-operation group to combat drug abuse and illicit trafficking in drug (Pompidou Group) 1995.
4. Busto U, Bendayan R, Sellers EM. Clinical pharmacokinetics of non-opiate abused drugs. *Clin Pharmacokinet*. 1989;16:1-26.
5. Marin RS. Apathy and related disorders of diminished motivation. *American Psychiatric Press Review of Psychiatry*. 1996;15:205-42.
6. Kupfer DJ, Detre T, Koral J, Fajans P. A comment on the "amotivational syndrome" in marijuana smokers. *Am J Psychiatry*. 1973;130:1319-22.
7. McGlothlin HW, West LJ. The marijuana problem: An overview. *Am J Psychiat*. 1968;125:1126-34.
8. Kolansky H, Moore WT. Effects of marihuana on adolescents and young adults. *JAMA*. 1971;216:486-92.
9. Millman RB, Sbriglio R. Patterns of use and psychopathology in chronic marijuana users. *Psychiatr Clin North Am*. 1986;9:533-45.
10. US Department of Health and Human Services: Marijuana: Facts parents need to know. NIH Publication No. 04-4036 Washington, DC: Author; 2004.
11. Reilly D, Didcott P, Swift W, Hall W. Long-Term Cannabis Use: Characteristics of Users in an Australian Rural Area. Northern Rivers Health Service, Lismore, New South Wales, Australia, June 1998.
12. Halikas JA, Goodwin DW, and Guze ZB. Marihuana effects; a survey of regular user. *JAMA*. 1971;217:692-4.
13. Musty RE, Reggio P, Consroe P. A review of recent advances in cannabinoid research and the 1994 international symposium on cannabis and the cannabinoids. *Life Sci*. 1995;56:1933-40.
14. Devane WA, Dysarz FA, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol*. 1988;34:605-13.

15. Herkenham M. Localization of cannabinoid receptors in brain and periphery. Pertwee R (editor). *Cannabinoid Receptors*. New York, Academic Press. 1995;145-66.
16. Adams IB, Martin BR. Cannabis; pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction*. 1996;91:1584-614.
17. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*. 1993;365:61-5.
18. Howlett AC, Breivogel CS, Childers SR, Deadwyler SA, Hampson RE, Porrino LJ. Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Neuropharmacology*. 2004;47:345-58.
19. Van Hell HH, Vink M, Ossewaarde L, Jager G, Kahn RS, Ramsey NF. Chronic effects of cannabis use on the human reward system: an fMRI study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2010;20:153-63.
20. Sim-Selley LJ. Regulation of cannabinoid CB1 receptors in the central nervous system by chronic cannabinoids. *Crit Rev Neurobiol*. 2003;15:91-119.
21. Bambico FR, Katz N, Debonnel G, Gobbi G. Cannabinoids elicit antidepressant-like behavior and activate serotonergic neurons through the medial prefrontal cortex. *J Neurosci*. 2007;27:11700-11.
22. Tanaka Y, Meguro K, Yamaguchi S, et al: Decreased striatal D2 receptor density associated with severe behavioral abnormality in Alzheimer disease. *Ann Nucl Med*. 2003;17:567-73.
23. Willner P, Muscat R, Papp M, Sampson D. Dopamine, Depression and Anti-Depressant Drugs, In *The Mesolimbic Dopamine System: From Motivation to Activation*. John Wiley and Sons. 1991;387-410.
24. Noble EP. Polymorphisms of the D2 Dopamine Receptor Gene in Alcoholism, Cocaine and Nicotine Dependence and Obesity. *Handbook of Psychiatric Genetics*. 1997;331-51.
25. Blum K, Sheridan PJ, Wood RC, Braverman ER, Chen TJ, et al. The D2 dopamine receptor gene as a determinant of reward deficiency syndrome. *J R Soc Med*. 1996;89:396-400.
26. Blum K, Noble EP. Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *JAMA*. 1994;263:2055-60.
27. Nahas GG. Current status of marijuana research. *JAMA*. 1979;242:2775-8.
28. Musty RE, Kaback L: Relationship between motivation and depression in chronic marijuana users. *Life Sci*. 1995;56:2151-8.
29. Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res*. 1991;38:143-62.
30. Kraus MF, Maki PM: Effect of amantadine hydrochloride on symptoms of frontal lobe dysfunction in brain injury: case studies and review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1997;9:222-30.
31. Marin RS, Fogel BS, Hawkins J, et al. Apathy: a treatable syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1995;7:23-30.
32. Corcoran C, Wong ML, O'Keane V. Bupropion in the management of apathy. *J Psychopharmacol*. 2004;18:133-5.
33. Galynker I, Ieronimo C, Miner C, et al. Methylphenidate treatment of negative symptoms in patients with dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1997;9:231-9.
34. Jansen IH, Olde Rikkert MG, Hulsbos HA, et al. Toward individualized evidence-based medicine: five "N of 1" trials of methylphenidate in geriatric patients. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49:474-6.
35. Creason CR and Goldman M. Varying Levels of Marijuana Use by Adolescents and the Amotivational Syndrome. *Psychological Reports*. 1981;48:447-54.
36. Duncan DF. Lifetime Prevalence of "Amotivational Syndrome" Among Users and Non-Users of Hashish. *Psychology of Addictive Behaviors*. 1987;1:114-9.