

Wpływ Δ^9 -THC na pamięć roboczą: implikacje dla schizofrenii?

Nehal P. Vadhan, PhD, Mark R. Serper, PhD, Margaret Haney, PhD

- Deficyty pamięci operacyjnej są charakterystyczną cechą schizofrenii.
- Delta-9-tetrahydrokanabinol wywołuje ostre upośledzenie pamięci operacyjnej u osób używających marihuany.
- Opisano związek między wczesnym używaniem marihuany a schizofrenią w wieku dorosłym.
- W celu wyjaśnienia tego związku należy zbadać ostry wpływ używania marihuany na pamięć operacyjną u osób cechujących się zwiększonym ryzykiem rozwoju schizofrenii.

Streszczenie

Niniejszy artykuł zawiera przegląd piśmiennictwa dotyczącego ostrego wpływu delta-9-tetrahydrokanabinolu, głównego psychoaktywnego związku zawartego w marihuanie, na pamięć operacyjną oraz implikacji tego wpływu dla schizofrenii. Deficyty pamięci operacyjnej są cechą charakterystyczną schizofrenii. Przypuszcza się, że mogą stanowić mechanizm etiologiczny przyczyniający się do wystąpienia objawów choroby. Wśród osób regularnie używających marihuany w porównaniu ze zdrową populacją kontrolną mogą również występować subtelne pogorszenia pamięci operacyjnej, a w piśmiennictwie opisano związek między nadużywaniem marihuany a następczym rozwojem schizofrenii (choć pozostaje on kontrowersyjny). Niejasna jednak pozostaje rola przyczynowa marihuany w pogorszeniu pamięci operacyjnej związanym ze schizofrenią. Dlatego ten artykuł uwzględni szczególnie ostre działanie marihuany na sprawność pamięci operacyjnej. Zbadana zostanie istotność środowiskowa i znaczenie kliniczne wyników badań oraz zalecone zostaną kierunki przyszłych badań tematu.

Wprowadzenie

Celem tego artykułu jest zbadanie związku między używaniem marihuany, pamięcią operacyjną a schizofrenią. U młodych osób obciążonych ryzykiem rozwoju schizofrenii używanie marihuany opisano jako związane z wystąpieniem schizofrenii w wieku dorosłym. Deficyty pamięci operacyjnej są charakterystyczną cechą schizofrenii, uważa się je za jeden z mechanizmów etiologicznych wpływających na wystąpienie choroby. Stąd badanie wpływu marihuany na pamięć operacyjną może rzucić światło na związek między nadużywaniem marihuany a schizofrenią. W tym artykule najpierw zostanie zdefiniowana pamięć operacyjna oraz zostaną krótko ocenione teorie i odkrycia dotyczące sprawności pamięci operacyjnej u chorych na schizofrenię i u używających marihuany. Po drugie, zostanie rozważony związek między używaniem marihuany a schizofrenią. Po trzecie, omówione zosta-

na wybrane ostre działania delta-9-tetrahydrokanabinolu (Δ^9 -THC), głównego składnika psychoaktywnego marihuany, oraz ocenione zostaną wyniki badań wpływu tej substancji na pamięć operacyjną i wyniki badań dotyczących innych działań psychozomimetycznych. Na końcu omówione zostanie znaczenie i implikacje tych skutków dla rozwoju schizofrenii oraz zalecenia odnośnie przyszłych badań. Zagadnienia kliniczne związane z prewencją i leczeniem są omówione gdzie indziej.¹

Pamięć operacyjna

Pojęcie pamięć operacyjna oznacza zdolność zachowywania i przetwarzania w umyśle reprezentacji bodźców w krótkim okresie w celu wywołania odpowiedzi.² Pamięć operacyjną odróżnia się od innych form pamięci, takich jak pamięć bezpośrednia lub odległa, które odnoszą się do przechowywania

Dr Vadhan, assistant professor of clinical psychology, dr Haney, associate professor of clinical neurobiology, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York State.

Psychiatric Institute, New York City. Dr Serper, professor of psychology, Hofstra University, Hempstead, New York.

Autorzy nie zgłaszają żadnych mogących powodować konflikt interesów zależności finansowych ani innych powiązań z organizacjami komercyjnymi.

Autorzy dziękują Cheryl M. Corcoran, MD za komentarze dotyczące wcześniejszej wersji tego artykułu oraz Elysi Michaels i Eliezer Pichholtz za pomoc w przeglądzie piśmiennictwa.

Adres do korespondencji: Nehal P. Vadhan, PhD, Assistant Professor of Clinical Psychology, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York State Psychiatric Institute, New York, NY 10032, Stany Zjednoczone, e-mail: npv2101@columbia.edu

informacji bez jej przetwarzania. Jednym z prototypowych badań pamięci operacyjnej jest powtarzanie cyfr wstak w teście powtarzania liczb. W jego klasycznej postaci¹ uczestnikowi przedstawia się ustnie ciąg liczb o rosnącej długości (np. 1-5-3-7) i prosi o powtórzenie ich do tyłu (tzn. 7-3-5-1). Trudniejszą odmianą tego zadania jest test sekwencjonowania liter i liczb (Letter-Number Sequencing),³ w którym wymaga się reorganizacji liczb (według porządku) i liter (alfabetycznie). Zadania te mierzą werbalną pamięć operacyjną. Różne testy powtarzania cyfr są prezentowane na ekranie komputera i wykorzystują wizualne prezentacje liczb, co zachowuje semantyczne, lecz nie dźwiękowe właściwości bodźca.

Innym powszechnie stosowanym testem pamięci operacyjnej jest test N-back (spatial n-back task), podczas którego uczestnik ogląda na ekranie komputera ciąg złożony z punktu osadzania i zbioru kropek w jednym z punktów rozmieszczonych wokół punktu osadzania. Położenie kropki zmienia się w każdej próbie, a uczestnik musi określić, czy pozycja kropki w aktualnej próbie (bodziec docelowy) odpowiada pozycji kropki w pewnej liczbie prób poprzedzających obecną (bodziec porównawczy). Liczba prób poprzedzających bodziec docelowy, w której bodziec porównawczy rezyduje w (n) może być zmieniana, a większa wartość n oznacza zwiększoną trudność zadania. Zadanie to służy do pomiaru wzrokowo-przestrzennej pamięci operacyjnej.

Są to dwa wzorce pomiaru pamięci operacyjnej, oba mierzące bezpośrednio składowanie i przetwarzanie reprezentacji bodźca. W badaniach neuropoznawczych wykorzystywano wiele innych zadań stanowiących pierwotne miary innych funkcji poznawczych, takich jak uwaga lub funkcje wykonawcze, jednak wymagających znaczącego udziału pamięci operacyjnej do ich wykonania; są one uważane za wtórne narzędzia pomiaru pamięci operacyjnej. Obejmują one opisane niżej: test sortowania kart Wisconsin,⁴ test łączenia punktów, zadanie Tower of London⁵ oraz test Iowa gambling task (IGT),⁶.

Prawidłowe działanie pamięci operacyjnej, polegające na zdolności utrzymania i przetwarzania informacji jest niezbędne do wykonywania wielu aktywności życia codziennego, obejmujących podtrzymywanie rozmowy, załatwianie spraw i wykonywanie zadań szkolnych i zawodowych.² Pamięć operacyjna jest też wysoce skorelowana z miarami całkowitej inteligencji.⁷ Osoba, której pamięć operacyjna jest upośledzona, może się wydawać roztargniona, impulsywna, zapominalska i przejawiać gorsze funkcjonowanie szkolne, zawodowe i interpersonalne. Stąd pamięć operacyjna stanowi znaczącą kliniczną funkcję poznawczą i może być upośle-

dzona u osób z różnymi zaburzeniami neuropsychicznymi.

Pamięć operacyjna a schizofrenia

Wykazano, że u chorych na schizofrenię, w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej, występuje pogorszenie pamięci operacyjnej, wykazywane w badaniach obejmujących wiele wymiarów, łącznie z domeną wizualno-przestrzenną^{8,9} słuchowo-werbalną¹⁰ i niewerbalną.¹¹ Ponadto u chorych na schizofrenię, w porównaniu z osobami zdrowymi z grupy kontrolnej, wykazano większe ubytki sprawności poznawczej w miarę zwiększania opóźnienia odpowiedzi i rozmiaru zestawu bodźców.^{8,12} Sugeruje to, że sprawność u pacjentów ze schizofrenią jest szczególnie podatna na zwiększanie zapotrzebowania na pamięć operacyjną. Wykazano, że sprawność pamięci operacyjnej wśród chorych na schizofrenię – ale nie u osób zdrowych – jest silnie związana z wydajnością wykazywaną podczas badań innych funkcji poznawczych, takich jak pamięć odległa i funkcje motoryczne.¹³ Dlatego przypuszcza się, że deficyty pamięci operacyjnej odgrywają główną rolę w innych zaburzeniach poznawczych powszechnie występujących u chorych na schizofrenię. Wykazano, że pogorszenie operacyjnej pamięci wzrokowo-przestrzennej występuje również po stabilizacji objawów psychotycznych,⁹ co wskazuje na trwałość deficytów pamięci operacyjnej w różnych fazach schizofrenii.

Z punktu widzenia istotności klinicznej, wykazano, że pierwotna oraz wtórna wydajność pamięci operacyjnej jest czynnikiem prognostycznym odpowiednio różnych aspektów zmian czynnościowych w przebiegu schizofrenii^{14,15} oraz formowania objawów.¹⁶ Ponadto wykazano, że wydajność pamięci operacyjnej jest obniżona u młodych osób z wysokim ryzykiem rozwoju schizofrenii^{17,18} oraz że jest ona czułym czynnikiem prognostycznym rozwoju psychoz związanych ze schizofrenią w okresie dorosłości.¹⁸ Podsumowując, deficyty pamięci operacyjnej stanowią zasadniczą cechę schizofrenii¹⁹ i dlatego postuluje się, by stanowiły istotny klinicznie obszar oddziaływań terapeutycznych.²⁰

Pamięć operacyjna a używanie marihuany

Związek między używaniem marihuany a deficytami pamięci operacyjnej w populacji niepsychiatrycznej jest złożony. Przeglądy piśmiennictwa^{21,22} dotyczące działania pamięci operacyjnej u zdrowych psychicznie osób regularnie palących marihuanę pozwalały wnioskować, że u tych osób występuje obni-

żenie sprawności mierzonej pierwotnymi i wtórnymi narzędziami pomiaru w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną. Wykazano, że to obniżenie jest związane z częstością palenia marihuany opisywaną przez badanych.^{23,24} Deficyty takie wykazywano jednak mniej spójnie niż u badanych tylko ze schizofrenią. Pogorszenie, jeśli występuje u palących marihuanę osób bez schizofrenii, jest generalnie mniej nasilone^{21,22} i mniej stabilne²⁵ niż typowo spotykane u badanych tylko ze schizofrenią. Stąd regularne stosowanie marihuany w naturalnych warunkach może być związane z niewielkimi i krótkoterminowymi deficytami sprawności pamięci operacyjnej, gdy badani nie są aktualnie pod ostrym wpływem marihuany.

Warto zauważyć, że u młodych palaczy marihuany wykazano zmiany w aktywacji kory przedczołowej i ciemieniowej w odpowiedzi na zadania pamięci operacyjnej w badaniach obrazowych (czynnościowy rezonans magnetyczny) w warunkach krótkiej abstinencji od marihuany, w porównaniu z niepalącą grupą kontrolną.^{26,27} Wskazuje to na czynnościowe zmiany w regionach mózgu mających znaczenie w rozwoju psychopatologii u młodych palaczy marihuany używających swojej pamięci operacyjnej.

Choć tego typu badania rezydualnych następstw okazjonalnego palenia marihuany sugerują, że przyczynia się ono do rozwoju deficytów pamięci operacyjnej, przekrojowy i korelacyjny charakter przejranych dotychczas badań nie pozwala na ocenę bezpośredniego wpływu palenia marihuany na pamięć operacyjną.

Używanie marihuany a schizofrenia

Marihuana jest najbardziej rozpowszechnioną nielegalną substancją używaną przez chorych na schizofrenię. Ocenia się, że 30% chorych używa lub używało marihuany w okresie całego życia, a odsetek uzależnionych (zgodnie z definicją DSM-IV-TR)²⁸ szacowany jest na 28%.²⁹ Marihuana jest również najpowszechniej stosowaną niedozwoloną substancją wśród młodych osób, u których stwierdzono występowanie objawów prodromalnych lub zwiększonego klinicznego ryzyka rozwoju psychozy.^{30,31} Związek między paleniem marihuany a rozwojem schizofrenii pozostaje jednak bardzo kontrowersyjny. Związek między nadużywaniem marihuany a następczym rozwojem schizofrenii opisano w badaniach epidemiologicznych i obserwacyjnych.^{32,33} W kilku badaniach wykazano, że ryzyko związane z paleniem marihuany może być ograniczone do młodych osób predysponowanych do rozwoju schizofrenii.^{34,35} W części badań nie wykazano jednak związku między paleniem marihuany

a wystąpieniem schizofrenii,³⁶ a palenie marihuany w przeszłości lub niedawno może w rzeczywistości wiązać się ze zwiększoną sprawnością neuropoznawczą we wtórnych pomiarach pamięci operacyjnej u niezintoksykowanych chorych na schizofrenię.^{37,38} Interakcje między używaniem marihuany, pamięcią operacyjną a schizofrenią pozostają niejasne.

Pomocne w ustaleniu tych związków mogą być badania wykorzystujące metodę próbkowania doświadczeń czasie rzeczywistym (real-time experience-sampling).^{39,40} Wiedza o bezpośrednim oddziaływaniu Δ^9 -THC na składowe procesy schizofrenii, takie jak pamięć operacyjna, może pomóc w wyjaśnieniu związków przyczynowych między tymi zmiennymi. Na przykład wykazano, że Δ^9 -THC ostro obniża sprawność pamięci operacyjnej, co byłoby spójne z związkiem przyczynowym między regularnym paleniem marihuany a pogorszeniem funkcji poznawczych szczególnie związanych ze schizofrenią. Wykazanie, że Δ^9 -THC ma nieznaczny lub korzystny wpływ na sprawność pamięci operacyjnej byłoby jednak niespójne z taką rolą. Stąd w tym artykule przede wszystkim przeglądamy badania ostrego wpływu palenia marihuany na pamięć operacyjną, prowadzone w kontrolowanych warunkach laboratoryjnych.

Ostry wpływ Δ^9 -THC na pamięć operacyjną

Pojęcie ostrego wpływu odnosi się do takich działań, które występują bezpośrednio w wyniku intoksykacji uczestnika badania

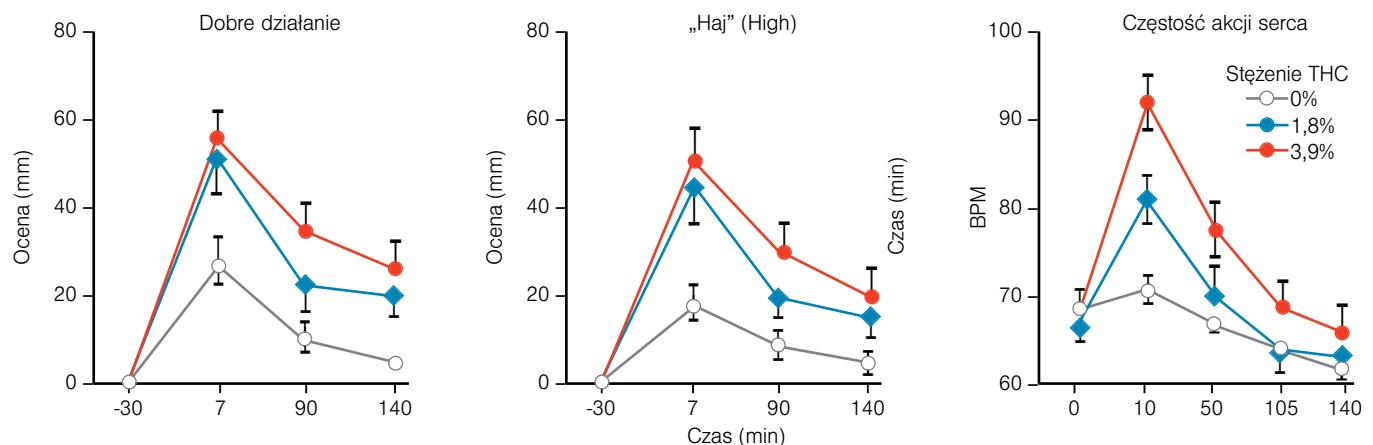
po podaniu Δ^9 -THC (tzn. w okresie do 4 godzin po podaniu substancji). Ranganathan i D'Souza⁴¹ przeprowadzili wszechstronny przegląd badań dotyczących ostrego wpływu Δ^9 -THC na pamięć i wyciągnęli wniosek, że Δ^9 -THC ostro upośledza pamięć bezpośrednią, opóźnioną i operacyjną u zdrowych psychicznie osób palących marihuane. Biorąc pod uwagę główne znaczenie pamięci operacyjnej dla schizofrenii, ten artykuł skupia się ściślej na pamięci operacyjnej, uwzględniając zarówno pierwotne, jak i wtórne jej pomiary. Ponadto, jako że palenie jest sposobem, w jaki marihuana jest używana w naturalnych warunkach, artykuł skupia się przede wszystkim na badaniach palonej marihuany. Biorąc pod uwagę całkowite podobieństwo przebiegu w czasie skutków palonej marihuany i podanego dożylnie (iv) Δ^9 -THC na subiektywne oceny (np. „czuję się na haju”) i pomiary fizjologiczne (np. częstość akcji serca),^{42,43} uwzględniono także badania wykorzystujące podanie dożylnie. Ponieważ takie podobieństwo skutków nie występowało po podaniu doustnym Δ^9 -THC,⁴⁴ nie uwzględniono badań, w których stosowano tę drogę podania.

Podczas oceniania piśmiennictwa dotyczącego ostrego wpływu Δ^9 -THC na sprawność pamięci operacyjnej należy brać pod uwagę wiele czynników. Jedną ze zmiennych mogących łagodzić ostry wpływ Δ^9 -THC jest tolerancja. Sądzi się, że osoby używające konopi rzadziej są wrażliwsze niż te, którzy używają ich częściej.⁴⁵ Dlatego podejmowano próby oceniania badań w grupie osób palących marihuane codziennie lub prawie codziennie odrębnie od osób robiących to rzadziej, choć było to trudne, ponieważ częstość używania

była różnie określana w różnych badaniach, a w niektórych z badań uczestniczyły osoby z szerokim zakresem częstości używania. Jednym z podobieństw łączących te badania jest to, że generalnie były one prowadzone wśród względnie młodych palaczy marihuany (≤ 30 r.ż.), co jest potencjalnie korzystną cechą biorąc pod uwagę implikacje dla rozwoju schizofrenii wśród młodych osób.

W przejrzanych badaniach oceniano wyłącznie działanie jednego papierosa z marihuaną lub podania Δ^9 -THC, przy różnych stężeniach w różnych sesjach badawczych, chyba że odnotowano inaczej. W badaniach takich uważa się za idealną sytuację użycia co najmniej dwóch aktywnych stężeń Δ^9 -THC i placebo, gdyż pozwala to na analizę funkcji zależnych od stężenia.⁴² Metodologia ta nie została jednak zastosowana we wszystkich badaniach istotnych dla pamięci operacyjnej, dlatego przejrano także badania porównujące co najmniej jedno stężenie Δ^9 -THC z placebo. Przy interpretacji wyników tych badań konieczne jest zachowanie ostrożności. We wszystkich przejrzanych badaniach wykonywano równoważenie stężeń Δ^9 -THC podczas sesji badawczych, o ile nie zaznaczono inaczej, i zapewniono niezależną weryfikację intoksykacji Δ^9 -THC wśród uczestników przez ocenę subiektywnych skutków lub pomiary fizjologiczne. We wszystkich badaniach papierosów z marihuaną stosowano jakiś rodzaj standaryzacji (np. zaciąganie się na tempo).⁴⁶ Na rycinie⁴⁷ przedstawiono typowe ostre subiektywne i krążeniowe działania jednego aktywnego papierosa z marihuaną (kolorowe symbole) w stosunku do papierosów z placebo (okręgi), uzyskane

RYCINA
Średnie oceny subiektywne (lewy panel) i średnia częstość akcji serca (prawy panel) jako funkcja stężenia Δ^9 -THC i czasu*⁴⁷



*Słupki błędów na wykresie przedstawia jeden błąd pomiaru (SEM)

Δ^9 -THC – delta 9-tetrahydrokanabinol, min – minuty, BPM – uderzenia na minutę, SEM – standardowy błąd pomiaru

Hart CL, van Gorp W, Haney M, Foltin RW, Fischman MW. Effects of acute smoked marihuana on complex cognitive performance. *Neuropsychopharmacology*. 2001; 25 (5): 757-765. Zaadaptowano za pozwoleniem z: Nature Publishing Group. Copyright 2001.

Vadhan NP, Serper MR, Haney M. *Primary Psychiatry*. Vol 16. No 4. 2009.

w takich kontrolowanych warunkach laboratoryjnych. Na tej rycinie można zauważyć, że działania subiektywne i krążeniowe osiągają szczyt po 7–10 minutach od wypalenia papierosa z marihuaną i są zależne od stężeń Δ^9 -THC (np. 3,9% >1,8% >placebo).

Podczas gdy w większości z tych badań stosowano zestawy testów mierzące szeroki zakres funkcji poznawczych, ten artykuł skupia się na danych, dotyczących sprawności pamięci operacyjnej. Jeżeli chodzi o pomiary pamięci operacyjnej, przegląd ma kilka ograniczeń. Po pierwsze, nie można mówić o wpływie Δ^9 -THC na słuchową pamięć ope-

racyjną, gdyż we wszystkich przejranych badaniach stosowano badania pamięci operacyjnej z natury wzrokowo-motoryczne (łącznie z zadaniami wymagającymi przypomnienia sobie liczb). Po drugie, w różnych badaniach różny był czas treningu związanego z badaniami pamięci operacyjnej, co mogło wpływać na wyjściowy poziom jej sprawności podczas badań. Po trzecie, ponieważ nie była jasna motywacja uczestników do wykonywania zadań związanych z badaniami pamięci operacyjnej z odpowiednim zaangażowaniem po intoksykacji Δ^9 -THC,⁴⁸ część badaczy zapewniała gratyfikację finansową

uczestnikom, która była uzależniana od wyników, podczas gdy inni tego nie robili. Badania te zestawiono w tabeli i omówiono poniżej.^{43,47,49-58}

Wzrokowo-przestrzenna pamięć operacyjna

Ilan i wsp.⁴⁹ badali wpływ palenia marihuany na sprawność pamięci operacyjnej u okazjonalnych palaczy (1-4 razy w miesiącu). W badaniu porównywano zmiany pamięci operacyjnej w dwukrotnym teście N-back po aktywnej marihuanie (3,5% Δ^9 -THC)

TABELA
Charakterystyka i wyniki badań ostrego wpływu Δ^9 -THC na pamięć operacyjną^{43,47,49-58}

Domena pamięci operacyjnej	Badanie	Populacja badana (n)	Częstość używania papierosów z marihuaną	Sposób podania	Stężenie /dawka aktywnego Δ^9 -THC	Test(y)	Wyniki	
							Dokładność /strategia	Czas odpowiedzi
Rzadziej używający	Ilan i wsp. ⁴⁹	10	1-4 razy /miesiąc	Palenie	3,5%	n-back	↓	↑
	Ilan i wsp. ⁵⁰	23	15-17 papierosów /miesiąc	Palenie	1,8, 3,6%	n-back	↓	↑
	D'Souza i wsp. ⁴³	22	Nie opisano	iv	2,5, 5,0 mg	DMTS	↓ (trend)	↑
	Lane i wsp. ⁵¹	5	2-10 razy/miesiąc	Palenie	2,2, 3,9%	DMTS	↓	↑
	Werbalna	Fant i wsp. ⁵²	10	0,5-3 razy /tydzień	Palenie	1,8, 3,6%	Digit Recall Seryjne dodawanie /odejmowanie	
Chait i Perry ⁵³		14	4 razy/miesiąc	Palenie	3,6%	Digit Recall	-	NM
Heishman i wsp. ⁵⁴		3	4,7 papierosa /miesiąc	Palenie (2 papierosy)	2,6%	Digit Recall Seryjne dodawanie /odejmowanie	-	-
Wtórne miary pamięci operacyjnej	Raemakers i wsp. ⁵⁵	20	3,4 razy /miesiąc	Palenie	13,0% (papierosy 250, 500 mg)	TOL IGT	↓	↑ NM
	Lane i wsp. ⁵⁶	10	7,4 razy /miesiąc	Palenie	1,8 (1/2 papierosa), 1,8, 3,6%	Risk -taking	↓	↑
	Częściej używający	Hart i wsp. ⁴⁷	18	6 razy /tydzień	Palenie	1,8, 3,9%	Digit Recall Testy arytmetyczne	-
Vadhan i wsp. ⁵⁷		36	6 razy /tydzień	Palenie	1,8, 3,9%	IGT	-	↑
Weinstein i wsp. ⁵⁸		14	7 razy /tydzień	Palenie	13, 17 mg	IGT WCST	- ↓	- NM

Δ^9 -THC – delta 9-tetrahydrokanabinol, ↓ – obniżenie, ↑ – zwiększenie, iv – dożylnie, DMTS – test opóźnionego dopasowania do wzoru, – bez efektu, TOL – test Tower of London Task, NM – nie mierzono, IGT – test lowa Gambling Task, WCST – test sortowania kart Wisconsin.

Vadhan NP, Serper MR, Haney M. *Primary Psychiatry*. Vol 16. No 4. 2009.

i placebo u dziesięciu studentów. W porównaniu z wynikami wyjściowymi aktywna marihuana w porównaniu z placebo znacząco obniżała dokładność i wydłużała czas odpowiedzi w tym zadaniu. Na przykład, wyjściowa dokładność w granicach 96-97% zmniejszała się po 20 minutach od użycia aktywnej marihuany do około 94%, w porównaniu do 97% po placebo. Po dodatkowej godzinie wyniki w grupie aktywnej marihuany zaczynały wracać do poziomu wyjściowego. Podobny wzorzec wyników uzyskano po zastosowaniu dwóch stężeń Δ^9 -THC (1,8 i 3,6%) u osób części palących marihuanę (15-17 papierosów w miesiącu).⁵⁰ Dlatego te dwa badania wskazały, że wypalenie pojedynczego papierosa z marihuaną, względem placebo, ostro pogarszało sprawność w teście *n*-back w łagodnym stopniu u osób niepalących marihuany codziennie.

D'Souza i wsp.⁴³ oceniali sprawność poznawczą po dożylnym podaniu Δ^9 -THC (2,5 lub 5,0 mg Δ^9 -THC) wśród osób z różną ekspozycją na marihuanę w okresie życia (<5 użyć *n*=7, 11-100 użyć *n*=9, >100 razy *n*=6); nie odnotowano aktualnej częstości używania. Pamięć operacyjną oceniano wykorzystując komputerowy test opóźnionego dopasowywania do wzoru (*delayed matching-to-sample*), podczas którego prezentowano kolejno serie kształtów geometrycznych, prosząc uczestników o wskazanie powtarzających się kształtów. Sprawność wykonywania tego zadania oceniano przed i po podaniu Δ^9 -THC. Wyniki wskazywały, że aktywny Δ^9 -THC obniżał dokładność w tym teście, z trendem w stronę wydłużenia czasu odpowiedzi. Spójnie z tymi wynikami wykazano także, że palenie marihuany obniżało dokładność i wydłużało czas odpowiedzi podczas prostszego testu opóźnionego dopasowywania do wzoru u osób rzadko palących marihuanę (2-10 dni w miesiącu), mimo zastosowania finansowego wzmocnienia dokładności wykonania.⁵¹

Tak więc wydaje się, że pojedyncze podanie marihuany lub Δ^9 -THC ostro upośledza pamięć operacyjną wzrokowo-przestrzenną u osób stosunkowo rzadko palących marihuanę. Co więcej, jako że to pogorszenie pojawiało się bez względu na zastosowane bodźce finansowe wzmocniające dokładność, wydaje się, że motywowanie do większej sprawności nie ma w tym wypadku znaczenia.

Wербalna pamięć operacyjna

Zbadano także związane z marihuaną działanie na werbalną pamięć operacyjną. Działanie pojedynczego papierosa z marihuaną zbadano u palaczy (*n*=10) zgłaszających rzadkie używanie marihuany (0,5-3,0 razy/tydzień).⁵² Pamięć operacyjną badano z użyciem testów powtarzania cyfr, podczas którego uczestnikom przedstawiano ciąg

dziesięciu cyfr, a następnie z opóźnieniem ciąg ośmiu cyfr z tego zbioru, w przypadkowej kolejności. Badanych proszono o identyfikację brakującej cyfry, co wymagało zakodowania i przechowania początkowego ciągu, reorganizacji informacji dotyczącej nowego ciągu i porównania obu ciągów. Sprawność wykonania wzmocniano bodźcami finansowymi. Wyniki nie wskazały na wpływ marihuany (1,8 lub 3,6% Δ^9 -THC) w porównaniu z placebo na dokładność ani na czas odpowiedzi podczas powtarzania cyfr, ani na seryjne dodawanie/odejmowanie, zadanie wymagające znacznego wkładu pamięci operacyjnej. Spójnie z tymi wynikami, w innym badaniu⁵³ wykazano, że pojedynczy papieros z marihuaną (3,6% Δ^9 -THC) nie miał wpływu na dokładność powtarzania cyfr od tyłu w porównywanej grupie 14 palaczy marihuany. W mniejszym badaniu⁵⁴ obejmującym trzech palaczy marihuany wykazano jednak, że wypalenie kolejno dwóch papierosów z marihuaną (2,6% Δ^9 -THC) pogorszyło dokładność przypominania cyfr oraz dokładność i czas odpowiedzi w seryjnym dodawaniu/odejmowaniu, mimo zastosowania wzmocnienia finansowego sprawności odpowiedzi.

Wyniki tych badań sugerują, że wypalenie pojedynczego papierosa z marihuaną nie wpływało na dokładność i szybkość werbalnej pamięci operacyjnej podczas pomiaru za pomocą testów zapamiętywania/przetwarzania cyfr i testów liczenia w pamięci, bez względu na rodzaj zachęty, podczas gdy wypalenie dwóch takich papierosów miało ujemny wpływ. W jednym z badań z negatywnym wynikiem⁵² zastosowano także wymuszoną randomizację kolejności sesji (tzn. mniejsza dawka marihuany zawsze poprzedzała większą dawkę marihuany), co mogło skutkować pewnymi praktykami zależnymi od stanu pod wpływem większej dawki marihuany.

Wtórne pomiary pamięci operacyjnej

Poza badaniami bezpośrednio oceniającymi pamięć operacyjną u sporadycznych palaczy marihuany badacze stosowali wtórne miary pamięci operacyjnej – badanie funkcji wykonawczych.⁵⁹⁻⁶¹ W komputerowej wersji testu Tower of London⁶² na ekranie pokazywano początkowe i końcowe ułożenia kulek, prosząc uczestników o wykonanie najmniejszej możliwej liczby ruchów w celu osiągnięcia stanu końcowego, przestrzegając określonych reguł. W teście IGT wymagano od uczestników powtarzanie wybierania kart z czterech talii. Każdy wybór był związany z różnymi wzorcami wygrzywania i przegrywania hipotetycznych pieniędzy, co musiało być wyuczone i pamiętane podczas wybierania. Biorąc pod uwagę całkowitą liczbę

wygranych i przegranych, dwie talie są niekorzystne („ryzykowne”), a dwie korzystne.

Oceniano sprawność wykonania tego zadania przez 20 uczestników, zgłaszających około 3,4 użycia marihuany miesięcznie, podczas intoksykacji jednym papierosem zawierającym 13,0% Δ^9 -THC⁵⁵. Badani przyjmowali dawki w wysokości 250 lub 500 μ g/kg. Wyniki wskazywały, że po użyciu aktywnej marihuany liczba poprawnych wyborów w teście Tower of London obniżyła się a czas odpowiedzi wydłużył się w łagodnym stopniu w porównaniu z placebo. Marihuana nie wpływała na wybieranie kart podczas testu IGT. Jednak pojedynczy papieros z marihuaną (3,6% Δ^9 -THC) zwiększał liczbę ryzykownych wyborów prawdziwych pieniędzy w porównaniu z placebo w innym badaniu podejmowania decyzji u uczestników z porównywalnym używaniem marihuany.⁵⁶ Ogólnie wydaje się że pojedynczy papieros z marihuaną upośledza sprawność pamięci operacyjnej w pomiarach wtórnych u osób stosunkowo rzadko używających marihuany.

Generalnie badania omówione wyżej sugerują, że pojedyncze podanie marihuany w postaci papierosa oraz dożylne podanie Δ^9 -THC ostro upośledza wzrokową pamięć operacyjną u palaczy marihuany zgłaszających używanie w zakresie od kilku w ciągu życia do wielokrotnego w ciągu miesiąca lub tygodnia, lecz nie u osób używających prawie codziennie lub częściej. Zmianom ulegała dokładność lub strategia wykonania zadań oraz czas odpowiedzi (tam, gdzie był mierzony) i wydaje się, że takie zmiany nie były wynikiem zmniejszonej motywacji do wykonania zadania. Zmiany te były jednak przejściowe i generalnie łagodne. Dokładność i szybkość werbalnej pamięci operacyjnej nie były upośledzone po jednym papierosie z marihuaną, ale były upośledzone po dwóch, co sugeruje, że werbalna pamięć operacyjna była bardziej oporna od pamięci wzrokowo-przestrzennej na upośledzenia wywołane przez marihuanę. Choć nieomówione tutaj inne funkcje, takie jak pamięć bezpośrednia i uwaga, także były ostro upośledzane przez Δ^9 -THC w tych badaniach. Choć wskazuje to na fakt, że Δ^9 -THC nie upośledzał selektywnie pamięci operacyjnej, należy zauważyć, że deficyty w owych pozostałych domenach poznawczych są powszechnie obserwowane u chorych na schizofrenię.⁶³

Przeprowadzono stosunkowo mniej badań oceniających wpływ Δ^9 -THC na pamięć operacyjną bardziej doświadczonych palaczy marihuany, którzy palili codziennie lub niemal codziennie. Hart i wsp.⁴⁷ oceniali wpływ pojedynczego papierosa z marihuaną (1,8 lub 3,9% Δ^9 -THC) na szeroki zakres funkcji poznawczych u 18 uczestników zgłaszających palenie marihuany przez 6 dni w tygodniu. W tym badaniu pamięć operacyjną ocenia-

no skomputeryzowanym testem powtarzania cyfr wstak z baterii testów MicroCog.⁶⁴ Wykazano, że dokładność wykonania zadania nie uległa zmianie, choć uczestnicy potrzebowali więcej czasu na jego wykonanie po użyciu marihuany w porównaniu do placebo. Taki sam wzorec wyników uzyskano stosując testy liczenia w pamięci. Spójnie z badaniami w grupie mniej doświadczonych użytkowników marihuany wykazano więc spowalnianie przez marihuanę pamięci operacyjnej, jednak odmiennie od nich nie wykazano zaburzenia jej dokładności u osób palących często.

Było to jedyne odnalezione badanie, w którym przeprowadzono bezpośrednie pomiary pamięci operacyjnej w warunkach intoksykacji marihuaną w grupie osób palących niemal codziennie. Podobnie jak w innych analizach, badacze przeprowadzili także oceny w wykorzystaniem wtórnych miar pamięci operacyjnej. W innym badaniu,⁵⁷ w porównywalnej grupie uczestników ($n=36$) i z podobnym sposobem podawania marihuany jak w badaniu Harta i wsp.,⁴⁷ wykazano brak wpływu marihuany na pamięć operacyjną w teście IGT w znaczeniu wyboru kart lub wygranych pieniędzy, jednak wykazano wydłużanie czasu koniecznego do wykonania testu IGT w porównaniu do placebo. Wykazano także brak wpływu papierosów nasączanych Δ^9 -THC (13 i 17 mg Δ^9 -THC) na wybory dokonywane w teście IGT oraz na szybkość wykonywania zadania u codziennych palaczy marihuany ($n=14$).⁵⁸ W tym badaniu Δ^9 -THC w porównaniu z placebo zwiększał liczbę błędów w teście sortowania kart Wisconsin, w którym uczestników proszono o ułożenie kart zgodnie z pewnymi zmieniającymi się regułami. W sumie dane z badań w populacji osób dość często używających marihuany wskazują, że dokładność lub strategia mierzone pierwotnymi lub wtórnymi miarami pamięci operacyjnej nie były zaburzone po intoksykacji Δ^9 -THC z wyjątkiem miar kategoryzacji oraz elastyczności poznawczej. W większości badań nie wykazano spowalniania działania Δ^9 -THC na pamięć operacyjną w tej populacji.

Przejrzone tutaj badania znacząco różniły się w zakresie charakterystyk pacjentów, sposobów podawania substancji i pomiaru pamięci operacyjnej. Mimo to przegląd ten ujawnił, choć niejednoznacznie, że Δ^9 -THC ostro upośledza dokładność i czas odpowiedzi w badaniach pamięci operacyjnej w populacji okazjonalnych palaczy marihuany. Takie ostre następstwa w populacji stosunkowo częściej używającej marihuany ograniczały się do czasu odpowiedzi. W żadnym z badań nie wykazano jakichkolwiek korzystnych skutków palenia marihuany dla pamięci operacyjnej. Choć są pewne kontrowersje związane

z siłą działania marihuany podawanej w badaniach drogą wziewną, w porównaniu z marihuaną paloną w warunkach naturalnych,⁶⁵ kilka dowodów jest niespójnych z tym zastrzeżeniem.⁴⁵ Na przykład papierosy z marihuaną stosowane w tych badaniach powodowały wyraźne zmiany pomiarów nastroju i parametrów sercowo-naczyniowych, zależnych od stężeń Δ^9 -THC, a górne stężenia Δ^9 -THC mieściły się w zakresie wykazanym w badaniach dotyczących marihuany nielegalnie dostępnej w Stanach Zjednoczonych.⁶⁶ Rodzaj marihuany wykorzystywanej w tych badaniach zdaje się być istotny. Podsumowując, przy rozważaniu zarówno dokładności, jak i czasu odpowiedzi jako ważnych składowych pamięci operacyjnej wydaje się, że Δ^9 -THC ostro upośledza funkcjonowanie tej pamięci u palaczy marihuany. Stąd przegląd ten jest spójny z wnioskami z badania Ranganathan i D'Souzy.⁴¹

Ostry wpływ Δ^9 -THC a schizofrenia

Wniosek dotyczący ostrego upośledzania pamięci operacyjnej w zdrowej populacji przez Δ^9 -THC może sugerować, że palenie marihuany jest mechanizmem, w którym osoba podatna na rozwój schizofrenii może zaburzać u siebie tę krytyczną funkcję, chociaż na ostro. Deficyty pamięci operacyjnej wywołane na ostro przez Δ^9 -THC u zdrowych psychicznie palaczy marihuany wydają się stosunkowo łagodne⁴⁹ w porównaniu do zaburzeń spotykanych u niepalących marihuany chorych na schizofrenię.⁶⁷ Ponadto schizofrenia jest chorobą z wieloma klasami objawów, z których część wydaje się związana z deficytami pamięci operacyjnej,^{19,68,69} a część nie.^{13,70,71} Innymi słowy, współwystępujące zaburzenia pamięci operacyjnej, choć sugestywne, niekoniecznie muszą wskazywać na związek etiologiczny. Stąd znaczenie wpływu marihuany na pamięć operacyjną dla rozwoju schizofrenii może stać się jaśniejsze po jego zbadaniu w kontekście innych aspektów psychozy.⁷²

Zgodnie z tym, przeprowadzono badania zaprojektowane sioście do określenia wpływu Δ^9 -THC na funkcje poznawcze równocześnie z innymi doświadczeniami psychozomimetycznymi, takimi jak psychiczne objawy pozytywne i negatywne oraz zaburzenia postrzegania.^{41,73} Na przykład poza opisanymi wcześniej wpływami na pamięć operacyjną u osób zdrowych Δ^9 -THC podawany dożylnie zaburzał także globalną ocenę kliniczną przez lekarza występowania objawów pozytywnych i negatywnych oraz zmian postrzegania, a także lęk w ocenie pacjentów oraz obniżał wyniki innych pomiarów dotyczących sprawności neuropoznawczej.⁴³ Dane te sugerują, że poza oddziaływaniem na pamięć

operacyjną, Δ^9 -THC powoduje liczne ostre działania jakościowo podobne do objawów psychotycznych w schizofrenii.

Poszerzając kliniczne znaczenie tej pracy, podano dożylnie Δ^9 -THC uczestnikom z rozpoznaną schizofrenią zgłaszającym co najmniej jedno użycie marihuany.⁷⁴ Uzyskane wyniki tego badania zasadniczo powtórzyły wyniki wcześniejszego badania tych autorów:⁴³ Δ^9 -THC ostro zwiększał globalne oceny objawów pozytywnych, negatywnych i ogólnych, zaburzeń postrzegania oraz globalne oceny objawów pozapiramidowych u pacjentów ze schizofrenią, choć wielkość tych zmian nie różniła się od obserwowanych w zdrowej populacji w badaniu D'Souzy i wsp.⁴³ Nie oceniano bezpośrednio pamięci operacyjnej u pacjentów ze schizofrenią, ale wyniki badań z wtórnymi miarami okazały się zmienione przez Δ^9 -THC w większym stopniu w tej grupie niż w grupie kontrolnej. Ponadto Δ^9 -THC nie zwiększał subiektywnych ocen euforii wśród pacjentów ze schizofrenią, jak miało to miejsce w zdrowej grupie kontrolnej. Stąd Δ^9 -THC nie miał unikalnego wpływu na uczestników z rozwiniętą w pełni schizofrenią, poza werbalnym uczeniem się i być może euforią.

W innym badaniu⁷⁵ oceniano rolę czynników genetycznych w ostrych działaniach Δ^9 -THC. Uczestnikom z psychozą, ich krewnym I stopnia oraz zdrowym osobom z grupy kontrolnej podawano papierosy z Δ^9 -THC, po czym mierzono funkcje poznawcze. Wyniki wskazują na to, że ostre efekty w tych obszarach są moderowane genetycznie przez te same polimorfizmy czynnościowe w genie *COMT*, które zgodnie z poprzednimi badaniami epidemiologicznymi³⁵ moderowały związek między opisywanym wczesnym wystąpieniem palenia marihuany a następczą psychozą u dorosłych. Sugeruje to istnienie wspólnego mechanizmu zarówno dla ostrych, jak i odległych odpowiedzi na marihuanę związanych z psychozą i podkreśla wartość badania ostrych działań psychozomimetycznych marihuany w odniesieniu do szerszych zagadnień związanych z rozwojem schizofrenii.

Oba te badania przedstawiają znaczący postęp w znaczeniu zwiększenia klinicznego znaczenia badań podawania Δ^9 -THC, jednak na ich interpretację wpływa kilka ograniczeń metodologicznych. Podczas gdy D'Souza i wsp.⁴³ porównywali dwie dawki Δ^9 -THC z placebo, co jest zgodne z ideałem, badacze podawali Δ^9 -THC dożylnie, co z punktu widzenia zgodności z naturalną drogą przyjmowania marihuany może stwarzać ograniczenia. W szczególności nie dawali to uczestnikom możliwości zmiany dawki przyjmowanego Δ^9 -THC w celu uzyskania pożądanego działania, co ma miejsce w przypadku palenia marihuany.⁷⁶ Może to pomóc w wy-

jaśnieniu, dlaczego w badaniu tym spójnie wykazywano zwiększenie objawów psychotycznych i awersyjne stany uczuciowe zarówno u pacjentów z grup psychiatrycznych, jak i niepsychiatrycznych, jednak nie wykazano podobnie spójnych zmian euforii. Innymi słowy, metodologia ta mogła przesłonić jakieś ostre pozytywne lub korzystne działanie marihuany u pacjentów ze schizofrenią, podobny do wykazanego dla nikotyny i pamięci operacyjnej.⁷⁷ Innym zastrzeżeniem może być zastosowanie do pomiaru ostrych działań marihuany miar objawów ocenianych przez klinicystę, które mają nieznaną czułość i rzetelność dla takiego zastosowania. W badaniu Henquet i wsp.⁷⁵ wykorzystano bardziej znaczący środowiskowo sposób podania substancji, jednak porównywano tylko jedną dawkę Δ^9 -THC do placebo. Co więcej, uczestnicy obu tych badań wydają się mieć szeroki zakres uprzednich doświadczeń z marihuaną, a w żadnym z badań nie mierzono pamięci operacyjnej bezpośrednio.

Ostre działania Δ^9 -THC u osób z ryzykiem rozwoju schizofrenii?

Ponieważ kliniczne znaczenie Δ^9 -THC jest największe wśród osób młodych regularnie palących marihuanę i należących do grupy zwiększonego ryzyka rozwoju schizofrenii, badania ostrego wpływu Δ^9 -THC wśród osób z już rozpoznaną schizofrenią mogą mieć ograniczone znaczenie dla szerszej kwestii wpływu marihuany na rozwój schizofrenii. Badania ostrego działania marihuany na palaczy należących do grupy ryzyka rozwoju schizofrenii pomogłyby odpowiedzieć na te kwestie. Biorąc pod uwagę, że krewni pierwszego stopnia pacjentów ze schizofrenią dzielą część utajonej podatności na schizofrenię, stanowią oni potencjalną grupę do badań.⁷⁵ Grupę o prawdopodobnie największym znaczeniu klinicznym stanowiliby ci, którzy zostali zidentyfikowani jako osoby z objawami prodromalnymi, np. osoby które doświadczyły podprogowych objawów psychotycznych, takich jak podejrliwość, przesadne ideeje i iluzje.⁷⁸ Zaburzenia związane ze stosowaniem marihuany są uznane za najpowszechniej współwystępujące rozpoznanie psychiatryczne u tych osób,^{30,31} a w badaniach naturalistycznych^{31,79} wykazano związek między paleniem marihuany a doświadczeniami psychozopodobnymi wśród osób podatnych na rozwój psychozy. Jak dotychczas, nie przeprowadzono kontrolowanych badań laboratoryjnych oceniających ostry wpływ palonej marihuany na pamięć operacyjną o raz inne doświadczenia psychozomimetyczne w grupie palaczy marihuany podatnych na rozwój psychozy, co stanowiłoby próbę znaczącą doświadczalnie, klinicznie i środowiskowo.

Podsumowanie

W niniejszym artykule uznano centralne znaczenie funkcji pamięci operacyjnej w schizofrenii, zbadano związek między paleniem marihuany a schizofrenią oraz dokonano przeglądu badań dotyczących ostrego wpływu Δ^9 -THC na pamięć operacyjną u osób zdrowych psychicznie. Ogólnie autorzy stwierdzają, że u zdrowych psychicznie osób palących marihuanę Δ^9 -THC ostro obniża sprawność pamięci operacyjnej, łącznie z szybkością lub dokładnością, niezależnie od drogi podania Δ^9 -THC (wziewnie lub dożylnie), z wyraźniejszym wpływem na wzrokowo-przeźrzną pamięć operacyjną. Dlatego Δ^9 -THC ostro pogarsza krytyczne funkcje poznawcze związane z rozwojem schizofrenii. Autorzy przeprowadzili także przegląd badań dotyczących psychiatrycznych cech schizofrenii, których wyniki sugerują, że Δ^9 -THC może ostro wyzwać lub nasilać takie cechy odpowiednio u osób zdrowych i u chorych na schizofrenię, choć badania te mają ograniczenia metodologiczne. W końcu autorzy zaproponowali przyszłe kierunki dalszych badań mogących poprawić wiedzę o środowiskowym i klinicznym znaczeniu takich badań.

Piśmiennictwo

- Raby WN. Comorbid cannabis misuse in psychotic disorders: treatment strategies. *Primary Psychiatry*. 2009; 16 (4): 29-34.
- Baddeley A. Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci*. 2003; 4 (10): 829-839.
- Wechsler D. The Wechsler Adult Intelligence Scale. 3rd ed. San Antonio, TX: *The Psychological Corporation*; 1997.
- Heaton RK. Wisconsin Card Sorting Test—Computer Version 4—Research Edition—„English”. 4.21 ed. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 2005.
- Shallice T. Specific impairments of planning. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1982; 298 (1089): 199-209.
- Bechara A, Dolan S, Denburg N, Hinds A, Anderson SW, Nathan PE. Decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers. *Neuropsychologia*. 2001; 39 (4): 376-389.
- Kyllonen PC, Christal RE. Reasoning ability is (little more than) working-memory capacity?! *Intelligence*. 1990; 14 (4): 389-433.
- Snitz BE, Curtis CE, Zald DH, Katsanis J, Iacono WG. Neuropsychological and oculomotor correlates of spatial working memory performance in schizophrenia patients and controls. *Schizophr Res*. 1999; 38 (1): 37-50.
- Park S, Puschel J, Sauter BH, Rentsch M, Hell D. Spatial working memory deficits and clinical symptoms in schizophrenia: a 4-month follow-up study. *Biol Psychiatry*. 1999; 46 (3): 392-400.
- Brebion G, Amador X, Smith MJ, Gorman JM. Memory impairment and schizophrenia: the role of processing speed. *Schizophr Res*. 1998; 30 (1): 31-39.
- Wexler BE, Stevens AA, Bowers AA, Sernyak MJ, Goldman-Rakic PS. Word and tone working memory deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1998; 55 (12): 1093-1096.
- Dreher JC, Banquet JP, Allilaire JF, Paillere-Martinot ML, Dubois B, Burnod Y. Temporal order and spatial memory in schizophrenia: a parametric study. *Schizophr Res*. 2001; 51 (2-3): 137-147.

- Silver H, Feldman P, Bilker W, Gur RC. Working memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003; 160 (10): 1809-1816.
- McClure MM, Bowie CR, Patterson TL, et al. Correlations of functional capacity and neuropsychological performance in older patients with schizophrenia: evidence for specificity of relationships? *Schizophr Res*. 2007; 89 (1-3): 330-338.
- Williams LM, Whitford TJ, Flynn G, et al. General and social cognition in first episode schizophrenia: identification of separable factors and prediction of functional outcome using the IntegNeuro test battery. *Schizophr Res*. 2008; 99 (1-3): 182-191.
- Serper MR, Beech DR, Harvey PD, Dill C. Neuropsychological and symptom predictors of aggression on the psychiatric inpatient service. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2008; 30: 700-709.
- Corcoran C, Whitaker A, Coleman E, et al. Olfactory deficits, cognition and negative symptoms in early onset psychosis. *Schizophr Res*. 2005; 80 (2-3): 283-293.
- Erlenmeyer-Kimling L, Rock D, Roberts SA, et al. Attention, memory, and motor skills as childhood predictors of schizophrenia-related psychoses: the New York High-Risk Project. *Am J Psychiatry*. 2000; 157 (9): 1416-1422.
- Goldman-Rakic PS. Working memory dysfunction in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994; 6 (4): 348-357.
- Lewis DA, Moghaddam B. Cognitive dysfunction in schizophrenia: convergence of gamma-aminobutyric acid and glutamate alterations. *Arch Neurol*. 2006; 63 (10): 1372-1376.
- Gonzalez R, Carey C, Grant I. Nonacute (residual) neuropsychological effects of cannabis use: a qualitative analysis and systematic review. *J Clin Pharmacol*. 2002; 42 (11 suppl): 48S-57S.
- Lundqvist T. Cognitive consequences of cannabis use: comparison with abuse of stimulants and heroin with regard to attention, memory and executive functions. *Pharmacol Biochem Behav*. 2005; 81 (2): 319-330.
- Bolla KI, Brown K, Eldredh D, Tate K, Cadet JL. Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology*. 2002; 59 (9): 1337-1343.
- Verdejo-Garcia A, Benbrook A, Funderburk F, David P, Cadet J-L, Bolla KI. The differential relationship between cocaine use and marijuana use on decision-making performance over repeat testing with the Iowa Gambling Task. *Drug Alcohol Depend*. 2007; 90 (1): 2-11.
- Pope HG, Jr., Gruber AJ, Hudson JI, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Arch Gen Psychiatry*. 2001; 58 (10): 909-915.
- Schweinsburg AD, Nagel BJ, Schweinsburg BC, Park A, Theilmann RJ, Tapert SF. Abstinent adolescent marijuana users show altered fMRI response during spatial working memory. *Psychiatry Res*. 2008; 163 (1): 40-51.
- 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): 358-368.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, DC: *American Psychiatric Association*; 1994.
- Fowler JL, Carr VJ, Carter NT, Lewin TJ. Patterns of current and lifetime substance use in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1998; 24 (3): 443-455.
- Rosen JL, Miller TJ, D'Andrea JT, McGlashan TH, Woods SW. Comorbid diagnoses in patients meeting criteria for the schizophrenia prodrome. *Schizophr Res*. 2006; 85 (1-3): 124-131.
- Corcoran C, Kimhy D, Stanford A, et al. Temporal association of cannabis use with symptoms in individuals at clinical high risk for psychosis. *Schizophr Res*. 2008; 106 (2-3): 286-293.
- Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet*. 2007; 370 (9584): 319-328.
- Bodkin LL, Singh A, Corcoran C. Cannabis as a risk factor for psychosis in vulnerable teens: implications for treatment. *Primary Psychiatry*. 2008; 15 (6): 51-57.

34. Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. Testing hypotheses about the relationship between cannabis use and psychosis. *Drug Alcohol Depend.* 2003; 71 (1): 37-48.
35. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, et al. 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): 1117-1127.
36. Phillips LJ, Curry C, Yung AR, Yuen HP, Adlard S, McGorry PD. Cannabis use is not associated with the development of psychosis in an ultra high-risk group. *Aust N Z J Psychiatry.* 2002; 36 (6): 800-806.
37. Coulston CM, Perdices M, Tennant CC. The neuropsychology of cannabis and other substance use in schizophrenia: review of the literature and critical evaluation of methodological issues. *Aust N Z J Psychiatry.* 2007; 41 (11): 869-884.
38. Coulston CM, Perdices M, Tennant CC. The neuropsychological correlates of cannabis use in schizophrenia: lifetime abuse/dependence, frequency of use, and recency of use. *Schizophr Res.* 2007; 96 (1-3): 169-184.
39. Verdoux H, Gindre C, Sorbara F, Toumier M, Swendsen JD. Effects of cannabis and psychosis vulnerability in daily life: an experience sampling test study. *Psychol Med.* 2003; 33 (1): 23-32.
40. Kimhy D, Durbin K, Corcoran CM. Cannabis and psychosis: what can daily diaries tell us about who is vulnerable? *Primary Psychiatry.* 2009; 16 (4): 44-48.
41. Ranganathan M, D'Souza DC. The acute effects of cannabinoids on memory in humans: a review. *Psychopharmacology (Berl).* 2006; 188 (4): 425-444.
42. Haney M, Comer SD, Ward AS, Foltin RW, Fischman MW. Factors influencing marijuana self-administration by humans. *Behav Pharmacol.* 1997; 8 (2-3): 101-112.
43. D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, et al. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology.* 2004; 29 (8): 1558-1572.
44. Haney M, Gunderson EW, Rabkin J, et al. Dronabinol and marijuana in HIV-positive marijuana smokers. Caloric intake, mood, and sleep. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007; 45 (5): 545-554.
45. Nordstrom BR, Hart CL. Assessing cognitive functioning in cannabis users: cannabis use history an important consideration. *Neuropsychopharmacology.* 2006; 31 (12): 2798-2799.
46. Foltin RW, Capriotti RM, McEntee MA, Fischman MW, Brady JV, Pedrosa JJ. Effects of marijuana, cocaine, and task performance on cardiovascular reactivity. *NIDA Res Monogr.* 1987; 76: 259-265.
47. Hart CL, van Gorp W, Haney M, Foltin RW, Fischman MW. Effects of acute smoked marijuana on complex cognitive performance. *Neuropsychopharmacology.* 2001; 25 (5): 757-765.
48. Cherek DR, Lane SD, Dougherty DM. Possible amotivational effects following marijuana smoking under laboratory conditions. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2002; 10 (1): 26-38.
49. Ilan AB, Smith ME, Gevins A. Effects of marijuana on neurophysiological signals of working and episodic memory. *Psychopharmacology (Berl).* 2004; 176 (2): 214-222.
50. Ilan AB, Gevins A, Coleman M, ElSohly MA, de Wit H. Neurophysiological and subjective profile of marijuana with varying concentrations of cannabinoids. *Behav Pharmacol.* 2005; 16 (5-6): 487-496.
51. Lane SD, Cherek DR, Liewing LM, Tcheremissine OV. Marijuana effects on human forgetting functions. *J Exp Anal Behav.* 2005; 83 (1): 67-83.
52. Fant RV, Heishman SJ, Bunker EB, Pickworth WB. Acute and residual effects of marijuana in humans. *Pharmacol Biochem Behav.* 1998; 60 (4): 777-784.
53. Chait LD, Perry JL. Acute and residual effects of alcohol and marijuana, alone and in combination, on mood and performance. *Psychopharmacology.* 1994; 115 (3): 340-349.
54. Heishman SJ, Huestis MA, Henningfield JE, Cone EJ. Acute and residual effects of marijuana: profiles of plasma THC levels, physiological, subjective, and performance measures. *Pharmacol Biochem Behav.* 1990; 37 (3): 561-565.
55. Ramaekers JG, Kauert G, van Ruitenbeek P, Theunissen EL, Schneider E, Moeller MR. High-potency marijuana impairs executive function and inhibitory motor control. *Neuropsychopharmacology.* 2006; 31 (10): 2296-2303.
56. Lane SD, Cherek DR, Tcheremissine OV, Liewing LM, Pietras CJ. Acute marijuana effects on human risktaking. *Neuropsychopharmacology.* 2005; 30 (4): 800-809.
57. 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): 357-364.
58. Weinstein A, Brickner O, Lerman H, et al. A study investigating the acute dose - response effects of 13 mg and 17 mg [Delta] 9- tetrahydrocannabinol on cognitive - motor skills, subjective and autonomic measures in regular users of marijuana. *J Psychopharmacol.* 2008; 22 (4): 441-451.
59. Bechara A, Martin EM. Impaired decision making related to working memory deficits in individuals with substance addictions. *Neuropsychology.* 2004; 18 (1): 152-162.
60. Phillips LH, Wynn V, Gilhooly KJ, Della Sala S, Logie RH. The role of memory in the Tower of London task. *Memory.* 1999; 7 (2): 209-231.
61. Lane SD, Yechiam E, Busmeyer JR. Application of a computational decision model to examine acute drug effects on human risk taking. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2006; 14 (2): 254-264.
62. Veale DM, Sahakian BJ, Owen AM, Marks IM. Specific cognitive deficits in tests sensitive to frontal lobe dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med.* 1996; 26 (6): 1261-1269.
63. Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the „right stuff“?. *Schizophr Bull.* 2000; 26 (1): 119-136.
64. Powell DH. Comment on Computerized assessment of arithmetic computation skills with MicroCog. *J Int Neuropsychol Soc.* 1997; 3 (2): 200.
65. Ramaekers JG, Kauert G, Theunissen EL, Moeller MR. Up in smoke: comparability of THC dosing across performance studies. *Neuropsychopharmacology.* 2006; 31 (12): 2800-2801.
66. ElSohly MA, Ross SA, Mehmedic Z, Ararat R, Yi B, Banahan BF 3rd. Potency trends of delta9-THC and other cannabinoids in confiscated marijuana from 1980-1997. *J Forensic Sci.* 2000; 45 (1): 24-30.
67. Piskulic D, Olver JS, Norman TR, Maruff P. Behavioral studies of spatial working memory dysfunction in schizophrenia: a quantitative literature review. *Psychiatry Res.* 2007; 150 (2): 111-121.
68. Harvey PD, Serper MR, White L, et al. The convergence of neuropsychological testing and clinical ratings of cognitive impairment in patients with schizophrenia. *Compr Psychiatry.* 2001; 42 (4): 306-313.
69. Vadhan NP, Serper MR, Harvey PD, Chou JC, Cancro R. Convergent validity and neuropsychological correlates of the schedule for the assessment of negative symptoms (SANS) attention subscale. *J Nerv Ment Dis.* 2001; 189 (9): 637-641.
70. Basso MR, Nasrallah HA, Olson SC, Bornstein RA. Neuropsychological correlates of negative, disorganized and psychotic symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1998; 31 (2-3): 99-111.
71. Bell MD, Lysaker PH, Milstein RM, Beam-Goulet JL. Concurrent validity of the cognitive component of schizophrenia: relationship of PANSS scores to neuropsychological assessments. *Psychiatry Res.* 1994; 54 (1): 51-58.
72. D'Souza DC. Cannabinoids and psychosis. *Int Rev Neurobiol.* 2007; 78: 289-326.
73. Koethe D, Gerth CW, Neatby MA, et al. Disturbances of visual information processing in early states of psychosis and experimental delta-9-tetrahydrocannabinol altered states of consciousness. *Schizophr Res.* 2006; 88 (1-3): 142-150.
74. D'Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol Psychiatry.* 2005; 57 (6): 594-608.
75. Henquet C, Rosa A, Krabbendam L, et al. An experimental study of catechol-o-methyltransferase Val158Met moderation of delta-9-tetrahydrocannabinol-induced effects on psychosis and cognition. *Neuropsychopharmacology.* 2006; 31 (12): 2748-2757.
76. Cooper ZD, Haney M. Comparison of the subjective, pharmacokinetic and physiologic effects of marijuana smoked as joints and blunts. *Drug Alcohol Depend.* In press.
77. George TP, Vessicchio JC, Termine A, et al. Effects of smoking abstinence on visuospatial working memory function in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 2002; 26 (1): 75-85.
78. McGlashan TH, Miller TJ, Woods SW, Hoffman RE, Davidson L, eds. Instrument for the Assessment of Prodromal Symptoms and States. Amsterdam, Netherlands: *Kluwer Academic Publishers*; 2001.
79. Verdoux H, Husky M, Tournier M, Sorbara F, Swendsen JD. Social environments and daily life occurrence of psychotic symptoms—an experience sampling test in a non-clinical population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2003; 38 (11): 654-661.