

# Konopie indyjskie a psychoza: co dzienniczki pacjenta mogą powiedzieć o podatności na chorobę?

David Kimhy, PhD, Kelly Durbin, BS, Cheryl M. Corcoran, MD, MSPH

- Wystąpienie psychozy jest kojarzone z używaniem konopi indyjskich.
- Związek przyczynowy między używaniem konopi a psychozą pozostaje niejasny.
- Retrospektywne oceny nie pozwalają na ustalenie orientacji czasowej tego związku.
- Dzienniczki pacjenta mogą pomóc wyjaśnić kierunkowość tego związku podczas codziennego funkcjonowania w świecie rzeczywistym.

## Streszczenie

*W minionej dekadzie zwiększyło się zainteresowanie związkiem między używaniem konopi indyjskich a początkiem rozwoju objawów psychotycznych. Badacze starają się przede wszystkim wyjaśnić, czy używanie konopi zwiększa ryzyko wystąpienia psychoz u podatnych na nie osób, czy też stanowi próbę samoleczenia trapiących je objawów. Coraz obszerniejsze piśmiennictwo wskazuje, że używanie konopi może wpływać na rozwój objawów psychotycznych, jednak ustalenia te opierają się głównie na ocenach retrospektywnych, których przydatność do wyjaśnienia związku czasowego między używaniem konopi a objawami psychozy może być ograniczona. Autorzy dokonali przeglądu piśmiennictwa dotyczącego związku używania konopi z objawami psychozy, wskazali na ograniczenia ocen retrospektywnych oraz omówili zalety stosowania takich metod prowadzenia dzienniczków samooceny, jak metoda ESM (Experience Sampling Method), w celu badania używania konopi i objawów psychozy podczas codziennego funkcjonowania w rzeczywistym środowisku pacjenta. Autorzy omówili też możliwe przyszłe zastosowania ESM w badaniach i praktyce klinicznej, które mogłyby pomóc w identyfikacji osób podatnych na rozwój objawów psychotycznych oraz w rozwijaniu terapii celowanej dla tej populacji.*

## Wprowadzenie

W minionej dekadzie zwiększyło się zainteresowanie związkiem między używaniem konopi indyjskich a początkiem rozwoju objawów psychotycznych.<sup>1-3</sup> Przeprowadzono rozmaite badania w celu opisanego związku, łącznie z badaniami kohortowymi, epidemiologicznymi, badaniami ekspozycji i genetycznymi. Badania te skupiały się przede wszystkim na potencjalnej przyczynowej roli, jaką konopie mogłyby odgrywać w początkowym rozwoju objawów psychotycznych i schizofrenii. Badacze starali się szczególnie wyjaśnić, czy używanie konopi zwiększa ryzyko rozwoju psychozy wśród podatnych osób, czy też po prostu może stanowić próbę samoleczenia trapiących pacjentów objawów.<sup>4</sup> Zainteresowanie tą kwestią wynika po części z tego, że konopie mogą być potencjalnie jednym z kilku modyfikowalnych czynników ryzyka schizo-

frenii<sup>5</sup> z przypisywanym 8% ryzykiem rozwoju tej choroby wiążącym się z używaniem konopi.

W uprzednich doniesieniach wykazano, że rozpowszechnienie używania konopi w pierwszym epizodzie psychozy (około 20 do 40%)<sup>6,8</sup> jest porównywalne do odsetka używania zanoowanego u osób obciążonych wysokim ryzykiem psychoz (17 do 41%).<sup>9,12</sup> Badania przekrojowe wśród osób obciążonych genetycznie wskazują na związek między używaniem konopi a objawami pozytywnymi, ze zwiększeniem używania i objawów w miesiącach poprzedzających pełny rozwój psychozy.<sup>13,14</sup> W podobny sposób bardziej prawdopodobne było opisywanie przez osoby podatne na rozwój psychozy podczas używania konopi zaburzeń postrzegania oraz poczucia, że ktoś wpływa na ich myśli,<sup>4,15</sup> bardziej prawdopodobny był też rozwój psychozy.<sup>2,16</sup> Dowody z badań ekspozycji,<sup>17,18</sup> genetycznych<sup>19,21</sup> i epidemiologicznych<sup>22</sup> dodatkowo potwierdzają

Dr Kimhy, assistant professor of clinical psychology, Department of Psychiatry, Columbia University, Kelly Durbin, research assistant, New York State Psychiatric Institute, dr Corcoran, director, Center of Prevention and Evaluation clinic, New York State Psychiatric Institute, New York City.

Dr Kimhy i dr Corcoran otrzymali wsparcie badawcze od National Institute of Mental Health. Kelly Durbin nie zgłasza żadnych mogących powodować konflikt interesów zależności finansowych ani innych powiązań z organizacjami komercyjnymi.

Adres do korespondencji: David Kimhy, PhD, Department of Psychiatry, Unit 55, Columbia University, 1051 Riverside Dr, New York, NY 10032, Stany Zjednoczone; e-mail: dk553@columbia.edu.

tę tezę. Poparcie poglądu, zgodnie z którym konopie odgrywają rolę przyczynową w rozwoju psychozy, nie jest jednak powszechne. Przeciwnicy takiej teorii wskazują na dowody zwiększonej częstości używania konopi w populacji ogólnej (np. w Australii) bez korespondującego zwiększenia liczby przypadków schizofrenii<sup>23</sup> oraz na brak powiązania między używaniem konopi w populacji ogólnej i późniejszym rozwojem psychozy w części klinicznych badań kohortowych populacji wysokiego ryzyka.<sup>9</sup> Choć coraz obszerniejsze piśmiennictwo sugeruje, że używanie konopi może odgrywać rolę w rozwoju objawów psychotycznych, jednak ustalenia te opierają się głównie na ocenach retrospektywnych. Te zaś mogą mieć ograniczoną przydatność przy wyjaśnianiu związku czasowego między używaniem konopi a objawami psychozy. Zastosowanie metod opartych na dziennikach samooceny mogłoby potencjalnie wyjaśnić to powiązanie. Stąd głównym celem tego artykułu jest przegląd piśmiennictwa dotyczącego związku między używaniem konopi a objawami psychotycznymi, określenie ograniczeń ocen retrospektywnych oraz omówienie zalet wprowadzania metod opartych na prowadzeniu dzienniczek samooceny, takich jak metoda ESM (Experience Sampling Method), w celu zbadania używania konopi i związanych z nim objawów podczas codziennego funkcjonowania w rzeczywistym środowisku.

### Związek między używaniem konopi a początkiem rozwoju objawów psychotycznych: ograniczenia metodologiczne

Coraz obszerniejsze piśmiennictwo wskazuje, że używanie konopi jest związane z początkiem rozwoju objawów psychotycznych. Z powodu licznych ograniczeń metodologicznych nie można wnioskować o kierunku przyczynowym tego związku. Po pierwsze, większość dotychczasowych badań osób z grupy wysokiego ryzyka stanowiły jednorazowe oceny lub badania przekrojowe. Dlatego dowody na równoczesność używania konopi i rozwoju objawów pozostają niejasne. Corcoran i wsp.<sup>12</sup> opublikowali niedawno wyniki pierwszego prospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego używania konopi i objawów psychotycznych wśród osób obarczonych wysokim ryzykiem rozwoju psychozy. Badani byli oceniani prospektywnie co trzy miesiące przez do dwóch lat. Według zebranych danych w okresach zwiększonego używania konopi znacznie zwiększała się liczba zaburzeń percepcji, pogarszało funkcjonowanie, kontrolowanie przyjmowanych leków i używania innych substancji. Trzymiesięczne okresy między ocenami pacjentów w tym badaniu nie pozwoliły jednak na przeprowadzenie analiz opóźnień czasowych, wykluczając ocenę związku przyczynowego między

używaniem konopi a objawami psychotycznymi.

Innym czynnikiem ograniczającym jest zastosowanie retrospektywnych pomiarów używania konopi i nasilenia objawów. Tego rodzaju oceny są wrażliwe na wpływ problemów z pamięcią, stanów afektywnych w momencie oceny oraz zniekształceń i przekształceń poznawczych. Nawet przy zastosowaniu prospektywnych schematów badania (np. przeprowadzanie ocen prospektywnie co trzy miesiące przez do dwóch lat) oceny te są wciąż oparte na retrospektywnych wspomnieniach uczestników, dotyczących używania konopi oraz objawów z minionego tygodnia, miesiąca lub od czasu ostatniej oceny. Trudności te narastają, jeśli weźmie się pod uwagę, że wiele osób z wysokim ryzykiem psychozy doświadcza poważnych deficytów pamięci.<sup>24,25</sup> Potencjalnie czyni to używanie ocen retrospektywnych w tej populacji problematycznym. Taki pogląd odzwierciedlają wstępne zalecenia dla przemysłu farmaceutycznego opublikowane przez FDA.<sup>26</sup> Zgodnie z nimi narzędzia oparte na relacjach pacjentów (patient reported outcomes, PRO), które:

*... wymagając od badanych, by polegał na pamięci, szczególnie gdy muszą sobie przypominać dawne zdarzenia, lub by uśredniali swoje odpowiedzi w pewnym okresie, mogą zagrażać dokładnie*

#### TABELA

#### Recenzowane publikacje dotyczące stosowania metod opartych na dziennikach pacjenta w celu badania zażywania konopi i psychozy<sup>20,21,34,35</sup>

Rok	Badanie	Populacja	Liczba badanych	Czas trwania	Częstość próbkowania (dziennie)	Wyniki
2003	Verdoux i wsp. <sup>34</sup>	Studenci	79	7 dni	5 razy	Badani z dużą podatnością na psychozy częściej skarżyli się na zaburzenia percepcji i wrażenie wpływu na myśli niż osoby z niską wrażliwością na psychozy. Mieli również mniejszą szansę na doświadczenie wzmocnionego uczucia przyjemności związanego z konopiami.
2003	Tournier i wsp. <sup>35</sup>	Studenci	79	7 dni	5 razy	Nie wykazano istotnego związku między poziomem lęku i używaniem konopi. Jednak rozpoznanie agorafobii wiązało się w istotny sposób ze zwiększonym prawdopodobieństwem zażywania konopi, niezależnie od stanu lęku i innych czynników wnikających.
2008	Henquet i wsp. <sup>20</sup>	Osoby z zaburzeniami psychotycznymi	31 P 25 K	6 dni	12 razy	Osoby z allelem Val(158)Met genu <i>COMT</i> , ale nie z genotypem Met/Met, wykazały zwiększoną liczbę omamów po ekspozycji na działanie konopi, zależnej od uprzednich dowodów na psychometryczną labilność psychotyczną (lub labilność psychotyczną wykazaną psychometrycznie?).
2008	Van Winkel i wsp. <sup>21</sup>	Osoby z zaburzeniami psychotycznymi	31 P 25 K	6 dni	12 razy	Odnaleziono istotną interakcję między genotypem z allelem Val(158)Met genu <i>COMT</i> a stresem w grupie pacjentów z psychozą, ale nie w grupie kontrolnej. Znaczna interakcja między tym genotypem a stresem była oczywista, a największy wzrost doświadczeń psychotycznych w odpowiedzi na stres wystąpił u pacjentów z genotypem Met/Met.

P – pacjenci psychotyczni, K – zdrowe osoby z grupy kontrolnej, *COMT* – katechol-O-metylotransferaza.

Kimhy D., Durbin K., Corcoran C.M., *Primary Psychiatry*. Vol 16. No 4. 2009

ści zebranych danych. Zwykle lepiej jest układać pytania, w których pacjent musi opisać swój obecny stan niż takie, w których prosi się go o porównanie stanu obecnego z wcześniejszym okresem lub próbuje uśrednić jego doświadczenia w pewnym okresie.<sup>26</sup> (str. 11)

Trzecim czynnikiem ograniczającym jest względnie krótki okres działania (od kilku minut do kilkunastu godzin) delta 9-tetrahydrokanabinolu, aktywnego składnika *Cannabis sativa*.<sup>27</sup> Oceny retrospektywne, przeprowadzane kilka dni, tygodni lub nawet miesięcy po użyciu konopi, mają ograniczoną zdolność do dostarczenia informacji dotyczących koewolucji nastroju, objawów i stosowanych leków w krótkim okresie przed ich użyciem i po nim. Dlatego ustalenia dotyczące związku czasowego między nastrojem, objawami i używaniem konopi pozostają niejasne.

Wreszcie, stosowanie ocen retrospektywnych jest w stanie dostarczyć tylko ograniczonej liczby informacji dotyczących społecznego i środowiskowego kontekstu

używania konopi, jak również motywacji do ich używania. Zatem obecne piśmiennictwo oparte na retrospektywnej ocenie używania konopi i objawów może mieć ograniczoną walidację środowiskową, jeśli chodzi o wyjaśnienie związku czasowego między używaniem konopi i rozwojem objawów psychotycznych.

### Metody oparte na dzienniczkach samooceny



By pokonać niektóre z opisanych przeszkód, badacze zastosowali metody oparte na dzienniczkach samooceny, mające ocenić używanie konopi indyjskich i objawy podczas codziennego funkcjonowania w rzeczywistym środowisku pacjenta. Metody dzienniczkowe, takie jak ESM, polegają na zbieraniu relacji pacjentów w celu badania dynamicznego procesu interakcji między człowiekiem a środowiskiem.<sup>28</sup> Osoby w badaniach metodą ESM zwykle wyposaża się w zegarek na rękę i książeczki zawierające kwestionariusze dotyczące

chwilowego nastroju, objawów, czynności i kontekstu społecznego. Badani są instruowani, żeby wypełnić kwestionariusz po usłyszeniu dźwięku z zegarka, które zazwyczaj są zaprogramowane do losowego, wielokrotnego w ciągu dnia wydawania sygnałów, co ma na celu zdobycie prób doświadczalnych. Metoda ESM ma liczne zalety w porównaniu do ocen retrospektywnych, między innymi: możliwość zapisywania doświadczeń, zachowań i kontekstu przy zastosowaniu wysokiej rozdzielczości czasowej pomiarów (od minut do godzin), co pozwala na dokonywanie analiz z opóźnieniem czasowym; ocenianie obecnych doświadczeń bez potrzeby sięgania do pamięci epizodycznej; potencjał włączania małych/przemijających doświadczeń, które nie zawsze można sobie przypomnieć później, ale które wciąż mają być może wpływ na nastrój i zachowanie; możliwość oceniania motywacji *in vivo* oraz zdolność analizowania z wysoką rozdzielczością czasową dziennych fluktuacji i wzorców zmian w różnych aktywnościach, kontekstach społecznych i porach dnia.

W badaniach z zastosowaniem ESM, które prowadzą badacze z grupy Maastricht,<sup>28-31</sup> metody tej używa się szeroko, by badać psychozy podczas codziennego funkcjonowania u osób z zaburzeniami z kręgu schizofrenii. Ostatnio zademonstrowali wykonalność badania i ocenę przydatności metody ESM zastosowanej z wykorzystaniem palmtopów w populacji hospitalizowanych chorych na schizofrenię<sup>32</sup> oraz młodych osób ze zwiększonym ryzykiem rozwoju psychozy.<sup>33</sup> Pozwoliło to badaczom na połączenie tych danych z równoczesnymi ambulatoryjnymi pomiarami fizjologicznymi.

Dokonano kilku prób zastosowania ESM w badaniach używania konopi oraz psychoz. W tabeli wymieniono recenzowane publikacje badań wykorzystujących metody oparte na dzienniczkach samooceny (takie jak ESM) w celu zbadania używania konopi oraz psychoz.<sup>20,21,34,35</sup> ESM stosuje się w celu badania powiązań między psychozą, używaniem konopi i polimorfizmem funkcjonalnym w genie O-metylotransferazy katecholowej Val (158) Met u osób z rozpoznąną psychozą.<sup>20,21</sup> Jak dotąd w tylko dwóch badaniach<sup>34,35</sup> zastosowano ESM w celu wyjaśnienia związku między używaniem konopi a objawami psychotycznymi u osób podatnych na psychozy. Verdoux i wsp.<sup>34</sup> oraz Tournier i wsp.<sup>35</sup> zbadali ten związek wśród studentów. Badacze stwierdzili, że osoby o dużej podatności na psychozy częściej zgłaszały zaburzenia postrzegania i poczucie wpływu na ich myśli w porównaniu do osób o małej podatności. W odróżnieniu od tego używanie konopi nie zwiększyło liczby nawrotów doświadczeń psychotycznych. Podobnie, istniała znacznie większa szansa, że osoby z rozpoznąną ago-

**RYCINA 1**  
Zrzuty ekranu z pytaniami pokazywanymi pacjentom jako część metody ESM wdrażanej z wykorzystaniem laptopów podczas badania używania konopi i psychoz u osób z wysokim ryzykiem klinicznym rozwoju psychozy

<p>iESP</p> <p>Czuję się poirytowany</p>  <p>Wcale                      Bardzo</p> <p>Gotowe</p>	<p>iESP</p> <p>Wydaje mi się, że inni szpiegują mnie lub spiskują przeciwko mnie</p>  <p>Wcale                      Bardzo</p> <p>Gotowe</p>
<p>iESP</p> <p>Palilem marihuanę aby...</p> <p>Być bardziej rozluźnionym w relacjach z innymi</p> <p>Poprawić koncentrację</p> <p>Być naładowanym/czuć się lepiej</p> <p>Zmniejszyć nudę</p> <p>Spać lepiej</p> <p>Poradzić sobie z głosami/ /Podejrzliwością</p> <p>Gotowe</p>	<p>iESP</p> <p>Mieszkam z...</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Rodziną</p> <p><input type="checkbox"/> Przyjaciółmi</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Osobami z klasy/współpracownikami</p> <p><input type="checkbox"/> Obcymi</p> <p><input type="checkbox"/> Innymi osobami</p> <p>Gotowe</p>

ESM = Experience Sampling Method

Kimhy D., Durbin K., Corcoran C.M., *Primary Psychiatry*. Vol 16. No 4. 2009

rafobią będą używać konopi (niezależnie od lęku sytuacyjnego). Ogólnie jednak zabrakło dowodów na to, że używanie konopi ma wpływ anksjolityczny lub anksjogeniczny w tej grupie osób.<sup>35</sup> Wnioski te zinterpretowano jako niespójne z modelem samoleczenia.<sup>34</sup>

Choć te<sup>35</sup> wyniki rzucają światło na związek czasowy między używaniem konopi a psychozą, w badaniu uczestniczyła niekliniczna grupa studentów. Jak dotąd żadne badanie nie wykorzystało ESM do prospektywnej charakterystyki w wysokiej rozdzielczości czasowej związku czasowego między używaniem konopi a objawami pozytywnymi podczas codziennego funkcjonowania osób o klinicznym wysokim ryzyku rozwoju psychoz. Takie badanie mogłoby dostarczyć wyjątkowych, bardzo ważnych informacji, których uzyskanie podczas ocen retrospektywnych może być niemożliwe. Badanie takie pozwoliłoby na przeprowadzenie analiz opóźnienia czasowego, które rzuci światło na kierunkowość związku między używaniem konopi a objawami pozytywnymi, dostarczając informacji na temat przyczynowości. Umożliwiłoby też ono pobranie danych dotyczących motywacji do używania konopi bliskich czasowi zażywania oraz dostarczyłoby informacji o społecznym i środowiskowym kontekście używania konopi podczas ciągu codziennych aktywności w tej populacji. Zrozumienie motywacji i kontekstu, w którym osoby o wysokim ryzyku klinicznym rozwoju psychozy zażywają konopie, mogłoby ukierunkować rozwój interwencji mających na celu zapobieganie ekspozycji oraz opóźnianie lub być może zapobieganie

wystąpieniu objawów. Wielu badaczy, szczególnie Barrowclough i wsp.,<sup>36</sup> wykazało bezpieczeństwo i skuteczność terapii psychologicznych mających na celu zmniejszenie użycia konopi i innych narkotyków u osób cierpiących na schizofrenię, w tym z pierwszym epizodem choroby.<sup>37,38</sup> Terapie obejmują modele motywacyjne,<sup>39</sup> terapię poznawczo-behawioralną (CBT), interwencje rodzinne<sup>36</sup> i leki przeciwpsychotyczne.<sup>9</sup> Zrozumienie motywów zażywania sprawiłoby, że takie programy dla pacjentów z pierwszym epizodem i podwójnym rozpoznaniem mogłyby być wprowadzane wśród pacjentów prodromalnych zażywających substancje. Miller i wsp.<sup>40</sup> prowadzą obecnie badanie wykorzystujące metodę ESM na palmtopach, w próbie mieszkających w miastach nastolatków i młodych dorosłych poszukujących pomocy, których zaklasyfikowano do grupy zwiększonego ryzyka rozwoju psychozy, stosując kwestionariusz Structured Interview for Prodromal Syndromes and Scale of Prodromal Symptoms - diagnostyczny złoty standard w badaniach dotyczących wysokiego ryzyka rozwoju psychoz. Na rycinie 1 przedstawiono zrzuty ekranu z pytaniami przedstawianymi pacjentom podczas tego badania.

Metody oparte na dzienniczkach pacjenta, takie jak ESM, mogą być także stosowane jako narzędzie do identyfikacji takich klinicznych korelatów psychozy w leczeniu, jak używanie konopi w toku codziennych aktywności osób z wysokim ryzykiem rozwoju psychozy. Kimhy i wsp.<sup>32</sup> stosowali metodę ESM na palmtopach do zbierania informacji dotyczących stresu i objawów psychotycznych jako części codziennego funkcjonowania hospitalizowanych pacjentów psychotycznych. Rycina 2 przedstawia na przykład średnią ocenę subiektywnego stresu i podejrzliwości w ciągu dnia w tej populacji. Informacje takie mogą pozwolić na identyfikację związków między stresem, objawami i specyficznymi aktywnościami lub kontekstem społecznym (w tym przykładzie, pora lunchu i kolacji na oddziale). W tym przypadku - wiążą się one czasowo z niższymi ocenami stresu i podejrzliwości przez dokonywanymi pacjentów. Zastosowanie ESM może w szczególności wyjaśnić związek między używaniem konopi a zastrzeżeniem osłabionych objawów psychotycznych, które mogą nie być rozpoznane lub przypomniane sobie przez pacjentów podczas sesji terapeutycznej. Jako takie, mogą być pomocne klinicyście w identyfikacji osób, u których użycie konopi może zwiększać objawy psychotyczne. Kimhy i Corcoran<sup>33</sup> opublikowali ostatnio opis przypadku, w którym wdrożenie metody ESM na palmtopie włączono do terapii CBT osoby z wysokim ryzykiem rozwoju psychozy. Autorzy niniejszego artykułu roz-

**RYCINA 2**  
**Średnie oceny subiektywnego stresu i podejrzliwości w różnych porach dnia u hospitalizowanych pacjentów z psychozą**



Kimhy D., Durbin K., Corcoran C.M.,  
*Primary Psychiatry*. Vol 16. No 4. 2009



wijają obecnie oprogramowanie dla komputerów przenośnych, które pozwoli na zbieranie danych i uzupełnianie ich w domu jako część terapii CBT.

## Podsumowanie

Wykorzystanie dzienniczek pacjenta stanowi nowatorski i wyjątkowy sposób na zgromadzenie danych dotyczących związku czasowego między zażywaniem konopi i psychozą, motywacji do zażywania oraz klinicznych, społecznych i środowiskowych korelat psychozy. Dzięki temu, może ono ukierunkować dyskusję dotyczącą domniemanej roli sprawczej używania konopi w początkowym rozwoju psychozy i schizofrenii.

## Piśmiennictwo

- Ferdinand RF, van der Ende J, Bongers I, Selten JP, Huizink A, Verhulst FC. Cannabis-psychosis pathway independent of other types of psychopathology. *Schizophr Res.* 2005; 79 (2-3): 289-295.
- Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systemic review. *Lancet.* 2007; 370 (9584): 319-328.
- Murray RM, Morrison PD, Henquet C, Di Forti M. Cannabis, the mind and society: the hash realities. *Nat Rev Neurosci.* 2007; 8 (11): 885-895.
- Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, et al. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ.* 2005; 330 (7481): 11.
- Arseneault L, Cannon M, Witton J, Murray RM. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry.* 2004; 184: 110-117.
- Pencer A, Addington J. Substance use and cognition in early psychosis. *J Psychiatry Neurosci.* 2003; 28 (1): 48-54.
- Van Mastrigt S, Addington J, Addington D. Substance misuse at presentation to an early psychosis program. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2004; 39 (1): 69-72.
- Sevy S, Robinson DG, Holloway S, et al. Correlates of substance misuse in patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2001; 104 (5): 367-374.
- 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.
- 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.
- Haroun N, Dunn L, Haroun A, Cadenhead KS. Risk and protection in prodromal schizophrenia: ethical implications for clinical practice and future research. *Schizophr Bull.* 2006; 32 (1): 166-178.
- Corcoran CM, 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.
- Miller P, Lawrie SM, Hodges A, Clafferty R, Cosway R, Johnstone EC. Genetic liability, illicit drug use, life stress and psychotic symptoms: preliminary findings from the Edinburgh study of people at high risk for schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2001; 36 (7): 338-342.
- Miller PM, Johnstone EC, Lawrie SM, Owens DGC. Substance use, psychiatric symptoms and the onset of schizophrenic illness. *J Subst Use.* 2006; 11 (2): 101-113.
- Barkus EJ, Stirling J, Hopkins RS, Lewis S. Cannabis-induced psychosis-like experiences are associated with high schizotypy. *Psychopathology.* 2006; 39 (4): 175-178.
- Kristensen K, Cadenhead KS. Cannabis abuse and risk for psychosis in a prodromal sample. *Psychiatry Res.* 2007; 151 (1-2): 151-154.
- 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.
- 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.
- 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.
- Henquet C, Di Forti M, Morrison P, Kuepper R, Murray RM. Gene-environment interplay between cannabis and psychosis. *Schizophr Bull.* 2008; 34 (6): 1111-1121.
- Van Winkel R, Stefanis NC, Myin-Germeys I. Psychosocial stress and psychosis. A review of the neurobiological mechanisms and the evidence for gene-stress interaction. *Schizophr Bull.* 2008; 34 (6): 1095-1105.
- Thomas H. A community survey of adverse effects of cannabis use. *Drug Alcohol Depend.* 1996; 42 (3): 201-207.
- Degenhardt L, Hall W, Lynskey L. Exploring the association between cannabis use and depression. *Addiction.* 2003; 98 (11): 1493-1504.
- Brewer WJ, Francey SM, Wood SJ, et al. Memory impairments identified in people at ultra-high risk for psychosis who later develop first-episode psychosis. *Am J Psychiatry.* 2005; 162 (1): 71-78.
- Lencz T, Smith CW, McLaughlin D, et al. Generalized and specific neurocognitive deficits in prodromal schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2006; 59 (9): 863-871.
- Food and Drug Administration. Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. *Rockville, MD;* 2006.
- Curran HV, Brignell C, Fletcher S, Middleton P, Henry J. Cognitive and subjective dose-response effects of acute oral Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) in infrequent cannabis users. *Psychopharmacology.* 2002; 164 (1): 61-70.
- Delespaul P. Assessing Schizophrenia in Daily Life. Maastricht, *The Netherlands: The International Institute for Psycho-Social and Socio-Ecological Research;* 1995.
- Delespaul P, deVries M, van Os J. Determinants of occurrence and recovery from hallucinations in daily life. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2002; 37 (3): 97-104.
- Myin-Germeys I, Nicolson NA, Delespaul PA. The context of delusional experiences in the daily life of patients with schizophrenia. *Psychol Med.* 2001; 31 (3): 489-498.
- Myin-Germeys I, Delespaul P, van Os J. Behavioural sensitization to daily life stress in psychosis. *Psychol Med.* 2005; 35 (5): 733-741.
- Kimhy D, Delespaul P, Corcoran C, Ahn H, Yale S, Malaspina D. Computerized experience sampling method (ESMc): assessing feasibility and validity among individuals with schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2006; 40 (3): 221-230.
- Kimhy D, Corcoran CM. Use of palm computer as an adjunct to cognitive behavior therapy with an ultra high risk patient-a case report. *Early Interv Psychiatry.* 2008; 2: 234-241.
- Verdoux H, Gindre C, Sorbara F, Tournier M, Swendsen JD. Effects of cannabis and psychosis vulnerability in daily life: an experience sampling test study. *Psychol Med.* 2003; 33 (1): 23-32.
- Tournier M, Sorbara F, Gindre C, Swendsen JD, Verdoux H. Cannabis use and anxiety in daily life: a naturalistic investigation in a non-clinical population. *Psychiatry Res.* 2003; 118 (1): 1-8.
- Barrowclough C, Haddock G, Tarrier N, et al. Randomized controlled trial of motivational interviewing, cognitive behavior therapy, and family intervention for patients with comorbid schizophrenia and substance use disorders. *Am J Psychiatry.* 2001; 158 (10): 1706-1713.
- Edwards J, Maude D, McGorry PD, Harrigan SM, Cocks JT. Prolonged recovery in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry Suppl.* 1998; 172 (33): 107-116.
- Addington J, Addington D. Impact of an early psychosis program on substance use. *Psychiatr Rehabil J.* 2001; 25 (1): 60-67.
- Spencer C, Castle D, Michie PT. Motivations that maintain substance use among individuals with psychotic disorders. *Schizophr Bull.* 2002; 28 (2): 233-247.
- Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, et al. Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophr Bull.* 2003; 29 (4): 703-715.