

Anna Dietrich-Muszalska

Obraz kliniczny i przebieg schizofrenii oraz zasady leczenia w zależności od współwystępującego używania substancji psychoaktywnych

Clinical picture and course of schizophrenia as well as the principles of treatment depending on concomitant use of psychoactive substances

Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychiatrii Młodzieżowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jolanta Rabe-Jabłońska

Correspondence to: Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychiatrii Młodzieżowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, tel. 042 678 36 08

Praca finansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi: badania własne, numer 502-11-270

Streszczenie

W pracy omówiono zagadnienia wpływu stosowania różnych substancji psychoaktywnych (SPA) na obraz kliniczny i przebieg leczenia osób chorych na schizofrenię. Używanie SPA przez osoby z zaburzeniami schizofrenicznymi stwarza problemy z ustaleniem prawidłowej diagnozy, gdyż może modyfikować obraz kliniczny (zaostrza objawy psychotyczne) i przebieg choroby. Istotne znaczenie dla modyfikacji obrazu klinicznego i przebiegu choroby ma używanie przez te same osoby kilku substancji psychoaktywnych, takich jak kanabinoły, amfetamina czy kokaina, czasem w połączeniu z alkoholem. W takich przypadkach bardzo trudne jest określanie efektu działania każdej substancji na objawy psychopatologiczne, przebieg choroby i interakcję z lekami przeciwpsychotycznymi. W obrazie klinicznym u osób chorujących na schizofrenię, które jednocześnie używają SPA stwierdza się większe nasilenie objawów depresyjnych, zwiększone ryzyko podejmowania prób samobójczych, częstsze występowanie objawów pozytywnych niż negatywnych, częściej niż zazwyczaj rozpoznaje się schizofrenię typu paranoidalnego. Leczenie osób z zaburzeniami schizofrenicznymi używających SPA może stwarzać więcej zagrożeń zdrowotnych związanych z wystąpieniem większej liczby niepożądanych objawów polekowych (np. późnych dyskinez) lub większym nasileniem tych objawów. Przebieg choroby jest niekorzystny, występuje zwiększenie liczby nawrotów choroby, częściej stwierdza się niedostateczne efekty działania leków i z tego względu w wielu przypadkach zachodzi konieczność zastosowania zwiększonych dawek leków przeciwpsychotycznych.

Słowa kluczowe: schizofrenia, substancje psychoaktywne – używanie/uzależnienie, podwójna diagnoza/podwójne rozpoznanie

Summary

The article presents some issues of the impact of the use of various psychoactive substances on the clinical picture and course of treatment of schizophrenic patients. The use of psychoactive substances by people with schizophrenic disorders creates some problems with a proper diagnosis, because it may modify the clinical picture (it exacerbates psychotic symptoms) and course of the disease. Significant for modification of the clinical picture and course of the disease is the use – by the same people – of several psychoactive substances, such as cannabinoids, amphetamine or cocaine, sometimes combined with al-

cohol. In such cases it is very difficult to determine the effects of each substance on psychopathological symptoms, course of the disease and interaction with antipsychotic drugs. The patients with concomitant use of psychoactive substances and schizophrenia exhibit also more depressive symptoms, higher risk of suicidal attempts, more prevalent positive than negative symptoms, besides schizophrenia of paranoid type is diagnosed more frequently. Treatment of patients, who exhibit schizophrenic disorders and use psychoactive substances may create more health hazards related to an enhanced number of drug-induced adverse symptoms (e.g. tardive dyskinesias) or of symptoms intensity. The course of the disease is disadvantageous, the disease recurs more often, the drugs are often found to be ineffective, therefore it often becomes necessary to use higher doses of antipsychotic drugs.

Key words: schizophrenia, psychoactive substances – use/addiction, double diagnosis

WSTĘP

Używanie różnych substancji psychoaktywnych (SPA) występuje stosunkowo często u osób chorych na schizofrenię. Ocenia się, że od 20 do 65% tych pacjentów spełnia w ciągu swojego życia kryteria nadużywania lub uzależnienia od substancji psychoaktywnych, najczęściej marihuany, amfetaminy, kokainy i alkoholu⁽¹⁻⁵⁾, podczas gdy częstość występowania uzależnienia bądź używania SPA w populacji ogólnej wynosi 16,7%⁽⁶⁾. Tempo wzrostu liczby osób używających SPA jest większe u chorych na schizofrenię niż w populacji osób nieleczonych z powodu zaburzeń psychicznych^(7,8), a ryzyko ich używania jest 6-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej⁽⁶⁾. Współwystępowanie obu zaburzeń (schizofrenii i uzależnienia, tzw. podwójne rozpoznanie) w istotny sposób modyfikuje obraz kliniczny i przebieg schizofrenii, utrudnia właściwą współpracę lekarza z pacjentem w zakresie leczenia, a więc systematycznego przyjmowania zaleconych leków, utrzymywania abstenencji od SPA oraz uczestniczenia w odpowiednich programach psychoterapeutycznych i edukacyjnych⁽⁹⁻¹²⁾.

Problemy te przyczyniają się do częstego kierowania do szpitala pacjentów ze schizofrenią używających SPA lub uzależnionych od nich^(13,14), wydłużenia czasu ich hospitalizacji⁽¹⁵⁾ oraz wyższych kosztów leczenia⁽¹⁶⁾. Innym ważnym zagadnieniem jest podejmowanie przez pacjentów z omawianym podwójnym rozpoznaniem niebezpiecznych zachowań seksualnych i w związku z tym zwiększone ryzyko zakażeń wirusem HIV^(17,18), jak również skłonność do przemocy⁽¹⁹⁻²¹⁾ i zachowań społecznych⁽²²⁾, zła sytuacja socjalna wynikająca z bezdomności^(15,23) i pozostawania bez pracy⁽²⁾.

OBRAZ KLINICZNY I PRZEBIEG CHOROBY

Wśród osób z współwystępującym rozpoznaniem schizofrenii i używaniem lub uzależnieniem od SPA domi-

nują mężczyźni^(2,23) w wieku przeciętnie młodszym niż w populacji osób ze schizofrenią nieużywających SPA^(2,24), najczęściej samotni, o niskim poziomie wykształcenia. Osoby z współwystępującym podwójnym rozpoznaniem są częściej hospitalizowane z powodu występowania stanów nagłych⁽¹³⁾, które wynikają między innymi z zaostrzenia zaburzeń psychotycznych. Średni wiek ich pierwszej hospitalizacji jest niższy niż w populacji osób ze schizofrenią nieużywających SPA^(25,26).

Z obserwacji klinicznych i prowadzonych badań wynika, że krótko- i długoterminowe używanie substancji psychoaktywnych o działaniu stymulującym jest związane z nasileniem objawów psychotycznych występujących w przebiegu schizofrenii⁽²⁷⁻³⁰⁾, jest jednocześnie bardzo silnym czynnikiem predykcijnym nawrotu schizofrenii⁽³¹⁾. Substancje stymulujące, takie jak amfetamina i jej pochodne oraz kokaina, wywołują ryzyko wystąpienia zaburzeń psychotycznych, co ma w związku ze specyficznym działaniem tych substancji na niektóre układy neuroprzebieżnictwa w mózgu⁽³²⁾.

Długotrwałe przyjmowanie amfetaminy w dużych dawkach (zwiększanych w przebiegu przyjmowania) prowadzi do rozwoju psychoz o obrazie schizofrenii paranoidalnej⁽²⁵⁾. Szacuje się, że zażywana raz dziennie kokaina wywołuje ryzyko wystąpienia zaburzeń psychotycznych siedem razy częściej niż w populacji osób nie używających tej substancji^(6,33).

Hipoteza współwystępowania biologicznej podatności na schizofrenię i uzależnienie zakłada możliwość istnienia genetycznej predyspozycji do pojawienia się obu zaburzeń i zawiera założenia, że używanie SPA powoduje ujawnienie się „ukrytej” schizofrenii^(15,31,34). Według autorów tej koncepcji na zależność tę może wskazywać m.in. nadmierna aktywność w sygnalizacji dopaminergicznej w jądrze półleżącym (*nucleus accumbens*) stwierdzana zarówno u chorych na schizofrenię z nasilonymi objawami pozytywnymi, jak i u osób uzależnionych od SPA⁽³⁴⁾.

Amfetamina i kokaina wywierają działania nagradzające poprzez pobudzanie mezolimbicznych i mezo-

tykalnych szlaków dopaminergicznych (projekcje dopaminergiczne pochodzące z brzusznej nakrywki do różnych obszarów limbicznych – jądra półleżącego, jądra migdałowatego, guzka węchowego oraz obszarów kory, zwłaszcza kory czołowej)⁽³²⁾. Udowodniono, że aktywacja mezo limbicznego układu dopaminergicznego przez SPA u ludzi wywołuje przymus do ich używania (ang. *craving*), a w badaniach doświadczalnych u zwierząt indukuje zachowania związane z poszukiwaniem tych substancji⁽³⁵⁻³⁷⁾. W badaniach klinicznych nie potwierdzono jednak bezpośredniego związku między używaniem SPA a wystąpieniem pierwszego epizodu zachorowania na schizofrenię, nie ma też potwierdzenia, że stosowanie tych substancji jest związane z określonymi objawami schizofrenii^(19, 38).

W obrazie klinicznym u osób z współwystępującym używaniem substancji o działaniu stymulującym i schizofrenią obserwuje się częstsze występowanie objawów pozytywnych niż negatywnych⁽³⁹⁾, częściej też rozpoznaje się schizofrenię typu paranoidalnego z większą liczbą objawów pozytywnych, takich jak halucynacje⁽²²⁾. U chorych na schizofrenię używających SPA, a zwłaszcza kokainy i amfetaminy, w obrazie klinicznym mogą wystąpić nasilone objawy depresyjne⁽⁴⁰⁾ oraz większe ryzyko podejmowania prób samobójczych niż w populacji chorych na schizofrenię nie używających SPA⁽²³⁾. U tych osób stwierdza się też większą liczbę samobójstw⁽⁴¹⁻⁴³⁾.

Używanie SPA może być trudne do rozpoznania u chorych na schizofrenię⁽⁴⁴⁾, ponieważ SPA, działając na różne układy neuroprzekaźnictwa w mózgu⁽³⁵⁾, wywołują różne objawy w zakresie zaburzeń nastroju, lęku, funkcji poznawczych i innych, które utrudniają diagnozę.

Często niełatwo jest odróżnić początek stosowania SPA (np. marihuany czy kokainy lub amfetaminy) od objawów prodromalnych schizofrenii, takich jak lęk, dysfunkcje poznawcze (dekoncentracja, problemy z logicznym myśleniem), depersonalizacja, zaburzenia toku myślenia (gonitwa myśli), nastawienie ksbne czy zwiewne objawy psychotyczne, takie jak halucynacje i urojenia⁽⁴⁵⁾. Symptomy używania kokainy często „naśladują” objawy pozytywne schizofrenii (halucynacje i urojenia). Podobieństwo psychoz intoksykacyjnych poamfetaminowych i kokainowych (nagły początek, znaczne pobudzenie, zachowania agresywne, halucynacje i urojenia) mogą być mylone z objawami schizofrenii. Zaburzenia w funkcjonowaniu psychospołecznym wynikające z używania SPA (np. zespół amotywacyjny bądź objawy depresyjne, występujące w przebiegu odstawienia amfetaminy) mogą być mylone z objawami negatywnymi schizofrenii⁽²⁵⁾. Używanie substancji halucynogennych może również powodować trudności diagnostyczne, gdyż objawy psychotyczne, np. związane z używaniem LSD, mogą wystąpić nawet po długim okresie odstawienia tych substancji (*flashback*)⁽⁴⁶⁾.

Istotne znaczenie dla modyfikacji obrazu klinicznego i przebiegu choroby ma używanie przez te same oso-

by kilku substancji psychoaktywnych, takich jak amfetamina i kanabinoles czy kokaina, czasem w połączeniu z alkoholem^(47,48). W takich przypadkach bardzo trudne jest określanie efektu działania każdej substancji na objawy psychopatologiczne, przebieg choroby i efekty interakcji z lekami przeciwpsychotycznymi. Dodatkową komplikację stanowi duże ryzyko wystąpienia uzależnienia od alkoholu i nikotyny^(1,42).

Omówione problemy stwarzają trudności w ustaleniu właściwego rozpoznania i wytyczeniu odpowiedniego programu terapeutycznego. W związku z tym pacjenci z współwystępującym używaniem SPA i schizofrenią są często nieodpowiednio zdiagnozowani i kierowani do nieodpowiednich programów terapeutycznych⁽⁴⁹⁾.

Ustalenie u osób ze schizofrenią diagnozy uzależnienia od SPA lub używania szkodliwego (wg ICD-10) może być niełatwe, a w niektórych przypadkach skrajnie trudne. Pomoc w różnicowaniu może stanowić dobra znajomość efektów działania różnych SPA (w zakresie objawów somatycznych, psychicznych i w funkcjonowaniu psychospołecznym), sposobu prezentowania się symptomów, historia medyczna stosowania SPA i testy wykrywające obecność SPA w materiale biologicznym. Ułatwieniem jest też leczenie osób z omawianym podwójnym rozpoznaniem przez jeden zespół terapeutyczny, co umożliwi obserwację pacjenta przez dłuższy czas i ułatwi odróżnienie objawów psychotycznych przewlekłej intoksykacji SPA od zaburzeń schizofrenicznych.

PROBLEMY ZWIĄZANE Z LECZENIEM

Współwystępowanie schizofrenii i uzależnienia od SPA wymaga złożonej strategii leczenia. W piśmiennictwie podkreśla się, że najbardziej skuteczne są metody leczenia zintegrowanego nastawionego na leczenie zarówno zaburzeń psychotycznych, jak i uzależnienia, a więc kompleksowe oddziaływania farmakologiczne i psychoterapeutyczne, w tym terapia rodzin oraz edukacja pacjentów i ich rodzin⁽¹⁵⁾. Edukacja powinna dotyczyć nie tylko problemów wynikających z zachorowania na schizofrenię, ale również zagrożeń związanych z używaniem SPA oraz dostarczać pacjentom wiedzy utwierdzającej ich w przekonaniu o słuszności długoterminowego leczenia nastawionego na abstynencję⁽¹⁵⁾. W procesie psychoterapii istotne jest zwrócenie uwagi na mniejszą motywację pacjentów z podwójnym rozpoznaniem do leczenia i zachowania abstynencji (od SPA), systematycznego przyjmowania leków psychotropowych i kontrolnych wizyt lekarskich oraz udziału w zajęciach terapeutycznych⁽⁵⁰⁾. Równie ważne jest uwzględnienie w postępowaniu terapeutycznym specyficznych trudności poznawczych pacjentów, ich nieumiejętności społecznych i trudności w rozwiązywaniu problemów związanych z codziennym funkcjonowaniem (wynikających z procesu

psychotycznego), a także zwrócenie szczególnej uwagi na zapobieganie nawrotom używania SPA⁽²⁵⁾. U pacjentów z współwystępującą schizofrenią i uzależnieniem od SPA stosunkowo często uzyskuje się niewielką poprawę stanu psychicznego, nawet gdy są właściwie zdiagnozowani i leczeni, z tego względu, że gorzej współpracują w leczeniu – niechętnie rezygnują z używania substancji uzależniających i nie stosują się do zaleceń systematycznego przyjmowania leków przeciwpsychotycznych⁽⁵¹⁾. Obserwuje się u nich niedostateczne efekty terapii, co wiąże się z potrzebą stosowania większych dawek leków⁽⁵²⁾, większą liczbą niepożądanych objawów polekowych (np. późnych dyskinez) i częściej występującą lekoopornością⁽⁵³⁾. Możliwość wystąpienia interakcji farmakologicznych pomiędzy SPA i lekami przeciwpsychotycznymi (w przypadku nie zachowania abstynencji) wymaga od lekarza ostrożności w leczeniu i zwrócenia szczególnej uwagi na bezpieczeństwo i efektywność leków przeciwpsychotycznych zalecanych do leczenia schizofrenii⁽⁵⁴⁾.

Leki przeciwpsychotyczne powinny być podawane bardzo ostrożnie, szczególnie w przypadkach hipertermii (np. indukowanej działaniem kokainy), w związku ze zwiększonym ryzykiem rozwoju złośliwego zespołu neuroleptycznego oraz z tego względu, że mogą wywołać napady padaczkowe⁽³²⁾. W kilku opublikowanych raportach z wyników badań dotyczących leczenia chorych na schizofrenię uzależnionych od SPA opisano pozytywne efekty działania niektórych leków przeciwpsychotycznych, takich jak kwetiapina czy kłozapina, które mogą ułatwić leczenie z uwagi na redukcję przymusu do używania SPA^(55,56). Leki przeciwpsychotyczne klasyczne podawane w celu zmniejszenia przymusu używania SPA powinny być stosowane w małych dawkach, w związku z możliwością wywołania objawów niepożądanych (głównie pozapiramidowych) i niechęcią osób uzależnionych do doświadczania takich objawów⁽³²⁾.

W piśmiennictwie coraz częściej podkreśla się, że u osób z rozpoznaniem schizofrenii i uzależnienia od SPA leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (LPIIG) są lepszym wyborem, ponieważ wywołują mniej objawów niepożądanych, są skuteczniejsze od neuroleptyków klasycznych w usuwaniu symptomów negatywnych, nie nasilają objawów depresyjnych, a nawet mogą być użyteczne w zmniejszaniu przymusu używania SPA (*craving*)^(16,54,55). Jednak ostateczne ustalenie, czy istnieje zależność między stosowaniem leków LPIIG i redukowaniem przymusu zażywania SPA, wymaga przeprowadzenia badań kontrolowanych z udziałem (niż dotychczas) większej liczby badanych osób^(16,54,55).

W procesie leczenia osób chorych na schizofrenię i używających SPA bardzo ważna jest wczesna identyfikacja przyjmowania tych substancji i/lub uzależnienia od nich, która daje możliwość ograniczenia eskalacji

choroby i poprawienia rokowania. W związku z tym u osób ze schizofrenią zaleca się włączenie rutynowych badań skryningowych wykrywających SPA w moczu⁽⁵⁴⁾.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Buckley P.F.: Substance abuse in schizophrenia: A review. *J. Clin. Psychiatry* 1998; 59 (supl. 3): 26-30.
2. De Quardo J.R., Carpenter C.F., Tandon R.: Patterns of substance abuse in schizophrenia: Nature and significance. *J. Psych. Res.* 1994; 28: 267-275.
3. Khalsa H.K., Shaner A., Anglin M.D., Wang J.: Prevalence of substance abuse in a psychiatric evaluation unit. *Drug Alcohol Dependence* 1991; 28: 215-223.
4. Mueser K.T., Yarnold P.R., Bellack A.S.: Diagnostic and demographic correlates of substance abuse in schizophrenia and major affective disorder. *Acta Psychiatr. Scan.* 1992; 85: 48-55.
5. Shaner A., Khalsa E., Roberts L. i wsp.: Unrecognized cocaine use among schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry* 1993; 150: 758-762.
6. Regier D.A., Farmer M.E., Rae D.S. i wsp.: Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: Results from the Epidemiological Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990; 264: 2511-2518.
7. Cuffel B.J.: Prevalence estimates of substance abuse in schizophrenia and their correlates. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1992; 180: 589-596.
8. LeDue P.A., Mittelman G.: Schizophrenia and psychostimulant abuse: A review and reanalysis of clinical evidence. *Psychopharmacology* 1995; 121: 407-427.
9. Haywood T.W., Kravitz H.M., Grossman L.S. i wsp.: Predicting the "revolving door" phenomenon among patients with schizophrenic, schizoaffective, and affective disorders. *Am. J. Psychiatry* 1995; 152: 856-861.
10. Kane J.M.: Compliance issues in outpatient treatment. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1985; 5: 225-275.
11. Owen R.R., Fischer E.P., Booth B.M., Cuffel B.J.: Medication noncompliance and substance abuse among patients with schizophrenia. *Psych. Serv.* 1996; 47: 853-858.
12. Van Putten T.: Why do schizophrenic patients refuse to take their drugs? *Arch. Gen. Psychiatry* 1978; 31: 61-72.
13. Bartels S.J., Teague G.B., Drake R.E. i wsp.: Substance abuse in schizophrenia: Service utilization and cost. *J. Nerv. Mental Dis.* 1993; 181: 227-232.
14. Salloum I.M., Moss H.B., Daley D.C.: Substance abuse and schizophrenia: Impediments to optimal care. *Am. J. Drug Alcohol Abuse* 1991; 17: 321-336.
15. Batel P.: Addiction and schizophrenia. *Eur. Psychiatry* 2000; 15: 115-122.
16. Buckley P., Thompson P., Way L., Meltzer H.Y.: Substance abuse among patients with treatment-resistant schizophrenia: Characteristics and implications for clozapine therapy. *Am. J. Psychiatry* 1995; 151: 385-389.
17. Gottesman I.I., Groome C.S.: HIV/AIDS risks as a consequence of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1997; 23: 675-684.
18. Carey M.P., Carey K.B., Kalichman S.C.: Risk for human immunodeficiency virus (HIV) infection among persons with severe mental illnesses. *Clin. Psychol. Rev.* 1997; 17: 271-291.

19. Cuffel B.J., Heithoff K., Lawson W.: Correlates of patterns of substance abuse among patients with schizophrenia. *Hosp. Community Psychiatry* 1993; 44: 247-251.
20. Eronen M., Tiitonen J., Hakda P.: Schizophrenia and homicidal behaviour. *Schizophr. Bull.* 1996; 22: 83-89.
21. Tardiff K., Marzul P.M., Leon A.C. i wsp.: Violence by patients admitted to a private psychiatric hospital. *Am. J. Psychiatry* 1997; 154: 88-93.
22. Hambrecht M., Hafner I.I.: Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 1996; 40: 155-163.
23. Dixon L., Haas G., Weiden P. i wsp.: Acute effects of drug abuse in schizophrenic patients: Clinical observations and patients' self-reports. *Schizophr. Bull.* 1990; 16: 69-79.
24. Rosenthal K.N., Hellerstein D.J., Miner C.K.: Integrated services for treatment of schizophrenic substance abusers: demographics, symptoms, and substance abuse patterns. *Psychiatr. Q* 1992; 63: 3-26.
25. Brady K., Anton R., Ballenger J.C. i wsp.: Cocaine abuse among schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry* 1990; 147: 1164-1167.
26. Lysaker P., Bell M., Beam-Goulet J., Milstein R.: Relationship of positive and negative symptoms to cocaine abuse in schizophrenia. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1994; 182: 109-112.
27. Galanter M., Casteneda R., Ferman J.: Substance abuse among general psychiatric patients: place of presentation, diagnosis and treatment. *Am. J. Drug Alcohol Abuse* 1988; 14: 211-235.
28. Miller N.S., Mahler J.C., Belkin B.M., Gold M.S.: Psychiatric diagnosis in alcohol and drug dependence. *Ann. Clin. Psychiatry* 1991; 3: 79-89.
29. Sokolski K.N., Cummings J.L., Abrans B.I. i wsp.: Effects of substance abuse on hallucination rates and treatment responses in chronic psychiatric patients. *J. Clin. Psychiatry* 1994; 55: 380-387.
30. Schuckit M.A.: The history of psychotic symptoms in alcoholics. *J. Clin. Psychiatry* 1982; 43: 53-57.
31. Mueser K.T., Bellack A.S., Blanchard J.J.: Comorbidity of schizophrenia and substance abuse: Implications for treatment. *J. Cons. Clin. Psychology* 1992; 60: 845-856.
32. Shiloh R., Nutt D., Weizman A.: *Atlas of Psychiatric Pharmacotherapy*. Taylor & Francis Group, London 2002.
33. Heizer J.E., Pryzbeck T.R.: The cooccurrence of alcoholism with other psychiatric disorders in the general population and its impact on treatment. *J. Stud. Alcohol* 1988; 49:219-224.
34. Chambers A.R., Krystal J.H., Self D.W.: A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 2001; 50: 71-83.
35. Lieberman J.A., Kinon B.J., Loebel A.D.: Dopaminergic mechanisms in idiopathic and drug-induced psychosis. *Schizophr. Bull.* 1990; 16: 97-100.
36. Sinha R., Catapano D., O'Malley S.: Stress induced craving and stress response in cocaine dependent individuals. *Psychopharmacology* 1999; 142: 343-351.
37. Steward J.: Pathways to relapse: The neurobiology of drug and stress-induced relapse to drug taking. *J. Psychiatry Neurosci.* 2000; 25: 125-136.
38. Van Ammers E.C., Sellman J.D., Mulder K.T.: Temperament and substance abuse in schizophrenia: Is there a relationship? *J. Nerv. Ment. Dis.* 1997; 185: 283-288.
39. Soyka M.: Addiction and schizophrenia. Nosological, clinical and therapeutic questions. *Substance dependence and schizophrenia. Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 1994; 62: 186-196.
40. Krausz M., Mesz R., Heasen C., Gross J.: Psychopathology in patients with schizophrenia and substance abuse: a comparative clinical study. *Psychopathology* 1996; 29: 95-103.
41. Allebeck P., Varla A., Kristijansson E., Wistedt B.: The study of substance abuse in schizophrenia. Risk factors for suicide among patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 1987; 76: 414-419.
42. Drake R.E., Wallach M.A.: Substance abuse among the chronically mentally ill. *Hosp. Comm. Psychiatry* 1989; 40: 1041-1046.
43. Heila H., Isometsa E.T., Henrikson M.M. i wsp.: Suicide and schizophrenia: a nationwide psychological autopsy study on age- and sex-specific clinical characteristics of 92 suicide victims with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 1997; 154: 1235-1242.
44. Swartz M.S., Swanson J.W., Hiday V.A. i wsp.: Violence and severe mental illness: the effects of substance abuse and nonadherence to medication. *Am. J. Psychiatry* 1998; 155: 226-231.
45. Miller N.S., Eriksen A., Owley T.: Psychosis and schizophrenia in alcohol and drug dependence. *Psych. Ann.* 1994; 24: 418-423.
46. Dyck E.: Flashback: psychiatric experimentation with LSD in historical perspective. *Can. J. Psychiatry* 2005; 50: 381-388.
47. Selzer J.A., Lieberman J.A.: Schizophrenia and substance abuse. *Psychiatr. Clin. North Am.* 1993; 16: 401-412.
48. Zisook S., Heaton R., Moranville J. i wsp.: Past substance abuse and clinical course of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 1992; 149: 552-553.
49. Kirchner J.E., Owen R.R., Nordquist C., Fischer E.P.: Diagnosis and management of substance use disorders among inpatients with schizophrenia. *Psych. Serv.* 1998; 49: 82-85.
50. Carey K.B.: Substance use reduction in the context of outpatient psychiatric treatment: A collaborative, motivational, harm reduction approach. *Comm. Men. Health J.* 1996; 32: 291-306.
51. Kovaszny B., Fleischer J., Tanenberg-Karant M.: Substance use disorder and the early course of illness in schizophrenia and affective psychosis. *Schizophr. Bull.* 1997; 23: 195-201.
52. D'Mello D.A., Boltz M.K., Msibi B.: Relationship between concurrent substance abuse in psychiatric patients and neuroleptic dosage. *Am. J. Drug Alcohol Abuse* 1995; 21: 257-265.
53. Bowers M.B. Jr., Mazure M., Nelson J.C., Jetlow P.I.: Psychogenic drug use and neuroleptic response. *Schizophr. Bull.* 1990; 16: 81-85.
54. Baigent M., Holme G., Harrier R.J.: Self reports of the interaction between substance abuse and schizophrenia. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 1995; 29: 69-74.
55. Conley R.R., Kelly D.L., Gale E.A.: Olanzapine response in treatment-refractory schizophrenic patients with a history of substance abuse. *Schizophr. Res.* 1998; 33: 95-101.
56. Potvin S., Stip E., Roy J.Y.: Schizophrenia and addiction: An evaluation of the self-medication hypothesis. *Encephale* 2003; 29: 193-203.