

# Biologiczne cechy wspólne zaburzeń psychicznych i uzależnień

Karen J. Hartwell, MD, Bryan K. Tolliver, MD, PhD, Kathleen T. Brady, MD, PhD

- W badaniach epidemiologicznych wykazano, że zaburzenia spowodowane używaniem substancji psychoaktywnych (SUD) i inne zaburzenia psychiczne często współwystępują.
- Aktywacja układu stresu, włącznie z osią podwzgórze-przysadka-nadnercza, stanowi przypuszczalne podłoże patofizjologiczne SUD i wielu zaburzeń psychicznych.
- W SUD i zaburzeniach psychicznych stwierdzano zmiany w zależnym od dopaminy układzie nagrody.
- Wspólne podłoże patofizjologiczne obu rodzajów zaburzeń mogą stanowić ponadto różne nieprawidłowości neuroprzekątnictwa synaptycznego z udziałem glutamianu, kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego, serotoniny i noradrenaliny.

## Streszczenie

*W badaniach epidemiologicznych wykazano, że w praktyce klinicznej często obserwuje się współwystępowanie zaburzeń spowodowanych używaniem substancji psychoaktywnych (substance use disorders, SUD) i innych zaburzeń psychicznych. Jakie wspólne podłoże neurobiologiczne mogą mieć te dwie pozornie różne grupy zaburzeń? Obecnie wysuwa się kilka hipotez, które miałyby wyjaśnić dużą częstość współzachorowalności. Przewlekłe używanie alkoholu i narkotyków może prowadzić do zmian neuroadaptacyjnych w układach biologicznych odpowiedzialnych za zaburzenia psychiczne. Z drugiej strony współwystępowanie zaburzeń psychicznych i SUD może odzwierciedlać fenotypowe ekspresje częstych przedchorobowych zaburzeń neurobiologicznych. W SUD i wielu zaburzeniach psychicznych obserwowano podobne zmiany w zależnym od dopaminy układzie nagrody i dotyczące różnych układów neuroprzekątnikowych, w tym glutamianu, kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego, serotoniny i noradrenaliny. W patofizjologii zaburzeń psychicznych i SUD brano pod uwagę również stres i przewlekły dystres z wtórną aktywacją osi podwzgórze-przysadka-nadnercza i układu stresu. Lepsze poznanie wspólnych cech tych dwóch grup zaburzeń powinno prowadzić do opracowywania skuteczniejszych metod leczenia i swoistych strategii prewencyjnych.*

## Przegląd

Sondażowe badania epidemiologiczne (National Comorbidity Survey, Epidemiologic Catchment Area Study i National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions, NESARC) zwracały uwagę na częste współwystępowanie zaburzeń psychicznych i zaburzeń spowodowanych używaniem substancji psychoaktywnych (SUD) w środowiskowych grupach dorosłych. W najnowszym i największym ( $n > 43\ 000$ ) z przeprowadzonych do tej pory badań dotyczących współzachorowalności, NESARC, stwierdzono silne zależności między uzależnieniem od alkoholu i innymi SUD oraz zaburzeniami nastroju, zaburzeniami lękowymi i zaburzeniami osobowości.<sup>1</sup> Jak pokazano na rycinie 1<sup>2</sup>, statystycznie istotne dodatnie korelacje

stwierdzono między zaburzeniami spowodowanymi używaniem prawie wszystkich substancji a zaburzeniami nastroju i zaburzeniami lękowymi.<sup>3</sup>

Jednym z kluczowych problemów związanych ze współzachorowalnością jest znalezienie odpowiedzi na podstawowe pytanie o zależności etiologiczne między używaniem substancji psychoaktywnych a innymi zaburzeniami psychicznymi. Ponieważ objawy ostrego zatrucia i odstawienia nadużywanych substancji mogą naśladować objawy zaburzeń psychicznych, nakładanie się objawów może utrudniać postawienie właściwego rozpoznania. Duża współzachorowalność opisywana w badaniach epidemiologicznych może częściowo być spowodowana nakładaniem się objawów, ponieważ ten ro-

Dr Hartwell, dr Tolliver, assistant professor, dr Brady, professor, director, Clinical Neuroscience Division, director, South Carolina Clinical and Translational Research Institute, associate dean for clinical research, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Clinical Neuroscience Division, Medical University of South Carolina's Ralph H. Johnson VA Medical Center, Charleston.

Dr Hartwell otrzymuje granty od Global Research Awards for Nicotine Dependence oraz granty I wynagrodzenia od National Institute of Health's Office of Research on Women's Health. Dr Tolliver otrzymuje granty i wynagrodzenia od firmy Forest i National Institutes od Health, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Dr Brady jest konsultantem Orexigen Therapeutics.

Badanie było częściowo wspierane przez Ralph H. Johnson VA Medical Center.

Adres do korespondencji: Karen J. Hartwell, MD, Assistant Professor, Medical University of South Carolina, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Clinical Neuroscience Division, 67 President St, MSC 861, Charleston, SC 29425, Stany Zjednoczone; e-mail: hartwell@musc.edu

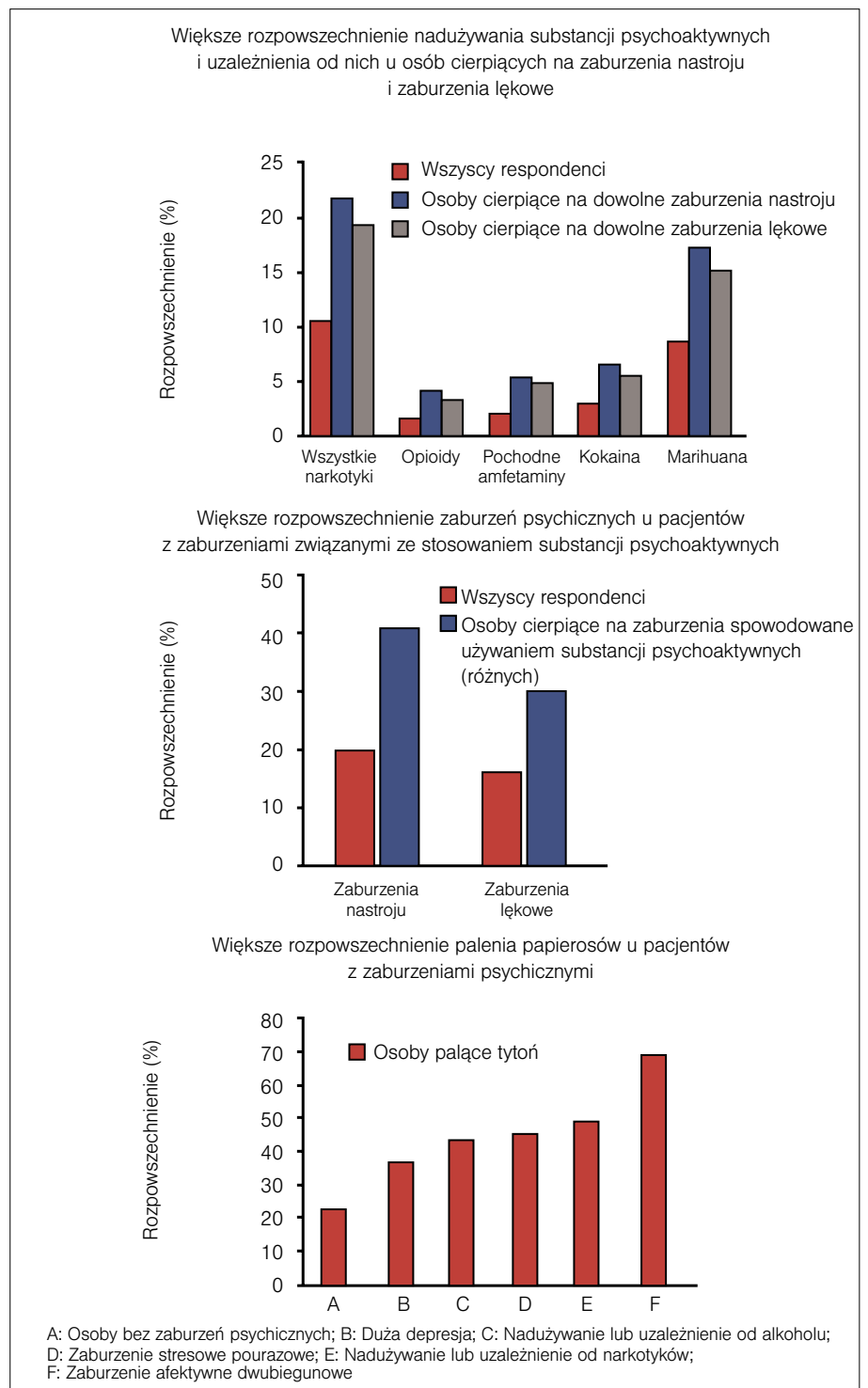
działania badań nie jest ukierunkowany na rozróżnianie zaburzeń spowodowanych używaniem substancji psychoaktywnych i niezależnych zaburzeń psychicznych. W ośrodkach terapeutycznych osoby z ostrymi objawami odstawiennymi często skarżą się na objawy lękowe lub depresyjne, które mogą być wywołane używaniem substancji psychoaktywnych i ustąpią wraz z utrzymaniem abstynencji. Mimo tego zastrzeżenia nawet tradycyjne dane szacunkowe sugerują, że współzachorowalność między zaburzeniami psychicznymi i SUD jest większa, niż gdyby była powodowana jedynie przypadkową koincydencją.

### Zależności etiologiczne: perspektywa neurobiologiczna

Coraz więcej dowodów przemawia za tym, że w SUD i wielu innych zaburzeniach psychicznych zaangażowane są wspólne szlaki neurobiologiczne. Na tej podstawie można wysunąć pewne hipotezy neurobiologiczne. Zgodnie z pierwszą z nich SUD i inne zaburzenia psychiczne stanowią różne ekspresje objawowe podobnych wyjściowych nieprawidłowości neurobiologicznych. Według drugiej wielokrotne używanie narkotyków prowadzi do zmian biologicznych (neuroadaptacyjnych) w układach pośredniczących w powstawaniu zaburzeń psychicznych.<sup>4</sup> Coraz więcej uwagi skupia się na znaczeniu stresu w powstawaniu/nawrotach SUD i innych zaburzeń psychicznych. Na rycinie 2 przedstawiono schematycznie zależności neurobiologiczne między przewlekłym stresem, SUD a współwystępującymi zaburzeniami psychicznymi.<sup>5</sup> Choć zgodnie z tym modelem przewlekły stres jest konstruktem pomostowym, różne czynniki genetyczne i środowiskowe przyczyniają się do rozwoju przewlekłego stresu i zmian neurobiologicznych.

Czynnik uwalniający kortykotropinę (corticotrophin releasing factor, CRF), jeden z najważniejszych hormonów zaangażowanych w reakcję na stres, był brany pod uwagę zarówno w patofizjologii zaburzeń psychicznych, jak i SUD.<sup>6,7</sup> Badania na zwierzętach sugerują, że CRF i szlaki noradrenergiczne są zaangażowane w generowanie powtarzających się indukowanych stresem zachowań ukierunkowanych na poszukiwanie narkotyków.<sup>8</sup> Na modelach zwierzęcych wykazano wzmocnienie aktywności dopaminergicznej w obwodzie nagrody w układzie mezolimbicznym przez aktywację obwodu CRF. Na zwierzęcych modelach stresu na wczesnym etapie życia i przewlekłego stresu wykazano powstawanie długotrwałych zmian w reakcji na stres, które mogą zmieniać wrażliwość układu dopaminergicznego na stres i zwiększać podatność na używanie i nadużywanie substancji psychoaktywnych.<sup>9</sup> Może to stanowić neuro-

**RYCINA 1**  
**Nakładające się zaburzenia: wspólna podatność<sup>2</sup>**



Ponieważ zaburzenia nastroju zwiększają podatność na nadużywanie narkotyków i uzależnienie od nich, rozpoznawanie i leczenie zaburzeń nastroju może zmniejszać ryzyko nadużywania narkotyków w przyszłości. Ponieważ może występować także odwrotna zależność, rozpoznawanie i leczenie zaburzeń spowodowanych używaniem narkotyków może zmniejszać ryzyko rozwoju innych zaburzeń psychicznych, a, jeżeli już wystąpią, zmniejszać ich nasilenie lub czynić je podatniejszymi na skuteczne leczenie. W końcu, w Stanach Zjednoczonych osoby z zaburzeniami psychicznymi, w tym dużą depresją, uzależnieniem od alkoholu, PTSD, schizofrenią i zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi wypala ponad 40% z ogólnej liczby wypalanych papierosów. Palenie tytoniu przez osoby z zaburzeniami psychicznymi w ogromnym stopniu przyczynia się do większej chorobowości i umieralności w tej grupie.

Comorbidity: Addiction and Other Mental Illnesses. Research Report Series. US Department of Health and Human Services. National Institute of Health. National Institute on Drug Abuse. Grudzień 2008. nH publication 08-5771. Opublikowano za zgodą National Institute on Drug Abuse. Prawa autorskie 2008 rok.

Hartwell K. J., Tolliver B. K., Brady K. T. *Primary Psychiatry*, Vol. 16, No 8, 2009.

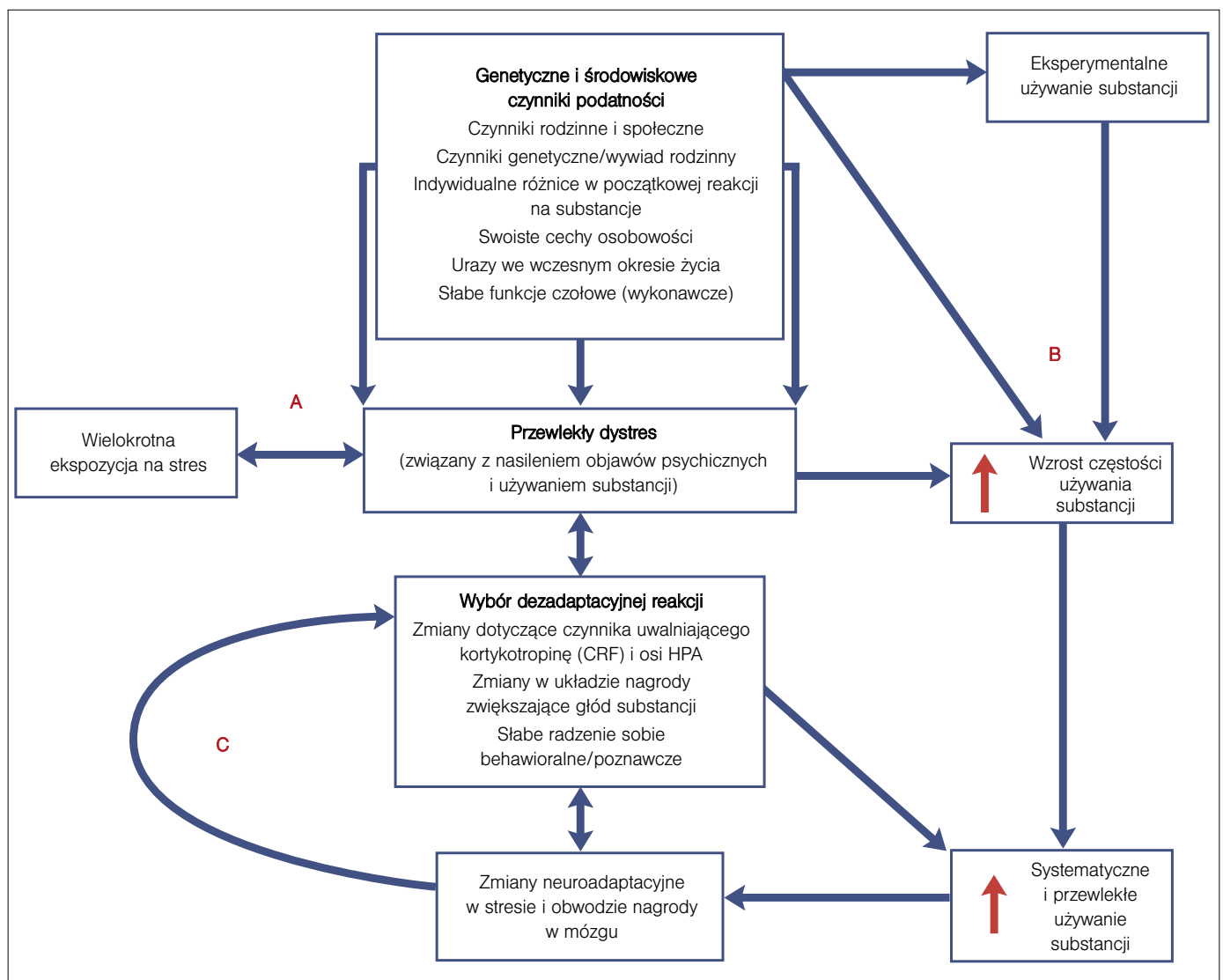
biologiczne podłoże dobrze potwierdzonej zależności między niekorzystnymi wydarzeniami we wczesnym okresie życia a rozwojem SUD u nastolatków i dorosłych (ryc. 2).<sup>5</sup>

Chociaż powszechnie wiadomo, że neuroprzeżywalność dopaminergiczną odgrywa ważną rolę w kształtowaniu nagradzających właściwości nadużywanych substancji, coraz więcej danych przemawia za tym, że u pod-

staw długotrwałych zmian związanych z przewlekłym używaniem substancji psychoaktywnych mogą leżeć zmiany neuroadaptacyjne w układzie glutaminergicznym. Glutaminian pełni ważną funkcję w plastyczności synaptycznej i uczeniu się z wykorzystywaniem skojarzeń.<sup>10</sup> W badaniach na zwierzętach wykazano, że uwalnianie glutaminianu z zakończeń neuronalnych w korze przedczołowej

warunkuje jednocześnie stres i generowanie zachowań ukierunkowanych na ponowne użycie kokainy.<sup>11</sup> Wyszowano hipotezę, że adaptacja komórkowa w zakońzeniach glutaminergicznych w jądrze dwuznacznym (nucleus accumbens) może sprzyjać szukaniu narkotyku przez zmniejszanie wartości naturalnych nagród, ograniczając tym samym poznawcze możliwości wyboru alternatywnych

**RYCINA 2**  
**Schematyczny model przewlekłego dystresu oraz podtrzymywania objawów psychicznych i używania substancji przez osoby ze współwystępującymi zaburzeniami psychicznymi<sup>5</sup>**



Różne genetyczne i środowiskowe czynniki podatności przyczyniają się do powstawania dystresu psychicznego/emocjonalnego (A) i nadużywania substancji psychoaktywnych (B). Przewlekły dystres jest częstym konstruktorem leżącym u podstaw uciążliwych objawów psychicznych związanych z określonymi zaburzeniami psychicznymi. Zwiększający się dystres prowadzi do nasilenia zaburzeń spowodowanych używaniem substancji psychoaktywnych. W stanach przewlekłego dystresu dochodzi do wyboru dezadaptacyjnych strategii, np. używania narkotyków, w celu osiągnięcia pożądanego celu lub przywrócenia homeostazy. Wybór mechanizmów dezadaptacyjnych reakcji wiąże się ze zmianami w różnych układach neuroprzeżywalnościowych (w tym czynnika uwalniającego kortykotropinę i osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej), większym nasileniem indukowanego stresem głodu danej substancji, słabymi umiejętnościami adaptacyjnego radzenia sobie, co stanowi odzwierciedlenie neuroadaptacyjnych zmian stresowych i w układzie nagrody (C). Ten mechanizm przyczynia się do eskalacji używania substancji, prowadząc do przewlekłego jej przyjmowania i uzależnienia, wzmocnienia aktywowanego tą drogą układu nagrody, czego następstwem są większe zmiany w układzie stresu i nagrody. Zmiany te wzmocniają chroniczny dystres i podatność na wielokrotne ekspozycje na stres, nasilając w ten sposób cykl dystres – używanie substancji u osób ze współwystępującymi zaburzeniami psychicznymi.

Brady K. T., Sinha R. Co-occurring mental and substance use disorders: the neurobiological effects of chronic stress. *Am J Psychiatry*. 2005; 162 (8): 1483-1493. Przedruk za zgodą Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego. Prawa autorskie 2005.

HPA – oś podwzgórze-przysadka-nadnercza

Hartwell K. J., Tolliver B. K., Brady K. T. *Primary Psychiatry*, Vol. 16, No 8, 2009.

zachowań i wzmacniając reakcję na bodźce związane z użyciem narkotyku.<sup>12</sup> Ostatnio trwają badania nad wykorzystywaniem w leczeniu uzależnień leków zmieniających neuroprzebieżność glutaminergiczną.

Ważne, aby zauważyć, że różne nadużywane substancje wywierają bardzo różne działania w układach neurobiologicznych. Kokaina i amfetaminy wywierają efekt pobudzający w układach katecholaminergicznych. Opioidowe leki przeciwbólowe działają przez różne receptory dla opioidów, a nikotyna działa przez swoiste receptory nikotynowe rozproszone w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym. Układy kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego (GABA-ergiczny) i glutaminergiczny odgrywają szczególnie ważną rolę w ostrych zatruciach i odstawieniu alkoholu i benzodiazepin. Oczywiście objawy ostrego zatrucia i odstawienia są różne dla każdej z tych substancji. Również zależności między przyjmowaniem substancji a zaburzeniami psychicznymi różnią się dla różnych substancji i różnych zaburzeń. Wydaje się jednak, że są pewne wspólne szlaki neurobiologiczne mające znaczenie w przypadku nadużywania różnych substancji. Przypuszcza się, że aktywność dopaminy w jądrze dwuznacznym ma znaczenie we wzmacnianiu nadużywania prawie wszystkich substancji. Co więcej, wiele nadużywanych substancji aktywuje oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) w okresie używania/nadużywania. Dobrze udokumentowane są również zmiany w układzie CRF/HPA i układach noradrenergicznych.<sup>13</sup>

Następne rozdziały koncentrują się na poważnych zaburzeniach psychicznych lub grupach zaburzeń (zaburzenia nastroju, zaburzenia lękowe i schizofrenia). Wraz z gwałtownym rozwojem postępu technicznego w naukach dotyczących układu nerwowego napływają informacje z dziedziny biologii molekularnej dotyczące układów neuroprzebieżnikowych i obwodów neuronalnych zaangażowanych we wzajemne zależności między zaburzeniami psychicznymi a SUD. Szczególnie czynnie prowadzone są badania omawiające mechanistyczne zależności między zaburzeniami.

## Zaburzenia lękowe

Zaburzenia lękowe należą do najczęstszych zaburzeń psychicznych w Stanach Zjednoczonych. W badaniu NESARC 17,7% uczestników z SUD w ciągu ostatnich 12 miesięcy spełniało również kryteria zaburzenia lękowego. Wśród osób cierpiących na jakiegokolwiek zaburzenie lękowe w ciągu ostatnich 12 miesięcy u 15% występowało co najmniej jedno zaburzenie z grupy SUD.<sup>14</sup> Zależność między zaburzeniami lęgowymi a zaburzeniami spowodowanymi

używaniem substancji psychoaktywnych (OR 2,8) była silniejsza niż zależność między zaburzeniami lęgowymi a zaburzeniami związanymi z używaniem alkoholu (OR 1,7). Zależności między używaniem substancji psychoaktywnych a poszczególnymi zaburzeniami lęgowymi były właściwie zawsze dodatnie ( $p < 0,05$ ).

Postulowano udział wielu układów w neurobiologicznym podłożu zaburzeń lęgowych. Badania na zwierzętach i z udziałem ludzi sugerują, że w powstawaniu lęku i strachu uczestniczą ciało migdałowe i kora przedczołowa. W różnych zaburzeniach lęgowych obserwowano zwiększoną aktywność ciała migdałowego w reakcji na bodźce lękowe.<sup>15</sup> Ciało migdałowe jest również elementem mezolimbicznego układu nagrody uczestniczącego w powstawaniu efektu nagrody po użyciu substancji psychoaktywnych.<sup>16</sup> Badania na zwierzętach sugerują, że lękotwórczy efekt substancji o działaniu dopaminergicznym wynika ze wzmocnienia działania dopaminy w ciele migdałowym.<sup>17</sup> Za pomocą czynnościowego rezonansu magnetycznego (functional magnetic resonance imaging, fMRI) u osób przetwarzających percepcyjnie wizerunki zagniewanych lub przestraszonych twarzy stwierdzono, że dekstroamfetamina nasilała reakcję ciała migdałowego.<sup>18</sup>

Badanie neurochemicznych substratów lęku utrudnia częste nakładanie się różnych objawów i współwystępowanie innych zaburzeń psychicznych. Pozytronowa tomografia emisyjna i komputerowa tomografia emisyjna pojedynczego fotonu wskazywały na udział w neurobiologicznym podłożu zaburzeń lęgowych GABA, glutaminy, serotoniny, neuroprzebieżników adrenergicznych, dopaminy, CRF i różnych neuropeptydów (substancji P, neuropeptydu Y, galaniny, oreksyny, oksytocyny).<sup>19,20</sup> Postulowano znaczenie wielu z tych układów neuroprzebieżnikowych także w SUD. Lęk jest częstym objawem w przebiegu odstawienia substancji. Ostatnie badania wykazały, że układ GABA-ergiczny, serotonergiczny i układ stresu modulują lęk związany z alkoholowymi objawami odstawieniami.<sup>21</sup> Receptory GABA-ergiczne będące punktem uchwytu działania benzodiazepin są szeroko rozpowszechnione w całym mózgu, a szczególnie koncentrują się w obszarach mających przypuszczalnie znaczenie w powstawaniu lęku, w tym w przyśrodkowej korze przedczołowej (medial prefrontal cortex, PFC), ciele migdałowym i hipokampie.<sup>22</sup> W zaburzeniu lękowym z napadami paniki stwierdzono ogólne zmniejszenie wiązania GABA, z miejscowym zmniejszeniem wiązania w rejonach uznawanych za podstawowe w ośrodkowym powstawaniu lęku (prawa kora oczodołowo-czołowa i prawa wyspa).<sup>23</sup> U osób z zaburzeniem stresowym pourazo-

wym (posttraumatic stress disorder, PTSD) stwierdzono również zmniejszone wiązanie receptora benzodiazepinowego w przyśrodkowej PFC.<sup>24</sup> Benzodiazepiny, często stosowane w leczeniu zaburzeń lęgowych, modulują aktywność GABA-ergiczną w ciele migdałowym i strukturach limbicznych. W przeprowadzonym ostatnio badaniu<sup>25</sup> lorazepam istotnie zmniejszał zależną od stężenia tlenu we krwi aktywację ciała migdałowego i wyspy w fMRI podczas wykonywania zadań wymagających oceny emocji na wizerunkach twarzy. Przewlekła dysregulacja w układzie GABA-ergicznym prawdopodobnie ma znaczenie w patologii zaburzeń lęgowych i przypuszczano, że ma znaczenie w patofizjologii SUD.

W patofizjologii zaburzeń lęgowych i SUD znaczenie mają również układy noradrenergiczne. Stres wybiórczo zwiększa aktywność noradrenaliny w miejscu sinawym, korze mózgu i obszarach limbicznych podwzgórza, hipokampa i ciała migdałowego.<sup>26</sup> Niektóre objawy zaburzeń lęgowych, takie jak bezsenność, nadmierna pobudliwość, napady lęku i nadmierne wzbudzenie układu autonomicznego, odzwierciedlają wzmożoną aktywność noradrenergiczną. Opioidy, alkohol i benzodiazepiny obniżają aktywność noradrenergiczną i wtórnie żarzenie miejsca sinawego, co prawdopodobnie jest odpowiedzialne za relacjonowane ustąpienie nadmiernego pobudzenia i natrętnych wspomnień podczas stosowania tych środków.<sup>27</sup>

W części zaburzeń lęgowych, szczególnie w PTSD, znaczenie mogą mieć zaburzenia osi HPA. PTSD było związane ze zwiększeniem stężenia CRF w płynie mózgowo-rdzeniowym, małym 24-godzinnym wydzielaniem kortyzolu i nadmierną supresją wydzielania kortyzolu w teście hamowania niewielką dawką deksametazonu.<sup>20</sup> Jednym z modeli tłumaczących zaburzenia HPA w PTSD było nasilenie ujemnego sprzężenia zwrotnego hamującego wydzielanie kortyzolu przez przysadkę.<sup>28</sup> Dowody na zmiany w HPA i zwiększenie CRF w lęku klinicznym doprowadziły do badań nad antagonistami receptora CRF-1.<sup>20</sup> Ta grupa leków zmniejsza również używanie substancji psychoaktywnych na zwierzęcych modelach nawrotów.<sup>8</sup>

Badania nad znaczeniem stresów we wczesnym okresie życia u naczelnych<sup>29</sup> wykazały zwiększoną aktywność glutaminergiczną w regionach mózgu związanych ze strachem i lękiem, co sugerowało dysfunkcję układu glutaminergicznego. U nieleczonych farmakologicznie chorych z fobią społeczną stwierdzano zwiększone stężenie glutaminy (w stosunku do kreatyny) w przedniej części zakrętu obręczy w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej, zaś nasilenie objawów było związane ze stężeniem glutaminy/kreatyny.<sup>30</sup> W zaburzeniu

łkowym uogólnionym inhibitor uwalniania glutaminianu, riluzol, powodował zmniejszenie objawów lękowych.<sup>31</sup> Dysfunkcja modulowanego przez glutaminian neuroprzekątnictwa z PFC do jądra dwuznacznego jest przypuszczalnym szlakiem patofizjologicznym w uzależnieniach i kompulsywnym poszukiwaniu substancji.<sup>12</sup>

## Zaburzenia afektywne

Niestabilność nastroju i depresja należą do najczęstszych zaburzeń psychicznych u osób z SUD. Na podstawie danych z National Comorbidity Study ustalono, że iloraz szans (odds ratio, OD) dla względnego ryzyka współwystępowania SUD z jakimkolwiek zaburzeniem afektywnym wynosił 2,3, dla dużej depresji (major depressive disorder, MDD) – 2,7, a dla zaburzeń dwubiegunowych – 9,2.<sup>32</sup> Zaburzenia dwubiegunowe były najczęstszym zaburzeniem osi I współwystępującym z SUD.

Zaburzenia afektywne i SUD mają wiele wspólnych cech klinicznych, a ich objawy w dużym stopniu się nakładają. W ostrych i przewlekłych stanach odstawienia nadużywanych substancji często są opisywane objawy depresyjne. Takie objawy jak drażliwość, trudności ze snem, lęk, zaburzenia uwagi/koncentracji występują w przebiegu przedłużających się zespołów odstawienych, jak również jako element zaburzeń dwubiegunowych i depresji. Stany ostrego zatrucia kokainą i innymi substancjami pobudzającymi mogą naśladować manię i hipomanię, obejmując takie wspólne objawy, jak nastawienia wielkościowe, zmniejszenie potrzeby snu i nastawienia paranoiczne. Podobnie jak w przypadku lęku podobieństwa neurobiologiczne między zaburzeniami afektywnymi a SUD prawdopodobnie przyczyniają się do nakładania się objawów i dużej współzależności.<sup>4</sup> Istotne dane wskazują na związek zaburzeń dotyczących zewnątrzpodwzgórzowego CRF i osi HPA; 7 zmian w układzie katecholamin, serotoniny, GABA i glutaminergicznym z zaburzeniami depresyjnymi.<sup>33</sup> Zmiany neuroadaptacyjne wynikające z przewlekłego stosowania substancji psychoaktywnych są związane ze zmianami w tych układach neuroprzekątnikowych, szczególnie w ostrych zespołach abstynencyjnych.<sup>4</sup> Istnieje dodatnia korelacja między reakcją CRF-HPA w ostrym zespole abstynencyjnym a występującym w jego przebiegu dyskomfortem i objawami depresji.<sup>34,35</sup> Gromadzi się również coraz więcej dowodów wskazujących na to, że zmiany osi HPA związane z przewlekłym przyjmowaniem substancji psychoaktywnych mogą się przyczyniać do odczuwania głodu tych substancji i nawrotów SUD.<sup>6</sup> Badania<sup>5,36</sup> dotyczące zachowujących abstynencję osób palących tytoń,

uzależnionych od alkoholu i uzależnionych od wielu substancji wykazały, że badana z zachowaniem warunków ślepej próby reakcja na hormon adrenokortykotropowy lub kortyzol wywoływana przez różne bodźce jest związana z używaniem narkotyków lub alkoholu w okresie, w którym prowadzono obserwację, co przemawia za istotną zależnością między zmianami osi HPA a nawrotami.

Ostatnie wyniki badań neuroobrazowych przemawiają za tym, że w SUD i zaburzeniach depresyjnych występują podobne zmiany w mózgowych obwodach czołowo-limbicznym. U pacjentów z SUD opisywano zmniejszenie metabolizmu w okolicach czołowych i zmniejszenie aktywności w przedniej części zakrętu obręczy.<sup>37</sup> U osób uzależnionych od kokainy i alkoholu obserwowano istotne zmniejszenie gęstości receptorów dopaminowych typu 2, szczególnie w rejonach czołowo-prążkowiowych.<sup>37</sup> Zmniejszenie metabolizmu w obwodzie czołowo-limbicznym i przedniej części zakrętu obręczy (anterior cingulate, AC) obserwowano także w zaburzeniach depresyjnych.<sup>38</sup> Wiadomo także, że nadmierna aktywność ciała migdałowatego jest związana z MDD,<sup>38</sup> a badania<sup>39,40</sup> osób z SUD wykazały, że aktywność ciała migdałowatego jest związana z indukowanym bodźcami odczuwaniem głodu narkotyku. W stanie dystresu u osób uzależnionych od kokainy obserwuje się zmniejszenie aktywności okolic czołowych, takich jak przysiódkowa PFC i AC, podobnie jak w stanach związanych z obniżonym nastrojem w przebiegu zaburzeń depresyjnych.<sup>41</sup>

Uderzający jest duży odsetek współwystępowania SUD i zaburzeń dwubiegunowych. Prawie 50% chorych spełniających kryteria zaburzeń dwubiegunowych cierpi na zaburzenia spowodowane używaniem alkoholu, co powoduje, że neurobiologiczne podobieństwa między uzależnieniem od alkoholu a zaburzeniami dwubiegunowymi budzą szczególne zainteresowanie.<sup>42</sup> Przybywa dowodów sugerujących, że w obu zaburzeniach istotna jest dysregulacja neuroprzekątnictwa glutaminergicznego. Przewlekła ekspozycja na etanol jest związana z regulacją w górę receptora N-metylo-D-asparaginianu (NMDA) u zwierząt, a także w badanej pośmiertnie tkance mózgowej osób uzależnionych od alkoholu.<sup>43</sup> Uzależnieni od alkoholu pacjenci we wczesnej fazie abstynencji opisują silniejsze nagradzające działanie po zastosowaniu antagonisty NMDA, ketaminy, w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej.<sup>44</sup> Powtarzające się cykle zatrucia-odstawienia u osób przewlekłe przyjmujących etanol prowadzą do podwyższenia stężenia zewnątrzkomórkowego glutaminianu w wielu regionach mózgu, narastającego z czasem.<sup>45</sup> Przewlekłe używanie etanolu powoduje regulację w górę receptorów glutaminergicz-

nych kwasu alfa-amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowego (AMPA). Ta zmiana adaptacyjna może szczególnie wpływać na występowanie nawrotów, ponieważ projekcje glutaminergiczne z ciała migdałowatego i kory przedczołowej do jądra dwuznacznego mają podstawowe znaczenie w ponownym rozpoczynaniu przyjmowania substancji indukowanym stresem lub narkotykami.<sup>46</sup> Zgodnie z tym antagoniści AMPA zapobiegają nawrotowi zachowań zmierzających do napicia się alkoholu przez osoby uzależnione.<sup>47</sup>

Z danych przedklinicznych i badań neuroobrazowych zaczęło wynikać, że neuroprzekątnictwo glutaminergiczne może mieć znaczenie w zaburzeniach dwubiegunowych.<sup>48</sup> Za pomocą spektroskopowego rezonansu magnetycznego wykazano zwiększenie stężenia glutaminianu w mózgu we wszystkich fazach zaburzeń afektywnych dwubiegunowych.<sup>49</sup> Leczenie litem prowadzi do zniwelowania wyjściowego zwiększenia stężenia glutaminianu u chorych z zaburzeniami dwubiegunowymi,<sup>50</sup> co jest zgodne z danymi z badań przedklinicznych, według których przewlekłe, ale nie doraźne, stosowanie litu powoduje regulację w górę i stabilizację wychwytu zwrotnego glutaminianu.<sup>51</sup> Badania neuroobrazowe mimo komplikujących różnic zależnych od aktualnego nastroju, historii leczenia i czasu trwania choroby wykazały jednakowe zaburzenia z obwodach czołowo-prążkowiowych i czołowo-limbicznym u osób z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi<sup>48</sup> i związanymi ze stosowaniem alkoholu.<sup>52</sup> U osób uzależnionych od alkoholu<sup>34</sup> i chorych z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi<sup>55,56</sup> opisywano na przykład zmniejszenie objętości substancji szarej w niektórych obszarach PFC dających projekcje zstępujących włókien glutaminergicznych do układu limbicznego i innych struktur podkorowych. Sugerowano, że za wzmoczoną impulsywność obserwowaną w uzależnieniach<sup>12</sup> i zaburzeniach dwubiegunowych<sup>57</sup> odpowiedzialna jest utrata hamującego napięcia kory okolicy czołowej podczas planowania i podejmowania decyzji. Uzyskane wyniki sugerują, że wspólnym szlakiem w patogenezie zaburzeń dwubiegunowych i uzależnienia od alkoholu może być zaburzenie pełniące funkcję kontrolną hamowania występujące naprzemiennie ze stanami wzmoczonej pobudliwości rejonów podkorowych związanymi ze zmianami neuroprzekątnictwa glutaminergicznego.

## Schizofrenia

Około 50% chorych na schizofrenię używa alkoholu lub nielegalnych substancji.<sup>42</sup> Do najczęściej nadużywanych substancji należy alkohol, na drugim miejscu są kanabi-

nole, a na trzecim kokaina. Współwystępowanie schizofrenii i SUD jest związane z wieloma negatywnymi następstwami, w tym większą częstością gwałtownych zachowań, pobytów w więzieniu, braku współpracy w leczeniu farmakologicznym, nawrotów psychozy, hospitalizacji i niekorzystnych następstw zdrowotnych.<sup>58</sup>

Zgodnie z hipotezą samoleczenia chorzy na schizofrenię mogą przyjmować określone substancje w celu zmniejszenia nasilenia objawów negatywnych, takich jak apatia i wycofanie społeczne, lub aby zniwelować nieprzewidywalne działania niepożądane leków przeciwpsychotycznych.<sup>59</sup> Chociaż czynniki te prawdopodobnie mają znaczenie, na podstawie przeprowadzonych ostatnio badań<sup>60</sup> wysuwa się alternatywną teorię, zgodnie z którą zmiany patofizjologiczne stanowiące podłoże schizofrenii wpływają na obwód nagrody w mózgu, zwiększając podatność na uzależnienia. W niektórych badaniach<sup>61</sup> wykazano, że obszary mózgu uważane za dysfunkcyjne w schizofrenii są również elementem zależnego od dopaminy układu nagrody. Chorzy na schizofrenię przejawiają dysfunkcje w procesie przetwarzania nagród i kar podobne do obserwowanych u pacjentów z SUD. W porównaniu ze zdrową grupą kontrolną osoby te przeceniają na przykład natychmiastowe nagrody i nie doceniają odległych kar. W tym modelu dysfunkcji układu nagrody, stosowanie substancji może łagodzić deficyty w układzie nagrody, pozwalając chorym na schizofrenię na doświadczanie bardziej zbliżonych do normy wzmocnień dzięki zwiększeniu wykrywania sygnałów neuronalnych przekazywanych za pośrednictwem dopaminy. Przyczynia się to do tego, że podatność na SUD jest nieodłącznym aspektem neurobiologii schizofrenii.<sup>60</sup> W neurorozwojowych zwierzęcych modelach schizofrenii wykazano, że zwiększona podatność na uzależnienia może być związana z dysfunkcją układu glutaminergicznego - napływu bodźców z kory czołowej do hipokampa i jądra dwuznacznego.<sup>62,63</sup> Wynikające z tego zaburzenia integracji w układzie dopaminergicznym i glutaminergicznym również mogą przyczyniać się do zwiększenia reakcji na nadużywane substancje.

Wyniki niedawnych badań neuroobrazowych potwierdzają ten model. Porównywanie obrazów MRI u chorych na schizofrenię z towarzyszącym uzależnieniem od alkoholu lub bez niego, tylko z uzależnieniem od alkoholu i z odpowiednio dobranej grupy kontrolnej wykazało deficyty w obrębie substancji szarej we wszystkich grupach chorych, przy czym największe deficyty obserwowano u osób ze współwystępowaniem schizofrenii i uzależnienia od alkoholu.<sup>64</sup> Chociaż w grupie chorych na schizofrenię jednocześnie uzależnionych od alkoholu spożycie alkoholu

lu w ciągu całego życia było pięciokrotnie mniejsze niż w grupie osób z samym uzależnieniem od niego, badanie MRI wykazało w pełni szkodliwe działanie alkoholu, sugerując interaktywny wpływ alkoholizmu i schizofrenii.

W przybliżeniu 60-90% pacjentów przewlekle chorujących na schizofrenię jest jednocześnie uzależnionych od nikotyny.<sup>65</sup> Nikotyna wpływa na układ mezolimbiczny, neuronalne obwody dopaminergiczne i glutaminergiczne mające znaczenie w schizofrenii. W badaniu prospektywnym<sup>66</sup> z udziałem ponad 14 000 nastolatków stwierdzono, że osoby, które na początku badania wypalały ponad pół paczki papierosów w ciągu doby, charakteryzowało większe ryzyko hospitalizacji z powodu schizofrenii w okresie obserwacji. Palenie tytoniu przez podatne na schizofrenię osoby w okresie dojrzewania może być spowodowane dążeniem do samoleczenia objawów przedchorobowych i może wynikać z zaburzeń przekątności nikotynowej w schizofrenii. Przeciwnie, przewlekła stymulacja mezolimbicznych szlaków dopaminergicznych może przyczynić się do rozwoju schizofrenii. Podawanie nikotyny zmniejsza nasilenie niektórych zaburzeń związanych ze schizofrenią, w tym dysfunkcji ciągłości wodzenia gałkami ocznymi<sup>67</sup> i deficytów w hamującym bramkowaniu wywołanej P-50 reakcji na powtarzające się bodźce słuchowe.<sup>68</sup> U palących tytoń chorych na schizofrenię lub u palących tytoń osób niecierpiących na schizofrenię stwierdzano deficyty wzrokowo-przestrzennej pamięci operacyjnej.<sup>69</sup> Po dłuższym okresie powstrzymywania się od palenia tytoniu chorzy na schizofrenię wykazywali dalsze pogorszenie pamięci wzrokowo-przestrzennej, natomiast u badanych bez schizofrenii nastąpiła poprawa.

## Podsumowanie

Charakter zależności między zaburzeniami psychicznymi a SUD jest złożony i wieloczynnikowy. Neurobiologiczne podłoże patofizjologiczne zaburzeń psychicznych i SUD jest w dużym stopniu wspólne. Zmiany neuroadaptacyjne w mózgu i układzie nagrody związane z przewlekłym stresem mogą predysponować do zaburzeń psychicznych SUD lub obu rodzajów zaburzeń albo uwiadczać podatność na nie. Pojawiające się dowody dotyczące zaburzeń funkcji glutaminergicznej w zaburzeniach dwubiegunowych, schizofrenii i innych zaburzeniach psychicznych mogą odpowiadać za podatność na rozwój SUD. Dowody dotyczące negatywnych stanów emocjonalnych i zależnego od stresu poszukiwania/głodu zapewniają dodatkowy wgląd w związek między niekorzystnymi stanami emocjonalnymi a używa-

niem substancji psychoaktywnych przez osoby z SUD.

Chociaż ten artykuł koncentrował się na neurobiologicznych zależnościach między zaburzeniami psychicznymi a SUD, ważne jest, aby zauważyć, że to tylko jeden aspekt złożonego problemu. Dalsze wyjaśnianie nakładania się zmian w obwodach neuronalnych i mechanicznych zależności stanie się podstawą opracowywania strategii leczenia i zapobiegania. Lepsze zrozumienie współwystępowania zaburzeń okaże się przydatne tylko wtedy, jeżeli dostępny będzie system terapeutyczny, w którym można wykorzystać uzyskane wyniki. Oczywiście potrzebna będzie zmiana polityki społecznej w celu zmaksymalizowania korzyści z odkryć neurobiologicznych, tak aby wyniki te mogły być wykorzystane w celu poprawy jakości życia osób cierpiących jednocześnie na obydwa zaburzenia.

## Piśmiennictwo

- Hasin DS, Stinson FS, Ogburn E, Grant BF. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(7):830-842.
- Comorbidity: *Addiction and Other Mental Illnesses*. Research Report Series. US Department of Health and Human Services. National Institute of Health. National Institute on Drug Abuse. December 2008. NIH publication 08-5771.
- Conway KP, Compton W, Stinson FS, Grant BF. Lifetime comorbidity of DSM-IV mood and anxiety disorders and specific drug use disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(2):247-257.
- Markou A, Kosten TR, Koob GF. Neurobiological similarities in depression and drug dependence: a self-medication hypothesis. *Neuropsychopharmacology*. 1998;18(3):135-174.
- Brady KT, Sinha R. Co-occurring mental and substance use disorders: the neurobiological effects of chronic stress. *Am J Psychiatry*. 2005;162(8):1483-1493.
- Sinha R. How does stress increase risk of drug abuse and relapse? *Psychopharmacology (Berl)*. 2001;158(4):343-359.
- Nemeroff CB. The corticotropin-releasing factor (CRF) hypothesis of depression: new findings and new directions. *Mol Psychiatry*. 1996;1(4):336-342.
- Shalev U, Grimm JW, Shaham Y. Neurobiology of relapse to heroin and cocaine: a review. *Pharmacol Rev*. 2002;54(1):1-42.
- Piazza PV, Le Moal M. The role of stress in drug self-administration. *Trends Pharmacol Sci*. 1998;19(2): 67-74.
- Antzoulatos E, Byrne J. Learning insights transmitted by glutamate. *Trends Neurosci*. 2004;27(9): 550-560.
- Kalivas P, McFarland K, Bowers S, Szumlanski K, Zheng-Xiong X, Baker D. Glutamate transmission and addiction to cocaine. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;1003:169-175.
- Kalivas PW, Volkow ND. The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry*. 2005;162(8):1403-1413.
- Koob GF, Ahmed SH, Boutrel B, et al. Neurobiological mechanisms in the transition from drug use to drug dependence. *Neurosci Biobehav Rev*. 2004;27(8):739-749.
- Grant BF, Stinson FS, Dawson DA, et al. Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol

- and Related Conditions. *Arch Gen Psych*. 2004;61(8): 807-816.
15. Anand A, Shekhar A. Brain imaging studies in mood and anxiety disorders: special emphasis on the amygdala. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;985:370-388.
  16. Koob GF. The neurobiology of addiction: a neuroadaptational view relevant for diagnosis. *Addiction*. 2006;101(suppl 1):23-30.
  17. Rosenkranz JA, Grace AA. Modulation of basolateral amygdala neuronal firing and afferent drive by dopamine receptor activation *in vivo*. *J Neurosci*. 1999; 19(24):11027-11039.
  18. Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Fera F, Smith WG, Weinberger DR. Dextroamphetamine modulates the response of the human amygdala. *Neuropsychopharmacology*. 2002;27(6):1036-1040.
  19. Nutt DJ, Stein DJ. Understanding the neurobiology of comorbidity in anxiety disorders. *CNS Spectr*. 2006;11(10 suppl 12):13-20.
  20. Mathew SJ, Price RB, Charney DS. Recent advances in the neurobiology of anxiety disorders: implications for novel therapeutics. *Am J Med Gen C Semin Med Genet*. 2008;15,148(2):89-98.
  21. Faingold CL, Knapp DJ, Chester JA, Gonzalez LP. Integrative neurobiology of the alcohol withdrawal syndrome—from anxiety to seizures. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004;28(2):268-278.
  22. Roy-Byrne PP. The GABA-benzodiazepine receptor complex: structure, function, and role in anxiety. *J Clin Psychiatry*. 2005;(66 suppl):2:14-20.
  23. Malizia AL, Cunningham VJ, Bell CJ, Liddle PF, Jones T, Nutt DJ. Decreased brain GABA<sub>A</sub>-Benzodiazepine receptor binding in panic disorder: preliminary results from a quantitative PET study. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(8):715-720.
  24. Bremner JD, Innis RB, Southwick SM, Staib L, Zoghbi S, Charney DS. Decreased benzodiazepine receptor binding in prefrontal cortex in combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 2000;157(7):1120-1126.
  25. Paulus MP, Feinstein JS, Castillo G, Simmons AN, Stein MB. Dose-dependent decrease of activation in bilateral amygdala and insula by lorazepam during emotion processing. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(3): 282-288.
  26. Bremner JD, Krystal JH, Southwick SM, Charney DS. Noradrenergic mechanisms in stress and anxiety: I. preclinical studies. *Synapse*. 1996;23(1):28-38.
  27. Neumeister A, Daher RJ, Charney DS. Anxiety disorders: noradrenergic neurotransmission. *Handb Exp Pharmacol*. 2005;(169):205-223.
  28. Yehuda R. Advances in understanding neuroendocrine alterations in PTSD and their therapeutic implications. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1071:137-166.
  29. Mathew SJ, Shungu DC, Mao X, et al. A magnetic resonance spectroscopic imaging study of adult nonhuman primates exposed to early-life stressors. *Biol Psychiatry*. 2003;54(7):727-735.
  30. Phan KL, Fitzgerald DA, Cortese BM, Seraji-Bozorgzad N, Tancer ME, Moore GJ. Anterior cingulate neurochemistry in social anxiety disorder: 1H-MRS at 4 Tesla. *Neuroreport*. 2005;16(2): 183-186.
  31. Mathew SJ, Amiel JM, Coplan JD, Fitterling HA, Sackeim HA, Gorman JM. Open-label trial of riluzole in generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry*. 2005;162(12):2379-2381.
  32. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(1):8-19.
  33. Sanacora G, Gueorguieva R, Epperson CN, et al. Subtype-specific alterations of gamma-aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(7):705-713.
  34. Frederick SL, Reus VI, Ginsberg D, Hall SM, Munoz RF, Ellman G. Cortisol and response to dexamethasone as predictors of withdrawal distress and abstinence success in smokers. *Biol Psychiatry*. 1998;43(7):525-530.
  35. Elman I, Breiter HC, Gollub RL, et al. Depressive symptomatology and cocaine-induced pituitary-adrenal axis activation in individuals with cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*. 1999;56(1): 39-45.
  36. Sinha R, Garcia M, Paliwal P, Kreek MJ, Rounsaville BJ. Stress-induced cocaine craving and hypothalamic-pituitary-adrenal responses are predictive of cocaine relapse outcomes. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(3):324-331.
  37. Volkow ND, Fowler JS. Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex*. 2000;10(3):318-325.
  38. Davidson RJ, Lewis DA, Alloy LB, et al. Neural and behavioral substrates of mood and mood regulation. *Biol Psychiatry*. 2002;52(6):478-502.
  39. Childress AR, Mozley PD, McElgin W, Fitzgerald J, Reivich M, O'Brien CP. Limbic activation during cue-induced cocaine craving. *Am J Psychiatry*. 1999; 156(1):11-18.
  40. Kilts CD, Gross RE, Ely TD, Drexler KP. The neural correlates of cue-induced craving in cocaine-dependent women.[see comment]. *Am J Psychiatry*. 2004;161(2):233-241.
  41. George MS, Ketter TA, Parekh PI, Horwitz B, Herscovitch P, Post RM. Brain activity during transient sadness and happiness in healthy women. *Am J Psychiatry*. 1995;152(3):341-351.
  42. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 1990;264(19):2511-2518.
  43. Tsai G, Coyle JT. The role of glutamatergic neurotransmission in the pathophysiology of alcoholism. *Annu Rev Med*. 1998;49:173-184.
  44. Krystal JH, Petrakis IL, Limoncelli D, et al. Altered NMDA glutamate receptor antagonist response in recovering ethanol-dependent patients. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(11):2020-2028.
  45. Dalchour A, DeWitte P. Effects of acamprosate on excitatory amino acids during multiple ethanol withdrawal periods. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003; 27(3):465 - 470.
  46. McFarland K, Lapish CC, Kalivas PW. Prefrontal glutamate release into the core of the nucleus accumbens mediates cocaine-induced reinstatement of drug-seeking behavior. *J Neurosci*. 2003;23(8):3531-3537.
  47. Sanchis-Segura C, Borchardt T, Vengeliene V, et al. Involvement of the AMPA receptor GluR-C subunit in alcohol-seeking behavior and relapse. *J Neurosci*. 2006;26(4):1231-1238.
  48. Strakowski SM, Delbello MP, Adler CM. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Mol Psychiatry*. 2005;10(1): 105-116.
  49. Yildiz-Yesiloglu A, Ankerst DP. Neurochemical alterations of the brain in bipolar disorder and their implications for pathophysiology: a systematic review of the in vivo proton magnetic resonance spectroscopy findings. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30(6):969-995.
  50. Friedman SD, Dager SR, Parow A, et al. Lithium and valproic acid treatment effects on brain chemistry in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2004;56(5):340-348.
  51. Dixon JF, Hokin LE. Lithium acutely inhibits and chronically up-regulates and stabilizes glutamate uptake by presynaptic nerve endings in mouse cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(14): 8363-8368.
  52. Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry*. 2002;159(10):1642-1652.
  53. Jernigan TL, Butters N, DiTraglia G, et al. Reduced cerebral grey matter observed in alcoholics using magnetic resonance imaging. *Alcohol Clin Exp Res*. 1991;15(3):418-427.
  54. Pfefferbaum A, Sullivan EV, Mathalon DH, Lim KO. Frontal lobe volume loss observed with magnetic resonance imaging in older chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*. 1997;21(3):521-529.
  55. Drevets WC, Price JL, Simpson JR Jr, et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*. 1997;386(6627):824-827.
  56. Lopez-Larson MP, DelBello MP, Zimmerman ME, Schwiers ML, Strakowski SM. Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2002;52(2):93-100.
  57. Najt P, Perez J, Sanches M, Peluso MA, Glahn D, Soares JC. Impulsivity and bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007;17(5):313-320.
  58. Drake RE, McHugo GJ, Xie H, Fox M, Packard J, Helmstetter B. Ten-year recovery outcomes for clients with co-occurring schizophrenia and substance use disorders. *Schizophr Bull*. 2006;32(3):464-473.
  59. Goswami S, Mattoo SK, Basu D, Singh G. Substance-abusing schizophrenics: do they self-medicate? *Am J Addict*. 2004;13(2):139-150.
  60. Green AI. Pharmacotherapy for schizophrenia and co-occurring substance use disorders. *Neurotox Res*. 2007;11(1):33-40.
  61. Krystal JH, D'Souza DC, Gallinat J, et al. The vulnerability to alcohol and substance abuse in individuals diagnosed with schizophrenia. *Neurotox Res*. 2006;10(3-4):235-252.
  62. Conroy SK, Rodd Z, Chambers RA. Ethanol sensitization in a neurodevelopmental lesion model of schizophrenia in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2007;86(2):386-394.
  63. Chambers RA, Krystal JH, Self DW. A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2001; 50(2):71-83.
  64. Mathalon DH, Pfefferbaum A, Lim KO, Rosenbloom MJ, Sullivan EV. Compounded brain volume deficits in schizophrenia-alcoholism comorbidity. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(3):245-252.
  65. George TP, Vessicchio JC, Sacco KA, et al. A placebo-controlled trial of bupropion combined with nicotine patch for smoking cessation in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2008;63(11):1092-1096.
  66. Weiser M, Reichenberg A, Grotto I, et al. Higher rates of cigarette smoking in male adolescents before the onset of schizophrenia: a historical-prospective cohort study. *Am J Psychiatry*. 2004;161(7):1219-1223.
  67. Olincy A, Ross RG, Young DA, Roath M, Freedman R. Improvement in smooth pursuit eye movements after cigarette smoking in schizophrenic patients. *Neuropsychopharmacology*. 1998;18(3):175-185.
  68. Adler LE, Hoffer LD, Wisner A, Freedman R. Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*. 1993;150(12):1856-1861.
  69. 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.