

Il delirio e l'abuso di sostanze

M. D'Orazio, M. Mistretta, L. Orso

Dipartimento di Scienze Psichiatriche e Medicina Psicologica, Unità Operativa Complessa di Psichiatria e Psicofarmacologia Clinica, Sapienza Università di Roma, Italia

Riassunto

Il delirio è un sintomo che può essere riscontrato in patologie psichiatriche quali i disturbi psicotici e dell'umore nonché in quadri organici e nell'abuso di sostanze. La letteratura documenta un elevato rischio di sviluppo di psicosi negli abusatori di sostanze psicotrope, così come una più elevata tendenza all'abuso di sostanze in pazienti affetti da psicosi. Lo scopo di questa rassegna coincide con il tentativo di valutare le possibili ripercussioni delle sostanze d'abuso (cocaina, amfetamine, alcool, cannabinoidi, oppioidi, altro) sullo sviluppo di una sintomatologia delirante, l'influenza delle singole molecole sulla patogenesi del delirio, la potenziale relazione tra i meccanismi neurochimici indotti e la specificità della fenomenica delirante, tenendo conto della variabilità interindividuale della risposta alle sostanze psicotrope, possibile espressione di differenti endofenotipi. *Clin Ter 2010; 161(3):e111-e116*

Parole chiave: *abuso di sostanze, alcool, cannabinoidi, delirio, oppioidi, sostanze psicostimolanti*

Premessa

L'idea delirante rappresenta il sintomo di un disturbo del pensiero non suscettibile di critica se confutata. Il delirio può essere caratterizzato da contenuti eterogenei e riscontrato in patologie psichiatriche quali i disturbi dello spettro psicotico (schizofrenia, disturbo psicotico breve, disturbo psicotico indotto da sostanze, disturbi deliranti cronici, etc.) e dell'umore (disturbo depressivo maggiore con manifestazioni psicotiche o melanconiche, disturbo bipolare, etc.) nonché all'interno di quadri organici (lue terziaria, delirium tremens, etc.) e nell'abuso di sostanze. L'idea delirante può apparire più o meno strutturata; si parla in questo caso di delirio elementare (idee scarsamente elaborate) o di delirio sistematizzato (notevole coerenza interna del contenuto ideico abnorme e articolazione della tematica delirante all'interno dell'esperienza esistenziale soggettiva).

Abstract

Delirium and psychotropic substance abuse

Delirium represents a common symptom in psychiatric diseases such as psychotic and affective disorders, organic illnesses and psychotropic substance abuse. The literature shows a high risk of developing psychosis in psychotropic substance abusers and a higher proneness to psychotropic substance abuse in people suffering from psychosis. The aim of this review is to discuss the relationship between substance abuse (cocaine, amphetamine, alcohol, cannabinoids, opioids, etc.) and the development of delirium, the way each molecule influences the pathogenesis of delirium, the neurochemical basis of delirium induced by psychotropic substances and the potential endophenotypes involved in a biologically plausible mechanism of mental diseases' pathogenesis. *Clin Ter 2010; 161(3):e111-e116*

Key words: *alcohol, cannabinoids, delirium, opioids, psychostimulants*

Lo scopo di questa rassegna coincide con il tentativo di valutare quanto le sostanze d'abuso possano contribuire a indurre lo sviluppo di una sintomatologia delirante, sia per individuare correttamente l'influenza delle singole molecole sulla patogenesi del delirio che per comprendere più approfonditamente la possibile relazione tra i meccanismi neurochimici indotti e la specificità della fenomenica delirante. Quanto sopra riferito risulta particolarmente interessante al fine di correlare una condizione di vulnerabilità genetica con la patogenesi dei disturbi indotti da sostanze; come è noto, la risposta all'abuso di sostanze presenta infatti una considerevole variabilità interindividuale, che potrebbe essere espressione di differenti endofenotipi. Una breve definizione di endofenotipo potrebbe essere quella di "fenotipo interno e microscopico, non osservabile clinicamente ma riscontrabile solo attraverso una ricerca mirata" (1).

Diversi studi supportano l'evidenza di un elevato rischio di sviluppo di psicosi in coloro che abusano di sostanze, così come una più elevata tendenza all'abuso di queste ultime in pazienti affetti da psicosi (2, 3).

Sostanze stimolanti

Cominceremo con il valutare l'interazione tra l'abuso di sostanze stimolanti, quali cocaina e amfetamine, e l'insorgenza di una specifica sintomatologia delirante.

L'azione della cocaina si esplica attraverso l'attivazione dei neuroni dopaminergici del sistema mesolimbico. In particolare, la cocaina agisce nel nucleo accumbens, una delle aree limbiche sulle quali terminano gli assoni dei neuroni dopaminergici a partenza mesencefalica. Il meccanismo d'azione è determinato dal blocco dei trasportatori che ricaptano la dopamina dallo spazio sinaptico, potenziandone la trasmissione. La cocaina esercita un'azione analoga sulla ricaptazione della norepinefrina e della serotonina.

La cocaina agisce inoltre come anestetico locale, in quanto blocca la conduzione dell'impulso nervoso nei canali sensibili al sodio. Questo induce una notevole dipendenza evocando la produzione di dopamina dai centri della percezione del piacere (nucleo ventro-mediale del mesencefalo). L'abuso di tale sostanza provoca una ricerca della stessa poiché dal nucleo ventro-mediale del mesencefalo si dipartono proiezioni nei centri motori (memoria motoria associativa).

L'intossicazione acuta da cocaina produce sintomi dose-dipendenti, determinati prevalentemente da un'eccessiva attività dopaminergica, e con minore rilevanza dall'aumentata attività noradrenergica e serotonergica. Un'intossicazione ripetuta può produrre un fenomeno conosciuto come sensibilizzazione o "tolleranza inversa", caratterizzato da un progressivo aumento della gravità dei sintomi presentati, causato dalla sensibilizzazione dei neuroni dopaminergici con iperattivazione delle vie meso-limbiche. In questi casi la cocaina causa una reazione comportamentale che può assumere l'aspetto di una psicosi paranoidea acuta, virtualmente indistinguibile dalla schizofrenia paranoidea. Perché una simile complicanza dell'abuso di cocaina si verifichi è necessario un uso cronico che sensibilizzi il sistema dopaminergico meso-limbico, il quale rilascia progressivamente sempre più dopamina, sino a quando lo stato di abuso ripetitivo non produca uno stato psicotico conclamato (4).

Il delirio determinato dall'abuso ripetuto di cocaina è caratterizzato da contenuti di riferimento (convinzione che situazioni, oggetti o persone assumano un particolare e insolito significato riferito in genere negativamente alla propria persona) e persecutori (convinzione di essere oggetto delle trame malevole o delle manovre persecutorie da parte di agenti esterni sia noti che estranei al soggetto), fino alla determinazione di una sintomatologia sovrapponibile al disturbo delirante o alla schizofrenia paranoidea. In una revisione sistematica pubblicata da Morton, la sintomatologia presentata dai consumatori abituali di cocaina è risultata caratterizzata dall'iniziale insorgenza di tratti di personalità di tipo paranoideo (dal 64% all'84% dei pazienti), mentre successivamente una percentuale minore (dal 29% al 53%) ha sviluppato una sintomatologia

caratterizzata da deliri di tipo persecutorio, di riferimento e allucinazioni uditive (5).

Altri sintomi presenti nella fase di intossicazione acuta, quali senso d'allerta, attivazione o aumento del tono dell'umore, potrebbero essere determinati dall'aumento della disponibilità di norepinefrina e serotonina.

Per quanto concerne le amfetamine, da molti anni è conosciuta la correlazione esistente tra l'abuso di questo stimolante e l'insorgenza di una psicosi schizofrenica (6). Nel corso degli ultimi anni, attraverso studi che prendevano in considerazione cluster sintomatologici, si è evidenziata un'altissima prevalenza di deliri (77,4%) tra i soggetti che avevano usato amfetamine (7).

Il rischio di sviluppare deliri indotti da amfetamine è risultato inoltre correlato alla presenza di tratti personologici pre-morbosi di tipo schizoide o schizotipico, a un abuso esordito in giovane età e alla quantità di sostanza assunta (8). Nell'ambito dello stesso studio, alcuni dati confermano la stretta correlazione tra corredo genetico e vulnerabilità allo sviluppo di delirio indotto da amfetamine; si è evidenziato, infatti, che i familiari di pazienti che sviluppavano deliri indotti da amfetamine avevano un rischio 5 volte maggiore di sviluppare schizofrenia rispetto ai familiari di coloro che, pur usando amfetamine, non sviluppavano sintomi deliranti.

Il meccanismo patofisiologico attraverso il quale l'amfetamina induce una sintomatologia delirante risulta riconducibile all'inibizione del trasportatore della dopamina, e conseguentemente a un incremento dei livelli di dopamina nello spazio sinaptico (9).

Uno studio di *neuroimaging* effettuato su pazienti con astinenza da amfetamine da almeno due mesi ha dimostrato attraverso PET una significativa riduzione della densità dei recettori dopaminergici D2 nello striato e nella corteccia frontale (10). Tali risultati sono stati confermati da studi successivi con la riduzione della densità dei recettori D2 nel nucleo accumbens (11) e nella corteccia orbito-frontale e dorso-laterale prefrontale (12). Tale riduzione dei recettori D2 post-sinaptici nei pazienti con astinenza da assunzione di amfetamine è stata inoltre riscontrata anche nei gangli della base (13). Particolarmente rilevante per quanto concerne la patofisiologia del delirio risulta la diretta correlazione tra riduzione dei recettori D2 post-sinaptici e insorgenza di una sintomatologia delirante (14). Questi studi risultano di rilevante importanza, in quanto dimostrano che gli effetti indotti dall'uso ripetuto di amfetamine perdurano anche dopo alcuni mesi di astinenza, determinando modificazioni neurotrasmettitoriali di tipo stabile sovrapponibili a quelle osservabili in pazienti affetti da psicosi cronica, caratterizzate dalla down-regulation dei recettori D2 post-sinaptici.

Alcool

Per quanto riguarda la correlazione tra abuso alcolico e insorgenza di una sintomatologia delirante le evidenze scientifiche tuttora raggiunte non portano a conclusioni univoche. Infatti, se da un lato una popolazione adulta con dipendenza alcolica più facilmente può sviluppare una sintomatologia psicotica (15), dall'altro è dimostrato che tale abuso può favorire lo sviluppo di molte altre patologie psichiatriche in assenza di sintomi deliranti.

In riferimento alla possibile patofisiologia dei sintomi deliranti indotti dalla dipendenza alcolica, un elemento di riferimento potrebbe essere rappresentato dalla riduzione della neurotrasmissione eccitatoria glutammatergica a livello dei recettori NMDA (4). Un dato clinico conferma quanto l'abuso alcolico protratto comporti una riduzione della trasmissione glutammatergica attraverso l'interazione col recettore NMDA. Infatti, l'alcamprosato, un derivato dell'aminoacido taurina, noto per la sua interazione con i recettori NMDA, mima l'azione dell'alcol, di fatto controllando nel corso di programmi di disintossicazione i sintomi relativi all'astinenza. Inoltre, considerando la possibilità di individuare la presenza di un endofenotipo correlato alla sintomatologia delirante, estremamente interessanti appaiono i risultati di una serie di studi neurofisiologici condotti sui potenziali evocati. L'alterazione della latenza dell'onda P300 è risultata presente sia nei pazienti con dipendenza alcolica che in pazienti affetti da schizofrenia (16-18).

Un'interessante correlazione tra l'abuso cronico di alcolici e l'insorgenza di una sintomatologia delirante, con ideazione di riferimento che talora si struttura in un delirio di gelosia, potrebbe essere teoricamente mediata da effetti relativi all'aumento del rilascio di dopamina a livello meso- limbico determinato dalla riduzione della trasmissione glutammatergica e dal potenziamento della trasmissione gabaergica (4).

Ketamina

Tra le sostanze usate come potenziale stupefacente un cenno merita anche la ketamina che, utilizzata in ambito clinico come anestetico, è di fatto divenuta una "droga da discoteca", talvolta chiamata "Special K". Il meccanismo d'azione si riconduce alla sua modulazione allosterica del sottotipo NMDA nel recettore del glutammato, bloccando questo recettore e riducendo il flusso di calcio nella cellula; ciò comporta una riduzione della trasmissione glutammatergica e la concomitante induzione di una sintomatologia delirante. Particolarmente rilevante al fine di comprendere la patofisiologia del delirio risulta uno studio condotto da Corlett e collaboratori, inerente all'assunzione controllata di ketamina e sintomatologia correlata (19). Gli autori, attraverso infusione endovenosa di ketamina in un gruppo di pazienti non affetti da patologia psichiatrica, hanno rilevato che a bassi dosaggi risultavano significativamente aumentati errori nei processi di apprendimento come da ridotta funzionalità della corteccia frontale destra, mentre con dosaggi crescenti si evidenziavano idee deliranti con prevalenti contenuti di riferimento e persecutorietà. Uno studio analogo condotto sempre con infusione endovenosa di ketamina ha confermato la presenza di sintomi deliranti, sospettosità e disorganizzazione, associati a dispercezioni uditive e visive, in presenza di appiattimento affettivo, ritiro e rallentamento psicomotorio (20). Riguardo alla patofisiologia del delirio è stato dimostrato che la ketamina produce deficit cognitivi sovrapponibili a quelli presenti nella schizofrenia e confermati dalle diminuite performance al Wisconsin Card Sorting Test, riferibile alla memoria dichiarativa verbale, con ritardo nel reclutamento delle parole, ridotta fluency verbale,

in assenza di alterazioni globali evidenziabili al Mini Mental State Examination (20-22). Altri studi sono stati effettuati su pazienti affetti da schizofrenia e in terapia con antipsicotici tipici, nei quali in seguito alla somministrazione di ketamina si riscontravano sintomi simili a una recidiva psicotica e caratterizzati da deliri, allucinazioni e disturbi del pensiero (23, 24). È interessante notare come la somministrazione di ketamina in pazienti schizofrenici in fase di compenso clinico e in trattamento con clozapina non produca sintomi deliranti, mentre ciò accade nei pazienti in trattamento con alogiperidolo (23, 24).

In uno studio condotto da Jentsch e Roth si sostiene che il consumo abituale di antagonisti NMDA costituisca un modello di psicosi migliore rispetto alla singola assunzione (25). Altri studi hanno rilevato quanto la sintomatologia indotta dall'assunzione occasionale di ketamina in soggetti sani non sia sempre significativamente rilevante, mentre l'assunzione ripetuta nel tempo induca la comparsa di una sintomatologia francamente delirante (26).

Quanto clinicamente osservato è stato studiato anche per quanto riguarda la perfusione cerebrale attraverso adeguate tecniche di *neuroimaging*. È stato riscontrato che la somministrazione acuta di ketamina induce un aumento della perfusione a livello della corteccia prefrontale (27-30) e una riduzione a livello ippocampale (28), mentre in pazienti con abuso cronico di Fenciclidina si delinea un quadro classico di "ipofrontalità" (31, 32).

Cannabinoidi

La correlazione tra uso di cannabinoidi ed insorgenza di una sintomatologia delirante appare un campo di particolare interesse per indagare quanto la vulnerabilità genetica svolga un ruolo chiave nella patofisiologia del delirio. Da un lato, infatti, molti studi hanno riscontrato che l'uso di cannabis è associato a una più alta incidenza di ospedalizzazioni e di ricadute in pazienti schizofrenici (33) nonché a una peggiore risposta al trattamento farmacologico (34) e a un peggioramento della sintomatologia positiva, ivi inclusa la sintomatologia delirante (35-37). Al contempo, nonostante il netto aumento dell'uso di cannabis avvenuto nel corso degli ultimi decenni, non si sarebbe verificato un aumento della prevalenza di schizofrenia in questo lasso di tempo (38).

Una considerazione diversa può essere associata all'intossicazione acuta da cannabis: una sintomatologia caratterizzata dall'insorgenza di deliri paranoidei risulta ampiamente validata (39, 40), sebbene la defervescenza della stessa sintomatologia sia stata riscontrata in assenza di una condizione di intossicazione.

In conclusione, l'uso protratto di cannabinoidi in pazienti schizofrenici con stati affettivi negativi e bassa autostima può essere considerato un processo di *self-medication*, successivo dunque all'insorgenza della psicosi stessa e volto ad alleviare la condizione di sofferenza soggettiva. D'altro canto, esso rappresenta un elevato fattore di rischio per quanto concerne il possibile esordio di una sintomatologia psicotica (43), la sua età di insorgenza, che risulta più precoce (41, 42) e la maggiore incidenza di deliri e allucinazioni (43).

Oppioidi

Nonostante siano stati effettuati molti studi inerenti alla possibile correlazione tra uso di oppioidi e insorgenza di una sintomatologia delirante, i risultati non appaiono univoci.

Infatti, sebbene esistano alcuni case reports che documentano l'insorgenza di sintomi deliranti in seguito alla somministrazione di analgesici oppioidi per patologie internistiche (44, 45), di fatto studi epidemiologici testimoniano che la sintomatologia delirante tra gli abusatori di oppioidi sarebbe piuttosto rara (46). Questo viene confermato dal fatto che la diagnosi di schizofrenia viene posta solo nello 0,3% dei casi in un ampio campione di soggetti che abusano di oppioidi, percentuale decisamente inferiore rispetto a quella riscontrata nella popolazione generale (47). Uno studio più recente ha riscontrato la presenza nell'8,5% di sintomatologia psicotica durante un follow-up di circa due decenni effettuato su una popolazione di pazienti con abuso protratto e continuativo di oppioidi (48). Tuttavia i risultati di questo studio appaiono discutibili e difficilmente interpretabili per il fatto che non è chiaro se la psicosi sia esordita precedentemente all'abuso di oppioidi.

Altre sostanze

Sostanze stupefacenti quali LSD, metamfetamina, benzodiazepine ed agenti inalanti possono indurre disturbi psicopatologici caratterizzati da alterazioni qualitative e quantitative del campo di coscienza concomitanti con disturbi della senso percezione. Per quanto attiene alla fenomenica delirante, attualmente i dati di letteratura sono esigui e controversi, in parte a causa della minore frequenza di utilizzo (LSD), in parte perché sintomi psicotici sono poco comuni (MDMA, benzodiazepine) (49). Alcuni 'case report' suggeriscono che l'inalazione di toluene contenente solventi volatili sia associato allo sviluppo di fenomeni psicotici, in alcuni casi irreversibili (50, 51).

Conclusioni

Il delirio rappresenta un *sintomo* che può riconoscere cause molteplici ed eterogenee. L'abuso di sostanze può in alcuni casi rappresentare una complicità di un disturbo già presente nell'anamnesi psichiatrica del paziente, come può essere riscontrato ad esempio nella schizofrenia o in altri disturbi dello spettro psicotico. In altre circostanze, le sostanze d'abuso stesse possono determinare l'esordio di una sintomatologia delirante in disturbi psichiatrici già diagnosticati all'interno dei quali la fenomenica delirante non risulta presente; tale condizione risulta ben rappresentata nei pazienti affetti da disturbi di personalità, in particolare in quello borderline.

L'abuso di sostanze può inoltre contribuire a determinare in altri casi l'esordio di un disturbo delirante.

Per quanto attiene alla prevenzione, alla diagnosi e all'intervento precoce sugli esordi psicotici, risulta di fondamentale importanza la divulgazione della conoscenza inerente alla relazione tra assunzione di sostanze psicotrope e fenomenica delirante. A tal fine, di crescente importanza

risulta l'informazione scientifica ai medici di Medicina Generale e, mediante programmi di prevenzione, il coinvolgimento della Scuola. Solo un'accurata conoscenza delle diverse variabili presenti sia nella patogenesi che nella sintomatologia di un disturbo può, infatti, rendere possibile un adeguato trattamento terapeutico tempestivo, nel rispetto della complessità della clinica. Il riconoscimento precoce delle alterazioni del pensiero indotte da sostanze possiede pertanto una valenza diagnostica, terapeutica e prognostica, dal momento che può favorire l'accesso immediato alla valutazione specialistica, il trattamento delle condizioni cliniche riferibili allo stato di acuzie ed evitare un'eventuale cronicizzazione del disturbo stesso.

L'obiettivo principale di questa rassegna coincide dunque con il tentativo di identificare le basi comuni che sottendono lo sviluppo di una fenomenica delirante, nel rispetto del concetto di continuum tra normalità e patologia, e di approfondire l'interesse inerente lo sviluppo di questo disturbo del pensiero sia in soggetti affetti da patologie psichiatriche propriamente dette sia nella popolazione generale esposta all'uso di sostanze stupefacenti o farmaci nonché in soggetti affetti da altre patologie organiche, ponendo in particolare l'attenzione sul concetto di "vulnerabilità al delirio": lo sviluppo di una fenomenica delirante in risposta all'abuso di sostanze presenta infatti una variabilità interindividuale potenzialmente correlabile una condizione di vulnerabilità genetica. Analizzare il rapporto tra vulnerabilità genetica e delirio potrebbe contribuire ad approfondire le ancora parziali conoscenze che la comunità scientifica possiede riguardo gli endofenotipi potenzialmente coinvolti nella patogenesi del delirio (52-59).

Bibliografia

1. John B, Lewis KR. Chromosome variability and geographical distribution in insects: chromosome rather than gene variation provide the key to differences among populations. *Science* 1966; 152:711-21
2. 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; 264:2511-18
3. Cantor-Graae E, Nordstrom LG, McNeil TF. Substance abuse in schizophrenia: a review of the literature and a study of correlates in Sweden. *Schizophr Res* 2001; 48:69-82
4. Stahl SM. Psicofarmacologia della gratificazione e farmaci d'abuso. In: Stahl SM. Psicofarmacologia essenziale. Basi neuroscientifiche e applicazioni pratiche. Edizione italiana a cura di Pani L, Gessa GL. Centro scientifico editore, Torino, 2002
5. Morton WA. Cocaine and psychiatric symptoms. *Prim Care Companion J Clin Psych* 1999; 1:109-13
6. Connel PH. Amphetamine psychosis. Maudsley monograph no. 5. Chapman & Hall, London, 1958
7. Srisurapanont M, Ali R, Marsden J, et al. Psychotic symptoms in methamphetamine psychotic in-patients. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003; 6:347-52
8. Chen CK, Lin SK, Sham PC, et al. Morbid risk for psychiatric disorder among the relatives of methamphetamine users with and without psychosis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 136:87-91

9. Giros B, Jaber M, Jones SR, et al. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature* 1996; 379:606–12
10. Iyo M, Nishio M, Itoh T, et al. Dopamine D2 and serotonin S2 receptors in susceptibility to methamphetamine psychosis detected by positron emission tomography. *Psychiatry Res* 1993; 50:217–31
11. Sekine Y, Iyo M, Ouchi Y, et al. Methamphetamine-related psychiatric symptoms and reduced brain dopamine transporters studied with PET. *Am J Psych* 2001; 158:1206–14
12. Sekine Y, Minabe Y, Ouchi Y, et al. Association of dopamine transporter loss in the orbitofrontal and dorsolateral prefrontal cortices with methamphetamine-related psychiatric symptoms. *Am J Psych* 2003; 160:1699–701
13. Volkow ND, Chang L, Wang GJ, et al. Association of dopamine transporter reduction with psychomotor impairment in methamphetamine abusers. *Am J Psych* 2001; 158:377–82
14. Volkow ND, Chang L, Wang GJ, et al. Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *Am J Psych* 2001; 158:2015–21
15. Johns LC, Cannon M, Singleton N, et al. Prevalence and correlates of self-reported psychotic symptoms in the British population. *Br J Psych* 2004; 185:298–305
16. Kathmann N, Soyka M, Bickel R, et al. ERP changes in alcoholics with and without alcohol psychosis. *Biol Psych* 1996; 39:873–81
17. Carlson SR, Iacono WG, McGue M. P300 amplitude in adolescent twins discordant and concordant for alcohol use disorders. *Biological Psych* 2002; 61:203–27
18. Raux G, Bonnet-Brilhaut F, Louchart S, et al. The -2 bp deletion in exon 6 of the 'alpha 7-like' nicotinic receptor subunit gene is a risk factor for the P50 sensory gating deficit. *Molecular Psych* 2002; 7:1006–11
19. Corlett PR, Honey GD, Aitken MR, et al. Frontal responses during learning predict vulnerability to the psychotogenic effects of ketamine: linking cognition, brain activity, and psychosis. *Arch Gen Psych* 2006; 63(6):611–21
20. Cohen B, Rosenbaum G, Luby E, et al. Comparison of phencyclidine hydrochloride (sernyl) with other drugs: simulation of schizophrenic performance with phencyclidine hydrochloride (sernyl), lysergic acid diethylamide (LSD-25), and amobarbital (Amytal) sodium, II: symbolic and sequential thinking. *Arch Gen Psych* 1962; 6:79–85
21. Malhotra A, Pinals D, Weingartner H, et al. NMDA receptor function and human cognition: the effects of ketamine in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14:301–07
22. Newcomer J, Farber N, Jevtovic-Todorovic V, et al. Ketamine-induced NMDA receptor hypofunction as a model of memory impairment and psychosis. *Neuropsychopharmacol* 1999; 20:106–18
23. Lahti AC, Koffel B, La Porte D, et al. Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. *Neuropsychopharmacol* 1995; 13:9–19
24. Malhotra A, Pinals D, Adler C, et al. Ketamine-induced exacerbation of psychotic symptoms and cognitive impairment in neuroleptic-free schizophrenics. *Neuropsychopharmacol* 1997; 17:141–50
25. Jentsch J, Roth R. The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacol* 1999; 20:201–25
26. Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psych* 1991; 148:1301–08
27. Breier A, Malhotra A, Pinals DA, et al. Association of ketamine-induced psychosis with focal activation of the prefrontal cortex in healthy volunteers. *Am J Psych* 1997; 154:805–11
28. Lahti AC, Holcomb HH, Medoff DR, et al. Ketamine activates psychosis and alters limbic blood flow in schizophrenia. *Neuroreport* 1995; 6:869–72
29. Vollenweider FX, Leenders KL, Oye I, et al. Differential psychopathology and patterns of cerebral glucose utilisation produced by (S)- and (R)-ketamine in healthy volunteers using positron emission tomography (PET). *Eur Neuropsychopharmacol* 1997; 7:25–38
30. Vollenweider FX, Leenders KL, Scharfetter C, et al. Metabolic hyperfrontality and psychopathology in the ketamine model of psychosis using positron emission tomography (PET) and [18F] fluorodeoxyglucose (FDG). *Eur Neuropsychopharmacol* 1997; 7:9–24
31. Hertzmann M, Reba RC, Kotlyarova EV. Single photon emission computed tomography in phencyclidine and related drug abuse (letter). *Am J Psych* 1990; 147:255–56
32. Wu JC, Buchsbaum MS, Bunney EW. Positron emission tomography study of phencyclidine users as a possible drug model of schizophrenia. *Yakubutsu Seishin* 1991; 11:47–4
33. Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME. Cannabis abuse and the course of recent onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psych* 1994; 51:273–79.
34. Owen RR, Fischer EP, Booth BM, et al. Medication non-compliance and substance abuse among patients with schizophrenia. *Psych Serv* 1996; 47:853–58
35. Caspari D. Cannabis and schizophrenia: results of a follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249:45–9
36. Negrete JC, Knapp WP, Douglas D, et al. Cannabis affects the severity of schizophrenic symptoms: results of a clinical survey. *Psychol Med* 1986; 16:515–20
37. Cleghorn JM, Kaplan RD, Szechtman B, et al. Substance abuse and schizophrenia: effect on symptoms but not in neurocognitive function. *J Clin Psych* 1991; 52:26–30
38. Jones P, Cannon M. The new epidemiology of schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 1998; 21:1–25
39. Hollister LE. Health aspects of cannabis. *Pharmacol Rev* 1986; 38:1–20
40. Hollister LE. Cannabis-1988. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 345:108–11
41. Thornicroft G. Cannabis and psychosis: is the epidemiological evidence for an association? *Br J Psych* 1990; 157:25–33
42. Allebeck P, Adamsson C, Engstrom A, et al. Cannabis and schizophrenia: a longitudinal study of cases treated in Stockholm County. *Acta Psych Scand* 1993; 88:21–4
43. De Quardo JR, Carpenter CF, Tandon R. Patterns of substance abuse in schizophrenia: natural and significance. *J Psych Res* 1994; 28:267–75
44. Davies AN, Quinn T. Opioid-related musical hallucinations. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29:327–28
45. Keeley PW, Foster G, Whitelaw L. Hear my song: auditory hallucinations with tramadol hydrochloride. *BMJ* 2000; 321:1608
46. Thirthalli J, Benegal V. Psychosis among substance users. *Curr Opin Psych* 2006; 19:239–45
47. Brooner RK, King VL, Kidorf M, et al. Psychiatric and substance use comorbidity among treatment-seeking opioids abusers. *Arch Gen Psych* 1997; 54:71–80
48. Sorensen HJ, Jepsen PW, Haastруп S, et al. Drug-use pattern, comorbid psychosis and mortality in people with a history of

- opioid addiction. *Acta Psych Scand* 2005; 111:244–49
49. Thirthalli J, Benegal V. Psychosis among substance users. *Curr Opin Psychi* 19:239–45
 50. Byrne A, Kirby B, Zibin T, et al. **Psychiatric and neurological effects of chronic solvent abuse.** *Can J Psych* 1991; 36:735–38
 51. Goldbloom D, Chouinard G. Schizophreniform psychosis associated with chronic industrial toluene exposure: case report. *J Clin Psych* 1985; 46:350–51
 52. Singh SM, Basu D, Kohli A, et al. Auditory P300 event-related potentials and neurocognitive functions in opioid dependent men and their brothers. *Am J Addict* 2009; 18(3):198–205
 53. Lehrmann E, Freed WJ. Transcriptional correlates of human substance use. *Ann N Y Acad Sc* 2008; 1139:34–42
 54. Singh SM, Basu D. The P300 event-related potential and its possible role as an endophenotype for studying substance use disorders: a review. *Addict Biol* 2009; 14(3):298–309
 55. Wong CC, Schumann G. Genetics of addictions: strategies for addressing heterogeneity and polygenicity of substance use disorders. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2008; 363(1507):3213–22
 56. Porjesz B, Rangaswamy M. Neurophysiological endophenotypes, CNS disinhibition, and risk for alcohol dependence and related disorders. *ScientificWorld J* 2007; 7:131–41
 57. Schumann G. Okey Lecture 2006: identifying the neurobiological mechanisms of addictive behaviour. *Addiction* 2007; 102(11):1689–95
 58. Solowij N, Michie PT. Cannabis and cognitive dysfunction: parallels with endophenotypes of schizophrenia? *J Psychiatry Neurosci* 2007; 32(1):30–52
 59. Frederick JA, Iacono WG. Beyond the DSM: defining endophenotypes for genetic studies of substance abuse. *Curr Psych Rep* 2006; 8(2):144–50