

## **Nikotyna a schizofrenia – przegląd badań**

### **A review of the effects of nicotine on schizophrenia**

Leszek Bidzan

Klinika Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń Psychotycznych i Wiekii Podeszłego AM w Gdańsku  
Kierownik: dr hab. n. med. L. Bidzan

#### **Summary**

It is increasingly appreciated that amongst psychiatric cigarette smokers, those with schizophrenia have elevated rates of smoking compared to the general population. Nicotine seems to improve cognitive functions critically affected in schizophrenia. There is substantial evidence that nicotine could be used by patients with schizophrenia as a „self-medication” to improve deficits in attention, cognition, and information processing. Perhaps nicotine has influence on intensity of side effects of antipsychotic medication. Nicotine treatment modulates both dopaminergic and glutamatergic neurotransmission, and these effects are specific both to brain region and functional system. Understanding how and why schizophrenic individuals use nicotine may lead to the development of new treatments for both schizophrenia and nicotine dependence.

*Słowa klucze:* schizofrenia, nikotyna

*Key words:* schizophrenia, nicotine

Wśród chorych na schizofrenię spotyka się niewspółmiernie wiele osób palących tytoń. 85% hospitalizowanych z jej powodu to palacze tytoniu. Dodatkowo często preferują oni papierosy o dużej zawartości substancji czynnych – dotyczy to 59% chorych [1, 2]. Typowe dla tej grupy osób jest wypalanie papierosów „do końca”, co można tłumaczyć względami ekonomicznymi, ale również trzeba pamiętać, że w końcówkach papierosów znajduje się najwięcej nikotyny.

Z szeregu badań poświęconych innym schorzeniom psychopatologicznym wiadomo, że substancje działające na receptory nikotynowe wywołują wiele efektów klinicznych. W świetle przedstawianego zagadnienia wydaje się szczególnie ważny związek palenia tytoniu z funkcjami poznawczymi. Od kilku lat niektóre ze strategii terapeutycznych w chorobach, których głównym objawem jest pogorszenie się funkcji poznawczych, uwzględniają efekty związane z receptorami nikotynowymi.

Od dawna zwraca się uwagę na występujący w zaburzeniach schizofrenicznych deficyt funkcji poznawczych. Już obserwacje chorych będących w młodym i średnim wieku wskazują, że funkcje powiązane zwłaszcza z płacami czołowymi i skroniowymi

są u nich zaburzone. Jednak stopień zaburzeń jest zróżnicowany u poszczególnych osób [3, 4]. Nie jest jednoznacznie wyjaśnione, czy dochodzi w przypadku schizofrenii do deficytów izolowanych, czy też jest to efekt globalnego pogorszenia się funkcji poznawczych. Pozostaje bez odpowiedzi pytanie o dynamikę narastania tych zaburzeń. Nie jest jasne, czy mamy do czynienia z względnie gwałtownym pogorszeniem się funkcji na początku procesu schizofrenicznego, czy też ich deficyt zwiększa się stopniowo w ciągu całego życia.

Wyniki badań prospektywnych, które, jak można przypuszczać, dadzą odpowiedź na powyższe pytanie, będą opublikowane nie wcześniej niż za kilka lat. W badaniach, w których porównano różne wiekowo grupy chorych, osoby młodsze uzyskują lepsze wyniki w ocenie ich funkcji poznawczych. Stąd teza, wysuwana przez niektórych autorów, o postępującym upośledzeniu funkcji poznawczych [5, 6, 7]. Progresję obserwuje się zwłaszcza u pacjentów, u których stwierdza się znaczne nasilenie objawów połączone z długotrwałymi okresami hospitalizacji. W związku ze stwierdzeniem większej tendencji do progresji zaburzeń funkcji poznawczych u pacjentów objętych instytucjonalną opieką może pojawić się pytanie o związek przyczynowo-skutkowy. Wnioski wypływające z kilku badań wskazują jednak na zaburzenia funkcji poznawczych jako przyczynę pobytu w placówkach opiekuńczych [8, 9, 10].

Istotne w świetle podjętego tematu jest to, że istnieje zależność pomiędzy nasileniem zaburzeń poznawczych a objawami negatywnymi [11, 12]. Korelacja taka wydaje się ścisła i niezależna od wieku. Może to sugerować obecność wspólnego uwarunkowania neuroanatomicznego objawów negatywnych i funkcji poznawczych, którym jest grzbietowo-boczna kora przedczołowa i jej połączenia z płatem skroniowym [4].

Istnieją dość rozpowszechnione opinie, aczkolwiek nie potwierdzone naukowo, o negatywnym wpływie leczenia biologicznego na funkcje poznawcze u osób chorych na schizofrenię. W rzeczywistości jednak nie ma wyraźnych dowodów potwierdzających obecność trwałego, negatywnego wpływu na funkcje poznawcze wywieranego przez neuroleptyki, a zwłaszcza neuroleptyki tzw. klasyczne [13, 14]. Nawet wskazywano, że pacjenci leczeni neuroleptykami wykazują niższy poziom deficytu poznawczego w odniesieniu do niektórych funkcji, takich jak np. uwaga [14].

Postawiono kilka hipotez tłumaczących możliwe związki pomiędzy upośledzeniem funkcji poznawczych w przebiegu schizofrenii a nadmiernym, nie notowanym w innych grupach populacyjnych, paleniem tytoniu. Wydaje się, że najwięcej informacji wnoszą koncepcje oparte na wynikach badań z dziedziny neurobiologii. Nikotyna uczestniczy w gospodarce wielu neurotransmiterów, w tym: glutaminianu, acetylocholin, noradrenaliny, serotoniny oraz dopaminy. Dopamina należy do neuroprzekaźników, którym przypisuje się kluczową rolę w patogenezie schizofrenii i również – opierając się na jej przemianach – tłumaczy fenomen nadmiernego palenia papierosów przez schizofreników [15]. Nikotyna działa na kilka rodzajów receptorów rozmieszczonych z różną gęstością w różnych obszarach mózgowia. Wyróżnia się przynajmniej 3 rodzaje receptorów nikotynowych. Wszystkie one występują w istotnych dla schizofrenii obszarach. Przy czym wpływ działania nikotyny na układ dopaminergiczny, głównie poprzez układ glutamatergiczny, w niektórych częściach może być hamujący, a w innych pobudzający. Przykładowo efekt stymulujący nikotyny jest wyraźny w części brzusznej prądkowia, natomiast nieznaczny w części grzbietowej. Wydaje

się, że nikotyna nasila aktywność meзокortykolimbiczną w jądrze półleżącym oraz korze przedczołowej [16]. Warto zauważyć, że oddziałuje bezpośrednio na obszary związane w schizofrenii z deficytem poznawczym. Jednak, co być może ma jeszcze ważniejsze znaczenie, niż wpływ na funkcje poznawcze, to oddziaływanie, poprzez szlak meзокortykolimbiczny, na objawy negatywne procesu.

Przyjmuje się, że za objawy negatywne w schizofrenii odpowiada zjawisko tzw. hipofrontalności, które w ogólnym zarysie polega na mniejszej aktywności układów kory czołowej i przedczołowej. U pacjentów chorujących na schizofrenię stwierdzono zmniejszony przepływ mózgowy w grzbietowo-bocznej korze przedczołowej podczas wykonywania niektórych zadań, np. Testu Sortowania Kart Wisconsin. Natomiast zadania nie wymagające zaangażowania ośrodków zlokalizowanych w obszarach czołowych nie wywoływały powyższego efektu. Wyznacznikiem biochemicznym tego zjawiska było stwierdzenie korelacji stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym kwasu homowaliniowego i 5-hydroksydolooctowego z aktywnością kory przedczołowej podczas wykonywania Testu Sortowania Kart Wisconsin [17]. Spostrzeżenia powyższe zostały potwierdzone również w innych badaniach z wykorzystaniem odmiennych metod oceny aktywności mózgu. Dodatkowo zaczęto również wskazywać na podobne zjawisko występujące w płacie skroniowym, zwłaszcza prawym [18]. W ocenie aktywności mózgu na podstawie badania, za pomocą czynnosiowego rezonansu magnetycznego, w trakcie wykonywania zadań testowych stwierdzono spadek aktywności po odstawieniu nikotyny i zwiększenie się aktywności po jej ponownym podaniu [19].

W modelu zwierzęcym ilustrującym zjawisko zmniejszonej aktywności kory mózgowej obserwowano współistniejące zmiany w funkcji obszarów podkorowych, które ulegały normalizacji pod wpływem nikotyny [20]. Sugeruje się, że nikotyna, poprzez zwiększenie glutamatergicznej transmisji w korze, wpływa na poziom dopaminy w prążkowie, co jest ilustracją wzajemnego oddziaływania układów dopaminergicznego oraz glutamatergicznego [21]. Dopamina wpływająca na aktywność wymienionych powyżej obszarów uwalniana jest z jądra półleżącego i obszarów przedczołowych pod wpływem szeregu przyjemnych doznań, ale również niektórych substancji, np. amfetaminy. Być może u osób cierpiących na schizofrenię dochodzi do pewnego deficytu w odczuwaniu przyjemności, a nikotyna ten deficyt zmniejsza lub też sama powoduje przyjemne odczucia. Z niektórych badań wynika, że podwyższenie poziomu dopaminy może okresowo zmniejszyć zjawisko hipofrontalności [22]. Należy podkreślić, że u człowieka niewątpliwie istnieje zapotrzebowanie na przyjemne odczucia, które w dużej mierze związane są z funkcjonowaniem społecznym (np. aktywność seksualna). Schizofrenia z racji zubożenia życia społecznego pozbawia możliwości doświadczania wielu przyjemnych doznań. Można wobec tego wnioskować, że stymulacja układu dopaminergicznego nikotyną stanowi dla pacjentów jedną z niewielu możliwości uzyskania gratyfikacji emocjonalnej, stąd być może kompulsywne dążenie do kontaktu z nikotyną.

Dla schizofrenii charakterystyczny jest brak efektu hamowania wzbudzenia w odpowiedzi na kolejny bodziec akustyczny. Okazuje się, że za różnice w efekcie wzbudzenia u osób zdrowych i obciążonych schizofrenią odpowiada polimorfizm receptora nikotynowego [23], duże zaś dawki nikotyny przejściowo normalizują odpowiedź na bodźce dźwiękowe (wzrasta hamowanie wzbudzenia na powtarzające się bodźce) [24, 25].

Jeżeli zatem założyć, że palenie tytoniu u osób obciążonych schizofrenią można w jakimś zakresie traktować jako „samoleczenie”, to powinna istnieć zależność pomiędzy nasileniem objawów procesu chorobowego a skłonnością do palenia. W kilku badaniach dowiedziono, że osoby palące charakteryzowały się wyższym nasileniem objawów chorobowych. Przy wyższych dawkach otrzymywanych neuroleptyków miały one wyższą punktację w skali BPRS [26]. Na podkreślenie zasługuje i to, że osoby palące, pomimo otrzymywanych wyższych dawek neuroleptyków, wykazywały mniejsze nasilenie objawów pozapiramidowych. Zmniejszenie się objawów pozapiramidowych można wytłumaczyć aktywacją przez nikotynę części nigrostriatalnej układu dopaminergicznego. Być może palenie tytoniu nie tylko wpływa na pozytywne doznania, ale również redukuje niektóre objawy niepożądane. Ciekawe spostrzeżenia wynikają z badania Ziedonis i wsp. [27], które potwierdzają wpływ nikotyny na szlaki dopaminergiczne. Jeżeli nikotyna aktywizuje połączenia w szlaku mezoaktykolimbicznym, to powinna wpływać w podobny sposób również na część mezolimbiczną, której przypisuje się zasadniczą rolę w generowaniu tzw. objawów pozytywnych. Istotnie, w badaniach tych stwierdzono u osób palących redukcję objawów negatywnych (pobudzenie części mezoaktykolimbicznej układu dopaminergicznego) przy jednoczesnym nasileniu objawów pozytywnych (aktywacja mezolimbiczna) [27].

Trzeba jednak przyznać, że większość danych wskazujących na postulowany korzystny wpływ nikotyny na objawy negatywne pochodzi przede wszystkim z badań na zwierzętach, brak jest natomiast wyraźnych dowodów opartych na badaniach klinicznych [28, 29]. Domniemaną rolą nikotyny u ludzi jest redukcja objawów towarzyszących neuroleptykom, redukcja zaburzeń negatywnych oraz poprawa nastroju i usprawnienie niektórych funkcji poznawczych [30]. Wpływ na objawy depresyjne udokumentowany jest dość przekonująco i koresponduje z rolą przypisywaną nikotynie w zaburzeniach nastroju [31].

Hipoteza o samoleczeniu wydaje się potwierdzać w przypadku osób przyjmujących niewielkie dawki neuroleptyków oraz palących papierosy ze średnią intensywnością. U osób takich stwierdzono statystycznie mniejsze nasilenie objawów procesu chorobowego (zarówno wytwórczych, jak i negatywnych); niewykluczone, że w tej grupie pacjentów występuje większa wrażliwość na objawy uboczne związane z leczeniem neuroleptykami (stąd mniejsze dawki neuroleptyków). Wątpliwe jednak, aby hipoteza o samoleczeniu odnosiła się do wszystkich osób chorych, w przypadku bowiem nasilonych zaburzeń nie widać związku pomiędzy paleniem tytoniu a ewentualną redukcją objawów, pomimo że niejednokrotnie bardziej zaawansowanym stanom towarzyszy większa intensywność palenia.

W odniesieniu do objawów negatywnych istnieje znaczne zróżnicowanie poglądów dotyczących wpływu nikotyny. W niektórych pracach nie stwierdzono jakichkolwiek różnic pomiędzy palącymi dużo a palącymi niewiele lub wcale [31, 32]. Jednak w innych badaniach wskazano na związek pomiędzy redukcją objawów negatywnych a nikotyną [27]. Dla przedstawienia obiektywnego obrazu nie można pominąć i takich prac, w których wykazano większe nasilenie objawów choroby (negatywnych i pozytywnych) u osób palących [26].

O ile wpływem na receptory dopaminergiczne można tłumaczyć przede wszystkim zmniejszenie nasilenia objawów negatywnych i redukcję objawów pozapiramidowych,

to już za ewentualnie pozytywnym wpływem na funkcje poznawcze stoją interakcje z układem glutamatergicznym. Nikotyna moduluje aktywność dopaminergicznych neuronów śródmózgowia oraz komórek glutamatergicznych w korze mózgowej. Różne podtypy receptorów nikotynowych dla układów dopaminergicznego oraz glutamatergicznego są potencjalnym źródłem znacznego zróżnicowania w regionalnej odpowiedzi tych układów [33, 34]. Chociaż trzeba uczciwie przyznać, że daleko jeszcze do pełnego poznania całego tego mechanizmu.

Układy dopaminergiczny oraz glutamatergiczny są ze sobą ściśle powiązane. Jak można wstępnie wnioskować, wiele z patologicznych objawów stwierdzanych w schizofrenii może wynikać z zaburzenia subtelnej relacji pomiędzy tymi dwoma układami. Włókna glutamatergiczne biegnące do kory mózgowej unerwiają jednocześnie dopaminowe włókna projekcyjne biegnące do prążkowie. Z kolei neurony w prążkowie biegną do gałki bladej jądra soczewkowatego, a stamtąd wstecznie do śródmózgowia oraz wzgórza. Ze wzgórza szlaki dopaminergiczne prowadzą do kory mózgowej [35, 36]. Zaburzenie równowagi w funkcjonowaniu korowo-podkorowego systemu dopaminergicznego może być odpowiedzialne za objawy schizofrenii [37]. Objawy psychotyczne można taktować jako wyraz nadaktywności dopaminowej układów podkorowych, podczas gdy zaburzenia negatywne mogą być przejawem zmniejszonej aktywności regionów korowych. Nikotyna może wywoływać efekt modulujący, chociaż jak zaznaczono wyżej istnieją doniesienia, że może również prowadzić do nasilenia objawów psychotycznych.

### Podsumowanie

Na schizofrenię choruje niewspółmiernie wysoki odsetek osób palących [38, 39]. Przyjmuje się, że palenie może być związane z bardziej nasilonym przebiegiem choroby, ale jednocześnie może wywierać pewien dobroczynny wpływ na niektóre objawy, takie jak deficyt funkcji poznawczych, obniżony nastrój czy w ogólnym ujęciu tzw. objawy negatywne. Wobec czego sugerowany jest autoterapeutyczny wpływ nikotyny [39, 40]. Badania prowadzone w ciągu ostatnich lat skłaniają do wniosku, że pomiędzy procesem schizofrenicznym a nikotyną może istnieć związek patofizjologiczny. Receptory nikotynowe charakteryzują się znacznym zróżnicowaniem zarówno pod względem budowy, jak i umiejscowienia. Przede wszystkim regulują one aktywność układów dopaminergicznego oraz glutamatergicznego. Interpretacja badań dotyczących osób palących jest niezwykle trudna z racji istnienia wielu zmiennych niekontrolowanych lub niedostatecznie kontrolowanych (stopień uzależnienia od nikotyny, inne substancje obecne w dymie papierosowym itp.), jednak zainteresowanie problemem może przyczynić się do lepszego poznania patogenezы schizofrenii i być inspiracją do prac nad bardziej doskonałymi środkami leczniczymi.

### Никотин и шизофрения – обзор исследований

#### Содержание

Среди пациентов больных шизофренией встречается очень много курящих. Никотин, по видимому, положительно влияет на мнестические функции, нарушение которых встречается при шизофрении. Некоторые данные указывают, что никотин при шизофрении может иметь

терапевтическое значение по отношению к ряду нарушенных фрикций, таких как внимание, мышление, информационные процессы. Кроме того, никотин может влиять на некоторые побочные симптомы, сопутствующие лечению нейролептиками.

Никотин оказывает влияние на допаминэргическую и глютаминэргическую трансмиссии, однако эффект является различным и зависимым от типа нейролептика, как и места действия. Изучение роли никотина при шизофрении может быть основой разработки новых, эффективных методов терапии этой болезни.

## Nikotin und Schizophrenie - Studienübersicht

### Zusammenfassung

Unter den Patienten, die an Schizophrenie krank sind, trifft man sehr viele Personen, die Zigaretten rauchen. Nikotin scheint sich nützlich auf die kognitiven Funktionen auszuwirken. Ihre Beeinträchtigung beobachtet man in der Schizophrenie. Manche Angaben laaasn vermuten, dass Nikotin in der Schizophrenie eine therapeutische Bedeutung im Bezug auf eine Reihe der gestörten Funktionen haben kann, solcher wie: Aufmerksamkeit, Denken, informative Prozesse. Außerdem kann Nikotin einen Einfluss auf manche Nebenwirkungen haben, die die neuroleptische Therapien begleiten. Nikotin übt auf die dopaminerge und glutamaterge Transmission einen Einfluss, aber die Folge ist unterschiedlich und von der Art des Neurotransmitters und Wirkungsstelle abhängig. Die Kenntnisse über die Nikotinrolle in der Schizophrenie können die Grundlage zur Bearbeitung neuer, wirksamen Therapiemethoden dieser Krankheit dienen.

## La nicotine et la schizophrénie – revue des recherches

### Résumé

Parmi les schizophrènes on trouve très souvent les fumeurs. Il semble que la nicotine influe favorablement sur les fonctions cognitives qui sont endommagées dans le cours de la schizophrénie. Certaines recherches suggèrent que, dans la schizophrénie, la nicotine peut influer sur plusieurs fonctions troublées telles que : attention, pensée, processus d'information. De plus, la nicotine peut influer sur certains effets secondaires des neuroleptiques. Elle influe aussi sur la transmission dopaminergique et glutamatergique pourtant cet effet est spécifique et il dépend encore du genre de neurotransmetteur et de la région de son action. La connaissance du rôle de la nicotine dans la schizophrénie peut constituer la base du développement de nouvelles méthodes thérapeutiques de cette maladie.

### Piśmiennictwo

1. O'Farrell TJ, Connors GJ, Upper D. *Addictive behaviors among hospitalized schizophrenic patients*. *Addict. Behav.* 1983; 8: 329–333.
2. MacKenzie TD, Bartecchi CE, Schrier RW. *The human costs of tobacco use, part 2*. *New Eng. J. Med.* 1994; 330: 975–980.
3. Goldberg TE, Weinberger DR, Berman KF, Pliskin NH, Podd MH. *Further evidence for dementia of the pre-frontal type in schizophrenia*. *Arch. Gen. Psychiatry* 1987; 44: 1008–1014.
4. Saykin AJ, Gur RC, Gur RE. *Neuropsychological function in schizophrenia*. *Arch. Gen. Psychiatry* 1991; 48: 618–632.
5. Goldberg TE, Hyde TM, Lleinman JE, Weinberger DR. *Course of schizophrenia: neuropsychological evidence for a static encephalopathy*. *Schizophr. Bull.* 1993; 19, 4: 797–804.
6. Heaton RK, Drexler M. *Clinical neuropsychological findings in schizophrenia and aging*. W: Miller NE, Cohen GD, red. *Schizophrenia and aging*. New York: Guilford Press; 1987.
7. Ciompi L. *The natural history of schizophrenia in the long-term*. *Brit. J. Psychiatry* 1980; 136: 413–420.

8. Abrahamson D. *Institutionalization and the long-term course of schizophrenia*. Brit. J. Psychiatry 1993; 162: 533–538.
9. Goldstein G, Zubin J, Pogue-Geile MF. *Hospitalization and the cognitive deficits of schizophrenia: the influences of age and education*. J. Nerv. Ment. Dis. 1991; 179, 4: 202–205.
10. Johnstone EC, Owens DGC, Gold A, Crow TJ, Macmillan JF. *Institutionalization and the defects of schizophrenia*. Brit. J. Psychiatry 1981; 139: 195–203.
11. Andreason NC, Olsen S. *Negative vs. positive schizophrenia*. Arch. Gen. Psychiatry 1982; 39: 789–794.
12. McKenna PJ, Lund CE, Mortimer AM. *Negative symptoms: relationship to other schizophrenic symptom classes*. Brit. J. Psychiatry 1989; 155, 7: 104–107.
13. Karson CN, Lyon N, Bracha HS, Guggenheim FG. *The profile of cognitive impairment in elderly dyskinetic subjects*. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 1993; 5: 61–65.
14. Serper MR, Bergman RL, Harvey PD. *Medication may be required for the development of automatic information processing in schizophrenia*. Psychiatr. Res. 1990; 32, 3: 281–288.
15. Vidal C. *Nicotine potentiation of glutamatergic synapses in the prefrontal cortex: new insights into the analysis of the role of nicotinic receptors in cognitive functions*. Drug Develop. Res. 1994; 31: 120–126.
16. Corrigan WA. *Understanding brain mechanisms in nicotine reinforcement*. Brit. J. Addict. 1991; 86: 507–510.
17. Weinberger DR, Berman KF, Illowsky BP. *Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: III. A new cohort and evidence for a monoaminergic mechanism*. Arch. Gen. Psychiatry 1988; 45: 609–615.
18. Paulman RG, Devous MD, Gregory RR. *Hypofrontality and cognitive impairment in schizophrenia: dynamic single-photon tomography and neuropsychological assessment of schizophrenia brain function*. Biol. Psychiatry 1990; 27: 377–399.
19. Jacobsen LK, D'Souza DC, Mencl WE, Pugh KR, Skudlarski P, Krystal JH. *Nicotine effects on brain function and functional connectivity in schizophrenia*. Biol. Psychiatry 2004; 55: 850–858.
20. Svensson TH, Grenhoff J, Engberg G. *Effect of nicotine on dynamic function of brain catecholaminergic neurons*. W: Bock G, red. *The biology of nicotine dependence*. New York, NY: Plenum; 1990.
21. Garcia-Munoz M, Patino P, Young SJ, Groves PM. *Effects of nicotine on dopaminergic nigrostriatal axons requires stimulation of presynaptic glutamatergic receptors*. J. Pharmacol. Ther. 1996; 277: 1685–1693.
22. Grenhoff TJ, Tung CS, Ugedo L. *Effects of amperozide, a putative antipsychotic drug, on rat midbrain dopamine neurons recorded in vivo*. Pharmacol. Toxicol. 1990; 66: 29–33.
23. Freedman R, Coon H, Myles-Worsley M, Orr-Urtreger A, Olincy A, Davis A, Polymeropoulos M, Holik J, Hopkins J, Hoff M, Rosenthal J, Waldo MC, Reimherr F, Wender P, Yaw J, Young DA, Breese CR, Adams C, Patterson D, Adler LE, Kruglyak L, Leonard S, Byerley W. *Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus*. Proc. Nat. Acad. Sc. USA 1997; 94: 587–592.
24. Adler LE, Hoffer LJ, Griffith J, Waldo MC, Freedman R. *Normalization by nicotine of deficient auditory sensory gating in the relatives of schizophrenics*. Biol. Psychiatry 1992; 32: 607–616.
25. Adler LE, Hoffer LD, Wiser A, Freedman R. *Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients*. Am. J. Psychiatry 1993; 150: 1856–1861.
26. Goff DC, Henderson DC, Amico E. *Cigarette smoking in schizophrenia: relationship to psychopathology and medication side effects*. Am. J. Psychiatry 1992; 149: 1189–1194.
27. Ziedonis DM, Kosten TR, Glazer WM, Frances RJ. *Nicotine dependence and schizophrenia*. Hosp. Comm. Psychiatry 1994; 45: 204–206.

28. Hughes JF. *Evidence for and against the self-medication hypothesis for smoking*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2000; 3 (supl. 1): 58–59.
29. Dalack W, Healy D, Meador-Woodruff JH. *Nicotine dependence in schizophrenia: clinical phenomena and laboratory findings*. Am. J. Psychiatry 1998; 155: 1490–1501.
30. Taiminen TJ, Salokangas RK, Saarijarvi S. *Smoking and cognitive deficits in schizophrenia: a pilot study*. Addic. Behav. 1998; 23: 263–266.
31. Salin-Pascual RJ, Rosas M, Jimenez-Genchi A. *Antidepressant effect of transdermal nicotine patches in nonsmoking patients with major depression*. J. Clin. Psychiatry 1996; 57: 387–389.
32. Aguilar MC, Manuel MG, Diaz J, De Leon J. *Nicotine dependence and symptoms in schizophrenia. Naturalistic study of complex interactions*. Brit. J. Psychiatry 2005; 186: 215–221.
33. Joyce JN, Meador-Woodruff JH. *Linking the family of D2 receptors to neuronal circuits in human brain: insights into schizophrenia*. Neuropsychopharmacol. 1997; 16: 375–384.
34. Hollmann M, Heinemann S. *Cloned glutamate receptors*. Ann. Rev. Neurosci. 1994; 17: 31–108.
35. Carlsson M, Carlsson A. *Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia—implications for schizophrenia and Parkinson's disease*. Trends Neurosci 1990; 13: 272–276.
36. Carlsson M, Carlsson A. *Schizophrenia: a subcortical neurotransmitter imbalance syndrome?* Schizophr. Bull. 1990; 16: 425–432.
37. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. *Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization*. Am. J. Psychiatry 1991; 148: 1474–1486.
38. McCreddie RG, on behalf of the Scottish Comorbidity Study Group. *Use of drugs, alcohol and tobacco by people with schizophrenia: case-control study*. Brit. J. Psychiatry 2002; 181: 321–325.
39. Llerena A, de la Rubia A, Peñas-Lledó E M. *Schizophrenia and tobacco smoking in a Spanish psychiatric hospital*. Schizophr. Res. 2003; 60: 313–317.
40. de Leon J, Tracy J, McCann E. *Schizophrenia and tobacco smoking: a replication study in another US psychiatric hospital*. Schizophr. Res. 2002; 56: 55–65.

Adres: Klinika Psychiatrii Rozwojowej,  
Zaburzeń Psychotycznych i Wiekii Podeszłego  
Akademii Medycznej  
80-282 Gdańsk, ul. Srebrniki 1

Otrzymano: 25.01.2007  
Zrecenzowano: 21.03.2007  
Przyjęto do druku: 22.05.2007