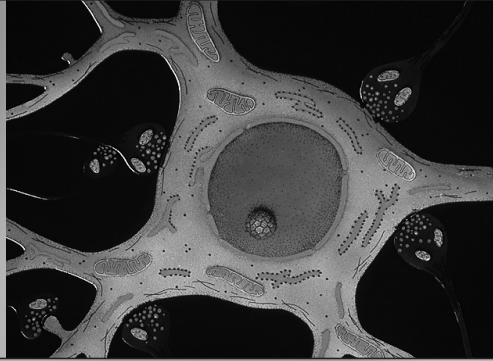


Supplement bij Neuron 2004; Vol 9 (Nr 8)



Middelenmisbruik bij schizofrenie: een uitdaging bij het voorschrijven van antipsychotica

M Floris, D Lecompte, L Mallet,
A De Nayer, C Mertens,
F Vandendriessche, J Detraux

INHOUD

<u>Inleiding</u>	3	Het 'extended amygdala'	11
<u>Epidemiologie</u>	4	<u>Farmacologische gegevens over misbruikte middelen</u>	12
Incidentie en prevalentie	4	<u>Obstakels voor detectie van misbruikte middelen in het algemeen</u>	13
Algemene populatie	4	Obstakels bij de arts	13
Schizofrene populatie	5	Obstakels bij de patiënt	13
Variaties in incidentie en prevalentie in verband met persoon, tijd, en plaats	6	Geslachtsgebonden obstakels	13
Algemene populatie	6	Leeftijdgebonden obstakels	13
Schizofrene populatie	7	Sociale & culturele obstakels	14
Kruiscorrelaties	7	<u>Middelenmisbruik bij schizofrene patiënten</u>	14
Algemene populatie	7	Diagnostische onzekerheid bij psychotische symptomen en middelengebruik	14
Schizofrene populatie	7	Klinische epidemiologie van de co-morbiditeit	14
<u>Fysiopathologie van drugmisbruik & schizofrenie</u>	8	Weerslag van middelenmisbruik op het beloop van schizofrenie	15
Risicofactoren	8	Patiëntevaluatie en differentiële diagnose	17
Modellen zonder neurotransmissie	9	Mogelijkheden voor de behandeling van dubbeldiagnose	17
Bio-psycho sociaal model	9	Preventie van middelengebruik bij personen met schizofrenie	18
Zelfmedicatiemodel	9	Psychosociale behandeling	18
Model van primaire verslaving	9	Antipsychotica en middelenmisbruik	19
Trigger-model	10		
Model van de sociale theorie	10		
Neurotransmissiemodel: de mesolimbische dopamineweg	10		
Moleculaire mechanismen van drugverslaving	11	<u>Richtlijnen</u>	21

Inleiding

Historisch perspectief

Al sinds de eerste mens op aarde rondloopt, worden uiteenlopende psychoactieve stoffen gebruikt en misbruikt. Zo werd er al spoedig (ongeveer 8.000 v.C.) bier gebrouwen toen de Mesopotamiërs gerst hadden leren verbouwen om brood te maken. Alcohol zelf bestaat zeker al sinds het Paleolithicum, toen de mens vruchtensap, granen en honing liet fermenteren. Het distillatieproces dateert van 800 n.C. (Arabië). Oude geschriften staan vol beschrijvingen van bedwelming en dronkenschap, alsook van aanmaningen tot matigheid. Het Oude Testament bijvoorbeeld veroordeelt overmatig drinken van alcohol. Het met mate drinken van alcohol is echter wel toegestaan. Ook het gebruik van stimulerende middelen is eeuwenoud. Zo gebruikten Chinese artsen meer dan 5.000 jaar Ma-huang, dat efedrine bevat. De inhalatie van vluchtige stoffen om euforie teweeg te brengen kan worden teruggevoerd tot de oude Grieken, en uiteenlopende psychoactieve planten worden wereldwijd in uiteenlopende etnische en culturele groepen al eeuwenlang gebruikt als een essentieel onderdeel van religieuze, medicinale en culturele activiteiten. Met zo'n lange en alomtegenwoordige voorgeschiedenis, is het duidelijk dat sommige personen er niet in slagen hun gebruik van psychoactieve middelen te beperken tot de geldende normen binnen hun bredere leefgemeenschap, hoewel het afwijkende gebruikspatroon anders beoordeeld kan worden door zijn/haar subcultuur (1).

Deze tekst zal de problemen van alcohol, nicotine, en cafeïne niet beschouwen.

Schizofrenie en middelenmisbruik

Middelenmisbruik is de meest voorkomende comorbiditeit bij personen met schizofrenie (1). Dit gaat meestal gepaard met dezelfde nadelige sociale, economische, psychiatrische en medische gevolgen als voor andere personen, maar er zijn bijkomende ernstige gevolgen voor deze meervoudig hulpbehoevende patiënten (2). Misbruik van middelen heeft een ingrijpende

weerslag op de ernst en het beloop van schizofrenie (2, 3), vormt een ernstige bedreiging voor de werkzaamheid van de behandeling (2), en verstoort de relatie tussen patiënt en gezondheidszorgverleners aanzienlijk (3). Schizofrene patiënten met een dubbele diagnose vertonen een slechter en chaotischer beloop van de stoornis, met ernstigere symptomen, frequentere ziekenhuisopnamen, en frequentere recidieven dan patiënten zonder gelijktijdig misbruik van middelen. Cannabinoïden verergeren niet alleen de psychose, ze lijken ook het optreden van tardieve dyskinesie (TD) te verergeren en bespoedigen (4). Zelfs recreatief gebruik van marihuana kan TD verergeren bij schizofrene patiënten behandeld met neuroleptica (5). Verslavende middelen kunnen ook resistentie tegen antipsychotica veroorzaken door de mesolimbische dopaminerge systemen te veranderen (6). Bovendien wordt misbruik van middelen geassocieerd met een hogere kans op gewelddadig gedrag en zelfmoord, en is het vaak de oorzaak van conflicten in gezinnen (2, 7). Mensen met schizofrenie zijn nu ook één van de hoogste risicogroepen voor HIV. Er zijn zeer veel aanwijzingen dat middelengebruik de kans op onveilig vrijen aanzienlijk verhoogt, hetgeen de primaire bron van infectie is voor deze populatie. Ten slotte verstoort misbruik van middelen diverse aspecten van informatieverwerking, wat een groot probleem vormt voor mensen met schizofrenie, gezien het grote aantal cognitieve deficits dat hun stoornis kenmerkt. Dergelijke gegevens benadrukken de noodzaak van de behandeling van middelenmisbruik bij mensen met schizofrenie (2).

Het verband tussen schizofrenie en middelenmisbruik is complex. Dit komt onder meer door de heterogeniteit van dit subtype van dubbeldiagnose, gedeeltelijk bepaald door de specifieke middelen die worden misbruikt, de ernst van de stoornissen en de motivatie van de patiënt om beide problemen aan te pakken. Jammer genoeg zijn de meeste dubbel gediagnosticeerde patiënten met schizofrenie weinig gemotiveerd om te stoppen met het middelengebruik en vereisen ze dus een nieuwe en innoverende aanpak. Het kan zijn dat personen met schizofrenie hun affectieve en/of negatieve symptomen, waaronder verminderde aandacht, anhedonie

en asociaal gedrag, door middel van zelfmedicatie proberen te controleren. Niettemin is een doeltreffende aanpak van zowel positieve als negatieve symptomen van schizofrenie van primair belang bij de behandeling van de dubbel gediagnosticeerde patiënt (1). De eerste stap is echter de detectie en diagnose van de co-morbide middelenstoornis zelf.

De onderliggende neurobiologie van verslaving is verbonden met de mesolimbische dopaminerge baan. Er wordt verondersteld dat bekrachtiging, genot en beloning gereguleerd worden via deze baan, waarbij vooral het ventrale tegmentale gebied en de nucleus accumbens belangrijke centra zijn. In dit model leidt het vrijkomen van dopamine tot genot en beloning. Talloze andere banen, waarbij ook endogene opioïden komen kijken, beïnvloeden dit proces. Recente ontwikkelingen in laboratoriumonderzoek omtrent middelenmisbruik en de farmacologie van schizofrenie openen nieuwe mogelijkheden voor farmacotherapie van middelenmisbruik bij schizofrene patiënten. D1-dopaminereceptoragonisten kunnen rechtstreeks, en D2-dopaminereceptorantagonisten onrechtstreeks de behoefte aan stimulantia blokkeren. Nieuwe antipsychotica met 5-HT₂-receptorantagonisme en/of 5-HT_{1A}-stimulerende activiteit kunnen middelenmisbruik verminderen bij schizofrene patiënten die negatieve symptomen of bijwerkingen van neuroleptica bestrijden d.m.v. zelfmedicatie. Daarom is een overzicht van de gegevens omtrent het gebruik van de nieuwe antipsychotica bij psychotische patiënten met middelenmisbruik (3) interessant.

De realiteit

Psychoactieve middelen worden in de eerste plaats gebruikt om aangename belevenissen uit te lokken of om onaangename belevenissen te ontvluchten of te vermijden. Deze belevenissen kunnen binnen (gedachten, gevoelens, beelden) of buiten (in de omgeving, uitwisselingen met anderen) de gebruiker plaatsvinden. Deze strategieën worden sterk bekrachtigd door de onmiddellijke effecten, bepaald door de farmacologische eigenschappen van de stof en de toedieningswijze. Genetica en leerprocessen kunnen ook een rol spelen in de positief bekrachtigende eigenschappen van psychoactieve

middelen. De rampzalige gevolgen treden pas dagen of zelfs jaren later op, en oefenen dus niet zo veel controle uit over het middelengebruik als de onmiddellijke effecten, vooral niet wanneer de persoon tracht om een onmiddellijke aversie of onaangename gebeurtenis te ontvluchten of te vermijden. Om complexe en nog niet helemaal begrepen redenen, gebruiken sommige personen herhaaldelijk middelen op een manier die gevaarlijk of schadelijk is voor zichzelf of voor anderen. Deze gebruikspatronen worden in de DSM-IV-TR geassocieerd onder de term "stoornissen gerelateerd aan het gebruik van middelen" (1).

Epidemiologie

Incidentie en prevalentie

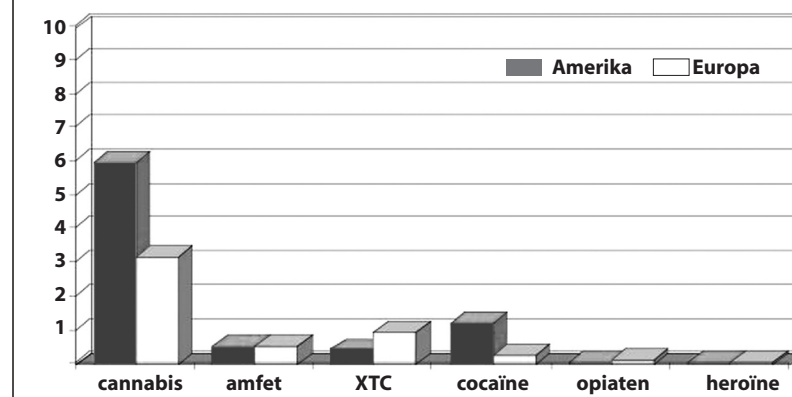
Algemene populatie

Een gecoördineerde reeks van prospectieve follow-up-studies, uitgevoerd in het kader van het *National Institute of Mental Health Epidemiologic Catchment Area Program*, schatte het risico op een stoornis in het middelengebruik voor een volwassene in de V.S. op 1,1% per jaar. Ongeveer 10 jaar na de veldstudies van het *Epidemiology Catchment Area*, voorzag de *National Comorbidity Survey* in nieuwe epidemiologische gegevens, retrospectief en cross-sectioneel verzameld, ter aanvulling van deze risicoschatting. In **tabel 1** wordt de geschatte waarschijnlijkheid van drugafhankelijkheid bij druggebruikers weergegeven en dit voor verschillende categorieën van drugs afzonderlijk.

Tabel 1: Geschatte proportie van druggebruikers die afhankelijk werden (8).

Heroïne	23%
Cocaïne	17%
Andere stimulantia dan cocaïne	11%
Cannabis	9%
Anxiolytica, kalmeermiddelen, & hypnotische geneesmiddelen	9%
Analgische geneesmiddelen	9%
Psychedelische middelen	5%
Inhalantia	4%

Figuur 1: Geschat aantal (in miljoenen) verslaafden (jaarlijkse prevalentie) eind jaren 1990 (11).



Deze schattingen weerspiegelen zeker niet welke middelen gepaard gaan met een grotere kans op afhankelijkheid dan andere. In de algemene bevolking beïnvloeden exogene factoren, zoals de relatieve beschikbaarheid (b.v. tabak t.o.v. cocaïne), of afhankelijkheid zich zal ontwikkelen eenmaal het druggebruik begint. Bovendien overleefden sommige druggebruikers de tijd van het eerste gebruik tot de evaluatie van de veldstudie niet. Ofwel waren ze overleden ofwel verdwenen ze uit de steekproef van de epidemiologische studie vóór de diagnostische evaluatie kon worden afgewerkt (9).

Het EWDD (Europees Waarnemingscentrum voor Drugs en Drugsverslaving) schatte het aantal problematische illegale druggebruikers in de Europese Unie op 1,5 miljoen (onder problematisch druggebruik verstaat het EWDD intraveneus of langdurig gebruik van opioïden, cocaïne en/of amfetaminen). Dit kwam neer op 2 tot 7/1.000 inwoners in de leeftijdscategorie van 15 tot 64 jaar. Het ging hierbij meestal om heroïnegebruikers (10).

Tabel 2: Cocaïnemisbruik in Noord-Amerika, Australië en Europa, jaarlijkse prevalentie (percentage jonge en volwassen populatie) (11).

Land	Percentage cocaïnemisbruik
Finland (1998)	0,2%
Frankrijk (1995)	0,2%
Duitsland (1997)	0,6%
Nederland (1998)	0,7%
Canada (1997)	0,7%
VK (1998)	1,0%
Australië (1998)	1,4%
Spanje (1997)	1,7%
VS (gezinsenquête, 1998)	1,7%
VS (ONDCP, 1998)	3,0%

Naast de 3 vermelde illegale drugs, blijft cannabis echter de voornaamste verslavende drug in Europa. Het aantal cannabisgebruikers in Europa werd geschat op meer dan 22 miljoen, hetgeen neerkomt op 3,5% van de populatie van 15 jaar of ouder. Een recenter probleem is het toenemende cocaïnemisbruik in Europa. Ondanks deze groei wordt er echter nog steeds minder cocaïne misbruikt in Europa dan in de V.S. (**Tabel 2, Figuur 1**). Andere belangrijke drugproblemen in Europa omvatten de illegale productie van amfetaminen en hallucinogene amfetaminen (b.v. ecstasy), die traditioneel worden gebruikt door jonge volwassenen in nachtclubs en op nachtelijke feesten (11).

De Dienst Epidemiologie van het Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid schatte het aantal druggebruikers tussen 15 en 54 jaar in België in het jaar 2000 op 20.200. In deze leeftijdsgroep in de totale populatie zouden 3,6 per 1.000 mensen intraveneus drugs gebruiken. Via de Vlaamse Registratie Middelengebruik krijgt men een beeld van de personen die een beroep doen op de hulpverlening vanwege problemen met illegale drugs. De registratiegegevens van 1999 staan weergegeven in **tabel 3** (10).

De gemiddelde leeftijd van de illegale druggebruiker in de hulpverlening ligt tussen de 24 en 28 jaar. Van de geregistreerde cannabisgebruikers in de hulpverlening zijn drie vierden tussen de 15 en 24 jaar.

Uit recent onderzoek van Patesson & Steinberg (2000) blijkt dat Belgen van 18 tot 55 jaar naast de legale genotmiddelen ook wel eens cannabis gebruiken. 38,2% gebruikte ooit cannabis en 12,4%

Tabel 3: Aantal gebruikers van illegale drugs geregistreerd bij de Vlaamse Registratie Middelengebruik (10).

Illegale drug	Aantal gebruikers	Percentage op totale groep geregistreeerde cliënten (N = 15.436)
Amfetaminen	2.588	16,8%
Cannabis	2.426	15,7%
Heroïne	2.250	14,6%
Cocaine	2.257	14,6%

hiervan doet dit dagelijks. 8% van de bevroegde populatie gebruikte ooit cocaine, 8% gebruikte ooit ecstasy en 7% amfetaminen (12). Uit verschillende onderzoeken komt naar voren dat ongeveer 17% van de Vlaamse leerlingen in het secundair onderwijs illegale drugs gebruikt. Uit de leerlingenbevoeging van de VAD (Vereniging voor Alcohol- en andere Drugproblemen) blijkt dat 10% van de leerlingen tijdens het schooljaar 2000-2001 minder dan éénmaal tot meerdere malen per maand illegale drugs gebruikte, terwijl 5,5% dit minstens wekelijks deed. Het gaat voornamelijk om het gebruik van cannabis. Van het totale aantal bevroegde laatstejaarsstudenten gebruikte 5,1% gedurende het schooljaar 2000-2001 minstens eenmaal per week cannabis en 9,6% deed dit minder vaak. Van alle leerlingen gebruikte 0,4% regelmatig ecstasy of amfetaminen. Bekijkt men enkel de groep gebruikers, dan gebruikte 34,7% van de jongeren die cannabis gebruikten dit product minstens wekelijks. Van diegenen die ecstasy of amfetaminen gebruikten deed een relatief groot deel dat minstens wekelijks (25,3% voor ecstasy en 20,6% voor amfetaminen) (10). Sinds deze publicatie is de wettelijke status van cannabis veranderd. Aangezien het niet noodzakelijk legaal is in alle omstandigheden, blijven we dit in deze tekst een illegale drug noemen.

Schizofrene populatie

In de gepubliceerde literatuur varieert de verhouding van schizofrene patiënten met een co-morbide stoornis omwille van drug- en/of alcoholmisbruik enorm, gaande van 10% tot 70%. Deze waargenomen spreiding is deels het gevolg van de variabiliteit in de diagnose van schizofrene patiënten, persoonsgebonden kenmerken, types van bestudeerde populaties (b.v. opgenomen t.o.v. niet opgenomen,

klinisch t.o.v. niet-klinisch), en de verschillende manieren om drug- en alcoholstoornissen te definiëren (b.v. DSM-IV-diagnose, bewijs van gebruik d.m.v. toxicologisch urineonderzoek, en andere beoordelings-

schalen die uiteenlopende aspecten evalueren, met inbegrip van de ernst van effecten van drug- en alcoholgebruik en kwantitatief gebruik) (13, 14).

Volgens James & Castle (2003) vertonen studies betreffende de prevalentie van middelenmisbruik bij mensen met schizofrenie een aantal tekortkomingen, met name:

- gebrek aan gestandaardiseerde instrumenten voor de diagnose en de bepaling van de graad van middelengebruik;
- slechte selectieprocedures m.b.t. steekproeven;
- bias van Berkson (het effect dat een individuele stoornis door diensten wordt opgemerkt is additief en leidt zo tot hogere co-morbiditeitscijfers vergeleken met niet-klinische steekproeven);
- slecht onderscheid tussen verschillende graden van middelengebruik;
- prevalentiecijfers worden sterk beïnvloed door lokale trends, en de wettelijke en sociale status van bepaalde geneesmiddelen binnen een bepaalde omgeving, waardoor de veralgemening van resultaten onbetrouwbaar is (15).

Ondanks deze problemen is er nu een algemene consensus dat stoornissen in het middelengebruik vaker optreden bij mensen met schizofrenie dan in de algemene populatie. In een recent overzichtsartikel vonden Cantor-Graae et al (2001) 47 studies die de prevalentie van middelenmisbruik/afhankelijkheid registreerden bij mensen met een psychotische aandoening sinds 1990. De gebruikscijfers liepen sterk uiteen, afhankelijk van de gebruikte methoden om het misbruik te bepalen en de bestudeerde populaties, maar de cijfers voor levenslang misbruik van 'een middel' leken te convergeren rond 40-60%. Misbruik van meerdere drugs is ook een kenmerk van deze klinische groep (16). Spencer et al (2002) vonden in een Australische steekproef dat zo'n 50% van de psychotische patiënten regelmatig meer dan één middel gebruikte (17). Welke soort drugs gebruikt worden is enerzijds afhankelijk van de beschikbaarheid ervan en anderzijds blijkt het vooral te gaan om die drugs die de anhedonie verminderen. Mueser et al (1990) geven de volgende verdeling aan, die in diverse studies quasi identiek teruggevonden wordt: cannabis (12,5-35,8%), stimulantia (11,3-31%), hallucinogenen (5,7-15,2%), sedativa (3,5-11,3%) en opioïden (2-9%) (13). Europese cijfers worden gegeven in **tabel 4**. Cannabis lijkt net als bij de Europese algemene populatie het meest gebruikte verslavende middel te zijn bij de Europese schizofrene populatie.

Tabel 4: Europese studies betreffende prevalentiecijfers van middelenmisbruik/afhankelijkheid bij schizofrene patiënten sinds 1990 (16).

Land	Referentie	Middel	Patiënten met misbruik of afhankelijkheid (%)
Spanje	Peralta & Cuesta (1992)	cannabis	24,2%
Duitsland	Soyka et al (1993)	alles (opgenomen patiënten)	21,8%
		alles ('chronische' residentiele patiënten)	42,9%
Duitsland	Hambrecht & Häfner (1996)	cannabis	13,0%
Duitsland	Krausz et al (1996)	alles	7,5%
Duitsland	Röder-Wanner & Priebe (1998)	cannabis	18,9%
VK	McPhillips et al (1997)	cannabis meest voorkomend	63,0%
VK	Cantwell et al (1999)	cannabis meest voorkomend	23,5%
Ierland	Kamali et al (2000)	alles (alcohol en cannabis meest voorkomend)	39,2%
		cannabis	16,7%
Zweden	Cantor-Graae et al (2001)	cannabis meest voorkomend	48,3%

Recente studies wijzen uit dat meer dan 40% van de psychotische patiënten lijdt aan co-morbied middelenmisbruik. De meeste rapporten verwijzen naar cannabis als het vaakst gebruikte middel.

Zelfs onder de groep van geesteszieken, vertonen patiënten met schizofrenie zorgwekkend veel stoornissen in het middelengebruik. Resultaten van de ECA-studie (*Epidemiologic Catchment Area*) tonen aan dat schizofrenie, wat co-morbiditeit door middelenmisbruik betreft, op de tweede plaats komt na antisociale persoonlijkheidsstoornis. Uit gegevens van de ECA-studie bleek ook dat patiënten met schizofrenie 6 keer meer kans lopen op middelengebonden aandoeningen (andere dan alcohol) dan personen zonder een mentale stoornis (18). De resultaten van de ECA-studie m.b.t. de prevalentie van middelengebruik bij schizofrenie komen erg overeen met deze van andere studies. De cijfers i.v.m. stoornissen in het gebruik van andere (dan alcohol) middelen variëren, waarbij cocaïne en cannabis na alcohol komen. Het gebruik van middelen, zoals stimulantia, hallucinogenen, opioïden, sedativa-hypnotica, en andere komt minder voor (14). In onafhankelijke populaties van schizofrene patiënten, varieert de lifetime prevalentie van cocainemisbruik of -afhankelijkheid van 15% tot 50%; amfetaminemisbruik van 2 tot 25%, en cannabismisbruik van 12 tot 42% (13, 19-21).

Ook in België is de combinatie van psychose en middelengebruik een groeiend probleem. Een studie, meer dan 10 jaar geleden uitgevoerd in het Universitair Centrum te Kortenberg bij patiënten die voor een eerste psychotische episode werden opgenomen, toonde een zelfgerapporteerd regelmatig gebruik van illegale drugs aan bij 21% van de patiënten. Het reële gebruik en/of misbruik is waarschijnlijk nog hoger (22). De PECC-data* voor Vlaanderen en Wallonië samen geven, m.b.t. het gebruik van soft en hard drugs door schizofrene patiënten, een percentage van respectievelijk 12,3% en 4,9% aan (persoonlijke communicatie, De Hert M.). In **tabel 5** worden de percentages van co-morbiditeit weergegeven voor zowel de acute psychosenafdeling als de volledige populatie van

* PECC (*Psychosis Evaluation tool for Common use by Caregivers*) is een recent ontwikkeld instrument voor de evaluatie en opvolging, zowel ambulante als residentiële, van psychotische patiënten. Het instrument laat toe verschillende domeinen – die relevant zijn zowel voor de patiënt als voor het plannen en evalueren van interventies – nauwkeurig en longitudinaal te beoordelen (23).

Tabel 5: Co-morbiditeitgegevens voor de acute psychosenafdeling en de volledige kliniekpopulatie St-Camillus in St-Denijs-Westrem.

Jaar	Acute psychosenafdeling	Volledige kliniekpopulatie
1998	23,3%	Geen data
1999	21,7%	Geen data
2000	25,1%	7,5%
2001	32,1%	10,6%
2002	29,7%	10,1%

de kliniek St-Camillus in St-Denijs-Westrem. Hoewel dus de co-morbiditeitscijfers en de precieze aard van de co-morbiditeit enigszins kan variëren in de verschillende bestudeerde patiëntengroepen, blijken middelenstoornissen bij schizofrene personen beduidend meer voor te komen dan verwacht en vereisen zij speciale aandacht bij de opzet van hun behandeling (14).

Het voorgestelde multidirectionele model (**Figuur 2**) werd door de groep geëxtrapoleerd uit eerdere modellen. Het geeft de dynamiek weer van de vicieuze cirkel die we vaak tegenkomen bij de combinatie van een geestesstoornis (b.v. schizofrenie) met een verslavingsproblematiek. De verschillende instapmogelijkheden in dit proces worden voorgesteld door de pijlen met vraagtekens. Bij onze contacten met patiënten is het vaak onbegonnen werk om klinisch proberen te bepalen langs welke weg een persoon in het proces is gestapt, en of de

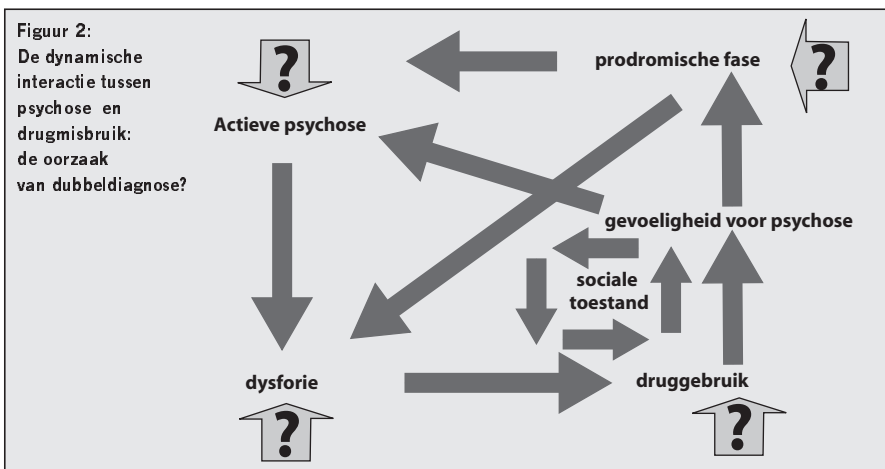
verslavingsproblematiek de oorzaak of het gevolg is van de geestesstoornis.

Variaties in incidentie en prevalentie in verband met persoon, tijd, en plaats

Algemene populatie

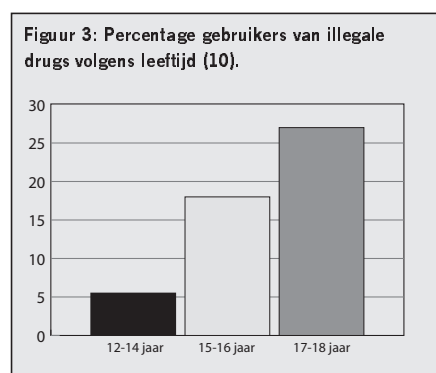
Twee van de meest consistente bevindingen uit epidemiologische studies omtrent drugafhankelijkheid in populatiesubgroepen zijn dat er vooral een overmatig gebruik bij mannen en een overmatig gebruik in de leeftijdsgroep van 15 tot 44 jaar kan worden vastgesteld. Een recente en interessante ontdekking omtrent de verschillen in druggebruik tussen mannen en vrouwen in de VS, is dat mannen oververtegenwoordigd zijn in de vroegste stadia van drugbetrokkenheid; mannen worden meer dan vrouwen blootgesteld aan de gelegenheid om illegale drugs uit te proberen. Als ze echter eenmaal de gelegenheid krijgen, zijn mannen en vrouwen even geneigd de drugs uit te proberen. Eenmaal het druggebruik is begonnen, lopen vrouwen zo goed als hetzelfde risico als mannen om afhankelijk te worden (12,6% t.o.v. 16,4%). Alcohol en cannabis zijn echter twee vermeldenswaardige uitzonderingen.

Als het aantal gevallen in de VS t.a.v. een tijdslijn wordt uitgezet, dan zien we in de voorbije 35 jaar een duidelijke stijging in de prevalentie van illegaal druggebruik, vooral tussen 1965 en 1980. Het risico van drugafhankelijkheid is duidelijk hoger bij personen die geboren werden sinds WO II in vergelijking met eerdere geboortecohorten.



Wat al deze epidemiologische waarnemingen gemeen hebben is dat ze beschrijvend zijn, doch geen verklaring bieden voor de vastgestelde variatie (9).

Het gebruik van illegale drugs in België verschilt ook sterk volgens leeftijd (**Figuur 3**) en geslacht. Het percentage jongeren dat cannabis gebruikte, steeg sterk met de leeftijd (van 0,8% op 12 jaar tot 28,7% op 18 jaar). Voor de andere middelen was er eveneens een stijging met de leeftijd te zien, maar deze was veel kleiner. Meer jongens dan meisjes gebruikten illegale drugs (19,4% tegenover 11,7%) (10).



Schizofrene populatie

Het meest consistente gegeven m.b.t. demografische kenmerken is dat het prevalentieprofiel bij schizofrene patiënten de verschillen in leeftijd en geslacht van de algemene populatie volgt: jongeren en mannen lopen meer kans om verslaafd te zijn aan drugs en/of alcohol dan ouderen en vrouwen (14, 16, 24). Uitgaande van dezelfde PECC-data (zie hierboven) werd er enkel m.b.t. het gebruik van soft drugs door schizofrene patiënten een significant verschil gevonden tussen mannen (10,31%) en vrouwen (2,06%) ($p < 0,001$). Er moet hier echter worden opgemerkt dat er steeds meer aanwijzingen zijn dat problemen van middelengebruik bij vrouwen onvoldoende worden herkend (14). Er is ook een steeds grotere bewustwording van co-morbied middelengebruik in geriatrische populaties (25). Niettemin lijkt middelenmisbruik bij schizofrene personen, net als in de algemene populatie, af te nemen met de leeftijd. Een lagere scholingsgraad lijkt ook geassocieerd te zijn met een hoger risico op verslaving (14). Ook hier overtreffen de cijfers uit de

VS ver die van Duitse, Franse, Britse, of Canadese (Calgary, middelgrote Canadese stad in Alberta) steekproeven, vooral wat cocaïnemisbruik betreft (26-29). Het lijkt daarom dat het risico van een verslavingsproblematiek bij schizofrene patiënten, net als in de algemene populatie, afhangt van omgevingsvoorwaarden zoals de beschikbaarheid en de lokale drugcultuur.

Er bestaan tegenstrijdige gegevens omtrent de functionele capaciteiten van middelengebruikende schizofrene patiënten vergeleken met niet-middelengebruikers (30). Mueser et al (1990) vonden een lagere scholingsgraad bij middelenmisbruikende ernstige geesteszieken vergeleken met ernstig geesteszieke patiënten die geen stoornissen in het middelgebruik vertoonden (13). Arndt et al (1992) daarentegen stelden een betere premorbide aanpassing vast bij de zogenaamde pathologische schizofrene middelengebruikers (31). Schizofrene patiënten die middelen misbruiken zijn impulsiever (32, 33). Vooral het paranoïde type blijkt meer kans op co-morbied middelenmisbruik te vertonen nl. een driemaal hogere kans t.o.v. de niet-paranoïde vormen en zelfs een achtmaal hogere kans t.o.v. het deficitsubtype (34).

risico op drugproblemen, waaronder drugafhankelijkheid, aan het licht gebracht. Meer specifiek werd er voor jong beginnende druggebruikers een hoger risico gevonden binnen een tijdsperiode van 7 jaar. Verschillende waarnemers werden overtuigd door deze kruistabulatie en hebben gesteld dat drugafhankelijkheid voorkomen kan worden door het begin van illegaal druggebruik uit te stellen. De eenvoudige kruistabulaties kunnen evenwel niet de mogelijkheid uitsluiten van een onderliggende gemeenschappelijke voorbestemdheid, die vastligt bij de bevruchting of later in de ontwikkeling ontstaat. Deze zou niet alleen tot uiting komen in de jongere leeftijd waarop het druggebruik begonnen wordt, maar ook in een hoger risico om afhankelijk te worden van drugs. Als voorbestemdheid enigszins invloed heeft op de leeftijd waarop het druggebruik begint en op het risico op drugafhankelijkheid, dan zullen inspanningen om de leeftijd waarop het druggebruik begonnen wordt te verhogen een beperkt effect hebben op het risico op drugafhankelijkheid.

In het werk van Kandel & Davies wordt het natuurlijke proces van drugbetrokkenheid weergegeven als een ontwikkelingsreeks in stadia waarin verschillende

Net als in de algemene populatie lopen jonge en mannelijke schizofrene patiënten meer kans op drugmisbruik.

Kruiscorrelaties

Algemene populatie

Aangezien we door het vinden van oorzaken zouden kunnen komen tot doeltreffendere behandelingen, verdient het onderzoek omtrent dit deeldomein specifieke aandacht; velen beschouwen dit onderzoek als één van de hoogste prioriteiten in de epidemiologie.

Stoornissen zoals drugafhankelijkheid zijn niet zo makkelijk te doorgronden; hetgeen op het eerste zicht een eenvoudige oorzakelijke 'keten' lijkt te zijn, blijkt bij nader toezien een complex multifactorieel 'web'. Zeer eenvoudige kruistabulatie van studiegegevens heeft een verband tussen leeftijd bij het eerste illegale druggebruik en het daaropvolgende

middelen worden uitprobeerde, in het eerste de legaal beschikbare substanties van bier of wijn, vervolgens sterke drank of tabak, dan marihuana als de eerste 'illegale' drug in de reeks, vervolgens andere illegale drugs. De laatste ontwikkeling in Kandels reeks is het gebruik van voorgeschreven psychotrope geneesmiddelen; anderen hebben dit standpunt voor druggebruik op voorschrift bevestigd (9).

Schizofrene populatie

Studies die zich toespitsen op de etiologie en het beloop van schizofrenie hebben het verband geëvalueerd tussen de leeftijd bij het begin van schizofrenie en premorbide kenmerken voor het gebruik van drugs. Eén consistent terugkomend resultaat is dat personen bij wie schizofrenie op jongere leeftijd is

begonnen en met betere premorbide kenmerken meer kans lopen om problemen te krijgen met drugs en/of alcohol (35, 36). De koppeling van deze verschijnselen kan paradoxaal lijken; begin op jongere leeftijd wordt typisch geassocieerd met slechter premorbide functioneren bij schizofrenie. De auteurs hebben deze twee waarnemingen met elkaar verenigd door voor te stellen dat middelengebruik – vooral met psychotogene eigenschappen – de uiting van schizofrene symptomen wat eerder kan doen ontstaan dan zulke symptomen tot uiting zouden zijn gekomen in afwezigheid van druggebruik. Het hogere niveau van premorbide sociaal-seksuele aanpassing bij personen die middelen en alcohol misbruiken wordt verklaard door de idee dat de wens en de wil om middelen en alcohol te gebruiken en aan te schaffen een functioneringsniveau vereisen dat ontbreekt bij de meeste personen met schizofrene stoornissen (14).

Dixon et al (1991) meldden dat een groep gemengde middelenmisbruikers (waaronder ook cocaïnemisbruikers) lagere niveaus van negatieve symptomen vertoonden dan de groep niet-gebruikers (35). Lysaker et al (1994) vonden ook beduidende verschillen op de negatieve syndroomschalen, waarbij cocaïnemisbrukende personen minder ernstige negatieve symptomen vertoonden dan personen zonder voorgeschiedenis van middelenmisbruik (37). In een studie van Salyers & Mueser (2001) werden 404 patiënten met schizofrenie, schizo-affectieve, of schizofreniforme stoornissen en een voorgeschiedenis van recente ziekenhuisopname (b.v. voorafgaande 3 maanden) onderzocht. Middelengebruikers hadden over het algemeen minder negatieve symptomen, meer sociale contacten, en functioneerden sociaal-recreatief beter. Nochtans werd geëvalueerd dat deze mensen, en vooral druggebruikers, ook meer interpersoonlijke en familiale problemen hadden, jonger waren bij de eerste psychiatrische ziekenhuisopname, en dat de waarschijnlijkheid hoger was dat ze recent opgenomen waren geweest. Hoewel dus matige middelengebruikers mogelijk beter sociaal functioneren op sommige gebieden, hebben ze waarschijnlijk ook meer ernstige problemen in interpersoonlijke relaties, vooral met familieleden (38).

Er zijn verschillende manieren om de associatie te verklaren tussen misbruik van middelen en lagere niveaus van negatieve symptomen. Ten eerste zou het kunnen dat patiënten die in sterkere mate negatieve symptomen vertonen minder geneigd zijn om illegale drugs te zoeken en te gebruiken vanwege een gebrek aan de sociale vaardigheden die nodig zijn om eraan te geraken of een gebrek aan belangstelling voor de stimulerende effecten. Een tweede mogelijkheid is dat, omdat personen in de misbruikersgroep erin geslaagd zijn hun negatieve symptomen te verminderen door illegaal druggebruik, cocaïnemisbruik een zelfmedicatie is geworden voor hun negatieve symptomen. Een derde hypothese is dat zowel middelenmisbruik als lagere niveaus van negatieve symptomen kenmerken zijn van een bepaald subtype van schizofrenie dat nog gedefinieerd moet worden (37). Hierbij moet echter worden opgemerkt dat cocaïne, als meest gebruikte drug in de VS, specifiek lijkt te zijn voor het sociaal-cultureel milieu van de V.S. (**Tabel 2, Figuur 1**). Sommige auteurs van deze tekst hebben de indruk dat cocaïnemisbruik bij Belgische psychiatrische patiënten grotendeels beperkt blijft tot manie.

Jongere leeftijd bij het begin van drugmisbruik en betere premorbide kenmerken bleken gecorreleerd met hoger middelenmisbruik in de schizofrene populatie.

Fysiopathologie van drugmisbruik & schizofrenie

Risicofactoren

Genetische factoren

Het dopaminerge systeem en kandidaatgenen

Polymorfisme van Bal 1 voor D3, fenotypische opsplitsing en het BDNF-gen (*Brain Derived Neurotrophic Factor*)

Een overmatige homozygotie voor dit polymorfisme van de D3-receptor zou vaker geassocieerd zijn met middelenmisbruik dan met schizofrenie zelf en de

respons op de behandeling (39). Volgens deze auteur lijkt het polymorfisme van Bal 1 voor D3 en BDNF betrokken te zijn bij deze complexe interactie.

Het cannabinoïde systeem en schizofrenie

De resultaten van de studie van Leroy et al (2001) suggereren dat genetische varianten van de CB1 (cannabinoïde)-receptor gekoppeld zijn aan verschillende risico's van middelenmisbruik bij schizofrenie. CB1-transmissie is nauw verbonden met dopaminerge transmissie. CB1 is vooral geconcentreerd in dopamine-gemoduleerde gebieden van het zenuwstelsel. Een functionele verandering van de CB1-receptor kan dus indirecte gevolgen hebben op de dopaminereleerde adaptieve regulatie en dit kan op zijn beurt de voorbestemdheid tot middelenmisbruik beïnvloeden. Deze auteurs stelden een significant verschil vast in de frequentie van het gg-genotype bij middelenmisbrukende patiënten vergeleken met niet-misbrukende schizofrene patiënten, maar geen verschillen in allelen of genotypespreiding tussen de groep schizofrene patiënten in zijn geheel genomen en een controlegroep die gelijkgesteld was m.b.t. ras, leeftijd, en geslacht (40).

Psychiatrische co-morbiditeiten

Deze factoren zijn complex en hoewel de correlaties sterk zijn, is de etiologie onduidelijk. Personen die terechtkomen in de zone van psychologische risicofactoren zijn diegenen die volgens DSM-IV in aanmerking komen voor een as-I-diagnose – zoals stemmings- en angststoornissen en, in mindere mate schizofrenie. Dit omvat ook personen die in aanmerking komen voor een as-II-diagnose, zoals bijvoorbeeld anti-sociale persoonlijkheidsstoornis en borderline persoonlijkheidsstoornis bij volwassenen, alsook gedragsstoornissen bij adolescenten. In sommige gevallen trad de psychopathologie op vóór het middelenmisbruik en was deze een bijkomende risicofactor in de ontwikkeling van de

stoornis in middelengebruik. In andere gevallen waren de psychiatrische symptomen het gevolg van het middelengebruik (1).

die binnen meer dan één verzameling vallen, lopen een nog hoger risico, en degenen die in alle drie cirkels ondergebracht kunnen worden,

Verskillende theoretische modellen proberen de fysiopathologische co-morbiditeit van drugmisbruik en schizofrenie te verklaren

Modellen zonder neurotransmissie

Het verwerven van een beter inzicht in de motivatie voor middelengebruik is een belangrijke eerste stap in de ontwikkeling van doeltreffendere behandelingen voor mensen met psychotische stoornissen.

Waarschijnlijk dragen meerdere factoren bij tot de hoge cijfers voor middelengebruik bij mensen met psychotische stoornissen en zijn vele van deze factoren dezelfde als degenen die het middelengebruik mediëren bij patiënten zonder zulke stoornissen.

Redenen voor middelengebruik door mensen met schizofrenie worden o.a. vermeld door James & Castle (2003):

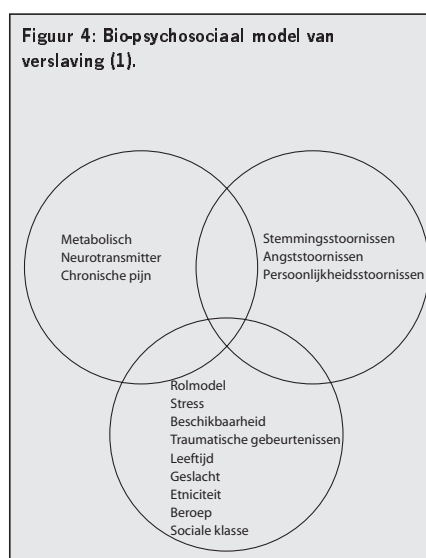
- zelfmedicatie: de verlichting van zorgwekkende symptomen en/of bijwerkingen van medicatie;
- versterking: 'om zich goed te voelen';
- sociale motieven: 'anderen doen het ook';
- omgang met onaangename gevoelens: 'om zorgen te vergeten';
- aanvaarding: 'om erbij te horen';
- veranderende morele houding ten aanzien van druggebruik;
- grotere beschikbaarheid;
- ambulante psychiatrische verzorging (in tegenstelling tot residentiële ziekenhuisverzorging) (15).

Bio-psychosociaal model

In **figuur 4** tonen we een bio-psychosociaal model, waarin de risicofactoren uitgezet werden in drie cirkels. Onder de middelengebruikende personen lopen degenen die in één van de drie verzamelingen vallen theoretisch gezien een hoger risico een stoornis in het middelengebruik te ontwikkelen dan iemand die in geen enkele verzameling kan ondergebracht worden. Personen

lopen het hoogste risico een stoornis te ontwikkelen als ze psychoactieve middelen gebruiken. Dit model lijkt ook toepasselijk voor de schizofrene populatie (1).

Figuur 4: Bio-psychosociaal model van verslaving (1).



Zelfmedicatiemodel

Het begrip zelfmedicatie gold vele jaren als de dominante theorie om de hogere cijfers voor middelengebruik te verklaren bij mensen met psychotische stoornissen.

Volgens de zelfmedicatiehypothese zoeken schizofrenen specifieke middelen om welbepaalde symptomen van schizofrenie en/of bijwerkingen van medicatie tegen te gaan (14). Deze hypothese steunt op 2 basispremissen. Ten eerste dat middelengebruik wordt onderhouden door de behoefte om psychologische deficits of emotionele belasting te verlichten of bij te sturen. De tweede veronderstelling is dat middelengebruik niet willekeurig is. Het wordt bepaald door een voorkeur voor middelen die door hun specifieke farmacologische werking de beste remedie vormen voor bepaalde defecten die te maken hebben met het functioneren van het ego. Dergelijke voordelen van bekrachtiging

kunnen schizofrenielijders inderdaad aanzetten om middelen te gebruiken (b.v. roken van tabak). Schizofrenielijders vertonen echter ook overmatig cannabis- en cocaïnegebruik. Van deze stoffen is bekend dat ze symptomen van delusie en hallucinatie verergeren - ongewenste effecten die veroorzaakt kunnen worden door de dopaminerge eigenschappen van de drugs op het mesolimbische systeem. Natuurlijk treedt dopamineactivatie ook op in de mesocorticale uitlopers en in de prefrontale cortex zelf. Dit bijzondere werkingsmechanisme zou negatieve symptomen mogelijk kunnen verlichten en kan dus een remedie zijn voor wat sommige auteurs hebben beschreven als "the reward-deficiency syndrome" (het beloningsdeficiëntiesyndroom), een afwijking die verondersteld wordt personen met schizofrenie te treffen. Er kon daarom worden gepostuleerd dat de resulterende verminderde anhedonie, betere sociale interactie, en andere gelijkaardige stimulerende effecten een beloning vormen die krachtig genoeg is om de aversieve positieve symptomen, veroorzaakt door deze drugs, tegen te gaan. Zo is het ook mogelijk dat de activatie van de dopaminerge functie de negatieve stemming gecorreleerd met neurolepticagerelateerd parkinsonisme kan verminderen - een eigenschap die het gebruik van deze middelen bij schizofrene patiënten onder behandeling nog eens zou moeten versterken (41). Volgens het onderzoek door Spencer et al (2002) vermeldden vele respondenten m.b.t. het middelengebruik dezelfde motieven als deze gegeven in de algemene populatie, hoewel er aanwijzingen waren om de idee van zelfmedicatie te ondersteunen (17). In het onderzoek uitgevoerd door Addington & Duchak (1997) echter werd deze connectie helemaal niet gevonden (42).

Model van primaire verslaving

Recent werd echter de algemeen aanvaarde hypothese van zelfmedicatie aan de kaak gesteld door voorstanders van de "primaire verslavingstheorie" (41). De hypothese van primaire verslaving oppert dat de neiging tot drugverslaving zelf een primair symptoom is bij schizofrenie, dat het directe resultaat is van neuropathologische processen die positieve bekrachtiging bevorderen. Hierdoor versterken de motivationele en gedragsreacties op verslavende middelen. Een inherent kenmerk van deze hypothese

is dat zowel het schizofreniesyndroom als de gevoeligheid voor verslaving primaire ziektesymptomen zijn, die elk rechtstreeks veroorzaakt worden door gemeenschappelijke neuropathologische substraten. Zowel de symptomen van schizofrenie als het verslavingsgedrag zijn onafhankelijke uitingen van dezelfde aandoening. De zelfmedicatiehypothese daarentegen stelt dat de gevoeligheid voor verslaving een reactie is op het schizofreniesyndroom of de bijwerkingen van de medicatie, en maakt er bijgevolg een secundair symptoom van. Een overzicht door Chambers en anderen beschrijft een groot aantal neurowetenschappelijke waarnemingen die de theorie van primaire verslaving ondersteunen. Deze auteurs besluiten dat er bij schizofrenielijders een aantal primaire afwijkingen in de vorming van de hippocampus en in de frontale cortex bestaan - afwijkingen die de positieve bekrachtigende effecten van beloning door drugs bevorderen en het vermogen van een persoon om drugszoekend gedrag af te remmen verminderen. Verondersteld wordt dat deze bestaande neuropathologie kan leiden tot hersenreacties die de snelle ontwikkeling van compulsieve patronen van druggebruik bevorderen, en zo de weg naar verslaving verkorten (41, 43). Dit zou kunnen verklaren waarom verschillende leden van deze groep vinden dat de keuze van middelenmisbruik hoofdzakelijk bepaald wordt door socioculturele beschikbaarheid.

Trigger-model

Een andere verklaring voor het frequenter samen optreden van verslaving en schizofrenie is de mogelijkheid dat drugs de klinische expressie van de psychotische aandoening ontketenen. Dit standpunt wordt ondersteund door epidemiologische en klinische bevindingen die aantonen dat druggebruik bij jongeren gekoppeld is aan een hoger risico om in de daaropvolgende jaren een psychose te ontwikkelen; dat tweederden van de personen met eerste episode van schizofrenie en een co-morbide verslavingsproblematiek drugs gebruikten in de premorbide of prodromale fasen, dus in de fasen vóór het optreden van de eerste positieve symptomen; en dat druggebruik door schizofreniepatiënten in remissie geassocieerd is met een hoger risico op vroegtijdig herval. Er dient echter opgemerkt te worden dat de incidentiecijfers voor schizofrenie de voorbije 30 jaar niet gestegen zijn, terwijl

de prevalentie van drugmisbruik wereldwijd exponentieel is toegenomen. Daarom lijkt het onwaarschijnlijk dat drugmisbruik op zich volstaat om schizofrenie te veroorzaken. Het zou evenwel de klinische uiting van een schizofrene aandoening kunnen nabootsen (41).

Model van de sociale theorie

Andere oorzaken van co-morbiditeit kunnen worden gezocht in sociale omgevingen met een hoog risico waarin vele personen met schizofrenie moeten leven. De variantie in prevalentiecijfers tussen de demografische categorieën suggereert dat dergelijke externe factoren ook een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van de dubbeldiagnose-problematiek. De toegang tot drugs en aansporing vanuit de omgeving waaraan vele schizofreniepatiënten worden blootgesteld, kunnen niet worden genegeerd. Dit is vooral het geval in verstedelijkte gebieden, waar vele schizofreniepatiënten leven in sterk sociaal pathologische omstandigheden, dakloos of slechts tijdelijk gehuisvest zijn; dus m.a.w. in een omgeving waar drughandel sterker aanwezig is (41). Mueser et al (1992) stelden verschuivingen in het druggebruik over een periode van 8 jaar vast bij personen met bipolaire stoornissen, depressie i.e.z., en schizofrenie, die de veranderde patronen van druggebruik in de omgeving weerspiegelden (36).

Neurotransmissiemodel: de mesolimbische dopaminerge baan

Er wordt aangenomen dat de baan van bekrachtiging en beloning in de hersenen de mesolimbische dopaminerge baan is. Sommigen beschouwen dit zelfs als het "genotscentrum" van de hersenen en dopamine als de "genotsneurotransmitter". Er zijn veel natuurlijke reactiewegen om de mesolimbische dopamineneuronen aan te zetten tot het vrijgeven van dopamine, gaande van intellectuele tot sportieve prestaties, van het genieten van een symfonie tot het beleven van een orgasme. Deze worden soms "natuurlijke hoogtepunten" genoemd. De input van de mesolimbische reactiebaan die deze natuurlijke hoogtepunten bewerkstelligt, omvat een ongelooflijke "apotheek" van natuurlijk voorkomende stoffen. Zo heeft men de zelfgeproduceerde

morfine/heroïne van de hersenen (endorfinen), het zelfgeproduceerde marihuana van de hersenen (anandamide), de zelfgeproduceerde nicotine van de hersenen (acetylcholine), en het zelfgeproduceerde cocaïne en de amfetaminen van de hersenen (de dopamine zelf) (44).

De ontelbare psychotrope middelen die misbruikt worden eindigen allemaal in de mesolimbische vrijzetting van dopamine, vaak op een explosievere manier die meer genot bezorgt dan de natuurlijke. Deze drugs passeren de neurotransmitters van de hersenen en stimuleren rechtstreeks de hersenspecifieke receptoren voor deze drugs, waardoor dopamine wordt vrijgezet. Aangezien de hersenen zelf al neurotransmitters gebruiken die lijken op drugs, is het niet meer nodig om de beloning op natuurlijke wijze te behalen. Van een drug kan immers een veel intensere beloning worden verkregen, onmiddellijk en op verzoek, in vergelijking met een natuurlijk hoogtepunt veroorzaakt d.m.v. het eigen systeem van de hersenen. Anderzijds is het zo dat in tegenstelling tot een natuurlijk hoogtepunt, een beloning veroorzaakt door drugs zo'n krachtige dopaminetoevoer voor de postsynaptische limbische dopamine-D2-receptoren met zich meebrengt, dat deze receptoren vreselijk smachten naar meer om de dopamine aan te vullen als de werking eenmaal gedooft is, waardoor de persoon zich zal bezighouden met het zoeken naar meer drugs. Hier begint de vicieuze cirkel.

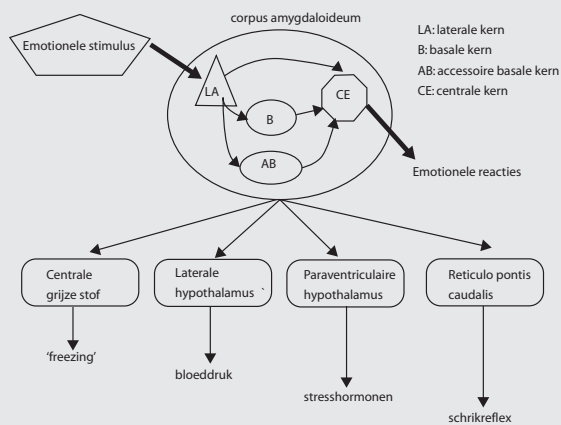
Omdat er een optimaal bereik lijkt te zijn in de bekrachtigende stimulatie van de D2-receptor door het mesolimbische dopaminesysteem, kan het risico om een middelenmisbruiker te worden afhangen van het aantal receptoren dat een persoon heeft. Zo zal de inname van een drug door personen die maar een paar receptoren hiervoor hebben, in het begin niet zoveel effect hebben (maar genoeg om aan te zetten tot hernieuwd gebruik). Naarmate de dosis echter stijgt, zal het middel steeds meer beloning bezorgen. Bij personen met veel receptoren voor een bepaalde drug, zal de inname ervan tegenvallen omdat het effect te sterk is, en zullen ze het niet opnieuw willen proberen. Men kan ook stellen dat het interne beloningssysteem bij personen met te weinig receptoren in het begin niet goed werkt. Dit zou hen kunnen voorbestemmen om de

drugs te blijven proberen als compensatie voor hun eigen natuurlijk verminderde activiteit van beloningscircuits. Studies bij alcoholisten, cocaïne- en amfetaminemisbruikers tonen aan dat een zwakke initiële reactie (net genoeg om opnieuw te beginnen) voor een drug een hoog risico voorspelt voor uiteindelijk misbruik, terwijl een sterke initiële reactie (misselijkheid) voor een drug een laag risico op misbruik voorspelt (44).

Moleculaire mechanismen van drugverslaving

Een heersende hypothese is dat de activering van CREB (*cAMP response element binding protein*) door drugs in de motivatiecentra van de hersenen aan de basis ligt van enkele gemeenschappelijke kerneigenschappen van klinisch waargenomen drugverslaving. Deze centra omvatten de nucleus accumbens, het ventrale tegmentale gebied, het corpus amygdaloideum, de hippocampus, de laterale hypothalamus en de frontale cortex. CREB en Δ FosB, twee transcriptiefactoren, worden in

Figuur 6: Het corpus amygdaloideum.

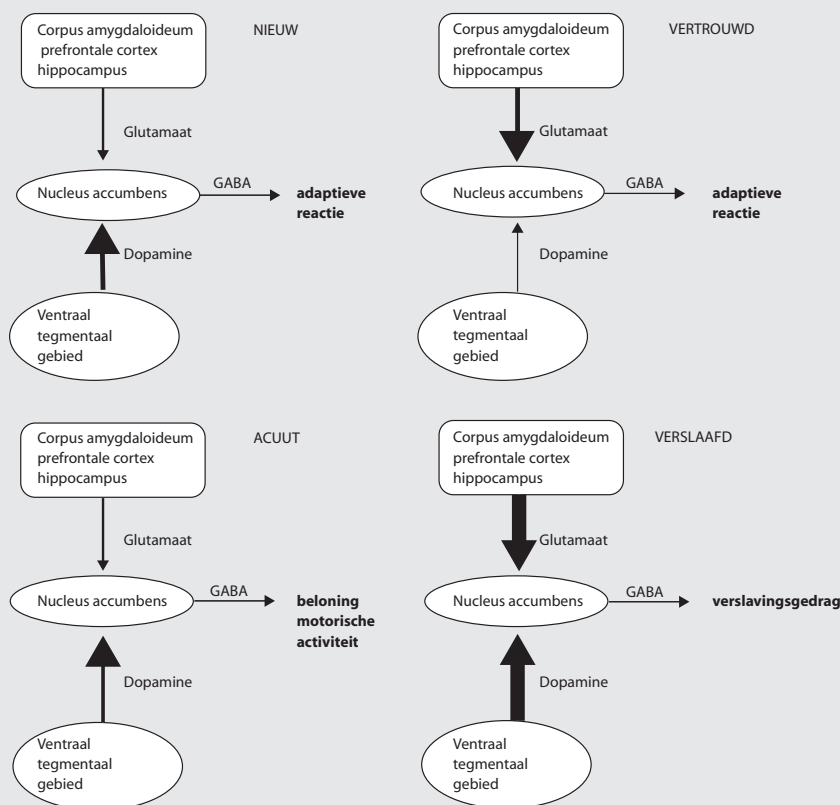


de nucleus accumbens geïnduceerd. Een chronische blootstelling aan drugs activeert CREB in dit gebied, maar deze activatie verdwijnt binnen een paar dagen na het stopzetten van de drug. Δ FosB daarentegen blijft tot 2 maanden in de hersenen, hetgeen betekent dat dit een veel langduriger signaal opwekt dan CREB. En terwijl de activatie van CREB een toestand van verminderde beloning en zwakkere emotionele reactiviteit lijkt te mediëren, bewerkstelligt Δ FosB-accumulatie een toestand van versterkte gevoeligheid voor de drug en een sterkere drang naar belonend gedrag (46).

Het 'extended amygdala' (Figuur 6)

Het 'extended amygdala' wordt aanvaard als een bruikbaar concept in het onderzoek naar drugverslaving. Het is een samengesteld model, in opzet vergelijkbaar met bijvoorbeeld het limbische systeem. Het 'extended amygdala', dat het laterale basale corticale corpus amygdaloideum niet omvat, bestaat uit centrale en mediale delen gedefinieerd door hun relaties met respectievelijk de centrale en mediale nuclei amygdaloidei. Het wordt gekenmerkt door lange en opvallend talrijke associatieve connecties en heeft lange uitlopers naar de autonome en somatomotore centra in de laterale hypothalamus en de hersenstam (centraal gedeelte) en de endocriene-relateerde mediale hypothalamus (mediaal gedeelte). Het 'extended amygdala', net als het ventrale striatum, krijgt voornamelijk signalen van de niet-isocorticale gebieden van de grotere limbische kwab, met inbegrip van het laterale basale corticale corpus amygdaloideum. Het vormt zo een strategisch geplaatste ringstructuur die de activiteiten kan coördineren in gebieden van de multipole limbische kwab voor de ontwikkeling van coherente gedragingen door de welbepaalde outputkanalen. De vraag of het 'extended amygdala' een bepalend concept is, wordt nog door sommige onderzoekers bediscussieert. Niettemin werd het model aanvaard als een bruikbaar concept in sommige studies van drugverslaving en ander specifiek gedrag, gaande van vrees en angst tot seksueel en lustgedrag, en krijgt het gestaag voet aan de grond op andere gebieden die meer rechtstreeks verband houden met psychiatrie (47).

Figuur 5: Veranderingen in de rol van mesencefale versus corticale input in de nucleus accumbens bij herhaaldelijke blootstelling aan natuurlijke motiverende stimuli (45).



Farmacologische gegevens over misbruikte middelen

Tabel 6: Farmacologische gegevens en specifieke symptomen bij misbruik van categorieën van middelen (behalve alcohol, tabak, en cafeïne) zonder co-morbiditeit (44).

<p>Cocaïne</p> <p>Farmacologie: werkt als competitieve blokker van dopamineheropname in de synaptische spleet, hetgeen de concentratie in de spleet verhoogt, met als resultaat activatie van de dopamine type-1- en 2-receptoren. Bovendien verhoogt cocaïne de neurotransmissie van nor-epinephrine en serotonine via inhibitie van de heropname, maar deze monoaminen spelen geen dominante rol in de effecten op het CZS (Jaffe, 1999).</p> <p>Psychiatrisch/gedrag: Euforie, uitgelaten stemming, depressie, irriteerbaarheid, rusteloosheid, angst, paniek-aanval, acute psychose met hallucinaties, paranoia, gewelddadig gedrag.</p> <p>Algemeen: Gewichtsverlies.</p> <p>Hoofd, ogen, NKO: Chronische sinusitis, unilateraal nasaal oedeem, septumperforatie.</p> <p>Ademhaling: (als gerookt) zwart speeksel, hoesten, dyspnoe, overgevoeligheid, pneumonie, spontane pneumothorax.</p> <p>Cardiovasculair: Coronair vasospasme dat kan leiden tot angina of myocardinfarct, aritmie (sinustachycardie, ventrikelfibrillatie).</p>	<p>Van deze precursorproteïnen worden gedeelten afgesplitst om endorfinen of enkefalinen te vormen, die worden opgeslagen in opioïdneuronen. Er wordt verondersteld dat ze vrijkomen tijdens de neurotransmissie om endogene opioïdachtige acties te mediëren. Het precieze aantal en de functie van endogene opioïden, hun receptoren en hun rol bij pijnverlichting en in andere mechanismen van het CZS blijven echter nog grotendeels onbekend.</p> <p>Psychiatrisch/gedrag: Pijn die niet in verhouding is tot de lichamelijke tekenen, drugzoekend gedrag, euforie, dysforie, sufheid, verstoorde aandacht.</p> <p>Algemeen: Hyperthermie, diaforesis.</p> <p>Huid: Hyperpigmentatie over aders, abscessen, injectieletsels, geelzucht.</p> <p>Hoofd, ogen, NKO: Miose.</p> <p>Ademhaling: Ademhalingsdepressie.</p> <p>Cardiovasculair: Hypertensie, tachycardie, endocarditis (vooral rechtszijdige endocarditis).</p> <p>Gastro-intestinaal, abdominaal: Misselijkheid, leverdysfunctie, constipatie.</p>	<p>Kalmeermiddelen/ Hypnotica</p> <p>Psychiatrisch/gedrag: Ongeremd gedrag, labiele stemming, verminderde aandacht, slapeloosheid, angst, vergeetachtigheid, "shopping bag sign", de familie van de patiënt brengt een grote tas met verschillende kalmeermiddelen als de patiënt om zijn medicatie vraagt.</p> <p>Algemeen: Diaforesis.</p> <p>Ademhaling: Ademhalingsdepressie.</p> <p>Cardiovasculair: Hypotensie, tachycardie.</p> <p>Gastro-intestinaal, abdominaal: Misselijkheid.</p>
<p>Marihuana</p> <p>Farmacologie: Cannabisbereidingen worden gerookt om de vrijzetting van de psychoactieve stoffen, cannabinoiden, vooral delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), te bewerkstelligen. Deze gerookte stoffen interageren met de eigen cannabinoidereceptoren van de hersenen om de vrijzetting van dopamine te stimuleren in het mesolimbische beloningssysteem.</p> <p>Psychiatrisch/gedrag: Uitgelaten stemming, euforie, agitatie, verwardheid, storende hallucinaties, paniekreacties, paranoia, verminderde concentratie, amotivatie-syndroom.</p> <p>Hoofd, ogen, NKO: Conjunctivitis, droge slijmvliezen, verwijde pupillen.</p> <p>Ademhaling: Droge hoest, longkanker, chronisch obstructief longlijden, exacerbaties van astma, verstopte neus, keelpijn.</p> <p>Cardiovasculair: Tachycardie, verhoogde systolische bloeddruk bij liggen, verlaagde systolische bloeddruk bij staan.</p>	<p>Hallucinogenen LSD, PCP</p> <p>Farmacologie: Hallucinogenen interageren op nogal complexe wijze met neurotransmittersystemen, maar één van de meest opvallende is de werking als agonisten van de 5HT_{2A}-receptoren. Hallucinogenen hebben stellig nog meer effecten op andere 5HT-receptoren (vooral 5HT_{1A} somatodendritische autoreceptoren) en ook op andere neurotransmittersystemen, vooral norepinephrine en dopamine, maar het relatieve belang van deze andere mechanismen is minder goed bekend. MDMA lijkt ook op een krachtige manier serotonine vrij te zetten en dit en uiteenlopende structureel verwante drugs kunnen serotoninerge axonuitlopers zelfs vernietigen. De werking die echter een verklaring lijkt te geven voor een gemeenschappelijk mechanisme voor de meeste hallucinogenen is de stimulatie van 5HT_{2A}-receptoren. Hallucinogenen kunnen een ongelooflijke tolerantie produceren, soms na een eenmalige dosis. De hypothese is dat desensitisatie van 5HT_{2A}-receptoren aan de basis ligt van deze snelle klinische en farmacologische tolerantie. PCP is een open-kanaal antagonist van de N-methyl-d-aspartaat (NMDA) glutamaatreceptoren. Het blokkeert specifiek deze receptor en vermindert de influx van calcium in de cel.</p> <p>Psychiatrisch/gedrag: LSD: Euforie, psychotische reacties, flashbacks. PCP: delirium, psychose, schizofrenie, depressie.</p> <p>Hoofd, ogen, NKO: PCP: Toegenomen speekselvorming, dysarthrie, nystagmus.</p> <p>Ademhaling: PCP: Ademhalingsdepressie.</p> <p>Cardiovasculair: PCP: Cardiogene shock.</p>	<p>Amfetaminen</p> <p>Farmacologie: Amfetaminen (hoofdzakelijk d-amfetaminen) en verwante derivaten zoals metamfetamine zetten ook dopamine vrij, met een mechanisme dat te vergelijken is met dat beschreven voor cocaïne. Amfetaminen en verwante derivaten hebben ook een zwakkere vrijzettende werking bij noradrenerge synapsen, en sommige amfetaminederivaten zetten ook serotonine vrij. Recent werd er een nieuw neurotransmittersysteem ontdekt, de cocaïne- en amfetaminegereguleerde transcriptiepeptiden (CART) genaamd, dat betrokken kan zijn bij de regulatie van neuronale systemen bij drugmisbruik.</p> <p>Psychiatrisch/gedrag: Euforie, versterkte zelfwaardering, hoogdravendheid, wantrouwigheid, overdreven waakzaamheid, angst, paranoia, delirium, hallucinaties, waanvoorstellingen.</p> <p>Algemeen: Hyperthermie, diaforesis.</p> <p>Hoofd, ogen, NKO: Traanvorming, oorsuizen, diplopie, halitose, epistaxis.</p> <p>Cardiovasculair: Tachycardie, hypertensie, aritmie.</p> <p>Gastro-intestinaal, abdominaal: Buikpijn, misselijkheid, hepatitis met braken.</p>
<p>Opioiden</p> <p>Farmacologie: Opioidgeneesmiddelen werken in op uiteenlopende receptoren, die we opioïdreceptoren noemen. De hersenen maken hun eigen endogene opioïdachtige stoffen, die soms de "eigen morfineachtige moleculen van de hersenen" worden genoemd. Dit zijn peptiden die afgeleid worden van precursorproteïnen die we pro-opiomelanocortine (POMC), pro-enkefaline, en prodynorfine noemen.</p>	<p>Inhalantia</p> <p>Psychiatrisch/gedrag: Acut organisch hersensyndroom, acute psychotische reactie, euforie, ongeremd gedrag.</p> <p>Algemeen: Kleding gedrenkt met chemische stoffen.</p> <p>Huid: Dermatitis, chemische en hittebrandwonden.</p> <p>Hoofd, ogen, NKO: Gezichtsoedeem (<i>moon face</i>), alopecia volgens mannelijk patroon, diepere stem.</p> <p>Ademhaling: Laryngospasme die de luchtwegen immobiliseert, pneumonitis.</p> <p>Cardiovasculair: Aritmie.</p> <p>Gastro-intestinaal, abdominaal: Leverdysfunctie geelzucht.</p>	<p>Anabole steroïden</p> <p>Psychiatrisch/gedrag: Toegenomen agressie</p> <p>Huid: Perifeer oedeem, acne, gynaecomastie</p>

Voor zover de auteurs weten, bestaat een dergelijke tabel nog niet voor misbruikende schizofrene mensen. Aangezien cocaïne een schizofrene psychose kan induceren, dient de invloed ervan op het dopaminerge neuronale systeem vermeld te worden.

Herhaaldelijke intoxicatie met cocaïne kan complexe aanpassingen bewerkstelligen in het dopaminerge neuronale systeem. Dit leidt zowel tot tolerantie als tot het tegengestelde verschijnsel, dat sensitisatie of inverse tolerantie wordt genoemd. Bij herhaaldelijke gebruikers zorgt cocaïne dus voor de vrijzetting van steeds meer dopamine. In zulke gevallen kunnen cocaïne-doses die eerder alleen euforie induceerden een acute paranoïde psychose veroorzaken, die acuut vrijwel niet te onderscheiden is van paranoïde schizofrenie. Dit is niet zo verbazingwekkend, omdat de voornaamste hypothese voor de etiologie van de positieve symptomen van psychose verwijst naar een versterkte dopamineactiviteit in deze zelfde mesolimbische dopaminebaan. Wanneer de bekrachtigende eigenschappen van cocaïne, gemedieerd door lichte tot matige stimulatie van D2-receptoren in deze reactiebaan, "te veel van het goede" worden (b.v. de compulsieve drang naar euforie en genot door genotsvolle stimulatie van deze receptoren), resulteert dit uiteindelijk in sensitisatie van deze receptoren en inductie van overactiviteit van deze reactiebaan. Hierdoor wordt de pathofysiologie gereproduceerd die aan de basis ligt van de positieve symptomen van schizofrenie. Deze complicatie t.g.v. cocaïnemisbruik vereist een chronisch gebruik om het mesolimbische dopaminesysteem te kunnen sensitiseren, dat uiteindelijk geleidelijk steeds meer dopamine vrijzet, tot het repetitieve cocaïnemisbruik ontaardt in een duidelijke psychose. Interessant is dat de behandeling met dopaminereceptorblokkerende nieuwe antipsychotica of klassieke neuroleptica ook de symptomen van cocaïne-intoxicatie kan verlichten, zoals te verwachten is uit de analogie met schizofrenie (44).

Obstakels voor detectie van misbruikte middelen in het algemeen

Obstakels bij de arts

Mogelijk obstakels bij de arts zijn:

- gebrek aan vereiste kennis en technische vaardigheden om de diagnose te stellen en een behandeling op te zetten,
- negatieve emoties t.a.v. de middelenmisbrukende patiënt in de vorm van waardeoordelen, woede en verontwaardiging, angst, apathie en onverschilligheid, en ontwijking (1).

Obstakels bij de patiënt

Obstakels die verband houden met de patiënt zijn de tactieken om het middelenmisbruik te verbergen, ontkennen, verhullen, of minimaliseren. Patiënten met een middelenstoornis proberen hun middelengebruik, als onderdeel van het drugzoekende gedrag, ook te verbergen of zelfs te rechtvaardigen wanneer ze proberen om psychoactieve farmaca te verkrijgen van gezondheidszorgverleners, en van iemand die zich in de hoedanigheid bevindt om het gezochte gecontroleerde middel te verschaffen. Vaak is het een hele opgave om een onderscheid te

met het zoeken naar drugs kunnen ook deel uitmaken van een co-morbide persoonlijkheidsstoornis (1).

Geslachtsgebonden obstakels

In onze cultuur wordt middelenmisbruik door vrouwen traditioneel minder aanvaard, wat kan bijdragen tot sterkere schuld- en schaamtegevoelens, eenzaamheid, of heimelijk drank- en druggebruik. Dit kan met zich meebrengen dat de aandoening later gedetecteerd en behandeld wordt, terwijl ondertussen mogelijk al ernstigere complicaties zijn opgetreden.

Unieke en vaak subtiele diagnostische problemen rijzen bij obstetrische patiënten. Stoornissen door middelengebruik kunnen onopgemerkt blijven bij zwangere vrouwen (1).

Leeftijdsgebonden obstakels

Twee problemen blijven middelenmisbruik bij adolescenten in de gezondheidszorg kenmerken:

- de omvang van het probleem bij adolescenten wordt onderschat of niet herkend;
- de relatieve afwezigheid van behandelingsprogramma's voor verslaafde adolescenten.

Drugmisbruik bij adolescenten en bejaarde patiënten wordt vaak over het hoofd gezien.

maken tussen echte medische problemen en valse klachten wanneer men aan middelen tracht te geraken. Soms heeft de patiënt een echt medisch probleem t.g.v. het gebruik van middelen, zoals amnesie, psychose, depressie, angst, slapeloosheid of seksuele dysfunctie. De arts moet goed geschoold zijn om de meest gebruikelijke pogingen om detectie te omzeilen te kunnen herkennen, en constructief in te grijpen met het oog op genezing, eerder dan te handelen uit woede of vanuit negatieve stereotypen. De oplichterij en manipulaties die sommige patiënten gebruiken als ze actief bezig zijn

Stoornissen in het middelengebruik bij bejaarden vertonen even grote verschillen met de algemene volwassen populatie. Bejaarde patiënten die al vroeg stoornissen in het middelengebruik vertonen, worden vaker gekenmerkt door een familiale voorgeschiedenis voor middelenmisbruik, lichamelijk letsel, persoonlijkheidsstoornissen, schizofrenie, lagere socio-economische status en ondervoeding. Diegenen die later stoornissen in het middelengebruik vertonen hebben een meer stabiele economische en psychiatrische voorgeschiedenis met minder familiaal middelenmisbruik.

Sociale & culturele obstakels

De cultuur heeft een sterke invloed op de perceptie van middelengebruik en of er hiervoor al of niet hulp wordt gezocht. Problemen met de ziekteverzekering en werkloosheid staan vaak zowel diagnose als behandeling in de weg. Toegang tot de gezondheidszorg en de mogelijkheid tot screening en detectie van problemen door middelengebruik kunnen beïnvloed worden door geografische aspecten (1).

Middelenmisbruik bij schizofrene patiënten

Diagnostische onzekerheid bij psychotische symptomen en middelengebruik

Zelfs voor de meest ervaren clinici is het vaak moeilijk om vast te stellen of een persoon lijdt aan schizofrenie of een psychotische stoornis door middelengebruik, omdat alleen al het gebruik van deze middelen op zich de psychotische symptomen kunnen induceren of onderhouden (b.v. cocaïne). Bovendien is de therapietrouw soms niet erg groot bij middelengebruikende patiënten. Psychotische recidieven kunnen te wijten zijn aan het niet naleven van de therapie. De specifieke klinische uitingsvorm bij de patiënt hangt af van veel factoren, waaronder het specifieke middel dat wordt gebruikt, de dosis, de gebruiksduur, de persoonlijke tolerantie voor het middel, de tijdsduur sinds de laatste dosis, de verwachtingen van de persoon over het effect van het middel, en de omgeving of het milieu waarin het middel wordt genomen. Het klinische beeld varieert volgens de verschillende stadia van middelengebruik: intoxicatie, ontwenning of chronisch gebruik.

Shaner et al (1993) kwamen in een studie bij 165 patiënten met chronische psychose en cocaïne-misbruik tot de vaststelling dat zelfs na een evaluatieperiode van 6 weken geen definitieve diagnose kon worden gesteld voor 93% van de gevallen, vanwege onvoldoende onthouding (78%), slecht geheugen (24%), en/of inconsistente rapportering door de patiënt (20%). Om de problemen van een slecht geheugen en een inconsistente rapportering aan te pakken, kan er aanvullende informatie worden verkregen vanuit klinische grafieken en heteroanamnese (b.v. familie,

Tabel 7: Symptomen, diagnoses en misbruikte stoffen (50).

	Afhankelijkheid	Verslaving	Intoxicatie	Ontwenning	Intoxicatie delirium	Ontwenning delirium
Amfetaminen	X	X	X	X	I	
Cannabis	X	X	X		I	
Cocaïne	X	X	X	X	I	
Hallucinogenen	X	X	X		I	
Inhalantia	X	X	X		I	
Opioiden	X	X	X	X	I	
Phencyclidine	X	X	X		I	
Kalmeermiddelen, hypnotica, of anxiolytica	X	X	X	X	I	O
Meerdere stoffen	X					
Andere	X	X	X	X	I	O

	Dementie	Amnestische stoornis	Psychotische stoornissen	Stemmingsstoornissen	Anest-stoornissen	Seksuele dysfunctie	Slaapstoornissen
Amfetaminen			I	I/O	I	I	I/O
Cannabis			I		I		
Cocaïne			I	I/O	I/O	I	I/O
Hallucinogenen			I*	I	I		
Inhalantia	P		I	I	I		
Opioiden			I	I		I	I/O
Phencyclidine			I	I	I		
Kalmeermiddelen, hypnotica, of anxiolytica	P	P	I/O	I/O	O	I	I/O
Meerdere stoffen							
Andere	P	P	I/O	I/O	I/O	I	I/O

*Ook hallucinogene persisterende perceptiestoornis (flashbacks).
 Opmerking: X, I, O, I/O, of P geeft aan dat de categorie erkend wordt in DSM-IV.
 I geeft bovendien aan dat het kenmerk "met begin tijdens intoxicatie" voor deze categorie kan worden opgemerkt (behalve voor Intoxicatie delirium).
 O geeft aan dat het kenmerk "met begin tijdens ontwenning" voor de categorie kan worden opgemerkt (behalve voor Ontwenning delirium).
 I/O geeft aan dat zowel "met begin tijdens intoxicatie" als "met begin tijdens ontwenning" kan worden opgemerkt voor de categorie.
 P geeft aan dat het om een persisterende stoornis gaat.

vrienden, ander personeel) (48). Andere nuttige informatie die men op basis van deze bronnen kan verkrijgen omvat de evaluatie van de leeftijd bij het begin van het misbruik ten opzichte van het begin van de psychotische symptomen, van het tijdsverband tussen het middelengebruik en de psychotische symptomen, en van de familiale voorgeschiedenis. In geval van diagnostische onzekerheid kan er gedacht worden aan een stoornis door middelengebruik wanneer de patiënt een lange familiale voorgeschiedenis van middelmisbruik kent, jong is begonnen met het misbruik (vooral cocaïne- of amfetaminemisbruik), de psychotische symptomen zijn opgetreden na middelengebruik (49), of bij dominantie van visuele hallucinaties.

Klinische epidemiologie van de co-morbiditeit

Hoewel er enige variabiliteit is in gebruikte selectieprocedures en evaluatie-instrumenten, blijken de gerapporteerde cijfers m.b.t. co-morbide misbruik van middelen bij schizofrenen consistent hoog te zijn. Net als bij de algemene populatie zijn de vijf meest gebruikte stoffen door personen met schizofrenie cafeïne, nicotine, alcohol, marihuana, en cocaïne. In psychiatrische settings, variëren de huidige misbruikcijfers van 40% tot 80%, waarbij multipel misbruik vaak voorkomt (51-53). Een studie uitgevoerd in het *Connecticut Mental Health Center* vond dat 45% van de ambulante patiënten met schizofrenie of een schizoaffectieve stoornis gelijktijdig een stoornis in het middelengebruik hadden, waaronder 20% voor

De differentiële diagnose van acute schizofrenie en psychose door het gebruik van middelen kan ingewikkeld zijn.

cocaïne en 15% voor marihuana. De meeste (77%) van deze dubbelgediagnosticeerde patiënten waren weinig gemotiveerd om te stoppen met het gebruik van deze middelen. De motivatie varieerde ook naargelang het misbruikte middel (54).

van de farmacologische effecten van de middelen, de interacties (zowel farmacokinetisch en farmacodynamisch) van deze middelen met antipsychotica, en de gedragsmatige gevolgen van de middelenstoornis. Deze combinatie heeft biologische,

De psychotische co-morbiditeit voegt enkele bijzondere kenmerken toe aan het verslavingsbeeld en heeft een beduidende negatieve weerslag op de klinische verzorging (41).

De meest gebruikte middelen door schizofrene patiënten zijn cafeïne, nicotine, alcohol, cannabis en cocaïne.

Middelenmisbruik wordt geassocieerd met mannelijk geslacht, jeugdige leeftijd, alleenstaand of gescheiden leven, laag scholingsniveau en depressie. Dubbel gediagnosticeerde schizofrene patiënten hebben vaker een hoger niveau van sociaal functioneren vóór het begin van de schizofrenie in vergelijking met niet-dubbel gediagnosticeerde schizofrene patiënten. Vergeleken met schizofrenen die geen middelenstoornis hebben, vertonen personen met schizofrenie en een stoornis in het middelengebruik een vroeger begin van zowel alcohol/druggebruik als schizofrenie (55). Stoornissen in het middelengebruik treden vaker op wanneer het gebruik begint vóór het optreden van de schizofrenie (49, 56).

psychologische en sociale gevolgen. Vergeleken met niet dubbel gediagnosticeerde patiënten, vertonen dubbel gediagnosticeerde patiënten een slechtere prognose, met name meer ziekenhuisopnamen, hogere medicatiedoseringen, slechtere therapietrouw, grotere kwetsbaarheid voor sociale dysfunctie en meer zelfmoordpogingen. Middelengebruik verergert altijd de psychiatrische symptomen. Personen met een dubbeldiagnose komen vaker terecht op de spoeddienst; ze hebben ook meer psychosociale problemen, waaronder huisvestingsproblemen en dakloosheid, slechte voeding, financiële en gedragsproblemen (57). Schizofrene drugmisbruikers zijn vaker resistent voor de behandeling en hebben meer medische problemen.

1. Chaotisch, polymorf en opportunistisch middelenmisbruik. Naast de vaakst misbruikte middelen, misbruiken veel personen met schizofrenie ook drugs die vrij onbekend zijn buiten de cliëntèle van psychiatrische diensten (b.v. anticholinergica). Ze nemen ook hun toevlucht tot vrij verkochte bereidingen zoals hoest- en decongestieve siropen die codeïne, andere opioïden of sympathicomimetische stimulantia bevatten. Veel van deze patiënten kunnen zich alleen drugs veroorloven wanneer ze hun maandelijke toelage krijgen of wanneer ze die van anderen krijgen. Dit resulteert in intermitterende gebruiksvlagen, vaak met acute gevolgen die onmiddellijke maatregelen vereisen (d.w.z. bezoek aan de spoeddienst). Het is niet ongebruikelijk dat deze patiënten zonder onderscheid om het even welk middel nemen dat in hun handen valt.
2. Beperkte motivatie. Vanwege het vrij achtergestelde en eenvoudige bestaan dat ze leiden, zien veel van deze patiënten er het nut niet van in om hun gewoonten ingrijpend te veranderen.

Middelenmisbruik bij schizofrenie wordt vaker geassocieerd met jeugdige leeftijd, mannelijk geslacht, depressie, lage scholing en een hoger niveau van premorbid sociaal functioneren.

Vergeleken met niet dubbel gediagnosticeerde psychotische patiënten, hebben dubbel gediagnosticeerde patiënten een slechtere prognose.

Weerslag van middelenmisbruik op het beloop van schizofrenie

Hoewel onderzoek naar de weerslag van druggebruik op het beloop van de aandoening variabele resultaten heeft opgeleverd, wijst een overweldigende hoeveelheid gegevens erop dat misbruik en afhankelijkheid van middelen nadelige effecten hebben op korte en lange termijn (30).

De weerslag van middelenmisbruik op personen met schizofrenie is het gevolg van de combinatie

Ze beschouwen middelenmisbruik niet als een bedreiging van hun levenskwaliteit of als een belemmering in hun streven naar persoonlijke doelstellingen.

3. Beperkte toegang tot behandeling. Patiënten met psychose worden vaak ongeschikt geacht voor opname in behandelingsprogramma's voor verslaving, omdat de meeste daarvan geen psychiatrische hulpmiddelen of kennis bevatten. En als ze dan wel worden aanvaard, worden deze patiënten niet goed gediend door de in tijd beperkte programma's die zwaar steunen op intensieve groepsmaatregelen zonder onderscheid. Zulke traditionele verslavingsdiensten zijn duidelijk niet in staat om de

Gevolgen van drugmisbruik bij schizofrene patiënten

- **Slechtere behandeling en therapietrouw zijn factoren die bijdragen tot een slechtere uitkomst**

In een prospectieve studie stelden Owen et al (1996) vast dat de kans dat personen met stoornissen in het middelengebruik hun medicatie niet geregeld innamen meer dan acht keer hoger lag. Personen die middelen misbruikten en die zowel hun medicatieschema als de ambulante therapie niet naleefden, vertoonden verreweg de meeste symptomen (58). Miner et al (1997) stelden bij personen met schizofrenie en co-morbide stoornissen in het middelengebruik en verwezen waren naar een ambulante setting, drie algemene kenmerken vast die voorspellend waren voor het niet naleven van de therapie. Vrouwen en schizofrenen met een overwegend negatieve symptomatologie vertoonden een hogere kans op therapietrouw. Mannen en personen met gemengde (positieve en negatieve) symptomatologie vertoonden een hogere kans om de therapie niet na te leven (59). In een studie van Hunt et al (2002) werden 99 recent opgenomen patiënten (leeftijd 18-65 jaar) met schizofrenie of verwante stoornissen prospectief gevolgd gedurende 4 jaar. De onderzoekers vonden dat medicatiegetrouwe patiënten die middelen gebruikten een gemiddelde van 10 maanden vertoonden voor heropname, in vergelijking met 37 maanden voor medicatiegetrouwe niet-gebruikers. Bij patiënten die de medicatie niet innamen, bedroeg de overlevingstijd tot heropname 5 maanden voor middelengebruikers en 10 maanden voor niet-gebruikers. Hoewel de niet-getrouwe middelengebruikers 28,3% uitmaakten van de totale steekproef, waren ze verantwoordelijk voor 57% van alle psychiatrische opnamen, met een gemiddelde van 1,5 per jaar. In totaal vertoonden de middelengebruikers gedurende de 4 jaar een gemiddelde van 3,6 opnamen vergeleken met 1,1 voor niet-gebruikers ($P < 0,05$) en vertoonden ze een significant hogere kans dat ze hun medicatieschema niet volgden (gebruikers 67% t.o.v. niet-gebruikers 34%, $P < 0,05$) (60). Buhler et al (2002) merkten in een groep van 29 schizofrene gebruikers van uiteenlopende middelen na een eerste episode gedurende 5 jaar follow-up een groter aantal positieve symptomen op, vergeleken met gematchte niet-gebruikende controlepersonen. Vooral hallucinaties waren aanwezig bij de middelengebruikers, gemiddeld 1,8 maanden/jaar, vergeleken met 0,6 maanden/jaar voor niet-gebruikers ($P < 0,05$) (61).

- **Slechter neuropsychologisch functioneren**

Verscheidende studies hebben gerapporteerd dat middelengebruik een slechte invloed heeft op het neurocognitieve functioneren bij personen met schizofrenie, hetgeen resulteert in een verminderde aandacht en een slechter geheugen (62-64). Er is echter meer onderzoek nodig om te evalueren of de effecten van middelengebruik op het neuropsychologische functioneren een voorbijgaand gevolg of een meer permanent en langdurig gevolg van het middelengebruik zijn. Een vermindering in het middelengebruik kan het cognitieve functioneren verbeteren.

- **Hogere incidentie van vijandigheid, agressiviteit, gewelddadigheid en zelfmoordneigingen**

Stoornissen in het middelengebruik bij patiënten met schizofrenie werden geassocieerd met gewelddadig gedrag t.a.v. anderen, zelfmoord (65,66), en een hoger risico van aanvaringen met de wet (60). De combinatie van geweld met middelengebruik is niet uniek voor schizofrenie of ernstige geestesziekten, maar wordt ook aangetroffen bij andere geestesziekten. Cuffel et al (1994) vonden dat personen die meerdere middelen gebruikten meer dan 12 keer zoveel kans liepen om gewelddadig te zijn gedurende een periode van 3 maanden. Het gebruik van meerdere middelen voorspelde ook gewelddadig gedrag in de daaropvolgende 3 maanden. Marihuana alleen voorspelde geen gewelddadig gedrag (67). Het co-morbide middelengebruik verklaart grotendeels de variatie in gewelddadige voorvallen tussen schizofrenielijders en controlepersonen zonder psychose (34).

- **Antipsychotische resistentie door veranderende mesolimbische dopaminerge systemen, zodat hogere doses geneesmiddelen vereist kunnen zijn om de symptomen onder controle te houden**

- **Veranderde werkzaamheid van medicatie, bloedconcentraties en bijwerkingen**

Middelen hebben een rechtstreeks farmacologisch effect op het CZS dat resulteert in bepaalde veranderingen in cognitie, denken en stemmingen. Bovendien kan de werkzaamheid van geneesmiddelen veranderen vanwege de farmacodynamische en farmacokinetische interacties. Middelen kunnen de bloedconcentraties van medicatie en de ernst van bijwerkingen veranderen. Medicatietrouw is ook slecht bij dubbel gediagnosticeerde patiënten met een lage motivatie om te stoppen met het middelengebruik. Het metabolisme van geneesmiddelen kan veranderen door leverschade veroorzaakt door middelen (alcohol, toxinen en intraveneuze drugs) en door rechtstreekse competitie/inductie van het cytochroom P450-systeem. Onderzoek suggereert dat middelengebruik geassocieerd is met vroegere en ernstigere gevallen van tardieve dyskinesie (68). Sommige stoffen/toxinen kunnen anticholinergische bijwerkingen en sederende effecten van geneesmiddelen versterken.

- **Hogere prevalentiecijfers m.b.t. virussen overgedragen door bloed zoals HIV**

- **Dakloosheid en instabiele huisvesting**

In een case-controlstudie vonden Caton et al (1994) dat drugmisbruik een risicofactor is voor dakloosheid bij schizofrene mannen (69).

- **Veel ziekenhuisopnamen en frequenter gebruik van nooddiensten**

- **Beduidend verstoorde relatie tussen de patiënt en het gezondheidsteam**

- **Een toename van positieve symptomen en psychotische recidieven**

Middelengebruik gaat gepaard met hogere positieve symptoomscores; vooral met betrekking tot delusie en hallucinatiestoornissen (41). In een één jaar durende prospectieve follow-up-studie van ambulante patiënten met recent begonnen schizofrenie, vonden Linszen et al (1994) significant meer en vroegere psychotische recidieven in de groep patiënten die cannabis gebruikten. Er werd een dosis-respons-effect gevonden waarbij zwaar cannabisgebruik sterker was geassocieerd met psychotische recidieven (70). Cocaine werd ook gecorreleerd met psychotische symptomen (14). Middelengebruik lijkt positieve en negatieve symptomen acuut te veranderen. Het effect van chronisch middelengebruik is minder zeker. Sommige studies vonden lagere concentraties van negatieve symptomen (51, 71-72); andere studies vonden echter geen verschil in negatieve of positieve symptomen (73). Hoewel stimulantia bij sommige patiënten de stemming acuut kunnen verbeteren en angst verminderen (68), ondervinden de meeste personen meer psychotische symptomen, een labiele stemming en slapeloosheid (51, 74).

- **Medische problemen**

Middelengebruik kan resulteren in slechte lichamelijke en geestelijke hygiëne (waaronder vaak slechte eet-, voedings-, en slaapgewoonten), leveraandoeningen (door het metabolisme van toxische stoffen), hartaandoeningen, risico op abscessen (infecties als reactie op toxische stoffen om de drugs te versnijden) en slechtere doorbloeding van de frontale cortex (vaak resulterend in specifieke of diffuse neurologische deficits). Andere verwante medische problemen omvatten het risico van blootstelling aan HIV, ofwel door uitwisseling van naalden tijdens intraveneus drugmisbruik of door onbeschermd seksuele activiteit. Sommige patiënten prostitueren zich om aan drugs te geraken, waardoor ze het risico op seksueel overdraagbare aandoeningen verhogen.

- **Problemen met geldbeheer**

dubbele pathologie aan te pakken. De meeste permanent verzorgende psychiatrische diensten daarentegen, waar de meeste van deze patiënten gewoonlijk terecht komen, behandelen het verslavingsprobleem niet adequaat. Stoornissen in het middelengebruik blijven in feite vaak onbehandeld.

Regelmatig wordt waargenomen dat schizofrene patiënten met middelenmisbruik een chaotisch polymorf en opportunistisch misbruikgedrag vertonen en een beperkte motivatie aan de dag leggen. Anderzijds worden stoornissen in het middelengebruik vaak onvoldoende behandeld.

Patiëntevaluatie en differentiële diagnose

Jammer genoeg zijn concomitante stoornissen in het middelengebruik moeilijk te detecteren en standaard diagnostische interviews (b.v. het gestructureerde klinische interview voor DSM-IV-stoornissen (SCID, *Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders*) die slechts eenmalig worden uitgevoerd, hebben maar een beperkte gevoeligheid om deze stoornissen bij patiënten met schizofrenie te detecteren. Deze detectie kan verbeterd worden door informatie van verschillende informanten te verzamelen en d.m.v. meermalige follow-up-interviews. Biologische tests, zoals urinetests of haaranalyse, verschaffen de meest betrouwbare informatie.

Clinician Rating Scale (CRS)

De CRS omvat een schaal voor alcoholgebruik (AUS, *Alcohol Use Scale*) en een schaal voor druggebruik (DUS, *Drug Use Scale*) en dient te worden afgenomen of ondersteund door een clinicus die een gegeven patiënt met schizofrenie een tijdlang heeft gevolgd. Alle beschikbare gegevens, met inbegrip van de resultaten van interviews, collaterale rapporten, gedragswaarnemingen, medische en psychiatrische onderzoeken, en de resultaten van laboratoriumtests, worden gebruikt om de patiënt te evalueren op twee vijfpuntenschalen (één voor

alcohol en één voor andere middelen). Volgende scores worden gebruikt: '1 = onthouding'; '2 = druggebruik zonder stoornis'; '3 = middelenmisbruik'; '4 = afhankelijkheid'; en '5 = afhankelijkheid plus een recurrenente noodzaak van opname vanwe-

Over het algemeen kunnen patiënten bereid zijn om hun behandeling voor de dubbeldiagnose te volgen, maar zich er niet toe gebonden voelen te stoppen met het middelengebruik.

ge stoornissen in het middelengebruik'. Deze schaal is betrouwbaar, gevoelig en specifiek gebleken als ze wordt gebruikt door clinici die patiënten met schizofrenie enige tijd opvolgen (zie <http://www.dartmouth.edu/dms/psychrc> om de CRS te downloaden) (75).

Screening met urine- of ademtests

Urinetests voor drugs en ademtests voor alcohol zijn waardevolle hulpmiddelen bij de evaluatie van alle patiënten en in de opvolging van de respons op de behandeling van de dubbeldiagnose. Ontkenning van middelengebruik komt vaak voor. Uit één studie bleek dat een derde van de personen met schizofrenie die naar de spoeddienst kwamen recente cocaïnegebruikers waren; van deze groep beweerde 50% dat ze recent geen cocaïne hadden gebruikt (48). Urinetests helpen om het laatste tijdstip van het gebruik van een middel te bepalen (49). Sommige urinetests kunnen valspositieve resultaten opleveren in bepaalde omstandigheden of bij bepaalde co-medicaties (persoonlijke observatie van de auteurs).

Motivationale evaluatie

Personen met psychische stoornissen zijn vaak niet sterk gemotiveerd om het middelengebruik te stoppen, en de motivatie om te stoppen varieert volgens het middel (54). Aangezien echter de motivatie om te stoppen een toestand is en geen trek, moet er regelmatig opnieuw worden geëvalueerd. Patiënten kunnen bereid zijn om de behandeling voor de dubbeldiagnose te volgen, maar voelen zich daarom nog niet noodzakelijk gebonden om te stoppen met het middelengebruik. De clinicus kan de motivatie inschatten door te bestuderen hoe de patiënt rea-

geert op het bespreken van zijn of haar middelengebruik. De meer gemotiveerde patiënten spreken typisch spontaan en open over de negatieve gevolgen van hun middelengebruik. De inschatting hoe gemotiveerd een persoon op een gegeven moment

is, kan de ontdekking van mogelijke externe motivatiebronnen vergemakkelijken, zoals een verwacht verlies van huisvesting, financiële ondersteuning, tewerkstelling, familie, huwelijk en het uit de gevangenis blijven. Externe hefboomen kunnen helpen om verandering teweeg te brengen en te onderhouden, met inbegrip van toenemende interne motivatie en het bereiken van onthouding (49).

Mogelijkheden voor de behandeling van dubbeldiagnose

Er wordt nu algemeen aanvaard dat stoornissen in het middelengebruik bij chronische psychose niet correct kunnen worden behandeld d.m.v. een parallelle aanpak, waarbij elke stoornis afzonderlijk wordt aangepakt vanuit 2 verschillende behandelingsstrategieën. Er is een groeiend besef dat de behandeling moet worden geïntegreerd in een enkel, overkoepelend programma dat patiënten met dubbeldiagnose alle zorgen biedt die ze nodig hebben van zorgverleners die naar behoren zijn opgeleid om zowel de verslaving als de psychiatrische aandoening aan te pakken. Omwille van de meervoudige en speciale behoeften van patiënten met chronische psychose, is het nogal duidelijk dat zulke gecombineerde behandelingsprogramma's alleen kunnen worden opgezet in psychiatrische diensten, vooral diensten die langdurige, onderhoudende zorg verstrekken (41).

In de geestelijke gezondheidszorg werden nieuwe modellen ontwikkeld waarbinnen behandelingen voor middelenmisbruik door dubbel gediagnosticeerde patiënten werden geïntegreerd, waaronder het model van het assertieve gemeenschapsteam

(*Assertive Community Team model*) (76), het model van de geïntegreerde behandeling (*Integrated Treatment model*) (77), en het model van de behandeling van dubbeldiagnose op basis van motivatie (*Motivation Based Dual Diagnosis Treatment model*) (53). Deze modellen delen vergelijkbare klinische waarden, waaronder een empathische aanpak, coördinatie van diensten, overkoepelende diensten, case management en inspanningen in de welzijnzorg.

Assertive Community Treatment Team

Het model van het assertieve gemeenschapsteam (76) is een stadiumgewijze behandeling van cognitief en gedragsgebonden middelenmisbruik die geïntegreerd wordt binnen een brede gemeenschapsgesondheidsdienst die welzijnzorg, case management en medicamenteuze behandeling omvat. Multidisciplinaire teams dienen als de "primaire clinicus" voor een vrij klein aantal patiënten

Dubbel gediagnosticeerde schizofrene patiënten hebben een geïntegreerd totaalprogramma nodig dat geschikt is om zowel de verslaving als de schizofrene aandoening aan te pakken.

en zijn betrokken bij de behandeling van de patiënt in al zijn omgevingen. De teams zijn gericht op ambulante verzorging en intensief case management wordt uitgevoerd binnen de natuurlijke omgeving van de patiënt. Het model omvat vijf behandelingsstadia van de dubbeldiagnose: inschakeling, overtuiging, dwang, hervalpreventie en actie (49).

Integrated Treatment

Het geïntegreerde behandelingsmodel (77) benadrukt case management op een geïntegreerde manier die steunt op de premisse dat er parallellen zijn tussen de stoornissen van schizofrenie en middelenmisbruik. Beide stoornissen zijn chronische, recidiverende aandoeningen met biologische fundamenteen. Beide ziekten zijn stigmatiserend. Personen ontkennen of minimaliseren vaak de aanwezigheid of weerslag van beide stoornissen. In dit model volgt er na een recidief voor één van beide

aandoeningen een periode van stabilisatie vóór de rehabilitatie. Een geïntegreerd model pakt beide stoornissen tegelijk aan en erkent de parallellen tussen beide stoornissen (49).

Motivation Based Dual Diagnosis Treatment (MBDDT)

Het MBDDT-model steunt op de waarden en filosofie van de modellen van het *Integrated Treatment* en het *Assertive Community Treatment Team* en past de klinische behandeling aan volgens het type stoornis (psychiatrisch/middelengebruik), de ernst ervan en de motivatie van de patiënt om het verslavingsprobleem aan te pakken. Bij MBDDT krijgen de patiënten met een lagere motivatie meer individuele behandeling en wordt hun misbruikbehandeling geïntegreerd in behandelingsgroepen voor de geestesziekten. Meer gemotiveerde cliënten krijgen hervalpreventietherapie voor de dubbeldiagnose, een herstelprogramma

in 12 stappen en medicatie tegen het middelenmisbruik (49).

Preventie van druggebruik bij personen met schizofrenie

Gezien het hoge risico op het ontwikkelen van comorbiditeit door middelenmisbruik bij personen met schizofrenie, kan preventie van middelenmisbruik gericht worden op primaire preventie (om de secundaire stoornis door middelenmisbruik te voorkomen) en op secundaire preventie (vroeg detectie en het opzetten van een aanpak om de overgang van gebruik naar misbruik te stoppen).

Primaire preventie van middelenmisbruik moet gericht zijn op alle personen met schizofrenie, vooral de jongere en de rokende patiënten. Preventie-inspanningen kunnen worden uitgebreid tot de gemeenschapsondersteunende diensten van resi-

dentiële instellingen, beroepsopleidingen en sociale clubs. Het gebruik van audiovisuele materialen voor preventie, ondersteuningsprogramma's voor lotgenoten, ontwikkeling van gezonde vaardigheden om moeilijkheden te overwinnen en weerstand te bieden aan drugs kunnen allemaal gezonde relaties bevorderen en zijn niet-chemische manieren om het welzijn te bevorderen. Zulke programma's kunnen de culturele verschuiving in de problemen van middelenmisbruik en de integratie van de behandeling in de geestelijke gezondheidszorg versterken (49, 78).

Zowel primaire als secundaire preventieve maatregelen moeten worden ingevoerd.

Psychosociale behandeling

Er is een groeiende consensus omtrent welke kenmerken dergelijke interventies moeten hebben. Volgens Drake & Mueser (2000) zijn deze:

- interventies die samenvallen met een bereidheid om te veranderen;
- niet gericht op onthouding;
- psycho-educatie;
- schadebeperkende interventies;
- motivatieversterkende strategieën;
- herstelpreventieve strategieën;
- oriëntatie door lotgenoten;
- koppeling met andere ondersteunende instellingen (79).

Antipsychotica en middelenmisbruik

Bij de behandeling van patiënten die minder gemotiveerd zijn om het middelengebruik te stoppen, zijn de primaire farmacotherapeutische doelstellingen vermindering van de negatieve en positieve symptomen van schizofrenie en verbetering van de therapietrouw. Antipsychotische medicatie kan helpen om de positieve en/of negatieve symptomen van schizofrenie te beheersen. Het is belangrijk de patiënt aan te moedigen om het voorgeschreven medicatieschema te blijven naleven. De therapietrouw

kan worden bevorderd door het verminderen van de positieve en negatieve symptomen van schizofrenie, psycho-educatie, en/of depot-medicatie.

Recente ontwikkelingen in het laboratoriumonderzoek omtrent middelenmisbruik en de farmacologie van schizofrenie openen nieuwe mogelijkheden voor farmacotherapie van middelenmisbruik bij schizofrene patiënten. D1-dopaminereceptoragonisten kunnen rechtstreeks, en D2-dopaminereceptorantagonisten kunnen onrechtstreeks de behoefte aan stimulantia blokkeren. De nieuwe antipsychotica hebben, vergeleken met de klassieke neuroleptica, een verschillend receptorbindend profiel, met een affiniteit voor de serotoninerceptoren die belangrijk kan zijn voor de neurobiologie van cocaïne- (en alcohol) afhankelijkheid. Patiënten die zouden proberen van hun negatieve symptomen af te geraken door zelfmedicatie of die een toename van de symptomen ondervinden bij ontwenning, zouden de nieuwe antipsychotica bijzonder waarderen. Nieuwe antipsychotica met 5-HT₂-receptorantagonisme en/of 5-HT_{1a}-stimulerende activiteit kunnen middelenmisbruik verminderen bij schizofrene patiënten die negatieve symptomen of bijwerkingen van neuroleptica bestrijden d.m.v. zelfmedicatie (3). In het kader hieronder worden voorstellen geopperd omtrent medicatiestrategieën die kunnen gebruikt worden om zelfmedicatie met niet-voorgeschreven middelen te verminderen bij mensen met schizofrenie. De ideale medicatie voor farmacotherapie van een stimulansmisbrukende schizofreniepatiënt zou dus de negatieve symptomen moeten verminderen en tegelijk gericht moeten zijn op de

D1- en D2-receptoren (3). Er zijn steeds meer aanwijzingen dat nieuwe antipsychotica doeltreffend kunnen zijn bij de behandeling van verschijnselen van cocaïneverslaving die gebruikelijk zijn bij langdurige ontwenning, met name de begeerte naar het middel en de depressieve verschijnselen (81). Recent studies van cocaïneafhankelijkheid bij patiënten met schizofrenie hebben adjuvante medicatie gevonden, waaronder desipramine en imipramine, die een beperkt bijkomend voordeel bieden en het cocaïnegebruik verminderen (82).

Antipsychotica met een affiniteit voor serotoninerceptoren kunnen middelenmisbruik bij schizofrenie verminderen.

Risperidone

Risperidone is veilig en doeltreffend voor het behandelen van zowel cocaïneverslaving als psychiatrische symptomen bij cocaïneafhankelijke patiënten met een co-morbide psychiatrische aandoening.

In een naturalistisch experiment met 16 cocaïneafhankelijke patiënten met co-morbide psychiatrische stoornissen, vonden Albanese et al (2001) dat, hoewel alle patiënten aanvankelijk een matige tot ernstige hunkering naar cocaïne meldden, ze allemaal geen of lichte hunkering meer rapporteerden bij het laatste follow-up-bezoek (gemiddelde duur van follow-up was 33 dagen). De gemiddelde maximumdosis was 3,7mg/dag (83). Smelson et al (2002) voerden een 6 weken durende open-labelstudie uit,

waarin risperidone werd vergeleken met klassieke neuroleptica in een steekproef van 18 cocaïneafhankelijke schizofreniepatiënten tijdens een onthoudingsperiode. Ze stelden vast dat personen behandeld met risperidone beduidend minder hunkering vertoonden wat intensiteit ($P = 0,005$) en depressie betrof (omwille van de hunkering) ($P = 0,031$), alsook minder terugvielen in het middelenmisbruik ($P = 0,025$) dan de patiënten die een klassiek neurolepticum toegediend kregen. Verder stelden ze een trend vast in de richting van een

grotere vermindering in negatieve ($P = 0,068$) en totale ($P = 0,079$) PANSS-symptomen van schizofrenie (81). In een gerandomiseerde, dubbelblinde studie dienden Price et al (1997) risperidone toe (0, 2 of 4mg oraal) aan cocaïneverslaafden en evalueerden ze hun reactie op intranasaal cocaïne. Bij cocaïneverslaafden die een sterke subjectieve reactie meldden op intranasaal cocaïne, verminderde een voorbehandeling met risperidone de cocaïnegeïnduceerde euforie. Dit effect van risperidone suggereert een omgekeerde U-vormige dosisresponscurve, waarbij de dosis van 2mg duidelijk werkzamer is dan placebo en iets werkzamer dan de dosis van 4mg (84). Newton et al (2001) vonden dat een voorbehandeling met risperidone (2mg/dag) het euforische effect van experimenteel toegediend cocaïne (40mg IV vóór en na 5 dagen behandeling met risperidone) verminderde. De lage graad van D2-receptorblokkade door risperidone scheen groter te zijn dan de vermindering van het euforische effect van cocaïne, wat erop wijst dat andere mechanismen dan deze betrokken zijn bij de D2-receptoren een belang kunnen hebben in de druggeïnduceerde euforie (85). Tsaung et al (2002) stelden in twee gevallen een daling in het cocaïnegebruik vast na behandeling met risperidone (86).

Berk et al (2000) vergeleken de werkzaamheid en tolerantie van risperidone (6mg/dag) met haloperidol (10mg/dag) bij patiënten die leden aan psychose geïnduceerd door cannabis. De resultaten

Medicatiestrategieën om zelfmedicatie met niet-voorgeschreven middelen te verminderen bij mensen met schizofrenie (80).

Symptoom/bijwerking	Therapeutische interventie
Extrapiramidale bijwerkingen	Lagere dosis klassiek neurolepticum Gebruik een nieuw antipsychoticum
Aanhoudende positieve symptomen	Optimaliseer de controle; overweeg clozapine
Blijvende negatieve symptomen	Verzeker of deze niet het gevolg zijn van klassiek neurolepticum, depressie, positieve symptomen Overweeg nieuw antipsychoticum, met name clozapine
Emotionele belasting	Antidepressivum/benzodiazepine Stemmingsstabilisator Nieuw antipsychoticum
Cognitieve dysfunctie	Lagere dosis klassiek neurolepticum Verminder benzodiazepines en anticholinergica Schakel over op nieuw antipsychoticum

suggereerden dat de werkzaamheid van risperidone vergelijkbaar is met die van haloperidol in de behandeling van cannabisgeïnduceerde psychotische stoornis (87). De geslaagde behandeling van amfetaminepsychose, zoals metamfetaminegeassocieerde obsessie symptomen, met risperidone werd eveneens gerapporteerd (88-90). Abraham & Mamen (1996) meldden 3 gevallen waarin symptomen van hallucinogengeïnduceerde persisterende perceptiestoornis (HPPD) verergerden na toediening van risperidone. Alle 3 gebruikten ze LSD, een serotonineagonist. De auteurs formuleerden bijgevolg de hypothese dat dit effect verband hield met de 5HT₂-onderdrukkende activiteit van risperidone. Als dit waar is, zou dit gelden voor elk antipsychoticum van de tweede generatie (91). In een ander casusverslag echter, beschrijven Lauerma et al (2000) het gebruik van risperidone als een geslaagd antidotum voor hallucinogenen (cannabis, amfetaminen en LSD) (92), terwijl Misra et al (1999) een geval beschrijven met een positief effect op misbruik van en hunkering naar inhalantia (benzine en carburatorreiniger) (93). Wines & Weiss (1999) meldden twee gevallen van opioïdontwenningssymptomen tijdens behandeling met risperidone, hoewel de opioïden niet werden gestaakt (94). Deze resultaten worden tegengesproken door de positieve resultaten in verschillende gevallen uit de studie door Albanese (2000) (95), alsook door de resultaten uit de open-labelstudie met 180 psychotische patiënten met opioïdafankelijkheid door Casas et al (2001) (96). Kozlov (2002) meldde ondersteunend en antirecurrent gebruik van risperidone bij heroïneverslaafden (97).

Giannini et al (1996) vergeleken risperidone met haloperidol in de behandeling van PCP psychose bij 10 mannelijke schizofrene patiënten. Deze patiënten kregen drie opeenvolgende doses van 5mg haloperidol of 3mg risperidone met tussenpozen van 1 uur. Haloperidol werkte beter na het interval van 1 uur, maar risperidone na de intervallen van 2, 3 en 4 uur. Verondersteld wordt dat de initiële reactie op haloperidol te danken was aan de hogere absorptiesnelheid, maar dat de werkzaamheid van risperidone bij de latere tussenpozen te danken was aan de gecombineerde activiteit op D₂ en 5HT₂ (98). In een retrospectieve studie bestudeerden Degner et al (2000) alle dossiers van residentiële

patiënten van het Departement Psychiatrie/ Universiteit Göttingen die leden aan psychose, schizofrenie en schizoaffectieve psychosen door middelengebruik. In totaal bestudeerden deze auteurs 5 behandelingen met risperidone bij psychosen door middelengebruik (cannabis, LSD, amfetaminen, ecstasy). Risperidone werd een zeer doeltreffend geneesmiddel bevonden bij patiënten die leden aan acute psychosen door middelengebruik (99). Moslehuddin (1994) beschreef 4 gevallen zonder voorgeschiedenis van geestesziekte, waar het gebruik van risperidone geslaagd was bij patiënten die psychotische middelen misbruikten (100).

Olanzapine

Ook van olanzapine kon een veilig en doeltreffend gebruik bij cocaïneafhankelijke patiënten met een co-morbide psychiatrische stoornis worden aangetoond.

In een 12 maanden durend prospectief open-label experiment werden de werkzaamheid en veiligheid van olanzapine geëvalueerd bij 30 patiënten met schizofrenie en co-morbide middelstoornissen. Op het einde van de studieperiode bleken 70% van de patiënten een vroegtijdige volledige remissie van het middelenuisbruik bereikt te hebben; 30% bereikten een vroegtijdige gedeeltelijke remissie (101). Bano et al (2001) evalueerden de werkzaamheid van een behandeling met olanzapine (5 tot 10mg/dag) bij cocaïnemisbrukende methadonpatiënten. De combinatie van olanzapine en methadon werd goed verdragen bij een belangrijk percentage van de cocaïnemisbrukende patiënten. Bovendien werd er bij geen enkele patiënt een ontwenningssyndroom waargenomen. Daarenboven veranderden de verhoudingen van methadonplasmaconcentraties niet in relatie tot de dosis vóór en tijdens de behandeling, hetgeen wees op het uitblijven van een farmacokinetische interactie tussen methadon en olanzapine (102). In een 4 weken durend dubbelblind klinisch experiment kregen 30 patiënten met een cannabisgerelateerde psychotische stoornis olanzapine dan wel haloperidol. Olanzapine bleek even werkzaam te zijn als haloperidol voor de behandeling van cannabisgerelateerde psychotische stoornis, maar werd

geassocieerd met een lagere incidentie van extrapyramidale symptomen (103). In een 7 weken durend open experiment door Conley et al (1998) werden 60 schizofrene patiënten behandeld met doses olanzapine tot 25mg/dag. Behandelingsresistente patiënten met eerder middelenuisbruik ondervonden een vergelijkbaar resultaat met olanzapine als degenen zonder voorgeschiedenis van misbruik, eveneens zonder toename in de bijwerkingen (104).

Clozapine

Clozapine is veelbelovend gebleken voor de behandeling van middelenuisbrukers met (104) en zonder co-morbide psychische stoornissen (106). In de studie door Farren et al (2000) kregen acht mannelijke cocaïneverslaafden oraal vier stijgende doses clozapine (12,5, 25 en 50mg) en placebo toegediend, 2 uur later gevolgd door een dosis van 2mg/kg intranasaal cocaïne. De voorbehandeling met clozapine verhoogde de cocaïneconcentraties tijdens de studie en verhoogde significant de pieksrumconcentraties van cocaïne op een dosisafhankelijke manier. Ondanks deze verhoging van bloedconcentraties, had de voorbehandeling met clozapine een beduidend verlagend effect op de subjectieve reacties op cocaïne, met inbegrip van 'verwacht hoogtepunt', 'hoogtepunt' en 'heerlijk gevoel (rush)', met name bij de dosis van 50mg. Deze gegevens wijzen op een mogelijke therapeutische rol voor clozapine in de behandeling van cocaïneverslaving bij mensen, maar manen ook tot voorzichtigheid aan vanwege de bijna syncope bij één proefpersoon en de verhoogde serumcocaïneconcentraties (106). Zimmet et al (2000) rapporteerden de gegevens van een retrospectieve studie over middelengebruik bij 43 patiënten behandeld met clozapine die een voorgeschiedenis hadden van co-morbide schizofrenie (of schizoaffectieve stoornissen) en een stoornis in het middelengebruik. Meer dan 85% van de patiënten die actieve gebruikers waren bij het begin van de behandeling met clozapine verminderden hun middelengebruik tijdens de clozapinetoediening. Voor patiënten die de behandeling met clozapine voortzetten tot op heden, was de daling in middelengebruik sterk gecorreleerd met een daling in de totale klinische symptomen (107).

Gegevens van een retrospectieve studie van Green et al (2003) suggereren dat co-morbide (alcohol en/of cannabis) patiënten met schizofrenie of schizo-affectieve stoornissen behandeld met clozapine meer kans lopen om het gebruik van alcohol en cannabis te stoppen vergeleken met diegenen behandeld met risperidone (54% t.o.v 13%) (108).

Quetiapine

Brown et al (2003) onderzochten het effect van stopzetting van klassieke neuroleptica op cocaïne- en amfetaminegebruik bij patiënten met psychiatrische ziekten. Ze stelden vast dat de beëindiging van klassieke neuroleptica gecombineerd met een overschakeling op quetiapine voor mensen met psychotische symptomen gepaard ging met minder hunkering naar drugs (109). In een casusverslag van een jonge man met schizofrenie en co-morbide alcohol- en cocaïnemisbruik, werd de behandeling met quetiapine als geslaagd beschouwd (110). In een open-labelstudie werden de effecten van een therapie met quetiapine gedurende 12 weken onderzocht bij 17 ambulante patiënten met bipolaire stoornissen en cocaïneafhankelijkheid. Ook hier vonden de auteurs dat het gebruik van quetiapine een aanzienlijke verbetering bewerkstelligde in de hunkering naar cocaïne (111).

Deze resultaten suggereren dat SDA's voordelen kunnen hebben voor middelenmisbruikende schizofreniepatiënten die een grotere neiging vertonen tot antipsychotische bijwerkingen en tardieve dyskinesie.

Richtlijnen

Voorstel van richtlijnen voor de behandeling van drugmisbruik bij patiënten met schizofrenie

1) Evaluatie van:

- huidig gebruik;
- voorbije patronen van druggebruik;
- familiale antecedenten van geestesziekte/drugmisbruik;
- cognitieve deficits;
- gevolgen van druggebruik (vooral juridische problemen, episodes van dakloosheid, recurrente korte ziekenhuisopnames en slechte therapietrouw);
- perceptie van voordelen van druggebruik;
- motieveniveau om te stoppen;
- modaliteiten en resultaten van eerdere behandelingen;
- tests op de aanwezigheid van middelen in urine en adem; CAGE-vragenlijsten en andere hulpmiddelen.

2) Behandeling

A. Voorbereiding

- Integratie van behandeling voor dubbeldiagnose;
- vermijden van confrontaties of emotioneel geladen interacties;
- beschouwen dat totale onthouding niet haalbaar is voor de meeste patiënten;
- negatieve affectieve toestand, interpersoonlijke conflicten en sociale druk bestuderen;
- realistische doelen stellen op korte termijn.

B. Biologische maatregelen

- Evenwichtige psychotrope medicatie;
- urinetests.

C. Psychologische maatregelen

- Motivatie en zelfbeschikking versterken;
- psycho-educatie;
- vaardigheidstraining in het omgaan met hunkering naar middelen en situaties met hoog risico;
- ontwikkelen van sociaal contact zonder middelengebruik;
- ontwikkeling van vaardigheden om weerstand te bieden aan sociale druk voor drugmisbruik.

Bijlage (50)

Terminologie/Definities

Het is in de eerste plaats nuttig om een aantal sleuteltermen te definiëren.

- Misbruik: zelftoediening van elk middel op een cultureel onaanvaardbare manier en die nadelige gevolgen heeft.
- Verslaving: een gedragspatroon van drugmisbruik gekenmerkt door overweldigende gebondenheid aan het gebruik van een middel (compulsief gebruik), het verzekeren van de voorraad en een hoge neiging tot terugval na stopzetting.
- Afhankelijkheid: de fysiologische toestand van neuroadaptatie die ontstaat door herhaaldelijke toediening van een middel dat blijvend moet worden toegediend om ontwenningsverschijnselen te voorkomen.
- Bekrachtiging: de neiging van een plezieropwekkend middel om te leiden tot herhaaldelijke zelftoediening.
- Tolerantie: tolerantie ontwikkelt zich wanneer na herhaaldelijke toediening een bepaalde dosis van een middel minder effect heeft of omgekeerd, wanneer steeds grotere doses moeten worden toegediend om hetzelfde effect te bewerkstelligen als waargenomen bij het eerste gebruik.
- Kruistolerantie & Kruisafhankelijkheid: het vermogen van een stof om de symptomen van fysieke afhankelijkheid van een ander middel te onderdrukken en de fysieke afhankelijkheidstoestand te onderhouden.
- Ontwenning: de psychologische en fysiologische reacties als het gebruik van een afhankelijk makend product abrupt wordt gestopt.
- Herval: het terugvallen naar de oorspronkelijke toestand waaraan de patiënt leed, na het stopzetten van een doeltreffende medische behandeling.
- Rebound: de overmatig hevige terugkomst van de oorspronkelijke toestand die soms wordt ondervonden door patiënten onmiddellijk na het stopzetten van een doeltreffende behandeling.

De "substance-related disorders" ("stoornissen in het middelengebruik") worden verdeeld in twee groepen:

- de stoornissen IN het gebruik van middelen: afhankelijkheid en misbruik van middelen;
- de stoornissen DOOR het gebruik van middelen: toxicomanie, ontwenning, delirium, persisterende dementie, persisterende amnestische stoornis, psychotische stoornis, stemmingsstoornis, angststoornis, seksuele disfunctie en slaapproblemen door het gebruik van middelen.

Criteria voor afhankelijkheid van middelen

Een onaangepast patroon van middelengebruik, dat leidt tot klinisch beduidende stoornissen of emotionele belasting, gestaafd door drie (of meer) van de volgende reacties, die op om het even welk ogenblik optreden in een ononderbroken periode van 12 maanden.

- Tolerantie, gedefinieerd als hetzij:
 - de behoefte aan veel grotere hoeveelheden van het middel om intoxicatie of het gewenste effect te bereiken,
 - sterk verzwakt effect bij voortdurend gebruik van dezelfde hoeveelheid van het middel.
- Ontwenningverschijnselen, die zich uiten in één van de volgende symptomen:

- het kenmerkende ontwenningsyndroom voor het middel;
 - hetzelfde (of een nauw verwant) middel wordt ingenomen om ontwenningsverschijnselen te verlichten of te vermijden.
- Het middel wordt vaker ingenomen in grotere hoeveelheden of voor een langere periode dan voorgenomen.
 - Er is een aanhoudende wens of er zijn niet geslaagde pogingen om het middelengebruik te matigen of te controleren.
 - Er wordt veel tijd besteed aan activiteiten om het middel te verkrijgen (b.v. het bezoek aan verschillende artsen en het afleggen van grote afstanden), het middel te gebruiken (b.v. kettingroken), of om te herstellen van de effecten ervan.
 - Belangrijke sociale, beroeps-, of ontspanningsactiviteiten worden opgegeven of verminderd omwille van het middelengebruik.
 - Het middelengebruik wordt voortgezet ondanks kennis van een aanhoudend of recurrent lichamelijk of psychologisch probleem dat waarschijnlijk veroorzaakt of versterkt wordt door het middel (b.v. volgehouden cocaïnegebruik ondanks erkenning van cocaïnegerelateerde depressie, of voortgezet drinken ondanks de erkenning dat een maagzweer verergerd werd door alcoholgebruik).

Te specificeren

Met fysiologische afhankelijkheid: tekenen van tolerantie of ontwenning (b.v. item 1 of 2 is aanwezig).

Zonder fysiologische afhankelijkheid: er zijn geen tekenen van tolerantie of ontwenning (b.v. item 1 noch 2 zijn aanwezig).

Criteria voor misbruik van middelen

- Een onaangepast patroon van middelengebruik, dat leidt tot klinisch beduidende stoornissen of emotionele belasting, gestaafd door één (of meer) van de volgende reacties, die op om het even welk ogenblik optreden in een periode van 12 maanden.
 - Herhaaldelijk middelengebruik met als gevolg het niet vervullen van normale verplichtingen op het werk, op school, of thuis (b.v. herhaaldelijke afwezigheid of slechte werkprestaties als gevolg van middelengebruik; afwezigheid, schorsing, of van school gestuurd als gevolg van middelengebruik; verwaarlozen van kinderen of huishouden).
 - Herhaaldelijk middelengebruik in situaties die fysiek gevaarlijk kunnen zijn (b.v. een voertuig besturen of een machine bedienen onder invloed van middelen).
 - Herhaaldelijke problemen met de ordehandhavers door het middelengebruik (b.v. arrestatie voor middelengerelateerde ordeverstoring).
 - Volgehouden middelengebruik ondanks aanhoudende of herhaaldelijke sociale of interpersoonlijke problemen veroorzaakt of versterkt door de effecten van het middel (b.v. ruzie met de partner over de gevolgen van intoxicatie, fysieke strijd).
- De symptomen hebben nooit voldaan aan de criteria voor middelenaafhankelijkheid voor deze klasse van middelen.

Determinanten: Er zijn zes determinanten voor het beloop.

Vier determinanten voor remissie die gelden als alle criteria voor afhankelijkheid of misbruik van middelen

gedurende ten minste één maand zijn uitgebleven.

- Vroegtijdige volledige remissie:** deze determinant wordt gebruikt als er geen enkel criterium voor afhankelijkheid of misbruik heeft gegolden gedurende ten minste 1 maand, maar gedurende minder dan 12 maanden.
- Vroegtijdige gedeeltelijke remissie:** deze determinant wordt gebruikt als er één of meer criteria voor afhankelijkheid of misbruik hebben gegolden gedurende ten minste 1 maand en minder dan 12 maanden, maar niet volledig voldaan werd aan de criteria voor volledige afhankelijkheid.
- Volgehouden volledige remissie:** deze determinant wordt gebruikt als er geen enkel criterium voor afhankelijkheid of misbruik heeft gegolden gedurende ten minste 12 maanden.
- Volgehouden gedeeltelijke remissie:** deze determinant wordt gebruikt als er niet voldaan werd aan de criteria voor volledige afhankelijkheid gedurende een periode van ten minste 12 maanden, maar er wel één of meer criteria voor afhankelijkheid of misbruik hebben gegolden.

De volgende determinanten worden gebruikt als de persoon een agonistische therapie volgt of in een gecontroleerde omgeving verkeert.

- Agonistische therapie:** deze determinant wordt gebruikt als de persoon agonistische medicatie voorgeschreven krijgt zoals methadon en er geen criteria voor afhankelijkheid of misbruik hebben gegolden voor die klasse van medicatie, ten minste gedurende de voorbije maand (behalve tolerantie voor, of ontwenningverschijnselen van de agonist). Deze categorie geldt ook voor degenen die worden behandeld voor afhankelijkheid met een partiële agonist/antagonist.
- Gecontroleerde omgeving:** deze determinant wordt gebruikt als de persoon zich bevindt in een omgeving waar toegang tot alcohol en gecontroleerde middelen wordt beperkt, en er geen criteria voor afhankelijkheid of misbruik hebben gegolden, ten minste gedurende de voorbije maand. Voorbeelden van deze omgevingen zijn drugsvrije gevangenissen onder streng toezicht, therapeutische gemeenschappen of gesloten ziekenhuisafdelingen.

Classificatie van middelen die mentale stoornissen veroorzaken

- Alcohol
- Amfetaminen of amfetamineachtige stoffen
- Cafeïne
- Cannabis
- Cocaïne
- Hallucinogene stoffen (met inbegrip van anticholinergica)
- Inhaleerbare stoffen
- Nicotine
- Opioidstoffen
- Phencyclidine
- Sedatieve, hypnotische of anxiolytische stoffen
- Andere of onbekende middelen (anabole steroïden, nitrieten en stikstofoxide, kattekruid, betelnoten, kava, cortisol, antiparkinsonmiddelen, antihistamines, "OTC"-middelen, ...).
- Gebruikers en/of misbruikers van meerdere middelen

Referenties

1. Ross SM, Chappel JN. Substance use disorders. difficulties in diagnoses. In: Tomb DA (Ed.). *The psychiatric clinics of North America. Diagnostic Dilemmas, Part II. Vol 21(4)*. W.B. Saunders Company; 1998. p. 803-28.
2. Bennett ME, Bellack AS, Gearon JS. Treating substance abuse in schizophrenia. An initial report. *J Subst Abuse Treat* 2001;20:163-75.
3. Wilkins JN. Pharmacotherapy of schizophrenia patients with comorbid substance abuse. *Schizophr Bull* 1997;23(2):215-28.
4. Olivera AA, Kiefer MW, Manley NK. Tardive dyskinesia in psychiatric patients with substance use disorders. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1990;16(1-2):57-66.
5. Zaretsky A, Rector NA, Seeman MV, Fornazzari X. Current cannabis use and tardive dyskinesia. *Schizophr Res* 1993;11(1):3-8.
6. Bowers MB Jr, Mazure CM, Nelson JC, Jatlow PI. Psychotogenic drug use and neuroleptic response. *Schizophr Bull* 1990;16(1):81-5.
7. Albanese MJ. Safety and efficacy of risperidone in substance abusers with psychosis. *Am J Addictions* 2001;10:190-1.
8. Anthony JC, Warner LA, Kessler RC. Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalents: basic findings from the National Comorbidity Survey. *Exp Clin Psychopharmacol* 1994;2:244-68.
9. Anthony JC. Epidemiology of drug dependence. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C. *Neuropsychopharmacology. The fifth generation of progress. An official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 1557-71.
10. De Donder E, Lambrechts M-C. Situering problematisch middelengebruik. In: Geirnaert M, De Donder E, De Maeseneire I, Lambrechts M-C, Roose N, Van Baelen L, Verstuyf G. *Alcohol- en druggebruik. Gedifferentieerde aanpak van preventie tot hulpverlening*. Kluwer; 2002. p. 13-39.
11. Ghodse H. *Drugs and addictive behaviour. A guide to treatment* (3rd ed.). Cambridge University Press; 2002.
12. Patesson R, Steinberg P. *Enquête Fondation Rodin, drogue 2000, "Le Soir", ULB sur les Belges et les drogues, rapport concernant les résultats de l'enquête. 15 novembre 2000, Université Libre de Bruxelles, Creativ, 2000*.
13. Mueser KT, Yarnold PR, Levinson DF, et al. Prevalence of substance abuse in schizophrenia: demographic and clinical correlates. *Schizophr Bull* 1990;16(1):31-56.
14. Dixon L. Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia: prevalence and impact on outcomes. *Schizophr Research* 1999;35:S93-S100.
15. James W, Castle D. Substance abuse comorbidity in schizophrenia. In: Castle D, Copolov D, Wykes T. *Pharmacological and psychosocial treatments in schizophrenia*. Martin Dunitz, London; 2003.
16. Cantor-Graae E, Nordström 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.
17. Spencer C, Castle D, Michie PT. Motivations that maintain substance use among individuals with psychotic disorders. *Schizophrenia Bull* 2002;28(2):233-47.
18. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990;264(19):2511-8.
19. Buckley PF. Substance abuse in schizophrenia: a review. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(Suppl. 3):26-30.
20. DeQuardo JR, Carpenter CF, Tandon R. Patterns of substance abuse in schizophrenia: nature and significance. *J Psychiatr Res* 1994;28(3):267-75.
21. Strakowski SM, Tohen M, Flaum M, Amador X. Substance abuse in psychotic disorders: associations with affective syndromes. *Schizophr Res* 1994;14(1):73-81.
22. Haerynck K (1997). *Het opstarten van een long-term follow-up onderzoek bij schizofrene patiënten met een eerste episode*. Diss. Lic. mot. rev en kine, KU Leuven.
23. De Hert M, Bussels J, Lindström E, Abrahams F, Fransens C, Peuskens J. PECC. *Psychosis Evaluation tool for Common use by Caregivers*. EPO; 1998.
24. Margolese HC, Malchy L, Negrete JC, Tempier R, Gill K. Drug and alcohol use among patients with schizophrenia and related psychoses: levels and consequences. *Schizophr Res* 2004;67(2-3):157-66.
25. Bartels S, Libertto J. Dual diagnosis in the elderly. In: Lehman AF, Dixon LB (Eds.). *Double jeopardy: chronic mental illness and substance use disorders*. Harwood Academic Publishers, Switzerland; 1995. p. 139-58.
26. el-Guebaly N, Hodgins DC. Schizophrenia and substance abuse: prevalence issues. *Can J Psychiatry* 1992;37:704-10.
27. Hambrecht M, Häfner H. Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1996;40:1155-63.
28. Duke PJ, Pantelis C, McPhillips MA, Barnes TRE. Comorbid non-alcohol substance misuse among people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2001;179:509-13.
29. Dervaux A, Baylé FJ, Krebs MO. Substance misuse among people with schizophrenia: similarities and differences between the UK and France. *Br J Psychiatry* 2002;180:381.
30. Netski A, Welsh C, Meyer JM. Substance use disorders in schizophrenia. In: Meyer JM, Nasrallah HA (Eds.). *Medical illness and schizophrenia*. American Psychiatric Publishing, Inc.; 2003. p. 163-83.
31. Arndt S, Tyrrell G, Flaum M, Andreasen NC. Comorbidity of substance abuse and schizophrenia: the role of pre-morbid adjustment. *Psychol Med* 1992;22(2):379-88.
32. Gut-Fayand A, Dervaux A, Olié JP, Loo H, Poirier MF, Krebs MO. Substance abuse and suicidality in schizophrenia: a common risk factor linked to impulsivity. *Psychiatry Res* 2001;102(1):65-72.
33. Dervaux A, Baylé FJ, Laqueille X, et al. Is substance abuse in schizophrenia related to impulsivity, sensation seeking, or anhedonia? *Am J Psychiatry* 2001;158(3):492-4.
34. Soyka M. Substance misuse, psychiatric disorder and violent and disturbed behaviour. *Br J Psychiatry* 2000;176:345-50.
35. Dixon L, Haas G, Weiden PJ, Sweeney J, Frances AJ. Drug abuse in schizophrenic patients: clinical correlates and reasons for use. *Am J Psychiatry* 1991;148(2):224-30.
36. Mueser KT, Yarnold PR, Bellack AS. Diagnostic and demographic correlates of substance abuse in schizophrenia and major affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1992;85(1):48-55.
37. Lysaker P, Bell M, Beam-Goulet J, Milstein R. Relationship of positive and negative symptoms to cocaine abuse in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1994;182(2):109-12.
38. Salyers MP, Mueser KT. Social functioning, psychopathology, and medication side effects in relation to substance use and abuse in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;48(1):109-23.
39. Poirier MF. Schizophrénie et toxicomanie: aspects génétiques. *L'Encéphale* 2003; XXIX: 23-27, cahier 2.
40. Leroy S, Griffon N, Bourdel MC, Olié JP, Poirier MF, Krebs MO. Schizophrenia and the cannabinoid receptor type 1 (CB1): association study using a single-base polymorphism in coding exon 1. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2001;105:749-52.
41. Negrete JC. Clinical aspects of substance abuse in persons with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2003;48(1):14-21.
42. Addington J, Duchak V. Reasons for substance use in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96(5):329-33.
43. Chambers RA, Krystal JH, Self DW. A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001;50:71-83.
44. Stahl SM (2002). *Essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical application* (2nd ed.). Cambridge University Press, New York, USA.
45. Kalivas PW. Neurocircuitry of addiction. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C. *Neuropsychopharmacology. The fifth generation of progress. An official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 1357-65.
46. Nestler EJ. Molecular mechanisms of drug addiction. In: Charney DS (Ed.). *Molecular neurobiology for the clinician*. American Psychiatric Publishing, Inc; 2003. p. 107-21.
47. Heimer L. A new anatomical framework for neuropsychiatric disorders and drug abuse. *Am J Psychiatry* 2003;160(10):1726-39.
48. Shaner A, Khalsa ME, Roberts L, Wilkins J, Anglin D, Hsieh SC. Unrecognized cocaine use among schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1993;150(5):758-62.
49. Hwang MY, Bermanzohn PC (Eds.). *Schizophrenia and comorbid conditions: diagnosis and treatment*. American Psychiatric Publishing, Inc; 2001.
50. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.)*. American Psychiatric Association, Washington, DC; 1994.
51. Dixon L, Haas G, Weiden P, Sweeney J, Frances A. Acute effects of drug abuse in schizophrenic patients: clinical observations and patients' self-reports. *Schizophr Bull* 1990;16(1):69-79.
52. Schneier FR, Siris SG. A review of psychoactive substance use and abuse in schizophrenia: patterns of drug choice. *J Nerv Ment Dis* 1987;175:641-52.
53. Ziedonis DM, Fisher W. Motivation based assessment and treatment of substance abuse in patients with schizophrenia. *New Directions in Psychiatry* 1996;16:1-8.
54. Ziedonis DM, Trudeau K. Motivation to quit using substances among individuals with schizophrenia: implications for a motivation-based treatment model. *Schizophr Bull* 1997;23:229-38.
55. Ziedonis DM. Comorbid psychopathology and cocaine addiction. In: Kosten TR, Kleber HD. *Clinician's guide to cocaine addiction*. New York, Guilford; 1992. p. 337-60.
56. Mueser KT, Gingerich S (1994). *Coping with schizophrenia*. Oakland, CA, Harbinger.
57. Westermeyer JW. *Schizophrenia and drug abuse*. In: Tasman A, Riba MB (Eds.). *American Psychiatric Press Review of psychiatry (Vol 11)*. American Psychiatric Press, Washington, DC; 1992.
58. Owen RR, Fischer EP, Booth BM, Cuffel BJ. Medication noncompliance and substance abuse among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 1996;47(8):853-8.
59. Miner CR, Rosenthal RN, Hellerstein DJ, Muenz LR. Prediction of compliance with outpatient referral in patients with schizophrenia and psychoactive substance use disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54(8):706-12.
60. Hunt GE, Bergen J, Bashir M. Medication compliance and comorbid substance abuse in schizophrenia: impact on community survival 4 years after a relapse. *Schizophr Res* 2002;54(3):253-64.
61. Buhler B, Hambrecht M, Löffler W, Van der Heiden W, Häfner H. Precipitation and determination of the onset and course of schizophrenia by substance abuse: a retrospective and prospective study of 232 population-based first illness episodes. *Schizophr Res* 2002;54(3):243-51.
62. Sevy S, Kay SR, Opler LA, van Praag HM. Significance of cocaine history in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1990;178(10):642-8.
63. Oepen G, Levy M, Saemann R, et al. A neuropsychological perspective on dual diagnosis. *J Psychoactive Drugs* 1993;25(2):129-33.
64. Tracy JI, Josiassen RC, Bellack AS. Neuropsychology of dual diagnosis: understanding the combined effects of schizophrenia and substance use disorders. *Clin Psychol Rev* 1995;15:67-97.
65. Barry KL, Fleming MF, Greenley JR, Kropp S, Widlak P. Characteristics of persons with severe mental illness and substance abuse in rural areas. *Psychiatr Serv* 1996;47(1):88-90.
66. Fulwiler C, Grossman H, Forbes C, Ruthazer R. Early-onset substance abuse and community violence.

- ce by outpatients with chronic mental illness. *Psychiatr Serv* 1997;48(9):1181-5.
67. Cuffel BJ, Shunway M, Chouljian TL, MacDonald T. A longitudinal study of substance use and community violence in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1994;182(12):704-8.
 68. Brady K, Anton R, Ballenger JC, Lydiard RB, Adinoff B, Selander J. Cocaine abuse among schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1990;147(9):1164-7.
 69. Caton CL, Shrout PE, Eagle PF, Opler LA, Felix A, Dominguez B. Risk factors for homelessness among schizophrenic men: a case-control study. *Am J Public Health* 1994;84(2):265-70.
 70. Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME. Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51(4):273-9.
 71. Ziedonis DM, Kosten TR, Glazer WM, Frances RJ. Nicotine dependence and schizophrenia. *Hosp Com Psychiatry* 1994;45(3):204-6.
 72. Serper MR, Alpert M, Richardson NA, Dickson S, Allen MH, Werner A. Clinical effects of recent cocaine use on patients with acute schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1995;152(10):1464-9.
 73. Zisook S, Heaton R, Moranville J, Kuck J, Jernigan T, Braff D. Past substance abuse and clinical course of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1992;149(4):552-3.
 74. Negrete JC, Knapp WP, Douglas DE, Smith WB. Cannabis affects the severity of schizophrenic symptoms: results of a clinical survey. *Psychol Med* 1986;16(3):515-20.
 75. McEvoy JP. Substance use rating scales. In: *Guide to assessment scales in schizophrenia*. Science Press; 2003. p. 84-7.
 76. Drake RE, Bartels SJ, Teague GB, Noordsy DL, Clark RE. Treatment of substance abuse in severely mentally ill patients. *J Nerv Ment Dis* 1993;181(10):606-11.
 77. Minkoff K. An integrated treatment model for dual diagnosis of psychosis and addiction. *Hosp Com Psychiatry* 1989;40(10):1031-6.
 78. Ziedonis DM. Substance abuse prevention strategies for psychiatric patients. In: Coombs RH, Ziedonis DM (Eds). *Handbook on drug abuse prevention: a comprehensive strategy to prevent the abuse of alcohol and other drugs*. Boston, MA, Allyn & Bacon; 1995. p. 445-69.
 79. Drake RE, Mueser KT. Psychosocial approaches to dual diagnosis. *Schizophr Bull* 2000;26(1):105-18.
 80. Krystal JH, D'Souza DC, Madonick S, Petrakis IL. Toward a rational pharmacotherapy of comorbid substance abuse in schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1999;35 (Suppl. S35-S49).
 81. Smelson DA, Losonczy MF, Davis CW, Kaune M, Williams J, Ziedonis D. Risperidone decreases craving and relapses in individuals with schizophrenia and cocaine dependence. *Can J Psychiatry* 2002;47(7):671-5.
 82. Ziedonis D, Williams J, Corrigan P, et al. Management of schizophrenia and substance abuse. *Psychiatric Annals* 2000;30:67-75.
 83. Albanese MJ, Suh JJ, Khantzian EJ. Risperidone in cocaine-dependent patients with comorbid psychiatric disorder. Poster presented at the American College of Neuropsychopharmacology 40th Annual Meeting December 9-13, 2001, Waikoloa, Hawaii.
 84. Price LH, Pelton GH, McDougale CJ, et al. Effects of acute pretreatment with risperidone on responses to cocaine in cocaine addicts. Poster presented at the 36th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, Waikoloa, Hawaii, USA, December 8-12, 1997.
 85. Newton TF, Ling W, Kalechstein AD, Uslaner J, Tervo K. Risperidone pre-treatment reduces the euphoric effects of experimentally administered cocaine. *Psychiatry Research* 2001;102:227-33.
 86. Tsuang JW, Eckman T, Marder S, Tucker D. Can risperidone reduce cocaine use in substance abusing schizophrenic patients? *J Clin Psychopharmacol* 2002;22(6):629-30.
 87. Berk M, Brook S, Nur F. Risperidone compared to haloperidol in cannabis-induced psychotic disorder: a double blind randomised controlled trial. *Int J Psychiatry Clin Practice* 2000;4:139-42.
 88. Misra L, Kofoed L. Risperidone treatment of methamphetamine psychosis (letter). *Am J Psychiatry* 1997;154(8):1170.
 89. Jha A, Fourie H. Risperidone treatment of amphetamine psychosis. *Br J Psychiatry* 1999;174:366.
 90. Iyo M, Sekine Y, Matsunaga T, Tsukamoto T, Takei N, Mori N. Methamphetamine-associated obsessional symptoms and effective risperidone treatment: a case report. *J Clin Psychiatry* 1999;60(5):337-8.
 91. Abraham HD, Mamen A. LSD-like panic from risperidone in post-LSD visual disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:238-41.
 92. Lauerma H, Nietosvaara O, Turunen M. Risperidone as an antidote to hallucinogenics-should it be prescribed? *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2000;15:301-2.
 93. Misra LK, Kofoed L, Fuller W. Treatment of inhalant abuse with risperidone. *J Clin Psychiatry* 1999;60(9):620.
 94. Wines JD, Weiss RD. Opioid withdrawal during risperidone treatment. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:265-7.
 95. Albanese MJ, Clodfelter RC, Khantzian EJ. Expanded uses of risperidone in substance abusers. Poster presented at the 22nd CINP Congress, July 9-13, 2000, Brussels, Belgium.
 96. Casas M, Gutierrez M, Gibert J, Bobes J, Roncero C, Octavio I. Risperidone in the treatment of psychotic patients with opiate abuse and dependence. *Actas Esp Psiquiatr*. 2001;29(6):380-5.
 97. Kozlov A. Application of rispolept at heroin addiction in outpatient practice. *Eur Psychiatry* 2002;17 (Suppl. 1):S102.
 98. Giannini AJ, Loisel RH. Comparison of oral risperidone with oral haloperidol in the treatment of phencyclidine (PCP) psychosis. *J Clin Pharmacol* 1996;36(9):846.
 99. Degner D, Bleich S, Kornhuber J, Schacht M, Ruther E. Risperidone in substance-related psychosis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000;10 (Suppl.2):S59.
 100. Moselehuddin K. Case report 4: treatment of psychoses in substance abusers: four case histories of the use of risperidone. *JDD Case History Series* 1994;1:13-4.
 101. Littrell KH, Petty RG, Hilligoss NM, Peabody CD, Johnson CG. Olanzapine treatment for patients with schizophrenia and substance abuse. *J Subst Abuse Treat* 2001;21(4):217-21.
 102. Bano MD, Mico JA, Agujetas M, Lopez ML, Guillen JL. Olanzapine efficacy in the treatment of cocaine abuse in methadone maintenance patients. Interaction with plasma levels. *Actas Esp Psiquiatr* 2001;29(4):215-20.
 103. Berk M, Brook S, Trandafir AI. A comparison of olanzapine with haloperidol in cannabis-induced psychotic disorder: a double-blind randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14(3):177-80.
 104. Conley RR, Kelly DL, Gale EA. Olanzapine response in treatment-refractory schizophrenic patients with a history of substance abuse. *Schizophr Res* 1998;33(1-2):95-101.
 105. Buckley P, Thompson PA, Way L, Meltzer HY. Substance abuse and clozapine treatment. *J Clin Psychiatry* 1994;55 (Suppl B):114-6.
 106. Farren CK, Hameedi FA, Rosen MA, Woods S, Jatlow P, Kosten TR. Significant interaction between clozapine and cocaine in cocaine addicts. *Drug Alcohol Depend* 2000;59(2):153-63.
 107. Zimmet SV, Strous RD, Burgess ES, Kohnstamm S, Green AI. Effects of clozapine on substance use in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: a retrospective survey. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20(1):94-8.
 108. Green AI, Burgess ES, Dawson R, Zimmet SV, Strous RD. Alcohol and cannabis use in schizophrenia: effects of clozapine vs. risperidone. *Schizophr Res*;60(1):81-5.
 109. Brown SE, Nejtek VA, Perantie DC, Rajan Thomas N, Rush AJ. Cocaine and amphetamine use in patients with psychiatric illness: a randomised trial of typical antipsychotic continuation or discontinuation. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23(4):384-8.
 110. Weisman RL. Quetiapine in the successful treatment of schizophrenia with comorbid alcohol and drug dependence: a case report. *Int J Psychiatry Med* 2003;33(1):85-9.
 111. Brown ES, Nejtek VA, Perantie DC, Bobadilla L. Quetiapine in bipolar disorder and cocaine dependence. *Bipolar Disord* 2002;4(6):406-11.