

# De relatie tussen roken en schizofrenie

*door H.L.I. Nijman, H.L.G.J. Merckelbach en D.P. Ravelli*

**Gepubliceerd in 1994, no. 4**

## Samenvatting

**Uit diverse studies blijkt dat schizofrene patiënten meer roken dan normale proefpersonen maar ook meer dan niet-schizofrene psychiatrische patiënten. Er is wel gesuggereerd dat het excessieve rookgedrag van de schizofrene patiënt verband zou houden met stress, hospitalisatie en de uitzichtloosheid en de monotonie van zijn bestaan. Wellicht is er meer aan de hand. Nicotine stimuleert het dopaminerge systeem en dat systeem is ook aangedaan bij schizofrenie. Dit artikel geeft een overzicht van onderzoeksgegevens die erop wijzen dat de relatie tussen schizofrenie en roken van biologische aard zou kunnen zijn.**

## Inleiding

Iedereen die een psychiatrisch ziekenhuis van binnen kent zal het zijn opgevallen dat opgenomen patiënten vaak sigaretten of shag roken. Vooral de (chronische) schizofrene patiënt blijkt een verstokte roker (zie verder). Doorgaans ziet de huiskamer op een psychiatrische afdeling blauw van de rook. Er zijn gevallen bekend waarin schizofrene patiënten voor het verkrijgen van sigaretten onhanteerbaar gedrag voor hun omgeving vertoonden. Greenman en McClellan (1991) beschreven de negatieve effecten van het instellen van een rookverbod in een psychiatrisch centrum in de Verenigde Staten. Zij vonden dat 20 tot 25% van de rokende patiënten moeite had om zich aan te passen aan het rookverbod. Ongeveer 10% van de rokers kon de nieuwe situatie niet verdragen, waarbij grote verstoringen in hun behandeling optraden.

Verklaringen voor dit verschijnsel zijn gemakkelijk te vinden: zo zou het kunnen zijn dat het excessieve rookgedrag van de psychiatrische patiënt verband houdt met de uitzichtloosheid en de monotonie van zijn bestaan. Ook is het mogelijk dat de drempel voor het ervaren van stress bij psychiatrische patiënten lager ligt, waardoor zij meer gaan roken. Maar deze verklaringen lijken te kort te schieten als het gaat om de specifieke associatie tussen roken en schizofrenie.

Dit stuk behandelt literatuurgegevens die op een alternatieve verklaring voor dit fenomeen wijzen, namelijk dat er een biologische relatie bestaat tussen roken en schizofrenie. Deze zou bestaan in veranderingen van de dopaminerge activiteit in de hersenen ten gevolge van nicotine- inhalatie. Voor het bestaan van deze relatie pleiten drie argumenten.

Ten eerste vertonen bepaalde andere ziektebeelden, waarbij verondersteld wordt dat dopamine een sleutelrol speelt (ziekte van Parkinson en tardieve dyskinesie), eveneens een samenhang met rookgedrag. Ten tweede zijn er aanwijzingen dat roken van invloed is op zowel de effectiviteit als de bijwerkingen van neuroleptica. Ten derde is bekend dat nicotinegebruik van invloed is op bepaalde psychofysiologische parameters (ook wel 'markers' genaamd) bij schizofrenie.

Hieronder volgt een meer uitgebreide bespreking van deze argumenten. Allereerst wordt echter kort stilgestaan bij de prevalentie van roken onder psychiatrische patiënten.

## **Nicotineverslaving en psychiatrie**

Uit de Amerikaanse gegevens van Hughes e.a. (1986) blijkt dat zich onder psychiatrische patiënten significant meer rokers bevinden vergeleken met de algemene populatie. Van de schizofrene patiënten rookte 88%, van de manische patiënten 70% en van de depressieve patiënten 49%. Van alle 277 onderzochte patiënten rookte 52%, terwijl het landelijke gemiddelde in de VS op dat moment op 33% lag. Het verschil kon niet verklaard worden op basis van factoren als geslacht, leeftijd, burgerlijke staat, sociaal-economische klasse, en alcohol- of koffiegebruik. Ook stond het hogere tabaksgebruik los van hospitalisatie omdat het in dit onderzoek uitsluitend patiënten betrof die poliklinisch werden behandeld. Ook de studie van Goff e.a. (1992) betrof ambulante behandelde schizofrene patiënten. Van de 78 onderzochte patiënten rookten er 58 (74%).

De Ierse onderzoekers Masterson en O'Shea (1984) vonden dat 92% van de mannelijke en 82% van de vrouwelijke schizofrenen rookte terwijl in de gehele populatie respectievelijk 49% en 36% rookte. Ook bleek dat de dagelijkse sigarettenconsumptie van schizofrene rokers significant hoger lag dan die van rokers in de algemene populatie. Gopaldaswamy en Morgan (1986) rapporteerden dat van de 123 onderzochte schizofrenen 87% van de mannen en 74% van de vrouwen rookte vergeleken met respectievelijk 60% en 58% bij niet-schizofrene patiënten. Glynn en Sussman (1990) ten slotte vonden dat van de 59 schizofrenen (55 mannen en 4 vrouwen) 78% rookte, 19% ooit had gerookt en 3% nooit had gerookt.

In Psychiatrisch Centrum Welterhof, een algemeen psychiatrisch ziekenhuis te Heerlen, is aan de hand van een steekproef bestudeerd welk percentage van de patiënten rookt. Aan de verpleegkundige hoofden van een drietal afdelingen waar een groot aantal schizofrene patiënten is opgenomen werd gevraagd te noteren welke patiënten rookten, en schattingen te geven van de hoeveelheid die iedere patiënt consumeerde. Het betrof twee langdurig-verblijfsafdelingen (opnameduur langer dan twee jaar) en een gesloten vervolgafdeling (opnameduur tussen drie maanden en twee jaar).

Van de in totaal 68 (schizofrene en niet-schizofrene) patiënten rookten er 55 (80.9%). Van deze 55 patiënten rookten er 54 sigaretten en/of shag, 1 patiënt rookte sigaren. Het door de verpleegkundige hoofden geschatte gemiddeld aantal sigaretten dat deze patiënten per dag consumeerden was 26.3. Hierbij moet opgemerkt worden dat van deze 55 rokers er 31 op enige wijze in hun rookgedrag werden beperkt door de verpleegkundigen.

Verdeling van de 68 patiënten naar diagnose leerde dat van de 43 schizofrene patiënten er 38 (88.4%) rookten terwijl van de 25 niet-schizofrene patiënten (met name niet nader omschreven psychose, stemmingsstoornissen, persoonlijkheidsstoornissen of Korsakov) er 17 (68.0%) rookten. Dit verschil is significant (Fischer's exact p 0.01).

Samenvattend kan worden gesteld dat psychiatrische patiënten meer roken dan niet-psychiatrische controlepersonen en dat binnen de groep van psychiatrische patiënten schizofrenen de kroon lijken te spannen. Glassman (1993) komt in zijn artikel over het rookgedrag van psychiatrische patiënten tot de vaststelling dat 'perhaps the most intriguing diagnostic association is that between smoking and schizophrenia' (p. 550). In de volgende paragraaf worden twee andere ziektebeelden beschreven die ook een samenhang vertonen met rookgedrag en waarbij de neurotransmitter dopamine een belangrijke rol lijkt te spelen.

## **Nicotine, tardieve dyskinesie en de ziekte van Parkinson**

In de literatuur wordt regelmatig gewezen op de mogelijke verbanden tussen rookgedrag enerzijds en het ontwikkelen van tardieve dyskinesie en de ziekte van Parkinson anderzijds.

Zo vinden Yassa e.a. (1987) en Binder e.a. (1987) dat tardieve dyskinesie (TD) significant vaker voorkomt bij rokers dan bij niet-rokers. TD is een laat optredende ernstige afwijking van neuroleptica. Bij langdurig gebruik van deze middelen krijgen sommige patiënten last van onwillekeurige bewegingen, met name in het gebied van de mond en de kaak. Onwillekeurige bewegingen in andere lichaamsdelen komen echter ook voor. Yassa e.a. (1987) veronderstelde dat bij TD de striatale dopamine functie verhoogd is. Zij suggereren dan ook dat het feit dat TD vaker optreedt bij rokende patiënten verband houdt met het vrijkomen van dopamine onder invloed van nicotine (maar zie Menza e.a. 1991).

Een andere interessante bevinding is dat de ziekte van Parkinson minder wordt gezien onder rokers. Baron komt in zijn overzichtsartikel (1986) tot de conclusie dat, ofschoon epidemiologische gegevens alleen niet beslissend zijn, het geheel aan bewijzen suggereert dat het roken van sigaretten belangrijke effecten heeft op dopaminerge systemen van het centraal zenuwstelsel, daarbij inbegrepen de substantia nigra en het striatum. Dit lijkt het gevolg te zijn van het bestanddeel nicotine en zou het lagere risico voor de ziekte van Parkinson bij rokers kunnen verklaren.

Het bestaan van een negatieve correlatie tussen roken en de ziekte van Parkinson enerzijds en een positieve correlatie tussen roken en TD anderzijds geeft steun aan de veronderstelling dat nicotine een agonist van dopamine is. Immers, bij TD is de dopaminerge activiteit verhoogd. Een dopamine-agonistische werking van nicotine zou dus verklaren waarom rokers meer kans hebben op het ontwikkelen van deze bijwerking. Bij de ziekte van Parkinson is er sprake van een destructie van een deel van de substantia nigra (Oosterhuis 1975, p. 233). In cellen van de substantia nigra worden doorgaans hoge concentraties van dopamine aangetroffen. Bij patiënten met de ziekte van Parkinson blijken deze hersencellen inderdaad minder dopamine te bevatten (Lishman 1978, p. 552). Wellicht dat vrijmaking van dopamine door nicotine bescherming biedt tegen het ontwikkelen van de ziekte.

De mogelijke interactie tussen dopamine en nicotine is ook langs dier-experimentele weg onderzocht. Zo stelden Kirch e.a. (1987) ratten drie weken lang chronisch bloot aan nicotine. De onderzoekers vonden dat nicotine inderdaad aangrijpt op dopaminerge regio's in de subcortex (striatum; hypothalamus) en neocortex (frontaal kwab) en wel zo dat het de afbraak van dopamine vertraagde. Zo'n vertraging leidt wederom tot een verhoogde aanwezigheid (en activiteit) van dopamine. Overigens brengen ook Kirch e.a. (1988) de bevindingen in verband met het verlaagd risico van rokers op Parkinson en een verhoogd risico op TD. Andere dierexperimenten ondersteunen de visie dat nicotine een stimulerende uitwerking heeft op dopamine (b.v. Corrigan e.a. 1992; Imperato e.a. 1986). Een relativerende opmerking is hier echter op haar plaats. Nicotine is een stof die niet alleen dopamine, maar ook diverse andere stoffen in de hersenen beïnvloedt (Pomerleau en Pomerleau 1984). Meer specifiek stimuleert nicotine (in lage doses) acetylcholine en ook zijn er aanwijzingen dat het endorfines vrij maakt. Worden de 'motorische' effecten van nicotine (TD, Parkinson) toegeschreven aan de 'dopamine- connectie', de verbeterde concentratie die doorgaans optreedt na roken is wel toegeschreven aan het effect van nicotine op acetylcholine. Zo verwonderlijk is dat laatste niet want acetylcholine speelt nu eenmaal een vitale rol in leer- en geheugenprocessen. De bevinding dat roken het risico op het ontwikkelen van de ziekte van Alzheimer lijkt te verminderen sluit hierbij aan (zie Graves e.a. 1991). Ten slotte: het idee dat ook endorfines betrokken zijn bij de werking van nicotine stoelt op de bevinding dat rokers die naloxone (een geneesmiddel dat endorfines blokkeert) krijgen toegediend minder gaan roken. Roken, zo luidt de voor de hand liggende verklaring, zorgt voor een verhoogde aanwezigheid van endorfines, wat wederom een euforisch gevoel in de hand werkt. Naloxone blokkeert de endorfines en ondergraaft daarmee het euforiserende effect van nicotine-inhalatie. Duidelijk is echter dat wanneer het gaat om de specifieke associatie tussen nicotine en schizofrenie, de

'dopamine-connectie' de meest interessante en relevante is.

### **Bijwerkingen van neuroleptica**

Een ander gegeven uit de literatuur dat erop wijst dat nicotine inwerkt op de dopaminerge activiteit van het centraal zenuwstelsel, is de bevinding dat rokende psychiatrische patiënten significant hogere doses neuroleptica ontvangen dan niet-rokende patiënten (Menza e.a. 1991; Van Putten 1989; Vinarova e.a. 1984). Jann e.a. (1986) onderzochten het effect van roken op haloperidol-concentraties in het bloed van patiënten. Twaalf uur nadat de rokende patiënten de medicatie hadden ontvangen, bleken de concentraties bij hen significant lager te zijn dan bij de niet-rokende patiënten ten gevolge van een verhoogde afbraak van haloperidol bij de rokers.

Deze bevindingen sluiten aan bij een mogelijke dopamine-agonistische werking van nicotine: het lijkt er alleszins op dat nicotine de dopamine-antagonistische werking van antischizofrene middelen (zie Van Praag e.a. 1988) tegenwerkt.

Nicotine lijkt voorts sommige (min of meer onmiddellijke) bijwerkingen van neuroleptica tegen te gaan (Van Putten 1989). Bij rokende patiënten die chloorpromazine krijgen blijken significant minder orthostatische hypotensie en slaperigheid op te treden dan bij niet-rokende patiënten. Een aantal auteurs (Hughes e.a. 1986; Kirch 1991) heeft zich dan ook afgevraagd of psychiatrische patiënten wellicht meer roken om de (directe) bijwerkingen van hun medicatie tegen te gaan. Glynn en Sussman (1990) vroegen schizofrene rokers waarom zij rookten. Zo'n 20% (n = 9) van de patiënten gaf te kennen dat roken behulpzaam was in het verminderen van bijwerkingen van medicatie.

### **Psychofysiologische markers**

Bij psychofysiologische markers van schizofrenie gaat het om afwijkingen die extreem vaak (maar niet uitsluitend; zie Merckelbach 1992) aangetroffen worden bij schizofrene patiënten. In dit verband valt te denken aan bepaalde karakteristieken van huidgeleidingsrespons, het EEG, of van de oogmotoriek. Vooral de laatstgenoemde parameter is een veel bestudeerd fenomeen (zie b.v. het door Van den Bosch (1982) in Psychiatrisch Centrum Welterhof uitgevoerde onderzoek). Indien normale proefpersonen of niet-schizofrene psychiatrische patiënten de instructie krijgen om naar een object te kijken dat over de horizontale as verschuift, dan vertonen ze 'gladde' (d.w.z. continue) volgbewegingen met de ogen. Bij een overgrote meerderheid van schizofrene patiënten worden de volgbewegingen voortdurend geïnterrupteerd door plotselinge oogbewegingen (saccades). Er is wel geopperd dat deze afwijking belangrijke aanknopingspunten kan bieden bij de diagnostiek van schizofrenie. Recent onderzoek heeft aangetoond dat direct na inhalatie van nicotine ook normale proefpersonen blijken geven van 'schizofrene' saccades (Thaker e.a. 1991). Het is zeer wel mogelijk dat deze bevinding opnieuw te maken heeft met de 'dopamine-connectie' van nicotine. Anderzijds valt niet uit te sluiten dat nicotine bij zowel schizofrene als niet-schizofrene proefpersonen via andere mechanismen een verstoring van de gladde oogbewegingen veroorzaakt. Stoornissen in de gladde oogbewegingen zouden dan eerder een marker van extreem nicotinegebruik dan van schizofrenie zijn (zie ook Klein en Andresen, 1991). De les die uit het een en ander valt te trekken is dat het onderzoek naar de relatie tussen nicotine en markers van schizofrenie met grotere voortvarendheid ter hand dient te worden genomen. Op zijn minst doen psychofysiologen bij onderzoek naar markers van schizofrenie er goed aan om te specificeren hoeveel patiënten uit de steekproef habituele rokers zijn, iets dat thans nauwelijks gebeurt (zie b.v. Kirch 1991).

### **Biologische relatie**

Het voorgaande overziend, lijkt het een kleine stap om het specifieke verband tussen schizofrenie en rookgedrag te verklaren vanuit de dopaminerge werking van nicotine. Verschillende versies van een dergelijke verklaring passeren hieronder de revue.

Zoals eerder is opgemerkt wijzen sommige auteurs erop dat schizofrenen wellicht zoveel roken om de bijwerkingen van hun medicatie te verminderen (Hughes e.a. 1986; Kirch 1991). Indien dit het geval zou zijn lijkt de rokende schizofrene patiënt in een soort vicieuze cirkel gevangen; hij rookt om de bijwerkingen van zijn medicatie tegen te gaan, waarmee ook de effectiviteit van de medicatie lijkt af te nemen. De behandelaar kan naar aanleiding hiervan besluiten de medicatiedosis te verhogen waardoor de bijwerkingen toenemen, hetgeen wellicht weer leidt tot een verhoogde nicotineconsumptie etc. Onderzocht zou moeten worden of schizofrenen die nog nooit neuroleptica hebben ontvangen (b.v. bij eerste opname) ook excessief roken vergeleken met de algemene bevolking. Indien dit het geval blijkt te zijn, dan zou de verklaring dat schizofrenen zoveel roken om de bijwerkingen van hun medicatie tegen te gaan in ieder geval niet volledig zijn.

Voorts wordt in de literatuur de mogelijkheid geopperd dat het excessieve roken van schizofrenen wellicht een vorm van zelfmedicatie is (Kirch 1991; Glassman 1993), die zich richt op bestrijding van bepaalde symptomen. Een van de symptomen is een aandachtsstoornis, ofte wel een defect in de filtering van relevante en irrelevante informatie. Schizofrene patiënten rapporteren nogal eens dat ze het gevoel hebben overspoeld te worden door externe informatie. Nicotine, zo wordt wel beweerd (Adler e.a. 1992), zou het vermogen hebben om dit defect kortstondig te niet te doen. Anders gezegd: onder invloed van nicotine zou de schizofrene patiënt tijdelijk over een intacte filter beschikken. En wat ligt er dan meer voor de hand dan vooral veel te roken? Een andere mogelijkheid in dit verband is geopperd door Glassman (1993). Hij stelt dat negatieve symptomen van schizofrenie, zoals apathie en motivationele deficiëntie, manifestaties kunnen zijn van een verminderde activiteit van het dopaminerg werkende 'beloningssysteem' in de hersenen. Roken zou leiden tot een normalisatie van dopaminerge activiteit in dit beloningssysteem. 'Thus, nicotine's ability to augment dopamine release could be seen as a potential physiological basis for the high frequency of smoking in patients with chronic schizophrenia' (Glassman 1993, p. 550).

Een derde mogelijkheid is dat nicotine een rol speelt in de etiologie van schizofrenie. Wellicht roken schizofrenen niet excessief om de bijwerkingen van neuroleptica te verminderen of om de symptomen van hun ziekte te bestrijden, maar neemt dóór het roken de kans op het ontwikkelen van stoornissen in het dopaminerge systeem, en daarmee de kans op het ontwikkelen van schizofrenie, juist toe. Volgens deze redenering kan blootstelling aan nicotine over een langere periode de dopamine-acetylcholine balans zodanig verstoren dat er een psychose optreedt. Roken zou dan bij kwetsbare personen een extra risicofactor inhouden voor het ontwikkelen van een psychose. Van stoffen als amfetamine (verhoogt de afgifte van dopamine) en cocaïne (blokkeert de heropname van dopamine) wordt iets vergelijkbaars gezegd (Loopuijt en Korf 1988). Ook over de relatie tussen cannabis en het ontwikkelen van psychotische symptomen wordt in deze zin gediscussieerd (zie Thomas 1993; Heller e.a. 1992). Siris (1992) zegt in algemene zin over drugsmisbruik dat het symptomen kan genereren die op die van schizofrenie lijken, het kan de diagnose-stelling verstoren, en het kan bij schizofrene individuen bloeiende psychotische symptomen uitlokken. Een eventueel effect van roken op de dopamine-balans zou meer sluimerend kunnen zijn en daarmee ook moeilijker aan te tonen. Twee studies naar de relatie tussen roken en schizofrenie suggereren dat roken gepaard gaat met het op jongere leeftijd optreden van de eerste schizofrene symptomen (Sandyk en Kay 1991; Goff e.a. 1992). Deze bevindingen zijn met retrospectief onderzoek verkregen, met alle beperkingen vanden.

Het is opvallend dat de gevonden verbanden tussen roken enerzijds en de ziekte van Parkinson en TD anderzijds door auteurs worden geïnterpreteerd in termen van oorzaak-gevolg, terwijl een dergelijke gedachtengang door ons niet is teruggevonden in de literatuur voor wat betreft de samenhang tussen

roken en schizofrenie. Het probleem dat zich hierbij voordoet is van het 'kip/ei soort': worden patiënten schizo- freeen waardoor ze meer gaan roken of vergroot roken de kwetsbaarheid voor schizofrenie? Longitudinale studies naar de temporele samenhang tussen roken en schizofrenie, alsook onderzoek naar de effecten van roken op psychofysiologische indices van schizofrenie zullen moeten uitmaken of de hypothese dat nicotine kwetsbaarheid voor schizofrenie vergroot enige kredietwaardigheid bezit.

De verklaring dat patiënten uitsluitend meer roken omdat ze meer stress ervaren lijkt niet volledig. Immers, met name één specifieke groep patiënten, namelijk de schizofrenen, rookt excessief veel terwijl men zich kan voorstellen dat patiënten met andere stoornissen (b.v. angststoornissen) ook een hoge mate van stress ervaren. De vraag rijst wel of het bij schizofrenie niet om een dusdanig invaliderende stoornis gaat dat roken één van de weinige genoegens is die de patiënt nog heeft (zie Carpentier 1990).

Ook hospitalisatie lijkt nauwelijks te kunnen verklaren waarom met name de schizofrene groep zo veel rookt: het extreme rookgedrag is immers ook geconstateerd bij schizofrenen die ambulantly werden behandeld (Hughes e.a. 1986; Goff e.a. 1992).

### **Conclusie**

Uit buitenlandse literatuur blijkt dat er zich onder psychiatrische patiënten en dan met name onder schizofrene patiënten relatief veel rokers bevinden. Een steekproef, genomen in Psychiatrisch Centrum Welterhof, bevestigt deze bevindingen. Tot op de dag van vandaag wordt het excessieve roken van schizofrene patiënten vooral gezien als een negatief 'psychologisch' gevolg van hun ziekte. In dit artikel werd de aandacht gericht op een mogelijke biologische relatie tussen nicotineverslaving en schizofrenie. Deze relatie zou bestaan in de werking van nicotine op de dopaminerge activiteit in de hersenen. De belangrijkste hypothesen over deze relatie zijn dat schizofrenen excessief roken om bepaalde symptomen van hun stoornis te bestrijden en/of om de bijwerkingen van neuroleptica tegen te gaan. Verdere toetsing van beide hypothesen is van belang omdat zulks kan leiden tot nieuwe inzichten omtrent de etiologie en behandeling van schizofrenie.

Ook de mogelijkheid dat langdurig gebruik van nicotine, vanwege de dopaminerge effecten, de kans op het ontwikkelen van schizofrenie verhoogt, verdient nadere aandacht. Immers, indien een dergelijke relatie tussen roken en de kans op het ontwikkelen van schizofrenie zou worden vastgesteld, dan zou dit belangrijke implicaties kunnen hebben voor de preventie en de behandeling van patiënten met schizofrenie.

**Met dank aan dr. P. Moleman, farmacoloog, voor zijn commentaar bij een eerdere versie van dit artikel.**

### **Literatuur**

**Adler, L.E., L.J. Hoffer, J. Griffith, M.C. Waldo en R. Freedman (1992), Normalization by nicotine of deficient auditory sensory gating in the nnnnrelatives of schizophrenics. *Biological Psychiatry* 32, 607-616.**

Baron, J.A. (1986), Cigarette smoking and Parkinson's disease. *Neurology* 36, 1490- 1496.

Binder, R.L., H. Kazamatsuri, T. Nishimura en D.E. McNeil (1987), Smoking and tardive dyskinesia. *Biological Psychiatry* 22, 1280-1282.

Bosch, R.J. van den (1982), *Attentional Correlates of Schizophrenia and related disorders*. Swets & Zeitlinger, Lisse.

Carpentier, P. (1990), De rokende psychiatrische patiënt. *Maandblad voor Geestelijke Volksgezondheid* 45, 399-405.

Corrigal, W.A., K.B.J. Franklins, K.M. Coen en P.B.S. Clarke (1992), The mesolimbic dopaminergic system is implicated in the reinforcing effects of nicotine. *Psychopharmacology* 107, 285-289.

Glassman, A.H. (1993), Cigarette smoking: Implications for psychiatric illness. *American Journal of Psychiatry* 150, 546-553.

Glynn, S.M., en S. Sussman (1990), Why patients smoke. *Hospital and Community Psychiatry* 41, 1027-1028.

Gopaldaswamy, A.K., en R. Morgan (1986), Smoking in chronic schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 149, 523.

Graves, A.B., C.M. van Duijn, V. Chandra, L. Fratiglioni, A. Heyman, A.F. Jorm, E. Kokmen, K. Kondo, J.A. Mortimer, W.A. Rocca, S.L. Shalat, H. Soininen en A. Hofman (1991), Alcohol and tobacco consumption as risk factors for Alzheimers disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. *International Journal of Epidemiology* 20 (supplement 2), s48-s57.

Greeman, M.G., en T.A. McClellan (1991), Negative effects of a smoking ban on an inpatient psychiatry service. *Hospital and Community Psychiatry* 42, 408-412.

Heller, H., P. Dingemans en D. Linszen (1992), Cannabis en Schizofrenie. Een literatuuronderzoek. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 34, p. 699-708.

Hughes, J.R., D.K. Hatsukami, J.E. Mitchell en L.A. Dahlgren (1986), Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. *American Journal of Psychiatry* 143, 993- 997.

Imperato, A., A. Mulus en G. Di Chiara (1986), Nicotine preferentially stimulates dopamine released in the limbic system of freely moving rats. *European Journal of Pharmacology* 132, 337-338.

Jann, M.W., S.R. Saklad, L. Ereshefsky, A.L. Richards, C.A. Harrington en C.M. Davis (1986), Effects of smoking on haloperidol and reduced haloperidol plasma concentrations and haloperidol clearance. *Psychopharmacology* 90, 468-470.

Kirch, D.G., G.A. Gerhardt, R.C. Shelton, R. Freedman en R.J. Wyatt (1987), Effect of chronic nicotine administration on monoamine and monoamine metabolite concentrations in rat brain. *Clinical Neuropharmacology* 10, 376-383.

Kirch, G.D., A.M. Alho en R.J. Wyatt (1988), Hypothesis: A nicotine-dopamine interaction linking smoking with Parkinson's disease and tardive dyskinesia. *Cellular and Molecular Neurobiology* 8, 285-291.

Kirch, D.G. (1991), Where There's Smoke ... Nicotine and Psychiatric Disorders. *Biological Psychiatry* 30, 107-108.

- Klein, C., en B. Andresen (1991), On the influence of smoking upon smooth pursuit eye movements of schizophrenics and normal controls. *Journal of Psychophysiology* 5, 361-369.
- Lishman, W.A. (1978), *Organic psychiatry. The psychological consequences of cerebral disorder*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, p. 552.
- Loopuijt, L.D., en J. Korf (1988), Hersenfuncties en schizofrenie: de dopamine-hypothese. In: R.J. van den Bosch, C.R. van Meer, P.M.A.J. Dingemans en D.H. Linszen (red.). *Schizofrenie. Recente ontwikkelingen in onderzoek en behandeling*. Van Loghum Slaterus, Deventer, p. 93-113.
- Mastersons, E., en B. O'Shea (1984), Smoking and malignancy in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 145, 429-432.
- Menza, M.A., N. Grossman, M. Van Horn, R. Cody en N. Forman (1991), Smoking and movement disorders in psychiatric patients. *Biological Psychiatry* 30, 109- 115.
- Merckelbach, H. (1992), Psychofysiologie. In: G.M. van der Molen en A.J. Schmid (red.), *Psychologie voor de arts*. Bohn, Stafleu & Van Loghum, Houten, p. 118- 144.
- Oosterhuis, H.J.G.H. (1975), *Klinische neurologie. Een beknopt leerboek*. Oosthoek, Scheltema & Holkema, Utrecht, p. 233.
- Pomerleau, O.F., en C.S. Pomerleau (1984), Neuroregulators and the reinforcement of smoking: Towards a biobehavioral explanation. *Neuroscience & BioBehavioral Reviews* 8, 503-513.
- Praag, H.M. van, E.L. Gardner, L.A. Opler, S.L. Brown, A. Bleich, S.R. Zukin en D.C. Javitt (1988), Nieuwe ontwikkelingen in het schizofrenie-onderzoek en mogelijke consequenties voor de farmacotherapie. In: R.J. van den Bosch, C.R. van Meer, P.M.A.J. Dingemans en D.H. Linszen (red.), *Schizofrenie. Recente ontwikkelingen in onderzoek en behandeling*. Van Loghum Slaterus, Deventer, p. 339-358.
- Putten, R. van (1989), Het gebruik van koffie, thee en tabak door psychiatrische patiënten: reden voor verontrusting? *Janssen Medisch-Wetenschappelijk Nieuws*, 387-393.
- Sandyk, R., en S.R. Kay (1991), Tobacco addition as a marker of age at onset of schizophrenia. *International journal of neuroscience* 57, 259-262.
- Siris, S.G. (1992), Commentary. Substance abuse in schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease* 180, 595-596.
- Thaker, G.K., R. Ellsberry, M. Moran, A. Lahti en C. Tamminga (1991), Tobacco smoking increases square-wave jerks during pursuit eye movements. *Biological Psychiatry* 29, 82-88.
- Thomas, H. (1993), Psychiatric symptoms in cannabis users. *British Journal of Psychiatry* 163, 141-149.
- Vinarova, E., O. Vinar en Z. Kalvach (1984), Smokers need higher doses of neuroleptic drugs. *Biological Psychiatry* 19, 1265-1268.
- Yassa, R., S. Lal, A. Korpassy en J. Ally (1987), Nicotine exposure and tardive dyskinesia. *Biological Psychiatry* 22, 67-72.



**Summary: The association between smoking and schizophrenia**

**Several studies indicate that schizophrenic patients smoke more than normal subjects or non-schizophrenic psychiatric patients. It has been suggested that the excessive smoking behaviour of the schizophrenic patient may be connected with stress, hospitalization or the hopelessness and the monotony of his existence. There could be more to it. Nicotine stimulates the dopaminergic system and this system is also affected in schizophrenic patients. The present article summarizes research findings that indicate that the connection between schizophrenia and nicotine could have a biological origin.**

Drs. H. Nijman (gezondheidswetenschapper) werkt als onderzoeker bij Psychiatrisch Centrum Welterhof, dr. H. Merckelbach (psycholoog) is als universitair hoofddocent verbonden aan de faculteit Gezondheidswetenschappen van de Rijks- universiteit Limburg en drs. D. Ravelli (psychiater) is directeur behandelzaken van Psychiatrisch Centrum Welterhof. Correspondentieadres: H. Nijman, PC Welterhof, Postbus 4436, 6401 CX Heerlen.

Het artikel werd voor publikatie geaccepteerd op 20-1-1994.