

Effets du tabac sur les neuroleptiques et leurs effets extrapyramidaux dans la schizophrénie

Saoussen Bouhlel, Yassine Jones, Mouna Msolly, Salwa Ben Hawala, Zouhaier El-Hechmi

Service de psychiatrie « F » - Hôpital Razi La Manouba
Faculté de Médecine de Tunis- Université El-Manar Tunis

S. Bouhlel, Y. Jones, M. Msolly, S. Ben Hawala, Z. El-Hechmi

S. Bouhlel, Y. Jones, M. Msolly, S. Ben Hawala, Z. El-Hechmi

Effets du tabac sur les neuroleptiques et leurs effets extrapyramidaux dans la schizophrénie

Effects of tobacco on antipsychotic treatments and their extrapyramidal symptoms in schizophrenia

LA TUNISIE MEDICALE - 2012 ; Vol 90 (n°04) : 311-315

LA TUNISIE MEDICALE - 2012 ; Vol 90 (n°04) : 311-315

R É S U M É

Prérequis : Le tabagisme est une addiction fortement répandue chez les patients atteints de schizophrénie. Plusieurs auteurs ont expliqué cette surconsommation par l'hypothèse d'automédication des symptômes psychotiques et/ou des effets indésirables des neuroleptiques. Cette explication est toutefois contestée par certains autres auteurs d'autant plus que la plupart des patients commencent à fumer avant le début de leurs troubles.

But : Vérifier si le tabac permet de diminuer les symptômes psychotiques et extrapyramidaux chez les patients atteints de schizophrénie.

Méthodes : L'échantillon comprenait 115 patients suivis en ambulatoire pour schizophrénie (DSM IV) et traités par neuroleptiques classiques. Les symptômes psychotiques ont été évalués par la PANSS (Positive And Negative Syndrome Scale) et les symptômes extrapyramidaux (SEP) par l'échelle de Simpson-Angus.

Résultats : La prévalence de la consommation de tabac était de 60%, avec un taux de 80% chez les hommes et de 22,5% chez les femmes. La majorité (79,7%) a commencé à fumer avant le début de la maladie. Les non fumeurs et les fumeurs, quelle que soit l'importance de la consommation, avaient des scores comparables de symptômes extrapyramidaux et de symptômes psychotiques positifs et négatifs et recevaient des doses comparables de neuroleptiques et d'antiparkinsoniens de synthèse.

Conclusion : La forte consommation tabagique des patients de cette étude serait liée à d'autres raisons que l'automédication des symptômes psychotiques ou extrapyramidaux.

S U M M A R Y

Background: The prevalence of cigarette smoking is significantly higher among patients with schizophrenia than in the general population. Several authors explained this excess of smoking by the self-medication hypothesis. It suggests that patients with schizophrenia smoke to reduce psychotic symptoms or antipsychotic side effects.

Aim: In this study, we aimed to evaluate the prevalence of tobacco consumption in patients with schizophrenia and to test if smoking reduces psychotic and extra-pyramidal symptoms.

Methods: We included 115 patients with schizophrenia (DSM IV) treated with conventional antipsychotics. We assessed psychotic symptoms with the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and extrapyramidal symptoms with the Simpson-Angus scale.

Results: Prevalence of smoking was 60% (80% in men and 22.5% in women). The majority of them started their consumption before their illness. Smokers and non-smokers had similar rates of psychotic and extrapyramidal symptoms with comparable doses of antipsychotics and anticholinergic agents which were prescribed for similar durations.

Conclusion: In this study, patients with schizophrenia smoke a lot for reasons other than reducing psychotic or extrapyramidal symptoms.

Mots-clés

Schizophrénie, Neuroleptiques, Tabac

Key-words

Schizophrenia, Antipsychotics, Tobacco

La consommation de tabac chez les patients atteints de schizophrénie est un phénomène préoccupant de fait de sa fréquence élevée chez ces sujets et de son imputabilité dans la diminution de leur espérance de vie qui est réduite de 20% par rapport à la population générale (1). Dans une méta analyse menée par de Léon en 2005 auprès de 42 études, l'auteur a inclus un total de 7593 patients atteints de schizophrénie issus de 20 pays différents. Il a conclu que la fréquence de la consommation de tabac était de 55 à 95% sur la vie entière avec une moyenne de 62% (2). Nous citons en exemple, les Etats-Unis où la fréquence du tabagisme chez les sujets atteints de schizophrénie variait de 56 à 86% contre une fréquence de 23% dans la population générale (2). En France, ces chiffres étaient estimés respectivement à 66% versus 30% (2). En Tunisie, cette fréquence était encore plus élevée puisqu'elle était estimée à 80% chez les hommes atteints de schizophrénie (3) contre un taux de 48% chez les hommes adultes de la population générale (4). Plusieurs hypothèses ont été avancées dans la littérature pour expliquer cette surconsommation. Parmi ces hypothèses, nous citons celle de l'automédication, où la nicotine aurait des effets positifs aussi bien sur les fonctions cognitives que sur les symptômes thymiques et négatifs et les effets extrapyramidaux induits par les neuroleptiques. Il a été suggéré en effet, que le tabac accélère le métabolisme de la plupart des neuroleptiques dont l'halopéridol, la chlorpromazine et la fluphénazine. Ces molécules sont les plus prescrites chez les patients tunisiens suivis dans le secteur public. Cette activité serait en rapport avec les hydrocarbures polycycliques aromatiques contenus dans le tabac, qui accélèrent l'activité du cytochrome P450 et CYP1A2, aboutissant à la réduction de la concentration plasmatique de ses molécules. La constatation par certaines études que les fumeurs atteints de schizophrénie reçoivent des doses plus élevées de neuroleptiques est en faveur de cette hypothèse (5). La nicotine entraînerait aussi une augmentation de la libération dopaminergique sous corticale et une modification du fonctionnement des systèmes GABAergique et glutamatergique (6).

Toutefois, cette hypothèse d'automédication des symptômes psychotiques et des effets extrapyramidaux iatrogènes reste encore sujette à controverse puisque la comparaison de la fréquence de la symptomatologie psychotique et des effets indésirables de type extrapyramidaux des antipsychotiques chez les fumeurs et les non fumeurs n'est pas toujours concluante (2).

Dans le présent travail, nous nous sommes fixés comme objectif d'évaluer la prévalence de la consommation de tabac chez les patients atteints de schizophrénie et de comparer l'intensité de la symptomatologie psychotique, les doses prescrites de neuroleptiques ainsi que la présence et la sévérité des symptômes extrapyramidaux chez les fumeurs et les non fumeurs.

PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agissait d'une étude transversale, descriptive et comparative réalisée à l'hôpital Razi de La Manouba auprès de 115 patients

atteints de schizophrénie, dont 75 hommes et 40 femmes. Le diagnostic était fait selon les critères du DSM IV (7). Nous avons exclus les patients qui recevaient des antipsychotiques atypiques qui sont réputés entraîner moins d'effets extrapyramidaux et ceux atteints d'une maladie somatique, notamment neurologique, pouvant engendrer des mouvements anormaux. Les doses de neuroleptiques classiques étaient converties en équivalent chlorpromazine selon la formule d'Atkins (8). Les données sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques ont été recueillies directement auprès des patients et de leurs dossiers médicaux. Nous avons évalué la psychopathologie avec l'échelle Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) (9), et les symptômes extrapyramidaux avec l'échelle des symptômes extrapyramidaux de Simpson-Angus (10).

Nous avons classé les symptômes extrapyramidaux en trois groupes selon que le score à l'échelle de Simpson-Angus était égal à zéro, entre un et cinq ou supérieur ou égal à six. Le tabagisme était évalué en nombre de cigarettes fumées par jour. Selon l'importance de la consommation, nous avons distingué trois catégories de fumeurs : petit fumeur si le patient fumait moins de 20 cigarettes par jour, moyen fumeur s'il fumait entre 20 et 40 cigarettes par jour et grand fumeur s'il fumait plus de 40 cigarettes par jour. Dans un premier temps, nous avons évalué la fréquence et l'importance de la consommation de tabac puis nous avons comparé les différentes variables cliniques et thérapeutiques selon la consommation de tabac et de son importance.

Les données ont été saisies et analysées avec le logiciel SPSS 16.0. Pour le test de Khi carré, le seuil de significativité retenu était $\leq 0,05$ où \cdot était considéré comme un risque de première espèce. La comparaison des moyennes a été effectuée avec le « One way Anova test ».

RÉSULTATS

L'âge moyen des 115 patients inclus dans cette étude était de 41,6 ans \pm 11,7. La durée moyenne de suivi était de 15,2 ans \pm 10. Le score moyen de l'échelle PANSS était de 16,26 \pm 7,54 pour la symptomatologie positive et de 22,61 \pm 9,19 pour la symptomatologie négative. La majorité des patients étaient mis sous fluphénazine décanoate (n=77 ; 66,8%). Venaient par la suite l'halopéridol (n=13 ; 11,3%), l'halopéridol décanoate (n=15 ; 13,3%), la fluphénazine (n=7 ; 6%) puis la trifluopérazine (n=3 ; 2,6%). Trente quatre patients (29,6%) étaient mis en plus d'un des neuroleptiques cités précédemment sous un autre neuroleptique sédatif type chlorpromazine ou lévomépromazine. La dose moyenne de neuroleptique en équivalent chlorpromazine était de 1944,83 \pm 1382,34 mg. La fréquence de la consommation de tabac était de 60% (n=69) avec un taux de 80% (n=60) chez les hommes et de 22,5% (n=9) chez les femmes. Le nombre moyen de cigarettes fumées par jour était de 23,36 \pm 13,21, avec 24,13 \pm 13,52 pour les hommes et 18,22 \pm 10,06 pour les femmes. Les petits et les grands fumeurs représentaient chacun 23,18 % (n=16) des tabagiques et le reste 53,64 % (n=38) était des moyens fumeurs.

L'âge moyen de début de la maladie était de 24,7 ans \pm 7,04 chez les patients tabagiques et de 24,6 ans \pm 6,18 chez les non tabagiques ($p=0,967$) et la majorité ($n=55$; 79,71%) a commencé à fumer avant cet âge.

La comparaison des différentes caractéristiques cliniques et thérapeutiques, chez les tabagiques et les non tabagiques d'une part, chez les grands tabagiques et les non tabagiques d'autre part, n'a pas montré de différences quelque soit l'importance de la consommation. Les détails sont indiqués dans les tableaux 1 et 2. La recherche de corrélations entre le nombre de cigarettes fumées par jour et le score de l'échelle PANSS ainsi que celui de l'échelle Simpson-Angus n'a pas trouvé de relation significative (p était respectivement de 0,545 et 0,702).

DISCUSSION

Les résultats de cette étude ont confirmé la fréquence élevée de la consommation de tabac chez les patients atteints de schizophrénie. Elle a aussi montré que les patients fumeurs et non fumeurs avaient le même âge de début des troubles psychiatriques et présentaient une symptomatologie psychotique positive et négative comparable en intensité. Ils recevaient des doses similaires de neuroleptiques qui étaient prescrites pour des durées assez proches. La consommation de tabac ne semblait pas ainsi avoir d'influence ni sur la symptomatologie psychotique qu'elle soit positive ou négative ni sur le traitement antipsychotique.

Tableau 1 : Comparaison des caractéristiques cliniques et thérapeutiques des tabagiques et des non tabagiques atteints de schizophrénie

	Tabagiques	Non tabagiques	P
	Moyenne \pm DS	Moyenne \pm DS	
Durée de suivi (ans)	16,60 \pm 6,77	13,11 \pm 10,85	0,095
Score positif PANSS	15,77 \pm 6,77	17,00 \pm 8,59	0,393
Score négatif PANSS	21,71 \pm 9,56	23,96 \pm 8,53	0,201
Dose équivalent chlorpromazine (mg/jour)	2073,62 \pm 1169,39	1751,63 \pm 1646,47	0,223
Patients sous Biperidone	66/69	42 /46	0,285
Dose de Biperidone (mg/jour)	7,01 \pm 2,10	6,70 \pm 2,53	0,465
Fréquence symptômes extrapyramidaux	30/69	24/46	0,234
Score à l'échelle Simpson-Angus	2,07 \pm 3,41	3,02 \pm 5,57	0,206
Score Simpson-Angus = 0	39/69	22/46	0,635
Score Simpson-Angus =1-5	21/69	16/46	0,635
Score Simpson-Angus \geq 6	9/69	8/46	0,635

Tableau 2 : Comparaison des caractéristiques cliniques et thérapeutiques des grands tabagiques et des non tabagiques atteints de schizophrénie

	Non tabagiques	Grands tabagiques	P
	Moyenne \pm DS	Moyenne \pm DS	
Durée de suivi (ans)	13,09 \pm 10,97	19,56 \pm 7,00	0,219
Score positif PANSS	17,00 \pm 8,59	17,62 \pm 5,15	0,785
Score négatif PANSS	23,96 \pm 8,53	21,44 \pm 9,87	0,332
Dose équivalent chlorpromazine (mg/jour)	1751,63 \pm 1646,48	2595,62 \pm 1110,39	0,062
Patients sous Biperidone	42/46	16/16	0,651
Dose de Biperidone (mg/jour)	6,70 \pm 2,53	7,75 \pm 1,00	0,112
Fréquence symptômes extrapyramidaux	24/46	6/16	0,390
Score à l'échelle Simpson-Angus	3,02 \pm 5,57	2,69 \pm 4,99	0,833
Score Simpson-Angus = 0	22/46	10/16	0,472
Score Simpson-Angus =1-5	16/46	3/16	0,472
Score Simpson-Angus \geq 6	8/46	3/16	0,472

Dans la littérature (tableau 3), la plupart des études n'ont pas trouvé de différences entre patients fumeurs et non fumeurs en termes de symptomatologie psychotique qu'elle soit positive ou négative (11-16). Les études qui ont trouvé des différences ont montré des résultats divergents. En effet, Ziedonis et al (17) dans leur étude ont trouvé des scores de symptomatologie négative plus élevés chez les non fumeurs alors que les scores de symptomatologie positive étaient plus élevés chez les grands fumeurs. Zhang et al (18) a également mis en évidence des symptômes négatifs plus marqués chez les non fumeurs. En revanche, dans l'étude d'Iancu et al (19), les patients fumeurs avaient des scores de symptomatologie négative et positive plus élevés que les non fumeurs. Dans ce travail, le tabagisme n'avait pas d'influence ni sur le recours aux antiparkinsoniens de synthèse, ni sur la présence ou la sévérité des symptômes extrapyramidaux induits par les neuroleptiques.

Dans la littérature, l'hypothèse de l'automédication des symptômes extrapyramidaux par la nicotine est encore controversée. Parmi les 16 études recensées qui figurent dans le tableau 3, six études (11, 12, 14, 20-22) incluant un total de 691 patients schizophrènes ont conclu que les tabagiques présentaient moins de symptômes extrapyramidaux que les non tabagiques. Kelly a notamment remarqué moins de tremblements chez les fumeurs (14). En revanche, dans les dix autres études (13,15-19, 23-26) qui ont porté sur un total de 1639 patients, il n'y avait pas de différences au niveau des scores des échelles explorant les symptômes extrapyramidaux entre fumeurs et non fumeurs. En ce qui concerne les

traitements anticholinergiques, Dervaux et Laqueille (1) ont rapporté dans leur mise au point sur le tabac et la schizophrénie qu'aucune interaction n'a été trouvée dans la littérature entre ces molécules et la consommation de tabac.

Il ressort ainsi que l'hypothèse d'automédication des symptômes psychotiques et des effets extrapyramidaux induits par les neuroleptiques par le tabac est peu probable. D'ailleurs, selon de Leon (8), les études ayant démontré un lien entre symptômes psychotiques, symptômes extrapyramidaux et tabac comprenaient des biais méthodologiques puisqu'elles étaient de type transversal et n'avaient pas tenu compte de possibles variables de confusion. Le fait de trouver une corrélation entre les symptômes extrapyramidaux et le tabac n'implique pas forcément une relation de cause à effet. De plus, si le tabac atténue les symptômes psychotiques ou extrapyramidaux, la réduction de sa consommation ou son arrêt devraient s'accompagner logiquement d'une exacerbation de tels symptômes. Or, plusieurs études ont été réalisées dans ce sens et n'ont pas montré de différences (27-30). Enfin, si les patients atteints de schizophrénie fumaient pour atténuer les symptômes psychotiques ou les symptômes extrapyramidaux induits par les neuroleptiques, ils auraient dus alors débuter cette consommation après le début des troubles ou de l'instauration du traitement. Or, dans tous les travaux y compris le présent travail, la consommation tabagique commence dans près de 90% des cas avant l'installation de la maladie (2). Certains auteurs ont ainsi suggéré que le tabagisme serait un phénomène intrinsèque, lié à la maladie, ce qui expliquerait les faibles taux

Tableau 3 : Etudes comparant les symptômes psychotiques et les signes extrapyramidaux chez les patients atteints de schizophrénie en fonction de la consommation de tabac

Auteur	Effectif	Symptômes psychotiques	Parkinsonisme
Goff 1992 (11)	78	Pas de différence	NF>F
Sandyk 1993 (12)	111	Pas de différence	NF>F
Chong 1996 (13)	195	Pas de différence	Pas de différence
Kelly 1999 (14)	124	Pas de différence	Tremblement NF>F
Barnes 2006 (15)	146	Pas de différence	Pas de différence
Levander 2007 (16)	176	Pas de différence	Pas de différence
Ziedonis 1994 (17)	269	Sympt. positifs GF>NF Sympt. négatifs NF>GF	Pas de différence GF vs NF
Zhang 2007 (18)	130	Sympt. négatifs NF>F	Pas de différence
Iancu 2006 (19)	61	Sympt. positifs et négatifs F>NF	Pas de différence
Decina 1990 (20)	130	-	NF>F
Poirier 2002 (21)	152	-	GF scores bas
Jabs 2003 (22)	96	-	NF>F
Yassa 1987 (23)	154	-	Pas de différence
Wagner 1988 (24)	132	-	Pas de différence
Menza 1991 (25)	126	-	Pas de différence
Aguillar 2005 (26)	250	Sympt. positifs NF et GF>MF	Pas de différence

F : fumeur, GF : grand fumeur, MF : moyen fumeur, NF : non fumeur, Sympt. : Symptômes

d'arrêt du tabac chez les sujets atteints de schizophrénie par rapport à la population générale (31, 32).

La présente étude présente des limites en rapport avec son type transversal qui ne permet pas de mettre en évidence une relation causale entre la consommation de tabac et les différents aspects cliniques et thérapeutiques de la schizophrénie. De plus l'akathisie et la symptomatologie dépressive n'ont pas été évalué or, il se pourrait que la nicotine possède des effets anxiolytiques ou antidépresseurs.

CONCLUSION

La fréquence de consommation de tabac chez les patients

tunisiens atteints de schizophrénie était élevée. Cette consommation n'avait pas d'effets ni sur la symptomatologie psychotique, qu'elle soit positive ou négative, ni sur les doses de neuroleptiques classiques ou le recours aux anti-parkinsoniens de synthèse, ce qui rend l'hypothèse de l'automédication peu probable. Ces résultats doivent inciter les psychiatres à encourager le sevrage tabagique chez les patients atteints de schizophrénie puisqu'il n'y aurait pas de risque d'aggravation des symptômes psychotiques ou extrapyramidaux.

Références

- Dervaux A, Laqueille X. Tabac et schizophrénie: aspects épidémiologiques et cliniques. *L'Encéphale* 2008; 34: 299-305.
- De Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of world wide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviours. *Schizophr Res* 2005; 76:135-57.
- Laqueille X, Ghodbane S, Nacef F et al. Tobacco, alcohol and cannabis use in Tunisian patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2008; 98: 327-8.
- Fakhfakh R, Hsairi M, Maalej M. Tobacco use in schizophrenia: behaviour and awareness. *Bull World Health Organ* 2002; 80:350-6.
- Kumari And Postma. Nicotine use in schizophrenia: the self medication hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 2005; 29: 1021-34.
- Atkins M. Chlorpromazine equivalents: a consensus of opinion for both clinical and research applications. *Psychiatric Bulletin* 1997; 21: 224-6.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington DC, USA, 1994.
- De Leon J. Does smoking reduce akathisia? Testing a narrow version of the self-medication hypothesis. *Schizophr Res* 2006; 86: 256-68.
- Kay Sr, Fiszbein A, Opler LA. The Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 261-76.
- Lejoyeux M, Gorwood P, Stalla-Bourdillon A, ADES J. Traduction et utilisation de l'échelle de Simpson et Angus de symptômes extrapyramidaux. *L'Encéphale* 1993, 19: 17-21.
- Goff Dc, Henderson Dc, Amico O. Cigarette smoking in schizophrenia: relationship to psychopathology and medication side effects. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1189-94.
- Sandyk R. Cigarette smoking: effects on cognitive functions and drug-induced parkinsonism in chronic schizophrenia. *Int J Neurosci* 1993; 70: 193-7.
- Chong Sa, Choo HL. Smoking among Chinese patients with schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 1996; 30: 350-3.
- Kelly C. Cigarette smoking and schizophrenia. *Adv Psych Treat* 2000; 6: 327-31.
- Barnes M, Lawford Br, Burton SC et al. Smoking and schizophrenia: is symptom profile related to smoking and which antipsychotic medication is of benefit in reducing cigarette use? *Aust N Z J Psychiatry* 2006; 40: 575-80.
- Levander S, Eberhard J, Lindström E. Nicotine use and its correlates in patients with psychosis. *Acta psychiatr scand* 2007; 435:27-32
- Ziedonis Dm, Kosten Tr, Glazer Wm, Frances RJ. Nicotine dependence and schizophrenia. *Hosp Community Psychiatr* 1994; 45: 204-6.
- Zhang Xy, Tan Yl, Zhou Df Et AL. Nicotine dependence, symptoms and oxidative stress in male patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacol* 2007; 32: 2020-4.
- Iancu I, Sapir Ap, Shaked G et al. Increased suicidal risk among smoking schizophrenia patients. *Clin Neuropharmacol* 2006; 29: 230-7.
- Decina P. Cigarette smoking and neuroleptic-induced parkinsonism. *Biol Psychiatry* 1990; 28: 502-8.
- Poirier Mf, Canceil O, Baylé F Et AL. Prevalence of smoking in psychiatric patients. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 529-37.
- Jabs BE. Susceptibility to neuroleptic-induced Parkinsonism age and increased substantia nigra echogenicity as putative risk factors. *Europ Psychiatry* 2003; 18: 177-81.
- Yassa R, Lal S, Korpassy A, Ally J. Nicotine exposure and tardive dyskinesia. *Biol Psychiatry* 1987; 22: 67-72.
- Wagner B, Wolf G, Ulmar G. Does smoking reduce the risk of neuroleptic Parkinsonism? *Pharmacopsychiatry* 1988; 21: 302-3.
- Menza Ma, Grossman N, Van Horn M, Cody R, Forman R. Smoking and movement disorders in schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 1991; 30:109-55.
- Aguilar C, Gurpegui M, Diaz F, De Leon J. Nicotine dependence and symptoms in schizophrenia Naturalistic study of complex interactions. *BJ Psychiatry* 2005; 186: 215-21.
- Addington J, El-Guebaly N, Campbell W, Hodgins Dc, Addington D. Smoking cessation treatment for patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998; 155:974-6.
- Dalack W, Healy D, Meador-Woodruff JH. Nicotine dependence in schizophrenia: clinical phenomena and laboratory findings. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1490-1501.
- Evens Ae, Deckersbach T, Cather C et al. Independent effects of tobacco abstinence and bupropion on cognitive function in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:1184-90.
- Fatemi Sh, Stary Jm, Hatsukami Dk, Murphy SE. A double-blind placebo-controlled cross over trial of bupropion in smoking reduction in schizophrenia. *Schizophr Res* 2005; 76: 353-6.
- Dalak Gw, Becks L, Hill E et al. Nicotine withdrawal and psychiatric symptoms in cigarette smokers with schizophrenia. *Neuropsychopharmacol* 1999; 21:195-202.
- Leonard S, Giordano L. Differential behavioral responses to smoking and smoking cessation in schizophrenia related to nicotinic receptor levels? *Neuropsychopharmacol* 2002; 27:1082-3.