

Université de Montréal

Les déficits cognitifs peuvent-ils aider à distinguer un trouble psychotique avec toxicomanie d'une psychose induite par consommation de méthamphétamines?

par  
Vanessa Bouchard

Département de psychologie  
Faculté des Arts et des Sciences

Mémoire présenté à la Faculté des Arts et des Sciences  
en vue de l'obtention du grade Maîtrise ès sciences (M.Sc.) en psychologie

Août 2011

© Vanessa Bouchard, 2011

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :

Les déficits cognitifs peuvent-ils aider à distinguer un trouble psychotique avec toxicomanie d'une psychose induite par consommation de méthamphétamines?

Présenté par :  
Vanessa Bouchard

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Sarah Lippé, président-rapporteur  
Tania Lecomte, directeur de recherche  
Stéphane Potvin, membre du jury

## Résumé

Introduction – Dissocié un trouble psychiatrique primaire (TPP) concomitant à un problème d'abus de substances d'une psychose induite par consommation de substance (PICS) peut être une tâche difficile puisque plusieurs symptômes sont similaires. La dichotomie entre les symptômes négatifs et les symptômes positifs de la schizophrénie a été suggéré comme étant un indicateur puisque les symptômes négatifs ne sont pas caractéristiques d'un double diagnostic (Potvin, Sepehry, & Stip, 2006). Objectif – Cette étude explore la possibilité de distinguer des sous-groupes au sein de notre échantillon en utilisant le fonctionnement cognitif en vue d'identifier des facteurs qui permettraient un meilleur différenciel entre un TPP concomitant à un problème d'abus de substance d'une psychose induite par consommation de méthamphétamines (MA). L'hypothèse stipule que les individus avec un TPP présenteraient des déficits cognitifs différents comparativement aux individus avec une PICS. Méthode – Les données utilisés font parties d'une étude longitudinale qui s'est déroulée à Vancouver, CB, Canada. 172 utilisateurs de MA et présentant une psychose ont été recruté. L'utilisation de substances, la sévérité des symptômes et des déficits cognitifs ont été évalué. Résultats – Des analyses par regroupement ont révélé deux profils: les individus du Groupe 1 ont une performance inférieure au score total du Gambling task ( $M=-28,1$ ) ainsi qu'un pourcentage de rétention inférieur au Hopkins Verbal Learning Test – Revised (HVLT-R;  $M=63$ ) comparativement à ceux du Groupe 2. Les individus du Groupe 1 ont plus de symptômes négatifs,  $t=2,29$ ,  $p<0.05$  et ont plus tendance à avoir reçu un diagnostic psychiatrique,  $X^2(3) = 16.26$ ,  $p< 0.001$ . Conclusion – Les résultats suggèrent que des facteurs cognitifs pourraient aider à identifier un TPP concomitant à l'abus de MA.

**Mots clés:** double diagnostic, schizophrénie, psychose induite, cognition.

## Abstract

Introduction - Dissociating a primary psychotic disorder (PPD) with concurrent substance use from substance-induced psychosis (SIP) can be a difficult task since several symptoms are similar. The dichotomy between negative and positive symptoms in schizophrenia has been hypothesized as a predictor, as the former is not typically a feature of a dual disorder (Potvin, Sepehry, & Stip, 2006). Objective - This study explored the possibility of distinguishing subgroups within our sample using cognitive functioning to further identify factors that could help the differential diagnosis between a PPD co-occurring with substance-use and a methamphetamine (MA) induced psychosis. The hypothesis stipulates that individuals with a PPD should present with different cognitive deficits compared to individuals with SIP. Methods - This study used the data collected as part of a longitudinal study (the MAPS project) that took place in Vancouver BC, Canada. 172 individuals presenting with psychosis and MA abuse were recruited. Substance use, symptoms severity and cognitive deficits were assessed. Results - Cluster analyses revealed two profiles: individuals in Cluster 1 had a poorer performance on the Gambling task net score ( $M=-28,1$ ) as well as on the Hopkins Verbal Learning Test - Revised (HVLT-R;  $M=63$ ) % of retention score compared to those in Cluster 2. Individuals in Cluster 1 also had more negative symptoms than individuals in Cluster 2,  $t=2,29$ ,  $p<0.05$  and were more likely to have had a psychiatric diagnosis,  $\chi^2(3) = 16.26$ ,  $p< 0.001$ . Conclusion - Results suggest that cognitive predictors might help identify PPD that co-occur with MA abuse.

**Key words:** dual-disorder, schizophrenia, methamphetamine-induced psychosis, cognition.

## Table des matières

	Page
Résumé .....	3
Abstract .....	4
Table des matières .....	5
Liste des tableaux .....	7
Liste des figures .....	8
Liste des sigles et abréviations .....	9
Remerciements .....	11
Introduction .....	12
Position du problème de comorbidité.....	12
Modèles de comorbidité .....	13
États psychotiques causés par les drogues illicites.....	19
Article : Can cognitive deficits distinguish methamphetamine-induced psychosis from a psychotic disorder with substance abuse?.....	23
Contribution à l'article.....	24
Abstract.....	26
Introduction.....	27
Method.....	31
Study sample.....	31
Measure.....	32
Statistical analyses.....	34
Results.....	35

Discussion.....	38
Acknowledgments.....	40
Disclosure.....	40
Reference.....	41
Conclusion.....	48
Bibliographie.....	54

## Liste des tableaux

	Page
Table 1. <i>Final Cluster Center</i> .....	35
Table 2. <i>Clusters' descriptive statistics</i> .....	37

## Liste des figures

	Page
Figure 1. Modèle stress-vulnérabilité des troubles psychiatriques.....	17
Figure 2. Modèle à quadrants pour la classification des personnes présentant un double diagnostic.....	21



## Liste des sigles et abréviations

DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision
TPA	Trouble de personnalité antisociale
MA	Méthamphétamines/Methamphetamines
TPP	Trouble psychiatrique primaire
PICS	Psychose induite par consommation de substances
CB	Colombie-Britannique
M	Moyenne
HVLT-R	Hopkins Verbal Learning Test - Revised
PPD	Primary psychiatric disorder
SIP	Substance-induced psychosis
MAPS	Methamphetamines and Psychosis Studies
BC	British Columbia
SID	Substance-induced disorder
BPRS-E	Brief psychiatric Rating Scale – Expanded
SD	Standard Deviation
IRB	Institutional Review Board
ASI	Addiction Severity Index
FIGS	Family Interview for Genetic Studies
TLFB	Time-line follow-back
CANTAB	Cambridge Neuropsychological Test

	Automated Battery
ID/ED	Intradimensional/Extradimensional
MATRICS	Measurement and Treatment Research to improve Cognition in Schizophrenia
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
<i>r</i>	Coefficient de corrélation simple de Pearson
<i>p</i>	Probabilité
t	Valeur calculée du test t
X <sup>2</sup>	Valeur calculée du chi-carré
C1- C2	Cluster 1 – Cluster 2
ER	Emergency room
IGT	Iowa Gambling task
SCID-I	Structured Clinical Interview for DSM Disorders – I
CIHR	Canadian Institute of Health and Research

## Remerciements

Mes remerciements s'adressent à Tania Lecomte, professeure agrégée à l'Université de Montréal pour la confiance qu'elle a bien voulu m'accorder en acceptant de diriger ce mémoire.

Je remercie tout particulièrement mes parents pour m'avoir soutenu et encouragé tout au long de ce travail.

*«Un homme seul ne peut rien,  
il lui faut l'appui de ses semblables  
pour arriver là où il doit aller.»*

Victor-Lévy Beaulieu

## Introduction

### *Position du problème de comorbidité*

Suivant la classification du DSM-IV-TR (2000), la schizophrénie inclut des symptômes positifs, caractérisés par une exagération des comportements et des fonctions mentales, et les symptômes négatifs associés à une défaillance ou à une diminution des fonctions. Les symptômes positifs peuvent être de deux natures: psychotiques, comprenant les hallucinations (trouble de perception) et les idées délirantes, et de désorganisation, comprenant le comportement et le discours désorganisés. Les symptômes négatifs agissent au plan émotif en réduisant la variété d'émotions émises et l'expression de celles-ci.

Les déficits cognitifs représentent une manifestation connue de la schizophrénie à tel point que certains auteurs s'interrogent sur la possibilité de les inclure dans les critères diagnostics de la schizophrénie dans la nouvelle version du DSM et d'utiliser ces critères pour affiner le diagnostic différentiel entre la schizophrénie et les autres perturbations présentant des symptômes psychotiques semblables (Barch & Keefe, 2010; Keefe & Fenton, 2007).

Considérant que la prévalence des troubles d'abus de substances chez les personnes présentant un trouble psychotique serait jusqu'à 4 fois plus élevée que dans la population générale (Regier et al., 1990) et que la comorbidité est considérée plus fréquente qu'un trouble psychotique isolé (Botha et al., 2010; Buckley, Miller, Lehrer, & Castle, 2009), des études écologiques qui incluent des participants présentant des troubles comorbides sont devenues une nécessité, tant en ce qui a trait au développement d'intervention plus adaptés, mais aussi pour un dépistage plus efficace. Les personnes avec un double diagnostic (c.-à-d. présentant à la fois un trouble psychotique et un

problème d'abus ou de dépendance à une substance) se retrouvent hospitalisés plus fréquemment pour des problèmes psychiatriques comparativement aux personnes qui souffrent exclusivement de la schizophrénie (Botha, et al., 2010). Par ailleurs, l'abus de substances est associé à certaines conséquences négatives, à une résistance au traitement pharmacologique et un premier épisode psychotique survenant à un plus jeune âge (Ziedonis et al., 2005). La consommation de substances affecte le tableau clinique et l'usage de stimulants comme la cocaïne exacerberait les symptômes positifs et les symptômes négatifs (Bennett, Bellack, Brown, & DiClemente, 2009) et augmenterait le risque de comportement suicidaires (Hor & Taylor, 2010; Suokas et al., 2010). Le type de drogues utilisés par les personnes atteintes de schizophrénie varie et une proportion importante d'entre eux consommeraient plus d'une substances (20%; Baigent, Holme, & Hafner, 1995).

#### *Modèles de comorbidité*

Plusieurs hypothèses ont été explorées dans la littérature pour expliquer les problèmes de toxicomanie comorbides à la schizophrénie; dans la prochaine section, les hypothèses prédominantes sont présentées.

L'hypothèse de l'auto-médication stipule que la personne atteinte de schizophrénie consomme des substances psychoactives dans une tentative de réduire les symptômes de la maladie, leur anxiété et leur dépression ou encore les effets secondaires associés aux médicaments anti-psychotiques (Khantzian, 1997; Krystal, D'Souza, Madonick, & Petrakis, 1999). La consommation est alors secondaire à l'apparition des symptômes de la maladie. Le postulat de base de cette hypothèse suppose que la personne avec un trouble comorbide ne choisirait pas la substance abus aléatoirement, mais de façon à

répondre à ses besoins spécifiques de réduction de symptômes. Cependant, cette hypothèse reste controversée puisqu'elle n'est pas appuyée par des données probantes ; les études ne démontrent pas d'association spécifique entre la symptomatologie et la substance préférée d'abus (Regier et al., 1990). De même, les données auto-rapportées n'indiquent pas que les personnes concernées visent par exemple à diminuer leurs symptômes psychotiques par l'utilisation de cannabis, mais suggèrent d'avantage des raisons d'utilisation similaires à celles retrouvées chez les personnes sans troubles psychotiques (Mueser, Drake, & Wallach, 1998; Noordsy et al., 1991).

L'hypothèse des facteurs communs stipule que certains facteurs indépendants augmenteraient le risque de développer un trouble d'abus de substance de même qu'un trouble psychiatrique. Trois facteurs de risque potentiels ont été examinés. L'hypothèse qui propose que l'hérédité – englobant les facteurs génétiques et l'historique familiale de problème psychiatrique et d'abus de substance - serait une variable confondante n'a pas été soutenu empiriquement (Duffy, Grof, Grof, Zvolsky, & Alda, 1998; Maier, Lichtermann, Mingos, Delmo, & Heun, 1995). Il semble plus envisageable qu'il existe un facteur commun entraînant des perturbations des circuits neuronaux associés au renforcement, notamment le système dopaminergique mésolimbique, contribuant au développement des deux conditions. En effet, la vulnérabilité à l'addiction serait basée sur un système de récompense déficitaire qui amènerait les individus à consommer des psychostimulants pour provoquer des sensations positives qu'ils pourraient difficilement ressentir autrement (Blum et al., 2000; Comings & Blum, 2000). De la même façon, il est admis que les symptômes psychotiques négatifs seraient conséquent à une activité dopaminergique excessive dans le dans le système mésolimbique (Juckel et al., 2006) et qu'une augmentation de l'activité dopaminergique présynaptique au niveau du striatum

serait associée à la maladie et ce, même au stade prodromal (Howes & Kapur, 2009; Howes et al., 2009). Le modèle suggère que le risque de développer un trouble psychotique est plus élevé chez les consommateurs de drogue étant donné ces anomalies du système nerveux central qui rendent certaines personnes plus vulnérables à la fois à la schizophrénie et à la toxicomanie (George, 2007). Un autre facteur commun fortement associé à la comorbidité trouble mental grave et toxicomanie est le fait de souffrir d'un trouble de personnalité antisocial (TPA). Présenter un TPA est lié à un taux élevé de consommation de drogues (Kessler et al., 1997) et est aussi reconnu comme étant un indicateur de l'abus de substance chez les personnes avec un trouble mental sévère (Mueser et al., 2000).

L'une des hypothèses les plus exploitées et le modèle de 'supersensibilité' (*supersensitivity*) qui constitue une extension du modèle stress-vulnérabilité appliqué aux troubles mentaux graves (Lieberman et al., 1986). Selon ce modèle, la vulnérabilité biologique d'un individu (influencée principalement par des facteurs génétiques et des traumatismes périnataux) interagit avec les stress environnementaux rencontrés au cours de la vie pour précipiter un premier épisode psychotique ou une rechute de la maladie (Krystal, et al., 1999). Le modèle stipule que la prise de médication adaptée peut tempérer cette vulnérabilité, alors que la consommation de drogue et d'alcool l'accroît (voir Figure 1). Les individus présentant cette vulnérabilité biologique auraient plutôt tendance à faire l'expérience de conséquences négatives avec une consommation relativement petite (Mueser, et al., 1998). Plusieurs évidences appuient ce modèle. D'abord, il semble que les personnes avec un double diagnostic tendent à consommer des drogues en plus petites quantités comparativement aux individus qui souffrent exclusivement d'un trouble psychiatrique (Lehman, Myers, Corty, & Thompson, 1994).

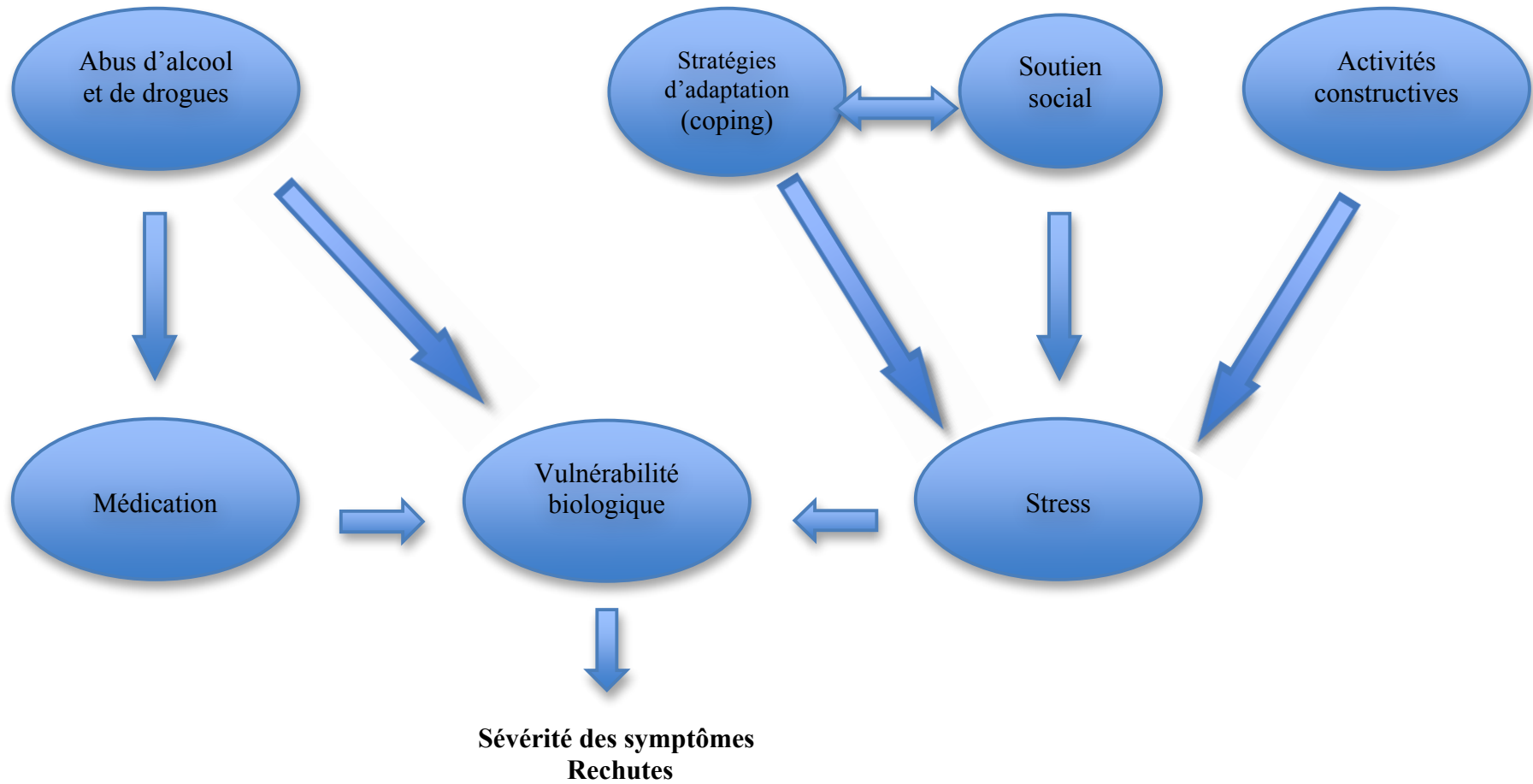
Il a aussi été démontré que chez les gens avec des troubles mentaux sévères, de petites quantités d'alcool peuvent provoquer des symptômes psychotiques (Drake, Osher, & Wallach, 1989) et que chez plus de 95% d'entre eux, une consommation modérée d'alcool entraîne des conséquences négatives contre 50% dans la population générale (Drake & Wallach, 1993).

Un autre modèle suggère une vulnérabilité iatrogénique, c'est-à-dire engendré par l'effet antagoniste de la médication antipsychotique sur la dopamine qui bloque certains récepteurs spécifiques. Ces antagonistes auraient comme conséquence de diminuer la productivité du système dopaminergique de récompense, augmentant ainsi la vulnérabilité à l'abus de substance. À l'appui de ce modèle, certaines évidences que les individus traités avec des antipsychotiques qui agissent faiblement sur les récepteurs D2 de la dopamine, tel que la clozapine, ont moins tendance à abuser des drogues (Noordsy, O'Keefe, Mueser, & Xie, 2001). De plus, les consommateurs de drogues comme la métamphétamine auraient significativement moins de récepteurs D2 actifs comparativement à des non-consommateurs (Volkow et al., 2001).



Figure 1

Modèle stress-vulnérabilité des troubles psychiatriques.<sup>1</sup>



<sup>1</sup>Traduction libre tirée de Mueser K.T., Noordsy D.L., Drake R.E. & Fox L. (2003) *Integrated Treatment for Dual Disorders: A Guide to Effective Practice*. New York, NY: Guilford Press.

Une autre hypothèse suggère que l'abus de substance psychoactive conduit à un trouble psychiatrique qui ne se serait pas développé autrement (Mueser, et al., 1998). En plus des problèmes méthodologiques pour la mise à l'épreuve de ce modèle, la littérature tend à démontrer que l'abus de substance ne cause pas à lui seul un trouble psychotique, mais qu'il agit comme un stressor supplémentaire chez une personne présentant une vulnérabilité biologique, tel que discuté plus haut. Ainsi, il est possible que la maladie ne se serait pas développée en l'absence de consommation, mais encore une fois, cette hypothèse est quasi-impossible à tester empiriquement (Buhler, Hambrecht, Loffler, and Heiden, & Hafner, 2002). La littérature regorge d'études recherchant les liens entre la consommation de cannabis et l'incidence d'un trouble psychotique. Cet intérêt provient en partie de l'analogie qui peut être faite entre les symptômes positifs de la maladie et les comportements de paranoïa par exemple constatés chez les individus 'normaux' intoxiqués au cannabis ; ce constat – combiné aux études sur les récepteurs cannabinoïdes – a contribué à l'hypothèse endocannabinoïde de la schizophrénie (Skosnik, Park, Dobbs, & Gardner, 2008). Plusieurs études ont suggéré une forte association entre la consommation de cannabis et le développement de symptômes psychotiques, particulièrement chez les populations à risque. Une revue systématique de la littérature a conclu que la consommation de cannabis à l'adolescence et à hautes doses serait un facteur de risque important de développement d'un trouble psychotique (Semple, McIntosh, & Lawrie, 2005). Récemment, cette association a été renforcée avec les résultats d'une méta-analyse qui suggère que chez une sous-catégorie d'individus, le lien entre la consommation de cannabis et le développement de la schizophrénie serait même causal. Par ailleurs, cette relation concerne les individus à haut risque de développer la schizophrénie pour lesquels il est établi que la consommation de cannabis

précipiterait l'apparition de la maladie (Large, Sharma, Compton, Slade, & Niessen, 2011). Par conséquent, les résultats de ces études à ce jour ne permettent pas de démontrer que la consommation de cannabis peut à elle seule provoquer une schizophrénie.

### *États psychotiques causés par les drogues illicites*

Dès les années 50, les psychoses induites par l'abus de substances psychoactives ont été reconnues par les chercheurs (Hoch, Pennes, & Cattell, 1953) et jusqu'au début des années 80 les psychoses induites par le LSD (acide lysergique diéthylamide) furent l'objet de nombreuses études (Fink, Simeon, Haque, & Itil, 1966; Hoffer, 1972; Vardy & Kay, 1983). À la même époque, les effets néfastes des stimulants ont été étudiés et rapidement il a été démontré que l'abus d'amphétamines pouvait donner lieu à un tableau clinique comparable à la schizophrénie (Bell, 1965; Herman & Nagler, 1954).

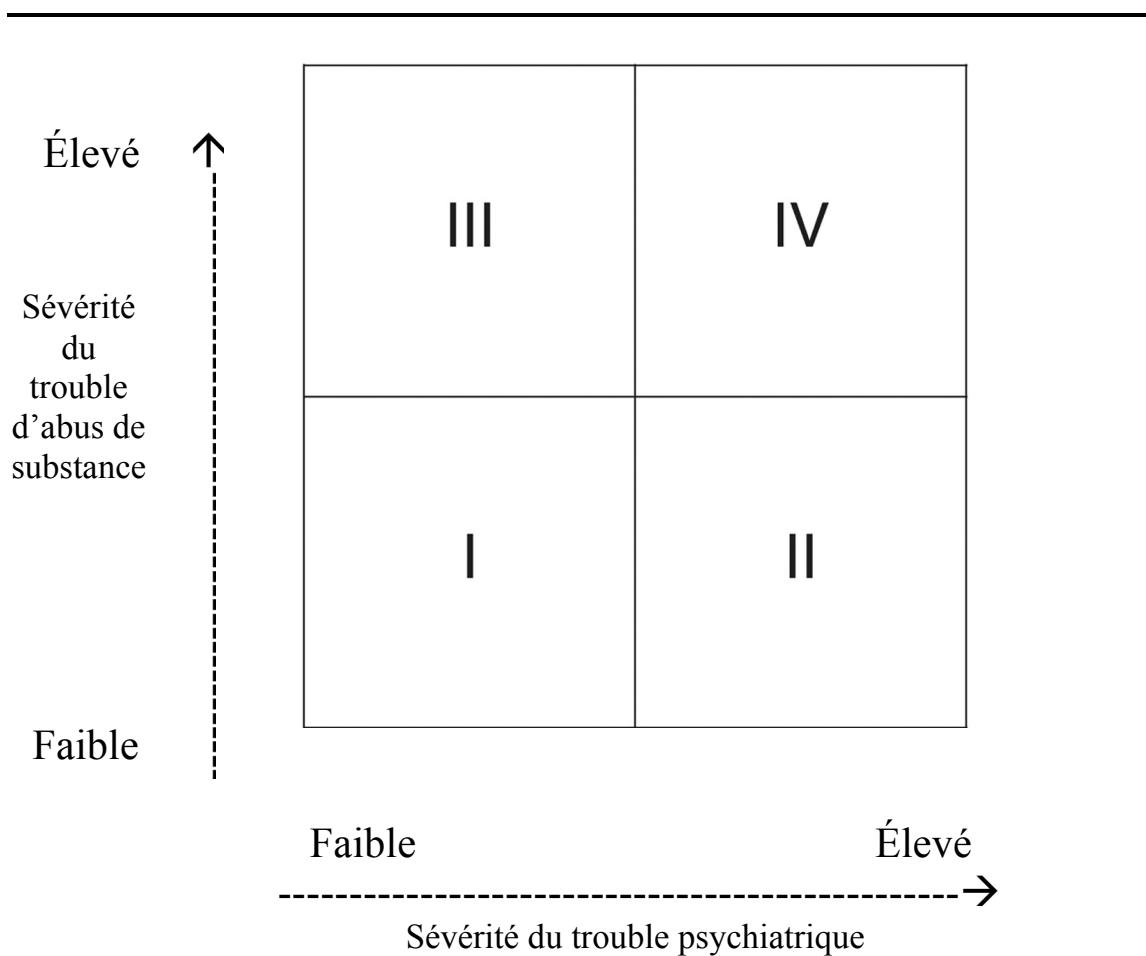
C'est dans les années 60 que les méthamphétamines (MA) ont fait leur apparition sur la côte ouest américaine (voir Anglin, Burke, Perrochet, Stamper, & Dawud-Noursi, 2000 pour une revue plus complète) et depuis les années 90, l'abus de MA est considéré épidémique (Rawson, Anglin, & Ling, 2002) avec entre 14 et 57 millions d'utilisateurs à travers le monde en 2009 (United Nations Office on Drugs and Crime, 2011). Sa popularité tient du fait que ses effets recherchés – augmentation de la libido et de la performance sexuelle, diminution de la fatigue et de l'appétit - persistent plus longtemps et ce à un prix plus abordable que la cocaïne, drogue qui produit des sensations similaires (Zorick, Rad, Rim, & Tsuang, 2008). La littérature rapporte qu'entre 27 et 64% des consommateurs (variation dépendante de la mesure clinique utilisée) de MA développeront une psychose induite par consommation de MA (McKetin, McLaren,

Lubman, & Hides, 2006; Yui, Ikemoto, & Goto, 2002). Les effets néfastes de la consommation de MA sur la santé mentale (Chen et al., 2005; Zorick, et al., 2008) ainsi que sur la neurocognition (Kalechstein, Newton, & Green, 2003; Paulus et al., 2002; Salo et al., 2002; Scott et al., 2007) ont été largement documentés.

Bien que plusieurs études révèlent la fréquence des problèmes d'abus de substance chez les personnes souffrant d'un trouble psychotique, la prédominance de l'une des deux problématiques est souvent ardue à déterminer, complexifiant l'établissement du diagnostic. En effet, le double diagnostic peut être de quatre types, selon la sévérité des symptômes de psychoses et de la toxicomanie (McGovern, Clark, & Samnaliev, 2007; voir Figure 2). Le modèle à quadrants a été prouvé efficace pour déterminer le traitement intégré et faciliter la communication entre les différents paliers de traitement, l'hétérogénéité des profils impliquant un pronostic et une progression différente (Keyser, Watkins, Vilamovska, & Pincus, 2008). Le traitement ce doit d'être adapté (Kalman, Morissette, & George, 2005) aux besoins spécifiques de la personne, ce qui ne saurait être fait en l'absence d'un diagnostic adéquat. La prépondérance d'un diagnostic sur le second est d'autant plus difficile à qualifier lorsque la substance d'abus a le caractère d'induire des états psychotiques plus ou moins persistants, analogues à un épisode psychotique primaire (ex : schizophrénie), comme chez les utilisateurs de méthamphétamines (MA; Ujike & Sato, 2004).

*Figure 2*

Modèle à quadrants pour la classification des personnes présentant un double diagnostic.



---

Traduction libre tirée de McGovern, M. P., Clark, R. E., & Samnaliev, M. (2007). Co-occurring psychiatric and substance use disorders: a multistate feasibility study of the quadrant model. *Psychiatric Services*, 58(7), 949-954. doi: 58/7/949 [pii]

Étant donné la difficulté à départager les psychoses induites par consommation de substances - notamment les MA - d'une psychose primaire comorbide à l'utilisation de substances, certains chercheurs ont proposé des différences cliniques entre les deux groupes (Caton et al., 2005; Srisurapanont et al., 2011; Talamo et al., 2006). Les différences au niveau cognitif entre les personnes souffrant d'un double diagnostic et celles souffrant exclusivement de la schizophrénie ont été étudiés dans la dernière décennie (Cooper et al., 1999; Addington & Addington, 1997; Herman, 2004; Potvin et al., 2005; Potvin, Joyal, Pelletier, & Stip, 2008). Cette étude se veut une exploration des déficits cognitifs chez les personnes souffrant d'un trouble psychotiques comorbide à un problème d'abus de méthamphétamines dans le but d'identifier des sous-groupes d'individus avec un fonctionnement similaire. Puisque que le modèle à quadrants suggère des différences importantes aux niveaux des symptômes et des besoins de traitement chez les personnes avec un double diagnostic (McGovern, et al., 2007), l'acuité du diagnostic différentiel est primordial et le fonctionnement cognitif pourrait éventuellement devenir un outil supplémentaire pour y arriver.

## Article

Bouchard, V. & Lecomte, T. (2011). Can cognitive deficits distinguish methamphetamine-induced psychosis from a psychotic disorder with substance abuse? *Journal of Dual Diagnosis*. (soumis).

### Contribution à l'article

La revue de littérature, la formulation des hypothèses, les analyses statistiques, la discussion des résultats et la rédaction de l'article ont été effectués par l'étudiante, sous la supervision de Tania Lecomte, Ph.D. qui a révisé le texte intégral. La cueillette des données a été effectuée à Vancouver sous la direction du Dr Lecomte.



Running head: COGNITION, PSYCHOSIS AND SUBSTANCE USE

Can cognitive deficits distinguish methamphetamine-induced psychosis from a  
psychotic disorder with substance abuse?

Vanessa Bouchard, M.Sc. candidate<sup>1,2</sup>,

Tania Lecomte, Ph.D.<sup>1,2</sup>.

Université de Montréal

<sup>1</sup>Department of Psychology, Université de Montréal

<sup>2</sup>Centre de Recherche Fernand-Séguin

## Abstract

**Introduction** - Dissociating a primary psychotic disorder (PPD) with concurrent substance use from substance-induced psychosis (SIP) can be a difficult task since several symptoms are similar. The dichotomy between negative and positive symptoms in schizophrenia has been hypothesized as a predictor, as the former is not typically a feature of a dual disorder (Potvin, Sepehry, & Stip, 2006), though a recent study suggests otherwise. **Objective** - This study explored the possibility of distinguishing a PPD co-occurring with substance-use from methamphetamine (MA) induced psychosis using cognitive functioning. The hypothesis stipulates that individuals with a PPD should present with different cognitive deficits compared to individuals with SIP. **Methods** - This study used the data collected as part of a longitudinal study (the MAPS project) that took place in Vancouver BC, Canada. 172 individuals presenting with psychosis and MA abuse were recruited. Substance use, symptoms severity and cognitive deficits were assessed. **Results** - Cluster analyses revealed two profiles: individuals in Cluster 1 had a poorer performance on the Gambling task net score ( $M=-28,1$ ) as well as on the Hopkins Verbal Learning Test (HVLT;  $M=63$ ) % of retention score compared to those in Cluster 2. Individuals in Cluster 1 also had more negative symptoms than individuals in Cluster 2,  $t=2,29$ ,  $p<0.05$  and were more likely to have had a psychiatric diagnosis,  $X^2(3) = 16.26$ ,  $p< 0.001$ . **Conclusion** - Results suggest that cognitive predictors might help identify PPD that co-occur with MA abuse.

**Key words:** dual-disorder, schizophrenia, methamphetamine-induced psychosis, cognition.

Can cognitive deficits distinguish methamphetamine-induced psychosis from a psychotic disorder with substance abuse?

It is an increasingly common problem encountered in emergency settings to have patients presenting psychotic symptoms and who are highly intoxicated at the same time. In those situations, it is difficult to make the distinction between the manifestations of a severe psychiatric illness worsened by substance abuse and drug-induced psychosis. Yet, the accurate discrimination of a primary psychosis from a substance-induced disorder (SID) has important clinical implications. As psychotic symptoms from a SID tend to disappear over time with abstinence – the length of which depends on the substance abused – these symptoms are often persistent in primary psychotic disorder and necessitate different interventions, such as pharmacotherapy and integrated dual disorder treatment. The sooner a correct diagnosis and treatment can be rendered, the better the prognosis and the shorter the recovery (McGlashan & Johannessen, 1996).

Making an accurate differential diagnosis between SID and primary psychotic disorder in the emergency room can be especially challenging given the limited amount of time available, difficulty obtaining a medical history of the patient, and the inability to observe the person over time when not under the influence of substances. There is a need for more efficient assessments that facilitate discrimination between the two conditions (Bacon, Granholm, & Withers, 1998). Caton et al. (2005) found that when compared to individuals with a primary psychotic disorder, those with SID are more likely to have a diagnosis of dependency on any drug and to have parents with substance use disorders, as well as to have had less family support. However, this information is often not available when patients first present for treatment in an emergency room. Recently, it has been suggested that differences in neurocognition could exist between

individuals with a dual diagnosis and individuals with schizophrenia alone (Potvin, Joyal, Pelletier, & Stip, 2008), leading to a new avenue for research into tools that may facilitate differential diagnosis.

Extensive research shows that schizophrenia is associated with neuropsychological impairment, with 75 to 80 % of individuals show deficits across most cognitive domains of about one standard deviation below the population mean scores (Palmer, Dawes, & Heaton, 2009). People who abuse substances can also present with specific cognitive deficits, with the type of drug of abuse having the greatest impact on the cognitive impairments observed (Potvin, et al., 2008). One drug in particular, methamphetamine (MA), is important because of its popularity and its ability to provoke psychotic symptoms, making the differential diagnosis between SID and a co-occurring psychotic and substance use disorder even more difficult. In studies in Japan, where polysubstance abuse is rare and MA abuse quite prevalent, researchers were able to determine three types of MA psychosis based on their duration: 1) transient type, lasting less than 10 days, which was the most common type (64%); 2) prolonged psychosis, lasting 10-31 days (18%; Ujike & Sato, 2004); and 3) persistent psychosis, lasting more than a month and sometimes even more than 6 months after discontinuing MA consumption. This last type was characterized as being essentially undistinguishable from schizophrenia, and included 18% of the users. MA-induced psychosis is becoming more common given the availability of the drug throughout the world (United Nations Office on Drugs and Crime, 2009). Studies have reported that between 27% to 64% of MA users develop MA-induced psychosis (McKetin, McLaren, Lubman, & Hides, 2006; Yui, Ikemoto, & Goto, 2002).

Numerous studies have documented several neurocognitive impairments caused by long time use of MA (for a review, see Nordahl, Salo, & Leamon, 2003). A recent meta-analysis (Scott et al., 2007) demonstrated that the most constant and severe cognitive impairments, with a medium effect size, involved episodic memory processes, executive functioning (notably, response inhibition), complex information processing speed, and psychomotor functioning. Thompson, Hayashi et al. (2004) used magnetic resonance imagery and found that MA abusers have structural abnormalities and deficits in grey matter that were correlated with verbal learning deficits. Studies comparing MA users to control subjects have found deficits in the MA abuser group on a range of cognitive tasks, including digit symbol, Stroop color words, Trail Making B (Simon et al., 2000), and Stroop Interference test (Kalechstein, Newton, & Green, 2003). MA abuse is also known to affect executive functioning, decision-making processes and social functioning (Homer et al., 2008).

Researchers have suggested that given the neurotoxic effects of drugs on the central nervous system, a dual disorder of psychotic disorder and substance abuse or dependence exacerbates the cognitive impairments associated with schizophrenia alone (Herman, 2004). These impairments should be modified by the quantity of drugs abused (Monterosso, Aron, Cordova, Xu, & London, 2005), the frequency of utilization (Simon, et al., 2000) as well as the route of administration (injection being worse; Zorick, Rad, Rim, & Tsuang, 2008). Nonetheless, other reports suggest that people with dual disorders have better cognitive functioning than individuals with schizophrenia alone (Addington & Addington, 1997; Cooper et al., 1999).

It has been suggested that neurodevelopmental and neurodegenerative processes of schizophrenia interact in a certain way and that drug abuse may precipitate an early

onset of the disease; thus psychopathological symptoms would appear before significant neurocognitive deficits (Wobrock et al., 2007). From this perspective, substance-induced psychosis might be an early state on a continuum towards developing schizophrenia. This is supported by results of studies reporting that the substance use often precedes the onset of schizophrenia (Sokya, 2000). On the other hand, it has also been observed that drug abuse in schizophrenia is associated with better premorbid social functioning, better post-onset social functioning, and less severe negative symptoms (Arndt, Tyrrell, Flaum, & Andreasen, 1992; Cohen & Klein, 1970; Kirkpatrick et al., 1996; Mueser et al., 1990; Salyers & Mueser, 2001), which are all associated with higher cognitive functioning (Palmer, et al., 2009; Potvin, et al., 2008), leading to the hypothesis that people with better premorbid and cognitive functioning are more likely to be exposed to drugs through their social relationships, to develop drug use disorders, and to sustain use of those substances (Mueser, Drake, & Wallach, 1998; Herman, 2004).

Several authors have suggested that the dichotomy between negative and positive symptoms in schizophrenia may help distinguish primary psychotic disorder from SID, since negative symptoms are not typically a feature of a dual disorder (Potvin, et al., 2006; Talamo et al., 2006), although a recent study suggests that no such distinctions are present for MA (Srisurapanont et al., 2011). Even though broad cognitive deficits are detectable at a premorbid state, the severity of the deficits increases with the appearance of psychopathological symptoms, suggesting that they are related in some way (Palmer, et al., 2009). In addition, a positive association has been found between the severity of cognitive deficits and negative symptoms in individuals with chronic schizophrenia (Basso, Nasrallah, Olson, & Bornstein, 1998; Berman et al., 1997) as well as in first-episode patients (Heydebrand et al., 2004).

Considering these factors, this study is exploring the possibility to distinguish a primary psychotic disorder co-occurring with a substance-use disorder from a MA-induced psychosis using cognitive functioning. Based on previous research, we hypothesized that individuals with MA-induced psychosis would have better global cognitive functioning (Fitzgerald et al., 2004), as well as fewer deficits in speed of information processing (Potvin, et al., 2008) and memory (Fitzgerald, et al., 2004; Potvin et al., 2005) than individuals with a primary psychotic disorder. Given the mixed results pertaining to negative symptoms, we also explored this variable.

### *Method*

*Study sample.* This study used the data collected as part of a longitudinal study that took place in Vancouver BC, Canada. Inclusion criteria for the study were: MA abuse, as defined by the DSM-IV; presence of psychotic symptoms (4 or more on hallucinations and/or unusual thought content on the BPRS) in the last two weeks following MA ingestion; and less than 2 years since initial diagnosis of MA induced psychosis, if applicable. The exclusion criterion was: inability to communicate in English. Polysubstance abuse, defined as using multiple substances together or within the same week, and was not an exclusion criterion.

From the 295 individuals recruited, 172 (119 males) met all the inclusion/exclusion criteria and were included in the study. The average age of the subjects was 33.5 years (SD, 10.7) and the average education level was 10.7 years (SD, 2.4). 97,7% preferred to express themselves in English. 62,9% of the sample were Caucasians and 21,4% were Native Americans. Although all individuals abused MA, most also used other drugs, such as cocaine powder (24%), cannabis (12%), crack cocaine (4%), heroin (5%), morphine (1%) or ecstasy (1%). 170 subjects had been given

a psychiatric diagnosis at some point in their lives. Of these, 54.1% had a mental illness that was classified as not severe, 16.5% had a schizophrenia-spectrum diagnosis, 8.2% were diagnosed as bipolar disorder, and the remaining 21.2% had a diagnosis of depression. All necessary ethical approvals were obtained (from multiple IRBs linked to each collaborating hospital), including obtaining informed consent. Informed consent was determined by a true-false questionnaire regarding the study administered after the study was carefully explained; participants needed to obtain a score of 100% in three trials or less in order to participate (all succeeded).

*Measures.*

Substance use was assessed with:

- The brief Addiction Severity Index (ASI; Zanis, McLellan, & Thomas, 1997), which assesses frequencies and quantities of psychoactive substances used, as well as impact (e.g., overdose) and contains between 17 and 22 items depending on the presence of abuse for each alcohol or drug category assessed. For all seven domains investigated, internal consistency is good (Cronbach's alpha from .65 to .89; Leonhard, Mulvey, Gastfriend, & Shwartz, 2000).
- Family history of psychiatric and substance use disorders was assessed using the screening questions from the Family Interview for Genetic Studies (FIGS), which includes 15 questions (yes/no or don't know) regarding the presence of family members who had behaviours, symptoms or a diagnosis of a mental illness or addiction.
- The Time-line follow-back (TLFB; Sobell, Maisto, Sobell, Copper, & Sanders, 1980) offers a specific week-by-week recollection of alcohol and drug abuse. This assessment has been shown to be more precise and descriptive than other addiction



measures. In this study, we used three measures of MA abuse: number of days MA was used in the past month, number of grams ingested in the past month, and method of ingestion of MA in the past month (injected or other).

- Symptom severity was evaluated with the expanded version (24 items) of the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS-E) (Lukoff, Nuechterlien, & Ventura, 1986). Intraclass correlation coefficients fluctuated between .85 and .88 among clinicians, indicating good inter-rater reliability on the BPRS-E (Ventura et al., 1993). Factor analyses have found that the BPRS-E has four factors, including: anxiety/depression, positive symptoms, negative symptoms, and mania. The component scales have sufficient to good internal reliability (coefficients range between .64 to .76; Dingemans, Linszen, Lenior, & Smeets, 1995).
- Cognitive functioning was evaluated with the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB, 1999). These tests on this battery, which take less than one hour to complete, reflect the integrity of the frontal system and associated pathways sub-serving executive abilities. Attentional shifting to attributes of a complex stimulus array was evaluated with the ID/ED Shift task. This task shares many features with the Wisconsin Card Sorting Test, a test broadly considered to be a measure of frontal lobe functioning (Sahakian & Owen, 1992). Sustained Attention and Response Inhibition was examined with the Rapid Visual Information Processing Task of the CANTAB and the Stroop Colour-Word Test. The former requires monitoring and responding to specific digit sequences and inhibiting responses to distracters (Woodward & al., 2003). The latter requires sustained attention and inhibition of a dominant response set. MA abusers have been shown to

have increased response latencies suggestive of difficulty inhibiting information on the Stroop task (Salo et al., 2002).

- Decision making in response to differential incentive conditions was examined with the Gambling task. The Gambling task is sensitive to orbitofrontal functioning (Bechara, Tranel, & Damasio, 2000) and is used to evaluate decision-making. Poor decision-making has been detected in substance dependent individuals (Bechara & Damasio, 2002) including MA abusers (Paulus et al., 2002), and also in individuals with schizophrenia (Kim, Lee, & Lee, 2009). Furthermore, dysfunction of the orbitofrontal cortex has been specifically implicated in MA abuse (Volkow & et al., 2001)
- The Hopkins Verbal Learning Test – Revised (HVLT-R; Brandt & Benedict, 2001) was identified by the MATRICS’ project (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia; Tamminga, 2004) as the most appropriate test to assess verbal learning and memory deficits in schizophrenia. It is a brief assessment (5 to 10 minutes with a 25 minutes delay) of both recognition and recall.

#### *Statistical analyses*

All analyses were performed using SPSS version 18. First, Pearson’s correlations were conducted between all relevant neurocognitive variables in order to minimise redundancy by excluding from further analyses highly correlated variables. Given the numerous variables collected, only uncorrelated variables ( $r \leq 0.010$ ) were retained. Groups of individuals with similar results on particular cognitive tests were identified with cluster analyses. The two-stage cluster analysis method (Hair, Anderson, Tatham, & Black, 1998) was applied. In the first stage, a hierarchical agglomerative method was used to identify the optimum number of clusters (dendrogram). Considering the

objective of the study as well as the dendrogram figure, the optimum number of clusters established to achieve an adequate distribution for each cluster was two. Subsequently, a non-hierarchical (iterative) cluster analysis was carried out to achieve optimal assignment of cases to clusters.

### *Results*

Two neurocognitive variables were retained to create the two clusters. These two variables were not correlated and both represented a distinct yet important aspect of cognition: The Iowa Gambling task net score was used to explore the differences in emotion-based decision-making, and the HVLT-R percent of retention indicates the verbal recall memory.

Table 1

### *Final Cluster Centers.*

Cognitive variables	C1 (N=72)	T-Score	C2 (N=100)	T-Score
Gambling task net score	-28.14	35.87 (7.24)	7.24	47.82 (7.01)
HVLT percent retention raw score	63.21	32.43 (13.92)	82.81	41.51 (13.63)

Individuals in Cluster 1 (C1) were more likely to show poor decision-making than individuals in Cluster 2 (C2). Individuals in C2 also seem to preserve a better functioning in delayed memory retention, as assessed by the results at the Hopkins Verbal Learning Test – Revised (HVLT-R), compared to individuals in C1. Results on

both variables were around 1.5 standard deviations below the population mean scores for individuals in C1, whereas for individuals in C2, results on the HVLT-R percent of retention were around one standard deviation below the population mean scores. Results on the gambling task net score for C2 were similar to the expected score in a normal sample (see Table 1).

Between-cluster comparisons (Student's t-test and chi-square tests) were performed, depending on whether the variables were continuous or categorical. The two clusters of individuals presented a slightly different pattern of symptomatology. Individuals in C1 had more negative symptoms at baseline than individuals in C2,  $t(169)=2.29, p<0.05$ . The BPRS positive symptoms and the BPRS total scores were not significantly different between clusters.

In terms of socioeconomic data, individuals in C1 ( $M=10,1$ ;  $SD=2,21$  years of school) were less educated than individuals in C2 ( $M=11,1$ ;  $SD=2,41$  years of school),  $t(171)=-2.55, p<0.05$ . There were no differences in gender and in the quantity of MA consumed between the two clusters. However subjects in C1 reported using methamphetamines for a longer period of time,  $t(171)=2.31, p<0.05$ . Individuals in C1 also had a stronger history of personal and familial psychiatric illness (see Table 2), but no differences were found in terms of family history of substance abuse.

Table 2

*Clusters' descriptive statistics.*

Variables (n=)/ df Sign. Category	C 1 (N=72)	C 2 (N=100)	Score			
Sex				$X^2=0.37$	171	$p=0.544$
Male	48	71				
Female	24	29				
Age	33,94 (10,32)	39,25(11,07)	$t=0,42$		171	$p=0,677$
Education	10.15(2.21)	11.07(2.41)	$t=-2.55$		171	$p=0.012^*$
NART raw score	24.06(11.01)	24.67(10.05)	$t=-0.37$		166	$p=0.712$
Psychiatric diagnosis				$X^2=16.2$	169	$p=0.001^{**}$
No specific mental illness	30	62				
Schizophrenia spectrum	21	7				
Bipolar	5	9				
Depression	14	22				
Have you ever been hospitalized with mental or emotional problems?				$X^2=0.48$	112	$p=0.490$
Yes	31	35				
No	19	28				
Is there anyone in your family having problem with his nerves?				$X^2=6.84$	160	$p=0.009^*$
Yes	45	45				
No	21	50				
Is there anyone in your family over- excited or has a diagnosis of mania?				$X^2=2.97$	161	$p=0.085$
Yes	23	21				
No	44	74				
Number of years using meth	5.95 (7.14)	3.77 (4.29)	$t= 2.31$		171	$p=0.023^*$
BPRS positive symptoms	2.92 (1.02)	2.85 (0.98)	$t=0.45$		169	$p=0.657$
BPRS negative symptoms	2.03 (0.69)	1.81 (0.58)	$t=2.29$		169	$p=0.023^*$
BPRS total	60.96 (13.2)	57.50(11.2)	$t=1.84$		169	$p=0.067$

Taken together, these results suggest that C1 represents a more severely affected group of individuals, most likely those individuals with a primary psychotic diagnosis who abuse MA. However, there was no relationship between cluster group and the diagnoses reported in the subjects' medical records. In fact, most of the diagnoses were unclear (i.e. psychosis not otherwise specified) and sometimes irrelevant (e.g.. both SID and schizoaffective disorder indicated). These reported diagnoses demonstrate the difficulties psychiatrists or psychiatric residents face in the ER when attempting to make a diagnosis in situations when psychiatric symptoms and substance abuse co-occur.

### *Discussion*

Our results showed that the HVLTR percent of retention score and the Gambling Task net score resulted in the identification of two clusters within our sample of MA abusers with psychotic symptoms that differed in other clinically relevant dimensions. Individuals in Cluster 1 had lower scores on the two cognitive measures, more severe negative symptoms, and a stronger family history of mental illness than those in Cluster 2, suggesting that the former subgroup included mainly individuals with a primary psychotic disorder, and the latter those with MA-induced psychosis.

The severity of cognitive deficits in episodic memory and in decision-making/learning processes appeared to be linked to the severity of negative symptoms in our sample, similar as the association between negative symptoms and performance on executive-functions task reported by Rodriguez-Sanchez and colleagues (2008). A poor

performance on memory task was also related to the severity of negative symptoms in a sample of first-episode patient without substance abuse (Heydebrand, et al., 2004).

Our results differ somewhat from Caton et al's study (2005) since there were no differences between our subgroups in terms of family history of substance abuse, and also from Srisurapanont and colleagues (2011) since we did find differences in negative symptoms between the two subgroups.

There are some limitations that need to be addressed regarding the present study. The first limitation concerns the heterogeneity of our sample; though all abused MA many were polysubstance abusers with or without past psychiatric histories. However, our sample is quite characteristic of the individuals encountered everyday in psychiatric emergency departments. Also, we were unable to confirm our cluster groupings with diagnoses from chart reviews. Given the length of testing in the study, the ethic board did not allow us to conduct a full diagnostic interview. Future research should decompose score from the HVLT-R and the Iowa Gambling task (IGT) in order to understand processes underlying the low scores. As such, Woods and colleagues (2005) have suggested that MA abusers' deficits on the HVLT-R might not reveal a true cognitive difficulty in creating and maintaining a representation in memory, but rather an organizational problem. Moreover, for the IGT, the distinction between perseverative behaviors - reflecting orbitofrontal dysfunction-, and impulsive/sensation-seeking behavior (highly reported in substance users), is often unclear (Verdejo-Garcia, Bechara, Recknor, & Perez-Garcia, 2006; Verdejo-Garcia, Lawrence, & Clark, 2008).

Should our results be replicated and confirmed with a detailed diagnostic interview such as the SCID-I, a brief cognitive assessment including the Iowa Gambling task and the HVLT-R might help psychiatrists arrive at a more precise and accurate

diagnosis. Studies suggest that few individuals who appear for treatment in emergency psychiatric departments in a substance-intoxicated state with psychotic symptoms receive appropriate diagnoses, and therefore treatment (Drake et al., 2011). Misdiagnosis has several consequences for the course and people with a primary psychotic disorder, such as more psychotic episodes (Altamura, Bassetti, Sassella, Salvadori, & Mundo, 2001), less response to antipsychotic medication (Wyatt, Damiani, & Henter, 1998) and greater cognitive decline (Amminger, Edwards, Brewer, Harrigan, & McGorry, 2002). Cognitive deficits associated with delayed treatment are also positively correlated to more negative symptoms and worse quality of life and functioning in this population (Perkins, Gu, Boteva, & Lieberman, 2005).

The current study's results are promising, but future studies investigating neurocognitive deficits in individuals with dual disorders and substance-induced psychosis are needed. More specific investigations linking social functioning to neurocognitive deficits in these populations might also help better understand the problematic behaviours and lead to better tailored treatments.

#### *Acknowledgments*

This research was supported by two Canadian Institute of Health Research (CIHR) grants, as well as by the Provincial Health Services Authorities of British Columbia. The authors would specifically like to thank the participants who took part in this project, as well as the research assistants, clinicians and the MARC members who helped along the way.

#### *Disclosures*

The authors report no financial relationships with commercial interests.



## References

- Addington, J., & Addington, D. (1997). Substance abuse and cognitive functioning in schizophrenia. *Journal and Psychiatry and Neuroscience*, *22*(2), 99-104.
- Altamura, A. C., Bassetti, R., Sassella, F., Salvadori, D., & Mundo, E. (2001). Duration of untreated psychosis as a predictor of outcome in first-episode schizophrenia: a retrospective study. *Schizophrenia Research*, *52*(1-2), 29-36. doi: S0920-9964(00)00187-0 [pii]
- Amminger, G. P., Edwards, J., Brewer, W. J., Harrigan, S., & McGorry, P. D. (2002). Duration of untreated psychosis and cognitive deterioration in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *54*(3), 223-230. doi: S092099640100278X [pii]
- Arndt, S., Tyrrell, G., Flaum, M., & Andreasen, N. C. (1992). Comorbidity of substance abuse and schizophrenia: the role of pre-morbid adjustment. *Psychological Medicine*, *22*(2), 379-388.
- Bacon, A., Granholm, E., & Withers, N. (1998). Substance-Induced Psychosis. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*, *3*(1), 70-79.
- Basso, M. R., Nasrallah, H. A., Olson, S. C., & Bornstein, R. A. (1998). Neuropsychological correlates of negative, disorganized and psychotic symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *31*(2-3), 99-111. doi: S0920-9964(98)00023-1 [pii]
- Bechara, A., & Damasio, H. (2002). Decision-making and addiction (part I): impaired activation of somatic states in substance dependent individuals when pondering decisions with negative future consequences. *Neuropsychologia*, *40*, 1675-1689.
- Bechara, A., Tranel, D., & Damasio, H. (2000). Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain*, *123* ( Pt 11), 2189-2202.
- Berman, I., Viegner, B., Merson, A., Allan, E., Pappas, D., & Green, A. I. (1997). Differential relationships between positive and negative symptoms and neuropsychological deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *25*(1), 1-10. doi: 10.1016/S0920-9964(96)00098-9 [pii]

- Brandt, J., & Benedict, R. H. B. (2001). *Hopkins Verbal Learning Test—Revised. Professional manual*. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources, Inc.
- CANTAB. (1999). *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*. Cambridge, England: Cambridge Cognition Limited.
- Caton, C. L., Drake, R. E., Hasin, D. S., Dominguez, B., Shrout, P. E., Samet, S., & Schanzer, B. (2005). Differences between early-phase primary psychotic disorders with concurrent substance use and substance-induced psychoses. *Archives of general psychiatry*, *62*(2), 137-145. doi: 10.1001/archpsyc.62.2.137
- Cohen, M., & Klein, D. F. (1970). Drug abuse in a young psychiatric population. *American Journal of Orthopsychiatry*, *40*(3), 448-455.
- Cooper, L., Liberman, D., Tucker, D., Nuechterlein, K. H., Tsuang, J., & Barnett, H. L. (1999). Neurocognitive deficits in the dually diagnosed with schizophrenia and cocaine abuse. *Psychiatric Rehabilitation Skills*, *3*, 231–245.
- Dingemans, P. M., Linszen, D. H., Lenior, M. E., & Smeets, R. M. (1995). Component structure of the expanded Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS-E). *Psychopharmacology (Berlin)*, *122*(3), 263-267.
- Fitzgerald, D., Lucas, S., Redoblado, M. A., Winter, V., Brennan, J., Anderson, J., & Harris, A. (2004). Cognitive functioning in young people with first episode psychosis: relationship to diagnosis and clinical characteristics. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* *38*(7), 501-510. doi: 10.1111/j.1440-1614.2004.01403.x
- Hair, J. F., Anderson, R. E., Tatham, R. L., & Black, W. C. (1998). *Multivariate data analysis with readings* (5th ed.). Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall.
- Herman, M. (2004). Neurocognitive functioning and quality of life among dually diagnosed and non-substance abusing schizophrenia inpatients. *International Journal of Mental Health Nursing*, *13*(4), 282-291.
- Heydebrand, G., Weiser, M., Rabinowitz, J., Hoff, A. L., DeLisi, L. E., & Csernansky, J. G. (2004). Correlates of cognitive deficits in first episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *68*(1), 1-9. doi: 10.1016/S0920-9964(03)00097-5[pii]
- Homer, B. D., Solomon, T. M., Moeller, R. W., Mascia, A., DeRaleau, L., & Halkitis, P. N. (2008). Methamphetamine abuse and impairment of social functioning: a

- review of the underlying neurophysiological causes and behavioral implications. *Psychological Bulletin*, *134*(2), 301-310. doi: 10.1037/0033-2909.134.2.301
- Kalechstein, A. D., Newton, T. F., & Green, M. (2003). Methamphetamine dependence is associated with neurocognitive impairment in the initial phases of abstinence. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *15*(2), 215-220.
- Kim, Y. T., Lee, K. U., & Lee, S. J. (2009). Deficit in decision-making in chronic, stable schizophrenia: from a reward and punishment perspective. *Psychiatry Investigation*, *6*(1), 26-33. doi: 10.4306/pi.2009.6.1.26
- Kirkpatrick, B., Amador, X. F., Flaum, M., Yale, S. A., Gorman, J. M., Carpenter, W. T., Jr., . . . McGlashan, T. (1996). The deficit syndrome in the DSM-IV Field Trial: I. Alcohol and other drug abuse. *Schizophrenia Research*, *20*(1-2), 69-77. doi: 0920-9964(95)00102-6 [pii]
- Leonhard, C., Mulvey, K., Gastfriend, D. R., & Shwartz, M. (2000). The Addiction Severity Index: a field study of internal consistency and validity. *Journal of Substance Abuse Treatment*, *18*(2), 129-135.
- Lukoff, D., Nuechterlien, K., & Ventura, J. (1986). Manual for the Expanded Brief Psychiatric Rating Scale. *Schizophrenic Bulletin*, *13*, 261-276.
- McGlashan, T. H., & Johannessen, J. O. (1996). Early detection and intervention with schizophrenia: rationale. *Schizophrenic Bulletin*, *22*(2), 201-222.
- McKetin, R., McLaren, J., Lubman, D. I., & Hides, L. (2006). The prevalence of psychotic symptoms among methamphetamine users. *Addiction*, *101*, 1473-1478.
- Monterosso, J. R., Aron, A. R., Cordova, X., Xu, J., & London, E. D. (2005). Deficits in response inhibition associated with chronic methamphetamine abuse. *Drug and Alcohol Dependence*, *79*(2), 273-277.
- Mueser, K. T., Drake, R. E., & Wallach, M. A. (1998). Dual diagnosis: a review of etiological theories. *Addictive Behaviors*, *23*(6), 717-734. doi: S0306-4603(98)00073-2
- Mueser, K. T., Yarnold, P. R., Levinson, D. F., Singh, H., Bellack, A. S., Kee, K., . . . Yadam, K. G. (1990). Prevalence of substance abuse in schizophrenia: demographic and clinical correlates. *Schizophrenia Bulletin*, *16*(1), 31-56.

- Nordahl, T. E., Salo, R., & Leamon, M. (2003). Neuropsychological effects of chronic methamphetamine use on neurotransmitters and cognition: a review. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *15*(3), 317-325.
- Palmer, B. W., Dawes, S. E., & Heaton, R. K. (2009). What Do We Know About Neuropsychological Aspects Of Schizophrenia? *Neuropsychology Review*, *19*, 365-384.
- Paulus, M. P., Hozack, N. E., Zauscher, B. E., Frank, L., Brown, G. G., Braff, D. L., & Schuckit, M. A. (2002). Behavioral and functional neuroimaging evidence for prefrontal dysfunction in methamphetamine-dependent subjects. *Neuropsychopharmacology*, *26*(1), 53-63. doi: 10.1016/S0893-133X(01)00334-7
- Perkins, D. O., Gu, H., Boteva, K., & Lieberman, J. A. (2005). Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *The American Journal of Psychiatry*, *162*(10), 1785-1804. doi: 10.1176/appi.ajp.162.10.1785
- Potvin, S., Briand, C., Prouteau, A., Bouchard, R.-H., Lipp, O., Lalonde, P., . . . Stip, E. (2005). CANTAB explicit memory is less impaired in addicted schizophrenia patients. *Brain Cognition* *59*, 38-42.
- Potvin, S., Joyal, C. C., Pelletier, J., & Stip, E. (2008). Contradictory cognitive capacities among substance-abusing patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, *100*(1-3), 242-251.
- Potvin, S., Sepehry, A. A., & Stip, E. (2006). A meta-analysis of negative symptoms in dual diagnosis schizophrenia. *Psychological Medicine*, *36*(4), 431-440. doi: 10.1017/S003329170500574X
- Rodriguez-Sanchez, J. M., Crespo-Facorro, B., Gonzalez-Blanch, C., Perez-Iglesias, R., Alvarez-Jimenez, M., Martinez, O., & Vazquez-Barquero, J. L. (2008). Cognitive functioning and negative symptoms in first episode schizophrenia: different patterns of correlates. *Neurotoxicity Research*, *14*(2-3), 227-235. doi: 10.1007/BF03033812
- Sahakian, B. J., & Owen, A. M. (1992). Computerised assessment in neuropsychiatry using CANTAB. *Journal of the Royal Society of Medicine*, *85*, 399-402.

- Salo, R., Nordahl, T. E., Possin, K., Leamon, M., Gibson, D. R., Galloway, G. P., . . . Sullivan, E. V. (2002). Preliminary evidence of reduced cognitive inhibition in methamphetamine-dependent individuals. *Psychiatry Research, 111*(1), 65-74.
- Salyers, M. P., & Mueser, K. T. (2001). Social functioning, psychopathology, and medication side effects in relation to substance use and abuse in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 48*(1), 109-123. doi: S0920-9964(00)00063-3 [pii]
- Scott, J. C., Woods, S. P., Matt, G. E., Meyer, R. A., Heaton, R. K., Atkinson, J. H., & Grant, I. (2007). Neurocognitive effects of methamphetamine: a critical review and meta-analysis. *Neuropsychology Review, 17*(3), 275-297. doi: 10.1007/s11065-007-9031-0
- Simon, S. L., Domier, C., Carnell, J., Brethen, P., Rawson, R., & Ling, W. (2000). Cognitive impairment in individuals currently using methamphetamine. *American Journal of Addictions, 9*(3), 222-231.
- Sobell, M. B., Maisto, S. A., Sobell, L. C., Copper, A. M., & Sanders, B. (1980). Developing a prototype for evaluating alcohol treatment effectiveness. In L. C. Sobell, M. B. Sobell & E. Ward (Eds.), *Evaluating alcohol and drug abuse treatment effectiveness* (pp. 129-150). New York: Pergamon press.
- Sokya, M. (2000). Alcohol and Schizophrenia. *Addictions, 95*(11), 1613-1618.
- Srisurapanont, M., Arunpongpaisal, S., Wada, K., Marsden, J., Ali, R., & Kongsakon, R. (2011). Comparisons of methamphetamine psychotic and schizophrenic symptoms: A differential item functioning analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 35*(4), 959-964. doi: 10.1016/j.pnpbp.2011.01.014
- Talamo, A., Centorrino, F., Tondo, L., Dimitri, A., Hennen, J., & Baldessarini, R. J. (2006). Comorbid substance-use in schizophrenia: relation to positive and negative symptoms. *Schizophrenia Research, 86*(1-3), 251-255.
- Tamminga, C. A. (2004). Cognition in schizophrenia. The MATRICS initiative. *American Journal of Psychiatry, 161*, 1-6.
- Thompson, P. M., Hayashi, K. M., Simon, S. L., Geaga, J. A., Hong, M. S., Sui, Y., . . . London, E. D. (2004). Structural abnormalities in the brains of human subjects

- who use methamphetamine. *The Journal of Neuroscience*, 24(26), 6028-6036.  
doi: 10.1523/JNEUROSCI.0713-04.2004
- Tsuang, M. T. (1994). Genetics, epidemiology, and the search for causes of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 151, 3-6.
- Ujike, H., & Sato, M. (2004). Clinical features of sensitization to methamphetamine observed in patients with methamphetamine dependence and psychosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1025, 279-287. doi: 10.1196/annals.1316.035
- United Nations Office on Drugs and Crime. (2009). World Drug Report 2009 (pp. 314). New York: United Nations Office on Drugs and Crime.
- Ventura, J., Lukoff, D., Nuechterlein, K. H., Liberman, R. P., Green, M. F., & Shaner, A. (1993). Appendix 1: Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) Expanded Version (4.0) scales, anchor points and administration manual. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 3, 227-243.
- Verdejo-Garcia, A., Bechara, A., Recknor, E. C., & Perez-Garcia, M. (2006). Executive dysfunction in substance dependent individuals during drug use and abstinence: an examination of the behavioral, cognitive and emotional correlates of addiction. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12(3), 405-415.
- Verdejo-Garcia, A., Lawrence, A. J., & Clark, L. (2008). Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 32(4), 777-810. doi: 10.1016/j.neubiorev.2007.11.003
- Volkow, N. D., & et al. (2001). Low level of brain dopamine D-2 receptors in methamphetamine abusers: Association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *American Journal of Psychiatry*, 158, 2015-2021.
- Wobrock, T., Sittinger, H., Behrendt, B., D'Amelio, R., Falkai, P., & Caspari, D. (2007). Comorbid substance abuse and neurocognitive function in recent-onset schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 257(4), 203-210. doi: 10.1007/s00406-006-0707-x

- Woods, S. P., Rippeth, J. D., Conover, E., Gongvatana, A., Gonzalez, R., Carey, C. L., . . . Grant, I. (2005). Deficient strategic control of verbal encoding and retrieval in individuals with methamphetamine dependence. *Neuropsychology, 19*(1), 35-43. doi: 10.1037/0894-4105.19.1.35
- Woodward, T. S., & al., e. (2003). Methodological considerations regarding the association of Stroop and verbal fluency performance with the symptoms of schizophrenia. *Schizophrenia Research, 61*, 207-214.
- Wyatt, R. J., Damiani, L. M., & Henter, I. D. (1998). First-episode schizophrenia: Early intervention and medication discontinuation in the context of course and treatment. *British Journal of Psychiatry, 172*(suppl. 33), 77-83.
- Yui, K., Ikemoto, S., & Goto, K. (2002). Factors for susceptibility to episode recurrence in spontaneous recurrence of methamphetamine psychosis. *Annals of the New York Academy of Sciences, 965*, 292-304.
- Zanis, D. A., McLellan, A., & Thomas, C. S. (1997). Is the Addiction Severity Index a reliable and valid assessment instrument among clients with severe and persistent mental illness and substance abuse disorders? *Community Mental Health Journal, 33*, 213-227.
- Zorick, T. S., Rad, D., Rim, C., & Tsuang, J. (2008). An overview of methamphetamine-induced psychotic syndromes. *Addictive Disorders and Their Treatment, 7*, 143-156.

## Conclusion

Cette étude a permis d'explorer les profils cognitifs chez une population de toxicomanes ayant consulté en psychiatrie suite à l'apparition de symptômes psychotiques. Quoique notre but ultime soit d'éventuellement pouvoir affiner le diagnostic différentiel, cette étude, de par ces limites importantes, n'est qu'une petite avancée en ce sens. Advenant que d'autres études viennent à confirmer les résultats retrouvés ici tout en utilisant des outils diagnostics fiables, l'évaluation de certaines fonctions cognitives pourrait le cas échéant faire partie de la démarche du clinicien qui cherche à départager un individu avec un problème concomitant d'abus de substance et un trouble mental grave de celui qui présente un épisode psychotique induit par la consommation de drogues lorsque les conditions sont toutes deux actives. Ces résultats ne permettent pas d'établir une relation claire entre les déficits cognitifs observés et le diagnostic, puisque les dossiers et archives utilisés dans notre étude ne comprenaient pas de diagnostics fiables, mais ils suggèrent qu'à l'évidence, des sous-groupes ayant un fonctionnement cognitif similaire existent et qu'ils seraient liés à certains profils et à la sévérité de certains types de symptômes. Effectivement, l'historique familiale et personnelle de maladies mentales et les symptômes négatifs associés à la schizophrénie étaient plus sévères dans le groupe plus affecté cognitivement. Sans diagnostic fiable au dossier – qui en soit reflète bien la difficulté pour les cliniciens à établir un diagnostic différentiel adéquat – il est impossible d'affirmer que cette relation est réellement due à une différence diagnostique au niveau des troubles psychotiques et qu'elle n'est pas due à d'autres facteurs, comme par exemple les effets neurotoxiques causés par une plus longue consommation de drogues. Des analyses post-hoc ont permis d'écarter certaines variables; il n'y avait pas de différence entre nos deux groupes au niveau des



traumatismes crâniens ( $p=0,44$ ), des attaques ischémiques transitoires ( $p=0,114$ ), des convulsions ( $p=0,89$ ) et des diagnostic de problème d'apprentissage ( $p=0,27$ ). Il y avait plus d'accidents cérébrovasculaires ( $X^2=3,84$ ,  $p=0,05$ ) dans le Cluster 1 ( $n=5$ ) que dans le Cluster 2 ( $n=1$ ), mais cette différence ne concerne que 6 participants sur les 172 de l'échantillon et ne peut pas expliquer à elle seule la différence au niveau du fonctionnement cognitif des deux sous-groupes. Somme toute, les déficits cognitifs semblent être de sévérités différentes au niveau de la rétention et de la prise de décision : les individus qui présentent moins de symptômes négatifs et une histoire personnelle et familiale de maladies mentales moindre ont une performance similaire à celle attendue chez un individu appartenant à la population 'normale' au test Iowa Gambling Task. Bien entendu, des études supplémentaires sur les différences de fonctionnement cognitif entre les deux groupes diagnostics (trouble concomitant et psychose induite) sont nécessaires pour préciser et objectiver les particularités cognitives de chaque condition.

Jusqu'à ce jour, peu de chercheurs se sont penchés sur l'étude des différences entre une psychose toxique et un double diagnostic. Caton et ses collègues (2005) se sont surtout intéressés aux facteurs psychosociaux qui pourraient permettre de départager les deux groupes et ont conclu que les individus avec une psychose induite ont plus souvent un diagnostic de dépendance à une drogue, des parents avec un problème d'abus de substance et un soutien familiale déficitaire. Toutefois, ces informations ne sont pas accessibles sans l'historique exhaustif individuel et familial d'abus de substance. L'historique de santé mentale n'est pas non plus à négliger, sachant l'importance des facteurs génétiques dans les deux conditions (voir la section Introduction pour une revue plus complète). Or, l'historique individuel et familial est constitué en grande partie à partir de renseignements auto-rapportés et la validité de

ceux-ci peut être compromise par une variété de facteurs (voir les articles suivants pour une revue détaillée; Carey & Correia, 1998; Drake, Rosenberg, & Mueser, 1996; Shaner et al., 1998).

Récemment, quelques chercheurs ont commencé à s'intéresser à la cognition chez les personnes avec une schizophrénie en comparaison à un autre groupe diagnostique ou encore un groupe contrôle. Potvin et al., (2008) a mis en parallèle les résultats de personnes avec un diagnostic de schizophrénie avec ceux d'individus avec un double diagnostic sur une tâche informatisée de la batterie CANTAB mesurant la mémoire explicite visuo-spatiale et a observé que la fonction était moins sévèrement atteinte chez ces derniers. La même batterie neurocognitive a été utilisée dans notre étude, toutefois nous n'avons pas répliqué ces résultats. Par contre, les individus du C1, soit le sous-groupe avec le plus de symptômes cliniques négatifs, ont une performance très faible au pourcentage de rétention suite à l'introduction d'un délai au HVLTR, mesure qui évalue l'apprentissage et la mémoire verbale. Cette performance se situe sur le 2<sup>ème</sup> percentile de la courbe normale attendu pour des individus appariés pour l'âge et le sexe. Les individus du sous-groupe C2 se situent au 16<sup>ème</sup> percentile de la courbe normale; la mémoire verbale semble significativement déficitaire dans les deux groupes.

C'est au Iowa Gambling Task (IGT) que la différence entre les deux groupes est la plus marquée. Le groupe le plus affecté, C1, présente une performance qui se situe au 8<sup>ème</sup> percentile de la courbe normale; en revanche, les individus du C2 se situent au 42<sup>ème</sup> percentile et ont donc une performance similaire à celle retrouvée dans la population normale. Le IGT est une tâche cognitivement complexe qui mesure les capacités de prise de décisions. De façon générale, les personnes avec des atteintes dans la région ventrale orbito-frontale du cortex préfrontale ou encore de l'amygdale (deux régions impliquées

dans la régulation des émotions) ont de faibles performances au IGT (Bechara & Martin, 2004). Or, ces structures sont aussi associées aux déficits dans la reconnaissance des émotions et à l'affect plat chez les personnes avec une schizophrénie (Holt & Phillips, 2009). Comme discuté plus haut, les symptômes négatifs sont fortement associés à la qualité de vie et au fonctionnement cognitif chez ces personnes.

L'acuité du diagnostic est importante afin de déterminer un plan de traitement approprié et efficace pour un individu (Strain, 2002). Avec le système actuel, le traitement tient trop peu compte du diagnostic; les sujets de notre étude se voyaient prescrire de la médication, peu importe la nature de leur psychose. Comme le suggèrent les résultats de cette étude et comme rapporté auparavant (Caton et al., 2005), les méthodes actuelles de diagnostic utilisées ne permettent pas d'identifier la nature spécifique du trouble (induit ou primaire). Puisque des considérations éthiques ont empêché la conduite d'entrevues diagnostiques détaillées comme le SCID par notre équipe, nous avons dû nous référer au diagnostic au dossier. Toutefois, ces diagnostics – fait par des professionnels de la santé mentale, des psychiatres ou des résidents – étaient irrecevables, souvent même contradictoires (par ex : une personne pouvait recevoir en même temps un diagnostic de psychose induite et de trouble schizoaffectif). Nous avançons que, même avec les résultats d'un SCID, nous n'aurions pu établir avec certitude un diagnostic valide vu les difficultés inhérentes à établir ce type de diagnostic différentiel. Les questions du SCID – qui sont conçues pour investiguer les critères diagnostiques du DSM-IV-TR – ne sont pas suffisantes pour établir hors de tout doute si l'individu présente une psychose toxique ou une schizophrénie concomitante à de l'abus de substance. En effet, le manuel diagnostique DSM-IV-TR ne semble pas adéquat considérant que chez une proportion significative d'utilisateurs de drogues qui

développeront une psychose induite, cette psychose se prolongera jusqu'à un an (Ujike & Sato, 2004), s'opposant à la définition du DSM-IV qui stipule qu'une psychose qui persiste plus d'un mois est caractéristique d'une condition psychiatrique appartenant au spectre de la schizophrénie. La littérature relève la complexité de faire un tel diagnostic différentiel; il faut recueillir une quantité importante d'informations sur l'historique de consommation et l'historique psychotique de l'individu afin de distinguer des patrons qui se distinguent. Des questions comme "avez-vous déjà été hospitalisé pour des problèmes psychotiques" sont insuffisantes. Des informations sur la durée des symptômes après l'arrêt de la consommation sont également nécessaires et encore, car une grande majorité des individus présentant une telle vulnérabilité replongeront dans la toxicomanie, les informations sur la période d'abstinence sont souvent incomplètes voire inexistantes. Dans une étude comportant 165 participants présentant un trouble psychotique et un problème d'abus de cocaïne, Shaner et ses collègues (1998) ont conclu que la raison principale pour laquelle les diagnostics de 135 participants étaient incertains résidait dans une période d'abstinence insuffisante. D'autres problèmes fréquents concernent les données auto-rapportées qui peuvent être affectées par l'intoxication ou les symptômes et être inconsistantes, malgré l'utilisation de procédures diagnostiques structurées. Il a été suggéré que la prochaine version du DSM prenne en compte les déficits cognitifs en établissant un diagnostic de schizophrénie (Bora, Yucel, & Pantelis, 2010; Keefe & Fenton, 2007). Cette étude vient appuyer indirectement ces recommandations en démontrant qu'il existe des différences au niveau cognitif dans un échantillon d'individus qui présentent des conditions concomitantes et suggère que les études futures explorent le fonctionnement cognitif, en lien avec d'autres facteurs diagnostiques, comme un facteur pouvant potentiellement aider à établir le diagnostic

différentiel entre un trouble concomitant et une psychose induite par abus de substance.

D'autres études sont nécessaires afin d'affiner et parfaire les critères diagnostics actuels pour établir un tel diagnostic différentiel.

## Bibliographie

- Addington, J., & Addington, D. (1997). Substance abuse and cognitive functioning in schizophrenia. *Journal of Psychiatry & Neuroscience, 22*(2), 99-104.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4e édition, texte révisé). Washington, DC: APA
- Anglin, M. D., Burke, C., Perrochet, B., Stamper, E., & Dawud-Noursi, S. (2000). History of the methamphetamine problem. *Journal of Psychoactive Drugs, 32*(2), 137-141.
- Baigent, M., Holme, G., & Hafner, R. J. (1995). Self reports of the interaction between substance abuse and schizophrenia. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 29*(1), 69-74.
- Barch, D. M., & Keefe, R. S. (2010). Anticipating DSM-V: opportunities and challenges for cognition and psychosis. *Schizophrenia Bulletin, 36*(1), 43-47. doi: 10.1093/schbul/sbp139
- Bechara, A., & Martin, E. M. (2004). Impaired decision making related to working memory deficits in individuals with substance addictions. *Neuropsychology, 18*(1), 152-162. doi: 10.1037/0894-4105.18.1.152 [pii]
- Bell, D. S. (1965). Comparison of Amphetamine Psychosis and Schizophrenia. *British Journal of Psychiatry, 111*, 701-707.
- Bennett, M. E., Bellack, A. S., Brown, C. H., & DiClemente, C. (2009). Substance dependence and remission in schizophrenia: A comparison of schizophrenia and affective disorders. *Addictive Behaviors, 34*(10), 806-814. doi: 10.1016/j.addbeh.2009.03.023
- Blum, K., Braverman, E. R., Holder, J. M., Lubar, J. F., Monastra, V. J., Miller, D., . . . Comings, D. E. (2000). Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. *Journal of Psychoactive Drugs, 32* (Suppl, i-iv), 1-112.
- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2010). Cognitive impairment in schizophrenia and affective psychoses: implications for DSM-V criteria and beyond. *Schizophrenia Bulletin, 36*(1), 36-42. doi:10.1093/schbul/sbp094

- Botha, U. A., Koen, L., Joska, J. A., Parker, J. S., Horn, N., Hering, L. M., & Oosthuizen, P. P. (2010). The revolving door phenomenon in psychiatry: comparing low-frequency and high-frequency users of psychiatric inpatient services in a developing country. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, *45*(4), 461-468. doi: 10.1007/s00127-009-0085-6
- Buckley, P. F., Miller, B. J., Lehrer, D. S., & Castle, D. J. (2009). Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *35*(2), 383-402. doi: 10.1093/schbul/sbn135
- Buhler, B., Hambrecht, M., Loffler, W., an der Heiden, W., & Hafner, H. (2002). 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. *Schizophrenia Research*, *54*(3), 243-251.
- Carey, K. B., & Correia, C. J. (1998). Severe mental illness and addictions: assessment considerations. *Addictive Behaviors*, *23*(6), 735-748.
- Caton, C. L., Drake, R. E., Hasin, D. S., Dominguez, B., Shrout, P. E., Samet, S., & Schanzer, B. (2005). Differences between early-phase primary psychotic disorders with concurrent substance use and substance-induced psychoses. *Archives of General Psychiatry*, *62*(2), 137-145. doi: 10.1001/archpsyc.62.2.137
- Chen, C. K., Lin, S. K., Sham, P. C., Ball, D., Loh el, W., & Murray, R. M. (2005). Morbid risk for psychiatric disorder among the relatives of methamphetamine users with and without psychosis. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)*, *136B*(1), 87-91. doi: 10.1002/ajmg.b.30187
- Comings, D. E., & Blum, K. (2000). Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. *Progress in Brain Research*, *126*, 325-341. doi: 10.1016/S0079-6123(00)26022-6
- Drake, R. E., Osher, F. C., & Wallach, M. A. (1989). Alcohol use and abuse in schizophrenia. A prospective community study. *Journal of Nervous and Mental Disease*, *177*(7), 408-414.
- Drake, R. E., Rosenberg, S. D., & Mueser, K. T. (1996). Assessing substance use disorder in persons with severe mental illness. *New Directions for Mental Health Services*, *70*, 3-17.

- Drake, R. E., & Wallach, M. A. (1993). Moderate drinking among people with severe mental illness. *Hospital and Community Psychiatry, 44*(8), 780-782.
- Duffy, A., Grof, P., Grof, E., Zvolsky, P., & Alda, M. (1998). Evidence supporting the independent inheritance of primary affective disorders and primary alcoholism in the families of bipolar patients. *Journal of Affective Disorders, 50*(2-3), 91-96.
- Fink, M., Simeon, J., Haque, W., & Itil, T. (1966). Prolonged adverse reactions to LSD in psychotic subjects. *Archives of General Psychiatry, 15*(5), 450-454.
- George, T. P. (2007). Neurobiological Links Between Nicotine Addiction and Schizophrenia. *Journal of Dual Diagnosis, 3*, 27-42.
- Herman, M. (2004). Neurocognitive functioning and quality of life among dually diagnosed and non-substance abusing schizophrenia inpatients. *International Journal of Mental Health Nursing, 13*(4), 282-291. doi:10.1111/j.1440-0979.2004.00346.x
- Herman, M., & Nagler, S. H. (1954). Psychoses due to amphetamine. *Journal of Nervous and Mental Disease, 120*(3-4), 268-272.
- Hoch, P. H., Pennes, H. H., & Cattell, J. P. (1953). Psychoses produced by administration of drugs. *Research Publications: Association for Research in Nervous and Mental Disease, 32*, 287-296.
- Hoffer, A. (1972). LSD-induced psychosis and vitamin B 3. *American Journal of Psychiatry, 128*(9), 1155.
- Holt DJ, Phillips ML. The human amygdala in schizophrenia. In: Phelps EA, Whalen PJ, eds. *The Human Amygdala*. New York, NY: Guilford; 2009:344-361.
- Hor, K., & Taylor, M. (2010). Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *Journal of Psychopharmacology, 24*(Suppl. 4), 81-90. doi: 10.1177/1359786810385490
- Howes, O. D., & Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophrenia Bulletin, 35*(3), 549-562. doi:10.1093/schbul/sbp006
- Howes, O. D., Montgomery, A. J., Asselin, M. C., Murray, R. M., Valli, I., Tabraham, P., . . . Grasby, P. M. (2009). Elevated striatal dopamine function linked to



- prodromal signs of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 66(1), 13-20.  
doi:10.1001/archgenpsychiatry.2008.514
- Juckel, G., Schlagenhauf, F., Koslowski, M., Wustenberg, T., Villringer, A., Knutson, B., . . . Heinz, A. (2006). Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenia. *Neuroimage*, 29(2), 409-416.  
doi:10.1016/j.neuroimage.2005.07.051
- Kalechstein, A. D., Newton, T. F., & Green, M. (2003). Methamphetamine dependence is associated with neurocognitive impairment in the initial phases of abstinence. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 15(2), 215-220.
- Kalman, D., Morissette, S. B., & George, T. P. (2005). Co-morbidity of smoking in patients with psychiatric and substance use disorders. *American Journal on Addictions*, 14(2), 106-123. doi:10.1080/10550490590924728
- Keefe, R. S., & Fenton, W. S. (2007). How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophrenia Bulletin*, 33(4), 912-920. doi: 10.1093/schbul/sbm046
- Kessler, R. C., Crum, R. M., Warner, L. A., Nelson, C. B., Schulenberg, J., & Anthony, J. C. (1997). Lifetime co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, 54(4), 313-321.
- Keyser, D. J., Watkins, K. E., Vilamovska, A. M., & Pincus, H. A. (2008). Focus on alcohol & drug abuse: improving service delivery for individuals with co-occurring disorders: new perspectives on the quadrant model. *Psychiatric Services*, 59(11), 1251-1253. doi: 10.1176/appi.ps.59.11.1251
- Khantzian, E. J. (1997). The self-medication hypothesis of substance use disorders: a reconsideration and recent applications. *Harvard Review of Psychiatry*, 4(5), 231-244. doi: 10.3109/10673229709030550
- Krystal, J. H., D'Souza, D. C., Madonick, S., & Petrakis, I. L. (1999). Toward a rational pharmacotherapy of comorbid substance abuse in schizophrenic patients. *Schizophrenia Bulletin*, (Suppl.35), S35-49.

- Large, M., Sharma, S., Compton, M. T., Slade, T., & Nielssen, O. (2011). Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, 68(6), 555-561. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.5
- Lehman, A. F., Myers, C. P., Corty, E., & Thompson, J. (1994). Severity of substance use disorders among psychiatric inpatients. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 182(3), 164-167.
- Liberman, R. P., Mueser, K. T., Wallace, C. J., Jacobs, H. E., Eckman, T., & Massel, H. K. (1986). Training skills in the psychiatrically disabled: learning coping and competence. *Schizophrenia Bulletin*, 12(4), 631-647.
- Maier, W., Lichtermann, D., Mingos, J., Delmo, C., & Heun, R. (1995). The relationship between bipolar disorder and alcoholism: a controlled family study. *Psychological Medicine*, 25(4), 787-796.
- McGovern, M. P., Clark, R. E., & Samnaliev, M. (2007). Co-occurring psychiatric and substance use disorders: a multistate feasibility study of the quadrant model. *Psychiatric Services*, 58(7), 949-954. doi: 10.1176/appi.ps.58.7.949
- McKetin, R., McLaren, J., Lubman, D. I., & Hides, L. (2006). The prevalence of psychotic symptoms among methamphetamine users. *Addiction*, 101(10), 1473-1478. doi: 10.1111/j.1360-0443.2006.01496.x
- Mueser, K. T., Drake, R. E., & Wallach, M. A. (1998). Dual diagnosis: a review of etiological theories. *Addictive Behaviors*, 23(6), 717-734.
- Mueser, K. T., Yarnold, P. R., Rosenberg, S. D., Swett, C., Jr., Miles, K. M., & Hill, D. (2000). Substance use disorder in hospitalized severely mentally ill psychiatric patients: prevalence, correlates, and subgroups. *Schizophrenia Bulletin*, 26(1), 179-192.
- Noordsy, D. L., Drake, R. E., Teague, G. B., Osher, F. C., Hurlbut, S. C., Beaudett, M. S., & Paskus, T. S. (1991). Subjective experiences related to alcohol use among schizophrenics. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 179(7), 410-414.
- Noordsy, D. L., O'Keefe, C., Mueser, K. T., & Xie, H. (2001). Six-month outcomes for patients who switched to olanzapine treatment. *Psychiatric Services*, 52(4), 501-507.

- Paulus, M. P., Hozack, N. E., Zauscher, B. E., Frank, L., Brown, G. G., Braff, D. L., & Schuckit, M. A. (2002). Behavioral and functional neuroimaging evidence for prefrontal dysfunction in methamphetamine-dependent subjects. *Neuropsychopharmacology*, *26*(1), 53-63. doi: 10.1016/S0893-133X(01)00334-7
- Potvin, S., Briand, C., Prouteau, A., Bouchard, R. H., Lipp, O., Lalonde, P., . . . Stip, E. (2005). CANTAB explicit memory is less impaired in addicted schizophrenia patients. *Brain and Cognition*, *59*(1), 38-42. doi: 10.1016/j.bandc.2005.04.002
- Potvin, S., Joyal, C. C., Pelletier, J., & Stip, E. (2008). Contradictory cognitive capacities among substance-abusing patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, *100*(1-3), 242-251. doi: 10.1016/j.schres.2007.04.022
- Potvin, S., Sepehry, A. A., & Stip, E. (2006). A meta-analysis of negative symptoms in dual diagnosis schizophrenia. *Psychological Medicine*, *36*(4), 431-440. doi: 10.1017/S003329170500574X
- Rawson, R. A., Anglin, M. D., & Ling, W. (2002). Will the methamphetamine problem go away? *Journal of Addictive Diseases*, *21*(1), 5-19.
- Regier, D. A., Farmer, M. E., Rae, D. S., Locke, B. Z., Keith, S. J., Judd, L. L., & Goodwin, F. K. (1990). Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *Journal of the American Medical Association*, *264*(19), 2511-2518.
- Salo, R., Nordahl, T. E., Possin, K., Leamon, M., Gibson, D. R., Galloway, G. P., . . . Sullivan, E. V. (2002). Preliminary evidence of reduced cognitive inhibition in methamphetamine-dependent individuals. *Psychiatry Research*, *111*(1), 65-74.
- Scott, J. C., Woods, S. P., Matt, G. E., Meyer, R. A., Heaton, R. K., Atkinson, J. H., & Grant, I. (2007). Neurocognitive effects of methamphetamine: a critical review and meta-analysis. *Neuropsychology Review*, *17*(3), 275-297. doi: 10.1007/s11065-007-9031-0
- Semple, D. M., McIntosh, A. M., & Lawrie, S. M. (2005). Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *Journal of Psychopharmacology*, *19*(2), 187-194.
- Shaner, A., Roberts, L. J., Eckman, T. A., Racenstein, J. M., Tucker, D. E., Tsuang, J. W., & Mintz, J. (1998). Sources of diagnostic uncertainty for chronically psychotic cocaine abusers. *Psychiatric Services*, *49*(5), 684-690.

- Skosnik, P. D., Park, S., Dobbs, L., & Gardner, W. L. (2008). Affect processing and positive syndrome schizotypy in cannabis users. *Psychiatry Research, 157*(1-3), 279-282. doi: 10.1016/j.psychres.2007.02.010
- Srisurapanont, M., Arunpongpaisal, S., Wada, K., Marsden, J., Ali, R., & Kongsakon, R. (2011). Comparisons of methamphetamine psychotic and schizophrenic symptoms: a differential item functioning analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 35*(4), 959-964. doi: 10.1016/j.pnpbp.2011.01.014
- Strain, E. C. (2002). Assessment and treatment of comorbid psychiatric disorders in opioid-dependent patients. *The Clinical Journal of Pain, 18*(Suppl. 4), S14-27.
- Suokas, J. T., Perala, J., Suominen, K., Saarni, S., Lonnqvist, J., & Suvisaari, J. M. (2010). Epidemiology of suicide attempts among persons with psychotic disorder in the general population. *Schizophrenia Research, 124*(1-3), 22-28. doi:10.1016/j.schres.2010.09.009
- Talamo, A., Centorrino, F., Tondo, L., Dimitri, A., Hennen, J., & Baldessarini, R. J. (2006). Comorbid substance-use in schizophrenia: relation to positive and negative symptoms. *Schizophrenia Research, 86*(1-3), 251-255. doi: 10.1016/j.schres.2006.04.004
- Ujike, H., & Sato, M. (2004). Clinical features of sensitization to methamphetamine observed in patients with methamphetamine dependence and psychosis. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1025*, 279-287. doi: 10.1196/annals.1316.035
- Vardy, M. M., & Kay, S. R. (1983). LSD psychosis or LSD-induced schizophrenia? A multimethod inquiry. *Archives of General Psychiatry, 40*(8), 877-883.
- Volkow, N. D., Chang, L., Wang, G. J., Fowler, J. S., Ding, Y. S., Sedler, M., . . . Pappas, N. (2001). Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *American Journal of Psychiatry, 158*(12), 2015-2021.
- Yui, K., Ikemoto, S., & Goto, K. (2002). Factors for susceptibility to episode recurrence in spontaneous recurrence of methamphetamine psychosis. *Annals of the New York Academy of Sciences, 965*, 292-304.

- Ziedonis, D. M., Smelson, D., Rosenthal, R. N., Batki, S. L., Green, A. I., Henry, R. J., . . . Weiss, R. D. (2005). Improving the care of individuals with schizophrenia and substance use disorders: consensus recommendations. *Journal of Psychiatric Practice, 11*(5), 315-339.
- Zorick, T. S., Rad, D., Rim, C., & Tsuang, J. (2008). An overview of methamphetamine-induced psychotic syndromes. *Addictive Disorders and Their Treatment, 7*, 143-156.