

Optimal Dosing for Schizophrenia Raymond J. Pataracchia, B.Sc., N.D.

Naturopathic Medical Research Clinic - 20 Eglinton Avenue East, Suite #441
Toronto, Ontario, Canada, M4P 1A9 - www.nmrc.ca

[*Published in the Journal of Orthomolecular Medicine, 2005; 20(2), 93-99.*]

les-schizonautes.fr

Optimal Dosing for Schizophrenia - Doses optimales pour la schizophrénie

Les neuroleptiques sont des tranquillisants (sédatifs majeurs) qui bloquent la transmission des neurones cérébraux au niveau des récepteurs.¹ Les neuroleptiques peuvent être utiles lors d'épisodes aigus de schizophrénie, mais ils doivent être prescrits dans le but de stabiliser le patient et non dans le but de le tranquilliser à long terme. Le corps humain n'a pas été conçu pour fonctionner dans un état de sédation. Je ne connais pas de médecin disposé à essayer lui-même ce traitement pendant une période prolongée. Comme l'expose cet article, les médicaments neuroleptiques peuvent devenir problématiques, non seulement à cause de leurs effets secondaires, mais aussi parce qu'ils peuvent causer une psychose par eux mêmes avec des déficits cognitifs. Cela ne diminue en rien son utilité sur le terrain pour traiter les symptômes psychotiques en cas de besoin.

Les neuroleptiques constituent un atout précieux dans le traitement nutritionnel d'appoint de la schizophrénie. -

Les doses thérapeutiques sûres de médicaments qui produisent un effet souhaitable sont considérées comme optimales. Ce principe fondamental de «dosage optimal» s'applique aux suppléments nutritionnels et aux médicaments chimiques (neuros) prescrits. Les patients schizophrènes traités avec un traitement d'appoint nutritionnel optimal s'améliorent à un rythme constant. Dans cet article, j'ai référencé plusieurs études et plusieurs articles de revues à comité de lecture décrivant l'efficacité de ce traitement. Plus de 50 ans d'expérience clinique acquise par des praticiens du domaine témoignent également de la viabilité du traitement d'appoint nutritionnel. L'efficacité dépend de la gravité et de la chronicité des symptômes

En tant que praticien, les premiers signes d'amélioration deviennent apparents de manière subtile. Il n'est pas rare de recevoir des rapports de première main de parents selon lesquels leur fils ou leur fille a commencé à sourire, à exprimer des émotions appropriées et à aider tout le monde à la maison. Les 'symptômes négatifs' de la schizophrénie diminuent et le patient commence à mieux s'entendre avec sa famille, ses amis et la société. Ces premiers signes d'amélioration indiquent que vous avez atteint des doses nutritionnelles optimales.

En général, l'amélioration se poursuivra de façon uniforme, avec à la fois une amélioration des symptômes «positifs» et «négatifs».

Cependant, les avantages de la thérapie nutritionnelle plafonnent lorsque le patient maintient des doses neuroleptiques « stabilisées » antérieures -

Malgré des signes d'amélioration constante, le patient atteint un point d'inflexion et,

s'il maintient sa dose de neuroleptique 'stabilisée' précédente, **l'amélioration ne se poursuit pas**.

Ils restent améliorés mais souvent ils ne sont pas assez améliorés pour s'engager dans un emploi ou une carrière. L'homme du métier, cependant, reconnaît et constate qu'il y a une amélioration -

Comme décrit dans cet article, une amélioration continue est observée chez les patients qui conservent la dose efficace / optimale de neuroleptique la plus faible .

Pour de nombreux patients, cette dose est bien inférieure à leur dose «stabilisée» précédente. Certains patients sont capables de maintenir une dose symbolique de neuroleptique et d'autres sont capables de les retirer complètement. Il est important d'initier un ajustement lent et prudent de la posologie des neuroleptiques tout en surveillant les symptômes avec un suivi régulier des patients.

Si nécessaire, une collaboration entre praticiens peut être mise en place à ce stade.

les-schizonaut.es.fr

- La dose optimale de neuroleptiques pour maintenir l'intégrité de la structure du cerveau -

La perte de structure cérébrale est l'un des « effets secondaires » les plus importants et les plus significatifs du traitement neuroleptique. Le maintien de la structure cérébrale est une partie importante du protocole nutritionnel relatif à la pathologie de la schizophrénie.

L'évolution naturelle de cette maladie et l'exposition aux neuroleptiques sont toutes deux associées à une altération de la structure cérébrale.

La taille latérale augmentée du troisième ventricule (suggérant une atrophie dans les structures cérébrales adjacentes) peut précéder l'apparition de la schizophrénie -

Une étude récente réalisée en 2002 par E. Fuller Torrey fait état de diverses études suggérant une hypertrophie ventriculaire significative chez les schizophrènes jamais traités par neuroleptiques -Torrey rapporte de manière moins concluante diverses études suggérant des volumes anormaux dans les noyaux gris centraux (caudé, putamen, globus pallidus), le thalamus, le cortex frontal / pariétal, les structures temporales médiales, la matière grise latéro-dorsale, cortex entorhinal, septum pellucidum et corps calleux de patients schizophrènes non traités aux neuroleptiques (neuroleptic-naïve) par rapport à des témoins normaux .

Des modifications anormales de la structure cérébrale ont été rapportées chez des patients schizophréniques traités par neuroleptiques. Le risque de perte structurelle cérébrale (atrophie) sous-corticale (caudé, putamen et thalamique) semble augmenter de 6,4% pour 10 g de neuroleptiques (équivalents en chlorpromazine) prescrits. 6 La revue de Torrey mentionnée ci-dessus ne compare pas les patients schizophréniques non traités aux neuroleptiques avec les patients schizophréniques traités par neuroleptiques -

Des études de recherche sont nécessaire pour comparer le degré d'atrophie et d'hypertrophie du cerveau chez les patients non traités aux neuroleptiques (neuroleptiques-naïves) par rapport aux patients schizophrènes traités aux neuroleptiques

Gur et al. Rapportent une augmentation du volume (hypertrophie) des noyaux gris centraux (putamen, globus pallidus et caudat) et des structures thalamiques dans une

étude comparant 75 patients schizophrènes traités par neuroleptiques, 21 patients schizophréniques sans neuroleptiques et 128 patients sains. Sur 75 patients traités par neuroleptiques, 48 ont reçu des neuroleptiques typiques et 27 à la fois des neuroleptiques typiques et atypiques. Le groupe traité aux neuroleptiques a montré une hypertrophie du putamen et du globus pallidus par rapport aux témoins sans neuro et au groupe en bonne santé. Plus la dose de neuroleptique typique est élevée, plus l'hypertrophie caudée, putamen et thalamique est importante. L'état hypertrophique rapporté ici représente une perte structurelle du tissu cérébral fonctionnel avec une réduction de l'élagage neuronal, des adaptations synaptiques et une activation striatale. Cette étude porte également sur les neuroleptiques atypiques et l'hypertrophie thalamique associée.

Chakos et al. Rapportent une hypertrophie caudat dans une étude comparant 29 patients schizophrènes ayant un premier épisode traité selon un schéma neuroleptique standard sur 18 mois versus 10 témoins sains .8 Cette étude a montré une augmentation de 5,7% du volume de caudat au cours des 18 mois de traitement neuroleptique. Une hypertrophie plus importante a été rapportée chez les patients ayant reçu des doses plus importantes de neuroleptique. L'hypertrophie rapportée ici représente une perte structurelle du tissu cérébral fonctionnel. Les cellules du cerveau ne peuvent pas se régénérer et toute perte de tissu fonctionnel, due à des modifications atrophiques ou hypertrophiques, représente un déficit substantiel irréversible. C'est un domaine dans lequel le soutien nutritionnel est très utile.2

les-schizonaut.es.fr

Les médicaments antipsychotiques sont des tranquillisants ou des sédatifs majeurs conçus pour bloquer la transmission nerveuse dans le cerveau. La plupart des neuroleptiques bloquent un groupe sélectionné de récepteurs de neurotransmetteurs (généralement des récepteurs de la dopamine; mais aussi des récepteurs du glutamate, de l'acétylcholine, de la sérotonine, du GABA et de l'histamine) 9. Puisque les récepteurs nerveux sont des réseaux complexes qui se répandent dans tout le cerveau, ces médicaments bloquent souvent involontairement d'autres voies nerveuses -En pharmacologie, on dit que ces médicaments ont une faible spécificité pour leur cible -

De nombreux médicaments ont une spécificité faible, ce qui est la principale cause des effets secondaires. Lorsque les neuroleptiques ciblent des voies cérébrales involontairement, de nombreux effets secondaires indésirables et débilitants peuvent survenir -Ceux-ci comprennent les mouvements musculaires indésirables (symptômes extra pyramidaux), le diabète, la perte de libido, la prise de poids, la dyskinésie tardive, etc.

Pour une liste complète des effets secondaires, voir le répertoire (le Compendium) des produits et spécialités pharmaceutiques (CPS) qui décrira les effets secondaires et les indications de certains médicaments - 1 Certains neuroleptiques peuvent avoir des conséquences fatales telles que l'agranulocytose, associée à l'utilisation de la clozapine, et le syndrome malin des neuroleptiques, associé à des neuroleptiques atypiques. Le sevrage ou l'arrêt des neuroleptique est également associé à des effets secondaires.

L'arrêt des neuroleptiques se fait couramment en psychiatrie et en pratique générale, habituellement pour donner un neuroleptique différent aux patients lorsqu'ils sont considérés comme réfractaires au traitement initial - Il est bien connu que les effets secondaires du retrait des neuroleptiques sont créés par des modifications chimiques et des changements dans les récepteurs causés par le médicament.

Dans ces cas, il est fréquent que les symptômes psychotiques disparaissent. Lorsque certains patients sont sevrés des neuroleptiques, les récepteurs, privés de stimulation par les neurotransmetteurs (notamment la dopamine), compensent en devenant hypersensibles, provoquant une psychose de rebond

Dans certains cas, une hypersensibilité à la dénervation se produit, entraînant une perte irréversible du tissu cérébral. Le concept de supersensibilité à la dénervation est apparu récemment comme un mécanisme potentiel de perte de tissu cérébral induite par les neuroleptiques (ou iatrogène) et d'effets secondaires extrapyramidaux chez les patients schizophrènes.10-15

les-schizonautes.fr

Gestion des neuroleptiques

Neuroleptic Management

Dans les années 50, la psychiatrie conventionnelle a adopté l'utilisation des neuroleptiques. Les personnes atteintes de schizophrénie ont été tranquilisées avec la chlorpromazine (le premier neuroleptique; en réalité, un antihistaminique). Ce qui a suivi ça été la sortie précoce ,prématurée de patients considérés comme «stabilisés». Le taux de rechute était élevé et les personnes atteintes de schizophrénie ont dû être réadmisées et puis relâchées de nouveau ; d'où l'ère des «portes tournantes» et la charge économique qui en résulte16,17.

Le traitement et le pronostic des neuroleptiques restent encourageants car c'est une forme de palliatif qui supprime les symptômes -

La gestion des neuroleptiques est considérée par la plupart des gens comme le seul traitement biochimique utile pour les personnes atteintes de schizophrénie, dont le corollaire implique qu'il n'y a plus d'espoir que si la soumission (la compliance) aux neuroleptiques est maintenue. Les neuroleptiques fonctionnent rapidement, ce qui est une bonne fonctionnalité. Il existe de nombreux cas où la tranquillisation d'un patient devient utile. Cependant, l'objectif ne devrait pas être une gestion à long terme avec un neuroleptique - Dans le traitement neuroleptique de la schizophrénie chronique et du premier épisode, on pense qu'une amélioration symptomatique maximale se produira au cours des six premiers mois et que, à mesure que la maladie progresse, son efficacité semble diminuer.18

les-schizonautes.fr

L'utilisation continue de neuroleptiques dans la prise en charge de la schizophrénie devient problématique non seulement en raison des effets secondaires des médicaments, mais également en raison de leur aptitude à provoquer la psychose par eux-mêmes (psychose des neuroleptiques)- une psychose se distinguant clairement de la psychose naturelle de la maladie.19-23 -

Le Dr Meyer Gross, éminent psychiatre en Angleterre, a affirmé dans les années 1950

que les médicaments neuroleptiques produisaient une autre psychose en plus de la psychose naturelle.^{19,28}

Au fil du temps, le patient fait face à l'émergence de symptômes de psychose médicamenteuse et à l'apathie.. À ce stade, de nombreux patients deviennent dociles et dépendant des médicaments antipsychotiques. On estime que le taux de guérison naturelle de la schizophrénie sans administration de médicament est d'environ 50%, par rapport à 10% chez les patients qui récupèrent uniquement de la drogue.⁶

Les neuroleptiques ne doivent donc être utilisés que lorsqu'ils sont essentiels, avec un neuroleptique à la fois, avec des doses minimales pouvant être progressivement retirée pendant que la thérapie nutritionnelle s'attaque à la cause biochimique de la pathologie schizophrénique. L'administration de neuroleptiques multiples est une pratique courante, mais elle peut au mieux être considérée comme expérimentale. La pharmacocinétique et la pharmacodynamique de doses multiples de neuroleptiques n'ont pas été bien étudiées et je n'ai pas réussi à trouver une étude contrôlée pour étayer leur utilisation.²⁹⁻³²

La pratique actuelle d'administration de médicaments neuroleptiques « repose principalement sur l'expérience clinique subjective des praticiens et non sur des données scientifiques. Cette approche empirique incontrôlée remonte aux premiers rapports de Delay et al. (1953) ». ³³ les schémas posologiques des neuroleptiques demeurent ambigus et de plus en plus de preuves cliniques indiquent l'absence d'avantages du traitement neuroleptique à dose élevée - étayés par des études de transmission neurale et des données de rechute.³³

L'analyse effectuée par Hegarty et al. en 1994 a révélé que le fardeau iatrogène imposé aux patients schizophrènes « aujourd'hui » est plus important qu'il ne l'était il y a 100 ans³⁴. - 35

Carpenter et Al ont affirmé que la réduction de la dose était faisable chez les patients sous traitement neuroleptique d'entretien -

En règle générale, les symptômes schizophrènes sont aggravés lorsque les doses de neuroleptiques sont trop élevées, trop basses ou rapidement retirées. Cela est particulièrement vrai pour les neuroleptiques qui ont une vaste gamme d'effets secondaires graves, débilissants et ayant des effets secondaires mortels .¹

Les antidépresseurs sont souvent utilisés dans la prise en charge des patients schizophréniques si la dépression est une composante majeure de la symptomologie³⁶. Cela peut être utile, en particulier dans la schizophrénie paranoïde. Dr. Abram Hoffer note qu'il est difficile de trouver un schizophrène paranoïaque , joyeux. Il a obtenu de bons résultats avec la clomipramine. ³⁶

Un regard fondé sur des preuves de la thérapie nutritionnelle auxiliaire

les-schizonaut.es.fr

En 2000, le Metropolitan King County Council, dans l'État de Washington, a adopté une législation permettant de contrôler le rendement de tous les soins psychiatriques, qu'ils soient classiques ou autres-¹⁶.

Cela leur a permis d'évaluer la nécessité de modifier le système de soins de santé. Ce

modèle fondé sur des preuves répondrait mieux aux besoins des patients schizophrènes à l'étranger et est mentionné ici comme catalyseur et modèle pour les futurs travaux de recherche entre psychiatres conventionnels et praticiens de la médecine complémentaire.

Il est important de passer en revue les résultats des recherches effectuées sur les schizophrènes traités aux neuroleptiques ayant reçu des adjuvants nutritionnels impliquant de la vitamine B3 avec retrait des neuroleptiques dans les cas indiquant clairement une amélioration continue. Cette méthode a été suivie de six essais contrôlés par placebo en double aveugle sur des patients schizophrènes 37. Pendant la durée de ces essais, tous les patients schizophrènes ont pu maintenir en toute sécurité le médicament neuroleptique prescrit. Il a été constaté que certains patients avaient besoin d'une combinaison habile de neuroleptiques et d'un traitement nutritionnel, alors que d'autres patients obtenaient de meilleurs résultats avec un traitement nutritionnel seul.

La thérapie à la vitamine B3 est discutée en détail dans diverses revues et sources documentaires que je vais énumérer comme une revue de la psychiatrie nutritionnelle orthomoléculaire, ainsi que de son efficacité et de ses mécanismes d'action. 19,36-54 Les six essais en double aveugle menés par Hoffer et al. ont été les premiers essais contrôlés par placebo en double aveugle menés dans l'histoire de la psychiatrie 54. Aujourd'hui, de nombreux patients sont maintenus en bonne santé avec de faibles doses de neuroleptiques. Des milliers de cas ont été traités avec cette méthode d'aide nutritionnelle à base de vitamine B3. La thérapie d'appoint nutritionnelle a été élargie pour inclure des suppléments en plus de la vitamine B3.2. La gestion nutritionnelle de la schizophrénie est associée à l'indépendance et à une intégration accrue dans la communauté, la cellule familiale et dans le monde du travail (en payant l'impôt sur le revenu).

Dans la gestion clinique des cas psychiatriques, il est préférable d'évaluer les symptômes du patient en utilisant des mesures de résultats et une impression clinique objective et impartiale. C'est un élément clé de la médecine factuelle. Le rapport subjectif du patient et l'impression clinique objective du praticien (évaluation globale du fonctionnement) sont importants, en particulier lorsqu'ils sont utilisés en association avec des mesures de résultats valides et fiables telles que l'échelle des symptômes positifs et négatifs (PANSS), l'inventaire expérientiel mondial (EWI) , ou le diagnostic Hoffer-Osmond (HOD). Le H.O.D. Le test est une mesure de résultat subjective fiable et valide utilisée pour jauger les symptômes du comportement comme cela a été défini par Karl Menninger dans ses catégories de perception, d'humeur et de pensée ,qui ensemble définissent le comportement - 55,56.

L'ingrédient clé, la niacine: comment ça marche?

les-schizonaut.es.fr

Les différentes formes de vitamine B3 comprennent la niacine, la niacinamide, l'hexaniacinate d'inositol et le NADH. La vitamine B3 peut limiter la conversion de la noradrénaline en épinéphrine (adrénaline). Un excès d'adrénaline ou de catécholamines, tel que la dopamine (impliqué dans l'hypothèse de la schizophrénie

liée à la dopamine), est problématique car il peut s'oxyder et former des toxines endogènes. Le cerveau avec des réactions locales similaires peut ne pas stocker les catécholamines en excès, un travail normalement réservé à la neuromélanine, et donc permettre la libre circulation des neurotoxines . 45,49,57

Des voies dépendantes de B3 dans le corps permettent à la biochimie du corps de s'éloigner de la formation de ces catécholamines oxydées et des indoles toxiques qui pourraient, dans certaines circonstances, contribuer à la suppression synaptique. Les anomalies de cette voie de stockage de la neuromélanine peuvent être considérées comme un facteur causal de la pathologie schizophrénique (et de Parkinson).

L'hypothèse «adrénochrome» est la première théorie biochimique de la schizophrénie décrite dans l'histoire de la psychiatrie 45. Abram Hoffer et Humphry Osmond (M.R.C.P., D.P.M) ont dirigé cette approche nutritionnelle. Dr. Abram Hoffer, M.D., Ph.D., N.D. (honoraire), a traité plus de 5000 patients avec cette approche et exerce actuellement à Victoria, Colombie-Britannique, au Canada.

Le besoin nutritionnel ou dépendance par rapport à la déficience (un état moins dépendant) en B3 peut en effet dépasser le besoin de s'attaquer à tout autre problème métabolique nutritionnel lié à la schizophrénie. La dose optimale de vitamine B3 (à l'exclusion de la forme NADH) pour la schizophrénie, telle que déterminée par les essais cliniques au cours des 50 dernières années, est d'environ 3 000 mg par jour, mais certains patients en ont besoin jusqu'à 12 000 mg par jour, en fonction de la réponse. Certains patients font s'améliorent avec des doses plus faibles. La vitamine B3 est considérée comme sûre, comme il est décrit dans son intégralité, dans une récente revue sur l'administration de vitamine B3 publiée dans le Journal of orthomolecular Medicine, Special Issue, volume 18 (3/4), pages 146 à 160.-- Les formes à libération prolongée de vitamine B3 ne sont pas considérées comme sûres.

les-schizonautes.fr

La thérapie nutritionnelle doit être maintenue pendant au moins 5 ans et de nombreux patients ont besoin de suppléments nutritionnels plus longtemps - 36. La durée de la thérapie nutritionnelle devrait poursuivie jusqu'à ce que la probabilité d'une rechute semble peu probable. Les patients chroniques ne répondent pas aux régimes nutritionnels de la même manière que les cas aigus (cad les cas de maladies de moins de 2 ans) et tout le monde ne sera pas guéri. Les pronostics de résultats des thérapies nutritionnelles pour la schizophrénie sont décrits dans la littérature.2,37. Dans la plupart des cas, les patients qui se voient retirer des nutriments prescrits lors d'une hospitalisation se détériorent. De nombreux patients exigent donc qu'ils maintiennent leurs protocoles de supplémentation lors des hospitalisations - 36.

--- L'administration de niacine entraîne un effet secondaire intéressant sur la longévité. La clinique Mayo a constaté des réductions significatives de la mortalité chez les sujets dont le taux de cholestérol était élevé au départ et qui utilisaient la niacine uniquement.58,59. La niacine joue également un rôle dans le métabolisme des acides gras essentiels dans le cerveau, processus qui est perturbé dans la schizophrénie . Ensemble, les vitamines B3 et C (acide ascorbique) ont une activité centrale dans le cerveau puisque «la niacinamide agit sur les récepteurs de la

diazépine, tandis que l'acide ascorbique agit sur les récepteurs de la dopamine, comme le font l'Haldol et d'autres neuroleptiques ou tranquillisants » 43.

les-schizonautes.fr

En Résumé

Le but de la gestion nutritionnelle dans la schizophrénie n'est pas d'offrir une solution de remplacement au traitement standard . Il est préférable de déterminer les signes d'amélioration clinique au moyen de mesures des résultats avant et pendant le traitement d'appoint nutritionnel. Si c'est conduit avec précaution, le retrait des neuroleptiques peut être effectué avec un minimum d'effets indésirables lorsque des compléments nutritionnels sont utilisés chez des patients schizophrènes présentant une amélioration constante. **Le retrait lent et prudent est extrêmement important pour éviter une psychose de rebond.** Ce concept de retrait des neuroleptiques est un principe de dosage optimal associé à une réponse améliorée du patient.

les-schizonautes.fr

References

1. Toronto Canadian Pharmaceutical Association: Compendium of pharmaceuticals and specialties (Canada). 2002 (ed. 37).
2. Pataracchia RJ. Nutritional Management of Schizophrenia. 2003. (Report from the Naturopathic Medical Research Clinic – available on request.)
3. Baare WF, van Oel CJ & Hulshoff Pol HE et al: Volumes of brain structures in twins discordant for schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 2001; Jan, 58(1): 33-40.
4. Weinberger DR: From neuropathology to neurodevelopment. Lancet, 1995; 346: 552-556.
5. Torrey, EF: Studies of individuals with schizophrenia never treated with antipsychotic medications: a review. Schizophrenia Research, 2002; (Dec) 58: 101-115.
6. Hoffer A: Treating chronic schizophrenic patients. J Orthomol Med, 2002; 17(1): 25-41.
7. Gur RE, Maany V, Mozley PD, Swanson C, Bilker W, Gur RC: Subcortical MRI volumes in neuroleptic-naïve and treated patients with schizophrenia. Am J Psychiat, 1998; 155: 1711-1717.
8. Chakos MH, Lieberman JA, Bilder RM, et al.: Increase in caudate nuclei volumes of first-episode schizophrenic patients taking antipsychotic drugs. Am J Psychiatry, 1994; 151: 1430-1436.
9. Mazurkiewicz-Kwilecki IM: Possible role of histamine in brain function: neurochemical, physiological, and pharmacological indications. Can J Physiol Pharmacol, 1984 (Jun); 62(6): 709-714.
10. Chouinard G, Vainer JL, Belanger MC, Turnier L, Beaudry P, Roy JY, Miller R. Risperidone and clozapine in the treatment of drug-resistant schizophrenia and neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1994 (Nov); 18(7): 1129-1141.
11. Miller R, Chouinard G: Loss of striatal cholinergic neurons as a basis for tardive and L-dopa-induced dyskinesias, neuroleptic-induced supersensitivity psychosis and refractory schizophrenia. Biol Psychiat.

1993 (Nov 15); 34(10): 713-738.

12. Jenner P, Marsden CD. Chronic pharmacological manipulation of dopamine receptors in brain. *Neuropharmacol*, 1987; Jul, 26(7B): 931-40.

13. Chouinard G, Annable L, Ross-Chouinard A. Supersensitivity psychosis and tardive dyskinesia: a survey in schizophrenic outpatients. *Psychopharmacol Bull*, 1986; 22(3): 891-896.

14. Rupniak MN, Jenner P, Marsden CD. The effect of chronic neuroleptic administration on cerebral dopamine receptor function. *Life Sci*, 1983, May 16; 32(20): 2289-311.

15. Chouinard G, Jones BD. Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis: clinical and pharmacologic characteristics. *Am J Psychiatry*. 1980; (Jan) 137(1): 16-21.

16. Metropolitan King County Council: King County, WA, Ordinance Requiring Psychiatrists to make people well: Passed Oct. 16, 2000. Ordinance 13974. Passed 5/8/00.

17. Rice DP: The economic impact of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 1999; 60(Suppl 1): 4-6; discussion 28-30.

18. Szymanski SR, Cannon TD, Gallacher F, Erwin RJ, Gur RE: Course of treatment response in first-episode and chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 1996 (Apr); 153(4): 519-525.

19. Hoffer A: Should tranquilizers be used preventively for Schizophrenia. *J Orthomol Med*, 1999; 14(3): 123-127.

20. Sciolla A: Iatrogenic Psychoses. *Semin Clin Neuropsychiatry*, 1998; (Jan) 3(1): 61-69.

21. Winokur G, Zimmerman M, Cadoret R: Cause the bible tells me so. *Arch Gen Psychiat*, 1988 (Jul) 45(7): 683-684.

22. Hollister LE: Drug-induced psychiatric disorders and their management. *Med Toxicol*, 1986; (Nov-Dec) 1(6): 428-448.

23. Morrison J, Clancy J, Crowe R, Winokur G: The Iowa 500. I. Diagnostic validity in mania, depression, and schizophrenia. *Arch Gen Psychiat*, 1972; (Oct) 27(4): 457-461.

24. Jeste DV, Lohr JB, Eastham JH, Rockwell E, Caligiuri MP: Adverse neurobiological effects of long-term use of neuroleptics: human and animal studies. *J Psychiatr Res*, 1998; (May-Aug) 32(3-4): 201-214

25. DeQuardo JR, Tandon R: Do atypical antipsychotic medications favorably alter the long-term course of schizophrenia? *J Psychiatr Res*, 1998; (May-Aug) 32(3-4): 229-242.

26. King DJ: Psychomotor impairment and cognitive disturbances induced by neuroleptics. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 1994; 380: 53-58.

27. Elomaa E: Long-term 'treatment' of schizophrenics with typical neuroleptics: a crime against humanity? *Med Hypotheses*, 1993(Nov); 41(5): 434.

28. Hoffer A: Editorial: The future of psychiatry. *J Orthomol Med*, 1996; 11(1).

29. Freudenreich O, Goff DC: Polypharmacy in schizophrenia: a fuzzy concept. *J Clin Psychiatry*. 2003 (Sep); 64(9): 1132; author reply 1132-3.

30. McCue RE, Waheed R, Urcuyo L: Polypharmacy in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2003; (Sep) 64(9): 984-989.

31. Procyshyn RM, Kennedy NB, Tse G, Thompson B: Antipsychotic polypharmacy: a survey of discharge prescriptions from a tertiary care psychiatric institution. *Can J Psychiatry*, 2001; (May) 46(4): 334-339.

32. Stahl SM: Antipsychotic polypharmacy, Part 1: Therapeutic option or dirty little secret? *J Clin Psychiatry*, 1999 (Jul); 60(7): 425-426.
33. In Boshes, RA & Manschreck, TC, 2002. Review of antipsychotic medication administration: a proposal of intermittent dosing. *Schizophrenia Bulletin*, 28(2).
34. Hegarty, J, Baldessarini, RJ, Tohen, M, Waternaux, C, Oepen, G; 1994. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiat*, 151: 1409-1416.
35. Carpenter, WT, Buchanan, RW, Kirkpatrick, B, Lann, HD, Breier, AF, & Summerfelt, AT; 1999. Comparative effectiveness of fluphenazine decanoate injections every 2 weeks versus every 6 weeks. *Am J Psychiat*, 156: 412-418.
36. Hoffer A: Orthomolecular treatment for Schizophrenia: megavitamin supplements and nutritional strategies for healing and recovery. Los Angeles, CA. Keats Publishing. 1999.
37. Hoffer A: Vitamin B-3 and Schizophrenia: Discovery, Recovery, Controversy. Kingston, ON, Canada. Quarry Press. 1998.
38. Hoffer A: Orthomolecular treatment for schizophrenia. *Natural Med J*, 1999(Mar); 2(3): 12-13.
39. Hoffer A: Editorial: Progress in Psychiatry?: How Many Experiments Are Enough?; Historical Note. *J Orthomol Med*, 1994; 9(1): 3-6.
40. Hoffer A: Chronic Schizophrenia Patients Treated Ten Years Or More. *J Orthomol Med*, 1994; 9(1): 7-37.
41. Hoffer A: Correspondence: Follow-up reports on chronic schizophrenic patients. *J Orthomol Med*, 1994; 121-123.
42. Hoffer A: Orthomolecular Medicine. In. eds. Maksic ZB, Eckert-Maksic M. *Molecules in Natural Science and Medicine, An Encomium for Linus Pauling*. Chichester, England. Ellis Horwood Ltd. 1991.
43. Hoffer A: *Orthomolecular Medicine for Physicians*. New Canaan, CT. Keats Publishing. 1989.
44. Hoffer A: *Common questions on schizophrenia and their answers*. New Canaan, CT. Keats Publishing. 1987: 129-146.
45. Hoffer A: The Adrenochrome Hypothesis of Schizophrenia Revisited. *Orthomol Psychiat*, 1981; 10(2): 98-118.
46. Hoffer A, Osmond H: Schizophrenia: Another Long Term Follow-up in Canada. *Orthomol Psychiat*, 1980; 9(2): 107-115.
47. Hoffer A, Osmond H: In reply to the american psychiatric association task force report on megavitamins and orthomolecular therapy in psychiatry. Burnaby, BC. Canadian Schizophrenia Foundation. 1976. [available from the International Schizophrenia Foundation.]
48. Hoffer A: Natural history and treatment of thirteen pairs of identical twins, schizophrenic and schizophrenic-spectrum conditions. *J Orthomol Psychiat*, 1976; 5: 101-122.
49. Hoffer A: Mechanism of action of nicotinic acid and nicotinamide in the treatment of schizophrenia. In. eds. Hawkins DR, Pauling L. *Orthomol Psychiat*. San Francisco. W.H. Freeman and Co. 1973.
50. Hoffer A: Five california schizophrenics. *J Schizophren*, 1967; 1: 209-220.
51. Hoffer A: Treatment of schizophrenia with a therapeutic program based upon nicotinic acid as the main variable. In. eds. Walaas O. *Molecular Basis of Some Aspects of Mental Activity*, vol II. New York. Academic Press. 1967.

52. Hoffer A, Osmond H: How to live with schizophrenia. New York, NY. University Books. 1966. [Also published by Johnson, London, 1966.] Revised edition, New York: Citidel Press, 1992. New edition, fall 1997.
53. Hoffer A, Osmond H: The chemical basis of clinical psychiatry. Springfield, IL. C.C. Thomas. 1960.
54. Hoffer A, Osmond H, Callbeck MJ, Kahan, I: Treatment of schizophrenia with nicotinic acid and nicotinamide. *J Clin Exper Psychopathol & Quart Rev Psychiat Neurol*, 1957 (Jun); 18(2): 131-158.
55. Kelm, Harold; Kelm, Alan. A Further Study of the Validity of the Hoffer-Osmond Diagnostic Test. *J Orthomol Med*, 1989; 4(4): 4 pp.
56. Hoffer, Abram; Kelm, Harold; Osmond, Humphry. The Hoffer-Osmond Diagnostic Test Manual (Revised Edition), 1981. Behavior Sciences Press, 3710 Resource Drive, Tuscaloosa, Alabama 35401, 1-800-826-7223 (A guide for administration and analysis of the HOD Test.)
57. Smythies J: Redox aspects of signaling by catecholamines and their metabolites. *Antioxid Redox Signal*, 2000 (Fall); 2(3): 575-583.
58. Berge KG, Canner PL: Coronary drug project: experience with niacin. Coronary Drug Project Research Group. *Eur J Clin Pharmacol*, 1991; 40(Suppl 1): S49-51.
59. Pauling L: How to live longer and feel better. New York, NY. Freeman & Co. 1986.

http: