

Uso de la cafeína en pacientes psiquiátricos crónicos: efectos y mecanismos farmacológicos.

Arnold Kruger
Universidad de British Columbia

Resumen:

Se describen los usos y los efectos de la cafeína como droga psicoactiva en grupos de pacientes psiquiátricos crónicos. El uso y abuso de la cafeína está relacionado etiológicamente a distintos trastornos psiquiátricos; se examinan sus mecanismos de acción con relación a la ansiedad, a las neurosis de ansiedad, las psicosis, esquizofrenia e intoxicación y dependencia de cafeína. Se postula cuáles efectos nocivos pueden resultar de la interacción de la cafeína con los fármacos psicotrópicos que más habitualmente se recetan. Se discute un modelo posible de abuso de cafeína. Se sugiere un aumento de información pública sobre los problemas de salud potenciales relacionados con el consumo de cafeína, y se recomienda un mayor control de la cafeína en los entornos psiquiátricos.

La cafeína (1,3,7-trimetylaxantine), el ingrediente activo del café, está presente en muchos alimentos y bebidas y es la droga psicoactiva más popular en el mundo (Glass, 1994; Palfai & Jankiewicz, 1991). Está presente en más de 60 plantas conocidas en todo el mundo, y como tal ha sido utilizada por sus efectos en el sistema nervioso central desde el periodo Paleolítico (Barone & Roberts, 1984). Suele auto- suministrarse en las formas omnipresentes de café y en el té, chocolate, y refrescos. Es la droga psicoactiva más socialmente aceptada y ostensiblemente menos dañina que el hombre consume. Posee usos medicinales en la apnea infantil, el acné, la cardioterapia y las migrañas; y recientemente como coadyuvante en muchos otros remedios limpios contra el dolor, el control de peso, alivio de las alergias, y vigilancia (Barone & Roberts, 1984).

La cafeína tiene también importantes efectos farmacológicos en muchos de los sistemas del cuerpo, algunos de los cuales se han visto implicados en la etiología y el mantenimiento de trastornos psiquiátricos tales como la neurosis de ansiedad, los trastornos de pánico y también en la exacerbación de los estados crónicos de depresión o ansiedad (Christensen & Burrows, 1990; Greden, 1974; Haleem, Yasmeeen, Haleem, & Zafar, 1995). Strain,

Mumford, Silverman y Griffiths (1994) definieron el Síndrome de Dependencia de Cafeína, basándose en su descubrimiento de que algunos adultos exhiben un número suficiente de síntomas DSM-IV de los Criterios sobre Dependencia de Sustancias (American Psychiatric Association, 1994, p. 181) como para garantizar un diagnóstico similar a los síndromes de dependencia de sustancias de otras drogas. Esto es, en su muestra los sujetos exhibían intoxicación, tolerancia, abstinencia, esfuerzos persistentes para reducir el consumo de la droga, y consumo continuado de la sustancia pese al conocimiento de sus efectos nocivos.

Está totalmente aceptado que la cafeína es un antagonista competitivo de los receptores de adenosina, que desplaza las conexiones de los receptores de adenosina de los puntos de unión en áreas tan dispares como la vasculatura periférica y el córtex cerebral, y que ése debe ser el mecanismo fundamental en el que ejerce sus efectos estimulantes en los consumidores (Holtzman, Mante & Minneman, 1991; Mester, Toren, Mizrachi, Wolmer, Karni & Weizman, 1995).

Este artículo se ha publicado en la revista *Psychological Reports* en 1996

Los efectos generales de la adenosina como un neu-rotransmisor inhibitor y depresivo por todo el cuerpo y el cerebro, suponen que el efecto antagónico de la cafeína dé como resultado una estimulación de la red de los sistemas relacionados. De este modo, se invierte la inhibición de adenosina de la emisión de norepinefrina en el sistema nervioso simpático, y se aumenta la emisión de norepinefrina y el porcentaje de despido espontáneo de las neuronas noradrenérgicas. Estos y algunos otros efectos excitantes del antagonismo de adenosina de la cafeína-estimulación cardiaca, aumento de la presión sanguínea, reducción del movimiento gastrointestinal (Snyder, 1984)-puede tener como resultado un estado clásico de estimulación simpática en la que las reservas corporales se movilizan para resistir o rendirse.

Tal acumulación de actividad en el paciente psiquiátrico que no tiene posibilidad de luchar ni de evadirse, produce sistemáticamente nerviosismo, falta de respiración, excitación y diuresis: en una palabra, anxiogenesis (Ratliff-Crain & Kane, 1995; Stavric, 1988). De hecho, De Freitas y Schwrtz (1979) informaron de que el consumo crónico de cafeína producía una ansiedad y una tensión clínica significativa que podía perfectamente superarse disminuyendo la ingestión de café. Otra evidencia más, Searle (1994) ha documentado recientemente un incremento significativo de comportamiento perturbado entre los adultos internos retrasados con la tentativa de cafeína que sigue a la abstinencia; mientras Shisslak, Beutler, Scheiber, Gaines, Wall y Crago (1985) encontraron que los pacientes psiquiátricos a los que se les había suministrado café con cafeína necesitaban unas dosis significativamente más altas de fenotiacinas que los que habían recibido café descafeinado. Sugiriendo que "la presencia de cafeína podía haber impulsado una agitación o excitación inicial que tenía como resultado que los médicos les administraran unas dosis mayores de fenotiacinas" (p. 41). También se ha publicado (Rosenquist, McCall, Farah & Reboussin, 1994) que la cafeína sirve para prolongar la terapia electroconvulsiva en las crisis de los pacientes, pero que no contribuye de ningún modo a los resultados terapéuticos.

Existen como mínimo siete criterios de diagnosis DSM-IV compartidos entre el Ataque de Pánico y la

Intoxicación de Cafeína junto a los Trastornos relacionados con la Cafeína: nerviosismo, cara ruborizada, perturbación gastrointestinal, contracción muscular, taquicardia o arritmia, parestesias y sudoración (American Psychiatric Association, 1994, pp. 213-214). Se ha propuesto así mismo que los pacientes con perturbaciones de la ansiedad pueden presentar un aumento de la sensibilidad hacia la cafeína. Bruce y Lader (1989) presentaron seis estudios de casos clínicos de pacientes diagnosticados con Perturbación Generalizada de Ansiedad o de Perturbación de Pánico, en los que la abstinencia de café mejoró la sintomatología hasta el extremo de no requerir medicación ansiolítica para cinco de los seis, y una dosis mucho menor para el sexto. Es interesante comprobar que en un caso, una Perturbación Generalizada de Ansiedad con unos Ataques de Pánico extendidos se mantenía con un consumo diario de café de únicamente dos tazas. La remisión se alcanzó con la abstinencia total de café. Todas las mejoras se mantuvieron de 6 a 12 meses, con seguimiento, y todos los pacientes informaron la vuelta temporal de los síntomas de ansiedad cuando se daban las dosis de cafeína de prueba.

Otro mecanismo por el que la adosina presenta un ya estudiado efecto inhibitor en el sistema nervioso central es mediante su inhibición presináptica de la emisión de dopamina de los sinaptosomas (Michaelis, Michaelis & Myers, 1979). La cafeína también antagoniza ese efecto, con lo que la emisión de dopamina en el sistema nervioso puede incrementarse crónicamente por el consumo crónico de cafeína (Waldeck, 1971). Este exceso de dopamina puede contribuir en algunos de los efectos psicotrópicos negativos presentes en la intoxicación y dependencia de cafeína. Dada la similitud de muchos de los síntomas estudiados tanto para la esquizofrenia (en la que está perfectamente comprobada la relación del exceso de dopamina) como para la intoxicación de cafeína, uno puede especular que el consumo excesivo de café entre los pacientes psiquiátricos puede contribuir al mantenimiento e incluso la exacerbación de su sintomatología psicótica (Hyde, 1990). Mikkelsen (1978) llegó incluso a sugerir un modelo de estrés-diátesis donde los estados psicóticos podrían haberse iniciado por el consumo de grandes cantidades de cafe-

ína. Partiendo de que el sistema transmisor de dopamina en los cerebros esquizofrénicos puede ser anormal, se sugería que las propiedades agonistas de dopamina de la cafeína podían "supersensibilizar un sistema ya vulnerable, precipitando una psicosis" (p.734)

Un ejemplo representativo expuesto por Stillner, Popkin, y Pierce (1978) es el de un varón adulto normal, que participaba en una carrera de trineos con perros de Alaska, que había ingerido unos 1000mg de cafeína para mantenerse despierto (la cafeína que hay en aproximadamente 10 tazas de café), experimentaba síntomas muy paralelos a los que aparecen en los estados esquizofrénicos:

"Sus manos se mostraban temblorosas, y experimentaba un zumbido pronunciado en sus oídos. De la luz de su casco de minero en la cabeza únicamente percibía un rayo de banda estrecha. La pendiente de una colina alejada le parecía como si "fuera una llanura lisa plagada de blancas estrellas". Le invadía el vértigo y se cayó dos veces seguidas de su trineo. Experimentaba la duda sobre si estaba de verdad en una carrera o tenía miedo de encontrarse solo" (p.855)

Estos síntomas son coherentes con el delirio y mimitizan igualmente algunos aspectos de un estado psicótico general: ilusiones ópticas y alucinaciones, niveles de conciencia alterados, desorientación, arrealidad, y deterioro de la memoria reciente. Sin un efecto psicológico claro como el factor de precipitación, la presentación de estos síntomas puede dar como resultado un diagnóstico de Perturbación Psicótica Breve (American Psychiatric Association, 1994, p. 302). Vainer y Chouinard (1994) propusieron el ejemplo de un paciente esquizofrénico crónico que experimentaba "una exacerbación aguda de los síntomas psicóticos, un inicio abrupto de la excitación y una rigidez generalizada, cuando tomaba clozapina con el café con cafeína" (p. 284). Los episodios psicóticos agudos se prevenían cuando el paciente tomaba la clozapina con café descafeinado o agua.

Otra explicación de cómo el consumo de cafeína puede tener un efecto negativo en el bienestar psicológico es en cuanto a su antagonismo competitivo por el diazepam en los puntos de unión del sistema nervioso central (Kaplan, Tai, Greenblat & Shader, 1990). Este modelo

sugiere que, si la cafeína bloquea los puntos de unión para las benzodiazepinas in vivo, entonces pueden trastocarse los efectos tranquilizantes, teniendo como resultado la inducción de la ansiedad más que en la ansiólisis esperada cuando se ingiere café en cantidades suficientes durante la terapia relacionada con las benzodiazepinas.

Se sabe que los pacientes psiquiátricos beben sin medida grandes cantidades de café (Dalby & Williams, 1989; De Freitas & Schwartz, 1979; Furlong, 1975) a la vez que ingieren mucha más medicación antipsicótica y antiansiolítica que la población general. Con lo cual, este efecto ansiogénico que se postula de la combinación de café con las benzodiazepinas recetadas puede tener consecuencias graves en los centros psiquiátricos. Del mismo modo, el uso de hipnóticos sedantes en los turnos de noche en los hospitales puede quedar seriamente comprometido por el consumo de café de los pacientes como estimulante: los efectos terapéuticos de la medicación pueden contrarrestarse por los efectos estimulantes de la cafeína (Greden, 1974). También es ampliamente conocido (Dalby & Williams, 1989; Vainer & Chouinard, 1994) que los pacientes psiquiátricos utilizan el café como un antídoto contra la sedación y la lentitud psicomotora causada por todos los neurolepticos que se utilizan habitualmente.

Se ha demostrado que el café y unas cuantas drogas antipsicóticas de las que se utilizan habitualmente en psiquiatría reaccionan conjuntamente conformando un precipitado de deshecho in vitro insoluble (Hirsch, 1979). Si esta misma interacción ocurre in vivo, tendría como resultado un descenso en la absorción tanto de la cafeína como de las drogas antipsicóticas, y posiblemente produciría una exacerbación de los síntomas psicóticos dado que los efectos serían menores a los previsibles de las dosis prescritas. Koczaszki, Paredes, Kogan, Ledwidge y Higenbottam (1989) afirmaron que "había una necesidad urgente de investigación la relación entre el consumo de cafeína y la absorción de drogas psicotrópicas" (p. 343). Y aún más, Further, Rush, Higgins, Bickel y Hughes (1994) indicaron que el consumo de cafeína generalmente atenúa los efectos del comportamiento auto-reconocidos u observados del lorazepam en adultos sanos. Mientras Kuribara (1994) descubría que el combinar cafeína con

metanfetaminas o cocaína potenciaba la fuerza de los efectos estimulantes de ambas, Dalessio (1994) informaba de que la cafeína potenciaba sinérgicamente la eficacia de unos analgésicos tan limpios como la aspirina y el ace-taminofeno, y Carrillo, Jerling y Bertilsson (1995) afirmaban que "la cafeína y la clozapina pueden inhibir su metabolismo mutuo con una potenciación concomitante de sus efectos" (p. 376). Un estudio de pacientes con perturbación bipolar de Mester et al (1995) estudió el efecto de la retención de litio de las propiedades diuréticas de la cafeína. Los resultados sugerían que en los pacientes en los que el litio se mantenía que consumían mucha cafeína (como mínimo cuatro tazas de café diarias) "el cese abrupto del consumo diario de cafeína producía un aumento significativo (24%) de los niveles de litio en sangre. Por lo cual, la abstención de cafeína puede producir una toxicidad de litio en pacientes en los que se mantiene una base elevada de nivel de litio en sangre" (p.349). La toxicidad del litio puede producir confusión mental, estupor, ataques y arritmias cardíacas. Es en potencia una amenaza vital, por lo que esta interacción particular de drogas justifica un estudio más completo.

Los pacientes psiquiátricos necesitan así mismo dormir, y es bien conocido que la cafeína tiene efectos productores de insomnio (Dews, 1982). Algunos sujetos que son especialmente sensibles a la cafeína pueden experimentar insomnio con los niveles mucho más bajos de cafeína de los refrescos con cola y del chocolate (Anch, Browman, Mitler & Walsh, 1988). Incluso unas dosis normales de cafeína (300mg., o tres tazas de café) se ha demostrado que reducen la onda lenta de sueño en las primeras horas de la noche, mientras que aumentan el movimiento rápido de los ojos en el sueño de las horas posteriores de la noche (Nicholson & Stone, 1980). Este efecto sumado al poder de la cafeína tanto de prolongar la latencia del sueño como de reducir el tiempo total de dormir (McKim, 1991), puede tener como resultado un periodo reducido de menor calidad de dormir para los pacientes.

Una de las directrices recientes en la investigación sobre la cafeína, que puede relacionarse con la intoxicación de cafeína o con el abuso de cafeína en los centros

psiquiátricos se hace evidente en el estudio de Ward, Whitney, Avery y Dunner (1991). Se establecieron los efectos analgésicos independientes de la cafeína, específicamente en su relación con los dolores de cabeza. Los autores controlaron el consumo prioritario de cafeína y su efecto positivo en el humor así como los efectos vasoconstrictores de la cafeína en las migrañas, descubriendo que la cafeína tenía un efecto analgésico independiente equivalente al del acetaminofeno. Ratliff-Crain y Kane (1995) detectaron un dato complementario que era que los sujetos contaban que aumentaban el consumo de cafeína para "aliviar el dolor" (p.515).

Esto eleva la posibilidad de un nuevo abuso potencial de cafeína o quizás de un mecanismo no reconocido, que puede jugar un papel en el desarrollo de cafeinismo o intoxicación de cafeína. Puede tratarse de que, al igual que muchos otros analgésicos, la cafeína actúe en el sistema de recompensa del cerebro directa o indirectamente. Worley, Valadez y Schenk (1994) especularon que la cafeína puede tener la capacidad de adecuar el sistema de circuitos de conexión con la recompensa" (p.217) y descubrieron que la cafeína era un reintegrador potente y con dosis-dependencia de un comportamiento extinguido de consumo de cocaína. Este efecto de adecuación de la cafeína puede deberse a su potenciación de los efectos de refuerzo de la cocaína, y sugiere que la respuesta del cuerpo al estrés, ocasionada por una dosis alta de cafeína (Spindel & Wurtman, 1984), puede producir niveles del opiáceo B-endorfinas lo suficientemente altos como para ser intrínsecamente placenteros, eufóricos o analgésicos. Winstead (1976), en un estudio de pacientes bajo vigilancia por problemas psiquiátricos graves, descubrió que " los grandes consumidores" de café (alrededor de cinco tazas al día) tomaban significativamente menos medicación de analgésicos que aquellos pacientes que tomaban menos café. El analgésico era el agonista opiáceo napsilato propoxifeno, disponible para quien lo pidiera. Únicamente el 20% del grupo de los grandes consumidores tomó alguna de esa medicación, comparado al 40% del otro grupo. Y aún más, sólo el 3% del grupo de gran consumo de café utilizó esa droga con frecuencia frente al 16% de todos los demás pacientes.

Ahora aparece que la cafeína puede ser una droga de abuso (Falk, Zhang, Chen & Lau, 1994) y que la línea de sus efectos es cualitativamente paralela a los que producen la anfetamina, los opiáceos y otros estimulantes psi-comotores de nonxantina y analgésicos que tienen un alto potencial de abuso (Goldstein, Kaizer & Warren, 1965; Mumford & Holtzman, 1990). Kuribara (1995) sugirió que "los narcóticos de la calle están frecuentemente contaminados por la cafeína, probablemente para aumentar la acción psicotrópica incluyendo la dependencia" (p.314). Koczaspki, Paredes, Kogan, Ledwidge y Higenbottam (1990) informaron de la intoxicación de cafeína entre los pacientes del Hospital Riverview:

"Solía ser la tarde de cada segundo viernes, que era el día de paga de sus trabajos dentro del hospital. Después del trabajo, se bebían rápidamente de cuatro a seis tazas de café en la cafetería del hospital, y después se bebían una mezcla de 50:50 de café molido y agua templada de los grifos en las salas. Alguna vez también hacían una "pasta de café" espesa con unas gotas de agua del grifo directamente en las palmas de sus manos, o se tomaban puñados de granulos de café liofilizados que llevaban en sus bolsillos. Los síntomas empeoraban entre las 5 y las 9 de la noche, presentando desasosiego, irritabilidad, recelo y agitación" (p.373).

Un factor más de dificultad para el paciente psiquiátrico que abusa de la cafeína hasta el extremo de la intoxicación es el peligro concomitante de exacerbación de la sintomatología psiquiátrica. El Manual de Diagnóstico y Estadística de Perturbaciones Mentales (American Psychiatric Association, 1994) cataloga "flujo de pensamientos y discursos confusos... periodos de inexhaustibilidad, y agitación psicomotora" (p.212) como síntomas de Intoxicación de Cafeína; y lo más común de estos síntomas, con criterios seleccionados para la esquizofrenia: "discurso desorganizado (p.ej. desconexión frecuente o incoherencia)"(p.285), y para episodios maníacos: "descenso de la necesidad de dormir...más hablador de lo normal...agitación psicomotora"(p.332) es fácil que se produzca en pacientes que reciben cantidades cada vez mayores de drogas psicotrópicas recetadas para devolver sus comportamientos a niveles básicos.

Por último, el paciente interno de esquizofrenia psiquiátrica muestra a menudo dificultades para la atención (Davison & Neale, 1986). McGhie y Chapman (1961) citaron la queja de un paciente del efecto de que "no me puedo concentrar en la televisión por que no puedo mirar la pantalla y escuchar lo que se dice al mismo tiempo"(p. 105). El consumo de café predispone a exacerbar esta reducción de la habilidad de concentración por que tiene un efecto incitante de la estimulación cortical. Giambra, Wise, Rosenberg y Jung, por ejemplo, encontraron que la excitación del sistema nervioso central por medio de la cafeína aumentaba las invenciones irrelevantes o las imágenes y pensamientos inconexos (1994, p. 215). Mientras, Shicatano y Blumenthal (1994) tras establecer que la cafeína retrasa el hábito del reflejo de alarma acústico del hombre, explicaban con elegancia cómo la cafeína podía exacerbar la sintomatología de déficit de la atención de los esquizofrénicos: "Para que un individuo pueda prestar atención a algo, el/ella deben ser capaces de ignorar la información irrelevante. En los experimentos presentes, la cafeína interrumpía este tipo de filtro de tal forma que producía una respuesta persistente a la información sensorial redundante" (p.121). Este efecto de la cafeína tendrá claramente un efecto negativo en el estado de medicación del paciente, ya que las dosis se aumentan para compensar las quejas por confusión. También puede dar como resultado un exceso de sedación y otros efectos secundarios peligrosos causados al intentar compensar los efectos ocultos de la intoxicación de cafeína.

Teniendo en cuenta los múltiples efectos negativos de la cafeína en el bienestar físico y psicológico así como la posterior evidencia de su abuso potencial, quizás Greden (1974), De Freitas y Schwartz (1979), y muchos otros estudiosos de este campo tuvieran razón al estipular que, al menos para pacientes internos en centros psiquiátricos, el acceso sin restricciones a la cafeína es en potencia tan peligroso psicológicamente como lo sería el acceso sin restricciones a cualquier otra droga psicoactiva. No obstante, los problemas que contemplamos con el uso y abuso de drogas psicoactivas en pacientes psiquiátricos crónicos no difieren mucho del tipo que afecta a la población general de Norteamérica. Strain y Griffiths (1995), por ejem-

pío, plantearon las similitudes entre la dependencia de nicotina y la de cafeína como "especialmente sobrecogedoras. Tanto la cafeína como la nicotina son sustancias lícitas, integradas culturalmente, y que no producen una intoxicación acusada en las dosis típicas" (p.439).

Considerando los efectos tan variados y extremadamente potentes de la cafeína, y su uso extendido a todos los estratos sociales, sería quizá conveniente plantearse una mayor restricción generalizada de su consumo como parte de una iniciativa de prevención sanitaria. No cabe duda de que un incremento en la educación pública para ayudar a reconocer que las sustancias que habitualmente se consumen y que son socialmente aceptadas como el té, el café, el alcohol y el tabaco contienen unas drogas psi-coactivas significativas, permitirían a la gente " distinguir entre los tipos y modelos de drogas psicoactivas cuyo uso puede resultar apropiado e incluso de ayuda, y los otros tipos y modelos que son peligrosos" (Glass, 1994, p. 1065).

BIBLIOGRAFÍA

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (1994), Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed) Washington DC: Author

ANCH AM, BROWMAN CP, MITLER MM & WALSH JK (1998) Sleep: a scientific perspective, Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall

BARONE JJ & ROBERTS H (1984), Human consumption of caffeine, In P B Dews (Eds), Caffeine: perspectives from recent research, Berlín: Springer-Verlag Pp 59-73

BRUCE MS & LADER M(1989) Caffeine abstention in the management of anxiety disorders, *Psychological Medicine*, 19,211-214

CARRILLO JA, JERLING M, & BERTILSSON L (1995) Comments to 'Interaction between caffeine and clozapine', *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 15,376-377 (Letter to the editor)

CHRISTIANSEN L & BURROWS R (1990) Dietary of depression, *Behavior Therapy*, 21,183-193

DALBY JT, & WILLIAMS R (1989) Caffeine use by psychiatric patients, *Irish Journal of Psychological Medicine*, 6, 103-105

DALESSIO DJ (1994) On the safety of caffeine as an analgesic adjuvant, *Headache Quarterly*, *Current Treatment and Research*, 5,125-127

DAVISON GC & NEALE JM (1986) Abnormal psychology: an experimental clinical approach (4th ed) New York: Wiley

DE FREITAS B, & SCHWARTZ G (1979) Effects of caffeine in chronic psychiatric patients, *American Journal of Psychiatry*, 136,1337-1338

DEWS PB (1982) Caffeine, *Annual Review of Nutrition*, 2, 325-341

FALK JL, ZHANG J, CHEN R, & LAU CE (1994) A schedule induction probe technique for evaluating abuse potential: comparison of ethanol, nicotine and caffeine, and caffeine-midazolam interaction, *Behavioural Pharmacology*, 5, 513-520

FURLONG FW (1975) Possible psychiatric significance of excessive coffee consumption, *Canadian Psychiatric Association Journal* 20,577-583

GIAMBRA LM, WISE K, ROSENBERG EH, & JUNG RE, Jr (1994) The influence of caffeine arousal on the frequency of task-unrelated image and thought intrusions, *Imagination, Cognition and Personality*, 13,215-223

GLASS RM (1994) Caffeine dependence: what are the implications, *Journal of the American Medical Association*, 272,1065-1066

GOLDSTEIN A, KAIZER S & WARREN R (1965) Psychotropic effects of caffeine in man: II, Alertness, psychomotor coordination, and mood, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 150,146-151

GREDEN JF (1974) Anxiety or caffeinism: a diagnostic dilemma, *American Journal of Psychiatry*, 131,1089-1092

HALEEM DJ, YASMEEN A, HALEEM MA, & ZAFAR A (1995) 24-hr, withdrawal following repeated administration of caffeine attenuates brain serotonin but not tryptophan in rat brain: implications for caffeine-induced depression, *Life Sciences*, 57,285-292

HIRSH SR (1979) Precipitation of antipsychotic drugs in interaction with coffee or tea, *Lancet* 8152,1130-1131, (Letter to the Editor)

HOLTZMAN SG, MANTE S & MINNEAMAN KP (1991) Role of adenosine receptors in caffeine tolerance, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 256,62-68

HYDE AP (1990) Response to "Effects of caffeine on behavior of schizophrenic inpatients", *Schizophrenia Bulletin*, 16,371-372

KAPLAN GB, TAI NT, GREENBLATT DJ, & SHADE RI (1990) Separate and combined effects of caffeine and alprazolam on motor activity and benzodiazepine receptor binding in vivo, *Psychopharmacology*, 101,539-544

KOCZAPSKI A, PAREDES J, KOGAN C, LEDWIDGE B & HIGENBOTTAM J (1989) Effects of caffeine on behavior of schizophrenic inpatients, *Schizophrenia Bulletin*, 15,339-344

KOCZAPSKI AB, LEDWIDGE B, PAREDES J, KOGAN C, & HIGENBOTTAM T (1990) Multisubstance intoxication among schizophrenic inpatients: reply to Hyde, *Schizophrenia Bulletin*, 16,373-375

KURIBARRA H (1994) Modification by caffeine of the sensitization to methamphetamine and cocaine in terms of ambulation in mice, *Life Sciences*, 55,933-940

KURIBARA H (1995) Caffeine enhances acute stimulant effect of morphine but inhibits morphine sensitization when assessed by ambulation of mice, *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 19,313-321

McGHIE A, & CHAPMAN J (1961) Disorders of attention and perception in early schizophrenia, *British Journal of Medical Psychology*, 34,103-116

McKIM WA (1991) Drugs and behavior: an introduction to behavioral pharmacology (2nd ed) Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall

MESTER R, TOREN P, MIZRACHI I, WOLMER L, KARNI N, & WEIZMAN A (1995) Caffeine withdrawal increases lithium blood levels, *Biological Psychiatry*, 37,348-350

MICHAELIS ML, MICHAELIS EK, & MYERS S (1979) Adenosine modulation of synaptosomal dopamine release, *Life Sciences*, 24,2083-2092

MIKKELSEN EJ (1978) Caffeine and schizophrenia, *Journal of Clinical Psychiatry*, 39,732-736

MUMFORD GK, & HOLTZMAN SG (1990) Methylxanthines elevate reinforcement threshold for electrical brain stimulation: a role of adenosine receptors and phosphodiesterase inhibition, *Brain Research*, 5 (28), 32-38

- NICHOLSON AN & STONE BM (1980) Heterocyclic amphetamine derivatives and caffeine on sleep in man, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 9, 195-20
- PALFAI T & JANKIEWICZ H (1991) *Drugs and human behavior*, Dubuque, IA: Brown
- RATLIFE-CRAIN J, & KANE J (1995), Predictors for altering caffeine consumption during stress, *Addictive Behaviors*, 20,509-516
- ROSENQUISTPB, McCALLWV, FARAH A & REBOUSSIN DM (1994), Effects of caffeine pretreatment on measures of seizure impact, *Compulsive Therapy*, 10,181-185
- RUSH CR, HIGGINS ST, BICKEL WK, & HUGHES JR, (1994) Acute behavioral effects of lorazepam and caffeine, alone and in combination, in humans, *Behavioral Pharmacology*, 5,245-254
- SCHICATO EJ, & BLUMENTHAL TD (1994) Caffeine delays habituation of the human acoustic startle reflex, *Psychobiology*, 22,117-122
- SEARLE GF (1994) The effect of dietary caffeine manipulation on blood caffeine, sleep and disturbed behavior, *Journal of Intellectual Disability Research*, 3,383-391
- SHISLAK CM, BEUTLERLE, SCHEIBER S, GAINES JA, LA WALL J, & CRAGO M (1985), Patterns of caffeine use and prescribed medications in psychiatric inpatients, *Psychological Reports*, 57,39-42
- SNUDER SH (1984) Adenosine as a mediator of the behavioral effects of xanthines, in PB Dews (Ed), *Caffeine perspectives from recent research*, Berlin: Springer-Verlag, Pp 129-141
- SPINDELER, & WURTMAN RJ (1984), Neuroendocrine effects of caffeine in rat and man, In PB Dews (Ed), *Caffeine: perspectives from recent research*, Berlin: Springer-Verlag, Pp 119-128
- STAVRIC B (1988) Methylxanthines: toxicity to humans, *Findings in Chemical Toxicity*, 26,645-662
- STILLNER V, POPKIN MK, & PIERCE CM (1978), Caffeine-induced delirium during prolonged competitive stress, *American Journal of Psychiatry*, 135,855-856
- STRAIN EC & GRIFFITHS RR (1995), Caffeine dependence: fact or fiction?, *Journal of the Royal Society of Medicine*, 88, 437-440
- STRAIN EC, MUMFORD GK, SILVERMAN K, & GRIFFITHS RR (1994), Caffeine dependence syndrome: evidence from case histories and experimental evaluations, *Journal of the American Medical Association*, 272,1043-1048
- VAINER KL, & CHOUINARD G (1994) Interactions between caffeine and clozapine, *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 14,284-285
- WALDECK B (1971) Some effects of caffeine aminophylline on the turnover of catecholamines in the brain, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 23,824-830
- WARD N, WHITNEY C, AVERY D & DUNNER D, (1991), The analgesic effects of caffeine in headache, *Pain*, 44,151-155
- WINSTEAD DK, (1976) Coffee consumption among psychiatric inpatients, *American Journal of Psychiatry*, 133,1447-1450
- WORLEY CM, VALADEZ A & SCHENK S (1994), Reinstatement of extinguished cocaine-taking behavior by cocaine and caffeine, *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 48,217-221