Palabras clave: Esquizofrenia, Adicción alcohólica,
Comorbilidad, Características socio-demográficas,
Heredabilidad.

Estudio de la esquizofrenia comórbida con la adicción alcohólica

Vlasta Solter MD, PhD
Vlatko Thaller MD, PhD
Ante Bagarić MD
Dalibor Karlović MD, MS
Danijel Crnković MD
Jelena Potkonjak MD

University Department of Psychiatry,
University Hospital "Sestre milosrdnice",
Zagreb
CROATIA

RESUMEN – El objetivo de este estudio fue investigar: la prevalencia de dependencia alcohólica actual, la anamnesis familiar de la adicción alcohólica, las características sociales y demográficas, el número de hospitalizaciones y el grado de cumplimiento con la psicofarmacoterapia, como predictores de mala evolución de la esquizofrenia comórbida con la adicción alcohólica. Nuestros resultados muestran que en los varones con esquizofrenia las tasas de prevalencia de adicción alcohólica comórbida son más altas que en mujeres.

La comorbilidad de la adicción alcohólica y la esquizofrenia en hombres se relaciona con mayores tasas de divorcio y con la edad. En mujeres, la comorbilidad adicción alcohólica y esquizofrenia se relaciona con un nivel bajo de educación, una tasa de solteras más alta y con seguro de enfermedad familiar. Hay una fuerte evidencia de adicción alcohólica en familiares de primer grado de esquizofrénicos con adicción alcohólica comórbida, tanto hombres como mujeres. La adicción alcohólica comórbida con esquizofrenia en hombres y mujeres se relaciona con una mala cumplimentación del tratamiento psicofarmacológico y con tasas más altas de hospitalización, comparada con esquizofrenia sola.

Introducción

La esquizofrenia es sinónimo de trastorno mental grave con una incidencia relativamente alta, un curso crónico, y un cuadro clínico abigarrado (Brown y White 1992, Hafner y Heiden 1997).

Los pacientes con esquizofrenia a menudo sufren daño social, cognitivo y biológico (Hafner y Heiden 1997, Bleuler 1911). Consecuentemente, el pronóstico de los pacientes esquizofrénicos puede ser excepcionalmente malo, especialmente si la enfermedad es comórbida con algún otro trastorno psiquiátri-

co (Fenton y McGlasham 1991). La prevalencia más alta de éstos es la adicción alcoholica, seguida de los trastornos de personalidad y de distintos trastornos afectivos (Penick *et al.* 1994). La esquizofrenia, en comorbilidad con la adicción alcoholica, puede tener un curso extraordinariamente desfavorable (Guebaly y Hodgins 1992, Dixon 1999). Esto es debido al hecho de que la adicción alcoholica lleva a una reducción de las funciones sociales y cognitivas, causa daño somático y, finalmente, puede causar cuadros clínicos psicóticos muy similares a los de la esquizofrenia misma (Nordsy *et al.* 1994, Thaller 1999, Thaller *et al.* 1996, Rubin 1993). Hay muchas causas para la adicción alcoholica: psicológicas, socioculturales, neuroquímicas y genéticas (Berman 1990, Lovinger *et al.* 1989, Cloninger *et al.* 1981).

Las últimas investigaciones han señalado que la incidencia de adicción alcoholica en esquizofrénicos es cuatro veces más alta que en población general (Helzer y Pryzbeck 1988). Los pacientes con formas esquizofrénicas paranóicas con alucinaciones desarrollan adicción alcoholica más frecuentemente que los demás tipos de esquizofrenia (Batel 2000). Sus razones para tomar alcohol son un tipo de proceso de autotratamiento con el propósito principal de eliminar los efectos secundarios (Cantor *et al.* 2001).

Los factores sociales, la aceptación de las bebidas alcoholicas en algunas culturas, y también la heredabilidad, causan adicción alcoholica comórbida con esquizofrenia. A la vista de estos hechos, el objetivo de nuestra investigación es definir la prevalencia de adicción alcoholica en pacientes esquizofrénicos. El segundo propósito es examinar los antecedentes familiares, en relación con la heredabilidad psiquiátrica, y analizar los cuadros clínicos sociales y familiares en pacientes esquizofrénicos hospitalizados

con y sin adicción alcoholica. El tercer objetivo es establecer si la esquizofrenia comórbida con adicción alcoholica tiene mal pronóstico. Investigaremos esto usando la información referente al número de hospitalizaciones durante un año, y si el paciente está cumpliendo el tratamiento o no.

Material y métodos

Muestra

De los pacientes (N = 15.061) que fueron tratados en el Departamento de Psiquiatría de la Clínica Universitaria "Sestre Milosrdnice" entre el 1 de enero de 1995 y el 1 de enero de 2000, seleccionamos aquéllos a los que se les diagnosticó esquizofrenia, o esquizofrenia comórbida con adicción alcoholica. Los pacientes que fueron diagnosticados de esquizofrenia comórbida con otra forma de trastorno psiquiátrico fueron excluidos del estudio. Usamos este procedimiento para obtener pacientes más homogéneos pero con una mejor diferenciación diagnóstica. Finalmente, obtuvimos 794 pacientes, hombres (N = 430) y mujeres (N = 364). Todos ellos dieron su consentimiento para participar en el estudio. Los parámetros descriptivos para ambos géneros son presentados en la Tabla I.

La edad media $\pm$ una desviación estándar de los hombres incluidos en el estudio fue de $37,46 \pm 10,4$ años, y para las mujeres fue de $41,7 \pm 12,7$ años. La mayoría tenía un nivel educativo de bachillerato (57,7% hombres y 50,3% mujeres). La mayoría de los hombres eran solteros (57%), y la mayoría de las mujeres estaban casadas (42%). La mayor parte de la muestra tenía un seguro de vida (77,2% hombres y 59,9% mujeres).

Tabla I

Características socio-demográficas de los pacientes esquizofrénicos estudiados (N = 794)

	Hombres N (%)	Mujeres N (%)
Años de edad		
21-30	98 (22,8)	60 (16,5)
31-40	166 (38,6)	105 (28,8)
41-50	114 (26,5)	105 (28,8)
51-60	39 (9,1)	56 (15,4)
>60	13 (3,0)	38 (10,5)
Estado civil		
Casado	150 (34,9%)	153 (42,0%)
Soltero	245 (57,0%)	128 (35,2%)
Divorciado	32 (7,4%)	70 (19,2%)
Viudo	3 (0,7%)	13 (3,6%)
Nivel educativo		
Estudios primarios	127 (29,5%)	135 (37,1%)
Bachillerato	248 (57,7%)	183 (50,3%)
Formación Profesional	22 (5,1%)	14 (3,8%)
Universidad	33 (7,7%)	32 (8,8%)
Seguro de vida		
Activo	332 (77,2%)	218 (59,9%)
Familiar	77 (17,9%)	124 (34,1%)
Sin seguro	21 (4,9%)	22 (6,0%)
Lugar de residencia		
Urbano	375 (87,2%)	326 (89,6%)
Rural	55 (12,8%)	38 (10,4%)

Tres cuartas partes de la muestra eran de la ciudad (87,2% hombres y 89,5% mujeres).

Instrumentos

1. La entrevista clínica estructurada usada para este estudio contiene información sobre el estatus socioeconómico y características demográficas de los pacientes (edad, sexo, educación, estado civil, número de hijos, tipo de seguro de vida, y lugar de residencia-urbana o rural).

2. Una entrevista clínica estructurada para los pacientes y sus familiares, incluyendo información sobre la herencia genética de enfermedades mentales (madre, padre, abuelo, abuela, tíos, etc.), e información sobre medicación, así como también número de hospitalizaciones.

3. Una entrevista clínica estructurada basada en los criterios DSM IV, con información crucial para el diagnóstico de esquizofrenia y de adicción alcohólica (American Psychiatric Association 1994).

4. El cuestionario CAGE fue empleado como instrumento de screening para problemas/adicción grave de alcohol (Ewing 1984, King 1986). Este cuestionario fue utilizado por su simplicidad y fiabilidad.

Procedimiento

La investigación se diseñó como un estudio transversal retrospectivo, ya descrito en publicaciones previas (Regier 1995). Los psiquiatras y los residentes de psiquiatría llevaron a cabo una entrevista clínica estructurada, e hicieron un diagnóstico basado en los criterios DSM IV para esquizofrenia. El

diagnóstico final de esquizofrenia fue hecho sólo si ambos evaluadores habían llegado al diagnóstico. El acuerdo diagnóstico entre ambos evaluadores basado en la entrevista clínica estructurada fue del 97%. Aceptamos el diagnóstico de “adicción alcoholica” sólo si el paciente reunía dos criterios: resultado indicativo en el cuestionario CAGE, y un número suficiente de síntomas mostrados en la entrevista clínica estructurada basada en los criterios DSM IV para adicción alcoholica. El acuerdo diagnóstico entre el cuestionario CAGE y la investigación médica referente a la adicción alcoholica fue del 98%.

Análisis estadístico

Calculamos las tasas de prevalencia de comorbilidad de adicción alcoholica en esquizofrenia por separado para hombres y mujeres como se describe en publicaciones previas (Regier 1995). La comparación de la tasa de adicción alcoholica en hombres y mujeres esquizofrénicos se realizó calculando los valores chi cuadrado. Los sujetos esquizofrénicos, con y sin adicción alcoholica se compararon por edad mediante el test t de Student, y para el estado civil, nivel de educación, seguro de vida y lugar de residencia por medio del test de chi cuadrado.

La relación entre la psicopatología de los familiares y los sujetos esquizofrénicos fue analizada con el test de chi cuadrado.

Para analizar el papel de la adicción alcoholica comórbida con esquizofrenia en el número de hospitalizaciones por año y en el cumplimiento de la psicofarmacoterapia se hicieron cuatro grupos: hombres esquizofrénicos con y sin adicción alcoholica y mujeres esquizofrénicas con y sin adicción alcoholica. Estos grupos fueron comparados mediante el estudio del número de hospitali-

zaciones por año o del rango de cumplimiento de la psicofarmacoterapia a través de un análisis de la varianza (ANOVA) y análisis *Scheffe's post-hoc*. Se utilizó el programa informático SPSS 8.0 para Windows en todos los análisis.

Resultados

La tasa de prevalencia de adicción alcoholica comórbida con esquizofrenia es más alta en hombres que en mujeres: 10,2% vs. 6,6%, pero estadísticamente no significativa ($\chi^2 = 2,9$; $gl = 1$; $p > 0.1$).

Hubo diferencias estadísticamente significativas por edad en los pacientes varones con esquizofrenia comórbida con adicción alcoholica comparados con los pacientes varones con esquizofrenia sola (media $\pm$ SD; $42,4 \pm 11,6$, vs. $36,9 \pm 10,1$; $t = 3,368$; $p < 0,001$). No hubo diferencias por edad entre pacientes mujeres con esquizofrenia comórbida con adicción alcoholica y pacientes mujeres con esquizofrenia sola (media $\pm$ SD; $41,6 \pm 11,5$, vs. $41,7 \pm 12,8$; $t = 0,021$; $p = 0,983$).

En las mujeres, la esquizofrenia con adicción alcoholica comórbida se relaciona con bajo nivel de educación, viven en un área urbana y tienen seguro familiar de enfermedad. La esquizofrenia comórbida con adicción alcoholica en hombres se relaciona con una alta tasa de divorcio (Tabla II).

Analizando el papel de los factores hereditarios familiares en relación con la esquizofrenia con adicción alcoholica comórbida se ha visto que los pacientes, tanto mujeres como hombres, tienen familiares cercanos con adicción alcoholica así como también esquizofrenia (Tabla III).

Tabla II

Comparación del grupo de pacientes esquizofrénicos con el grupo de pacientes con esquizofrenia comórbida con dependencia alcohólica, según estado civil, nivel educativo, seguro, entorno, y edad

	Esquizofrenia	Esquizofrenia + dependencia alcohólica	Chi-cuadrado (gl)	p
Hombres	(%, n = 386)	(%, n = 44)		
Educación secundaria	57,6	63,5	1,208 (3)	0,751
Soltero	6,0	20,0	14,032 (3)	0,00287
Seguro activo	76,5	84,1	1,484 (3)	0,476
Área urbana	87,8	81,9	1,277 (1)	0,2584
Mujeres	(%, n = 340)	(%, n = 24)		
Educación secundaria	36,2	50,1	15,861 (3)	0,00121
Casada	35,1	33,2	4,062 (3)	0,255
Seguro familiar	83,4	58,2	6,194 (3)	0,0452
Área urbana	88,8	100,0	2,995 (1)	0,08353

Tabla III

Trastornos psiquiátricos familiares en pacientes esquizofrénicos con y sin dependencia alcohólica

	Sin Patología %	Alcoholismo %	Esquizofrenia %	Trastornos Afektivos %	Chi cuadrado
Hombres (n = 430)					
Esquizofrenia	58,3	23,6	12,7	5,7	19,5 ^a
Esquizofrenia + Dependencia alcohólica	28,8	52,3	14,2	4,5	
Mujeres (n = 364)					
Esquizofrenia	59,7	17,9	19,9	2,6	18,9 ^a
Esquizofrenia + Dependencia alcohólica	37,5	45,8	16,7	0,0	

(^a) p < 0,001.

Para analizar el papel de la adicción alcohólica comórbida con esquizofrenia en relación con el número de hospitalizaciones por año y con la cumplimentación de la psicofarmacoterapia, se compararon cuatro grupos (grupos con esquizofrenia y grupos con esquizofrenia comórbida con adicción alcohólica, ambos separadamente para hombres y mujeres) (Tablas IV y V). El número más alto de hospitalizaciones, y peor cumplimentación psicofarmacológica se halló en

pacientes mujeres esquizofrénicas con adicción alcohólica comórbida, seguido de los pacientes hombres esquizofrénicos con adicción alcohólica comórbida. Los análisis *Scheffe's post-hoc* mostraron que no hay diferencias en el número de hospitalizaciones ni en cumplimentación terapéutica entre esquizofrénicos hombres y mujeres con adicción alcohólica comórbida, en comparación con pacientes de ambos géneros, con esquizofrenia sola.

Tabla IV

Número de hospitalizaciones en relación con el diagnóstico de esquizofrenia y esquizofrenia comórbida con dependencia alcohólica, en hombres y mujeres

Grupos	Media de hospitalizaciones	Test de probabilidad de Scheffe, diferencias entre grupos individuales
1. Esquizofrenia, hombres	1,2 ± 0,5	p (1,2) < 0,001
2. Esquizofrenia + dependencia alcohólica, hombres	2,4 ± 0,5	p (1,3) = 0,06
3. Esquizofrenia, mujeres	1,1 ± 0,3	p (1,4) < 0,001
4. Esquizofrenia + dependencia alcohólica, mujeres	2,6 ± 0,5	p (2,3) < 0,001
		p (2,4) = 0,2
		p (3,4) < 0,001

Análisis de la varianza, F = 8,6; p = 0,003.

Table V

Cumplimentación de la psicofarmacoterapia en relación con el diagnóstico de esquizofrenia y de esquizofrenia comórbida con dependencia alcohólica, en hombres y mujeres

Grupos	Media de hospitalizaciones	Test de probabilidad de Scheffe, diferencias entre grupos individuales
1. Esquizofrenia, hombres	0,1 ± 0,3	p (1,2) < 0,001
2. Esquizofrenia + dependencia alcohólica, hombres	0,8 ± 0,4	p (1,3) = 0,9
3. Esquizofrenia, mujeres	0,1 ± 0,3	p (1,4) < 0,001
4. Esquizofrenia + dependencia alcohólica, mujeres	0,8 ± 0,4	p (2,3) < 0,001
		p (2,4) = 0,9
		p (3,4) < 0,001

Análisis de la varianza, F = 0,1; p = 0,9.

Discusión

No se ha llevado a cabo nunca en una población croata una investigación antropológica acerca de la comorbilidad de la esquizofrenia y la adicción alcohólica. Nuestro estudio además incluyó el análisis de los familiares de los pacientes.

En nuestra investigación, la prevalencia de adicción alcohólica en hombres y mujeres esquizofrénicos está en un rango del 3% al 60% (Penick *et al.* 1994, Guebaly y Hodkins 1992, Dixon 1999). Dicho rango tan amplio de prevalencia es el resultado de los diferentes tipos de investigación, y también

de la diferencia de criterios diagnósticos. La prevalencia más baja puede ser justificada por el criterio estricto que fue utilizado en los pacientes del estudio. También se encontró una prevalencia dos veces más alta de adicción alcohólica en pacientes varones con esquizofrenia, en contraposición con pacientes mujeres. Este resultado es idéntico a otras investigaciones similares (Dixon 1999). Encontramos que los pacientes varones con esquizofrenia comórbida con adicción alcohólica están frecuentemente divorciados, y que son tienen una edad mucho mayor que los pacientes que sufren sólo de esquizofrenia. Las pacientes mujeres con esquizofrenia comórbida con adicción alco-

hólica tienen un nivel de educación más bajo, no son tomadoras directas del seguro de enfermedad, a menudo son solteras, y no difieren de las pacientes mujeres con esquizofrenia sin adicción alcohólica.

Pensamos que la limitación de nuestro estudio es que hemos estudiado un amplio número de pacientes esquizofrénicos que vienen de un entorno urbano. Esto es debido a que en nuestro hospital atendemos pacientes asignados a partir de su lugar de residencia. Sin embargo, esto nos da buena información acerca del estado de los pacientes con esquizofrenia comórbida con adicción alcohólica en un entorno urbano. Además, podemos justificar las diferencias estadísticas por edad entre pacientes varones y mujeres por el hecho de que los síntomas de la esquizofrenia en pacientes varones se manifiestan unos años antes, y el tratamiento de éstos también comienza antes que en las pacientes mujeres. Los pacientes hombres y mujeres con esquizofrenia comórbida con adicción alcohólica no siguen su tratamiento psicofarmacológico, de modo que tienen un número mucho más alto de hospitalizaciones y de recaídas por año. Debido a esto, su pronóstico es mucho peor, en contraste con el de aquellos pacientes con esquizofrenia sin adicción alcohólica.

La adicción alcohólica puede producir síntomas esquizofrénicos porque incrementa el nivel de monoaminas (Buljan *et al.* 1996, Thaller *et al.* 1999), especialmente el nivel de dopamina, y éste es uno de los principales causantes de la fisiopatología esquizofrénica (Pilowsky *et al.* 1992). La adicción alcohólica se relaciona con un incremento en la regulación de los receptores NMDA, que son (Hoffman *et al.* 1989) el principal origen en la neuroquímica de la esquizofrenia (Lieberman y Kooreen 1993). Por tanto, creemos que la adicción alcohólica en pacientes con esquizofrenia no es una

consecuencia de un bajo nivel socioeconómico de los pacientes, como algunos autores creen (Marneros 1992), sino de las malas condiciones de vida de los pacientes que causa y/o intensifica los defectos neuroquímicos en la esquizofrenia.

La adicción alcohólica deteriora el cuadro clínico de la esquizofrenia, y también deteriora el curso y el pronóstico de la enfermedad. En las familias de los pacientes con esquizofrenia comórbida con adicción alcohólica, encontramos morbilidad psiquiátrica de sus familiares de padecer adicción alcohólica, y también de esquizofrenia comórbida con adicción alcohólica. Algunos investigadores creen que es un modelo aprendido de conducta hacia el alcohol (Keller 1990). De cualquier modo, los estudios de adopción documentan una incidencia más alta de alcohólicos entre los hijos que viven con sus padres biológicos que entre aquéllos que fueron adoptados y crecieron en familias en las que un miembro era alcohólico (Rimmer y Jacobsen 1977, Noordsy *et al.* 1994). Además, los análisis genéticos de las familias alcohólicas confirman la relación entre la adicción alcohólica y los genes responsables de la transmisión los receptores dopaminérgicos D2 (Noble 2000, Blum *et al.* 1990). Se ha probado la alteración de estos genes en la esquizofrenia (Seeman y Niznik 1990), así como en los receptores D2. Más aún, numerosos fármacos para tratar la esquizofrenia actúan sobre estos receptores (Meltzer 1999). Finalmente, podemos decir que la esquizofrenia comórbida con adicción alcohólica tiene una influencia genética, y que esta comorbilidad hace el cuadro clínico más complicado, por lo que el pronóstico de estos pacientes es bastante malo. En futuras investigaciones debemos analizar la estructura genética de los miembros de la familia de los pacientes. Y aún más, para el propósito de una psicofarmacoterapia más eficiente,

deberíamos investigar los cambios en la neurotransmisión en pacientes con esquizofrenia comórbida con alcoholismo. De este modo, se podrían prevenir las frecuentes recaídas y prolongar la remisión de los pacientes.

Bibliografía

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostical and statistical manual of mental disorders* (4th edition). Washington, (DC): APA; 1994.
- BATEL, P. Addiction and Schizophrenia. *Eur Psychiatry* 15: 115-122, 2000.
- BERMAN, O.M. Severe brain dysfunction: Alcoholic Korsakoff's syndrome. *Alc Health and Res World* 14: 120-129, 1990.
- BLEULER, E. *Dementia praecox oder die gruppe der schizophrenien*. Lelpzig-Wien: Deuticke; 1911.
- BLUM, K., NOBLE, E.P., SHERIDAN, P.J., MONTGOMERY, A., RITCHIE, T. Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *JAMA* 263: 2055-2060, 1990.
- BROWN, K.V., WHITE, T. Syndromes of chronic schizophrenia and some clinical correlates. *Br. J. Psychiatry* 161: 317-322, 1992.
- BULJAN, D., BRZOVIĆ, Z., THALLER, V., BREITENFELD, D., MARUŠIĆ, S. Neurotransmitter changes in alcoholism and in the withdrawal syndrome, neurobiological tests of alcoholism. *Coll. Antropol.* 20: 175-182, 1996.
- CANTOR, E., NORDOSTROM, L.G., McNEIL, T.H. Substance abuse in schizophrenia: a review of the literature and its correlates in Sweden. *Schizophrenia Res.* 48: 69-82, 2001.
- CLONINGER, C.R., BOHMAN, A., SIGVARDSSON, S. Inherence of alcohol abuse: Crossfostering analysis of adopted men. *Arch. Gen. Psychiatry* 38: 861-868, 1981.
- DIXON, L. Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia: prevalence and outcomes. *Schizophr Res* 35: 93-100, 1999.
- EWING, J.A. Detecting alcoholism: The CAGE Questionnaire. *JAMA* 252: 1905, 1984.
- FENTON, W.S., McGLASHAN, T.H. Natural history of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 48: 969-976, 1991.
- GUEBALY, N., HODGINS, D.C. Schizophrenia and substance abuse. prevalence issues. *Can. J. Psychiatry* 37: 704-710, 1992.
- HAFNER, H., HEIDEN, W. Epidemiology of schizophrenia. *Can. J. Psychiatry* 42: 139-151, 1997.
- HELZER, J.D., PRYZBOCK, T.R. The co-occurrence of alcoholism with other psychiatric disorders in the general population and its impact on treatment. *J. Stud. Alcohol* 49: 219-224, 1988.
- HOFFMAN, P.L., RABE, C.S., MOSES, F. TABAKOFF, B. N-methyl-D-aspartate receptors and ethanol. *J. Neurochem* 52: 1937-1940, 1989.
- KELLER, M. *Models of alcoholism From days of old to nowadays*. Center of Alcohol Studies Pamphlet Series. Piscataway. NY. 1990.
- KING, M. A risk drinking among general practice attenders: validation of CAGE questionnaire. *Psychol. Med.* 16: 213-219, 1986.
- LOVINGER, D.M., WHITE, G., WEIGHT, F.F. Etanol inhibits NMDA-activated ion current in hippocampal neurons. *Science* 243: 1721-1724, 1989.
- MARNEROS, A. The long-term course and outcome of schizophrenia. *Triangle* 31: 155-162, 1992.
- MELTZER, H. Treatment of schizophrenia and spectrum disorders: pharmacotherapy, psychosocial treatments, and neurotransmitter interactions. *Biol. Psychiatry* 46: 1321-1327, 1999.
- NOBLE, E.P. Addiction and its reward process through polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene: a review. *Eur Psychiatry* 15: 79-89, 2000.
- NOORDSY, D.L., DRAKE, R.E., BIESANZ, J.C., McHUGO, G.J. Family history of alcoholism in schizophrenia. *J. Nerv. Ment. Dis.* 182: 651-655, 1994.
- PENICK, E.C., POWELL, B.J., NICKEL, E.J., BINGHAM, S.F., RIESENMY, K.R., READ, M.R. Comorbidity of lifetime psychiatric disorder among male alcoholics. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 18: 1289-1293, 1994.
- PILOWSKY, L.S., COSTA, D.C., ELL, P.J. Clozapine, single photon emission tomography and the D2 blockade hypothesis of schizophrenia. *Lancet* 340: 199-202, 1992.
- REGIER, D., BURKE, J.D. Epidemiological methods in psychiatry. In Kaplan HI and Sadock BJ. *Comprehensive textbook of psychiatry*, Williams and Wilkins, Baltimore 1995.
- RIMMER, J., JACOBSEN, B. Alcoholism in schizophrenia and their relatives. *J. Stud. Alc.* 38: 1781-1784, 1977.

RUBIN, E. The chemical patogenesis of alcohol-induced tissue injury. *Alc Health and Research World* 17: 292-298, 1993.

SEEMAN, P., NIZNIK, H.B. Dopamine receptors and transporters in parkinson disease and schizophrenia. *FASEB Journal* 4: 2737-2744, 1990.

THALLER, V. Alkoholizem. *Alcoholism* 34, Suppl. 1: 132-155, 1999.

THALLER, V., BULJAN, D., MARUŠIĆ, S. Biochemical tests in the diagnosis of alcoholism (the correlation of the sensitivity of the conventional tests for the diagnosis of alcoholism and alcohol withdrawal syndrome), *Eur. J. Psychiat.*, 13: 107-119, 1999.

THALLER, V., BREITENFELD, D., PINTARIĆ, S., IVICA, J., BULJAN, D., GOLIK-GRUBER, V., MARUŠIĆ, S., POLDRUGO, F. Self-help groups of alcoholics and war in Croatia. *Alcoholism* 32: 29-33, 1996.

Dirección para correspondencia:

Dalibor Karlović

University Department of Psychiatry

University hospital "Sestre milosrdnice"

Vinogradska 29

10 000 Zagreb

CROATIA