



**MOZGOVÉ POŠKODENIE SPÔSOBENÉ
CHRONICKÝM UŽÍVANÍM ALKOHOLU
A REVERZIBILITA POŠKODENIA
PRI ABSTINENCII**

J. PEČEŇÁK, R. PASTRNKOVÁ

Psychiatrická klinika LF UK a UNB, Bratislava
Prednosta: doc. MUDr. J. Pečeňák, CSc.

S ú h r n

Dlhodobé užívanie alkoholu je spojené s viacerými klinickými prejavmi ako je napr. Wernickeho encefalopatia, Korsakovov syndróm alebo alkoholová demencia. Sú spôsobené priamym toxickým účinkom alkoholu a viacerými sekundárnymi vplyvmi, ktoré so závislosťou od alkoholu súvisia. V klinickej praxi sa stretávame s prípadmi pacientov závislých od alkoholu so závažným postihnutím kognitívnych funkcií a s rôznymi typmi postihnutia CNS. U časti z nich môže nastať prekvapujúce zlepšenie stavu v období niekoľkých týždňov až mesiacov. Podľa publikovaných výskumov na súboroch závislých pacientov i podľa animálnych štúdií sú preukázané reparačné zmeny v mozgovom tkanive už vo včasnom období abstinencie. Tieto poznatky majú veľký význam pre výskum a môžu byť už v súčasnosti aplikovateľné v bežnej klinickej praxi.

K I ú č o v é s l o v á : závislosť od alkoholu – kognitívne postihnutie – poškodenie mozgu – reverzibilita poškodenia

J. PEČEŇÁK, R. PASTRŇKOVÁ / MOZGOVÉ POŠKODENIE SPÔSOBENÉ CHRONICKÝM UŽÍVANÍM ALKOHOLU A REVERZIBILITA POŠKODENIA PRI ABSTINENCII

J. Pečeňák, R. Pastrnková: BRAIN IMPAIRMENT CAUSED
BY LONG-TERM ALCOHOL ABUSE AND ITS
REVERSIBILITY DURING ALCOHOL ABSTINENCE

S u m m a r y

Long term alcohol use can be associated with several clinical presentations, like Wernicke encephalopathy, Korsakoff s syndrome or alcohol related dementia. These clinical syndromes are caused by direct negative influence of alcohol and by several secondary factors related to alcohol addiction. Patients addicted to alcohol with severe cognitive dysfunctions and different types of brain impairment are common in clinical settings. In some patients a noticeable improvement of impairment occurs during the period of weeks to months. According to the data from studies on populations of addicted patients as well as the data from animal models, reparation processes in brain tissues are verified in early period of abstinence. These findings are important for next research and some of them could be applied in common clinical practice.

Key words : alcohol addiction – cognitive impairment – brain impairment – reversibility of impairment

Úvod

Alkohol patrí medzi najľahšie dostupné psychoaktívne látky. V závislosti od kultúrneho a religiózneho prostredia je užívanie alkoholu v rôznej miere spoločensky akceptované. V SR sa podľa epidemiologického prieskumu, v ktorom sa použil skriningový dotazník odhaduje percento závislých od alkoholu až vo výške 19,6 % mužov a 2,8 % žien vo veku nad 18 rokov (Heretik a kol., 2008). Jedným z dôsledkom nadmerného užívania alkoholu je poškodenie CNS, ktoré sa prejavuje rôznymi klinickými formami, patrí k nim aj narušenie kognitívnych funkcií. Identifikácia týchto stavov nie je dostatočná a objavuje sa názor, že demencia spojená s užívaním alkoholu sa môže považovať za „tichú epidémiu 21. storočia“ (Gupta a Warner, 2008). V klinickej praxi sa môžeme stretnúť s prípadmi, u ktorých je prítomná prekvapujúca reverzibilita kognitívneho postihnutia. Tá môže byť spojená aj s reverzibilitou mozgového poškodenia čo je problematika, ktorá je zaujímavá z pohľadu výskumu i klinickej praxe.

J. PEČEŇÁK, R. PASTRŇKOVÁ / MOZGOVÉ POŠKODENIE SPÔSOBENÉ CHRONICKÝM UŽÍVANÍM ALKOHOLU A REVERZIBILITA POŠKODENIA PRI ABSTINENCII

Vplyv alkoholu na CNS

Užívanie alkoholu vo vysokých množstvách má priamy a nepriamy nepriaznivý účinok na centrálny nervový systém. Počas akútnej intoxikácie má inhibičný vplyv na NMDA (N-methyl-D-asparagová kyselina) receptory, potenciuje GABA A receptory (kyselina gama aminomaslová), glycinové receptory, 5-HT₃ (5-hydroxytryptamín = sérotonín), nikotínové nAChR receptory, kalciové kanály L typu a G proteínom modulované kalciové kanály (Vengeliene a kol., 2008). Pri dlhodobom užívaní nastávajú neuroadaptačné zmeny. Posilňuje sa aktivita glutamátového systému, ktorou sa kompenzuje inhibičný účinok alkoholu sprostredkovaný prevažne GABA neurónmi. Zvýšená aktivita glutamátového systému potom, najmä pri náhlom prerušení príjmu alkoholu, vedie k rôznym klinickým prejavom (napr. epileptické záchvaty), ale aj k poškodeniu buniek. Predpokladajú sa dva hlavné mechanizmy. Prvým je excitotoxicita so stimuláciou glutamátových receptorov a následným influxom kalcia a sodíka do bunky, generovaním oxidu dusnatého, ovplyvnením mitochondriálnych membrán a kolapsom mitochondrií, druhým mechanizmom je oxidatívna toxicita sprostredkovaná glutamátom (Ward a kol., 2009). Výsledky z animálnych modelov svedčia o tom, že mozgové poškodenie je spojené s oxidatívnym stresom a znížením produkcie transkripčných faktorov, ktoré sú nutné na prežívanie buniek (Crews a Nixon, 2009).

Nepriame nepriaznivé následky pri závislosti od alkoholu sú rôznorodé – od opakovaných úrazov s traumou hlavy po hepatálne poškodenie a deficienciu esenciálnych látok spôsobenú zlou nutričiou. Uvedené mechanizmy a faktory môžu spôsobovať dlhodobé „organické“ zmeny, ktoré nadobúdajú rôzne klinické formy.

Klinické syndrómy a mozgové poškodenie spojené s užívaním alkoholu

Podľa Medzinárodnej klasifikácie chorôb je možné kódovať viacero stavov súvisiacich s chronickým užívaním alkoholu a chronicky prebiehajúcou poruchou kognitívnych funkcií, ktorá nie je viazaná na aktuálnu intoxikáciu alkoholom, ale vyvíja sa ako následok dlhodobého užívania.

Medzi „klasické“ syndrómy patria Wernickeho encefalopatia a Korsakovov syndróm. Karl Wernicke v roku 1881 opísal triádu príznakov – rýchly nástup zmätenosti, ataxiu a očné príznaky – nystagmus a oftalmoplégiiu. Sergej Korsakov (v anglosaskej literatúre a v databázach priezvisko uvádzané v tvare Korsakoff) opísal amnestický syndróm o 6 rokov neskôr. Wernic-

J. PEČEŇÁK, R. PASTRŇKOVÁ / MOZGOVÉ POŠKODENIE SPÔSOBENÉ CHRONICKÝM UŽÍVANÍM ALKOHOLU A REVERZIBILITA POŠKODENIA PRI ABSTINENCII

keho encefalopatia nie je etiologicky špecificky viazaná na závislosť od alkoholu, ale vyskytuje sa pri rôznych stavoch, ktoré spôsobujú obmedzenie príjmu alebo vstrebávania tiamínu. Príkladom sú intenzívne vracanie alebo hnačky. V MKCH 10 zaradená do kapitoly E (choroby vylučovania a premeny látok) s kódom E 51.1 ako stav spojený s nedostatkom tiamínu (Medzinárodná klasifikácia chorôb, 1994). Pri závislosti od alkoholu je deficiencia tiamínu spôsobená zlou nutričiou a priamym ovplyvnením vstrebávania sa a fosforylácie tiamínu alkoholom. Neuropatologické zmeny pri Wernickeho encefalopatii postihujú periventrikulárne jadrá, jadrá hypotalamu, tekturnum a talamus (Sullivan a kol., 2009). Typický nález pri vyšetrení magneticou rezonanciou zodpovedá cytotoxickému edému so symetrickými zmenami v talame, mamilárnych telieskach a periventrikulárnych oblastiach tretej komory (Zuccoli a kol., 2010). Zmeny zistiteľné pomocou MRI (magnetic resonance imaging) pri Korsakovom syndróme zahŕňujú zmenšenie hipokampu, mamilárnych teliesok, talamu a zväčšenie tretej komory (Visser a kol., 1999).

Boli opísané aj ďalšie charakteristické poškodenia, ktoré súvisia s užívaním alkoholu a sú spojené s pomerne špecifickými CT (computerized tomography) alebo MRI nálezmi – napr. osmotická pontínna myelínolýza a Marchiafavova-Bignamova choroba (prehľad v Geibprasert, Galluci a Krings, 2010).

Chronické užívanie alkoholu vedie aj k menej špecifickým mozgovým zmenám. Zníženie hmotnosti mozgu u závislých od alkoholu spojenou s atrofiou je závislé od celoživotného množstva užitého alkoholu. Redukovaná je biela hmota, najmä v oblasti corpus callosum, ale aj v mozočku. V niektorých oblastiach mozgovej kôry (frontálny asociačný kortex, hypotalamus a cerebellum) boli preukázané straty neurónov (Harper, 2009). Tieto zmeny v CNS môžu byť spojené s alkoholovou demenciou. Najzávažnejším rizikovým faktorom pre rozvoj demencie je množstvo vypitého alkoholu. V navrhovaných diagnostických kritériách pre alkoholovú demenciu je uvedené kritérium množstva užívaného alkoholu v počte minimálne 35 drinkov na týždeň u mužov a 28 drinkov na týždeň u žien v priebehu ostatných piatich rokoch, pričom diagnóza alkoholovej demencie sa môže stanoviť po najmenej 60-dňovej abstinencii (Oslin a kol., 1998).

Reverzibilita poškodenia CNS a kognitívneho deficitu súvisiaceho s užívaním alkoholu

V klinickej praxi sa stretávame s prípadmi, pri ktorých má chronické užívanie alkoholu celkovo devastáčny účinok na telesné i psychické zdravie.

J. PEČEŇÁK, R. PASTRŇKOVÁ / MOZGOVÉ POŠKODENIE SPÔSOBENÉ CHRONICKÝM UŽÍVANÍM ALKOHOLU A REVERZIBILITA POŠKODENIA PRI ABSTINENCII

U niektorých pacientov však v priebehu časového obdobia v trvaní týždňov až mesiacov dochádza k prekvapujúcej reverzibilite kognitívneho poškodenia, príkladom je opis priebehu poruchy u hospitalizovaného pacienta so závislosťou od alkoholu:

51-ročný muž, pracuje ako vysokoškolský učiteľ v technickej oblasti, má aj vlastnú živnosť. Tretíkrát psychiatricky hospitalizovaný, aktuálna hospitalizácia pre rozvoj abstinenčného syndrómu. Liečený pre hepatálnu cirhózu, mal opakovane melénu. Pri prijatí vegetatívne príznaky abstinenčného syndrómu, kŕče v lýtkach, bez poruchy orientácie a závažnejšej poruchy mnestických funkcií. Liečený diazepamom, vitamínmi zo skupiny B, infúzna terapia. Koncom tretieho týždňa hospitalizácie nastáva závažná porucha kognitívnych funkcií s rozvojom amnesticko – konfabulátorného syndrómu, prítomné i poruchy vnímania so sekundárnym paranoidným spracovaním a poruchami konania. CT mozgu a magnetická rezonancia – difúzna kortikálna atrofia mozgu a mozočku. Liečba nootropikami, do liečby pridaný memantín. Kognitívne funkcie sa zlepšujú, ale na 7. týždeň hospitalizácie paranoidný syndróm s psychoticky motivovanou brachiálnou agresivitou. Do liečby pridaný zotepín, po dvoch týždňoch vysadený. Od 10. týždňa zlepšovanie orientácie, oživenie psychomotoriky, pretrváva konfabulátorna interpretácia situácie (hospitalizácia kvôli výskumu alkoholizmu, aby sám mohol pomáhať podobne postihnutým), ale nie sú prítomné iné kognitívne poruchy. Po prepustení do ambulantnej liečby sa vracia na pracovisko a je aktívny vo svojej profesii.

Otázkou je, či podobné zlepšenie je sprevádzané reverzibilitou štrukturálnych a funkčných abnormít spôsobených užívaním alkoholu. Niektoré publikované práce, najmä tie, kde sú uvádzané kauzistické prípady sú jednoznačné. Markman a kol. (2000) opísali kazuistiku 43-ročnej pacientky s ťažkým kognitívnym poškodením, hepatálnym poškodením a ascitom. Po dvoch rokoch abstinencie zaznamenali podstatné zlepšenie kognitívnych funkcií a dokumentovali zmenu v CT nálezoch s ústupom atrofických zmien. Asada a kol. (2010) preukázali na kazuistike pacienta, ktorého sledovali počas piatich rokov po prerušení príjmu alkoholu, zvýšenie glukózového metabolizmu stanovovaného pomocou pozitron emisnej tomografie v oblasti diencefala a v bazálnych častiach predného mozgu.

Reverzibilita zmien bola preukázaná aj na väčších súboroch pacientov s dlhodobým sledovaním a s použitím zobrazovacích metód. Vo viacerých prehľadoch problematiky sa uvádza práca Pfefferbauma a kol. (1995), v ktorej sa pomocou MR preukázala reverzibilita stenčenia sivej mozgovej kôry a zmenšenie objemu bočných mozgových komôr už po mesiaci abstinencie. V štúdií s veľmi komplexným usporiadaním a sledovaním (Bartsch a kol., 2007) bolo zahrnutých 24 pacientov (z toho 8 žien), hospitalizovaných pre

J. PEČEŇÁK, R. PASTRŇKOVÁ / MOZGOVÉ POŠKODENIE SPÔSOBENÉ CHRONICKÝM UŽÍVANÍM ALKOHOLU A REVERZIBILITA POŠKODENIA PRI ABSTINENCII

závislosť od alkoholu. U týchto pacientov s nekomplikovaným priebehom odvykacieho stavu (prítomnosť delíria, Korsakovovho syndrómu a iných komplikácií boli vylučovacími podmienkami) vyhodnocovali morfometrické a spektroskopické (metóda MRS – magnetic resonance spectroscopy) parametre v prvých dňoch po prijatí a po 2 až siedmich dňoch od posledného užívania alkoholu. Pacienti boli opakovane vyšetrení v priemerne po 38 dňoch kontrolovanej abstinencie. Do sledovania bola zaradená aj kontrolná skupina zložená z dobrovoľníkov. Pri opakovanom vyšetrení zistili u závislých signifikantné zväčšenie celkového objemu mozgu. Pomocou magnetickej spektroskopie zistili podstatné zvýšenie zastúpenia cholínu a NAA (n-acetyl-aspartát) v niektorých oblastiach mozgu. Pozitívnu koreláciu medzi zvýšením cholínu a zväčšením objemu mozgu autori interpretujú tak, že včasný nárast celkového mozgového objemu môže súvisieť so zväčšovaním objemu bielej hmoty – s rastom astrocytov a remyelinizáciou.

Mechanizmus, akým nastane reštitúcia mozgového tkaniva zistiteľná pomocou zobrazovacích metód nie je celkom jednoznačne identifikovaný. Nie je celkom zrejmé, či sa na týchto zmenách podieľa reštitúcia poškodených, ale zachovaných neuronálnych buniek alebo či ide o skutočný nárast nových neurónov. Je možné, že rolu zohrávajú mikroštrukturálne zmeny v bielej hmote (Bendszus a kol., 2001). Problematické je aj vyhodnocovanie zmien vo vzťahu k zvyšujúcemu sa veku a súvisiacim primárnym neurodegeneratívnym procesom. Fein a kol. (2010) nezistili u dosiaľ neliečených jedincov so závislosťou od alkoholu, že by stenčenie sivej kôry významne záviselo od celoživotného množstva skonzumovaného alkoholu, kombinácia faktorov vek/množstvo alkoholu však bola významná. Ďalším interferujúcim faktorom, ktoré môže viesť k nesprávnym interpretáciám korelácie medzi rôznymi metodikami je aj fajčenie.

V štúdiách so zvieratami sa preukázalo, že pri abstinencii po opakovane podávaných veľkých dávkach alkoholu nastávajú časovo a regionálne odlišné reparačné zmeny. Už na druhý deň sa objavuje proliferácia mikroglie v hypokampe a v špecifických kôrových oblastiach a s časovým odstupom sa objavia progenitory neuronálnych buniek (Nixon a kol. 2008).

Záver

Poznanie mechanizmov mozgového a kognitívneho poškodenia súvisiacich so závislosťou od alkoholu a poznanie reverzibility týchto zmien je veľkou výzvou pre klinickú prax i výskum. Podľa údajov Národného centra zdravotníckych informácií tvorili v r. 2010 pacienti s poruchami psychiky a správania zapríčinené užitím či užívaním alkoholu najväčšiu skupinu pa-

J. PEČEŇÁK, R. PASTRŇKOVÁ / MOZGOVÉ POŠKODENIE SPÔSOBENÉ CHRONICKÝM UŽÍVANÍM ALKOHOLU A REVERZIBILITA POŠKODENIA PRI ABSTINENCII

cientov hospitalizovaných na psychiatrických oddeleniach (www.nczi.sk). Výskum mozgového poškodenia a kognitívnych porúch spojených s užívaním alkoholu by sa tak mohol považovať za „spoločenskú objednávku“. Porozumenie reparačným procesom, ktoré potvrdzujú výsledky štúdií na pacientoch i na animálnych modeloch, môže priniesť podstatné poznatky so širokým klinickým využitím. Na základe publikovaných výsledkov sa domnievame, že už v súčasnosti by sa mohla presnejšie stanovovať prognóza pacientov na podklade vyhodnocovania kognitívneho poškodenia a podrobnejších popisov CT a MRI vyšetrení. Poznatky z animálnych pokusov, ktoré svedčia o tom, že už po krátkodobej abstinencii nastáva proliferácia niektorých typov mozgových buniek podporujú význam krátkodobej abstinencie aj u opakovane recidivujúcich pacientov. Je aj nádej, že v budúcnosti povedú poznatky o reparačných mechanizmoch u pacientov so závislosťou od alkoholu k vývoju nových možností liečby, ktoré sa uplatnia v širšom spektre organických mozgových porúch.

L i t e r a t ú r a

- Asada, T. – Takaya, S. – Takayama, Y. – Yamauchi, H. – Hashikawa, K. – Fukuyama, H.:* Reversible alcohol-related dementia: a five-year follow-up study using FDG-PET and neuropsychological tests. *Intern Med*, 49, 2010, 4, s. 283 – 287
- Bartsch, A. J. – Homola, G. – Biller, A. – Smith, S. M. – Weijers, H. G. – Wiesbeck, G. A. – Jenkinson, M. – De Stefano, N. – Solymosi, L. – Bendszus, M.:* Manifestations of early brain recovery associated with abstinence from alcoholism. *Brain*, 130, 2007, 1, s. 36 – 47
- Bendszus, M. – Weijers, H. G. – Wiesbeck, G. – Warmuth-Metz, M. – Bartsch A. J. – Engels, S. – Böning, J. – Solymosi, L.:* Sequential MR imaging and proton MR spectroscopy in patients who underwent recent detoxification for chronic alcoholism: correlation with clinical and neuropsychological data. *Am J Neuroradiol*, 22, 2001, 10, s. 1926 – 1932
- Crews, F. T. – Nixon, K.:* Mechanisms of neurodegeneration and regeneration in alcoholism. *Alcohol Alcohol*, 44, 2009, 2, s. 115 – 127
- Fein, G. – Shimotsu, R. – Barakos, J.:* Age-related gray matter shrinkage in a treatment naïve actively drinking alcohol-dependent sample. *Alcohol Clin Exp Res*, 34, 2010, 1, s. 175 – 182
- Geibprasert, S. – Gallucci, M. – Krings T.:* Alcohol-induced changes in the brain as assessed by MRI and CT. *Eur Radiol*, 20, 2010, 6, s. 1492 – 1501
- Gupta, S. – Warner, J.:* Alcohol-related dementia: a 21st-century silent epidemic? *Br J Psychiatry*, 193, 2008, 5, s. 351 – 353

**J. PEČEŇÁK, R. PASTRŇKOVÁ / MOZGOVÉ POŠKODENIE
SPÔSOBENÉ CHRONICKÝM UŽÍVANÍM ALKOHOLOU
A REVERZIBILITA POŠKODENIA PRI ABSTINENCII**

- Harper, C.:* The neuropathology of alcohol-related brain damage. *Alcohol Alcohol*, 44, 2009, 2, s. 136 – 140
- Heretik, A., jr. – Heretik, A., sr. – Novotný, V. – Ritomský, A. – Pečeňák, J.:* EPIAF – Epidemiológia alkoholizmu a fajčenia na Slovensku. Psychoprof, Nové Zámky, 2008, 152. s. ISBN 978-80-89322-01-5
- Markman, S. E. – Phillips, C. D. – Caldwell, S. H.:* Reversibility of alcohol-related brain atrophy. *Liver Transpl*, 6, 2000, 3, s. 370 – 371
- Medzinárodná štatistická klasifikácia chorôb a príbuzných zdravotných problémov 10. revízia. 1. diel. Ústav zdravotníckych informácií a štatistiky. Obzor, Bratislava 1994, 821 s.
- Nixon, K. – Kim, D. H. – Potts, E. N. – He, J. – Crews, F. T.:* Distinct cell proliferation events during abstinence after alcohol dependence: microglia proliferation precedes neurogenesis. *Neurobiol Dis*, 31, 2008, 2, s. 218 – 229
- Oslin, D. – Atkinson, R. M. – Smith, D. M. – Hendrie, H.:* Alcohol related dementia: proposed clinical criteria. *Int J Geriatr Psychiatry*, 13, 1998, 4, s. 203 – 212
- Pfefferbaum, A. – Sullivan, E. V. – Mathalon, D. H. – Shear, P. K. – Rosenbloom, M. J. – Lim, K. O.:* Longitudinal changes in magnetic resonance imaging brain volumes in abstinent and relapsed alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*, 19, 1995, 5, s. 1177 – 1191
- Sullivan, E. V. – Pfefferbaum, A.:* Neuroimaging of the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcohol Alcohol*, 44, 2009, 2, s. 155 – 165
- Vengeliene, V. – Bilbao, A. – Molander, A. – Spanagel, R.:* Neuropharmacology of alcohol addiction. *Br J Pharmacol*, 154, 2008, 2, s. 299 – 315
- Visser, P. J. – Krabbendam, L. – Verhey, F. R. – Hofman, P. A. – Verhoeven, W. M. – Tuinier, S. – Wester, A. – Den Berg, Y. W. – Goessens, L. F. – Werf, Y. D. – Jolles, J.:* Brain correlates of memory dysfunction in alcoholic Korsakoff's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 67, 1999, 6, s. 774 – 778
- Ward, R. J. – Lallemand, F. – de Witte, P.:* Biochemical and neurotransmitter changes implicated in alcohol-induced brain damage in chronic or 'binge drinking' alcohol abuse. *Alcohol Alcohol*, 44, 2009, 2, s. 128 – 135
- Národné centrum zdravotníckych informácií. Dostupné na: www.nczi.sk (21. 8. 2012)
- Zuccoli, G. – Siddiqui, N. – Cravo, I. – Bailey, A. – Gallucci, M. – Harper, C. G.:* Neuroimaging findings in alcohol-related encephalopathies. *Am J Roentgenol*, 195, 2010, 6, s. 1378 – 1384

Adresa autora: doc. MUDr. Ján Pečeňák, CSc., Psychiatrická klinika LF UK a UNB,
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
e-mail: jan.pecenak@sm.unb.sk