ALKOHOLIZMUS A DROGOVÉ ZÁVISLOSTI
(PROTIALKOHOLICKÝ OBZOR)

52, 2017, 4, s. 183 – 192

PREHĽADOVÉ PRÁCE

PELAGRA AKO KOMPLIKÁCIA NADUŽÍVANIA ALKOHOLU

M. DANIŠ, M. TURČEK

Psychiatrická klinika LFUK a UNB, Bratislava
Prednosta: prof. MUDr. Ján Pečeňák, CSc.

S ú h r n

Pri závislosti od alkoholu môžu vznikať rôzne zdravotné problémy v dôsledku postihnutia rôznych orgánových systémov. V aktuálnom príspevku približujeme pelagru ako možnú komplikáciu nadužívania alkoholu. Pelagra je ochorenie spôsobené nedostatkom vitamínu B_3 (niacínu), alebo jeho prekurzora tryptofánu. Pri závislosti od alkoholu je vznik pelagry podmienený zníženým príjmom niacínu alebo tryptofánu, malabsorbciou, hnačkami a hepatopatiou. Klasickou triádou klinických príznakov pelagry je syndróm „3D“, ktorý zahŕňa „dermatitídu“ (kožné príznaky), „diarrheu“ (gastrointestinálne príznaky) a „demenciu“ (neuropsychiatrické príznaky); k týmto príznakom sa pridáva aj „death“ (smrť) a následne sa hovorí o syndróme „4D“. Diagnostika pelagry je založená na rozpoznaní vyššie uvedených príznakov a ich správnom zhodnotení v diferenciálne-diagnostickej úvahe. Podpornými informáciami sú (v praxi psychiatra) (hetero-)anamnestické údaje o nadužívaní alkoholu. Dôležitým potvrdením diagnózy pelagry je pozitívna terapeutická odpoveď pacienta s typickými prezentovanými ťažkosťami na podanie vitamínu B_3. Bez včasnej a správnej liečby zomierajú pacienti s pelagrou v priebehu niekoľkých rokov.

Liečba spočíva v dlhodobom dopĺňaní niacínu a liečbe základného ochorenia, ktoré jeho deficit spôsobuje (vrátane odvykacej liečby závislosti od alkoholu). Vhodné je dopĺňať nielen vitamín B_3, ale celé spektrum vitamínov zo skupiny B, a tiež horčík a zinok. V prevencii je dôležitá strava obsahujúca potraviny ako droždie, mäso, ryby, mlieko, vajcia, zelená zelenina, strukoviny a obilniny.

Kľúčové slová: alkohol – niacín – vitamín B3 – tryptofán – pelagra

M. Daniš, M. Turček: PELLAGRA AS A COMPLICATION OF ALCOHOL USE DISORDER

Summary

Various health issues may arise within the course of alcohol addiction. Here we describe pellagra as possible complication of alcohol use disorder (AUD). Pellagra is a disease caused by deficiency of vitamin B_3 (niacin) or its precursor tryptophan. There are several factors contributing to exacerbation of pellagra within the course of AUD: reduced intake of niacin or tryptophan, malabsorption, diarrhea, and liver insufficiency. The classic syndrome of „3D“ in pellagra consists of „dermatitis“ (dermatological symptoms), „diarrhea“ (gastrointestinal symptoms) and „dementia“ (neuropsychiatric symptoms); „death“ can be added to these symptoms, creating the syndrome of „4D“. Diagnosis of pellagra is based on the recognition of the symptoms mentioned above, while history of chronic alcohol use can be informative, too. The diagnosis can be confirmed by positive therapeutic response to niacin in a patient with typical symptoms. If untreated, pellagra leads to death in the horizon of several years. The treatment consists of long-term supplementation of niacin and management of the underlying condition that causes its deficit (including the long-term therapy of AUD). It is advisable to supplement the entire spectrum of B-vitamins as well as magnesium and zinc. A diet consisting of meals prepared from ingredients such as yeast, meat, fish, milk, eggs, green vegetables, legumes and cereals is important in the prevention of pellagra

Key words: alcohol – niacin – vitamin B_3 – tryptophan – pellagra

Úvod

Pri závislosti od alkoholu môžu vznikať zdravotné komplikácie v dôsledku postihnutia rôznych orgánových systémov. Niektoré z nich súvisia s funkčným alebo aj štrukturálnym postihnutím CNS, ktoré sa prejaví zníženým (alebo kvalitatívne zmeneným) výkonom kognitívnych funkcií. V súvislosti s dlhodobým nadužívaním alkoholu existuje niekoľko klinicky významných špecifikovaných kognitívnych porúch resp. syndrómov so závažnou dyfsunkciou kognitívnych funkcií, ktoré môžu (samostatne alebo v kombinácii) s prispením ďalších faktorov (napr. kraniocerebrálne traumy, nervové alebo systémové infekcie, hepatorenálne zlyhávanie, hypoxicko-hypoglykemické stavy) vyústiť až do alkoholovej demencie. K týmto klinickým jednotkám patria napríklad delírium tremens, alkoholická halucinóza, Korsakovova psychóza, Wernickeho encefalopatia, či osmotické demyelinizačné syndrómy, ktoré sme opísali v predchádzajúcom príspevku (Turček a Daniš, 2017). V tomto prehľadovom príspevku sa budeme venovať pelagre ako možnej komplikácii nadužívania alkoholu.

Pelagra

Pelagra je ochorenie spôsobené nedostatkom vitamínu B_3 – niacínu – kyseliny nikotínovej (resp. vitamínu PP z angl. Pellagra-Preventing factor), alebo jeho prekurzora tryptofánu. Súvislosť pelagry s nadužívaním alkoholu je nepriama – alkohol pelagru nespôsobuje, avšak jeho konzum je asociovaný s deficitom vitamínov zo skupiny B (a teda potenciálne aj s deficitom B_3). Typickým klinickým obrazom pelagry je syndróm „3D“, ktorý zahŕňa „dermatitídu“, „diarrheu“ a „demenciu“. V niektorých zdrojoch sa v súvislosti s klinickými príznakmi pelagry uvádza aj syndróm „4D“, ktorý okrem uvedených zahŕňa aj veľavravný príznak „death“ (smrť) (Badawy, 2014).

Prvé zmienky o pelagre sa datujú približne do roku 1735, kedy španielsky lekár Casal ako prvý opísal jej príznaky a súvislosť ochorenia s chudobou a pravdepodobným deficitom látok obsiahnutých v živočíšnych produktoch (Major, 1944). V roku 1771 taliansky lekár Frapolli ukotvil pojem pelagra vychádzajúc z talianskeho „pelle agra“ (drsná koža). Samotný niacín bol objavený v roku 1873 (Weidel, 1873), ale spojitosť jeho deficitu s pelagrou bola objavená až v roku 1937 biochemikom Elvehjemom (Badawy, 2014).

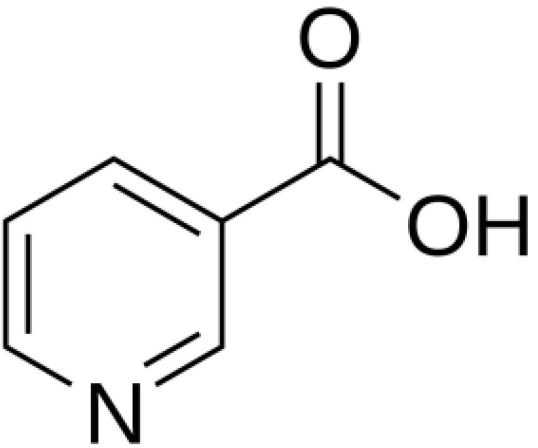
Pelagra sa endemicky vyskytuje najmä v subsaharskej Afrike a v Indii – teda v krajinách, kde významná časť populácie trpí nedostatkom potravín

a podvýživou, resp. kde hlavným zdrojom obživy je kukurica alebo cirok, t. j. potraviny s nedostatočným obsahom vitamínov skupiny B. Výskyt pelagry v rozvinutých krajinách je najmä u ľudí s prísnou vegánskou stravou, u ľudí trpiacich mentálnou anorexiou a v neposlednom rade u ľudí chronicky nadužívajúcich alkohol (Badawy, 2014).

Vitamín B_3

Pojmom vitamín B_3 označujeme niacín – kyselinu nikotínovú resp. nikotínamid (obr. 1). Niacín je jednou zo zložiek nikotínamidadeníndinukleotidu (NAD^+) a nikotínamidadeníndinukleotidfosfátu ($NADP^+$), ktoré sa zúčastňujú základných biochemických reakcií intermediárneho metabolizmu (napr. Krebsov cyklus) v bunkách ľudí, ale aj iných živočíchov a rastlín. NAD^+ a $NADP^+$ sú koenzýmami niekoľkých stoviek enzýmov nevyhnutných pre priebeh niekoľkých tisícok redoxných dejov; ich úlohou je prenášať vodík resp. elektróny a sú preto nepostrádateľné v energetickom metabolizme buniek a pri tvorbe/uskladňovaní/prenášaní/spotrebovávaní energie v bunkách (KEGG, 2017a; KEGG, 2017b). Okrem bazálnych katabolických a anabolických dráh ide napríklad o imunitné deje súvisiace s tvorbou a odbúravaním voľných radikálov, reakcie prebiehajúce pri metabolizme xenobiotík, ale aj deje súvisiace s reparáciou DNA a neuronálnou signalizáciou (Ma, 2015; Nikiforov a kol., 2015).

Obrázok 1. Niacín (vitamín B_3)



Odporúčaná denná dávka niacínu u dospelého človeka je 15 – 20 mg (FNB, 1998; Kajaba a kol., 2010). Niacín získava organizmus najčastejšie z potravy (napr. droždie, mäso, ryby, mlieko, vajcia, zelená zelenina, strukoviny a obilniny) v podobe NAD^+ a $NADP^+$. Tieto sú v tráviacom trakte hydrolyzované na kyselinu nikotínovú a nikotínamid. Po vstrebaní do organizmu slúži kyselina nikotínová resp. nikotínamid následne na tvorbu nového NAD^+ a $NADP^+$ v bunkách. Okrem tejto cesty, napríklad pri nutričnej karencii niacínu, môže byť niacín tvorený aj z aminokyseliny tryptofánu tzv. kynurenínovou cestou, pričom na syntézu 1 mg niacínu je potrebných cca 60 mg tryptofánu. Tryptofán patrí medzi esenciálne aminokyseliny, nachádza sa v podobných potravinách ako niacín resp. v potrave bohatej na bielkoviny. Kofaktormi vzniku niacínu z tryptofánu sú riboflavín (vitamín B_2) a pyridoxín (vitamín B_6) (Badawy, 2014; Nikiforov a kol., 2015).

Etiopatogenéza pelagry v kontexte nadužívania alkoholu

Z hľadiska etiológie delíme pelagru na primárnu a sekundárnu. Primárna pelagra je charakteristická nedostatkom niacínu v strave a sekundárna jeho poruchou vstrebávania a využitia v organizme (pri dostatočnom príjme v strave) (Li a kol., 2016).

Medzi primárne príčiny vzniku pelagry patrí nízky príjem niacínu alebo tryptofánu v potrave. V súvislosti s nedostatočným príjmom vitamínu B_3 je zaujímavé nedávne zistenie, že nedostatok tohto vitamínu v tehotenstve môže byť jednou z hlavných príčin vzniku všetkých vrodených srdcových, obličkových a chrbticových malformácií (Shi a kol., 2017).

Do skupiny sekundárnych príčin vzniku pelagry zaraďujeme stavy, pri ktorých je prítomné dostatočné množstvo niacínu v strave, ale je narušené jeho vstrebávanie a využitie z čreva. Okrem nadužívania alkoholu môže ísť o Hartnupovu chorobu (autozomálne recesívna metabolická porucha obmedzujúca absorpciu nepolárnych aminokyselín), mentálnu anorexiu, karcinoid, karcinóm pažeráka, chronické hnačky, ochorenia alebo chirurgické zákroky gastrointestinálneho traktu (napr. malabsorbčný syndróm, Crohnova choroba), či užívanie liekov obmedzujúcich vstrebávanie alebo využitie niacínu – napríklad cytostatiká (5-fluorouracil), antibiotiká (chloramenfenikol), antituberkulotiká (izoniazid, pyrazínamid) a barbituráty (fenobarbital) (Badawy, 2014).

Z hľadiska patogenézy vzniká pelagra na základe poruchy metabolických dejov, v ktorých hrá niacín dôležitú úlohu, alebo na základe poruchy meta-

bolizmu tryptofánu, z ktorého samotný niacín môže vznikať.

Chronický nadmerný konzum alkoholu tvorí až 35 % všetkých prípadov pelagry v rozvinutých krajinách (Seow a kol., 2004; Li a kol., 2016). Pri závislosti od alkoholu je vznik pelagry podmienený najmä troma faktormi vedúcimi k nedostatku niacínu: 1) znížený príjem niacínu; 2) malabsorbcia a hnačky; 3) hepatopatia. Znížený príjem niacínu súvisí s vysokou kalorikkou hodnotou alkoholu, pre ktorú závislí obmedzujú iné potravinové zdroje energie (avšak omnoho bohatšie na esenciálne látky). Malabsorbcia a hnačky sú dôsledkom nadužívania alkoholu, podobne ako hepatopatia – všetky tri vedú k zníženému vstrebávaniu a premene niacínu na jeho koenzýmové formy.

Neoddeliteľným etiopatogenetickým činiteľom pelagry pri závislosti od alkoholu je aj nedostatok prekurzoru niacínu – tryptofánu. Z metabolického hľadiska je hepatálna kynurenínová dráha hlavnou cestou transformácie tryptofánu v organizme, pričom vznikajú dôležité metabolity vrátane niacínu – kynurenínová dráha je teda alternatívnym zdrojom niacínu. Riadiacim enzýmom tejto dráhy je enzým tryptofán-2,3-dioxygenáza (TDO). Aktivita TDO je regulovaná glukokortikoidmi, koncentráciou tryptofánu, hému a NADPH. Medzi dôležitými funkciami TDO patrí kontrola biosyntézy pečeňového hému a dostupnosti tryptofánu pre syntézu cerebrálneho sérotonínu. Pri nedostatku niacínu spôsobeného nedostatočným príjmom v potrave alebo poruchy absorbcie a využitia dochádza k odstráneniu spätnoväzbovej inhibície TDO (Badawy, 2014). Pri nedostatku tryptofánu (pri nadužívaní alkoholu ide podobné príčiny ako nedostatok niacínu, avšak závažnejšieho stupňa) sú obmedzené aj jeho ďalšie metabolické premeny. Okrem niacínu (ktorý pre svoju dôležitosť má v zásade prednosť pred inými produktmi) sa znižuje aj tvorba iných látok z tryptofánu. Jednou z nich je sérotonín, dôležitý neurotransmiter, ktorého znížená dostupnosť súvisí s depresívnymi príznakmi v rámci pelagry (Sathyanarayana Rao a kol., 2008). Ďalším je kyselina pikolínová, kofaktor vstrebávania zinku, ktorej nedostatok vedie k nedostatku zinku v organizme a ten následne súvisí napríklad so zvýšenými hladinami fotoeaktívnych porfyrínov, ktoré sú pravdepodobne spoluzodpovedné za vznik kožných príznakov pelagry (Krieger a Statter, 1987).

V dôsledku nedostatku niacínu dochádza k poklesu aktivity stoviek enzýmov (závislých od NAD^+/NADH resp. $NADP^+$/NADPH), ktoré sa podieľajú na rôznych životne dôležitých biochemických procesoch v organizme. Pokles aktivity týchto dôležitých reakcií spôsobí zmeny hlavne v tkanivách s vy-

sokým výskytom proliferujúcich buniek (koža a gastrointestinálny trakt) a vysokými energetickými požiadavkami (mozog). Toto sú ďalšie aspekty, pre ktoré sú typickými príznakmi pelagry symptómy (podobné) „dermatitídy“, „diarrhey“ a „demencii“ („3D“) (Badawy, 2014).

Za príčinu vzniku klinického obrazu „demencie“, ako jedného z troch základných klinických príznakov pelagry, je spoluzodpovedný aj nedostatok vitamínov B_1, B_2 a B_6. Deficit týchto vitamínov je typický u pacientov závislých od alkoholu, a je spojený s nedostatočným príjmom v potrave a poruchou absorbcie v tenkom čreve. Uvedené vitamíny sú dôležitými kofaktormi premeny tryptofánu na niacín, resp. majú vlastné úlohy v biochemických dejoch súvisiacich s neuroprotekciou a neurotransmisiou v CNS (Badawy, 2014).

Klinický obraz pelagry

Klasickou triádou klinických príznakov pelagry je syndróm „3D“, ktorý zahŕňa „dermatitídu“ (kožné príznaky), „diarrheu“ (gastrointestinálne príznaky) a „demenciu“ (neuropsychiatrické príznaky). K nim sa niekedy pridáva aj „death“ (smrť) a následne sa hovorí o syndróme „4D“ (Badawy, 2014).

V 80 % prípadov sa kožné príznaky vyskytujú ako prvé, typickou je dermatitída s bilaterálnou symetrickou erupciou na miestach tela, ktoré sú vystavené slnečnému žiareniu, teplu, treniu alebo tlaku. Dermatitída začína v podobe erytému, ložisko má tendenciu byť počas akútnej fázy bolestivé na dotyk, svrbí alebo páli, a postupne sa mení na exsudatívnu erupciu. Akútna pelagra sa podobá slnečným popáleninám prvého stupňa. Plne vyvinuté kožné lézie (pellagrodermas), ktoré vznikli v miestach včasného erytému, môžu progredovať do vezikúl a búl (pemphigus pellagrosus), tie môžu byť príležitostne sekundárne infikované. Najbežnejším miestom vzniku lézií je dorzálna strana rúk (obraz tzv. pelagrických rukavíc), tvár (obraz motýľa), krk (tzv. Casalov náhrdelník) a hrudník. Počiatočný jasne červený a ostro ohraničený erytém postupne v dôsledku hyperpigmentácie hnedne, neskôr nadobúda jazvovitý vzhľad s tmavými hyperkeratózami a jemným šupinatením (Badawy, 2014; Hegyi, 2016).

Z gastrointestinálnych príznakov („diarrhea“) mávajú pacienti v hornej časti traktu postihnuté pery, jazyk a ústnu sliznicu. Typická je bolesť jazyka a úst v dôsledku zápalu slizníc, často s opuchom. Jazyk je spočiatku hypertrofický s pseudomembránovými papilami, eróziou alebo vredmi, neskôr

môže atrofovať so zmenšením papíl. Cheilitída, stomatitída a glositída sú teda pri pelagre charakteristickými nálezmi. Medzi ďalšie príznaky patria znížená chuť do jedla, nevoľnosť, zvracanie, bolesti v epigastriu a chronické hnačky. Zvracanie a hnačky vedú k malabsorbcii, spolu s anorexiou k podvýžive. Sliznice traktu smerom aborálne od žalúdka sú zapálené a atrofujú. Stolica je zvyčajne vodnatá, príležitostne môže byť krvavá alebo hlienová (Badawy, 2014; Hegyi a kol., 2004).

Neuropsychiatrické príznaky („demencia“) môžu spočiatku zahŕňať bolesti hlavy, podráždenosť, zhoršenú pozornosť, koncentráciu, úzkosť, depresívnu náladu, apatiu, vyčerpanosť, zvýšenú unaviteľnosť, psychomotorický nepokoj, hypertonus, myoklonus, hyperreflexiu, parestézie, stratu citlivosti až spastickú parézu. Pri progresii encefalopatie sa objavuje zmätenosť, porucha novopamäti, halucinácie, bludy (Hegyi a kol., 2004; López a kol., 2014).

Diagnostika pelagry

Diagnostika pelagry je založená na rozpoznaní vyššie uvedených príznakov a ich správnom zhodnotení v diferenciálne-diagnostickej úvahe. Podpornými informáciami sú (v ambulancii psychiatra alebo na psychiatrickom oddelení) anamnestické (heteroanamnestické) údaje o nadužívaní alkoholu, súvisiacom nedostatočnom stravovaní, zvracaní a hnačkách. Je potrebné pamätať na to, že pacient s príznakmi pelagry sa môže vyskytnúť nielen u psychiatra, ale aj u praktického lekára, internistu, gastroenterológa, dermatovenerológa či neurológa.

Z laboratórnych vyšetrení má význam meranie hladiny niacínu, nikotínamidu a tryptofánu v sére a stanovenie katabolitov niacínu (metylnikotínamid a metylpyridonkarboxiamid) v moči. Ďalšie nálezy podporujúce diagnózu pelagry zahŕňajú anémiu, hypoproteinémiu, zvýšené hladiny vápnika v sére, znížené hladiny draslíka a fosforu v sére, abnormálne pečeňové testy a zvýšené hladiny sérového porfyrínu (Hegyi, 2016).

Dôležitým konfirmačným testom na podporu diagnózy pelagry je pozitívna terapeutická odpoveď na podanie vitamínu B_3 u pacienta s prezentovanými typickými ťažkosťami.

Liečba pelagry

Bez včasnej a správnej liečby dochádza u pelagry k smrti v priebehu 4 až 5 rokov. Smrť nastáva predovšetkým v dôsledku multiorgánového zlyhania,

exhauscie pri malnutrícii a dehydratácii, ako aj v dôsledku chronických degeneratívnych zmien CNS (Hegyi, 2016).

Liečba pelagry spočíva v dlhodobom dopĺňaní niacínu a liečbe základného ochorenia, ktoré jeho deficit spôsobuje (vrátane odvykacej liečby závislosti od alkoholu). Vhodné je dopĺňať nielen vitamín B_3, ale celé spektrum vitamínov zo skupiny B a tiež horčík a zinok.

Tieto liečebné postupy majú byť doplnené správnou diétou – stravou bohatou na potraviny ako droždie, mäso, ryby, mlieko, vajcia, zelená zelenina, strukoviny a obilniny.

Vyhlásenie autorov o konflikte záujmov: Žiaden deklarovaný potenciálny konflikt záujmov vo vzťahu k tejto publikácii.

Literatúra

Badawy, A. A.: Pellagra and Alcoholism: A Biochemical Perspective. Alcohol Alcohol, 49, 2014, 3, s. 238 – 250

Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine: Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington: National Academy Press, 1998. 567 s.

Hegyi, V.: Dermatologic Manifestations of Pellagra [online]. 2016. Dostupné na internete: https://emedicine.medscape.com/article/1095845

Hegyi, J. – Schwartz, R. A. – Hegyi, V.: Pellagra: dermatitis, dementia, and diarrhea. Int J Dermatol. 43, 2004, 1, s. 1 – 5

Kajaba, I. – Štencl, J. – Ginter, E. – Šašinka, M. A. – Trusková, I. – Gazdíková, K. et al.: Odporúčané výživové dávky pre obyvateľstvo v Slovenskej republike (9. revízia) [online]. Bratislava, 2010. Dostupné na internete: http://www.uvzsr.sk

Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes: Nicotinamide adenine dinucleotide [online]. 2017a. Dostupné na internete: http://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?cpd:C00003

Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate [online]. 2017b. Dostupné na internete: http://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?cpd:C00006

Krieger, I. – Statter, M.: Tryptophan deficiency and picolinic acid: effect on zinc metabolism and clinical manifestations of pellagra. Am J Clin Nutr, 46, 1987, 3, s. 511 – 517

Li, R. – Yu, K. – Wang, Q. – Wang, L. – Mao, J. – Qian, J.: Pellagra Secondary to Medication and Alcoholism: A Case Report and Review of the Literature. Nutr Clin Pract, 31, 2016, 6, s. 785 – 789

López, M. – Olivares, J. M. – Berrios, G. E.: Pellagra encephalopathy in the context of alcoholism: review and case report. Alcohol Alcohol, 49, 2014, 1, s. 38 – 41

Ma, Y. – Nie, H. – Chen, H. – Li, J. – Hong, Y. – Wang, B. et al.: NAD/NADH metabolism and NAD-dependent enzymes in cell death and ischemic brain injury: current advances and therapeutic implications. Curr Med Chem, 22, 2015, 10, s. 1239 – 1247

Major, R. H.: Don Gasper Casal, Francois Thiery and pellagra. Bull Hist Med, 16, 1944, s. 351 – 361

Nikiforov, A. – Kulikova, V. – Ziegler, M.: The human NAD metabolome: Functions, metabolism and compartmentalization. Crit Rev Biochem Mol Biol, 50, 2015, 4, s. 284 – 297

Sathyanarayana Rao, T. S. – Asha, M. R. – Ramesh, B. N. – Jagannatha Rao, K. S.: Understanding nutrition, depression and mental illnesses Indian J Psychiatry, 50, 2008, 2, s. 77 – 82

Seow, H. F. – Bröer, S. – Bröer, A. – Bailey, C. G. – Potter, S. J. – Cavanaugh, J. A. et al.: Hartnup disorder is caused by mutations in the gene encoding the neutral amino acid transporter SLC6A19. Nat Genet, 36, 2004, 9, s. 1003 – 1007

Shi, H. – Enriquez, A. – Rapadas, M. – Martin, E. – Wang, R. – Moreau, J. et al.: NAD Deficiency, Congenital Malformations, and Niacin Supplementation. N Engl J Med. 377, 2017, 6, s. 544 – 552

Turček, M. – Daniš, M.: Syndrómy alkoholom podmienenej myelinolýzy. Alkohol Drog Záv (Protialkohol Obz), 52, 2017, 3, s. 119 – 128

Weidel, H.: Zur Kenntniss des Nicotins. Justus Liebigs Ann Chem Pharm. 165, 1873, 2, s. 328 – 349

Doručené do redakcie: 13. 11. 2017
Prijaté na publikovanie: 4. 12. 2017

Adresa autora: MUDr. Michal Turček, PhD.
Psychiatrická klinika LFUK a UNB
Mickiewiczova 13, 81369 Bratislava
michal.turcek@fmed.uniba.sk