

ALKOHOLOVÁ DEMENCIA

souborný článek

Veronika Režnáková

Psychiatrická klinika LF UK a UNB
Bratislava, Slovenská republika

Kontaktní osoba:

MUDr. Veronika Režnáková
Psychiatrická klinika LF UK a UNB
Mickiewiczova 13
813 69 Bratislava
Slovenská republika
e-mail: veronika.reznakova@gmail.com

SÚHRN

Režnáková V. Alkoholová demencia

Alkohol, jeho účinky a zneužívanie je zrejme staré ako ľudstvo samo. Syndróm závislosti od alkoholu predstavuje významný medicínsky a socioekonomický problém. Jeho vysoká prevalencia sa dáva do súvisu s relatívne nízkou cenou alkoholu a jeho ľahkou dostupnosťou. Nadmerné a dlhodobé užívanie alkoholu môže viesť k poškodeniu funkcie a štruktúry mozgu. Až 75 % jedincov so závislosťou od alkoholu má nejaký stupeň mozgovej patológie. Alkohol pôsobí primárne neurotoxicky a sekundárne prostredníctvom početných komplikácií spojených predovšetkým s jeho nadmerným, chronickým užívaním, životným štýlom, malnutríciou, konzumáciou alkoholu s inými návykovými látkami. Jednotlivé klinické formy môžu vyústiť do alkoholovej demencie, môžu zdieľať spoločné anatomické oblasti, a preto predstavujú skôr kontinuum, ako len samostatné klinické jednotky. Sú často nedostatočne identifikované, a preto sa objavuje názor, že alkoholová demencia je považovaná za tichú epidémiu 21. storočia. Alkoholová demencia patrí jednoznačne medzi najčastejšie sekundárne demencie, tvorí až 10 % všetkých demencií a pri včasnej a správnej liečbe je potenciálne reverzibilná. V liečbe je prioritou abstinencia od alkoholu, liečba závislosti, odvykacieho stavu a prípadných psychiatrických a somatických komplikácií. Posúdenie kognitívneho stavu by sa malo vykonávať priebežne, pretože umožní zistiť akékoľvek zlepšenie, stabilizáciu alebo zhoršenie stavu.

Kľúčové slová: alkohol, alkoholová demencia, patogenéza, poškodenie mozgu, reverzibilita.

SUMMARY

Režnáková V. Alcoholic dementia

Alcohol, its effects and alcohol use disorder, are apparently as old as humanity itself. Alcohol dependence syndrome is a significant medical and socio-economic problem. Its high prevalence is associated with a relatively low alcohol price and its easy availability. Excessive and long-term alcohol consumption can lead to impairment of the brain function and structure. In up to 75 % of alcohol addicts there is some degree of the brain pathology. Alcohol is primary neurotoxic and secondarily affects due to numerous complications associated with its excessive, chronic use, lifestyle, malnutrition, alcohol consumption with other addictive substances. Individual clinical forms may result in alcoholic dementia, may share common anatomical areas, and therefore constitute a continuum rather than separate clinical units. They are poorly identified and are therefore considered a quiet epidemic of the 21st century. Alcoholic dementia is clearly among the most common secondary dementias, and is responsible for up to 10 % of all dementias and is potentially reversible with early and proper treatment. Alcohol abstinence, treatment of addiction, withdrawal and possible psychiatric and somatic complications are priorities for treatment. A cognitive assessment should be carried out on a regular basis as it will discover any improvement, stabilization or deterioration.

Key words: alcohol, alcoholic dementia, brain damage, pathogenesis, reversibility.

ÚVOD

Alkoholová demencia je definovaná ako demencia zapríčinená dlhodobým nadmerným užívaním alkoholu. Vo všeobecnosti sa za dlhodobé považuje užívanie viac ako 5 rokov a za nadmerné viac ako 7 štandardných dávok alkoholu denne alebo 25 týždenne, pričom jednu štandardnú dávku alkoholu predstavuje asi 0,3 dl 12° piva, alebo 1 dl vína, alebo 0,2 dl 40% destilátu.^{1,2,3}

Alkoholovú demenciu charakterizuje signifikantný pokles v jednej alebo viacerých kognitívnych doménach, ktorý interferuje s nezávislosťou pri každodenných aktivitách, porucha sa nevyskytla výlučne počas delíria a pretrváva dlhšie ako obvykle trvá intoxikácia alebo odvykací stav, neurokognitívne deficity zostávajú stabilné alebo sa zlepšujú po období abstinencie.⁴

Neuroanatomický podklad alkoholovej demencie zahŕňa kortikálne i subkortikálne štruktúry. Z biochemického hľadiska patológia súvisí s priamym neurotoxickým účinkom alkoholu, jeho charakteristikou, farmakodynamikou a farmakokinetikou, a sekundárnymi vplyvmi, ako napríklad nedostatočná hladina vitamínov a minerálov, zvýšená hladina toxických látok, porucha osmotických pomerov, zvýšená aktivita imunitného systému. Nastáva glutamátová excitotoxicita, oxidatívna toxicita, porucha transkripcie génov, dysbalancia proapoptotických a antiapoptotických faktorov, porucha cytoskeletálnej siete, ktoré vedú k úbytku dendritického vetvenia, zmenšeniu objemu tiel neurocytov, neuronálnej smrti, degenerácii myelinizovaných axónov a poškodeniu mozgu.^{5–9}

ALKOHOLOVÁ DEMENCIA

Rizikové faktory

Individuálna náchylnosť na vznik alkoholovej demencie môže byť ovplyvnená vekom, vekom začiatku pitia alkoholu (pred 25. rokom) a typológiou pravidelného konzumu alkoholu (najmä chronické nárazové pitie), pohlavím, genetickým pozadím, pozitivitou rodinnej anamnézy na alkoholovú demenciu, výživou a všeobecným zdravotným stavom (zvýšený počet faktorov vaskulárneho rizika, ochorenie pečene a iných periférnych orgánov, konzumácia alkoholu s inými návykovými látkami), vystavením alkoholu pred narodením. Rizikové faktory rozvoja alkoholovej demencie úzko súvisia s rizikovými faktormi rozvoja syndrómu závislosti od alkoholu. Druh alkoholického nápoja sa javí menej dôležitý ako množstvo a typ konzumu alkoholu. Medzi ďalšie rizikové faktory patria faktory prostredia (široká dostupnosť alkoholu, chudoba, konzum alkoholu u rodiča, manželské, sociálne, pracovné problémy, typ zamestnania), psychiatrická komorbidita (napr. depresívna, fobická porucha, porucha osobnosti), opakovaný odvykací stav (dva a viac), preferencia sladkej chuti.^{3,10–13}

Epidemiológia

Výskum v oblasti epidemiológie alkoholovej demencie je relatívne nedostatočný, čiastočne kvôli problémom v nозológii, rozpoznávaní, kvôli variabilnému zisťovaniu návykov pitia alkoholu a pre ťažkosti stanovovania expozície alkoholu pomocou zisťovania údajov od pacienta. Odhaduje sa však, že alkoholová demencia tvorí približne 10 % všetkých typov demencie a predstavuje jednu z najčastejších foriem sekundárnych demencií.

Jedinci s alkoholovou demenciou sú typicky mladší ako ľudia s inými formami demencie, vo väčšine prípadov ide o osoby vo veku 50–60 rokov, častejšie sú to muži so somatickou a inou psychiatrickou komorbiditou, často sociálne izolovaní. Ženy sú pravdepodobnejšie citlivejšie na pôsobenie alkoholu, pretože zmeny mozgu sa u nich objavujú skôr, no na druhej strane pri abstinencii sa ich stav aj rýchlejšie upraví.

Lepšiu prognózu majú pacienti mladší, s menej výrazným poškodením, kompletne uzdravenie je možné prevažne u jedincov, ktorí dosiahli stabilnú abstinenciu pred dosiahnutím 50. roku veku.^{14–16}

Diagnostické kritériá

V 5. vydaní Diagnostického a štatistického manuálu (DSM-5) bol termín demencia nahradený termínom neurokognitívna porucha. Alkoholové kognitívne poruchy sa spoločne zaraďujú do kategórie Látkami/liekmi navodené veľké alebo mierne neurokognitívne poruchy. Diagnostické kritériá sú uvedené v tab. 1.

Podľa Medzinárodnej klasifikácii chorôb, 10. revízie, je alkoholová demencia uvedená pod kódom F10.73 a nemá zvlášť vymedzené diagnostické kritériá, spĺňa všeobecné kritériá pre demenciu (zhoršenie pamäti a myslenia je takého stupňa, že narušuje každodenný život, typicky je zhoršené prijímanie, uchovávanie a vybavovanie nových informácií, vyskytuje sa zhoršenie myslenia, úsudku, spomalený tok myšlienok, zhoršuje sa proces prijímania informácií, je narušená pozornosť).¹⁷

Diagnostické kritériá alkoholovej demencie sú založené takmer výlučne na klinickom úsudku. Oslin et al. (1998)

Tab. 1. Diagnostické kritériá alkoholom navodených neurokognitívnych porúch⁴

A.	Splnené kritériá neurokognitívnej poruchy:
–	signifikantný pokles v jednej alebo viacerých kognitívnych doménach (celková pozornosť, exekutívne funkcie, učenie a pamäť, reč, percepčno-motorická a sociálna kognícia), ktorý interferuje s nezávislosťou pri každodenných aktivitách.
B.	Porucha sa nevyskytla výlučne počas delíria, pretrváva dlhšie, ako obvykle trvá intoxikácia alebo odvykací stav.
C.	Látka, jej dĺžka a rozsah užívania sú schopné vyvolať neurokognitívne poškodenie.
D.	Časový priebeh je v súlade s časom užívania látky a abstinencie (neurokognitívne deficity zostávajú stabilné alebo sa zlepšujú po období abstinencie).
E.	Neurokognitívna porucha nie je pripísateľná inému zdravotnému stavu alebo nie je lepšie vysvetliteľná inou duševnou poruchou.

Tab. 2. **Diagnostické kritériá alkoholovej demencie¹**

DEMENCIA	
Úbytok kognitívnych schopností, ktorý interferuje so sociálnym alebo pracovným fungovaním.	
Definitívna alkoholová demencia	
V súčasnosti nie sú dostupné akceptovateľné kritériá.	
Pravdepodobná alkoholová demencia	
A.	Mali by byť splnené obe nasledujúce kritériá:
1.	Klinická diagnóza demencie najmenej 60 dní po poslednej expozícii alkoholu.
2.	Významné užívanie alkoholu – 35 alebo viac ŠD týždenne u mužov a 28 alebo viac ŠD týždenne u žien počas 5 rokov alebo viac. Nástup demencie musí byť v rámci 3-ročného obdobia významného užívania alkoholu.
B.	Diagnózu podporujú:
1.	S alkoholom súvisiace hepatálne, pankreatické, gastrointestinálne, kardiovaskulárne, renálne poruchy alebo iné orgánové poškodenia.
2.	Ataxia alebo periférna senzorká polyneuropatia nepripísateľná iným príčinám.
3.	Stabilné alebo zlepšujúce sa kognitívne funkcie po 60 dňoch alkoholovej abstinencie.
4.	Neurozobrazovacie nálezy ústupu rozšírenia mozgových brázd alebo komôr po 60 dňoch alkoholovej abstinencie.
5.	Neurozobrazovacie nálezy atrofie cerebella, najmä oblasti vermis.
C.	Diagnóza je menej pravdepodobná, ak:
1.	Je prítomná porucha reči, zvlášť dysnomia a anomia.
2.	Sú prítomné ložiskové neurologické znaky alebo príznaky (okrem ataxie alebo periférnej senzorkéj polyneuropatie).
3.	Sú prítomné neurozobrazovacie nálezy kortikálnych alebo subkortikálnych infarktov, subdurálneho hematómu alebo inej ložiskovej neuropatológie.
4.	Je vysoké Hachinského ischemické skóre.
D.	Nasledujúce zistenia ani nepodporujú, ani nespochybňujú diagnózu alkoholovej demencie:
1.	Neurozobrazovacie dôkazy cerebrálnej kortikálnej atrofie.
2.	Neurozobrazovacie dôkazy periventrikulárnych alebo hlbokých bielošmotových lézií.
3.	Apolipoproteín E ε4 genotyp.
Možná alkoholová demencia	
1.	Klinická diagnóza demencie najmenej 60 dní po poslednej expozícii alkoholu.
	+
2.	Obdobie významného užívania alkoholu sa objavilo viac ako 3 roky, ale menej ako 10 rokov pred nástupom demencie.
	alebo
3.	Je prítomný významný priemerný konzum alkoholu v množstve 21–34 ŠD týždenne u mužov a 14–27 ŠD týždenne u žien počas 5 rokov. Nástup demencie musí byť počas 3-ročného obdobia významného užívania alkoholu.
Zmiešaná demencia	
Diagnóza sa má použiť, ak je zjavná viac ako jedna príčina demencie.	
Alkohol ako spolupodieľajúci sa faktor pri vzniku demencie	
Použiť vždy vtedy, ak osoba užíva alkohol, ale nie v miere alebo čase, ktoré sú potrebné na stanovenie diagnózy pravdepodobnej alebo možnej alkoholovej demencie. Táto kategória nevylučuje diagnózu pravdepodobnej Alzheimerovej choroby alebo vaskulárnej demencie.	

vytvorili kritériá so snahou o presnejšie zadefinovanie alkoholovej demencie (tab. 2).

Klinický obraz

Kľúčovými charakteristikami kognitívnych porúch pri alkoholovej demencii sú stabilizácia alebo zlepšovanie kognície pri dlhodobej abstinencii (približne po roku abstinencie sa zvyšuje i objem mozgovej hmoty), kognitívny profil s prítomnosťou exekutívnych (plánovanie, organizovanie, zmena kognitívnych stratégií), vizuálno-priestorových (test kresby hodín, kopírovanie), pamäťových deficitov (najmä vštepiť) a porúch pozornosti pri zachovaných rečových schopnostiach a prítomnosť neurologických príznakov typu ataxie. Pri neurodegeneratívnych

demenciách naproti uvedeným charakteristikám kognitívny deficit vyzerá inak, ale najmä systematicky progreduje.^{16,18}

Klinické formy

Jednotlivé klinické formy môžu vyústiť do alkoholovej demencie, môžu zdieľať spoločné anatomické oblasti, a preto predstavujú skôr kontinuum, ako len samostatné klinické jednotky. V nasledujúcej tabuľke je uvedený prehľad klinických foriem asociovaných s alkoholovým poškodením mozgu, s ich prevalenciou a dominujúcou poškodenou štruktúrou mozgu (tab. 3).

Tab. 3. *Klinické formy asociované s alkoholovým poškodením mozgu*^{6,19}

Klinická forma	Primárne postihnutá oblasť	Sekundárne postihnutá oblasť	Prevalencia pri syndróme závislosti od alkoholu
Primárna alkoholová demencia	frontálny kortex	cerebellum	3–24 %
Wernickeho encefalopatia	corpora mamillaria, periakveduktálna šed', periventrikulárna oblasť 3. komory		12–18 %
Korsakovov syndróm	corpora mamillaria, hippocampus, thalamus, orbitofrontálny kortex	cerebellum, pons	10–15 %
Hepatálna encefalopatia	globus pallidus, substantia nigra	kortikospinálny trakt, kortex	3–16 %
Alkoholová cerebelárna degenerácia	cerebellum		0,4–42 %
Centrálna pontínna myelinolýza	pons	bazálne gangliá, thalamus, cerebrálna junkcia sivej a bielej hmoty	< 0,5 %
Marchiafavova-Bignamiho choroba	corpus callosum	kortex	< 0,002 %

PRIMÁRNA ALKOHOLOVÁ DEMENCIA

Neurotoxický účinok alkoholu súvisí priamo s jeho farmakodynamikou a zmenami, ktoré nastávajú pri jeho chronickom užívaní. Etanol viacerými spôsobmi spúšťa v nervových bunkách kaskády, ktorých výsledkom je dysbalancia proapoptických a antiapoptických faktorov a poškodenie mozgu. Jedným je glutamátová excitotoxicita prostredníctvom aktívacie NMDA receptorov, influxom kalciových a sodíkových iónov do bunky, produkciou oxidu dusnatého, poškodením a kolapsom mitochondrií, ďalej glutamátovou oxidatívnou toxicitou pre tvorbu reaktívnych foriem kyslíka a dysbalanciu redoxnej homeostázy bunky.

Ďalším mechanizmom je pôsobenie etanolu na fosforyláciu transkripčných faktorov a tým aktiváciu alebo deaktiváciu signálnych dráh a transkripcie génov. Napr. zvyšuje aktivitu nukleárneho faktora kappa B, ktorý indukuje oxidatívny stres, prozápalovú aktivitu a apoptózu, takto vytvorený tumor nekrotizujúci faktor ďalej i sám spúšťa kaskády na tvorbu ďalších prozápalových látok. Ďalej znižuje aktivitu cyklického adenozinmonofosfát responzívneho elementu viažuceho proteín (CREB), regulujúceho gén pre mozgový rastový faktor (BDNF), ktorý je dôležitý pre podporu prežitia neurónov, chráni neuróny pred excitotoxicitou a apoptózou.

Ďalším mechanizmom je tvorba adduktov väzbou etanolu a acetaldehydu na proteíny cytosólu tvoriace cytoskelet buniek (tubulíny a spektríny), tým dochádza k prerušeniu cytoskeletálnej siete a poškodeniu tvaru buniek, ich stability a vezikulárneho transportu.

Excitotoxicita je najviac prominujúca počas odvykacieho stavu. Opakovaný odvykací stav (dve a viac detoxifikácií) je asociovaný s väčším kognitívnym poškodením prostredníctvom poškodenia neurónov, ako u jedincov, ktorí zažili len jeden alebo žiaden odvykací stav.^{7–9,14}

Z neuroanatomického hľadiska zmeny pri alkoholovej demencii zahŕňajú poškodenie kortikálnych i subkortikálnych štruktúr. Neurozobrazovacie vyšetrenia často odhalia kortikálnu a cerebelárnu atrofiu, úbytok bielej mozgovej hmoty a corpus callosum. V 4–6 % býva i atrofia hipokampu (znižovaním dendritického vetvenia, toxicitou etanolu na cholínergické projikujúce neuróny

a stimuláciou uvoľňovania kortikotropínu z hypofýzy vedúcou k zvýšenej hladine kortikosteroidov poškodzujúcich hipokampus) a zmenšenie objemu talamu. Bazálne gangliá a sérotonínergické nuclei raphe sa javia nepoškodené.^{4–6,16}

Kortikálne poškodenie je možné rozdeliť na dva typy. Prvý zahŕňa úbytok dendritického vetvenia a zmenšenie objemu tel nervových buniek, ktoré môžu byť zvrätne, čiastočne badateľné už po 1–3 mesiacoch abstinencie a signifikantne po viac ako 12-mesačnej sústavnej abstinencii. Druhý typ zahŕňa neuronálnu smrť a degeneráciu myelinizovaných axónov, ktoré sú ireverzibilné a sú pozorované najmä vo frontálnom laloku. Reverzibilita priamo súvisí s úspešnosťou abstinencie od alkoholu. V minulosti sa predpokladalo zlepšenie len psychickej výkonnosti pri dlhodobej abstinencii, hovorilo sa o tzv. hluchej, resp. kompenzovanej mozgovej atrofii, dnešné výskumy však dokazujú reverzibilitu i mozgovej atrofie.^{20,21}

ALKOHOLOVÁ DEMENCIA V DÔSLEDKU NUTRIČNÉHO DEFICITU

Wernickeho encefalopatia a Korsakovov syndróm

Wernickeho encefalopatia je akútna reakcia na závažný deficit vitamínu B₁ (tiamínu). Znížené hodnoty tiamínu sú prítomné u 20–80 % jedincov chronicky užívajúcich alkohol, a to z viacerých príčin, zvyčajne pre nedostatočné stravovanie, nedostatočný príjem esenciálnych vitamínov, deficit magnézia, ktorý je esenciálnym kofaktorom v mnohých tiamín-dependentných enzýmoch, zápal žalúdočnej sliznice vyvolaný alkoholom s horšou absorpciou vitamínov zo stravy, priame negatívne pôsobenie alkoholu na premenu tiamínu na jeho aktívnu formu (tiamindifosfát – TDP). Ľudia chronicky užívajúci alkohol vstrebávajú v porovnaní so zdravými len 30 % dávky tiamínu a pri súčasnej konzumácii alkoholu vstrebávanie zlyháva úplne.

Deficit tiamínu sa vyvíja niekoľko mesiacov, postihuje neurotransmitterové systémy, okrem iného acetylcholíno-vý, spôsobuje excesívne uvoľňovanie glutamátu a takisto ako etanol má potenciál spôsobiť excitotoxické neuronálne poškodenie. Ak sa tiamínovým deficitom indukované uvoľňovanie glutamátu kombinuje s etanolom indukovanou upreguláciou NMDA receptorov, potenciál excitotoxicity je ešte umocnený.^{18,22,23}

Wernickeho encefalopatia väčšinou vzniká náhle, ale niekedy môže trvať niekoľko dní, než sa rozvinie plný obraz. Klinicky sa prejavuje hypoaktívnym delíriom, zmätenosťou, dezorientovanosťou, očnými príznakmi (porucha okohybných svalov, nystagmus, paréza, diplopia, oftalmoplégia, spomalená reakcia zreníc na svetlo, anizokória), motorickými príznakmi (ataxia), periférnou polyneuropatiou a kognitívnou poruchou, ktorá môže dosiahnuť hĺbku demencie. Z prodromálnych príznakov sa môže vyskytnúť suchá koža, nauzea, zvracanie, zápcha, bolesti hlavy, pokojová tachykardia, znížené svalové reflexy a sila. Príznaky sa obvykle zlepšujú pri liečbe tiamínom. Priebeh môže byť aj akútne, sprevádzaný kómou, hypotenziou a hypotermiou, obvykle končiaci letálne.^{2,18,24}

Multidoménové kognitívne poškodenie sa môže vyústiť do selektívnejšej poruchy – Korsakovovho syndrómu (amnesticko-konfabulatórna porucha, Korsakovova psychóza) až u 80–85 % jedincov. Ten môže byť takisto vyústením delíria, či iných alkoholových psychóz, no môže sa objaviť i samostatne. Má chronický priebeh a často môže prejsť do alkoholovej demencie. Jeho typickými prejavmi sú poruchy pamäti, najmä krátkodobej (učenie sa novej látky), poruchy časovej chronológie udalostí, spájanie opakovaných udalostí v jednu, pamäťové výpadky zaplňané konfabuláciami. Amnestický deficit výrazne prevažuje nad poruchami ostatných kognitívnych funkcií. Môžu sa vyskytnúť zmeny osobnosti, charakterizované apatiou, stratou iniciatívy, tendenciou k zanedbávaniu zovňajšku.^{2,3,17,25}

Deficit vitamínu B₁₂ a kyseliny listovej

Vitamín B₁₂ je spolu s kyselinou listovou nevyhnutný na tvorbu DNA a je nenahraditeľný pri syntéze erytrocytov a myelínu. Deficit vitamínu B₁₂ vedie k vzniku makrocytovej anémie a k demyelinizácii centrálného a periférneho nervového systému. Klinicky sa môže prejavovať mnohými neurologickými poruchami a kognitívnou poruchou od mierneho stupňa až po demenciu, tieto poruchy sa však môžu vyskytovať i bez anémie, či makrocytózy.^{25,26}

Kyselina listová má spolu s vitamínom B₁₂ úlohu pri syntéze DNA a pri premene homocysteínu na metionín. Pri jej deficite môže dochádzať k hyperhomocysteinémii, ktorá je toxická pre endotel a je asociovaná so zvýšeným rizikom artériovej trombózy, srdcovocievnych ochorení, mozgových príhod, lakunárnych infarktov. Homocysteín taktiež pôsobí ako agonista glutamátových NMDA receptorov, zvýšenie tejto transmisie má excitotoxický potenciál.^{2,14}

Pellagra

Pellagra je choroba vyvolaná nedostatkom niacínu (kyseliny nikotínovej). Nazýva sa i chorobou „troch D“, je

charakterizovaná triádou príznakov – dermatitída, diareja, demencia. Prejavuje sa zmenami na koži, hlavne na miestach vystavených slnku – zápal, pigmentácie, v gastrointestinálnom trakte – stomatitída, gastritída, krvavé hnačky, a poruchami CNS – spavosť, poruchy videnia, strata pamäti, halucinácie. Niekedy môže byť prítomný hypertonus a myoklonus. Symptómy sa obvykle zlepšujú po liečbe kyselinou nikotínovou alebo jej amidom. Vyskytuje sa zriedka, u ľudí závislých od alkoholu môže pre nedostatok príjmu stravy prejsť do alkoholovej demencie. Často býva nerozpoznaná, pretože príznaky môžu byť podobné delíriu pri odvykacom stave.^{24,28}

FAJČENIE TABAKU A ALKOHOLOVÁ DEMENCIA

Až u 50–90 % jedincov je závislosť od alkoholu kombinovaná s fajčením tabaku, pričom toto fajčenie u závislých od alkoholu je spojené so signifikantne vyššou kvantitou a frekvenciou konzumu alkoholu u daného jedinca v porovnaní so závislými nefajčiarmi alebo bývalými fajčiarmi. Táto kombinovaná závislosť zvyšuje mortalitu z 34 % (pri alkoholovej závislosti samotnej) na 54 %. Chronické fajčenie tabaku je asociované s abnormalitami v morfológii mozgu, prietoku krvi a funkcii mozgu a kombinácia so závislosťou od alkoholu umocňuje škodlivé účinky na mozog. Mechanizmus, akým fajčenie poškodzuje mozgové tkanivo, môže byť priamy – množstvom potenciálne cytotoxických častíc v cigaretovom dyme (nikotín, oxid uhoľnatý, nitrozamíny, fenolové zlúčeniny, polycyklické aromatické uhľovodíky a iné), tvorbou voľných radikálov, zvýšenou hladinou oxidu uhoľnatého a tým zníženou schopnosťou erytrocytov prenášať kyslík, a nepriamy – chronickou obštrukčnou chorobou pľúc, hypoxiou, aterosklerózou, endotelovou dysfunkciou, hypoperfúziou mozgu a náchylnosťou k difúznej ischemii. V neposlednom rade chronické fajčenie tabaku môže mať vplyv na kognitívne funkcie prostredníctvom modulácie cholinergickej, monoaminergickej, glutamatergickej a GABAergickej aktivity.^{20,29}

POŠKODENIE PEČENE A ALKOHOLOVÁ DEMENCIA

Pri chronickom zlyhávaní pečene v dôsledku alkoholovej cirhózy, ale aj akútnej alkoholovej hepatitídy, či iného poškodenia pečene alkoholom, vzniká druhotná hepatálna encefalopatia. Pacienti s cirhózou pečene však aj bez znakov encefalopatie opakovane vykazujú horšie výsledky pri neuropsychologických testoch. V dôsledku portokaválnych anastomóz dochádza k zvýšeniu hladín toxických látok, ako napr. amoniaku, ktorý interferuje s normálnou aktivitou neurotransmitterov a poškodzuje motorické funkcie.^{14,24} Ďalšou látkou zodpovednou za obraz hepatálnej encefalopatie je mangán. Jeho znížená eliminácia poškodenou pečeňou, a tým znížená exkrécia žlčou vedie k prestupu cez portokaválne anastomózy do systémovej

circulácie, hypermanganémii a jeho akumulácii v globus pallidus a substantia nigra, menej v cerebrálnom kortexe, s následnými prejavmi ako psychiatrické, kognitívne a motorické abnormality.^{6,19,30,31}

ÚRAZY HLAVY A ALKOHOLOVÁ DEMENCIA

Intoxikácia alkoholom je významným rizikovým faktorom traumatického poškodenia mozgu (ang. traumatic brain injury – TBI). Prevalencia positivity alkoholu v krvi u pacientov po TBI predstavuje až 35–50 %. Jedinci intoxikovaní v čase TBI majú menšiu tendenciu k úprave kognitívnych funkcií a väčšie atrofické zmeny mozgu v porovnaní s triezvymi jedincami. Príčinou závažnejších zmien môžu byť hemodynamické zmeny, útlm dýchania, poškodenie hematoencefalickej bariéry v rámci intoxikácie, ďalej komplikácia odvykacím stavom pri náhlom odňatí alkoholu počas hospitalizácie.^{32,33}

Najmä u pacientov staršieho veku môže byť vyvolávajúcim faktorom demencie chronický subdurálny hematóm. V staršom veku vzniká už pri minimálnych zraneniach hlavy, dokonca aj bez zistiteľnej predchádzajúcej traumy, pre ruptúru krehkých, aterosklerózou postihnutých vén, ďalším rizikovým faktorom je i samotná atrofia mozgu. Vrchol výskytu chronického subdurálneho hematómu je v 6. a 7. dekáde života.^{18,26}

ALKOHOLOVÁ CEREBELÁRNA DEGENERÁCIA

Mechanizmom poškodenia cerebela môžu byť mnohé faktory, opisované už vyššie (priamy toxický účinok etanolu, nutričné faktory, oxidatívny stres a pod.), no najviac diskutovaná je úloha imunitného systému. Jedinci závislí od alkoholu majú často zvýšenú permeabilitu čreva asociovanú s léziami črevnej sliznice, vedúcu k zvýšenému vystaveniu imunitného systému antigénom patogénov. Organizmus reaguje tvorbou sérových protilátok (prevažne triedy IgA), ktoré v súvislosti s narušenou hematoencefalickou bariérou reagujú s nervovým tkanivom a vytvárajú lokalizované zápalové procesy v mozgu. Dominujúcou oblasťou poškodenia je anteriórna superiórna časť vermis cerebelli, menej často medulla oblongata, cerebrálny kortex a kmeň. Najčastejšie sa prejavuje ataxiou, problémami s chôdzou, nystagmom, dysfágiou, dysartriou.^{6,34,35}

CENTRÁLNA PONTÍNNA MYELINOLÝZA

Nazýva sa aj osmotický demyelinizačný syndróm. Je zapríčinená iónovou dysbalanciou, prevažne hyponatriémiou, u jedincov závislých od alkoholu. Môže vzniknúť i pri terapeutickej snahe náhle upraviť hyponatriémiu. Prejavuje sa neschopnosťou kontrolovať svaly tváre, ataxiou,

oftalmoplégiou, diplopiou, psychiatrickými príznakmi a zmenami vedomia. Na MR sa charakteristicky zobrazuje symetrická lézia ponsu, nazývaná aj „krídla netopiera“, osmotickou myelinolýzou môžu byť postihnuté i extrapon-tínne oblasti – bazálne gangliá, talamus, junkcia medzi sivou a bielou hmotou.^{6,19}

MARCHIAFAVOVA-BIGNAMIHO CHOROBA

Vyskytuje sa zriedkavo, no takmer výlučne u jedincov so závislosťou od alkoholu. Prejavuje sa manickými, depresívnymi alebo paranoidnými príznakmi, demenciou, zmätenosťou, astáziou, abáziou, mutizmom, zvýšeným napätím svalstva, epileptickými záchvatmi, parézou, ataxiou, príznakmi interhemisferického odpojenia (anomia, apraxia, agrafia), často progreduje do kómy a smrti do niekoľkých mesiacov. Patologicko-anatomickým obrazom je demyelinizácia a čiastočná alebo úplná nekróza corpus callosum, vytvárajúca cystické kavity, a iných častí bielej hmoty.^{2,24,36}

MANAŽMENT PACIENTA S ALKOHOLOVOU DEMENCIOU

Prvým krokom v diagnostike je starostlivá anamnéza odobratá nielen od samotného pacienta, aj od pacientových blízkych, s dôrazom na minulé i súčasné zdravotné ťažkosti. Realizuje sa detailné klinické vyšetrenie vrátane okulomotorických abnormalít (nystagmus, oftalmoplégia), cerebelárnych dysfunkcií (ataxia), prejavov nutričného deficitu apod. V bežnej klinickej praxi môžeme využiť hodnotiace škály zamerané na úroveň kognície (napr. Štandardizovaný Mini-Mental State Examination, Montreal Cognitive Assessment, Test kresby hodín, test verbálnej fluencie) a batériu neuropsychologických testov. Ďalej sa pátra po potenciálne reverzibilných príčinách základnými i rozšírenými laboratórnymi vyšetreniami a zobrazovacími vyšetreniami.

Vzhľadom na patogenézu ochorenia je terapia symptomatická. Abstinencia od alkoholu je prioritná aj vo fáze, kedy je už rozvinuté organické poškodenie mozgu. Nevyhnutná je realimentácia, rehydratácia a liečba prípadných iných somatických komplikácií.^{18,24,37}

Doposiaľ nie sú vypracované jednoznačné odporúčania, či pokyny na liečbu alkoholovej demencie. Z farmakoterapeutického hľadiska sa odporúča adekvátna úprava vnútorného prostredia, substitúcia vitamínov, najmä skupiny B. Pri podozrení na deficit tiamínu, ako najčastejšej hypovitaminózy, s rizikom rozvoja Wernickeho encefalopatie (napr. pri malnutriácii, zhoršenom somatickom stave), sa odporúča profylaktické parenterálne podávanie 250 mg tiamínu 1× denne 3–5 dní alebo do zlepšenia stavu. Preferuje sa intravenózne podanie pred intramuskulárnym, podávanie per os nie je vhodné pre nedostatočnosť vstrebávania tiamínu zo sliznice čreva. Ak je podozrenie alebo už je prítomná manifestná Wernickeho encefalopatia, odporúča sa jeho parenterálne podávanie v dávke > 500 mg 3×

denne, 3–5 dní, nasledované podávaním 250 mg 1× denne ďalších 3–5 dní. Dávky pod 250 mg denne neobnovia zásoby tiamínu ani nezlepšia klinické príznaky. Vzhľadom na to, že tiamín má krátky polčas (96 minút), je potrebné ho podávať niekoľkokrát denne pre optimálny prienik do mozgu. Tiamín sa podáva pred alebo súčasne s infúziou glukózy, pretože oxidácia glukózy je tiamín dependentný proces a podávanie samotnej glukózy môže vyvolať alebo zhoršiť Wernickeho encefalopatiu. Odporúča sa súčasne podávanie magnézia, ktoré je kofaktorom v mnohých reakciách s tiamínom a jeho znížená hladina môže byť zodpovedná za zlyhanie odpovede na parenterálnu substitúciu tiamínu.^{37–40}

Možné je využiť podpornú neuroprotektívnu liečbu, napr. nootropné látky alebo antioxidanty. Nootropné látky (napr. piracetam, vinpocetín, extrakt z ginkgo biloba EGb 761) ovplyvňujú aktivitu neurónov, zlepšujú mozgovú perfúziu, zlepšujú metabolizmus neurónov, fluiditu membrán, zvyšujú utilizáciu glukózy, kyslíka a odolnosť neurónov voči hypoxii, zlepšujú reologické vlastnosti krvi a, takisto ako antioxidanty, pôsobia ako vychytávači voľných radikálov. V podpornej liečbe môžeme využiť i doplnky stravy ako omega-3 masné kyseliny.^{18,24,41}

Vzhľadom k patofyziológii NMDA hyperaktivity je možné zlepšenie kognitívneho deficitu podávaním kognitív – nízko až stredne afinitného antagonistu otvorených iónových kanálov NMDA receptorov, memantínu, ktorý taktiež pomáha redukovať príznaky odvykacieho stavu a má proticravingový a protirelapsový účinok. Posilnenie

kognitívnych funkcií môže pravdepodobne sprostredkovať i ako antagonista $\alpha 7$ podjednotky nikotínového acetylcholinového receptora. Ďalšími kognitívami, ktoré majú opodstatnenie v liečbe alkoholovej demencie, sú inhibítory cholinesteráz (donepezil, rivastigmín, galantamín). Pri podávaní kognitív však ide o off-label liečbu, pretože sú indikované len na demenciu Alzheimerovho typu.^{18,42–45}

Z nefarmakologických postupov je nevyhnutný tréning pamäti, primerané psychické zaťažovanie, psychosociálna rehabilitácia, dôležitá je aj práca s rodinou chorého, je možné využiť komplementárne postupy, ako je pet-terapia, muzikoterapia, aromaterapia a mnohé ďalšie.^{18,24}

ZÁVER

Alkoholová demencia je aj v dôsledku širokej dostupnosti a nízkej cene alkoholu, početných komplikácií spojených s nadužívaním alkoholu, najčastejšou sekundárnou demenciou vyskytujúcou sa pred 65. rokom veku. Poznanie mechanizmov mozgového a kognitívneho poškodenia súvisiacich so závislosťou od alkoholu a poznanie reverzibility týchto zmien je veľmi dôležité pre klinickú prax i prognózu pacienta. Včasným rozpoznaním príznakov alkoholovej demencie a včasnou a správnu liečbou základného ochorenia je možné dosiahnuť takú úroveň kognitívnych funkcií, akú mal pacient pred ochorením, prípadne aspoň ju čiastočne zlepšiť. Táto reverzibilita môže mať zásadný význam v prognóze pacienta.

LITERATÚRA

- Oslin D, Atkinson RM, Smith DM, Hendrie H. Alcohol related dementia: proposed clinical criteria. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13 (4): 203–212.
- Brust JCM. Ethanol and cognition: Indirect effects, neurotoxicity and neuroprotection: A review. *Int J Environ Res Public Health* 2010; 7 (4): 1540–1557.
- Kolibáš E, Novotný V. Alkohol – drogy – závislosti. Bratislava: Vydavateľstvo UK 2007: 260.
- DSM-5. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington, D.C.: American Psychiatric Association 2013: 947.
- Harper C. The Neuropathology of Alcohol-Related Brain Damage. *Alcohol Alcohol* 2009; 44 (2): 136–140.
- Zahr NM, Pfefferbaum A. Alcohol's effects on the brain: Neuroimaging results in humans and animal models. *Alcohol Res* 2017; 38 (2): 183–206.
- Ward RJ, Lallemand F, de Witte P. Biochemical and neurotransmitter changes implicated in alcohol-induced brain damage in chronic or 'binge drinking' alcohol abuse. *Alcohol Alcohol* 2009; 44 (2): 128–135.
- Crews FT, Nixon K. Mechanisms of Neurodegeneration and Regeneration in Alcoholism. *Alcohol Alcohol* 2009; 44 (2): 115–127.
- Erdozain AM et al. Alcohol-related brain damage in humans. *PloS One* 2014; 9 (4): 1–12.
- Brüne M. Evolučná psychiatria: Pôvod psychopatológie. Trenčín: Vydavateľstvo F 2012: 424.
- Bazire S. Psychotropic drug directory. Warwickshire: Lloyd-Reinhold Communications 2012: 552.
- Xu G, Liu X, Yin Q et al. Alcohol consumption and transition of mild cognitive impairment to dementia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 63 (1): 43–49.
- Zakhari S. Overview: How is alcohol metabolized by the body? *Alcohol Res Health* 2006; 29 (4): 245–254.
- Gupta S, Warner J. Alcohol-related dementia: a 21st-century silent epidemic? *Br J Psychiatry* 2008; 193 (5): 351–353.
- Králová M, Cséfalvay Z, Marková J. Kognitívno-komunikačné poruchy pri demencii. Bratislava: Vydavateľstvo UK 2016: 126.
- Ridley NJ, Draper B, Withall A. Alcohol-related dementia: an update of the evidence. *Alzheimers Res Ther* 2013; 5 (1): 3.
- MKCH-10. Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize. Duševní poruchy a poruchy chování: Popisy klinických příznaků a diagnostická vodítka. Praha: Psychiatrické centrum Praha 1992: 282.
- Králová M. Demencie. Bratislava: Univerzita Komenského Bratislava, Lekárska fakulta 2017: 88.
- Zuccoli G, Siddiqui N, Cravo I et al. Neuroimaging findings in alcohol-related encephalopathies. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 195 (6): 1378–1384.
- Durazzo TC, Meyerhoff DJ. Neurobiological and neurocognitive effects of chronic cigarette smoking and alcoholism. *Front Biosci J Virtual Libr* 2007; 12: 4079–4100.
- André I. Hypodynamický syndróm u abstinujúcich alkoholikov. *Čes a slov Psychiat* 2006; 102 (3): 149–152.
- Thomson AD, Marshall EJ. The natural history and pathophysiology of Wernicke's encephalopathy and Korsakoff's psychosis. *Alcohol Alcohol* 2006; 41 (2): 151–158.
- Kopelman MD. Amnesic syndromes. In: Gelder MG, Andreasen NC, López-Ibor JJ Jr., Geddes JR. *New Oxford Textbook of Psychiatry*. Oxford: Oxford University Press 2009: 403–411.
- Martinove M, Martinove O, Koprđová E, Stebilová Š, Dusková S. Alkoholické demencie. *Alkohol Drog Záv* 2001; 36 (1): 11–17.

25. André I, Izáková L, Kešický D et al. Princípy súdnej psychiatrie. Bratislava: Zuzana Čičelová 2014: 251.
26. Ressler P. Diferenciální diagnostika demenci. Neurol praxi 2000; 1 (1): 17–22.
27. Kadlec O. Vitamín B₁₂. Lexikón medicíny [online]. Bratislava: Asklepios 2017 [cit. 2018-03-30]. Dostupné na: <[http://www.datasolution.sk/pdfenc/v6.pdf#search=Vitamín B12](http://www.datasolution.sk/pdfenc/v6.pdf#search=Vitamín%20B12)>.
28. Oldham MA, Ivkovic A. Pellagrous encephalopathy presenting as alcohol withdrawal delirium: A case series and literature review. Addict Sci Clin Pract 2012; 7 (1): 12.
29. Turček M. Závislosť od tabaku. In Izáková L et al. Závislosti. Bratislava: Lundbeck 2016: 93–101.
30. Ghosh A. Endocrine, metabolic, nutritional, and toxic disorders leading to dementia. Ann Indian Acad Neurol 2010; 13 (6): 63.
31. Rose C et al. Manganese deposition in basal ganglia structures results from both portal-systemic shunting and liver dysfunction. Gastroenterology 1999; 117: 640–644.
32. Lange RT et al. A prospective study of the influence of acute alcohol intoxication versus chronic alcohol consumption on outcome following traumatic brain injury. Arch Clin Neuropsychol 2014; 29 (5): 478–495.
33. Corrigan J. Substance abuse as a mediating factor in outcome from traumatic brain injury. Arch Phys Med Rehabil 1995; 76 (4): 302–309.
34. Shanmugarajah PD et al. Alcohol-related cerebellar degeneration: not all down to toxicity? Cerebellum Ataxias 2016; 3: 17.
35. NORD. Cerebellar Degeneration, Subacute. National Organization for Rare Disorders [online]. Danbury 2007 [cit. 2018-03-31] Dostupné na: <<https://rarediseases.org/rare-diseases/cerebellar-degeneration-subacute/>>.
36. Kim JW et al. Alcohol and cognition in the elderly: A review. Psychiatry Investig 2012; 9 (1): 8–16.
37. WHO. mhGAP Intervention guide for mental, neurological and substance use disorders in non-specialized health settings. Geneva: World Health Organization 2010: 83.
38. Galvin R, Bräthen G, Ivashynka A et al. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. Eur J Neurol 2010; 17 (12): 1408–1418.
39. Lingford-Hughes AR, Welch S, Peters L, Nutt DJ. BAP updated guidelines: evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP. J Psychopharmacol 2012; 26 (7): 899–952.
40. Vodička M. Wernickeova encefalopatie. Psychiatr Prax 2016; 17 (1): 14–18.
41. Forgáčová L. Účinok doplnkov stravy na kognitívne funkcie: poznatky z epidemiologických a klinických štúdií. Prakt lekárň 2011; 1 (3): 117–121.
42. Cheon Y, Park J, Joe KH, Kim DJ. The effect of 12-week open-label memantine treatment on cognitive function improvement in patients with alcohol-related dementia. Int J Neuropsychopharmacol 2008; 11 (7): 971–983.
43. Gass JT, Foster Olive M. Glutamatergic substrates of drug addiction and alcoholism. Biochem Pharmacol 2008; 75 (1): 218–265.
44. Piasecki J., Koros E, Dyr W et al. Ethanol-reinforced behaviour in the rat: effects of uncompetitive NMDA receptor antagonist, memantine. Eur J Pharmacol 1998; 354 (2–3), 135–143.
45. Djokic G, Zivkovic N. Rivastigmine in treatment of alcohol – induced persisting dementia. Eur Psychiatry 2009; 24: S416.

OZNÁMENÍ

Vážené kolegyně a vážení kolegové,

s potěšením Vám oznamujeme, že ve dnech 12.–15. června 2019 se bude v Luhačovicích konat **XVIII. celostátní konference biologické psychiatrie s mezinárodní účastí**. Veškeré potřebné informace jsou na webových stránkách kongresu <http://www.kongres-luhacovice.cz/>

Do 31. 3. 2019 je možno se hlásit k aktivní účasti (symposium, přednáška nezařazená do symposia, poster, workshop) na adresu hosak@lfhk.cuni.cz

Budeme se těšit na Vaši účast na kongresu

Výbor Společnosti pro biologickou psychiatrii
Výbor Sekce biologické psychiatrie PS ČLS JEP