

ΑΛΚΟΟΛ ΚΑΙ ΔΟΜΙΚΕΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ ΣΤΗΝ ΕΝΗΛΙΚΟ ΖΩΗ: ΜΙΑ ΒΡΑΧΕΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ ΑΠΟ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Κυζιρίδης Χ. Θ., Διακογιάννης Α. Ι.

Γ΄ Ψυχιατρική Κλινική ΑΠΘ

Περίληψη

Η κατάχρηση και η εξάρτηση από το αλκοόλ οδηγούν σε πλήθος σωματικών και ψυχικών διαταραχών. Η νευροτοξική του δράση στον εγκέφαλο είναι επαρκώς τεκμηριωμένη και γνωστή εδώ και πολλά χρόνια. Αυτό κατέστη εφικτό με τη χρήση τόσο απεικονιστικών μεθόδων, ιδιαίτερα της μαγνητικής τομογραφίας, όσο και παθολογοανατομικών μελετών. Αυτή η νευροτοξική δράση επηρεάζει πρακτικά όλο τον εγκέφαλο, τόσο τη φαιά όσο και τη λευκή ουσία, οδηγώντας ακόμη και σε ατροφία αλληλά προκαλεί και βλάβες σε επιμέρους δομές, όπως στον ιππόκαμπο, στην παρεγκεφαλίδα, στο μεσολόβιο και στον προμετωπιαίο φλοιό.

Περιγράφουμε συνοπτικά αυτές τις βλάβες με βάση τόσο απεικονιστικές όσο και παθολογοανατομικές μελέτες και αναφερόμαστε συνοπτικά στους μηχανισμούς με τους οποίους προκαλούνται από το αλκοόλ στον εγκέφαλο. Η κατανόηση αυτών των μηχανισμών και η γνώση των βλαβών βοηθούν στην καλύτερη διαχείριση των νευρογνωσιακών και ψυχικών διαταραχών των αλκοολικών ασθενών, στη θεραπευτική τους αντιμετώπιση, στην προσπάθεια αποκατάστασης και στην πρόγνυσή τους.

Λέξεις ευρετηρίου: Αλκοόλ, απεικονιστικές μελέτες, εγκέφαλος, παθολογοανατομικές βλάβες

ALCOHOL AND STRUCTURAL BRAIN LESIONS IN ADULT LIFE: A BRIEF REVIEW OF FINDINGS FROM IMAGING AND PATHOLOGICAL STUDIES

Kyziridis Chr. T., Diakogiannis A. I.

3rd Psychiatric Clinic, Aristotle University of Thessaloniki

Abstract

Alcohol abuse and alcohol dependence cause many physical and mental disorders. Its neurotoxic effect on brain has a strong evidence base and is well known since many years. This was achieved using both neuroimaging methods, especially magnetic resonance imaging, as well as pathological studies. This neurotoxic action affects practically the whole brain, both gray and white matter, and can eventually cause even brain atrophy. Alcohol also affects anatomical structures such as hippocampus, cerebellum, corpus callosum and prefrontal cortex.

We briefly describe these lesions based both on neuroimaging and pathological studies. We also mention in brief the pathophysiologic mechanisms through which alcohol affects the brain. Understanding of these mechanisms and knowledge of the brain lesions caused by alcohol help us better manage the neurocognitive and mental disorders of alcoholic patients, their therapeutic treatment, and, finally, their rehabilitation and prognosis.

Key words: Alcohol, brain, imaging studies, pathological lesions

Εισαγωγή

Από τις αιτίες θανάτου, που μπορούν να προληφθούν, η κατάχρηση αλκοόλη κατέχει την τρίτη θέση στις Ηνωμένες Πολιτείες. Οδηγεί σε σημαντική επιδείνωση της νοσηρότητας ατόμων με χρόνια σωματικά νοσήματα, σε θανάτους από τροχαία ατυχήματα, σε σοβαρούς τραυματισμούς, απώλεια εισοδημάτων και αυξημένη χρήση υπηρεσιών υγείας, σοβαρά κοινωνικά προβλήματα και διατάραξη της λειτουργίας πολλών οικογενειών (1).

Οι επιδράσεις του αλκοόλη στον εγκέφαλο ποικίλουν και εξαρτώνται από παράγοντες όπως είναι η ηλικία έναρξης χρήσης του και η ποσότητα που λαμβάνεται, η διάρκεια χρήσης, η ηλικία του ατόμου, το φύλο, γενετικοί παράγοντες και οικογενειακό ιστορικό. Η γενικότερη σωματική και ψυχική υγεία διαδραματίζουν επίσης σημαντικό ρόλο (2).

Η υπερβολική και παρατεταμένη χρήση αλκοόλη μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμες δομικές και λειτουργικές βλάβες του εγκεφάλου (3), με το ποσοστό δομικών βλαβών να ανέρχεται ως και το 78% των ασθενών από νεκροτομικές μελέτες (4, 5), σημαντική ατροφία, βλάβη στις ίνες της λευκής ουσίας, ελαττωμένη βιωσιμότητα των κυττάρων της φαιάς ουσίας με συνέπειες γνωστικά και κινητικά προβλήματα. Αυτά τα ελλείμματα, κατά κανόνα, επιμένουν ακόμη και μετά από χρόνια αποχή (6-8).

Νευροαπεικονιστικές και παθολογοανατομικές μελέτες δείχνουν σημαντική απώλεια λευκής ουσίας, ιδιαίτερα στο μεσολόβιο, στην παρεγκεφαλίδα και στον προμετωπιαίο φλοιό, στον τελευταίο μάλιστα οι παρατηρούμενες βλάβες είναι γενικά έντονες και χαρακτηρίζονται από ελάττωση όγκου και πυκνότητας νευρώνων (3, 9, 10). Η λευκή ουσία αποτελεί σημαντικό στόχο της τοξικότητας του αλκοόλη στο κεντρικό νευρικό σύστημα (11-15). Η χρόνια κατάχρηση αλκοόλη μπορεί να οδηγήσει σε διά βίου ελλείμματα της εγκεφαλικής λειτουργίας και γνωστικά ελλείμματα που μπορούν να φτάσουν ως και την άνοια. Σε αντίθεση με τις άλλου τύπου άνοιες, αυτή από αλκοόλη παρατηρείται κατά κανόνα σε μεσήλικους (16).

Μηχανισμοί τοξικής δράσης του αλκοόλη στον εγκέφαλο

Ένας από τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που έχει προταθεί για να ερμηνεύσει αυτές τις βλάβες είναι ότι η χρόνια κατανάλωση αλκοόλη οδηγεί σε απώλεια νευρώνων μέσω οξειδωτικού στρες, γλυουταμινεργικής τοξικότητας και διαταραχής της νευρογένεσης (17). Αυτός ο μηχανισμός της νευροτοξικότητας έχει καταδειχθεί και σε ζωικά μοντέλα με δοσοεξαρτώμενες βλάβες από αλκοόλη σε ανατομικές δομές, όπως στον ιππόκαμπο, στον υποθάλαμο και στην παρεγκεφαλίδα (18, 19).

Ένας άλλος μηχανισμός που μπορεί να ευθύνεται είναι η επαγόμενη από αλκοόλη ένδεια θειαμίνης (βι-

ταμίνης B₁), που παρατηρείται συχνά σε αλκοολικούς ασθενείς για δύο λόγους: αφενός εξαιτίας της κακής διατροφής και αφετέρου λόγω της διαταραχής του μεταβολισμού της θειαμίνης που προκαλεί το αλκοόλη (20), το οποίο καταστέλλει την απορρόφησή της από τον γαστρεντερικό σωλήνα, επηρεάζει την αποθήκευσή της και μπορεί να ελαττώσει τη φωσφορυλίωσή της που είναι απαραίτητη για την κυτταρική λειτουργία (21-23). Η έλλειψη θειαμίνης οδηγεί σε αυξημένες μεταβολικές απαιτήσεις και αδυναμία ρύθμισης της οσμωτικής ισορροπίας με αποτέλεσμα διατάραξη του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, κυτταροτοξικό οίδημα και μόνιμη νευρωνική απώλεια στις εγκεφαλικές περιοχές με τις υψηλότερες μεταβολικές απαιτήσεις (24).

Μελέτες σε πειραματόζωα καταδεικνύουν ότι η άμεση νευροτοξικότητα από αλκοόλη και η έλλειψη θειαμίνης προκαλούν εγκεφαλικές βλάβες που περιλαμβάνουν την απώλεια κυττάρων στη βασική μοίρα του πρόσθιου εγκεφάλου και ελάττωση της φαιάς και λευκής ουσίας στον μετωπιαίο λοβό, καθώς και βλάβες του ιπποκάμπου, με τις επιδράσεις να είναι πιθανώς συνεργικές (25, 26) και ότι η βαριά έκθεση στο αλκοόλη οδηγεί σε νευροεκφύλιση και γνωστική δυσλειτουργία (27, 28).

Αυξανόμενες ενδείξεις σήμερα τείνουν προς την κατεύθυνση της υπόθεσης ότι η διαμεσοθαβούμενη από αλκοόλη εγκεφαλική βλάβη μπορεί, εν μέρει, να αποτελεί συνέπεια της ηπατικής βλάβης μέσω ενός άξονα ήπατος-εγκεφάλου (29). Η αλκοολική ηπατική βλάβη περιορίζει την ικανότητα του ήπατος για αποτοξίνωση της αιθανόλης, κατά συνέπεια τόσο ο εγκέφαλος όσο και άλλα όργανα καθίστανται ευάλωτα στις τοξικές της επιδράσεις (29, 30).

Παρουσιάζουμε τις ανατομικές βλάβες που προκύπτουν στον εγκέφαλο συνεπεία της τοξικής δράσης του αλκοόλη, τόσο από απεικονιστικές όσο και από παθολογοανατομικές μελέτες. Στις πρώτες εστιάζουμε, σχεδόν αποκλειστικά, σε μελέτες απεικόνισης με τη χρήση αξονικής και μαγνητικής τομογραφίας. Δεν προχωρούμε στη συσχέτιση αυτών των ευρημάτων με την κλινική εικόνα που μπορεί να προκύψει ούτε αναφερόμαστε στις βιοχημικές και παθοφυσιολογικές τοξικές επιδράσεις του αλκοόλη. Παρουσιάζουμε τόσο γενικότερα ευρήματα όσο και ειδικότερα που παρατηρούνται σε νοσολογικές οντότητες συνδεόμενες με το αλκοόλη (π.χ. σύνδρομο Wernicke-Korsakoff).

Απεικονιστικές μελέτες

Αξονική και μαγνητική τομογραφία

Γενικότητες

Οι πρώτες μελέτες με τη χρήση αξονικής τομογραφίας είχαν δείξει ατροφία του εγκεφάλου η οποία, κατά κανόνα, συσχετιζόταν με τον ρυθμό και την ποσότητα λήψης αλκοόλη κατά τη διάρκεια της ζωής (31-33). Αν και, στις παλαιότερες μελέτες κατά τις δεκαετίες του 70

και του 80, υπήρχε η πίστη ότι αυτή η ατροφία ήταν αναστρέψιμη με την αποχή από το αλκοόλ, σήμερα δεν φαίνεται να ισχύει κάτι τέτοιο (34, 35).

Οι παλαιότερες μελέτες με αξονική τομογραφία είχαν καταδείξει διεύρυνση κοιλιών, ιδίως της τρίτης κοιλίας (36-38), χωρίς να μπορούν να ανιχνεύσουν οίδημα ή εστιακές βλάβες (39), κάτι που, αργότερα, με την εισαγωγή της μαγνητικής τομογραφίας στην κλινική πράξη, έγινε εφικτό (40). Μετωπιαία ατροφία συμμετρικά είναι σύνηθες εύρημα σε χρόνιους αλκοολικούς ασθενείς με τη συχνότητα να αυξάνεται γραμμικά σχεδόν με την ηλικία για όσους καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες αλκοόλ (35, 41). Ελάττωση του όγκου της λευκής ουσίας παρουσιάζεται και στους κροταφικούς λοβούς, ιδιαίτερα σε αλκοολικούς με ιστορικό σπασμών, και στον σκώληκα της παρεγκεφαλίδας (42, 43).

Επιπλέον, όξι σπάνια, απεικονίζονται εστίες αυξημένου σήματος κατά την εξέταση αλκοολικών ασθενών με μαγνητική τομογραφία, οι οποίες είναι ενδεικτικές διεργασιών, όπως οιδήματος, απομυελίνωσης ή γλιόωσης (44). Το πιο χαρακτηριστικό ίσως απεικονιστικό εύρημα με τη μαγνητική τομογραφία είναι αμφοτερόπλευρες εστίες αυξημένου σήματος σε μαστία, πρόσθιους και μέσους θαλαμικούς πυρήνες, περικοιλιακή φαιά ουσία, και, κάποιες φορές, στην παρεγκεφαλίδα (42, 45-47), ευρήματα τα οποία βρίσκονται γενικά σε συμφωνία με αντίστοιχα από νεκροτομικές μελέτες (48-51). Σε χρόνιες καταστάσεις μπορεί να παρατηρηθεί ατροφία, ιδιαίτερα σε δομές όπως τα μαστία (52). Κοινή συνισταμένη είναι η ελάττωση του όγκου του εγκεφάλου και του αριθμού των εγκεφαλικών κυττάρων (53).

Απεικονιστικές μελέτες σε πειρατόζωα επιβεβαιώνουν τις, παρατηρούμενες σε ανθρώπους, εγκεφαλικές βλάβες από έλλειψη θειαμίνης (23, 54-56).

Σύνδρομο Wernicke-Korsakoff

Στην εγκεφαλοπάθεια Wernicke η απεικόνιση του εγκεφάλου με μαγνητική τομογραφία δείχνει κυτταροτοξικό και αγγειογενές οίδημα, προσβολή του μέσου τμήματος του θαλάμου, της 3^{ης} κοιλίας και του υδραγωγού, των μαστίων και της περικοιλιακής φαιάς ουσίας συμμετρικά (57, 58).

Νευροαπεικονιστικά, στο σύνδρομο Korsakoff διαπιστώνονται αμφοτερόπλευρες μακροαιμορραγίες στον πρόσθιο θάλαμο και στην ψαλίδα ενώ, σε χρόνιες περιπτώσεις, διεύρυνση της τρίτης κοιλίας και ατροφία σε θάλαμο, ιππόκαμπο και παραϊπποκάμπειες περιοχές (16, 59).

Σύνδρομο Marchiafava-Bignami

Στην αξονική τομογραφία ασθενών με αυτό το σύνδρομο απεικονίζονται διάχυτες υπόπυκνες εστίες περικοιλιακά και υπόπυκνες εστίες στο γόνυ και στο σπληνίο του μεσολοβίου (60). Στη μαγνητική τομογρα-

φία, απεικονίζονται βλάβες στο σώμα του μεσολοβίου, στο γόνυ, στο σπληνίο και στη λευκή ουσία γύρω από αυτό (61, 62). Ο όγκος του μεσολοβίου είναι σημαντικά ελαττωμένος σε αυτούς τους ασθενείς, ιδιαίτερα σε όσους συνυπάρχουν διαιτητικά ελλείμματα (63-65), ενώ υπάρχει και διαταραχή της αρχιτεκτονικής δομής του οργάνου (66, 67).

Οι βλάβες στην υποφλοιώδη λευκή ουσία χαρακτηρίζονται, στην απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία, από αμφοτερόπλευρες, συμμετρικές υπόπυκνες περιοχές, ενώ, με την ίδια εξέταση, απεικονίζονται υψηλής έντασης σήματα στο μεσολόβιο (68).

Κεντρική γεφυρική μυελινοδύση και ηπατική εγκεφαλοπάθεια

Στην αξονική τομογραφία ασθενών με το πρώτο σύνδρομο απεικονίζονται υπόπυκνες βλάβες στη γέφυρα ή σε άλλες προσβεβλημένες περιοχές (69).

Στην απεικονιστική μελέτη με μαγνητική τομογραφία ασθενών με χρόνια ηπατική εγκεφαλοπάθεια οι βλάβες μοιάζουν με αυτές που παρατηρούνται στη νόσο μικρών αγγείων και, επιπλέον, μπορεί να παρατηρήσει κάποιος υψηλής έντασης σήματα στα βασικά γάγγλια (συχνότερα στην ωχρά σφαίρα), στον μεσεγκεφαλο, στην αδενούπόφυση, στον υποθαλαμικό πυρήνα, ενώ σε οξείες περιπτώσεις φαίνεται επηρεασμένος ο φλοιός (70-73).

Γενικότερα πάντως, ευρήματα όπως η απώλεια λευκής και φαιάς ουσίας, θεωρούνται μη ειδικά ή μη διαγνωστικά καθώς, μάλλον, αντικατοπτρίζουν τη νευροεκφύλιση της μη αντιρροπούμενης κίρρωσης παρά τις επιδράσεις της οξείας εγκεφαλοπάθειας (74).

Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων

Μετά από λήψη αλκοόλ σε *κοινωνικούς χρήστες* έχει παρατηρηθεί ελάττωση της αιματικής ροής στην παρεγκεφαλίδα (75) και γενικότερη ελάττωση της μεταβολικής δραστηριότητας του εγκεφάλου, ανεξαρτήτως του ιστορικού χρήσης αλκοόλ (76). Ο μεταβολισμός της γλυκόζης είναι ελαττωμένος σε όλο τον εγκέφαλο των αλκοολικών ασθενών, ιδιαίτερα σε μετωπιαίους λοβούς και παρεγκεφαλίδα (77).

Diffusion Tensor Imaging

Έχουν βρεθεί τοπικές βλάβες στη μικροαρχιτεκτονική της λευκής ουσίας (78, 79).

Παθολογοανατομικές μελέτες

Γενικότητες

Τα πιο συχνά ευρήματα που αναφέρονται από νεκροτομικές μελέτες σε εγκεφάλους αλκοολικών ασθενών περιλαμβάνουν διεύρυνση αυλάκων, διάταση κοιλιών, ατροφία, περισσότερο ίσως λευκής ουσίας, βλάβες στον ιππόκαμπο και στην παρεγκεφαλίδα (5, 80-82). Υπάρ-

χει απώλεια νευρώνων από συγκεκριμένες περιοχές στον φλοιό, στον υποθάλαμο, στην παρεγκεφαλίδα, στον ιππόκαμπο, όπου η ελάττωση του όγκου μπορεί να είναι έμμεση από απώλεια λευκής ουσίας, και στο μεσολόβιο (49, 83, 84). Ιδιαίτερα ευάλωτος φαίνεται να είναι ο μετωπιαίος λοβός, ο οποίος παρουσιάζει ελάττωση της πυκνότητας των νευρώνων (10, 85-88).

Οξεία δηλητηρίαση

Μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγία στην κοιλιακή μοίρα του διεγκεφάλου, στον μεσεγκέφαλο και στα βασικά γάγγλια, αηλιά, επιπλέον, και σε σοβαρό οίδημα της λευκής ουσίας στην καλύπτρα της γέφυρας και του μυελού και στα εγκεφαλικά ημισφαίρια. Η αγγειοπάθεια με τη συνοδό δευτερογενή ισχαιμική βλάβη είναι ίσως το πιο σημαντικό εύρημα και, σε αντίθεση με τα κύτταρα της γλοίας που βλάπτονται κυρίως στην περιοχή του στελέχους, βλάβες στους νευρώνες εντοπίζονται κυρίως στον εγκεφαλικό φλοιό, στον θάλαμο και στην παρεγκεφαλίδα (89, 90).

Σύνδρομο Wernicke-Korsakoff

Στην οξεία φάση της εγκεφαλοπάθειας Wernicke διαπιστώνονται συμμετρικές αιμορραγικές βλάβες στα μαστία, στον θάλαμο, στον υποθάλαμο, στο στέλεχος και στην παρεγκεφαλίδα. Πρόκειται για πρόσφατες πετεχειώδεις αιμορραγίες που εντοπίζονται στα μαστία, στις περικοιλιακές ζώνες περίξ της 3^{ης} και 4^{ης} κοιλίας και του υδραγωγού (91, 92). Σε χρόνιες καταστάσεις παρατηρούνται διάταση της 3^{ης} και των πηλαγίων κοιλιών και βλάβες στον μετωπιαίο φλοιό, στα μαστία, στον ιππόκαμπο, στον θάλαμο, στην παρεγκεφαλίδα και στη γέφυρα (93).

Σύνδρομο Marchiafava-Bignami

Παθολογοανατομικά, διαπιστώνονται κυστική νέκρωση, απομυελίνωση και οίδημα του μεσολοβίου με διαφορετικούς βαθμούς βλάβης του ωοειδούς κέντρου και του πρόσθιου συνδέσμου (94, 95). Ο όγκος του μεσολοβίου είναι σημαντικά ελαττωμένος και αυτό ισχύει περισσότερο πιθανώς για τους ασθενείς με συνυπάρχοντα διαιτητικά ελλείμματα (48, 65, 96). Η εκφύλιση του μεσολοβίου μπορεί να φτάσει ως και τη νέκρωση. Η απομυελίνωση του μεσολοβίου συνοδεύεται από διήθηση από μακροφάγα κύτταρα, η οποία οδηγεί τελικά σε λίπτευση, ενώ η νέκρωση οδηγεί σε κυστικές κοιλότητες, κυρίως στο γόνυ και στο σπληνίο (60-62, 97).

Ηπατική εγκεφαλοπάθεια

Στην ηπατική εγκεφαλοπάθεια, οι εγκεφαλικές βλάβες είναι κατά κανόνα παθοφυσιολογικό επακόλουθο των αυξημένων επιπέδων μαγανίου και αμμωνίας, που μπορούν να εισέλθουν στον εγκέφαλο επάγοντας

διαταραχές στη λειτουργία νευρώνων και αστροκυττάρων, αντιδραστική γλοίωση και νευρωνική απώλεια σε βασικά γάγγλια και άλλες δομές του μεσεγκεφάλου (98-101).

Το κυριότερο παθολογοανατομικό εύρημα στην οξεία ηπατική εγκεφαλοπάθεια είναι το μη φλεγμονώδες διάχυτο εγκεφαλικό οίδημα συνεπεία της υπεραμμωναιμίας. Υπάρχει σημαντική αναλογία αστροκυττάρων Alzheimer τύπου II στη φαιά ουσία, ιδιαίτερα στον φλοιό και στους εν τω βάθει εγκεφαλικούς πυρήνες (102-104).

Στη χρόνια ηπατική εγκεφαλοπάθεια παρατηρείται σπογγιώδης εκφύλιση των εν τω βάθει στρωμάτων του φλοιού (105).

Εγκεφαλοπάθεια από περλήγγρα

Παρατηρούνται συχνότερα κεντρική χρωματόλυση των νευρώνων στο εγκεφαλικό στέλεχος, ιδιαίτερα στη βάση της γέφυρας, στους οδοντωτούς πυρήνες της παρεγκεφαλίδας, στους πυρήνες της III, VI, VII και VIII εγκεφαλικής συζυγίας, στους δικτυωτούς πυρήνες και στα κύτταρα των οπίσθιων κεράτων του νωτιαίου μυελού (106).

Κεντρική γεφυρική μυελινόλυση

Χαρακτηρίζεται από ασύμμετρα περιγεγραμμένη περιοχή στη βάση της γέφυρας, με εκφύλιση της μυελίνης και ενδομυελινικό οίδημα, σχετική διατήρηση των πυρήνων της γέφυρας και διήθηση μικρογλοιακών κυττάρων (107-109). Αυτή η απομυελινωτική διεργασία χαρακτηρίζεται από δημιουργία κοιλοτήτων και ενδομυελινικό διαχωρισμό (110, 111).

Αλκοολική άνοια

Παρατηρείται ατροφία του εγκεφάλου, ιδιαίτερα στον μετωπιαίο λοβό, στον ιππόκαμπο και στην παρεγκεφαλίδα, διεύρυνση των αυλάκων και διάταση των κοιλιών. Γενικότερα, τα παθολογοανατομικά ευρήματα δείχνουν διάφορες βλάβες που, συνηθέστερα, εντοπίζονται σε δομές της κοιλιακής μοίρας του μέσου εγκεφάλου και σε περικοιλιακές δομές (16, 112).

Εκφύλιση λευκής ουσίας

Η ατροφία όλου του εγκεφάλου είναι επαρκώς τεκμηριωμένο εύρημα σε χρόνιες καταστάσεις (11). Αρχικά είχε αποδοθεί σε ελάττωση της λευκής ουσία κυρίως, τόσο σε ανθρώπους όσο και σε πειραματικά μοντέλα, αηλιά, αργότερα, με τη χρήση νεότερων απεικονιστικών μεθόδων, δεν επιβεβαιώθηκε απόλυτα κάτι τέτοιο καθώς φάνηκε να υπάρχει και φλοιική ατροφία (11, 113-116).

Βλάβες φαιάς ουσίας

Πρόκειται για βλάβες στο μεταιχμιακό σύστημα με

ατροφία των σχετικών δομών (θάλαμος, ιππόκαμπος, παραιπιποκάμπειος έλιθα, αμυγαλή) με εκφύλιση των ιών λευκής ουσίας, απώλεια συναπτικών συνδέσεων και σχετική διατήρηση των κυτταρικών σωμάτων των νευρώνων (83, 117).

Παρεγκεφαλίδα

Προσβάλλονται κυρίως τα κύτταρα Purkinje, τα κοκκώδη κύτταρα και οι ίνες της λευκής ουσίας, το πρόσθιο μέσο τμήμα του σκώληκα με σημαντική ατροφία, καθώς και η μοριώδης στοιβάδα, που παρουσιάζει ήλιπτυνση (118, 119), ο δε όγκος της λευκής ουσίας της παρεγκεφαλίδα είναι ήλιαττωμένος (84, 120).

Επίλογοσ-σுζήτηση

Ο αλκοολισμός είναι μία χρόνια ψυχική διαταραχή με σημαντικό σωματικό, ψυχικό και κοινωνικό κόστος. Οι τοξικές επιδράσεις του αλκοόλ σε όλα τα όργανα και συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού, μεταξύ αυτών και η νευροτοξική του δράση σε κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα, είναι επαρκώς τεκμηριωμένες και η κατάχρησή του για μεγάλες περιόδους προκαλεί γνωστικές διαταραχές.

Στον εγκέφαλο, ο αλκοολισμός προκαλεί σημαντικές βλάβες τόσο σε όλο το όργανο, με ατροφία που μπορεί να οδηγήσει σε κλινική εικόνα ανοϊκής συνδρομής, όσο και σε επιμέρους τμήματα που έχουν σπουδαίες λειτουργίες- μετωπιαίοσ φλοιός, παρεγκεφαλίδα, ιππόκαμπος, μεσολόβιο.

Οι σύγχρονες νευροαπεικονιστικές μέθοδοι, ιδιαίτερα η μαγνητική τομογραφία, έχουν παράσχει σημαντικές πληροφορίες όσον αφορά δομικές και λειτουργικές διαταραχές στους εγκεφάλους αλκοολικών ασθενών. Επιπλέον, νέες τεχνικές στη μοριακή βιολογία και σε παθολογοανατομικές μεθόδους εμπλουτίζουν σε σημαντικό βαθμό αυτές τις γνώσεις.

Η γνώση αυτών των ανατομικών βλαβών και της τοξικότητας του αλκοόλ σε αυτές είναι σημαντική για δύο λόγους: την καλή κατανόηση της κλινικής εικόνας και την έγκαιρη και αποτελεσματική αντιμετώπιση.

Βιβλιογραφία

1. Bouchery EE, Harwood HJ, Sacks JJ, Simon CJ, Brewer RD. Economic costs of excessive alcohol consumption in the US, 2006. *Am J Prev Med* 2011; 41(5): 516-524.
2. Oscar-Berman M & Marinkovic K. Alcoholism and the brain: An overview. *Alcoh Res Health* 2003; 27(2): 125-133.
3. Harper C. The neuropathology of alcohol-related brain damage. *Alcohol* 2009; 44: 136-140.
4. Goldstein G & Shelly C. Neuropsychological investigation of brain lesion localization in alcoholism. *Adv Exp Med Biol* 1980; 126: 731-743.
5. Harper CG. The neuropathology of alcohol-specific brain damage, or does alcohol damage the brain? *J Neuro Exp Neurol* 1998; 57: 101-110.
6. Pfefferbaum A, Sullivan EV, Rosenbloom MJ, Mathalon DH, Lim KO. A controlled study of cortical gray matter and ventricular changes in alcoholic men over a five-year interval. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 905-912.
7. Oscar-Berman M. Neuropsychological vulnerabilities in chronic alcoholism. In: Noronha A, Eckardt M and Warren K, eds. Review of NIAAA's Neuroscience and Behavioral Research Portfolio. NIAAA Research Monograph No. 34. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 2000. pp. 437-472
8. Sullivan EV. Human brain vulnerability to alcoholism: Evidence from neuroimaging studies. In: Noronha A, Eckardt M & Warren K, eds. Review of NIAAA's Neuroscience and Behavioral Research Portfolio. NIAAA Research Monograph No. 34. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 2000. pp. 473-508
9. Sullivan EV, Harding, AJ, Pentney R, Dlugos C, Martin PR, Parks MH et al. Disruption of frontocerebellar circuitry and function in alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27: 301-309.
10. Harper CM & Matsumoto I. Ethanol and brain damage. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5: 73-78.
11. de la Monte SM. Disproportionate atrophy of cerebral white matter in chronic alcoholics. *Arch Neurol* 1988; 45(9): 990-992.
12. Charness ME. Brain lesions in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1993; 17(1): 2-11.
13. Norman AL, Crocker N, Mattson SN, Riley EP. Neuroimaging and fetal alcohol spectrum disorders. *Dev Disabil Res Rev* 2009; 15(3): 209-217.
14. Buhler M & Mann K. Alcohol and the human brain: a systematic review of different neuroimaging methods. *Alcohol Clin Exp Res* 2011; 35(10): 1771-1793.
15. Konrad A, Vucurevic G, Lorscheider M, Bernow N, Thümmel M, Chai C et al. Broad disruption of brain white matter microstructure and relationship with neuropsychological performance in male patients with severe alcohol dependence. *Alcohol* 2012; 47(2): 118-126.
16. Matsui T, Sakurai H, Toyama T, Yoshimura A, Matsushita S, Higuchi S. Clinical application of neuroimaging to alcohol-related dementia. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai zasshi* 2012; 47(3): 125-134.
17. Bates ME, Barry D, Bowden SC. Neurocognitive impairment associated with alcohol use disorders: implications for treatment. *Exp Clin Psychopharmacol* 2002; 10: 193-212.
18. Brust JC. Ethanol and cognition: indirect effects, neurotoxicity, and neuroprotection: a review. *Int J Environ Res Public Health* 2010; 7: 1540-1557.
19. Crews FT, Collins MA, Dlugos C, Littleton J, Wilk-

- sons L, Neafsey EJ et al. Alcohol-induced neurodegeneration: when, where and why? *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28: 350-364.
20. Sechi GP & Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2007; 6: 442-455.
 21. Thomson AD. Mechanisms of vitamin deficiency in chronic alcohol misusers and the development of the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcohol Alcohol Suppl* 2000; 35: 2-7.
 22. Lieber CS. Relationships between nutrition, alcohol use, and liver disease. *Alcohol Res Health* 2003; 27: 220-231.
 23. Martin PR, Singleton CK, Hiller-Sturmhofel S. The role of thiamine deficiency in alcoholic brain disease. *Alcohol Res Health* 2003; 27: 134-142.
 24. Leevy CM. Thiamine deficiency and alcoholism. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 378: 316-326.
 25. Riberio AM & Pereira SR. Animal models of alcohol-induced dementia. In De Deyn PP & Van Dam D, eds: *Neuromethods*. Volume 48. Springer; 2011. pp. 665-683.
 26. Vetreno RP, Hall JM, Savage LM. Alcohol-related amnesia and dementia: Animal models have revealed the contributions of different etiological factors on neuropathology, neurochemical dysfunction and cognitive impairment. *Neurobiol Learn Mem* 2011; 96: 596-608.
 27. Lukoyanov NV, Pereira PA, Paula-Barbosa MM, Cadete-Leite A. Nerve growth factor improves spatial learning and restores hippocampal cholinergic fibers in rats withdrawn from chronic treatment with ethanol. *Exp Brain Res* 2003; 148(1): 88-94.
 28. Tiwari V & Chopra K. Resveratrol abrogates alcohol-induced cognitive deficits by attenuating oxidative-nitrosative stress and inflammatory cascade in the adult rat brain. *Neurochem Int* 2013; 62(6): 861-869.
 29. de la Monte SM, Longato L, Tong M, DeNucci S, Wands JR. The liver-brain axis of alcohol-mediated neurodegeneration: role of toxic lipids. *Int J Environ Res Public Health* 2009; 6(7): 2055-2075.
 30. Chen CH, Walker J, Momenan R, Rawlings R, Heilig M, Hommer DW. Relationship between liver function and brain shrinkage in patients with alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2012; 36(4): 625-632.
 31. Cala LA, Jones B, Mastaglia FL, Wiley B. Brain atrophy and intellectual impairment in heavy drinkers: a clinical, psychometric computerized tomography study. *Aust N Z J Med* 1978; 8: 147-153.
 32. Ron MA, Acker W, Lishman WA. Morphological abnormalities in the brains of chronic alcoholics. A clinical, psychological and computerised axial tomographic study. *Acta Psychiatr Scand* 1980; 62 (Suppl 286): 41-46.
 33. Harding AJ, Halliday GM, Ng JL, Harper CG, Kril JJ. Loss of vasopressin immunoreactive neurons in alcoholics is dose-related and time dependent. *Neuroscience* 1996; 72: 699-708.
 34. Carlen PL, Wortzmann G, Holgate RC, Wilkinson DA, Rankin JC. Reversible cerebral atrophy in recently abstinent chronic alcoholics measured by computed tomography scans. *Science* 1978; 200: 1076-1078.
 35. Namura I. Alcoholic brain damage and dementia viewed by MRI, with special consideration on frontal atrophy and white matter damage in dyslipidemic patients. *Psychogeriatrics* 2006; 6: 119-127.
 36. Escobar A, Aruffo C, Rodriguez-Carbajal J. Wernicke's encephalopathy. A case report with neurophysiologic and CT-scan studies. *Acta Vitaminol Enzymol* 1983; 5: 125-131.
 37. Mensing JW, Hoogland PH, Slooff JL. Computed tomography in the diagnosis of Wernicke's encephalopathy: a radiological neuropathological correlation. *Ann Neurol* 1984; 16: 363-365.
 38. Shimamura AP, Jernigan TL, Squire LR. Korsakoff's syndrome: radiological (CT) findings and neuropsychological correlates. *J Neurosci* 1988; 8: 4400-4410.
 39. Gallucci M, Bozzao A, Splendiani A, Masciocchi C, Passariello R. Wernicke encephalopathy: MR findings in five patients. *AJR* 1990; 155: 1309-1314.
 40. Antunez E, Estruch R, Cardenal C, Nicolas JM, Fernandez-Sola J, Urbano-Marquez A. Usefulness of CT and MR imaging in the diagnosis of acute Wernicke's encephalopathy. *AJR* 1998; 171: 1131-1137.
 41. Moselhy HF, Georgiou G, Kahn A. Frontal lobe changes in alcoholism: A review of the literature. *Alcohol Alcohol* 2001; 36: 357-368.
 42. Sullivan EV, Deshmukh A, Desmond JE, Lim KO, Pfefferbaum A. Cerebellar volume decline in normal aging, alcoholism, and Korsakoff's syndrome: relation to ataxia. *Neuropsychology* 2000; 14: 341-352.
 43. Sullivan EV, Marsh L, Mathalon DH, Lim KO, Pfefferbaum A. Relationship between alcohol withdrawal seizures and temporal lobe white matter volume deficits. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20: 348-354.
 44. Jernigan TL, Butters N, Ditraglia G, Schafer K, Smith T, Irwin M et al. Reduced cerebral grey matter observed in alcoholics using magnetic resonance imaging. *Alcohol Clin Exp Res* 1991; 15: 418-427.
 45. Schroth G, Wichmann W, Valavanis A. Blood-brain-barrier disruption in acute Wernicke en-

- cephalopathy: MR findings. *J Comput Assist Tomogr* 1991; 15: 1059–1061.
46. Nicolas J, Fernandez-Sola J, Robert J, Antúnez E, Cofán M, Cardenal C et al. High ethanol intake and malnutrition in alcoholic cerebellar shrinkage. *QJM* 2000; 93: 449–456.
 47. Bae SJ, Lee HK, Lee JH, Choi CG, Suh DC. Wernicke's encephalopathy: atypical manifestation at MR imaging. *AJNR* 2001; 22: 1480–1482.
 48. Harper CG & Kril JJ. Corpus callosal thickness in alcoholics. *Br J Addict* 1988; 83: 577–580.
 49. Harper CG & Kril JJ. Neuropathology of alcoholism. *Alcohol Alcohol* 1990; 25: 207–216.
 50. Kril JJ, Halliday GM, Svoboda MD, Cartwright H. The cerebral cortex is damaged in chronic alcoholics. *Neuroscience* 1997; 79: 983–998.
 51. Baker KG, Harding AJ, Halliday GM, Kril JJ, Harper CG. Neuronal loss in functional zones of the cerebellum of chronic alcoholics with and without Wernicke's encephalopathy. *Neuroscience* 1999; 91: 429–438.
 52. Sheedy D, Lara A, Garrick T, Harper C. Size of mamillary bodies in health and disease: useful measurements in neuroradiological diagnosis of Wernicke's encephalopathy. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23: 1624–1628.
 53. Viola A, Nicoli F, Confort-Gouny S, Le Fur Y, Ranjeva JP, Cozzone PJ. Applications de la spectrométrie de résonance magnétique (SRM) à l'étude des perturbations métaboliques affectant le cerveau au cours de l'alcoolisme. *Pathol Biol (Paris)* 2001; 49: 718–725.
 54. Witt E. Neuroanatomical consequences of thiamine deficiency: a comparative analysis. *Alcohol Alcohol* 1985; 20: 201–221.
 55. Pentney RJ, Alletto JJ, Acara MA, Dlugos CA, Fiel RJ. Small animal magnetic resonance imaging: a means of studying the development of structural pathologies in the rat brain. *Alcohol Clin Exp Res* 1993; 17: 1301–1308.
 56. Langlais PJ & Savage LM. Thiamine deficiency in rats produces cognitive and memory deficits on spatial tasks that correlate with tissue loss in diencephalon, cortex and white matter. *Behav Brain Res* 1995; 68: 75–89.
 57. Zuccoli G & Pipitone N. Neuroimaging findings in acute Wernicke's encephalopathy: review of the literature. *AJR* 2009; 192: 501–508.
 58. Lough ME. Wernicke's encephalopathy: expanding the diagnostic toolbox. *Neuropsychol Rev* 2012; 22(2): 181–194.
 59. Nazarov B, Jeannin S, Mejdoubi M, Signate A, Smadja D. Teaching neuroimages: bilateral anterior thalami and fornix macrohemorrhage in Wernicke–Korsakoff syndrome. *Neurology* 2011; 77(22).
 60. Ihn YK, Hwang SS, Park YH. Acute Marchiafava-Bignami disease: diffusion-weighted MRI in cortical and callosal involvement. *Yonsei Med J* 2007; 48: 321–324.
 61. Arbelaez A, Pajon A, Castillo M. Acute Marchiafava-Bignami disease: MR findings in two patients. *AJNR* 2003; 24: 1955–1957.
 62. Gambini A, Falini A, Moiola L, Comi G, Scotti G. Marchiafava-Bignami disease: longitudinal MR imaging and MR spectroscopy study. *AJNR* 2003; 24: 249–253.
 63. Pfefferbaum A, Lim KO, Desmond JE, Sullivan EV. Thinning of the corpus callosum in older alcoholic men. A magnetic resonance imaging study. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20: 752–757.
 64. Estruch R, Nicolas JM, Salamero M et al. Atrophy of the corpus callosum in chronic alcoholism. *J Neurol Sci* 1997; 146: 145–151.
 65. Lee ST, Jung YM, Na DL, Park SH, Kim M. Corpus callosum atrophy in Wernicke's encephalopathy. *J Neuroimaging* 2005; 15: 367–372.
 66. Schulte T, Sullivan EV, Muller-Oehring EM, Adalsteinsson E, Pfefferbaum A. Corpus callosal microstructural integrity influences interhemispheric processing: a diffusion tensor imaging study. *Cereb Cortex* 2005; 15: 1384–1392.
 67. Pfefferbaum A, Adalsteinsson E, Sullivan EV. Dymorphology and microstructural degradation of the corpus callosum: interaction of age and alcoholism. *Neurobiol Aging* 2006; 27: 994–1009.
 68. Aggunlu L, Oner Y, Kocer B, Akpek S. The value of diffusion-weighted imaging in the diagnosis of Marchiafava–Bignami disease: apropos of a case. *J Neuroimaging* 2008; 18(2): 188–190.
 69. Rippe DJ, Edwards MK, D'Amour PG, Holden RW, Roos KL. MR imaging of central pontine myelinolysis. *J Comput Assist Tomogr* 1987; 11: 724–726.
 70. Brunberg JA, Kanal E, Hirsch W, Van Thiel DH. Chronic acquired hepatic failure: MR imaging of the brain at 1.5 T. *AJNR* 1991; 12: 909–914.
 71. Morgan MY. Cerebral magnetic resonance imaging in patients with chronic liver disease. *Metab Brain Dis* 1998; 13: 273–290.
 72. Cordoba J, Raguer N, Flavia M, et al. T2 hyperintensity along the cortico-spinal tract in cirrhosis relates to functional abnormalities. *Hepatology* 2003; 38: 1026–1033.
 73. Matsusue E, Kinoshita T, Ohama E, Ogawa T. Cerebral cortical and white matter lesions in chronic hepatic encephalopathy: MR–pathologic correlations. *AJNR* 2005; 26: 347–351.
 74. Guevara M, Baccaro ME, Gomez-Anson B, Frisoni G, Testa C, Torre A et al. Cerebral magnetic resonance imaging reveals marked abnormalities of brain tissue density in patients with cirrhosis without overt hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2011; 55(3): 564–573.

75. Volkow ND, Mullani N, Gould L, Adler SS, Guynn RW, Overall JE, Dewey S. Effects of acute alcohol intoxication on cerebral blood flow measured with PET. *Psychiatry Res* 1988; 24: 201–209.
76. Wang GJ, Volkow ND, Fowler JS, Franceschi D, Wong CT, Pappas NR et al. Alcohol intoxication induces greater reductions in brain metabolism in male than in female subjects. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27: 909–917.
77. Volkow ND, Hitzemann R, Wang G-J, Fowler JS, Burr G, Pascani K et al. Decreased brain metabolism in neurologically intact healthy alcoholics. *Am J Psychiatry* 1992; 149(8): 1016–1022.
78. Pfefferbaum A, Rosenbloom MJ, Serventi K, Sullivan EV. Corpus callosum, pons and cortical white matter in alcoholic women. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26: 400–405.
79. Pfefferbaum A & Sullivan EV. Microstructural but not macrostructural disruption of white matter in women with chronic alcoholism. *Neuroimage* 2002; 15: 708–718.
80. Lishman WA. Alcohol and the Brain. *Br J Psychiatry* 1990; 156: 635–644.
81. Pfefferbaum A, Lim K, Zipursky R, Mathalon D, Rosenbloom M, Lane B et al. Brain gray and white matter volume loss accelerates with aging in chronic alcoholics: A quantitative MRI study. *Alcohol Clin Exp Res* 1992; 16: 1078–1089.
82. Parsons OA & Nixon SJ. Neurobehavioral sequelae of alcoholism. *Neurol Clin* 1993; 11: 205–218.
83. Harding AJ, Wong A, Svoboda M, Kril JJ, Halliday GM. Chronic alcohol consumption does not cause hippocampal neuron loss in humans. *Hippocampus* 1997; 7(1): 78–87.
84. Sullivan EV, Deshmukh A, Desmond JE et al. Cerebellar volume deficits and neuropsychological functions in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22: 63A.
85. Pfefferbaum A, Sullivan EV, Mathalon DH, Lim KO. Frontal lobe volume loss observed with magnetic resonance imaging in older chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21: 521–529.
86. Ratti MT, Bo P, Giardini A, Soragna D. Chronic alcoholism and the frontal lobe: Which executive functions are impaired? *Acta Neurol Scand* 2002; 105: 276–281.
87. Oscar-Berman M, Kirkley SM, Gansler DA, Couture A. Comparisons of Korsakoff and non-Korsakoff alcoholics on neuropsychological tests of prefrontal brain functioning. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28: 667–675.
88. Dirksen CL, Howard JA, Cronin-Golomb A, Oscar-Berman M. Patterns of prefrontal dysfunction in alcoholics with and without Korsakoff's syndrome, patients with Parkinson's disease, and patients with rupture and repair of the anterior communicating artery. *Neuropsych Dis Treat* 2006; 2: 327–333.
89. Mizuguchi M & Tomonaga M. Acute encephalopathy with symmetrical, widespread, edematous and necrotic lesions—an autopsy case report. *No to shinkei* 1989; 41(8): 789–794.
90. Sripathirathan K, Brown J 3rd, Neafsey EJ, Collins MA. Linking binge alcohol-induced neurodamage to brain edema and potential aquaporin-4 upregulation: evidence in rat organotypic brain slice cultures and in vivo. *J Neurotrauma* 2009; 26(2): 261–273.
91. Cavanagh JB. Selective vulnerability in acute energy deprivation syndromes. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1993; 19(6): 461–470.
92. Gui QP, Zhao WQ, Wang LN. Wernicke's encephalopathy in non alcoholic patients: clinical and pathologic features of three cases and literature reviewed. *Neuropathol: Off J Jpn Soc Neuropathol* 2006; 26(3): 231–235.
93. Sullivan EV & Marsh L. Hippocampal volume deficits in alcoholic Korsakoff's Syndrome. *Neurology* 2003; 61: 1716–1719.
94. Heepe P, Nemeth L, Brune F, Grant JW, Kleihues P, Marchiafava-Bignami disease. A correlative computed tomography and morphological study. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1988; 237(2): 74–79.
95. Shiota JY, Nakano I, Kawamura M, Hirayama K. An autopsy case of Marchiafava-Bignami disease with peculiar chronological CT changes in the corpus callosum: neuroradiopathological correlations. *J Neurol Sci* 1996; 136(1–2): 90–93.
96. Tarnowska-Dziduszko E, Bertrand E, Szpak GM. Morphological changes in the corpus callosum in chronic alcoholism. *Folia Neuropathol* 1995; 33: 25–29.
97. Spampinato MV, Castillo M, Rojas R, Palacios E, Frascheri L, Descartes F. Magnetic resonance imaging findings in substance abuse: alcohol and alcoholism and syndromes associated with alcohol abuse. *Top Magn Reson Imaging* 2005; 16: 223–230.
98. Rao KV & Norenberg MD. Cerebral energy metabolism in hepatic encephalopathy and hyperammonemia. *Metab Brain Dis* 2001; 16: 67–78.
99. Butterworth RF. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at ammonia. *Metab Brain Dis* 2002; 17: 221–227.
100. Hazell AS. Astrocytes and manganese neurotoxicity. *Neurochem Int* 2002; 41: 271–277.
101. Normandin L & Hazell AS. Manganese neurotoxicity: an update of pathophysiologic mechanisms. *Metab Brain Dis* 2002; 17: 375–387.
102. Butterworth RF, Giguere JF, Michaud J, Lavoie J, Layrargues GP. Ammonia: key factor in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Neurochem Pathol* 1987; 6(1–2): 1–12.
103. Butterworth RF. Cerebral dysfunction in chronic alcoholism: role of alcoholic liver disease. *Alcohol* 1994; Suppl 2: 259–265.

104. Hazell AS & Butterworth RF. Hepatic encephalopathy: an update of pathophysiologic mechanisms. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 222(2): 99–112.
105. Victor M, Adams RD, Cole M. The acquired (non-Wilsonian) type of chronic hepatocerebral degeneration. *Medicine (Baltimore)* 1965; 44(5): 345–396.
106. Hauw JJ, De Baecque C, Hausser-Hauw C, Serdaru M. Chromatolysis in alcoholic encephalopathies. Pellagra-like changes in 22 cases. *Brain* 1988; 111(Pt 4): 843–857.
107. Ibrahim NB. Central pontine myelinolysis. *Postgrad Med J* 1981; 57(665): 178–180.
108. Roh JK, Nam H, Lee MC. A case of central pontine and extrapontine myelinolysis with early hypermetabolism on 18FDG-PET scan. *J Korean Med Sci* 1998; 13(1): 99–102.
109. Takefuji S, Murase T, Sugimura Y, Takagishi Y, Hayasaka S, Oiso Y, Murata Y. Role of microglia in the pathogenesis of osmotic-induced demyelination. *Exp Neurol* 2007; 204(1): 88–94.
110. Wright DG, Lauren R, Victor M. Pontine and extrapontine myelinolysis. *Brain* 1979; 102: 361–385.
111. Kumar S, Fowler M, Gonzalez-Toledo E, Jaffe SL. Central pontine myelinolysis, an update. *Neurol Res* 2006; 28: 360–366.
112. Harada T, Ishizaki F, Horie N, Katsuoka H, Nitta Y, Yamada T et al. Alcohol-induced persistent mild cognitive impairment with successful withdrawal from alcohol dependence—a case report. *Hiroshima J Med Sci* 2011; 60(1): 11–13.
113. Harper C & Kril J. Brain atrophy in chronic alcoholic patients: a quantitative pathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 211–217.
114. Hansen LA, Natelson BH, Lemere C, Niemann W, De Teresa R, Regan TJ et al. Alcohol-induced brain changes in dogs. *Arch Neurol* 1991; 48: 939–942.
115. Pfefferbaum A, Sullivan EV, Mathalon DH, Shear PK, Rosenbloom MJ, Lim KO. Longitudinal changes in magnetic resonance imaging brain volumes in abstinent and relapsed alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19: 1177–1191.
116. Mann K, Agartz I, Harper C, Shoaf S, Rawlings RR, Momenan R et al. Neuroimaging in alcoholism: ethanol and brain damage. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 1045–1095.
117. Suzuki Y, Oishi M, Ogawa K, Mizutani T. Atrophy of the parahippocampal gyrus and regional cerebral blood flow in the limbic system in chronic alcoholic patients. *Alcohol* 2010; 44(5): 439–445.
118. Yokota O, Tsuchiya K, Terada S, Oshima K, Ishizu H, Matsushita M et al. Frequency and clinicopathological characteristics of alcoholic cerebellar degeneration in Japan: a cross-sectional study of 1,509 postmortems. *Acta Neuropathol* 2006; 112(1): 43–51.
119. Kapogiannis D, Kissler J, Davatzikos C, Ferrucci L, Metter J, Resnick SM. Alcohol consumption and premotor corpus callosum in older adults. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012; 22(10): 704–710.
120. Phillips SC, Harper CG, Kril J. A quantitative histological study of the cerebellar vermis in alcoholic patients. *Brain* 1987; 110: 301–314.