

tłum. Anna Nowosielska

Rok: 2004

Czasopismo: Alkohol i Nauka

Numer:

Źródło: Alcohol Alert, nr 63, 2004, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism.
<http://www.niaaa.nih.gov>

Trudności w chodzeniu, zamazany obraz, bełkotliwa mowa, zwolniony czas reakcji, nadwerężona pamięć — to jasne, alkohol wpływa na mózg. Niektóre z tych skutków pojawiają się już po jednym czy dwóch drinkach i szybko znikają po zaprzestaniu picia. Jednak osoba intensywnie pijąca przez długi czas może mieć deficyty w mózgu, które będą trwałe jeszcze długo po wytrzeźwieniu. To, jak alkohol dokładnie wpływa na mózg i jakie jest prawdopodobieństwo odwrócenia skutków intensywnego picia pozostaje dziś gorącym tematem badań.

Intensywne picie, jak wiadomo, może powodować rozległe i daleko posunięte zmiany w mózgu, poczynając od prostych luk w pamięci, a kończąc na trwałym osłabieniu, które wymaga dożywotniej opieki. Nawet umiarkowane picie prowadzi jednak do przemijających uszkodzeń, jak to pokazały obszerne badania nad wpływem spożywania alkoholu na prowadzenie pojazdów.

Wiele czynników wpływa na to, jak i do jakiego stopnia alkohol uszkadza mózg [1]:

- ilość wypijanego alkoholu i częstość picia
- wiek inicjacji alkoholowej i czas picia
- wiek, wykształcenie, płeć, uwarunkowanie genetyczne, rodzinna historia uzależnienia od alkoholu
- obecność ryzyka wynikającego z prenatalnej ekspozycji na alkohol
- ogólny stan zdrowia.

W prezentowanym numerze Alcohol Alert autorzy dokonują przeglądu zaburzeń związanych z uszkodzeniami mózgu przez alkohol oraz charakteryzują osoby najbardziej zagrożone uszkodzeniem. Autorzy przyglądają się zarówno tradycyjnym jak i dopiero powstającym terapiom, które leczą zaburzenia związane z alkoholem lub im zapobiegają. Tekst zawiera również krótki opis zaawansowanych technologicznie narzędzi, pomagających naukowcom lepiej zrozumieć skutki alkoholu w mózgu.

Utrata świadomości i luki w pamięci

Nawet kilka drinków może powodować widoczne uszkodzenia pamięci, a w miarę jak wzrasta ilość wypijanego alkoholu, wzrasta też stopień uszkodzenia. Duże dawki alkoholu, zwłaszcza spożywane szybko, na pusty żołądek, mogą powodować utratę świadomości lub niemożność

przypomnienia sobie kluczowych szczegółów lub nawet całych zdarzeń z okresu odurzenia. Utrata świadomości zdarza się wśród osób pijących społecznie dużo częściej niż wcześniej przypuszczano. Należy traktować ją jako możliwy skutek ostrej intoksykacji, bez względu na wiek lub na kliniczne uzależnienie od alkoholu osoby pijącej [2]. White i in. [3] przebadali 772 studentów collegów, pytając o doświadczenia związane z utartą świadomości: "Czy kiedykolwiek obudziłeś się po nocy picia, nie mogąc sobie przypomnieć, co robiłeś lub gdzie byłeś?". Spośród studentów spożywających alkohol 51% przyznało, że przytrafiały im się utraty pamięci, a 40% przyznało, że zdarzyło im się to w ciągu roku poprzedzającego badanie. Spośród tych, którzy pili w czasie 2 tygodni przed badaniem, 9,4% przyznało się do utraty świadomości w tym okresie. Studenci dowiadywali się później, że uczestniczyli w wielu potencjalnie niebezpiecznych zdarzeniach, których nie mogli sobie przypomnieć, należał do nich między innymi wandalizm, seks bez zabezpieczenia i kierowanie pojazdem. Chociaż mężczyźni pili istotnie więcej i intensywniej niż kobiety, taka sama ich liczba przyznawała się do utraty świadomości. Wynik ten sugeruje, że bez względu na ilość spożywanego alkoholu, kobiety - grupa rzadko uwzględniana w literaturze na ten temat - są bardziej zagrożone utratą świadomości niż mężczyźni. Prawdopodobnie wynika to z różnic w metabolizmie alkoholu występujących między płciami. Kobiety mogą też być bardziej podatne na łagodniejsze formy uszkodzeń pamięci spowodowane alkoholem, nawet jeśli spożywają porównywalne ilości alkoholu co mężczyźni [4].

Czy kobiety są bardziej podatne na wpływ alkoholu na mózg?

Kobiety są bardziej podatne niż mężczyźni na wiele medycznych skutków spożywania alkoholu. Na przykład u kobiet uzależnionych od alkoholu częściej niż u mężczyzn rozwija się po kilku latach intensywnego picia marskość [5], uszkodzenie mięśnia sercowego spowodowane alkoholem (tzn. kardiomiopatia), [6] oraz uszkodzenie nerwu (tzn. neuropatia obwodowa) [7]. Badania porównujące wrażliwość mężczyzn i kobiet na uszkodzenia spowodowane alkoholem nie są jednak rozstrzygające.

W dwóch badaniach [8, 9], przeprowadzonych za pomocą obrazowania tomografią komputerową, obserwowano kurczenie mózgu, które jest typowym wskaźnikiem uszkodzenia mózgu u mężczyzn i u kobiet uzależnionych od alkoholu. Okazało się, że w porównaniu z grupą kontrolną mieli oni istotnie bardziej skurczone mózgi. Badania te wykazały również, że w wyniku intensywnego picia kobiety i mężczyźni mieli podobne problemy z uczeniem się i pamięcią [10]. Różnica polega na tym, że kobiety alkoholiczki piły nadmiernie około połowę krócej niż mężczyźni alkoholicy. Na tej podstawie można więc sądzić, że tak jak inne narządy mózgu kobiety jest bardziej niż mężczyźni podatny na uszkodzenia spowodowane alkoholem [11]. Inne badania nie przyniosły jednak tak definitywnych rozstrzygnięć. W dwóch raportach, które pojawiły się obok siebie w *American Journal of Psychiatry*, autorzy wyrażali przeciwne opinie na temat związanej z płcią podatności na kurczenie się mózgu w alkoholizmie [12, 13]. Oczywiście jest, że potrzeba więcej badań na ten temat, tym bardziej że kobietom alkoholiczkom poświęcano dotąd mniej uwagi niż mężczyznom alkoholikom, pomimo faktu, że istnieją ważne dane sugerujące szczególną podatność kobiet na uszkodzenia wielu narządów spowodowane przez alkohol.

Inne powody uszkodzenia mózgu

Picie dużych ilości alkoholu przez długi czas grozi m poważnych i trwałych zmian w mózgu. Uszkodzenie może powstać bezpośrednio pod wpływem alkoholu na mózg lub może być spowodowane pośrednio w wyniku ogólnie słabego zdrowia lub ciężkiej choroby wątroby. Na przykład deficyt tiaminy występuje powszechnie u osób uzależnionych od alkoholu i wynika z ogólnie słabego odżywienia organizmu. Tiamina, znana również jako witamina B1, jest istotnym składnikiem odżywczym, którego potrzebują wszystkie tkanki, nie wyłączając mózgu. Znajduje się ona w takich produktach spożywczych jak mięso i drób, pełne ziarna zbóż, orzechy, fasola, groszek i ziarna soi. Wiele produktów spożywczych w Stanach Zjednoczonych jest powszechnie wzbogacanych tiaminą, np. pieczywo i płatki śniadaniowe. Dzięki temu większość Amerykanów spożywa regularnie wystarczające jej ilości, czyli 2 mg dziennie. Zalecana dzienna racja wynosi 1,2 mg dla mężczyzn i 1,1 mg dla kobiet [14].

Zespół Wernickego-Korsakowa

Do 80% alkoholików cierpi jednak na niedobór tiaminy [15], a u niektórych z nich rozwijają się poważne zaburzenia mózgu, takie jak zespół Wernickego-Korsakowa [16]. Zespół ten składa się z dwóch osobnych syndromów: krótkotrwałego i ostrego stanu, nazywanego encefalopatią Wernickego, i długotrwałego, wyniszczającego stanu, nazywanego psychozą Korsakowa. Symptomy encefalopatii Wernickego obejmują splątanie umysłowe, paraliż nerwów odpowiedzialnych za poruszanie oczami (tzn. zakłócenia okoruchowe) i trudności w koordynacji mięśni. Pacjenci z encefalopatią Wernickego mogą być np. zbyt splątani, żeby znaleźć wyjście z pokoju, lub mogą nawet nie być w stanie chodzić. U wielu pacjentów z encefalopatią Wernickego nie występują jednak wszystkie te trzy symptomy. Klinicyści pracujący z alkoholikami muszą więc zdawać sobie sprawę, że pacjent może mieć to zaburzenie, nawet jeśli przejawia tylko jeden lub dwa spośród symptomów. Z badań wykonanych pośmiertnie wynika, że wiele przypadków niedoboru tiaminy - związanych z encefalopatią - nie zostało zdiagnozowanych za życia pacjentów, gdyż nie mieli oni lub nie rozpoznano u nich wszystkich klasycznych symptomów.

U około 80--90% alkoholików z encefalopatią Wernickego powstaje też psychoza Korsakowa, chroniczny i wyniszczający syndrom, charakteryzujący uporczywymi problemami z uczeniem się i pamięcią. Pacjenci z psychozą Korsakowa są zapominalscy i szybko się frustrują, mają problemy z chodzeniem i koordynacją [17]. Chociaż mają oni problemy z przypominaniem sobie starych informacji (tzn. niepamięć wsteczna), to najbardziej rzuca się w oczy ich trudność z zapamiętaniem nowych informacji (tzn. niepamięć następcza). Na przykład pacjenci ci mogą szczegółowo opisywać jakieś zdarzenie życia, a godzinę później już nie pamiętają tej rozmowy.

Leczenie. Mózdzek, obszar w mózgu odpowiedzialny za koordynację ruchu i może nawet za niektóre formy uczenia się, zdaje się szczególnie wrażliwy na niedobór tiaminy i jest rejonem mózgu najczęściej uszkodzonym w wyniku chronicznego spożywania alkoholu. Podawanie tiaminy poprawia funkcjonowanie mózgu, zwłaszcza u pacjentów we wczesnym stadium zespołu Wernickego-Korsakowa. Gdy dochodzi do cięższego uszkodzenia mózgu, opieka nie polega już na leczeniu, ale na dostarczaniu pacjentowi i jego rodzinie wsparcia [18]. Może go potrzebować aż 25% pacjentów cierpiących na trwałe uszkodzenie mózgu i wykazujących istotną utratę zdolności poznawczych [19].

Według naukowców zmiany genetyczne mogłyby pomóc wyjaśniać, dlaczego tylko u niektórych

alkoholików z niedoborem tiaminy rozwija się tak ciężki stan jak zespół Wernickego-Korsakowa. Konieczne są jednak dodatkowe badania, które pozwoliłyby wytłumaczyć, w jaki sposób zmiany genetyczne powodują, że niektórzy ludzie są bardziej niż inni podatni na powstanie zespołu Wernickego-Korsakowa.

Choroba wątroby

Większość ludzi zdaje sobie sprawę, że intensywne, długotrwałe picie może uszkodzić wątrobę, narząd odpowiedzialny za rozkładanie alkoholu na bezpieczne produkty i oczyszczanie z niego organizmu. Ale mogą nie być oni świadomi, że przedłużona dysfunkcja, taka jak marskość wątroby wynikająca z nadmiernego spożywania alkoholu, może uszkodzić też mózg, prowadząc do poważnego i potencjalnie śmiertelnego zaburzenia, nazywanego encefalopatią wątrobową [20].

Encefalopatia wątrobowa może powodować zmiany we wzorcach snu, nastroju i osobowości, psychiatryczne stany takie jak lęk i depresja, poważne skutki w funkcjonowaniu poznawczym, np. skrócony czas uwagi, problemy z koordynacją jak drżenie lub trzępotanie rąk (tzw. asterixis). W najpoważniejszych przypadkach pacjenci zapadają w śpiączkę (śpiączkę wątrobową), która może kończyć się śmiercią.

Dzięki nowym technikom obrazowania naukowcy mogą badać specyficzne obszary mózgu u pacjentów z encefalopatią wątrobową, dzięki czemu lepiej rozumieją, jak rozwija się ta choroba. Badania te potwierdziły, że w jej powstaniu biorą udział co najmniej dwie toksyczne substancje: amoniak i mangan. W wyniku uszkodzenia przez alkohol komórek wątroby duże ilości tych szkodliwych produktów dostają się do mózgu i niszczą jego komórki.

Leczenie. W profilaktyce lub leczeniu encefalopatii wątrobowej lekarze uciekają się zwykle do następujących strategii:

- Leczenie obniżające stężenie amoniaku we krwi, np. podawanie L-ornityny L-aspartatu.
- Stosowanie sztucznej wątroby lub urządzeń wspomagających wątrobę, które oczyszczają krew pacjenta ze szkodliwych toksyn. W pierwszych badaniach klinicznych u pacjentów używających tych urządzeń wykrywano mniej amoniaku krążącego we krwi, a encefalopatia stawała się łagodniejsza [21].
- Transplantacja wątroby, często stosowana u pacjentów alkoholowych z ciężkim, chronicznym uszkodzeniem wątroby (w końcowej fazie). Ogólnie rzecz biorąc, implantacja nowej wątroby skutkuje u tych pacjentów istotnym polepszeniem funkcji poznawczych [22] oraz obniżeniem poziomu amoniaku i manganu [23].

Alkohol i rozwijający się mózg

Picie w czasie ciąży może powodować w rozwijającym się mózgu wiele zmian dotyczących funkcjonowania fizycznego, behawioralnego oraz związanych z uczeniem się, z czego najpoważniejszy jest zespół symptomów nazywany alkoholowym zespołem płodowym (ang. fetal alcohol syndrome - FAS). Dzieci z FAS mają odmienne rysy twarzy (zob. rycina) i są znacząco mniejsze niż przeciętnie. W ich mózgach znajduje się mniej zwojów (tzw. mikrocefalia), mniej komórek mózgowych (tzn. neuronów) lub mniej neuronów zdolnych do prawidłowego funkcjonowania, co powoduje długotrwałe trudności w uczeniu się i zachowaniu.

Leczenie. Naukowcy prowadzą badania nad stosowaniem leków i złożonego treningu motorycznego do zapobiegania alkoholowym uszkodzeniom mózgu oraz przy ich odwracaniu u osób narażonych na działanie alkoholu w okresie prenatalnym [24]. Klintsova i in. [25] uczyli dorosłe szczury złożonych umiejętności motorycznych za pomocą treningu z przeszkodami, co doprowadziło do reorganizacji mózgow (mózdzka) zwierząt i umożliwiło przezwycięzenie skutków prenatalnego kontaktu z alkoholem. Odkrycia te mają ważne implikacje terapeutyczne i pozwalają przypuszczać, że pełny rehabilitacyjny trening motoryczny może poprawiać ruchowe funkcjonowanie dzieci, a być może nawet dorosłych z FAS.

Naukowcy szukają także możliwości stworzenia leków, które by pomogły złagodzić lub zapobiec uszkodzeniom mózgu, wiążącym się z FAS. Badania na zwierzętach przyniosły wyniki zachęcające do leczenia antyoksydantami i witaminą E. Na podstawie badań na zwierzętach obiecujące wydają się też inne terapie profilaktyczne, takie jak leczenie 1-oktanołem, który sam jest nazywany ironicznie alkoholem. Leczenie za pomocą 1-oktanolu istotnie złagodziło wpływ alkoholu u rozwijających się embrionów myszy [26]. Okazało się, że dwie molekuly związane z normalnym rozwojem (NAP i SAL) chronią komórki nerwowe przed różnymi toksynami w bardzo podobny sposób jak czyni to oktanol [27]. Prowadzi się również badania nad substancją (MK-801) blokującą działanie związku chemicznego (glutaminu), który odgrywa podstawową rolę w odstawieniu alkoholu. W jednym z nich MK-801 spowodował poprawę zdolności uczenia się, wywołaną wczesnym pourodzeniowym wystawieniem na działanie alkoholu [28].

Mimo że preparaty te działają w przypadku zwierząt, cytowane tu pozytywne wyniki mogą, ale nie muszą przekładać się na ludzi. Abstynencja w czasie ciąży jest więc nadal najlepszym sposobem profilaktyki, a FAS pozostaje dziś w Stanach Zjednoczonych najważniejszym defektem urodzeniowym, któremu można zapobiegać.

Wzrost nowych komórek mózgowych

Przez dziesięciolecia naukowcy byli przekonani, że liczba komórek nerwowych w mózgu osoby dorosłej ustala się we wczesnym okresie życia. Skoro nie było możliwości wytworzenia nowych neuronów, to w przypadku uszkodzenia mózgu najlepszym sposobem leczenia wydawało się wzmacnianie już istniejących neuronów. Jednak w latach 60. badacze odkryli, że tak naprawdę w dorosłości generowane są nowe neurony - proces ten nazwano neurogenezą [29]. Początek dają im komórki pnia, które mogą się dzielić bez ograniczeń, odnawiać się i zapoczątkowywać wzrost różnych rodzajów komórek. Dzięki odkryciu komórek pnia mózgu i neurogenyzy dorosłych naukowcy zaczęli w nowy sposób patrzeć na problem alkoholowych zmian w mózgu. Być może pomoże im to lepiej zrozumieć, jak najlepiej podchodzić do alkoholizmu i jak go leczyć [30]. Badania na zwierzętach na przykład pokazują, że duże dawki alkoholu powodują zahamowanie wzrostu nowych komórek mózgowych, a zdaniem naukowców brak ten powoduje długotrwałe deficyty w kluczowych obszarach mózgu (np. w strukturze i funkcjach hipokampa) [31, 32]. Zrozumienie tego, jak alkohol wchodzi w interakcje z komórkami pnia mózgu i co dzieje się z tymi komórkami u alkoholików, jest pierwszym krokiem do ustalenia, czy wchodzi w grę terapia z użyciem komórek pnia [33].

Podsumowanie

Nie wszyscy alkoholicy są tacy sami. Różnią się oni stopniem uszkodzeń i źródłem choroby. Dlatego badacze nie znaleźli rozstrzygających świadectw na rzecz tego, że jakaś zmienna

sama jest odpowiedzialna za deficyty w mózgu wykrywane u alkoholików. Przedmiotem aktywnych poszukiwań wciąż pozostaje przyczyna różnic między alkoholikami w podatności na uszkodzenia mózgu.

Dobłą nowiną jest to, że u większości alkoholików z uszkodzeniem funkcji poznawczych w ciągu roku abstynencji następuje przynajmniej pewna poprawa struktury mózgu i funkcjonowania. Niektórym osobom zabiera to jednak o wiele więcej czasu [35--37]. Klinicyści powinni więc brać pod uwagę różne metody leczenia, aby pomóc ludziom przestać pić, odkryć związane z alkoholem uszkodzenia mózgu i dostosować leczenie do indywidualnych pacjentów.

W rozwoju metod terapii ważną rolę będzie odgrywała zaawansowana technologia. Techniki obrazowania mózgu mogą być używane przez klinicystów do monitorowania przebiegu i skutków leczenia: obrazowanie ujawnia bowiem strukturalne, funkcjonalne i biochemiczne zmiany u żyjących pacjentów. We wczesnych fazach rozwoju znajdują się też nowe, obiecujące leki — badacze usiłują stworzyć terapie farmakologiczne zapobiegające groźnym skutkom alkoholu i wspierające wzrost komórek mózgu, które zajmowałyby miejsce tych uszkodzonych przez alkohol.

Używanie zaawansowanych technologicznie narzędzi do oceny uszkodzeń mózgu u alkoholików

Naukowcy badający skutki spożywania alkoholu w mózgu wspomagają się zaawansowaną technologią, taką jak obrazowanie rezonansem magnetycznym (ang. magnetic resonance imaging - MRI), obrazowanie tensora dyfuzji (ang. diffusion tensor imaging — DTI), tomografią pozytronową (ang. positron emission tomography — PET) i mapowaniem elektrofizjologicznym mózgu. Dzięki tym narzędziom mogą dobrze zrozumieć wpływ alkoholu na strukturę i funkcjonowanie mózgu.

Długotrwałe, intensywne picie może prowadzić do kurczenia się mózgu i deficytów we włóknach (w istocie białej), które przenoszą informacje między komórkami mózgu (w istocie szarej). MRI i DTI razem są używane do oceny mózgow pacjentów, gdy po raz pierwszy przerywają oni chroniczne i intensywne spożywanie alkoholu oraz ponownie po długim okresie trzeźwości, w celu monitorowania możliwego nawrotu picia [38].

Tworzenie i przypominanie sobie wspomnień w dużym stopniu pozostaje pod wpływem takich czynników jak uwaga i motywacja [39]. Badania przy użyciu MRI pomagają naukowcom określić, jak pamięć i uwaga polepszają się podczas długotrwałej abstynencji od alkoholu, a także, jakie zmiany zachodzą, gdy pacjent znów zaczyna pić. Celem tych badań jest określenie, które zmiany spowodowane alkoholem w mózgu są trwałe, a które można odwrócić dzięki abstynencji.

Obrazowanie PET pomaga badaczom wizualizować uszkodzenia żywego mózgu wynikające z intensywnego spożywania alkoholu [40]. Ten obraz funkcji mózgu pozwala im analizować wpływ alkoholu na różne systemy komunikacji komórek nerwowych (tzn. systemy neurotransmiterów), jak również na metabolizm komórek mózgowych i przepływ krwi w obrębie mózgu. Dzięki tym badaniom u alkoholików zostały wykryte deficyty, zwłaszcza w przednich płatach, które są odpowiedzialne za wiele funkcji związanych z uczeniem się i pamięcią, jak również w mózdzku, który kontroluje ruch i koordynację. PET jest także obiecującym narzędziem do monitorowania skutków leczenia alkoholizmu i abstynencji w uszkodzonych częściach mózgu. Oprócz tego może pomóc stworzyć nowe leki, korygujące chemiczne deficyty

stwierdzane w mózгах osób uzależnionych od alkoholu.

Inne zaawansowane technologicznie narzędzie, elektroencefalograf (EEG), zapisuje sygnały elektryczne mózgu [41]. Umieszczone na skórze głowy małe elektrody wykrywają aktywność elektryczną mózgu, która zostaje spotęgowana i zapisana jako fala mózgowa (tzn. oscylacje neuronów). Odzwierciedlają one w czasie rzeczywistym aktywność, jaka odbywa się w mózgu. Wielu mężczyzn alkoholików ma charakterystyczne profile elektrofizjologiczne - tzn. niską amplitudę P3 (zob. ryc.). Amplitudy P3 u kobiet alkoholiczek są także obniżone, chociaż nie w takim stopniu jak u mężczyzn. Przez wiele lat przyjmowano, że deficyt P3 obserwowany u alkoholików wynika z uszkodzeń w mózgu spowodowanych przez alkohol. Naukowcy jednak stwierdzili, że podczas gdy wiele symptomów klinicznych i zmiennych elektrofizjologicznych związanych z alkoholizmem wraca do normy po rozpoczęciu abstynencji, odchylenia od normy amplitudy P3 się utrzymują [42].

Ten trwały deficyt u długotrwałych abstynentów alkoholików sugeruje, że deficyty P3 mogą być raczej markerem ryzyka uzależnienia od alkoholu niż wynikiem jego spożywania. Potwierdzają to wyniki wielu przeprowadzonych do tej pory badań, gdzie została stwierdzona niska amplituda P3 u młodych ludzi, którzy nie zaczęli pić alkoholu, ale byli bardzo zagrożeni rozwojem alkoholizmu, np. u synów ojców alkoholików [43, 44]. Markery takie jak P3 mogą pomóc identyfikować osoby najbardziej narażone na ryzyko powstania problemów alkoholowych.

tłum. Anna Nowosielska

BIBLIOGRAFIA:

- [1] Parsons, O.A. Alcohol abuse and alcoholism. In: Nixon, S.J., ed. *Neuropsychology for Clinical Practice*. Washington, DC: American Psychological Press, 1996. pp. 175-201.
- [2] White, A.M. What happened? Alcohol, memory blackouts, and the brain. *Alcohol Research & Health* 27(2):186-196, 2003.
- [3] White, A.M.; Jamieson-Drake, D.W.; and Swartzwelder, H.S. Prevalence and correlates of alcohol-induced blackouts among college students: Results of an e-mail survey. *Journal of American College Health* 51:117-131, 2002.
- [4] Mumenthaler, M.S.; Taylor, J.L.; O'Hara, R.; et al. Gender differences in moderate drinking effects. *Alcohol Research & Health* 23:55-64, 1999.
- [5] Loft, S.; Olesen, K.L.; and Dossing, M. Increased susceptibility to liver disease in relation to alcohol consumption in women. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 22: 1251-1256, 1987.
- [6] Fernandez- Sola, J.; Estruch, R.; Nicolas, J.M.; et al. Comparison of alcoholic cardiomyopathy in women versus men. *American Journal of Cardiology* 80:481-485, 1997.
- [7] Ammendola, A.; Gemini, D.; Iannacone, S.; et al. Gender and peripheral neuropathy in chronic alcoholism: A clinical-electroneurographic study. *Alcohol and Alcoholism* 35:368-371, 2000.
- [8] Jacobson, R. The contributions of sex and drinking history to the CT brain scan changes in alcoholics. *Psychological Medicine* 16:547-559, 1986.
- [9] Mann, K.; Batra, A.; Gunther, A.; and Schroth, G. Do women develop alcoholic brain damage more readily than men? *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 16(6):1052-1056, 1992.

- [10] Nixon, S.; Tivis, R.; and Parsons, O. Behavioral dysfunction and cognitive efficiency in male and female alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 19(3):577-581, 1995.
- [11] Hommer, D.W. Male and female sensitivity to alcohol-induced brain damage. *Alcohol Research & Health* 27(2):181-185, 2003.
- [12] Hommer, D.W.; Momenan, R.; Kaiser, E.; and Rawlings, R.R. Evidence for a gender-related effect of alcoholism on brain volumes. *American Journal of Psychiatry* 158:198-204, 2001.
- [13] Pfefferbaum, A.; Rosenbloom, M.; Deshmukh, A.; and Sullivan, E. Sex differences in the effects of alcohol on brain structure. *American Journal of Psychiatry* 158:188-197, 2001.
- [14] National Academy of Sciences. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. 1999.
- [15] Morgan, M.Y. Alcohol and nutrition. *British Medical Bulletins* 38:21-29, 1982.
- [16] Martin, P.R.; Singleton, C.K.; and Hiller-Sturmhöfel, S.H. The role of thiamine in alcoholic brain disease. *Alcohol Research & Health* 27(2):134-142, 2003.
- [17] Victor, M.; Davis, R.D.; and Collins, G.H. *The Wernicke-Korsakoff Syndrome and Related Neurologic Disorders Due to Alcoholism and Malnutrition*. Philadelphia: F.A. Davis, 1989.
- [18] Martin, P. "Wernicke-Korsakoff syndrome: Alcohol-related dementia." *Family Caregiver Alliance Fact Sheet*, 1998.
- [19] Cook, C. "The Wernicke-Korsakoff syndrome can be treated." *The Medical Council on Alcohol*, vol. 19, 2000.
- [20] Butterworth, R.F. Hepatic encephalopathy—A serious complication of alcoholic liver disease. *Alcohol Research & Health* 27(2):143-145, 2003.
- [21] Mitzner, S.R., and Williams, R. Albumin dialysis MARS 2003. *Liver International* 23(Suppl. 3):1-72, 2003.
- [22] Arria, A.M.; Tarter, R.E.; Starzl, T.E.; and Van Thiel, D.H. Improvement in cognitive functioning of alcoholics following orthotopic liver transplantation. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 15(6):956-962, 1991.
- [23] Pujol, A.; Pujol, J.; Graus, F.; et al. Hyperintense globus pallidus on T1-weighted MRI in cirrhotic patients is associated with severity of liver failure. *Neurology* 43:65-69, 1993.
- [24] Chen, W-J.A.; Maier, S.E.; Parnell, S.E.; and West, J.E. Alcohol and the developing brain: Neuroanatomical studies. *Alcohol Research & Health* 27(2):174-180, 2003.
- [25] Klintsova, A.Y.; Scamra, C.; Hoffman, M.; et al. Therapeutic effects of complex motor training on motor performance deficits induced by neonatal binge-like alcohol exposure in rats: II. A quantitative stereological study of synaptic plasticity in female rat cerebellum. *Brain Research* 937:83-93, 2002.
- [26] Chen, S.Y.; Wilkemeyer, M.F.; Sulik, K.K.; and Charness, M.E. Octanol antagonism of ethanol teratogenesis. *FASEB Journal* 15:1649-1651, 2001.
- [27] Spong, C.Y.; Abebe, D.T.; Gozes, I.; et al. Prevention of fetal demise and growth restriction in a mouse model of fetal alcohol syndrome. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 297:774-779, 2001.
- [28] Thomas, J.D.; Fleming, S.L.; and Riley, E.P. Administration of low doses of MK-801 during ethanol withdrawal in the developing rat pup attenuates alcohol's teratogenic effects. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 26(8):1307-1313, 2002.
- [29] Altman, J., and Das, G.D. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *Journal of Comparative Neurology* 124(3):319-335, 1965.

- [30] Crews, F.T., and Nixon, K. Alcohol, neural stem cells, and adult neurogenesis. *Alcohol Research & Health* 27(2): 197-204, 2003.
- [31] Nixon, K., and Crews, F.T. Binge ethanol exposure decreases neurogenesis in adult rat hippocampus. *Journal of Neurochemistry* 83(5):1087-1093, 2002.
- [32] Herrera, D.G.; Yague, A.G.; Johnsen-Soriano, S.; et al. Selective impairment of hippocampal neurogenesis by chronic alcoholism: Protective effects of an antioxidant. *Proceedings of the National Academy of Science of the U.S.A.* 100(13):7919-7924, 2003.
- [33] Crews, F.T.; Miller, M.W.; Ma, W.; et al. Neural stem cells and alcohol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 27(2):324-335, 2003.
- [34] Oscar-Berman, M., and Marinkovic, K. Alcoholism and the brain: An overview. *Alcohol Research & Health* 27(2):125-133, 2003.
- [35] Bates, M.E.; Bowden, S.C.; and Barry, D. Neurocognitive impairment associated with alcohol use disorders: Implications for treatment. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 10(3):193-212, 2002. [36] Gansler, D.A.; Harris, G.J.; Oscar-Berman, M.; et al. Hypoperfusion of inferior frontal brain regions in abstinent alcoholics: A pilot SPECT study. *Journal of Studies on Alcohol* 61:32-37, 2000.
- [37] Sullivan, E.V.; Rosenbloom, M.J.; Lim, K.O.; and Pfefferbaum, A. Longitudinal changes in cognition, gait, and balance in abstinent and relapsed alcoholic men: Relationships to changes in brain structure. *Neuropsychology* 14:178-188, 2000.
- [38] Rosenbloom, M.; Sullivan, E.V.; and Pfefferbaum, A. Using magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging to assess brain damage in alcoholics. *Alcohol Research & Health* 27(2):146-152, 2003.
- [39] Kensinger, E.A.; Clarke, R.J.; and Corkin, S. What neural correlates underlie successful encoding and retrieval? A functional magnetic resonance imaging study using a divided attention paradigm. *Journal of Neuroscience* 23(6):2407-2415, 2003.
- [40] Wong, D.F.; Maini, A.; Rousset, O.G.; and Brašić, J.R. Positron emission tomography—A tool for identifying the effects of alcohol dependence on the brain. *Alcohol Research & Health* 27(2):161-173, 2003. [41] Porjesz, B., and Begleiter, H. Alcoholism and human electrophysiology. *Alcohol Research & Health* 27(2):153-160, 2003.
- [42] Porjesz, B., and Begleiter, H. Human brain electrophysiology and alcoholism. In: Tarter, R., and Van Thiel, D., eds. *Alcohol and the Brain*. New York: Plenum, 1985. pp. 139-182.
- [43] Begleiter, H.; Porjesz, B.; Bihari, B.; and Kissin, B. Event-related potentials in boys at risk for alcoholism. *Science* 225:1493-1496, 1984.
- [44] Polich, J.; Pollock, V.E.; and Bloom, F.E. Meta-analysis of P300 amplitude from males at risk for alcoholism. *Psychological Bulletin* 115:55-73, 1994.