

ALKOL KULLANIMINA BAĞLI BİLİŞSEL BOZULMALAR

Cognitive Impairments related to Alcohol Abuse

Aylan Gırmal Gönentür¹, Volkan Topçuoğlu², Serdar Nurmedov³

ÖZET

Alkol, yaş, cinsiyet, kullanım süresi ve miktarı, beslenme durumu ve bireysel yatkınlıklara göre, belleği ve diğer bilişsel işlevleri değişen düzeylerde etkiler. Alkolün bellek dışında yürütücü işlevleri de olumsuz etkileyebilmesi nedeniyle alkolik hastalar bilişsel kusurlarının farkında olmayabilir. Bu durum alkol bağımlılarının bellek yakınmaları nedeniyle erken dönemde başvurmasını engelleyebilir. Alkolün merkezi sinir sistemi üzerindeki etkisi, alkolün ve metaboliti olan asetaldehidin doğrudan toksik etkilerine, tiamin eksikliğine ve karaciğer işlevlerindeki bozulmaya bağlıdır. DSM-IV'te tiamin eksikliğine bağlı alkolün yol açtığı kalıcı amnestik bozukluk (Korsakoff sendromu) ve alkolün yol açtığı kalıcı demans tanıları yer alır. Ancak tiamin eksikliği hem amneziye hem de demansa neden olabilir. Ayrıca, Korsakoff sendromunda hipokampus ve amigdala gibi diensefalon dışı bölgelerdeki nörokimyasal veya yapısal değişikliklerin tiamin eksikliğinden mi yoksa alkolün etkisinden mi kaynaklandığı belli değildir. Bu nedenle Korsakoff sendromu ile alkolik demansın ayırımı güçtür. Alkolik demansın kortikal veya subkortikal demans grubuna dahil edilemeyeceği, her iki demans tablosuna ait klinik belirti ve bulgular taşıdığı sonucuna varılmıştır. Bu durum, alkole bağlı bilişsel bozuklukların sınıflandırmasının gözden geçirilmesini gerektirir. Bunun yanında, alkole bağlı bilişsel bozuklukların asetilkolin esterase inhibitörleri ve memantin gibi NMDA reseptör antagonistleri ile tedavisi üzerine deneyimler sınırlıdır.

Anahtar kelimeler: Alkol, bilişsel bozulma, Korsakoff sendromu, alkolik demans.

SUMMARY

Alcohol has different levels of impact on memory and other cognitive functions, depending on age, sex, duration and amount of use, nutritional status and individual vulnerability. Alcoholic patients may be unaware of their cognitive deficits due to the possible negative effects of alcohol on executive functions as well as memory. This can prevent alcoholic patients admit with memory-related complaints in early stages. Alcohol use affects central nervous system via direct toxic effects of alcohol and its metabolite acetaldehyde, thiamine deficiency and liver function impairment. DSM-IV covers two diagnoses related to alcohol and cognitive disorders, which are alcohol-induced persisting amnesic disorder and alcohol-induced persisting dementia. However, thiamine deficiency may result with both amnesia and dementia. Moreover, it is not clear if the neurochemical and structural changes in hippocampus and amygdala in Korsakoff syndrome are related to thiamine deficiency or effects of alcohol. Therefore, it is not easy to differentiate between Korsakoff syndrome and alcoholic dementia. It is concluded that alcoholic dementia can be classified under neither cortical nor subcortical dementias, rather it represents clinical symptoms and signs belonging to both types of dementias. This warrants a revision on classification of alcohol-related cognitive disorders. Besides, experience in treatment of alcohol-related cognitive disorders with acetylcholine esterase inhibitors or N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonists such as memantine is limited.

Key words: Alcohol, cognitive impairment, Korsakoff syndrome, alcoholic dementia.

¹ Uzm. Dr. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı² Doç. Dr. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı³ Uzm. Dr. Fatih Üniversitesi Genetik ve Biyomühendislik Bölümü

GİRİŞ

Uzun süreli alkol kullanımı bilişsel işlevlerde değişen düzeylerde bozulmaya neden olur. Bozulmanın şiddeti hafif bilişsel bir bozulmadan, amnestik bozukluğa ve demansa kadar uzanabilir. Alkol kullanımına bağlı bilişsel bozulmanın belirleyici özelliği anterograd amnezidir. Öte yandan bellek kusurlarının yavaş ilerlemesi veya diğer bilişsel belirtilerin ön planda olabilmesi bellek ile ilgili yakınmaları gizleyebilir. Hastalar, alkolün yürütücü işlevleri etkilemesi nedeniyle durumlarının farkında da olmayabilirler. Bu nedenlerden dolayı alkol bağımlısı olan bireylerin bellek kusurları için hekime başvuruları gecikebilir. Alkolün bilişsel işlevler üzerindeki etkileri alkol bağımlılığında izlemin bir parçası olmalıdır. Alkolün bellek ve diğer bilişsel işlevler üzerindeki etkilerini değerlendirirken hastanın yaşı, cinsiyeti, alkol almaya başlama yaşı, kullanım miktarı ve süresi, alkolün bırakılıp bırakılmadığı ve ne süredir bırakıldığı, eşlik eden karaciğer hastalığı ve beslenme bozukluklarının olması, bireysel yatkınlıklar ve tedavinin uygunluğu gibi faktörler, bilişsel işlev bozukluğunun düzeyini ve ne ölçüde geriye dönüşlü olacağını belirler. Alkol bağımlılarında bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinde, özgül bilişsel testlerin uygulanması ve hasta yakınlarından hastanın bilişsel işlevleri ve genel işlevselliği üzerine bilgi alınması yer almalıdır. Alkol bağımlılığında bilişsel bozulmanın ortaya çıkış mekanizmasının anlaşılması alkolün bu etkilerinin önlenmesinde ve tedavi edilmesinde yol göstericidir.

ALKOLÜN BİLİŞSEL ETKİLERİNİN OLUŞUM MEKANİZMASI

Alkolün merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri tek bir faktöre bağlı değildir. Butterworth bu etkilerin alkolün ve metaboliti olan asetaldehidin doğrudan nörotoksik etkilerine, tiamin (B1 vitamini) eksikliğine ve karaciğer hastalığına bağlı olduğunu bildirmiştir. Alkole bağlı bilişsel bozulmalar değerlendirilirken bu üç faktörün de katkıda bulunabileceği göz önüne alınmalıdır (1). Tekrarlayan alkol yoksunluğu dönemleri ve alkol yoksunluğuna bağlı nöbetler, alkol bağımlılarındaki bilişsel bozulmaları arttıran diğer faktörlerdir (2).

I. Alkol ve Asetaldehide bağlı Etkiler

Alkol, nörotoksik etkilerini hipokampusta ve amigdalada öğrenme ve belleğin temeli ve nöral

plastisitenin birtürü olan uzun süreli güçlendirmeyi (LTP) baskılayarak gösterirler. Ayrıca beyin ve karaciğerde tiamine bağımlı enzimler üzerinde toksik etkiler oluştururlar (3, 4). Alkolün bilişsel etkileri başlıca glutamat reseptörleri üzerinden gerçekleşir. LTP’de rol alan glutamat reseptörleri, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleridir. Akut alkol kullanımı NMDA reseptör işlevlerini inhibe ederken, kronik alkol kullanımında reseptör sayılarında ve işlevlerinde artış görülür. Bu durum reseptörlerde hipereksitabiliteye yol açar. Glutamaterjik iletimdeki bu artışın, NMDA reseptör aktivasyonundaki artıştan, GABAA reseptör aktivasyonundaki azalmadan ve voltajla aktive olan kalsiyum kanallarının işlevlerindeki artıştan kaynaklanabileceği öne sürülmüştür. Alkole bağlı olan eksitotoksitenin NMDA reseptör antagonistleri ile bloke edilebileceği gösterilmiştir (5-7).

II. Tiamin Eksikliğine bağlı Etkiler

Alkol bağımlılarının %30-80’inde tiamin eksikliği görülür. Tiamin eksikliği kötü beslenme, emilim bozukluğu veya karaciğer hastalığı nedeniyle aktif metabolite dönüşme oranında azalmaya bağlı olarak gelişir (2). Tiamin, besinlerle alındığında glukozun kullanılmasında işlev gören çeşitli enzimlerin bir kofaktörü olan tiamin pirofosfata dönüştürülür. Bu enzimler, transketolaz, piruvat dehidrojenaz ve alfa ketoglutarat dehidrojenazdır. Tiamin eksikliğinde bu enzimlerin aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak glukoz kaynakları azalır ve NMDA reseptörleri aracılığıyla eksitotoksiste ve hücre ölümü gelişir (8).

Alkolün bilişsel etkileri değerlendirilirken tiamin eksikliğin etkilerinin alkolün doğrudan etkilerinden bağımsız olarak incelenmesi amacıyla, tiamin eksikliğin deneysel olarak oluşturulduğu hayvan modellerinden yararlanılmıştır. Deneysel ortamlarda tiamin eksikliği oluşturma yollarından biri santral bir tiamin antagonisti olan piritiaminin verilmesidir. Sıçanlara piritiamin verilen çalışmalarda, talamusta hücre dışı glutamat konsantrasyonunda artış olduğu ve medial talamusta astrosit glutamat taşıyıcılarının protein düzeyinde azalma olduğu gösterilmiştir (9). Yine piritiamin ile oluşturulan tiamin eksikliği modellerinde, tiamin difosfata bağımlı bir enzim olan alfa ketoglutarat dehidrojenaz aktivitesinin

serebral kortekse kıyasla talamusta daha fazla azaldığı gösterilmiştir (10). Bu çalışmalar tiamin eksikliğinin diensefalon için seçiciliğini göstermektedir.

III. Karaciğer Hastalığına bağlı Etkiler

Karaciğer hastalığı da tiamin dengesini bozar, bilişsel işlevlerde bozulmaya ve astrosit hasarına neden olur. Alkol bağımlılarının çoğunluğunda görülen yağlı karaciğer, karaciğer işlevlerinde bozulmaya neden olmazken, alkolik hepatit veya siroz karaciğer işlevlerini bozarak bilişsel işlevleri de etkilemiş olur. Görüldüğü gibi, alkolün kendisinin, tiamin eksikliğinin ve karaciğer hastalığının merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri birbirinden kolaylıkla ayıramamaktadır (1, 4).

ALKOLÜN YOL AÇTIĞI BİLİŞSEL BOZULMALAR

Alkolün merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerinin tiamin eksikliğine veya alkolün doğrudan etkilerine ayrıştırılmasındakine benzer bir güçlük, tanısıl sınıflamalarda da yaşanmaktadır. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, dördüncü baskıda (DSM-IV), tiamin eksikliğine bağlı Alkolün Yol Açtığı Kalıcı Amnestik Bozukluk (Korsakoff sendromu) ve Alkolün Yol Açtığı Kalıcı Demans tanıları yer alır (11). Ancak etiyojileri ile birlikte ele alındığında bu iki klinik durumun ayırımı üzerinde görüş birliği sağlanamamıştır.

I. KORSAKOFF SENDROMU

Tiamin eksikliğinin akut olarak Wernicke ensefalopatisine ve kronik olarak Korsakoff sendromuna neden olduğu düşünülerek bu sendrom Wernicke-Korsakoff sendromu olarak adlandırılmıştır. Ancak, daha sonra Korsakoff sendromunun olguların %75'inde Wernicke ensefalopatisinden bağımsız olarak ortaya çıktığı öne sürülmüştür (12).

Wernicke ensefalopatisi

Wernicke ensefalopatisi akut tiamin eksikliğine bağlı akut konfüzyonel durum, oftalmopleji (nistagmus ve lateral rektus paralizisi) ve ataksiden oluşan bir tablodur. Wernicke

ensefalopatisi alkol bağımlılarının %5'inden azında görülür. Kliniğindeki değişkenlik nedeniyle yeterince tanınmadığı ileri sürülmektedir. Wernicke ensefalopatisi olan hastaların sadece üçte birinde, bu bulguların tümü birden bulunur. Oküler ve ataksik bulgular daha önce başlayabilir. Belirleyici bir özellik olan göz bulguları olguların yaklaşık üçte birinde bulunur. Hastalar apatik görünümlüdür ve öğrenmeleri bozulmuştur. Son yıllarda Wernicke ensefalopatisi tanısının, beslenme bozukluğu, oküomotor anomaliler, serebellar işlevlerde bozukluk ve mental durum değişikliğinden oluşan dört ölçütten en az ikisinin birlikteliğine dayandırılması önerilmiştir (13). Tiamine bağımlı bir enzim olan transketolazın aktivitesindeki genetik bir bozukluk Wernicke ensefalopatisine yatkınlıkta rol oynar (14). Wernicke ensefalopatisinde beyin sapı, serebellum ve diensefalon lezyonları sırasıyla oküler bulgular, ataksi ve konfüzyondan sorumludur. Bu tutulumların geriye dönüşlü olması değişkenlik gösterir.

Korsakoff Sendromu

Korsakoff sendromunun sadece kronik tiamin eksikliğine bağlı olduğu görüşünün yanında, tiamin eksikliğinin ve alkolün zaman içinde eklenen etkilerinin birlikteliğine bağlı olduğu görüşü de öne sürülmüştür. Alkole bağlı olmayan tiamin eksikliği olgularında Korsakoff sendromuna dönüşüm oranlarının daha düşük olması da bu ikinci görüşü desteklemektedir (2).

Korsakoff sendromu hastalarında ciddi anterograd amneziye ek olarak, zamansal açıdan kademeli bir retrograd amnezi görülür. Hastalar yeni bilgileri öğrenmekte güçlük çektikleri gibi, en fazla lezyondan önceki son dönemde öğrenmiş oldukları bilgileri geri çağırmakta güçlük çekerler. Korsakoff sendromu alkolik amnestik bozukluk olarak da adlandırılmasına rağmen, sadece amnezinin görüldüğü olgular hastaların bir bölümünü oluşturur, geri kalan olgularda amnezi dışında bilişsel bulgular da görülür. Korsakoff hastalarında dönem dönem psikotik belirtilere de rastlanır. Korsakoff sendromu olgularındaki amneziden başlıca diensefalon hasarı sorumlu tutulmuştur. Diensefalik amnezide, bellek içeriğinin yüzeysel ve etkisiz bir şekilde kodlanması, konfabülasyon ve içgöründe azalma görülür. Diensefalonda bellek ile ilişkili olan yapılar, dorsolateral

ve anterior talamik çekirdekler ve özellikle medial hipokampal kompleksi anterior talamik çekirdeklere bağlayan mamillotalamik yol ve amigdalayı dorsomedial talamik çekirdeklere bağlayan ventroamigdalafugal yoldur. Bu yapılar, olguların ve olayların bilinçli olarak geri çağırılmasını içeren açık belleğin edinilmesini sağlar. Diensefalik amnezide hipokampusun katkısına ve diensefalon ile hipokampus arasındaki bağlantılara da dikkati çekilmiştir. Medial temporal lobda yer alan hipokampal kompleks açık belleğin edinilmesinde ve özellikle otobiyografik bellek olmak üzere retrograd bellek içeriğinin geri çağırılmasında rol alır. Bu bölgenin lezyonlarında yine anterograd amnezi ve sınırlı bir retrograd amnezi görülür (13, 15). Bu bağlantılardan yola çıkarak Korsakoff sendromunun diensefalon dışında hipokampal patoloji gösterip göstermediğinin incelenmesi amacıyla, Korsakoff hastalarının Alzheimer hastaları ve sağlıklı kontrollerle kantitatif manyetik rezonans görüntülemesi ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, her iki hasta grubunda kontrollere kıyasla anlamlı hipokampal hacim kaybı saptanmıştır. Bu çalışma Korsakoff sendromu için karakteristik olan bellek kusurunun hipokampus ve diensefalon patolojisini içerdiği sonucunu desteklemiştir (16).

Korsakoff sendromunda diensefalon hasarına frontal lob patolojisi veya işlev bozukluğunun eşlik etmesi ise retrograd amnezinin şiddetini artırır (17). Frontal beyin hasarı nedeniyle konfabülasyon, perseverasyon ve yürütücü işlevlerde bozulma görülebilir, ancak bunun Korsakoff sendromunun temel özelliği mi yoksa alkolün nörotoksik etkilerine bağlı mı olduğu belli değildir (13).

II. ALKOLİK DEMANS

Alkolik demans kavramı, uzun süreli alkol kullanımının ardından bilişsel işlevlerde kademeli bir yıkımın gelişmesi gözlemlenirken temel almıştır. Yaşla ilişkisi olduğu, nörodejeneratif demanslardan daha hafif şiddette bir demans olduğu ve demanslı hastaların %11-24'ünde görülebildiği öne sürülmüştür (4). Demans etiyolojileri içinde Alzheimer tipi demans ve vasküler demanstan sonra üçüncü sırada yer alır. Uzun süreli alkol kullanımında ventrikül ve sulkuslarda görülen büyüme, kortekste gri ve beyaz maddedeki hacim kaybı ve beyin

omurilik sıvısındaki artışın, alkolün bırakılması ile geriye dönüşlü olup olmadığı ile ilgili bilgiler değişkendir. Beyin atrofisinin, ventriküllerde genişlemenin ve bilişsel işlevlerin alkolden uzak durmanın süresine bağlı olarak düzelme gösterdiği ve gençlerde geriye dönüşlü olma özelliğinin daha fazla olduğu öne sürülmüştür. (18).

Korsakoff sendromunun tiamin eksikliğine bağlı kronik amnestik bozukluk olduğunu kabul eden görüşe göre, Korsakoff sendromu ve alkolik demans belirti ve bulguları farklı olan iki tablodur ve yakın döneme ait bellek güçlüklerinin global bir bilişsel bozulma ile birlikte olması, alkolün yol açtığı kalıcı demansın, alkolün yol açtığı kalıcı amnestik bozukluktan ayırımında yardımcıdır (14). Ancak diğer yandan Korsakoff sendromunun ve alkolik demansın birbirlerinin devamı olduğu ve ortak klinik özellikleri olduğu ileri sürülmüştür.

Alkol bağımlıları ile yapılan bir otopsi çalışmasında, hastaların üçte ikisinde diensefalon lezyonları bulunduğu ve klinikte bunların üçte birine Korsakoff sendromu ve geri kalanların çoğuna alkolik demans tanısı konduğu bildirilmiştir. Korsakoff sendromlarının bir bölümü amnezi dışındaki bilişsel belirtilerin ve davranışsal belirtilerin şiddeti ve akut yerine sinsi başlangıç nedeniyle demans olarak adlandırılmaktadır. Alkolik demansın tek başına alkolün nörotoksik etkileri ile açıklanması da güçtür. Alkolik demansın kortikal bir demans mı yoksa subkortikal bir demans mı olduğu da tartışılmıştır. Alkolün doğrudan nörotoksik etkileri ile kortikal demansın ve tiamin eksikliğine bağlı diensefalon hasarı ile subkortikal demansın özelliklerini içeren karma bir demansa neden olduğu öne sürülmüştür (2, 19).

Korsakoff Sendromu ve Alkolik Demansın Tedavisi

Wernicke ensefalopatisinin tedavisinde tiamin beş gün süreyle, 100-200 mg/gün olarak intravenöz veya intramüsküler yolla verilir. Tiaminin hızla yerine konması ile oküler bulgular saatler içinde, ataksi ve bilişsel bulgular günler içinde düzelebilir, ancak bu bulgulardan bazıları haftalar içinde de düzelebilir ve hatta kalıcı olabilir. Wernicke ensefalopatilerinde amnezinin %7-84 oranında yerleştiğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Korsakoff sendromu yerleştiğinde de

Wernicke ensefalopatisi atakları tekrarlayabilir. Wernicke ensefalopatisinin %10-20'lik bir mortalite oranı gösterebileceğine dikkat edilmelidir (2, 12).

Korsakoff sendromunda tiamin oral yolla 100-300 mg/gün verilir. Alkolik Korsakoff sendromu olan olguların %25'inin genellikle bir yıl içinde düzeldiği, %25'inin amnezisinin düzelmediği, geri kalanlarda ise değişen düzeylerde düzelme olduğu bulunmuştur (14, 20). Kronik alkolizm, tiamin eksikliğinin dışında, bilişsel bozulmaya ve demansa yol açan B12 vitamini ve folik asidin eksikliğine de neden olabilir (12, 21). Folat eksikliği kronik alkol kullanımı olan bireylerde en sık görülen vitamin eksikliğidir ve alkolik karaciğer hastalığı gelişme riski olanların %80'inde görülür (22). B12 ve B6 vitamini ve folik asit homosisteinin metionine dönüşmesinde yer alır. Bu vitaminlerin eksikliğinde ortaya çıkan yüksek homosistein düzeyleri, sadece kardiyovasküler ve serebrovasküler olayların yanında, bilişsel gerilemeye de neden olur (23). B12 vitamini ve folik asit, kan düzeyleri normal veya yüksek iken, dokularda yetersiz durumda olabilir. Gerçekten de alkol bağımlılarında, kontrollere göre daha yüksek B12 vitamini ve folik asit düzeylerinin görüldüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur (21). Alkole bağlı eksikliklerinde folik asit oral yolla 1-15 mg/gün ve B12 vitamini ilk hafta her gün 1000 mikrogram/gün intramüsküler enjeksiyonun ardından, ayda veya iki ayda bir 1000 mikrogram intramüsküler yolla verilebilir.

Alkolün glutamaterjik eksitotoksisteye neden olması, eksitotoksistenin azaltılmasında NMDA antagonistlerinin kullanımına yol açmıştır. Bir NMDA antagonisti olan memantin, 16 hasta ile yapılan, 28 haftalık plasebo kontrollü bir çalışmada Korsakoff sendromu demansının tedavisinde etkili bulunmuştur (24). Glutamat iletimini etkileyen akamprozat ise alkol yoksunluğu sırasında görülen eksitotoksisteye karşı koruyucu etki gösterir (25). Alkol, bellek ile ilişkili nörotransmitter sistemleri üzerinde de etki gösterir. Bu etkiler noradrenalin, serotonin, glutamat ve asetilkolin gibi nörotransmitterleri içerdiğinden, tedavide bu nörotransmitter sistemleri üzerinden etkili ilaçlar denenmiştir. Alfa-2 adrenerjik agonist olan klonidin, serotonin seçici geri alım inhibitörü olan fluvoksamin, asetilkolin esteraz inhibitörü olan fizostigmin gibi ilaçlar tedavide kullanılmış, ancak sonuçlar çelişkili bulunmuştur (26). Donepezil ve rivastigmin gibi asetilkolin

esteraz inhibitörlerinin Korsakoff sendromu ve alkolik demans tedavisindeki yeri olgu sunumları ile sınırlıdır. Olgu sunumlarında bu inhibitörlerin tedavide etkili olduğu bildirilmiştir (27-30). Sahin ve arkadaşları ise alkole bağlı olmayan Korsakoff sendromu olgularında donepezili bir aylık tedavide bellek, dikkat ve yürütücü işlevlerde etkili bulunmamışlardır (26).

TARTIŞMA

Alkolün yol açtığı bilişsel bozulmalarda alkolün ve tiamin eksikliğinin karşılıklı etkileşimi söz konusudur. Alkolün etkilerine tiamin eksikliğinin eklenmesi kademeli olan bilişsel yıkımı hızlandırır. Tek başına tiamin eksikliğine bağlı subkortikal lezyonlar hem amneziye hem de demansa neden olabilir. Tiamin eksikliğinin oluşturduğu bilişsel işlevlerdeki bozulmaya, alkolün etkileri de eklenebilir. Bu nedenlerden dolayı, hem Korsakoff sendromunun DSM-IV'te tiamin eksikliğine bağlı alkolün yol açtığı kalıcı amnestik bozukluk olarak adlandırılması demansı kapsamamaktadır, hem de kronik tiamin eksikliğine bağlı bulguların Korsakoff sendromu adıyla tanımlanması alkolün etkilerini dışlamaktadır. Yeni bilgiler DSM-IV'ün Korsakoff sendromu ve alkolün yol açtığı kalıcı demans tanılarına bakışını değiştirebilir.

Alkolün bilişsel etkilerine yaklaşımda, alkolden uzak durmanın sürdürülmesi, tiamin ve eksikliği görülebilen diğer vitaminlerin yerine konması, tekrarlayan alkol yoksunluğu dönemlerinin ve yoksunluk nöbetlerinin önlenmesi, yoksunluk sırasında artan eksitotoksistenin genel prensiplerdir. Korsakoff sendromu gelişenlerde Wernicke ensefalopatisi ataklarının tekrarlayabilmesi nedeniyle tiamini yerine koyma tedavisinin belirli bir süre ile sınırlandırılması uygun gözükmemektedir. Ayrıca karaciğer işlev bozukluğunun olması durumunda alkolün bilişsel etkileri artacağından karaciğer işlevlerinin izlenmesi için ilgili uzmanlık dalları ile işbirliği yapılmalıdır. Memantin gibi NMDA reseptör antagonistlerinin yoksunluk dönemlerinde, bilişsel bozulmaların geliştiği olgularda ve koruyucu amaçla kullanımı ile ilgili deneyimler arttırılmalıdır. Son olarak, Korsakoff sendromunda ve alkolik demansta asetilkolin esteraz inhibitörlerine alınan yanıtlarda farklılık olup olmadığı araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Butterworth RF. Pathophysiology of alcoholic brain damage: synergistic effects of ethanol, thiamine deficiency and alcoholic liver disease. *Metab Brain Dis* 1995; 10:1-8.
- 2- Homewood J, Bond NW. Thiamin deficiency and Korsakoff's syndrome: failure to find memory impairments following nonalcoholic Wernicke's encephalopathy. *Alcohol* 1999; 19(1): 75-84.
- 3- Abe K, Yamaguchi S, Sugiura M, Saito H. The ethanol metabolite acetaldehyde inhibits the induction of long-term potentiation in the rat dentate gyrus in vivo. *Br J Pharmacol* 1999; 127(8):1805-1810.
- 4- Joyce EM. Alcoholic and other toxic dementias. Copeland JRM, Abou-Saleh MT, Blazer DG (editors). *Principles and Practice of Geriatric Psychiatry*. 2. Baskı, West Sussex: Wiley, 2002: 285-288.
- 5- Lovinger DM. Excitotoxicity and alcohol-related brain damage. *Alcohol Clin Exp Res* 1993; 17(1):19-27.
- 6- Valenzuela CF, Harris RA. Alcohol: neurobiology. Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG (editors). *Substance Abuse: A Comprehensive Textbook*. 3. Baskı, Maryland: Williams & Wilkins, 1997: 119-142.
- 7- Curran HV, Weingartner H. Psychopharmacology of human memory. Baddeley AD, Kopelman MD, Wilson BA (editors). *The Handbook of Memory Disorders*. 2. baskı, West Sussex, John Wiley & Sons, 2002: 123-141.
- 8- Todd KG, Butterworth RF. In vivo microdialysis in an animal model of neurological disease: thiamine deficiency (Wernicke) encephalopathy. *Methods* 2001; 23(1):55-61.
- 9- Hazell AS, Rao KV, Danbolt NC et al. Selective down-regulation of the astrocyte glutamate transporters GLT-1 and GLAST within the medial thalamus in experimental Wernicke's encephalopathy. *J Neurochem* 2001; 78(3):560-568.
- 10- Heroux M, Butterworth RF. Regional alterations of thiamine phosphate esters and of thiamine diphosphate-dependent enzymes in relation to function in experimental Wernicke's encephalopathy. *Neurochem Res* 1995; 20(1):87-93.
- 11- Amerikan Psikiyatri Birliği (1994). *Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı*, dördüncü baskı (DSM-IV) (Çev. Ed.: E Köroğlu) Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1995.
- 12- Weiner MF (editor), Gray KF. *The Dementias: Diagnosis, Management, and Research*. 2. baskı, Washington, American Psychiatric Press, 1996: 101-138.
- 13- O'Connor M, Verfaellie M. The amnesic syndrome: overview and subtypes. Baddeley AD, Kopelman MD, Wilson BA (editors). *The Handbook of Memory Disorders*. 2. baskı, West Sussex, John Wiley & Sons, 2002: 145-166.
- 14- Schuckit MA. Alcohol-related disorders. Sadock BJ, Sadock VA (editors). *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 7. Baskı, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 953-971.
- 15- Tranel D, Damasio AR. Neurobiological foundations of human memory. Baddeley AD, Kopelman MD, Wilson BA (editors). *The Handbook of Memory Disorders*. 2. baskı, West Sussex, John Wiley & Sons, 2002: 17-56.
- 16- Sullivan EV, Marsh L. Hippocampal volume deficits in alcoholic Korsakoff's syndrome. *Neurology* 2003; 61: 1716-1719.
- 17- Kopelman MD. Retrograde amnesia. Baddeley AD, Kopelman MD, Wilson BA (editors). *The Handbook of Memory Disorders*. 2. baskı, West Sussex, John Wiley & Sons, 2002: 189-207.
- 18- Netrakom P, Krasuski JS, Miller NS, O'Tuama LA. Structural and functional neuroimaging findings in substance-related disorders. Bewick CA (editor), Miller NS, Swift RM (guest editors). *The Psychiatric Clinics of North America: Addictive Disorders*. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1999: 313-329.
- 19- Munro CA, Saxton J, Butters MA. Alcohol dementia: "cortical" or "subcortical" dementia? *Archives of Clinical Neuropsychology* 2001; 16: 523-533.
- 20- Kapur N. *Memory Disorders in Clinical Practice*. East Sussex: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers, 1988: 159-181.
- 21- Cravo ML, Camilo ME. Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: relations to folic acid and vitamin B6 and B12 status. *Nutrition* 2000; 16:296-302.
- 22- Halsted CH, Villanueva JA, Devlin AM. Folate deficiency, methionine metabolism, and alcoholic liver disease. *Alcohol* 2002; 27:169-172.
- 23- Fotuhi M. *The Memory Cure: how to protect your brain against memory loss and Alzheimer's*

- disease. New York, McGraw-Hill, 2003: 75-128.
- 24- Rustembegovic A, Kundurovic Z, Sapcanin A, Sofic E. A placebo-controlled study of memantine (Ebixa) in dementia of Wernicke-Korsakoff syndrome. *Med Arh* 2003; 57(3):149-150.
- 25 - al Qatari M, Khan S, Harris B, Littleton J. Acamprosate is neuroprotective against glutamate-induced excitotoxicity when enhanced by ethanol withdrawal in neocortical cultures of fetal rat brain. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25(9):1276-83.
- 26- Sahin HA, Gurvit IH, Bilgic B et al. Therapeutic effects of an acetylcholinesterase inhibitor (donepezil) on memory in Wernicke-Korsakoff's disease. *Clin Neuropharmacol* 2002; 25(1):16-20.
- 27- Casadevall-Codina T, Pascual-Millan LF, Fernandez-Turrado T et al. Pharmacological treatment of Korsakoff's psychosis: a review of the literature and experience in two cases. *Rev Neurol* 2002; 35(4): 341-345.
- 28- Gibson RC, Barnaby L. Rivastigmine in the treatment of alcohol-induced persisting dementia. *West Indian Med J* 2003; 52(1):59-61.
- 29- Kim KY, Ke V, Adkins LM. Donepezil for alcohol-related dementia: a case report. *Pharmacotherapy* 2004; 24(3): 419-421.
- 30- Binbay Z, Mirsal H, Kalyoncu ÖA, Pektaş Ö, Genç Y, Ünsalan N, Beyazyürek M. Alkole bağlı oluşan "Korsakoff Sendromlu" iki olguda donepezilin etkinliği. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2008;18(1): 46-49.