

**Marcin Wojnar¹, Zdzisław Bizoń¹,
Dariusz Wasilewski², Artur Cedro¹**

¹II Klinika Psychiatryczna Akademii Medycznej w Warszawie

²I Klinika Psychiatryczna Akademii Medycznej w Warszawie

ZJAWISKO ROZNIECANIA (KINDLING) A PATOGENEZA ABSTYNENCYJNYCH NAPADÓW DRGAWKOWYCH I MAJACZENIA ALKOHOLEWEGO

WSTĘP

Mimo dokładnych opisów klinicznych symptomatologii majaczenia alkoholowego i postępów jego terapii w ostatnich latach, ocena roli różnych czynników i mechanizmów patogenetycznych pozostaje wciąż kwestią sporną. Nie budzi już wątpliwości fakt, że majaczenie alkoholowe występuje w przebiegu ostrej abstynencji od alkoholu, nadal nie jest jednak jasne, dlaczego majaczenie rozwija się jedynie w 5 do 10% epizodów alkoholowego zespołu abstynencyjnego (AZA). Wśród hipotez usiłujących wyjaśnić to zjawisko zwraca się uwagę na rolę mechanizmu rozniecania (kindling), uważanego za mechanizm patogenetyczny w rozwoju padaczki (2, 4, 8, 24).

Rozniecanie jest zjawiskiem neurofizjologicznym opisanym przez Goddarda (13) na podstawie eksperymentów na zwierzętach. Pojęcie rozniecania oznacza mechanizm postępujących zmian funkcji elektrofizjologicznych mózgu, wywołanych okresowym podprogowym drażnieniem niektórych jego struktur i prowadzących do wystąpienia klinicznych napadów drgawkowych. Mechanizm ten pozwala zrozumieć patogenezę padaczki oraz tych zaburzeń psychicznych, w przebiegu których narasta natężenie objawów w kolejnych epizodach (1, 18, 19, 23).

W 1978 roku Ballenger i Post (4) zaproponowali hipotezę rozniecania w celu wyjaśnienia występowania abstynencyjnych napadów drgawkowych i majaczenia alkoholowego. Zgodnie z tym modelem powtarzające się epizody odstawienia alkoholu (AZA) u osób przewlekle go nadużywających, z towarzyszącym temu obniżeniem

progu drgawkowego, spełniają rolę bodźca w mechanizmie rozniecania struktur podkorowych, a w szczególności układu limbicznego, podwzgórza i wzgórza. Wraz z kolejnymi epizodami symptomatologia AZA coraz bardziej nasila się, aż do wystąpienia napadów drgawkowych i majaczenia.

Badania prowadzone w ostatnich dwudziestu latach przyniosły dane zdające się potwierdzać słuszność hipotezy rozniecania w patogenezie napadów drgawkowych i majaczenia alkoholowego. Początkowo stwierdzano zwiększanie się ryzyka drgawek i majaczenia wraz z wydłużaniem się okresu uzależnienia od alkoholu oraz większą liczbą przebytych epizodów AZA (4, 10). Kolejne badania potwierdziły, iż u pacjentów wielokrotnie poddawanych detoksykacji częściej występują napady drgawkowe lub majaczenia (9, 15, 16, 17, 21, 24, 27). Również eksperymenty prowadzone na zwierzętach wykazały, iż nasilenie napadu drgawek koreluje z liczbą epizodów odstawienia alkoholu (5, 6, 7, 11, 20). Celem podjętej pracy była ocena hipotetycznej roli zjawiska rozniecania w występowaniu abstynencyjnych napadów drgawkowych oraz rozwoju i przebiegu majaczenia alkoholowego na podstawie obserwacji klinicznych.

OSOBY BADANE I METODA

Badaniami objęto grupę 1179 chorych hospitalizowanych w Szpitalu Nowowiejskim w Warszawie w latach 1973-1987 z rozpoznaniem alkoholowego zespołu abstynencyjnego (AZA), weryfikowanego według klasyfikacji ICD 9 (26), w tym majaczenia alkoholowego.

W analizie opierano się na dokumentacji lekarskiej oraz informacjach dotyczących zgonów uzyskanych w Centralnym Biurze Adresowym. Dane zaczerpnięte z historii chorób ośmioosobowa grupa lekarzy psychiatrów umieszczała w ustrukturowanym kwestionariuszu (25). Współczynnik rzetelności ocen wynosił wśród badających $R=0,838$. Kwestionariusz obejmował:

- a. charakterystykę demograficzną;
- b. przebieg uzależnienia od alkoholu;
- c. urazy, choroby somatyczne oraz współistniejące zaburzenia psychiczne;
- d. używanie lub uzależnienie od innych środków psychoaktywnych;
- e. stan somatyczny (w tym wyniki badań laboratoryjnych);
- f. symptomatologię (zgodnie ze skalą przytoczoną poniżej) i przebieg zespołu abstynencyjnego (czas trwania objawów AZA, występowanie napadów drgawkowych, czas hospitalizacji);
- g. leczenie farmakologiczne.

W zależności od stanu klinicznego w chwili przyjęcia kwalifikowano pacjenta do określonego stadium zespołu abstynencyjnego:

- 1) zespół abstynencyjny niepowikłany;
- 2) abstynencyjne napady drgawkowe;
- 3) stan predeliryjny;
- 4) majaczenie – okres rozwiniętej psychozy przy zachowanym kontakcie z rzeczywistością;

- 5) majaczenie – okres fałszywej orientacji;
- 6) głębokie zaburzenia świadomości.

Oceniano również stadium maksymalnego nasilenia AZA w trakcie pobytu pacjenta w szpitalu.

Poddano analizie przebieg kolejnych epizodów alkoholowego zespołu abstynencyjnego (nasilenia objawów i występowania napadów drgawkowych) u wielokrotnie hospitalizowanych pacjentów. Badano również związki występowania abstynencyjnych napadów drgawkowych i majaczenia alkoholowego z długością okresu uzależnienia od alkoholu, liczbą poprzednich epizodów AZA (detoksykacji w szpitalu) oraz innymi zmiennymi.

Zgodnie z hipotezą Ballengera i Posta (4) nasilenie się objawów AZA w kolejnych epizodach uznano za manifestację kliniczną procesu rozniecania. Przyjęto również, że rozniecanie AZA potwierdzałaby następująca sekwencja zaburzeń: niepowikłany AZA; abstynencyjne napady drgawkowe; majaczenie alkoholowe. Pierwszy epizod napadów drgawkowych w życiu danego pacjenta powinien pojawić się po wielu latach trwania uzależnienia, przed pierwszym epizodem majaczenia oraz poprzedzony co najmniej kilkoma epizodami niepowikłanego AZA.

W analizie statystycznej wyników zastosowano test χ^2 , test t–Studenta, test medianowy oraz współczynnik korelacji nieparametrycznej, odpowiednio do charakteru danych i ich rozkładu, korzystając z pakietu statystycznego SPSS (22).

WYNIKI

Wśród 1179 pacjentów, hospitalizowanych łącznie 2186 razy, 86,2% stanowili mężczyźni, a 13,8% – kobiety (Tabela 1). Prawie 36% pacjentów było leczonych wielokrotnie w trakcie 1425 hospitalizacji. Wiek pacjentów wahał się od 18 do 81 lat; wynosił średnio $39,95 \pm 9,98$ lat.

TABELA 1

Pacjenci z rozpoznaniem alkoholowego zespołu abstynencyjnego hospitalizowani w Szpitalu Nowowiejskim w latach 1973-1987.

Epizody	Mężczyźni N=1016		Kobiety N=163		Razem
	Jednorazowe	Wielokrotne	Jednorazowe	Wielokrotne	
Pacjenci	651	365	110	53	1179
Hospitalizacje	651	1280	110	145	2186

Postępujące nasilenie objawów w kolejnych epizodach AZA stwierdzono u 94 osób, co stanowi 22,5% pacjentów wielokrotnie hospitalizowanych (N=418). AZA u tych pacjentów osiągały w kolejnych epizodach co najmniej ten sam stopień nasilenia objawów. U 182 osób (43,5%) przebieg kolejnych epizodów nie wykazywał istotnych różnic, a u 142 osób (33%) z epizodu na epizod wykazywał malejącą tendencję nasilenia objawów. W badanych grupach nie stwierdzono istotnych różnic pod względem średniego czasu od ostatniego spożycia alkoholu do chwili przyjęcia do szpitala.

Notowano ujemną korelację między stopniem nasilenia AZA a liczbą kolejnych epizodów (Kendall's Tau = -0,182; $p < 0,001$). Korelacja ta była dodatnia jedynie u osób powyżej 58 roku życia (Tau=0,349; $p < 0,05$).

Zestawienie różnic pomiędzy pacjentami, u których stwierdzono progresję nasilenia objawów AZA w kolejnych epizodach a pacjentami bez progresji przedstawiono w Tabeli 2.

TABELA 2

Porównanie grup pacjentów z progresją i bez progresji nasilenia symptomatologii AZA w kolejnych epizodach.

	Pacjenci z progresją objawów N=94	Pacjenci bez progresji objawów N=324	Analiza statystyczna*
Średni wiek	39,73±8,55	36,94±8,98	$p < 0,01$
Średni wiek w chwili śmierci	39,06±7,94	46,39±11,37	$p < 0,01$
Średni wiek początku nadużywania alkoholu	25,14±7,58	22,41±7,33	$p < 0,001$
Średni okres intensywnego picia alkoholu	15,45±8,35	13,66±6,77	$p < 0,05$
Średnia dobową dawką alkoholu w g	274,5±145,1	316,2±156,5	$p < 0,05$
W wywiadzie przed pierwszym epizodem majaczenia			
– choroby somatyczne N (%)	64 (68,1%)	173 (53,4%)	$p < 0,05$
– napady drgawkowe N (%)	17 (18,1%)	19 (5,9%)	$p < 0,001$
Uzależnienie od benzodiazepin i/lub barbituranów N (%)	13 (13,8%)	4 (1,2%)	$p < 0,0001$
Leczenie benzodiazepinami w okresie hospitalizacji N (%)	36 (38,3%)	44 (13,6%)	$p < 0,0001$
Leczenie odwykowe między epizodami N (%)	19 (20,2%)	27 (8,3%)	$p < 0,01$

* Dotyczy różnic między grupami z progresją i bez progresji; zastosowano test χ^2 oraz test t-Studenta.

U osób z progresją stwierdzono starszy wiek (39,73±8,55 lat w porównaniu z 36,94±8,98 lat u osób bez progresji; $p < 0,01$), późniejsze rozpoczęcie nadużywania alkoholu (25,14±7,58 w porównaniu z 22,41±7,33; $p < 0,001$), dłuższy okres intensywnego picia alkoholu przed wystąpieniem pierwszego epizodu AZA (15,45±8,35 lat w porównaniu z 13,66±6,77 lat; $p < 0,05$) oraz mniejszą dobową dawkę spożywanego alkoholu (odpowiednio: 274,5±145,1 g i 316,2±156,5 g; $p < 0,05$). U osób z progresją notowano również większy odsetek chorób somatycznych (68,1% w porównaniu z 53,4%; $p < 0,05$) i napadów drgawkowych (18,1% w porównaniu z 5,9%; $p < 0,001$) przed pierwszym epizodem majaczenia oraz częstsze współistniejące uzależnienia (13,8% w porównaniu z 1,2% wśród osób bez progresji; $p < 0,0001$).

Osoby wykazujące progresję symptomatologii AZA istotnie częściej leczono benzodiazepinami (38,3% w porównaniu z 13,6%; $p < 0,0001$) w czasie pobytu w szpitalu i ambulatoryjnie w okresach abstynencji (20,2% w porównaniu z 8,3%; $p < 0,01$). Z danych o zgonach badanych osób wynika, że pacjenci, u których stwierdzono progresję, umierali wcześniej niż osoby bez progresji (średni wiek w chwili zgonu w obu grupach wynosił odpowiednio: 39,06±7,94 i 46,39±11,37 lat; $p < 0,01$).

Porównanie wybranych parametrów w grupach pacjentów, u których rozwinęło się majaczenie alkoholowe w czasie hospitalizacji i pacjentów z niepowikłanymi

epizodami AZA przedstawiono w Tabeli 3. Majaczenie obserwowano w przebiegu hospitalizacji u 95,3% pacjentów. U pacjentów tych notowano mniejszą liczbę poprzednich detoksykacji niż u osób, u których nie rozwinęły się majaczenia; średnie liczby uprzednich hospitalizacji wynosiły odpowiednio: $2,27 \pm 1,93$ i $3,71 \pm 2,5$ ($p < 0,001$). Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic między obiema grupami pod względem długości okresu uzależnienia.

TABELA 3

Porównanie wybranych parametrów pomiędzy grupami pacjentów, u których wystąpiło majaczenie alkoholowe w czasie hospitalizacji i pacjentów bez majaczenia.

	Pacjenci z majaczeniem N=1123	Pacjenci bez majaczenia N=56	Analiza statystyczna*
Średni okres intensywnego picia alkoholu	$14,79 \pm 8,24$	$14,86 \pm 7,80$	NS
Liczba uprzednich detoksykacji	$2,27 \pm 1,93$	$3,71 \pm 2,50$	$p < 0,05$

* Dotyczy różnic między grupami z majaczeniem i bez majaczenia; zastosowano test t-Studenta i test medianowy.

Abstynencyjne napady drgawkowe odnotowano w 2,4% osób z AZA leczonych szpitalnie (N=52). Pierwszy epizod majaczenia alkoholowego poprzedzony był napadami drgawkowymi u 11% pacjentów.

Różnice między pacjentami, u których wystąpiły napady drgawkowe w przebiegu AZA i pacjentami bez napadów, przedstawiono w Tabeli 4. Występowanie pierw-

TABELA 4

Porównanie wybranych zmiennych między pacjentami, u których wystąpiły abstynencyjne napady drgawkowe i pacjentami bez napadów.

	Pacjenci z towarzyszącymi drgawkami N=52	Pacjenci bez napadów drgawkowych N=1881	Analiza statystyczna*
W wywiadzie N (%):			
– uraz głowy	30 (57,7%)	818 (43,5%)	$p < 0,05$
– zaburzenia neurologiczne	10 (19,2%)	126 (6,7%)	$p < 0,01$
– choroby wątroby	4 (7,7%)	308 (16,4%)	$p < 0,01$
Towarzyszące N (%):			
– choroby wątroby	22 (42,3%)	532 (28,3%)	$p < 0,01$
– zaburzenia neurologiczne	20 (38,5%)	214 (11,4%)	$p < 0,001$
– zapalenie płuc	4 (7,7%)	859 (45,7%)	$p < 0,001$
Podwyższone stężenie AlAT (>25 j.m./l) N (%)	39 (90,7%)	988 (52,5%)	$p < 0,001$
Średnia dobową dawką alkoholu w g	$222,4 \pm 123,2$	$299,9 \pm 167,1$	$p < 0,001$
Średni wiek początku nadużywania alkoholu	$24,57 \pm 9,14$	$24,63 \pm 8,81$	NS
Średni okres intensywnego picia alkoholu	$15,26 \pm 8,08$	$14,92 \pm 8,12$	NS
Liczba uprzednich detoksykacji	$1,78 \pm 1,54$	$1,87 \pm 1,79$	NS

* Dotyczy różnic między grupami z napadami drgawkowymi i bez napadów; zastosowano test χ^2 , test medianowy i test t-Studenta.

szych w życiu drgawek wiązało się z istotnie częstszymi urazami głowy w wywiadzie (57,7% w porównaniu z 43,5% u osób bez napadów, $p < 0,05$), natomiast w trakcie hospitalizacji częściej stwierdzano poalkoholowe uszkodzenie wątroby (42,3% w porównaniu z 28,3%, $p < 0,01$) i zaburzenia neurologiczne (np. polineuropatię 38,5% w porównaniu z 11,4%, $p < 0,001$). Stwierdzono istotny związek występowania napadów drgawkowych z niższą dobową dawką spożywanego alkoholu; pacjenci, u których obserwowano drgawki, pili średnio $222,4 \pm 123,2$ g na dobę w porównaniu ze średnią $299,9 \pm 167,1$ g u osób bez napadów drgawkowych; $p < 0,001$). Nie stwierdzono zależności między występowaniem drgawek a długością okresu nadużywania alkoholu, wiekiem początku nadużywania czy liczbą uprzednich detoksykacji.

Badanie EEG wykonano u 28 spośród pacjentów, u których wystąpiły abstynencyjne napady drgawkowe. W 24 przypadkach (85,7%) wynik badania był prawidłowy.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Jeżeli rozniecanie AZA, zgodnie z hipotezą Ballengera i Posta (4), należy rozumieć jako narastające nasilenie objawów w każdym następnym epizodzie, to w naszym materiale kryteria te można stwierdzić u badanych osób jedynie w jednej czwartej przypadków (22,5% pacjentów).

Możliwym wyjaśnieniem niespodziewanie niskiego odsetka potwierdzającego model rozniecania jest odmienność populacji badanej przez nas w porównaniu z pacjentami w innych badaniach (9, 10, 15, 16, 17). W badaniach tych autorów dominowały niepowikłane AZA lub z towarzyszącymi napadami drgawkowymi, podczas gdy majaczenia pojawiały się wyłącznie sporadycznie. Badaną przez nas grupą byli pacjenci hospitalizowani w szpitalu psychiatrycznym, niemal wyłącznie chorzy z majaczeniem alkoholowym (95%). Można więc przypuszczać, że albo zjawisko rozniecania dotyczy mniej nasilonych stadiów AZA, albo rozniecanie może mieć znaczenie w rozwoju drgawek i majaczenia tylko u pewnej grupy osób, podobnie jak sugeruje to Majkowski (19) w odniesieniu do roli rozniecania w patogenezie padaczki, zwracając uwagę na znaczenie również innych czynników (np. genetycznych, środowiskowych, neurochemicznych). Nie należy również zapominać, że oryginalna hipoteza neurofizjologiczna rozniecania (13) powstała na modelu zwierzęcym i jak dotąd nie potwierdzono w sposób pewny roli tego zjawiska w patologii ośrodkowego układu nerwowego u człowieka.

W naszych badaniach nie udało się potwierdzić związku występowania napadów drgawkowych z większą liczbą wcześniejszych detoksykacji i hospitalizacji, opisanego przez wielu autorów (5, 7, 9, 10, 20). Podobnie nie stwierdzono korelacji między występowaniem abstynencyjnych napadów drgawkowych a długością okresu intensywnego picia alkoholu, notowanej przez Ballengera i Posta (4). Wynik ten jest zgodny z danymi innych autorów (9,10), którzy w swoich badaniach również nie stwierdzali zależności od czasu uzależnienia. Abstynencyjne napady drgawkowe nie wiążą się również z dużym poziomem spożycia alkoholu w przeliczeniu na dobową dawkę czystego etanolu, co stoi w sprzeczności z wynikami Lechtenberga i Worner (17), a potwierdza inne dane z piśmiennictwa (12, 27).

Jedynie nieliczni autorzy oceniali wpływ różnych czynników na występowanie majaczenia alkoholowego (4, 9, 12, 24). Nasze wyniki nie potwierdzają postulowanego w innych badaniach znaczenia większej liczby uprzednich pobytów w szpitalu oraz długości okresu uzależnienia jako istotnych czynników warunkujących występowanie majaczenia alkoholowego.

Nasze badania potwierdziły znany z praktyki klinicznej fakt, że u osób z dodatkowymi uzależnieniami (od benzodiazepin i barbituranów) występuje większa skłonność do nasilania się kolejnych epizodów. Można to zjawisko tłumaczyć między innymi w ten sposób, że nakładają się u nich objawy odstawienne od kilku środków uzależniających przyjmowanych równocześnie (np. alkoholu i benzodiazepin), co stanowi silniejszy bodziec rozniecający. W takich stanach ryzyko wystąpienia powikłań zespołu abstynencyjnego (np. napadów drgawkowych czy majaczenia) jest istotnie zwiększone (3,14). Występujące u tych pacjentów zjawisko tolerancji krzyżowej w sposób istotny może pogłębiać stopień uzależnienia i powodować ciężko przebiegające następstwa. Schuckit i wsp. (24) obserwowali podobne zależności: ciężki przebieg AZA (drgawki i/lub majaczenie) wiązał się z nadużywaniem leków nasennych i uspokajających. Wydaje się także prawdopodobne, iż niektóre z ciężko przebiegających epizodów mogły wynikać z odstawienia samych anksjolityków.

Zgodnie z sugestiami Browna i wsp. (10), stosowanie niektórych procedur medycznych (zwłaszcza podawanie benzodiazepin) w czasie detoksykacji może mieć wpływ na proces rozniecania. W naszym materiale osoby o nasilających się kolejnych epizodach AZA istotnie częściej przyjmowały benzodiazepiny w pierwszych pobytach w szpitalu niż osoby bez progresji objawów, co może potwierdzać przypuszczenia tych autorów.

Ponieważ badanie w całości opierało się na retrospektywnej analizie dokumentacji lekarskiej pacjentów, warto pamiętać, że istniejące braki danych w zebranych materiale oraz możliwa nierzetelność niektórych informacji może utrudniać porównanie z badaniami innych autorów. Większość analiz opierała się na danych z wywiadu uzyskanych od osób uzależnionych od alkoholu i część z nich mogła ulec zniekształceniu nie tylko ze względu na problemy we współpracy z pacjentami, lecz również z powodu małej skrupulatności w sporządzaniu dokumentacji. Do niektórych wyników należy więc podchodzić z dystansem, w szczególności do tych, które dotyczyły długości okresu trwania uzależnienia, początku nadużywania czy dobowej dawki spożywanego alkoholu. Odtwarzanie przez pacjentów z zaburzeniami świadomości niektórych faktów z wywiadu (odnośnie do urazów głowy, innych chorób czy napadów drgawkowych) lub nawet objawów towarzyszących obecnemu epizodowi AZA czy majaczenia alkoholowego także może budzić pewne wątpliwości co do rzetelności tych informacji. Jednak należy pamiętać, że często jest to jedyne źródło wiedzy, jakim dysponujemy.

Z naszych badań wynika, że hipoteza rozniecania (kindling) ma ograniczone znaczenie w występowaniu abstynencyjnych napadów drgawkowych oraz rozwoju majaczenia alkoholowego. Być może należałoby pomyśleć o wieloczynnikowej genezie napadów drgawkowych lub majaczenia alkoholowego: poza rozniecaniem istotną

rolę mogą odgrywać choroby somatyczne i urazy, rodzaj i ilość spożywanego alkoholu czy równoległe przyjmowanie innych środków uzależniających. Rozniecanie może być głównym mechanizmem patogenetycznym w powstawaniu powikłań AZA jedynie u części osób uzależnionych od alkoholu. Niewątpliwie problem uwarunkowań patogenetycznych majaczenia alkoholowego lub abstynencyjnych napadów drgawkowych wymaga dalszych badań, najlepiej prowadzonych prospektywnie.

WNIOSKI

1. Mechanizm rozniecania (kindling) mógł odegrać istotną rolę w patogenezie abstynencyjnych napadów drgawkowych i majaczenia alkoholowego u około jednej czwartej badanych pacjentów uzależnionych od alkoholu.

2. Majaczenie alkoholowe i abstynencyjne napady drgawkowe prawdopodobnie mają wieloczynnikowe uwarunkowania, związane na przykład z chorobami somatycznymi i urazami, rodzajem i ilością spożywanego alkoholu czy równoczesnym przyjmowaniem innych środków uzależniających.

STRESZCZENIE

Pośród hipotez usiłujących wyjaśnić patogenезę abstynencyjnych napadów drgawkowych i majaczenia alkoholowego często zwraca się uwagę na znaczenie mechanizmu rozniecania (kindling). Celem pracy była, na podstawie obserwacji klinicznych, ocena hipotetycznej roli rozniecania w występowaniu napadów drgawkowych majaczenia alkoholowego. Materiał obejmował 1179 pacjentów Szpitala Nowowiejskiego w Warszawie hospitalizowanych 2186 razy w latach 1973-1987. Analizowano historie chorób wprowadzając dane do ustrukturuwanego kwestionariusza. Nasilenie się objawów w kolejnych epizodach alkoholowego zespołu abstynencyjnego, jako wskaźnik zjawiska rozniecania, stwierdzono u 22,5% osób. W większości przypadków notowano ujemną korelację między stopniem nasilenia majaczenia alkoholowego a liczbą kolejnych epizodów. U osób z progresją nasilenia majaczenia w kolejnych pobytach, w porównaniu z grupą bez progresji, stwierdzono starszy wiek, późniejsze rozpoczęcie nadużywania alkoholu, mniejszą dobową dawkę spożywanego alkoholu, większy odsetek chorób somatycznych i napadów drgawkowych przed pierwszym epizodem majaczenia oraz częstsze współistniejące uzależnienia. Jedenaście procent pierwszych epizodów majaczenia alkoholowego poprzedzały abstynencyjne napady drgawkowe. Występowanie drgawek wiązało się z istotnie częstszymi urazami głowy w wywiadzie, a w trakcie hospitalizacji częściej stwierdzano schorzenia wątroby i zaburzenia neurologiczne. Nie stwierdzono zależności między występowaniem drgawek i majaczenia alkoholowego a długością okresu nadużywania oraz liczbą hospitalizacji. Z badań wynika, iż zjawisko rozniecania (kindling) ma ograniczone znaczenie w występowaniu abstynencyjnych napadów drgawkowych oraz rozwoju majaczenia alkoholowego, a jego przejawy uwiadcniają się jedynie u około jednej czwartej pacjentów uzależnionych od alkoholu. Traktowanie procesu

rozniecania jako głównego mechanizmu patogenetycznego w powstawaniu majaczenia alkoholowego wydaje się więc mało uzasadnione.

Słowa kluczowe: rozniecanie (kindling) / abstynencyjne napady drgawkowe / majaczenie alkoholowe

Marcin Wojnar, Zdzisław Bizoń, Dariusz Wasilewski, Artur Cedro
The kindling phenomenon in the pathogenesis of alcohol withdrawal seizures and delirium tremens

SUMMARY

A number of explanatory hypotheses concerning pathogenesis of alcohol withdrawal (AW) seizures and delirium tremens (DT) point to the role of the kindling mechanism. The aim of the study was to assess on the grounds of clinical observations the hypothetical role of the kindling phenomenon in the development and course of withdrawal seizures and DT. 2186 medical records of 1179 patients hospitalized in the Nowowiejski Hospital in Warsaw in the years 1973-1987 were analyzed using a structured questionnaire. Aggravation of symptoms severity in consecutive AW episodes regarded as an indicator of kindling was found in 22,5% of cases. In the majority of cases a negative correlation was noted between DT severity and the number of consecutive AW episodes. Patients with DT progression in successive episodes as compared to those without progression were older, later became heavy drinkers, consumed less alcohol daily, more frequently suffered from somatic diseases, had more AW seizures before the onset of DT, and were more often dependent on other psychoactive substances. In 11% of cases the first DT episode was preceded by AW seizures. The incidence of seizures was associated with significantly more frequent head injuries in the past, and with more frequent liver complaints and neurological disorders during hospitalization. No relationship was found between both AW seizures and DT incidence and either the duration of heavy drinking or the number of previous hospitalizations. The research findings indicate a limited role of the kindling phenomenon in the incidence of AW seizures and DT development. Symptoms of kindling were found in only about one fourth of alcohol dependent patients. Thus, it seems that the kindling process cannot be validly considered as the main pathogenic mechanism underlying the development of withdrawal DT.

Key words: kindling, alcohol withdrawal seizures, delirium tremens

PIŚMIENNICTWO

1. Andreassen O.A., Jorgensen H.A. *Tardive dyskinesia: behavioral effects of repeated intracerebroventricular haloperidol injections in rats do not confirm the kindling hypothesis.* Pharmacol. Biochem. Behav., 1994, 49, 309-312.

2. Anton R.F., Becker H.C. *Pharmacotherapy and pathophysiology of alcohol withdrawal*. W: Kranzler H.R. (red.): *The Pharmacology of Alcohol Abuse. Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg 1995, 114, 315-367.
3. Ashley M.J., le Riche W.H., Olin J.S. „Mixed” (drug abusing) and „pure” alcoholics: *A socio-medical comparison*. *Br. J. Addict.*, 1978, 73, 19-34.
4. Ballenger J.C., Post R.M. *Kindling as a model for alcohol withdrawal syndromes*. *Br. J. Psychiatry*, 1978, 133, 1-14.
5. Becker H.C. *Positive relationship between the number of prior ethanol withdrawal episodes and the severity of subsequent withdrawal seizures*. *Psychopharmacology*, 1994, 116, 26-32.
6. Becker H.C., Diaz-Granadoz J.L., Hale R.L. *Exacerbation of ethanol withdrawal seizures in mice with a history of multiple withdrawal experience*. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1997, 57, 179-183.
7. Becker H.C., Hale R.L. *Repeated episodes of ethanol withdrawal potentiate the severity of subsequent withdrawal seizures: an animal model of alcohol withdrawal „kindling”*. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 1993, 17, 94-98.
8. Becker H.C., Littleton J.M. *The alcohol withdrawal „kindling” phenomenon: clinical and experimental findings*. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 1996, 20 Suppl., 121A-124A.
9. Booth B.M., Blow F.C. *The kindling hypothesis: further evidence from a U.S. national study of alcoholic men*. *Alcohol Alcohol.*, 1993, 28, 593-598.
10. Brown M.E., Anton R.F., Malcolm R., Ballenger J.C. *Alcohol detoxification and withdrawal seizures: clinical support for a kindling hypothesis*. *Biol. Psychiatry*, 1988, 23, 507-14.
11. Clemmensen L., Hemmingsen R. *Physical dependence on ethanol during multiple intoxication and withdrawal episodes in the rat: evidence of potentiation*. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 1984, 55, 345-350.
12. Daryarani H.E., Santolaria F.J., Gonzalez Reimers E., Jorge J.A., Batista Lopez N., Martinez Hernandez F., Martinez Riera A., Rodriguez Rodriguez E. *Alcoholic withdrawal syndrome and seizures*. *Alcohol Alcohol.*, 1994, 29, 323-328.
13. Gaddaud G.V., McIntyre D.C., Leech C.K. *A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation*. *Exp. Neurol.*, 1969, 25, 295-330.
14. Hillbom M.E., Hjelm-Jäger M. *Should alcohol withdrawal seizures be treated with anti-epileptic drugs?* *Acta Neurol. Scand.*, 1984, 69, 39-42.
15. Lechtenberg R., Worner T.M. *Seizure risk with recurrent alcohol detoxification*. *Arch. Neurol.*, 1990, 47, 535-538.
16. Lechtenberg R., Worner T.M. *Relative kindling effect of detoxification and non-detoxification admissions in alcoholics*. *Alcohol Alcohol.*, 1991, 26, 221-225.
17. Lechtenberg R., Worner T.M. *Total ethanol consumption as a seizure risk factor in alcoholics*. *Acta Neurol. Scand.*, 1992, 85, 90-94.
18. Lepola U. *Alcohol and depression in panic disorder*. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1994, Suppl. 377, 33-35.
19. Majkowski J. *Kindling: Epileptogeneza i proces synaptycznej plastyczności neuronów mózgu. Punkt widzenia neurologa*. *Epileptologia*, 1995, 3, 15-29.
20. McCown T.J., Breese G.R. *Multiple withdrawals from chronic ethanol „kindles” inferior collicular seizure activity: evidence for kindling of seizures associated with alcoholism*. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 1990, 14, 394-399.

21. Moak D.H., Anton R.F. *Alcohol-related seizures and the kindling effect of repeated detoxifications: the influence of cocaine*. Alcohol Alcohol., 1996, 31, 135-143.
22. Norusis M.J. *SPSS Base System User's Guide*. SPSS Inc., Chicago 1990.
23. Post R.M., Weiss S.R.B. *Kindling: implications for the course and treatment of affective disorders*. W: Modigh K., Robak O.H., Vestergaard P. (red.): *Anticonvulsants in psychiatry*. Wrightson Biomedical Publishing Ltd, London 1994, 113-137.
24. Schuckit M.A., Tipp J.E., Reich T., Hesselbrock V.M., Bucholz K.K. *The histories of withdrawal convulsions and delirium tremens in 1648 alcohol dependent subjects*. Addiction, 1995, 90, 1335-1347.
25. Szelenberger W., Wardaszko-Łyskowska H., Włosińska I., Wilczak-Szadkowska H., Skalski M. *Parametry warunkujące przebieg alkoholowego zespołu abstynencyjnego*. W: *Materiały XXXVI Zjazdu Naukowego PTP, Tom I, Łódź 1989*, s.114-119.
26. World Health Organization. *Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób, Urazów i Przyczyn Zgonów*. IX rewizja. Rozdz. V: Zaburzenia psychiczne. IPiN, Warszawa 1981.
27. Worner T.M. *Relative kindling effect of readmissions in alcoholics*. Alcohol Alcohol., 1996, 31, 375-380.