



## Czynniki wpływające na funkcjonowanie poznawcze u osób uzależnionych od alkoholu

Factors affecting cognitive functions in alcohol-dependent individuals

**Maciej Kopera, Marcin Wojnar, Waldemar Szelenberger**

Warszawski Uniwersytet Medyczny, Katedra i Klinika Psychiatryczna

**Abstract** – Abnormalities of cognitive functions are frequently found in alcohol dependence. There is increasing evidence that cognitive deficits may reduce the effectiveness of psychotherapeutic treatment interventions and impair everyday functioning of alcohol-dependent patients. Interaction between harmful effects of alcohol on brain, variables related to alcohol dependence (course of alcohol dependence, family history of alcoholism), and other factors such as age, sex, genetic variability, somatic condition or psychiatric comorbidity affect cognitive functions in alcohol-dependent individuals. In the current paper, the effects of above mentioned factors on cognitive performance in alcohol dependence are reviewed. The impact of cognitive abnormalities on treatment is also discussed.

**Key words:** cognitive functions, alcohol dependence, cognitive function improvement, duration of abstinence

**Streszczenie** – Zaburzenia funkcji poznawczych stanowią istotną składową zespołu zależności alkoholowej. Coraz więcej danych potwierdza, że zaburzenia poznawcze mogą wpływać na przebieg i leczenie uzależnienia od alkoholu i utrudniać codzienne funkcjonowanie pacjentów. Obecność zaburzeń poznawczych wynika z działania alkoholu, a także z oddziaływania innych czynników, również tych, które bezpośrednio nie dotyczą uzależnienia, np. wieku i płci. Do zmiennych związanych z uzależnieniem od alkoholu należą: model picia, przebieg uzależnienia, występowanie uzależnienia w rodzinie. Istotną rolę mogą również odgrywać uwarunkowania genetyczne. Wpływ na funkcjonowanie poznawcze ma także stan somatyczny czy współwystępowanie innych zaburzeń psychicznych. W prezentowanej pracy dokonano przeglądu badań dotyczących wpływu wymienionych czynników na funkcjonowanie poznawcze osób uzależnionych od alkoholu. Omówiono również wyniki badań na temat wpływu zaburzeń poznawczych na leczenie tej grupy pacjentów.

**Słowa kluczowe:** funkcje poznawcze, uzależnienie od alkoholu, poprawa funkcji poznawczych, długość abstynencji

---

Finansowane ze środków własnych Katedry i Kliniki Psychiatrycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.



## WSTĘP

Liczne czynniki mają wpływ na funkcjonowanie poznawcze pacjentów uzależnionych od alkoholu. Niektóre z nich związane są z uzależnieniem od alkoholu (np. model picia, przebieg uzależnienia, występowanie uzależnienia w rodzinie), inne reprezentują różnice indywidualne (np. wiek, płeć, zmienność genetyczna) lub wynikają ze stanu somatycznego czy współwystępowania innych zaburzeń psychicznych. Uwzględnienie wpływu wymienionych zmiennych ma również wartość praktyczną. Wyniki części badań pokazują, że z funkcjonowaniem poznawczym może być związany nawrót picia (1–3), a obecność zaburzeń poznawczych może zmniejszać efektywność leczenia (4). Uwzględnienie w procesie planowania terapii oddziaływania wspomnianych czynników na funkcjonowanie poznawcze osób uzależnionych mogłoby wspomóc wybór adekwatnego programu rehabilitacji i poprawić skuteczność leczenia osób uzależnionych od alkoholu.

## CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA FUNKCJONOWANIE POZNAWCZE OSÓB UZALEŻNIONYCH OD ALKOHOLU

### 1. Wiek

Jednym z najistotniejszych czynników wpływających na funkcjonowanie poznawcze osób uzależnionych od alkoholu jest wiek. Zaobserwowano, że zmiany behawioralne i strukturalne u tych osób przypominają proces starzenia się (5, 6). Zgodnie z koncepcją przedwczesnego starzenia się mózgu u osób uzależnionych, alkohol przyspiesza występowanie zmian z tym związanych (7). Fizjologiczne starzenie się charakteryzuje pogorszenie koncentracji, selektywności uwagi, pamięci wzrokowej i funkcji wzrokowo-przestrzennych, spowolnienie tempa przetwarzania informacji, zmniejszenie giętkości umysłowej oraz zdolności planowania w sytuacji konieczności rozwiązania nowego bądź złożonego problemu (8). Tak jak u osób uzależnionych, w procesie starzenia się inteligencja skryształizowana jest nienaruszona. Podobny jest również profil upośledzenia funkcji wykonawczych, takich jak rozwiązywanie problemów oraz pamięć krótkotrwała i zdolność uczenia się (9). Nixon (10) sugeruje, że zarówno w uzależnieniu od alkoholu, jak i w procesie starzenia się najbardziej nasilone zmiany dotyczą kory czołowej i hipokampów. Są to obszary, w których w przebiegu starzenia się dochodzi do największego ubytku neuronów (8). Wydaje się, że ilość istoty białej i szarej w obrębie płatów czołowych jest szczególnie podatna na interakcję wieku i uzależnienia (11). Związane z wiekiem zmniejszenie wielkości hipokampów obserwowano jedynie u osób uzależnionych od alkoholu (w wieku 21–70 lat), ale nie u osób zdrowych (12). Zaobserwowano zmniejszenie wielkości płata oraz kolana ciała modzelowatego (13). Stwierdzono również u osób uzależnionych powyżej 50 roku życia gorsze wykonanie testu czasu reakcji, gdy test ten wymaga sprawnego transferu danych między obiema półkulami mózgu (14). Wyniki

dotychczasowych badań potwierdzają słuszność hipotezy, zakładającej przedwczesne starzenie się mózgu u osób uzależnionych od alkoholu. Mechanizm tego zjawiska pozostaje nadal niejasny, wydaje się jednak, że uszkodzenia powodowane przez alkohol dotyczą w większym stopniu starzejącego się mózgu (15).

## 2. Płeć

Do różnic w obrazie uzależnienia kobiet i mężczyzn przyczyniają się zarówno czynniki biologiczne (predyspozycje genetyczne), jak i psychospołeczne (sankcje społeczne, oczekiwania wobec alkoholu). U uzależnionych od alkoholu kobiet stwierdza się szybszą niż u mężczyzn progresję niekorzystnych konsekwencji uzależnienia (16). Wskazuje się na podobieństwo zaburzeń poznawczych u uzależnionych kobiet i mężczyzn, w szczególności pamięci i uwagi, funkcji psychomotorycznych (17), wzrokowo-przestrzennych (18, 19) oraz wykonawczych (20). Podobieństwo zaburzeń percepcyjno-motorycznych, wzrokowo-przestrzennych, planowania i rozwiązywania problemów u obu płci było obserwowane niezależnie od dłuższego czasu trwania uzależnienia u mężczyzn (21). Mimo uwzględnienia historii uzależnienia, w grupie uzależnionych kobiet stwierdzono gorsze funkcjonowanie pamięci krótkotrwałej oraz funkcji psychomotorycznych niż u mężczyzn (22). Flannery i wsp. (23) stwierdzili u nich po trzech tygodniach abstynencji większe nasilenie zaburzeń funkcji wzrokowo-przestrzennych, planowania, pamięci roboczej oraz kontroli motorycznej w porównaniu z uzależnionymi mężczyznami.

Pomimo dwukrotnie mniejszej średniej ilości spożytego w ciągu życia alkoholu, jak również o połowę krótszego czasu uzależnienia u kobiet, lewy hipokamp jest u nich mniejszy niż w grupie uzależnionych mężczyzn (24). Mimo mniejszych ilości alkoholu spożywanego przez kobiety w roku poprzedzającym badanie, Mann i wsp. (25) stwierdzili – przy użyciu metody tomografii komputerowej – podobne nasilenie uogólnionego zaniku tkanki mózgowej u uzależnionych kobiet i mężczyzn. Biorąc pod uwagę mniej destrukcyjny model picia kobiet (mniejsze ilości alkoholu), podobny profil zaburzeń poznawczych oraz zmian neuroanatomicznych u obu płci sugeruje możliwość zwiększonej wrażliwości mózgu kobiet na uszkadzające działanie alkoholu (20).

## 3. Ogólny stan somatyczny oraz współwystępowanie zaburzeń psychicznych

Z uzależnieniem od alkoholu szczególnie często współwystępują ogólnomedyczne czynniki ryzyka, które w istotny sposób mogą wpływać na funkcjonowanie poznawcze. Wśród tych czynników najczęściej wymienia się: uszkodzenie wątroby, uszkodzenia układu nerwowego związane z nadużywaniem alkoholu, jak urazy głowy czy napady drgawkowe, a także choroby układu sercowo-naczyniowego i niedożywienie (26). Adams i Grant (27) stwierdzili ujemny wpływ skumulowanych medycznych czynników ryzyka na wyniki testów neuropsychologicznych (bateria testów

Halsteda-Reitana – HRB, Skala Pamięci Wechslera – WAIS) u osób uzależnionych z krótkim czasem abstynencji. Istotne upośledzenie funkcji poznawczych obserwowano u pacjentów uzależnionych z uszkodzeniem wątroby (28, 29). W niektórych badaniach wskazano niekorzystny wpływ palenia tytoniu na funkcjonowanie poznawcze osób uzależnionych od alkoholu (30), w szczególności na funkcje wykonawcze (31). Nie stwierdzono natomiast gorszego wykonania WAIS oraz HRB w grupie pacjentów z napadami drgawkowymi w trakcie zespołu abstynencyjnego, w porównaniu z pacjentami, u których napady drgawkowe nie występowały (32).

Istotne znaczenie może mieć współwystępowanie innych zaburzeń psychicznych. Najczęściej badany był wpływ zaburzeń lub objawów lękowych i depresyjnych. Zgodnie z danymi *National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions* zaburzenia lękowe występują u 23%, a depresyjne – u 27% pacjentów uzależnionych od alkoholu (33). W niektórych badaniach stwierdzono większe nasilenie zaburzeń poznawczych wówczas, gdy współwystępowały objawy depresji (28, 34), w innych zaś nie zaobserwowano zależności między liczbą objawów depresyjnych a występowaniem zaburzeń poznawczych (35, 36). Rosenbloom i wsp. (37) również nie wykryli spodziewanego pogorszenia funkcji poznawczych w żadnym z zastosowanych testów u osób z dodatkowym rozpoznaniem zaburzeń depresyjnych oraz zaburzeń lękowych.

#### 4. Wywiad rodzinny dotyczący uzależnienia od alkoholu

Z badań przeprowadzonych na bliźniętach wynika, że czynnik genetyczny w znacznym stopniu (48–58% wyjaśnianej zmienności) predysponuje do szkodliwego używania i do uzależnienia od alkoholu (38). W części badań nad funkcjonowaniem poznawczym dzieci z rodzin obciążonych chorobą alkoholową, wykryto zaburzenia funkcji wzrokowo-przestrzennych, pamięci i uwagi (39) oraz planowania, abstrahowania i innych funkcji wykonawczych (40, 41). W innych badaniach upośledzenia wspomnianych funkcji nie obserwowano (42, 43).

U niezależnionych dzieci, których rodzice byli uzależnieni od alkoholu obserwuje się obniżenie amplitudy składowej P3, mogące świadczyć o zaburzeniach procesów kontroli i hamowania (44).

Badania nad wpływem uzależnienia w rodzinie na funkcjonowanie poznawcze osób uzależnionych od alkoholu nie wykazują większego upośledzenia w tej grupie. Uzależnienie w rodzinie nie było związane z bardziej nasilonymi zaburzeniami funkcji wykonawczych, pamięci, uczenia się oraz funkcji wzrokowo-przestrzennych (45), szybkości psychomotorycznej i uwagi w grupie osób uzależnionych (46). Także Reed i wsp. (47) nie stwierdzili, by duże obciążenie rodzinne (jedno z rodziców oraz krewny pierwszego stopnia), obciążenie umiarkowane (tylko jedno z rodziców) i niewielkie (tylko krewny pierwszego stopnia) miało wpływ na wykonanie testów pamięci, uwagi, funkcji psychomotorycznych i wykonawczych. Można przypuszczać, że brak różnic w funkcjonowaniu poznawczym pacjentów z uzależnieniem od alkoholu w rodzinie

i pacjentów bez takiego uzależnienia jest związany z nakładaniem się dodatkowych czynników ryzyka uszkodzeń poznawczych, np. urazów głowy, chorób psychicznych i somatycznych, które to uszkodzenia maskują różnice obserwowane przed powstaniem uzależnienia (47).

## 5. Przebieg uzależnienia

Trudno jest rzetelnie ocenić wpływ zmiennych charakteryzujących przebieg uzależnienia od alkoholu – takich jak czas jego trwania, ilość spożywanego alkoholu lub wiek, w którym doszło do uzależnienia – na funkcje poznawcze i wykonawcze, gdyż badania nad ich znaczeniem bazują zwykle na retrospektywnej ocenie osób uzależnionych.

Obserwowano istotny wpływ czasu trwania uzależnienia na giętkość umysłową i zdolność tworzenia pojęć, mierzoną za pomocą Testu Kategorii i Testu Sortowania Kart Wisconsin, ale w innych badaniach wpływu takiego nie udokumentowano (48). Wykazano również zależność między czasem trwania uzależnienia a pogorszeniem funkcji wzrokowo-przestrzennych (49). Fama i wsp. (50) nie stwierdzili jednak, by ten czas miał wpływ na funkcje wykonawcze i uczenie się. W innym jeszcze badaniu nie odnotowano wpływu czasu trwania uzależnienia na funkcje pamięciowe, oceniane za pomocą Skali Pamięci Wechslera (37).

Sugeruje się, że do powstania istotnych zmian neuropsychologicznych konieczny jest okres co najmniej 10 lat nadużywania alkoholu (51). Inni badacze szkodliwy wpływ spożywania alkoholu na funkcje poznawcze (szybkość psychomotoryczną i uwagę) oraz funkcje wykonawcze obserwowali już u osób z krótszym (od 4 do 9 lat) okresem uzależnienia (46).

Wykazano zależność między ilością spożywanego alkoholu a zdolnością do abstrahowania (49). Fama i wsp. (50) stwierdzili korelację między ilością spożywanego alkoholu a uczeniem się. W innym badaniu nie odnotowano wpływu ilości spożywanego alkoholu na funkcje pamięciowe, oceniane za pomocą Skali Pamięci Wechslera (37).

## 6. Czas utrzymywania abstynencji

Czas utrzymywania abstynencji jest jedną z podstawowych zmiennych uwzględnianych podczas oceny funkcjonowania poznawczego osób uzależnionych od alkoholu. W pierwszych tygodniach abstynencji stwierdzano zależną od czasu jej trwania poprawę funkcji percepcyjno-motorycznych i wzrokowo-przestrzennych, pamięci, uwagi i zdolności abstrahowania (52, 53). Poprawę tę zwykle tłumaczy się ustępowaniem objawów zespołu abstynencyjnego. Fein i wsp. (54) wyróżniają trzy okresy normalizacji zaburzeń poznawczych: po krótkim czasie abstynencji (do 2 tygodni), umiarkowanym (do 2 miesięcy) oraz po długim (ponad 2 miesiące). W pierwszym okresie rzetelna ocena funkcji poznawczych nie jest możliwa ze względu na objawy



zespołu abstynencyjnego, takie jak drżenie, drażliwość, pobudzenie i zaburzenia snu. W trakcie drugiego okresu obserwowano utrzymywanie się większości zaburzeń najczęściej opisywanych u pacjentów uzależnionych od alkoholu. Po dwóch miesiącach odnotowano poprawę funkcjonowania w takich domenach, jak czas reakcji, uwaga, uczenie się, zapamiętanie materiału werbalnego oraz utrzymywanie się upośledzenie funkcji wzrokowo-przestrzennych, pamięci krótkotrwałej, a także myślenia i rozwiązywania problemów w sytuacji, gdy potrzebne jest wykorzystanie materiału niewerbalnego.

Część badań nie wykazała poprawy pamięci po miesiącu (55), po kilku miesiącach (18), a nawet po roku abstynencji (56), natomiast część – umiarkowaną poprawę pamięci podczas powtórnej oceny przeprowadzonej po sześciu tygodniach pobytu w ośrodku odwykowym (57).

Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań sugerują, że roczna abstynencja zazwyczaj wystarcza do normalizacji znacznej części funkcji poznawczych, choć zaburzenia funkcji wzrokowo-przestrzennych (58) oraz pamięci roboczej i funkcji wykonawczych (59) mogą się utrzymywać znacznie dłużej.

W badaniach własnych (60) osoby uzależnione z abstynencją dłuższą niż rok miały mniej upośledzoną pamięć roboczą, kontrolę i przerzutność uwagi niż te z abstynencją krótszą niż rok. W innych badaniach stwierdzono, że badani z abstynencją dłuższą niż 4 lata nie różnią się od osób zdrowych (58, 61). Złożone funkcje percepcyjno-motoryczne, pamięć, uczenie się, abstrahowanie i uwaga u osób utrzymujących abstynencję średnio ponad 4 lata (średnia 4,3) nie są gorsze niż u osób z grupy kontrolnej (62). Również Reed i wsp. (63) stwierdzili, że uzależnieni z długim czasem abstynencji (średnio 7 lat) nie różnią się w testach pamięci i uczenia się od osób zdrowych.

Poprawa wynikająca z utrzymywania abstynencji obserwowana jest również na poziomie anatomicznym. Już po miesiącu można odnotować zmniejszenie objętości komór bocznych. Po upływie kolejnych 2 do 7 miesięcy abstynencji zmniejsza się objętość komory trzeciej. Wspomniane zmiany nie występują u tych pacjentów, u których doszło do nawrotu (64). Zaobserwowano też zwiększenie ilości istoty białej w płatach czołowych i zwiększenie ilości istoty szarej w biegunie czołowym oraz zakręcie zaśrodkowym u pacjentów z długim czasem abstynencji (średnio 2 lata) w porównaniu z pacjentami nadal pijącymi (65). U osób uzależnionych utrzymujących abstynencję przez dwa lata poprawa pamięci jest skorelowana ze zmniejszeniem objętości komór bocznych (37). Po miesiącu abstynencji wykazano cechy remielinizacji i naprawy błon aksonalnych istoty białej, głównie w korze płata skroniowego, ale również ciemieniowego, czołowego i potylicznego u osób niepalących uzależnionych od alkoholu. U tych uzależnionych, którzy jednocześnie używali nikotyny, podobnych zmian mikrostrukturalnych nie zaobserwowano, stwierdzono natomiast zwiększenie objętości istoty białej w korze czołowej i skroniowej (66).

Zahamowanie neurogenezy w hipokampach u szczurów, obserwowane w trakcie czterech dni intensywnego podawania alkoholu, cofa się wraz z utrzymywaniem abstynencji (67). Wynik ten wskazuje na obecność procesu regeneracji neuro-

nalnej w okolicach odgrywających znaczącą rolę w procesach uczenia się, pamięci oraz przetwarzania emocji. Za obserwowane korzystne zmiany makrostrukturalne oraz towarzyszącą im normalizację niektórych funkcji poznawczych u pacjentów, u których nie dochodzi do nawrotu picia, mogą odpowiadać procesy neurogenezy, zachodzące podczas utrzymywania abstynencji od alkoholu (68).

## 7. Polimorfizmy genetyczne związane z funkcjonowaniem poznawczym i czynnością mózgu osób uzależnionych

Większość funkcji poznawczych podlega dziedziczeniu (69). Zależność tę możemy zaobserwować badając udział czynników genetycznych w kształtowaniu inteligencji (70). Niestety wciąż niewiele wiadomo na temat genów kandydujących, związanych z poszczególnymi funkcjami czy domenami poznawczymi. Badanie podłoża genetycznego procesów poznawczych wiąże się ze znacznymi trudnościami dotyczącymi interpretacji wyników. Pojedynczy gen może wpływać na wiele funkcji poznawczych, liczne geny mogą oddziaływać na jedną domenę poznawczą, a dodatkowo większość funkcji poznawczych pozostaje ze sobą w ścisłej zależności. Jak dotychczas stwierdzono związek między funkcjonalnym polimorfizmem genu katepsyny D (CTSD) a inteligencją ogólną (71), między polimorfizmem genu katechol-0-metyltransferazy (COMT) oraz czynnika wzrostu pochodzenia mózgowego (BDNF) a pamięcią roboczą (72, 73, 74). Wykazano związek między zmiennością genu receptora nikotynowego  $\alpha 7$  acetylocholinyl (CHRNA7) oraz receptora dopaminy DRD4 a procesami uwagi, jak również między polimorfizmem genu BDNF oraz receptora serotoniny 5-HT<sub>2A</sub> (HTR2A) a pamięcią epizodyczną (przegląd 75). Wykazano, że polimorfizm Val158Met COMT związany jest z impulsywnością, procesem podejmowania decyzji oraz z aktywnością neuronalnych sieci dopaminergicznych związanych z tymi procesami (76). Związek polimorfizmu COMT z szeroko rozumianymi funkcjami wykonawczymi czyni go szczególnie ciekawym markerem w badaniach nad uzależnieniem od alkoholu (np. 76, 77, 78, 79).

Badania przeprowadzone na populacji fińskich bliźniąt wykazały istnienie wspólnego, poddającego się dziedziczeniu, podłoża zaburzeń funkcji językowych oraz uzależnienia od alkoholu (80). Korzystając z danych *Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism* (COGA), Buyske i wsp. (81) badali za pomocą analizy sprzężeń, czy istnieje związek między wykonaniem wybranych testów WAIS-R (klocki, symbole cyfr, powtarzanie cyfr), jak również testu rysowania drogi a markerami genetycznymi. Autorzy stwierdzili, że wykonanie testu symbole cyfr, oceniającego uwagę, funkcje percepcyjno-motoryczne i wykonawcze, związane było z miejscami na chromosomie 14 (14q11.2 oraz 14q24.2). Wykonanie testu powtarzanie cyfr, miary pamięci krótkotrwałej oraz giętkości umysłowej, związane było natomiast z miejscem na chromosomie 11 (11q25). W innym badaniu, również wykorzystującym dane COGA, autorzy stwierdzili istotną zależność między ilorazem inteligencji (mierzonej za pomocą WAIS-R) a genem dla neurotriminy (jednej z neurotrofin, której gen zlokalizowany

jest na 11q25) oraz genem NR3C2, kodującym receptor aldosteronu i zlokalizowanym na 4q31.1. Wykonane w obu badaniach analizy nie uwzględniały, niestety, wpływu uzależnienia na opisane zależności.

W niektórych badaniach nie stwierdzono zależności między wariantem  $\epsilon 4$  genu apolipoproteiny E, stanowiącego czynnik ryzyka zmian neurodegeneracyjnych a funkcjonowaniem poznawczym osób uzależnionych od alkoholu w trakcie zespołu abstynencyjnego (82) oraz osób uzależnionych z abstynencją trwającą przynajmniej miesiąc (83). W innych badaniach wykazano związek między częstością allelu  $\epsilon 4$  a nasileniem zmian u pacjentów z zespołem Wernickego-Korsakowa (84). W kolejnym badaniu obecność wariantu  $\epsilon 4$  wiązała się ze zmniejszeniem objętości hipokampa u uzależnionych kobiet (85).

Kuzmin i wsp. (86) wykazali, że u osób uzależnionych od alkoholu zmniejszona jest ekspresja genów dla nocycetyliny oraz jej receptora (OPRL1) w hipokampie i w jądrze migdałowatym. Uważa się, że wspomniany peptyd bierze udział w modulacji procesów pamięciowych, hamowania reakcji oraz układu nagrody. Autorzy pracy sugerują, że zmniejszenie ekspresji genów wspomnianego układu może wpływać na procesy poznawczej kontroli głodu alkoholowego.

Coraz więcej uwagi poświęca się badaniu związków specyficznych polimorfizmów genetycznych z mocą sygnału EEG w poszczególnych pasmach. Rangaswamy i wsp. (87), w obszernym przeglądzie, zwracają uwagę na relacje zachodzące między zmiennością genetyczną a możliwymi fenotypami w zakresie czynności bioelektrycznej mózgu. Autorzy wykazali związek między polimorfizmem genu podjednostki alfa 2 receptora GABA<sub>A</sub> a mocą czynności beta (m.in. związanej z procesami integracji bodźców i ze wzbudzeniem) i theta (łączonej m.in. z procesami pamięciowymi). Przedstawiają również wyniki wskazujące na związek między polimorfizmem genu receptora muskarynowego M2 acetylocholin (CHRM2) a koherencją sygnału w zakresie pasma theta w okolicy centralno-ciemieniowej. Aktualnie uważa się, że oba wspomniane polimorfizmy są związane z ryzykiem rozwoju uzależnienia od alkoholu (88).

## WPŁYW ZABURZEŃ POZNAWCZYCH NA LECZENIE OSÓB UZALEŻNIONYCH OD ALKOHOLU

Uważa się, że zaburzenia funkcji poznawczych u pacjentów uzależnionych od alkoholu wpływają niekorzystnie na skuteczność leczenia. Upośledzenie pamięci roboczej, kontroli i hamowania reakcji, planowania i rozwiązywania problemów – składowych procesów regulacji zachowania, podejmowania decyzji oraz działania nastawionego na cel – może zaburzać hamowanie automatycznego, nawykowego sięgania po alkohol. Od funkcjonowania neuropsychologicznego może zależeć nawrót picia (1, 2). Gorsza zdolność uczenia się nowych informacji i przyswajania innych, niż picie alkoholu, strategii radzenia sobie zmniejszają efektywność leczenia (4). Zaburzenia funkcji wykonawczych, takich jak pamięć robocza, kontrola i hamowanie reakcji, planowanie i rozwiązywanie zadań, regulacja zachowania, podejmowanie decyzji oraz



działanie nastawione na cel, mogą upośledzać hamowanie automatycznego sięgania po alkohol. Zaburzenia pamięci roboczej i hamowania reakcji, wraz ze zmniejszeniem metabolizmu w obrębie zakrętu czołowego środkowego, zapowiadają nawrót w trakcie dwumiesięcznego okresu obserwacji (3). Giancola i Moss (89) podkreślają, że zaburzenia funkcji wykonawczych prowadzą do trudności w radzeniu sobie z wewnętrznymi lub zewnętrznymi sygnałami prowokującymi picie.

Wyniki innych badań sugerują jednak, że zależność między nasileniem zaburzeń poznawczych a wynikami leczenia jest raczej niewielka, a czasem nie obserwuje się jej wcale (90, 91). Morgenstern i Bates (92) badali, czy upośledzenie funkcji wykonawczych wpływa na przebieg procesu zdrowienia osób biorących udział w Programie Dwunastu Kroków i stwierdzili, że upośledzenie takie nie przesądza o złych wynikach po sześciu miesiącach leczenia. Rozbieżność wyników dotychczasowych badań może być skutkiem tego, że wpływ zaburzeń poznawczych na skuteczność terapii nie jest bezpośredni. Istotną rolę odgrywają czynniki takie, jak motywacja, współwystępowanie innych zaburzeń psychicznych, ogólny stan zdrowia, system oparcia społecznego (4), współpraca podczas terapii oraz poczucie własnej skuteczności (93).

Ocena zaburzeń poznawczych może jednak wpływać na wybór interwencji oraz jej skuteczność (94, 95). Zarówno uświadamianie pacjentom obecności zaburzeń, jak i trening funkcji poznawczych przyczyniają się do lepszej współpracy i wspomagają radzenie sobie z codziennymi problemami (96). Fals-Stewart i Lucente (94) wykazali, że poprawa szybkości psychomotorycznej oraz funkcji wzrokowo-przestrzennych i wykonawczych u pacjentów uczestniczących w programie usprawniającym funkcjonowanie poznawcze, nastąpiła już po dwóch i kolejno po czterech miesiącach pobytu. Nie stwierdzano natomiast takiej poprawy u pacjentów, którzy nie brali udziału w programie rehabilitacyjnym.

## Podsumowanie

Obraz i nasilenie zaburzeń funkcji poznawczych u pacjentów uzależnionych od alkoholu zależy od interakcji takich zmiennych, jak wiek, płeć, stan somatyczny i współwystępowanie zaburzeń psychicznych, czynników związanych z przebiegiem uzależnienia, obecność uzależnienia w rodzinie oraz czynniki genetyczne. Jak dotychczas jednoznacznie nie stwierdzono, by współwystępowanie objawów zaburzeń depresyjnych czy lękowych pogarszało funkcjonowanie poznawcze osób uzależnionych. Nie jest również jasne, czy i w jakim stopniu obecność uzależnienia w rodzinie pogarsza funkcjonowanie poznawcze uzależnionych. Wydaje się, że mózg kobiet w porównaniu do mózgu mężczyzn, jest bardziej wrażliwy na zmiany związane z uzależnieniem od alkoholu. Większość badań potwierdza również słuszność hipotezy zakładającej przyspieszone starzenie się mózgu osób uzależnionych od alkoholu. Spośród zmiennych charakteryzujących przebieg uzależnienia, długość trwania abstynencji jest czynnikiem w największym stopniu wpływającym na funkcjonowanie poznawcze. Stwierdzone zależności między zmiennością genetyczną a funkcjonowaniem poznawczym, mogą przyczynić się do lepszego rozumienia etiopatogenezy oraz



przebiegu uzależnienia od alkoholu. Świadomość obecności specyficznych zaburzeń funkcji poznawczych oraz czynników warunkujących rodzaj i nasilenie tych zaburzeń może wpływać na planowanie postępowania terapeutycznego, jak również na metodykę badań neurobehawioralnych prowadzonych w tej grupie pacjentów.

## PIŚMIENNICTWO

1. Allsop S, Saunders B, Phillips M (2000) The process of relapse in severely dependent male problem drinkers. *Addiction*, 95, 95–106.
2. Parsons OA, Schaeffer KW, Glenn SW (1990) Does neuropsychological test performance predict resumption of drinking in posttreatment alcoholics? *Addictive Behaviors*, 15, 297–307.
3. Noel X, Sferrazza R, Linden MVD, Paternot J, Verhas M, Hanak C, Pelc I, Verbanck P (2002) Contribution of frontal cerebral blood flow measured by 99mTc-Bicisate SPECT and executive function deficits to predicting treatment outcome in alcohol-dependent patients. *Alcohol and Alcoholism*, 37, 347–354.
4. Bowden SC, Crews FT, Bates ME, Fals-Stewart W, Ambrose ML (2001) Neurotoxicity and neurocognitive impairments with alcohol and drug-use disorders: potential roles in addiction and recovery. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 25, 317–321.
5. Harper C (1998) The neuropathology of alcohol-specific brain damage, or does alcohol damage the brain? *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 57, 101–110.
6. Pfefferbaum A, Adalsteinsson E, Sullivan EV (2005) Frontal circuitry degradation marks healthy adult aging: Evidence from diffusion tensor imaging. *Neuroimage*, 26, 891–899.
7. Ellis RJ, Oscar-Berman M (1989) Alcoholism, aging, and functional cerebral asymmetries. *Psychological Bulletin*, 106, 128–147.
8. Lezak MD (1995) Subject variables. Age. W: Lezak MD (red.) *Neuropsychological Assessment*, wydanie III. New York-Oxford: Oxford University Press, 288–297.
9. Lezak MD (1995) Alcohol-related disorders. W: Lezak MD (red.) *Neuropsychological Assessment*, wydanie III. New York-Oxford: Oxford University Press, 250–258.
10. Nixon SJ (1998) Alcohol, aging and cognition. W: Gomberg ESL, Hegedus AM, Zucker RA (red.) *Alcohol Problems and Aging*. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA), Research Monograph 33, Bethesda, 213–227.
11. Pfefferbaum A, Sullivan EV, Mathalon DH, Lim KO (1997) Frontal lobe volume loss observed with magnetic resonance imaging in older chronic alcoholics. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 21, 521–529.
12. Sullivan EV, Marsh L, Mathalon DH, Lim KO, Pfefferbaum A (1995) Anterior hippocampal volume deficits in nonamnestic, aging chronic alcoholics. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 19, 110–122.
13. Pfefferbaum A, Adalsteinsson E, Sullivan EV (2006) Dymorphology and microstructural degradation of the corpus callosum: Interaction of age and alcoholism. *Neurobiology of Aging*, 27, 994–1009.
14. Schulte T, Pfefferbaum A, Sullivan EV (2004) Parallel interhemispheric processing in aging and alcoholism: relation to corpus callosum size. *Neuropsychologia*, 42, 257–271.
15. Oscar-Berman M, Marinković K (2007) Alcohol: effects on neurobehavioral functions and the brain. *Neuropsychology Review*, 17, 239–257.
16. Piazza NJ, Vrbka JL, Yeager RD (1989) Telescoping of alcoholism in women alcoholics. *International Journal of the Addictions*, 24, 19–28.
17. Glenn SW, Parsons OA (1992) Neuropsychological efficiency measures in male and female alcoholics. *Journal of Studies on Alcohol*, 53, 546–552.
18. Sullivan EV, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A (2000) Pattern of motor and cognitive deficits in detoxified alcoholic men. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 24, 611–621.



19. Sullivan EV, Fama R, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A (2002) A profile of neuropsychological deficits in alcoholic women. *Neuropsychology*, 16, 74–83.
20. Glenn SW (1993) Sex differences in alcohol-induced brain damage. W: Hunt WA, Nixon SJ (red.) *Alcohol-Induced Brain Damage*. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism Research Monographs (NIAAA) Nr. 22, Rockville, 195–212.
21. Nixon SJ, Tivis R, Parsons OA (1995) Behavioral dysfunction and cognitive efficiency in male and female alcoholics. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 19, 577–581.
22. Acker C (1986) Neuropsychological deficits in alcoholics: the relative contributions of gender and drinking history. *British Journal of Addiction*, 81, 395–403.
23. Flannery B, Fishbein D, Krupitsky E, Langevin D, Verbitskaya E, Bland C, Bolla K, Egorova V, Bushara N, Tsoy M, Zvartau E (2007) Gender Differences in Neurocognitive Functioning Among Alcohol-Dependent Russian Patients. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 31, 745–754.
24. Agartz I, Momenam R, Rawlings RR, Kerich MJ, Hommer DW (1999) Hippocampal volume in patients with alcohol dependence. *Archives of General Psychiatry*, 56, 356–363.
25. Mann K, Ackermann K, Croissant B, Mundle G, Nakovics H, Diehl A (2005) Neuroimaging of gender differences in alcohol dependence: Are women more vulnerable? *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 29, 896–901.
26. Knight RG, Longmore BE (1994) Neuropsychology of the Wernicke-Korsakoff syndrome. W: Knight RG, Longmore BE (red.) *Clinical neuropsychology of alcoholism*. Hove, United Kingdom: Lawrence Erlbaum Associates Ltd, 267–311.
27. Adams KM, Grant I (1986) Influence of premorbid risk factors on neuropsychological performance in alcoholics. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 8, 362–370.
28. Schaeffer K, Butters N, Smith T, Irwin M, Brown S, Hanger P, Grant I, Schuckit M (1991) Cognitive performance of alcoholics: a longitudinal evaluation of the role of drinking history, depression, liver function, nutrition, and family history. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 15, 653–660.
29. Tarter RE, Hegedus AM, Van Thiel DH, Gavalier JS, Schade RR (1986) Hepatic dysfunction and neuropsychological test performance in alcoholics with cirrhosis. *Journal of Studies on Alcohol*, 47, 74–77.
30. Glass JM, Adams KM, Nigg JT, Wong MM, Puttler LI, Buu A, Jester JM, Fitzgerald HE, Zucker RA (2006) Smoking is associated with neurocognitive deficits in alcoholism. *Drug and Alcohol Dependence*, 82, 119–126.
31. Glass JM, Buu A, Adams KM, Nigg JT, Puttler LI, Jester JM, Zucker RA (2009) Effects of alcoholism severity and smoking on executive neurocognitive function. *Addiction*, 104, 38–48.
32. Tarter RE, Goldstein G, Alterman A, Petrarulo EW, Elmore S (1983) Alcoholic seizures: intellectual and neuropsychological sequelae. *Journal of Nervous and Mental Diseases*, 171, 123–125.
33. Grant BF, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Dufour MC, Compton W, Pickering RP, Kaplan K (2004) Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Archives of General Psychiatry*, 61, 807–816.
34. Sinha R, Parsons OA, Glenn SW (1989) Drinking variables, affective measures and neuropsychological performance: familial alcoholism and gender correlates. *Alcohol*, 6, 77–85.
35. Carpenter KM, Hittner JB (1997) Cognitive impairment among the dually-diagnosed: substance use history and depressive symptom correlates. *Addiction*, 92, 747–759.
36. Uekermann J, Daum I, Schlebusch P, Wiebel B, Trenckmann U (2003) Depression and cognitive functioning in alcoholism. *Addiction*, 98, 1521–1529.
37. Rosenbloom MJ, Rohlfing T, O'Reilly AW, Sassoon SA, Pfefferbaum A, Sullivan EV (2007) Improvement in memory and static balance with abstinence in alcoholic men and women: selective relations with change in brain structure. *Psychiatry Research*, 155, 91–102.
38. Prescott CA, Kendler KS (1999) Genetic and environmental contributions to alcohol abuse and dependence in a population-based sample of male twins. *American Journal of Psychiatry*, 156, 34–40.

39. Ozkaragoz TZ, Noble EP (1995) Neuropsychological differences between sons of active alcoholic and non-alcoholic fathers. *Alcohol and Alcoholism*, 30, 115–123.
40. Poon E, Ellis DA, Fitzgerald HE, Zucker RA (2000) Intellectual, cognitive, and academic performance among sons of alcoholics, during the early school years: differences related to subtypes of familial alcoholism. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 24, 1020–1027.
41. Nigg JT, Glass JM, Wong MM, Poon E, Jester JM, Fitzgerald HE, Puttler LI, Adams KM, Zucker RA (2004) Neuropsychological executive functioning in children at elevated risk for alcoholism: findings in early adolescence. *Journal of Abnormal Psychology*, 113, 302–314.
42. Johnson JL, Rolf JE (1988) Cognitive functioning in children from alcoholic and non-alcoholic families. *British Journal of Addiction*, 83, 849–857.
43. Schuckit MA, Butters N, Lyn L, Irwin M (1987) Neuropsychologic deficits and the risk for alcoholism. *Neuropsychopharmacology*, 1, 45–53.
44. Begleiter H, Porjesz B (1999) What is inherited in the predisposition toward alcoholism? A proposed model. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 23, 1125–1135.
45. Alterman AI, Gerstley LJ, Goldstein G, Tarter RE (1987) Comparisons of the cognitive functioning of familial and nonfamilial alcoholics. *Journal of Studies on Alcohol*, 48, 425–429.
46. Beatty WW, Tivis R, Stott HD, Nixon SJ, Parsons OA (2000) Neuropsychological deficits in sober alcoholics: influences of chronicity and recent alcohol consumption. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 24, 149–154.
47. Reed R, Grant I, Adams KM (1987) Family history of alcoholism does not predict neuropsychological performance in alcoholics. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 11, 340–344.
48. Parsons OA (1987) Do neuropsychological deficits predict alcoholics treatment course and post-treatment recovery? W: Parsons OA, Butters N, Nathan PE (red.) *Neuropsychology of Alcoholism: Implications for Diagnosis and Treatment*. New York: Guilford Press, 273–290.
49. Fein G, McGillivray S (2007) Cognitive performance in long-term abstinent elderly alcoholics. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 31, 1788–1799.
50. Fama R, Pfefferbaum A, Sullivan EV (2004) Perceptual learning in detoxified alcoholic men: contributions from explicit memory, executive function, and age. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 28, 1657–1665.
51. Eckardt MJ, File SE, Gessa GL, Grant KA, Guerri C, Hoffman PL, Kalant H, Koob GF, Li TK, Tabakoff B (1998) Effects of moderate alcohol consumption on the central nervous system. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 22, 998–1040.
52. Claiborn JM, Greene RL (1981) Neuropsychological changes in recovering men alcoholics. *Journal of Studies on Alcohol*, 42, 757–765.
53. Kish GB, Hagen JM, Woody MM, Harvey HL (1980) Alcoholics' recovery from cerebral impairment as a function of duration of abstinence. *Journal of Clinical Psychology*, 36, 584–589.
54. Fein G, Bachman L, Fisher S, Davenport L (1990) Cognitive impairments in abstinent alcoholics. *The Western Journal of Medicine*, 152, 531–537.
55. Mann K, Günther A, Stetter F, Ackermann K (1999) Rapid recovery from cognitive deficits in abstinent alcoholics: a controlled test-retest study. *Alcohol and Alcoholism*, 34, 567–574.
56. Munro CA, Saxton J, Butters MA (2000) The neuropsychological consequences of abstinence among older alcoholics: a cross-sectional study. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 24, 1510–1516.
57. Bates ME, Voelbel GT, Buckman JF, Labouvie EW, Barry D (2005) Short-term neuropsychological recovery in clients with substance use disorders. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 29, 367–377.
58. Fein G, Torres J, Price LJ, Di Sclafani V (2006) Cognitive performance in long-term abstinent alcoholic individuals. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 30, 1538–1544.
59. Nowakowska K, Jabłkowska K, Borkowska A (2007) Zaburzenia funkcji poznawczych u pacjentów uzależnionych od alkoholu. *Psychiatria Polska*, 41, 693–702.
60. Kopera M (2010) *Funkcje poznawcze u osób uzależnionych od alkoholu*. Rozprawa doktorska, Warszawa: Warszawski Uniwersytet Medyczny.



61. Oscar-Berman M, Kirkley SM, Gansler DA, Couture A (2004) Comparisons of Korsakoff and non-Korsakoff alcoholics on neuropsychological tests of prefrontal brain functioning. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 28, 667–675.
62. Rourke SB, Grant I (1999) The interactive effects of age and length of abstinence on the recovery of neuropsychological functioning in chronic male alcoholics: a 2-year follow-up study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 5, 234–46.
63. Reed RJ, Grant I, Rourke SB (1992) Long-term abstinent alcoholics have normal memory. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 16, 677–683.
64. Pfefferbaum A, Sullivan EV, Mathalon DH, Shear PK, Rosenbloom MJ, Lim KO (1995) Longitudinal changes in magnetic resonance imaging brain volumes in abstinent and relapsed alcoholics. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 19, 1177–1191.
65. O'Neill J, Cardenas VA, Meyerhoff DJ (2001) Effects of abstinence on the brain: quantitative magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopic imaging in chronic alcohol abuse. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 25, 1673–1682.
66. Gazdzinski S, Durazzo TC, Mon A, Yeh PH, Meyerhoff DJ (2010) Cerebral white matter recovery in abstinent alcoholics – a multimodality magnetic resonance study. *Brain*, 133, 1043–1053.
67. Nixon K, Crews FT (2004) Temporally specific burst in cell proliferation increases hippocampal neurogenesis in protracted abstinence from alcohol. *Journal of Neuroscience*, 24, 9714–9722.
68. Sullivan EV, Rosenbloom MJ, Lim KO, Pfefferbaum A (2000) Longitudinal changes in cognition, gait, and balance in abstinent and relapsed alcoholic men: relationships to changes in brain structure. *Neuropsychology*, 14, 178–188.
69. Plomin R, Spinath FM (2004) Intelligence: genetics, genes, and genomics. *Journal of Personality and Social Psychology*, 86, 112–129.
70. Rijdsdijk FV, Vernon PA, Boomsma DI (2002) Application of hierarchical genetic models to Raven and WAIS subtests: a Dutch twin study. *Behavioral Genetics*, 32, 199–210.
71. Payton A, Holland F, Diggle P, Rabbitt P, Horan M, Davidson Y, Gibbons L, Worthington J, Ollier WE, Pendleton N (2003) Cathepsin D exon 2 polymorphism associated with general intelligence in a healthy older population. *Molecular Psychiatry*, 8, 14–18.
72. Meyer-Lindenberg A, Kohn PD, Kolachana B, Kippenhan S, McInerney-Leo A, Nussbaum R, Weinberger DR, Berman KF (2005) Midbrain dopamine and prefrontal function in humans: interaction and modulation by COMT genotype. *Nature Neuroscience*, 8, 594–596.
73. Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, Goldman D, Weinberger DR (2001) Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 98, 6917–6922.
74. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, Zaitsev E, Gold B, Goldman D, Dean M, Lu B, Weinberger DR (2003) The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, 112, 257–269.
75. Goldberg TE, Weinberger DR (2004) Genes and the parsing of cognitive processes. *Trends in Cognitive Sciences*, 8, 325–335.
76. Tiihonen J, Hallikainen T, Lachman H, Saito T, Volavka J, Kauhanen J, Salonen JT, Ryyänänen OP, Koulu M, Karvonen MK, Pohjalainen T, Syvälahti E, Hietala J (1999) Association between the functional variant of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and type 1 alcoholism. *Molecular Psychiatry*, 4, 286–289.
77. Kweon YS, Lee HK, Lee CT, Pae CU (2005) Association study of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in Korean male alcoholics. *Psychiatric Genetics*, 15, 151–154.
78. Samochowiec J, Kucharska-Mazur J, Grzywacz A, Jabłoński M, Rommelspacher H, Samochowiec A, Sznabowicz M, Horodnicki J, Sagan L, Pełka-Wysiecka J (2006) Family-based and case-control study of DRD2, DAT, 5HTT, COMT genes polymorphisms in alcohol dependence. *Neuroscience Letters*, 410, 1–5.
79. Samochowiec J, Kucharska-Mazur J, Grzywacz A, Pełka-Wysiecka J, Mak M, Samochowiec A, Bienkowski P (2008) Genetics of Lesch's typology of alcoholism. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32, 423–427.



80. Latvala A, Tuulio-Henriksson A, Dick DM, Vuoksimaa E, Viken RJ, Suvisaari J, Kaprio J, Rose RJ (2010) Genetic origins of the association between verbal ability and alcohol dependence symptoms in young adulthood. *Psychological Medicine*, 9, 1–11.
81. Buyske S, Bates ME, Gharani N, Matisse TC, Tischfield JA, Manowitz P (2006) Cognitive traits link to human chromosomal regions. *Behavioral Genetics*, 36, 65–76.
82. Wilhelm J, von Ahsen N, Frieling H, Hillemecher T, Bayerlein K, Bönsch D, Ziegenbein M, Kornhuber J, Bleich S (2005) Apolipoprotein E4 genotype is not associated with short-term cognition deficits during alcohol withdrawal. *Alcohol*, 37, 151–156.
83. Bartrés-Faz D, Clemente IC, Monrás M, Muñoz M, López-Alomar A, Valveny N, Moral P, Gual A, Sánchez-Turet M, Guardia J, Junqué C (2002) Relation of Apo E and ACE genes to cognitive performance in chronic alcoholic patients. *Addiction Biology*, 7, 227–233.
84. Muramatsu T, Kato M, Matsui T, Yoshimasu H, Yoshino A, Matsushita S, Higuchi S, Kashima H (1997) Apolipoprotein E epsilon 4 allele distribution in Wernicke–Korsakoff syndrome with or without global intellectual deficits. *Journal of Neural Transmission*, 104, 913–920.
85. Bleich S, Wilhelm J, Graesel E, Degner D, Sperling W, Rössner V, Javaheripour K, Kornhuber J (2003) Apolipoprotein E epsilon 4 is associated with hippocampal volume reduction in females with alcoholism. *Journal of Neural Transmission*, 110, 401–411.
86. Kuzmin A, Bazov I, Sheedy D, Garrick T, Harper C, Bakalkin G (2009) Expression of pronociceptin and its receptor is downregulated in the brain of human alcoholics. *Brain Research*, 1305 Suppl, 80–85.
87. Rangaswamy M, Porjesz B (2008) Uncovering genes for cognitive (dys)function and predisposition for alcoholism spectrum disorders: a review of human brain oscillations as effective endophenotypes. *Brain Research*, 1235, 153–171.
88. Gelernter J, Kranzler HR (2009) Genetics of alcohol dependence. *Human Genetics*, 126, 91–99.
89. Giancola PR, Moss HB (1998) Executive cognitive functioning in alcohol use disorders. *Recent Developments in Alcoholism*, 14, 227–251.
90. Hua J, Rourke SB, Patterson TL, Taylor MJ, Grant I (1998) Predictors of relapse in long-term abstinent alcoholics. *Journal of Studies on Alcohol*, 59, 640–646.
91. Vielva I, Iraurgi I (2001) Cognitive and behavioural factors as predictors of abstinence following treatment for alcohol dependence. *Addiction*, 96, 297–303.
92. Morgenstern J, Bates ME (1999) Effects of executive function impairment on change processes and substance use outcomes in 12-step treatment. *Journal of Studies on Alcohol*, 60, 846–855.
93. Bates ME, Pawlak AP, Tonigan JS, Buckman JF (2006) Cognitive impairment influences drinking outcome by altering therapeutic mechanisms of change. *Psychology of Addictive Behaviors*, 20, 241–253.
94. Fals-Stewart W, Lucente S (1994) The effect of cognitive rehabilitation on the neuropsychological status of patients in drug abuse treatment who display neurocognitive impairment. *Rehabilitation Psychology*, 39, 75–94.
95. Forsberg LK, Goldman MS (1987) Experience-dependent recovery of cognitive deficits in alcoholics: extended transfer of training. *Journal of Abnormal Psychology*, 96, 345–353.
96. Allen DN, Goldstein G, Seaton BE (1997) Cognitive rehabilitation of chronic alcohol abusers. *Neuropsychology Review*, 7, 21–39.

Adres do korespondencji  
Maciej Kopera  
Katedra i Klinika Psychiatryczna WUM  
ul. Nowowiejska 27, 00-665 Warszawa  
kopera@psych.waw.pl

otrzymano: 20.12.10  
przyjęto do druku: 25.01.11