

Alkoholizam i psihijatrijski komorbiditeti

Trogrlić, Borna

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:342443>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-26**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Borna Trogrlić

Alkoholizam i psihijatrijski komorbiditeti

Diplomski rad



Zagreb, 2020

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za psihijatriju Vrapče pod vodstvom doc. dr. sc. Zrnke Kovačić Petrović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

Popis kratica

AUD – (engl. *Alcohol Use Disorder*)

DSM – (engl. *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*)

APC – (lat. *alcohol per capita*)

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

NSDUH – (engl. *National Survey on Drug Use and Health*)

ESPAD – (engl. *The European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs*)

GBD – (engl. *Global Burden of Disease*)

ADH – alkoholna dehidrogenaza

ALDH – aldehid dehidrogenaza

NADH – nikotinamid adenin dinukleotid

IARC – (engl. *International Agency for Research on Cancer*)

GABA – Gama aminomaslačna kiselina

SŽS – središnji živčani sustav

CIWA-Ar – (engl. *Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol*)

NIAAA – (engl. *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*)

KBT – kognitivno-bihevioralna terapija

KLA – Klub liječenih alkoholičara

AA – (engl. *Alcoholics Anonymous*)

SSRI – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

TCA – triciklički antidepresivi

NMDA – N-metil-D-aspartat

NREM – (engl. *non rapid eye movement*)

REM – (engl. *rapid eye movement*)

Sadržaj

1. Sažetak	
2. Summary	
3. Uvod	1
3.1. Alkoholizam i definicije alkoholizma	1
3.2. Epidemiologija alkoholizma	2
3.3. Psihička i fizička ovisnost o alkoholu	4
4. Komplikacije (poremećaji) vezani uz konzumaciju alkohola	5
4.1. Tjelesne komplikacije	6
4.2. Neurološke komplikacije.....	8
4.3. Psihičke komplikacije	10
5. Psihijatrijski komorbidni poremećaji vezani uz alkoholizam	11
5.1. Epidemiologija psihijatrijskih komorbidnih poremećaja vezanih uz konzumaciju alkohola	12
5.2. Vrste psihijatrijskih komorbidnih poremećaja kod alkoholizma	13
5.2.1. Anksiozni poremećaj	13
5.2.2. Poremećaji raspoloženja	15
5.2.3. Poremećaji ličnosti.....	17
5.2.4. Psihotični poremećaji.....	18
5.2.5. Poremećaji spavanja.....	19
5.2.6. Suicidalni pokušaji i suicid	20
5.2.7. Konzumacija ostalih psihoaktivnih tvari	21
6. Liječenje poremećaja uzrokovanih alkoholom	22
6.1. Psihoterapija	23
6.2. Farmakoterapija.....	24
6.3. Socioterapijski tretmani.....	27
6.4. Liječenje komorbidnih poremećaja kod poremećaja uzrokovanih alkoholom	28
7. Zaključak	30
8. Zahvala	30
9. Literatura	31

10. Životopis	46
----------------------------	-----------

1. Sažetak

Alkoholizam se prema DSM-5 klasifikaciji definira kao poremećaj konzumacije alkohola (engl. *Alcohol Use Disorder*, AUD). DSM-5 klasifikacija navodi 11 kriterija od kojih 2 moraju biti zadovoljena u proteklih 12 mjeseci da bi se postavila dijagnoza alkoholizma. 43% svjetskog stanovništva konzumira alkohol, a u SAD-u 5,8% stanovništva ima poremećaj konzumacije alkohola. Smatra se da u Hrvatskoj oko 300 000 osoba pati od ovisnosti o alkoholu.

Ovisnost o alkoholu podrazumijeva 2 komponente: psihičku i fizičku. Kronična konzumacija alkohola povezana je s povećanim rizikom za razvoj određenih tjelesnih, neuroloških te psihičkih komplikacija. Ovisnost o alkoholu je usko povezana s raznim psihijatrijskim poremećajima, gdje, ovisno o redosljedu razvoja komorbiditeta, alkoholizam može biti primarni ili sekundarni poremećaj, ili se pak javlja komorbiditet alkoholizma i psihijatrijskog poremećaja.

Među najčešćim psihijatrijskim poremećajima koji se javljaju komorbidno s alkoholizmom spadaju poremećaji anksioznog spektra, poremećaji raspoloženja, poremećaji ličnosti, psihotični poremećaji, poremećaji spavanja, suicidalnost i suicid, te konzumacija drugih psihoaktivnih tvari.

Liječenje alkoholizma podrazumijeva multimodalni pristup koji obuhvaća psihoterapiju, farmakoterapiju te socioterapiju. Oblik liječenja ovisi o težini alkoholizma i psihijatrijskom komorbiditetu ako postoji.

Ključne riječi: alkoholizam, AUD, DSM-5, komorbiditet

2. Summary

Title: Alcoholism and psychiatric comorbidities

Alcoholism is defined according to the DSM-5 classification, as alcohol use disorder (AUD).

According to the DSM-5 classification there are 11 criteria, 2 of which must be met in the past 12 months in order for alcoholism to be diagnosed. 43% of the world's population consumes alcohol, and in the US 5,8% of the population has a disorder of alcohol consumption. It is presumed that in Croatia, around 300 000 people suffer from alcohol addiction.

Alcohol dependence involves 2 components; mental and physical. Chronic alcohol consumption is associated with an increased risk of developing certain physical, neurological and psychological complications. Alcohol dependence is closely related to various psychiatric disorders, where depending on the order of development of comorbidities, alcoholism can occur as a primary or secondary disorder, or perhaps alongside a comorbid psychiatric disorder. The most common psychiatric disorders that occur comorbid with alcoholism include anxiety disorders, mood disorders, personality disorders, psychotic disorders, sleep disorders, suicidality and suicide, and the consumption of other psychoactive substances.

Treatment of alcoholism includes a multimodal approach that includes psychotherapy, pharmacotherapy and sociotherapy. The form of treatment depends on the severity of AUD and psychiatric comorbidity, if present.

Keywords: alcoholism, AUD, DSM-5, comorbidity

3. Uvod

3.1. Alkoholizam i definicije alkoholizma

Alkoholizam, odnosno AUD (engl. *Alcohol Use Disorder*) se definira prema klasifikaciji Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne bolesti (engl. *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders*), peto izdanje (DSM-5). Prijašnja DSM-IV klasifikacija je pod pojam alkoholizam svrstavala 2 poremećaja – abuzus alkohola i alkoholnu toleranciju. Danas se alkoholizam definira isključivo kao jedan poremećaj u obliku AUD.

Prema DSM-5 klasifikaciji AUD se dijagnosticira ako osoba zadovoljava barem 2 od 11 sljedećih kriterija u proteklih 12 mjeseci:

- Pijenje više, odnosno dulje nego što se nastojalo
- Višekratna namjera smanjivanja, odnosno prestanak pijenja, ali bez uspjeha
- Veliki utrošak na sam čin pijenja – pronalaženje alkohola, korištenje te oporavak od pijenja
- Žudnja, odnosno potreba za alkoholom
- Negativne posljedice kod kuće, na poslu ili u obrazovanju zbog korištenja alkohola
- Nastavak pijenja bez obzira na negativne posljedice
- Odustajanje od osobno važnih aktivnosti radi mogućnosti pijenja
- Nastavak pijenja, čak i nakon što se osoba dovela u životno ugrožavajuću situaciju
- Nastavak pijenja, čak i nakon dijagnoze medicinskog poremećaja (psihičkog ili tjelesnog) koji je uzrokovan samim pijenjem
- Potrebna je sve veća količina alkohola da bi se postigao željeni učinak(tolerancija)

- Pojava simptoma ustezanja, koji nestaju nakon ponovnog pijenja.

Stupanj poremećaja alkoholizma ovisi o broju zadovoljenih gore navedenih kriterija. Blagi oblik poremećaja AUD dijagnosticira se ako osoba zadovoljava 2 do 3 navedena kriterija. Srednje teški oblik poremećaja podrazumijeva prisutnost 4 do 5 kriterija, a teški ako se zadovoljavaju 6 ili više kriterija od navedenih 11 (1).

Alkoholna pića koja se najčešće konzumiraju su žestoka alkoholna pića kojima se može pripisati 44,8% konzumacije svih alkoholnih pića. Nadalje, 34,3% globalne potrošnje alkohola je u obliku konzumacije piva, a 11,7% u obliku konzumacije vina (2). Jedno 'standardizirano' alkoholno piće sadržava 14 g čistog alkohola. Jedno standardizirano alkoholno piće podrazumijeva različiti volumen za određena alkoholna pića: 350mL piva, 150 mL vina, te 40 mL žestokog alkohola. Preporučeni dnevni unos alkohola ne bi trebao biti veći od jednog standardnog pića za žene, odnosno 2 za muškarce (3). Epizodično teško konzumiranje alkohola tzv. 'binge drinking' podrazumijeva jednokratni unos 60g ili više čistog alkohola, barem jedanput mjesečno (2).

3.2. Epidemiologija alkoholizma

Da bi se razumjela epidemiologija alkoholizma, treba prvo analizirati prevalenciju konzumiranja alkohola u svijetu. Pokazatelji koji ukazuju na trošenje alkohola u svijetu su

i) postotak osoba kojese u proteklih 12 mjeseci konzumirale alkohol, ii) konzumacija alkohola po osobi (uključujući i one koji ne piju) u litrama čistog alkohola u godinu dana (lat. *alcohol per capita*, APC), iii) konzumacija alkohola po osobi po danu u gramima čistog alkohola.

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) (*engl. World Health Organization – WHO*) iz 2018. godine, globalno 57% ljudi nije konzumiralo alkohol unazad 12 mjeseci, a 44,5% je u životnoj apstinenciji (nikad nisu konzumirali alkohol). 43% svjetske populacije pak konzumira alkohol. Regije svijeta s najvećim udjelom potrošača alkohola, u odnosu na njihovo cjelokupno stanovništvo su Europa (59,9%), Amerike (54,1%) te Zapadna pacifična regija (53,8%).

Neki čimbenici koji mogu pridonijeti trendu pijača su kulturološki (istočna Europa), dok je u nekim zemljama veći udio konzumacije u korelaciji s veličinom godišnjih prihoda, odnosno načinom života u istim zemljama (SAD, Pacifik). Nizak trend konzumacije alkohola karakterističan je za područja islamskevjere, gdje je iz religioznih razloga konzumacija alkohola unutar populacije minimalna.

Više od četvrtine (26,5%) svjetske populacije adolescenata (15-19 godina) trenutačno konzumira alkohol, a smatra se da je najveći udio korisnika alkohola u dobi od 20 do 24 godine.

Uz razlike među dobnim skupinama, postoji i velika razlika u konzumaciji alkohola među spolovima. Naime, 54,6% svjetske ženske populacije je u životnoj apstinenciji, dok je za muškarce taj omjer svega 34,5% (2).

Analizom podataka skupljenih putem američkog Nacionalnog istraživanja uporabe droge i zdravlja (*engl. National Survey of Drug Use and Health - NSDUH*) iz 2018. godine, ustanovilo se da u SAD-u 14,4 milijuna odraslih osoba starijih od 18 godina ima poremećaj konzumiranja alkohola (5,8% stanovništva). Među njima je bilo 9,2 milijuna muškarca tj. 7,4% svih muškaraca, dok je žena bilo 5,3 milijuna, tj. 4,1% svih žena (4). Vidimo da je poremećaj AUD gotovo dvostruko češći u muškaraca, što je u korelaciji s omjerom muških i ženskih osoba koje samo konzumiraju alkohol, ali nemaju poremećaj. Od svih osoba s AUD-om samo 7,9% je u

proteklih 12 mjeseci primalo neku vrstu terapije. Omjer ženskih i muških osoba koje su primale terapiju bio je gotovo isti (5).

Europsko istraživanje o pušenju, pijenju i uzimanje droga među učenicima (engl. *The European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs - ESPAD*), istraživanje je koje se provodi svake 4. godine među učenicima u dobi od 15 i 16 godina u 30 europskih zemalja, pa tako i u Hrvatskoj. Prema ESPAD istraživanju u Hrvatskoj se pojavio povećani trend pijenja alkohola među učenicima u razdoblju od 1995. do 2015. godine, suprotno spram drugih zemalja podvrgnutih ESPAD istraživanju. Prema podacima iz 1995. godine, u posljednjih 30 dana u Hrvatskoj je 48% mladića te 27% djevojaka bilo konzumiralo alkohol, dok podaci iz 2015. pokazuju povećani trend s udjelom dječaka 60% te djevojaka 48,9%. Uz navedeno, 46,9% učenika je doživjelo u svome životu pijanstvo, od čega je 34,8% doživjelo pijanstvo do 5 puta, 4% više od 20 puta, a u posljednjih 30 dana njih 15,6%. 10,5% učenika je pak svoje prvo pijanstvo doživjelo u dobi 13 godina ili mlađe (6).

3.3. Psihička i fizička ovisnost o alkoholu

Ovisnost o alkoholu ima 2 komponente, psihičku i fizičku, koje se razlikuju po mehanizmu nastanka te po simptomima kojima se prezentiraju. Psihička ovisnost o alkoholu povezana je s osjećajem euforije ('high') nakon konzumiranja alkohola, što je sličnog mehanizma kao u konzumiranju drugih psihoaktivnih sredstava. Uzimanjem alkohola (i drugih psihoaktivnih sredstava) povećava se sekrecija dopamina u ventralnom striatumu (7,8). Aktivacija D1 receptora naglim povećanjima dopamina odgovorna je za euforiju i nagrađujući efekt što se

postizhe konzumacijom alkohola (9). Psihički simptomi ustezanja povezani su s nižim koncentracijama dopamina i serotonina u nucleus accumbensu (10) te dolazi do razvoja simptoma umora, disforije, iritacije, emocionalne boli, stresai smanjenog interesa za 'uobičajenima nagradama' (11,12).

Fizičku ovisnost o alkoholu karakterizira pojava određenih tjelesnih simptoma u odsutnosti alkohola. Kronična uporaba alkohola uzrokuje promjenu u biokemijskom sastavu SŽS-a. Naime, dolazi do smanjivanja aktivnosti inhibirajućeg gama-aminomaslačne kiseline (GABA) sustava, te do povećanja ekscitacijskog glutamatnog sustava. Te promjene, u odsutnosti alkohola uzrokuju niz simptoma. Simptomi mogu biti blažeg karaktera u obliku palpitacija, mučnine, povraćanja i tremora ili ozbiljniji poput epileptičnih napadaja, halucinacija i delirium tremensa.

4. Komplikacije (poremećaji) vezani uz konzumaciju alkohola

Osim što može uzrokovati smrtonosne bolesti, alkohol je povezan s raznim invaliditetima i bitnim smanjenjem kvalitete života. Prema podacima SZO, globalno 3 milijuna ljudi umre godišnje (5,3% svih smrti) zbog posljedica uzrokovanih konzumacijom alkohola, a 5,1% globalnog tereta bolesti (engl. *Global Burden of Disease*, GBD) može se pripisati samo alkoholu. Alkohol je uzrok više od 200 bolesti i invaliditeta (13).

Alkohol i njegovi metabolički produkti svoje toksično djelovanje ispoljavaju na svim organskim sustavima. Alkohol se prvenstveno metabolizira u jetri putem enzima alkohol dehidrogenaze (ADH). Putem djelovanja enzima iz alkohola se stvara acetaldehid, štetni međuprodukt koji se nadalje metabolizira u acetat putem aldehid dehidrogenaze (ALDH). Podloga šetnog učinka alkohola leži u biokemijskim promjenama koje se jave prilikom njegovog metabolizma. Naime,

oksidacijom alkohola u acetaldehid i nadalje acetaldehida u acetat stvaraju se slobodni radikali kisika te velika koncentracija nikotinamid adenin dinukleotid (NADH) molekula, koji zahtijevaju ponovnu reoksidaciju. Reoksidacijom NADH molekula također dolazi do stvaranja slobodnih radikala kisika. Slobodni radikali kisika imaju inflamatorno djelovanje te mogu uzrokovati apoptozu ili pak nekrozu stanica u svim organskim sustavima. Uz slobodne radikale kisika, direktni štetan učinak međuprodukta acetaldehid su karcinogenost i razvoj autoimunih reakcija (14).

4.1. Tjelesne komplikacije

Prema podacima iz 2012. godine, konzumacija alkohola bila je povezana s 5,5% novih slučajeva raka, te s 5,8% smrtnih ishoda u onkoloških bolesnika (15). Alkohol je čimbenik rizika za razvoj raka na razini svih organskih sustava te je dokazana povezanost konzumacije alkohola s rakom usne šupljine, farinksa, larinksa, jednjaka, jetre, dojke i kolona (16). Smatra se, također, da postoji uzročno-posljedična povezanost konzumacije alkohola s razvojem raka želudca i gušterače, iako to još nije dokazano (17,18). Karcinogeni potencijal alkohola je linearno ovisan o količini konzumiranog alkohola (19). Nije još u potpunosti poznat mehanizam kojim alkohol ostvaruje svoj karcinogeni učinak, međutim, Internacionalna agencija za istraživanje raka (engl. *International Agency for Research on Cancer - IARC*) potvrdila je karcinogena svojstva acetaldehida, ranije spomenutog međuprodukta metabolizma alkohola (20).

Utjecaj alkohola na kardiovaskularni sustav je dvojak. Zapaženo je da konzumacija alkohola u velikim količinama ima štetan učinak na kardiovaskularni sustav, međutim, konzumacija alkohola u malim količinama svakodnevno ima kardioprotektivno djelovanje. Ovakvo djelovanje

alkohola ovisno o dozi može se prikazati u obliku takozvane J krivulje (21). J krivulja prikazuje kako je mortalitet od kardiovaskularnih bolesti manji za osobe koje konzumiraju umjerene količine alkohola (1 piće za žene ili do 2 pića za muškarce), u odnosu na one koji apstiniraju od alkohola. Konzumacija većih količina alkohola (preko 2 pića za žene ili preko 3 za muškarce) pak bitno uvećava stopu mortaliteta (22). J krivulja djelovanja alkohola ovisno o dozi primjenjiva je za prikaz incidencije infarkta miokarda i moždanog udara, kao i za razvoj hipertenzije i demencije te aterosklerotskih promjena krvnih žila (21). Alkohol, međutim, linearno povećava rizik razvoja fibrilacije atrijske s obzirom na dozu konzumiranog alkohola (23). Alkohol na razvoj dijabetesa tip 2 ima sličan mehanizam djelovanja kao i na razvoj kardiovaskularnih bolesti, u obliku J krivulje. Naime, alkohol u manjim količinama sprječava razvoj dijabetesa, dok veća konzumacija pridonosi razvoju dijabetesa. Najveći protektivni učinak bilježen je kod unosa 2 standardizirana pića, dok se negativni utjecaj alkohola na razvoj dijabetesa očituje već kod konzumacije 4 standardna pića dnevno (21).

Pošto se najveći dio metabolizira u jetri, alkohol nerijetko uzrokuje bolesti jetre koje mogu biti akutnog ili kroničnog tijeka. Kao akutno oštećenje jetre podrazumijevamo hepatitis, dok u kronična oštećenja ubrajamo jetrenu steatozu, steatohepatitis, fibrozu i cirozu koja nerijetko prelazi u hepatocelularni karcinom. Bolesti jetre u onih koji kronično konzumiraju velike količine alkohola češće su kroničnog oblika nego akutnog, te se smatra da postoji dinamičan proces razvoja patologije jetre, koja završava s krajnjim stadijem razvoja alkoholne ciroze (24,25). Jednostavna steatoza (bez znakova upale) je reverzibilna bolest u odsutnosti alkohola, dok steatohepatitis popraćen s razvojem fibroze nije u potpunosti reverzibilno stanje. Neliječeni steatohepatitis može progredirati u ireverzibilno stanje ciroze, koja dovodi do dekompenzirane funkcije jetre te nadalje u mogući razvoj hepatocelularnog karcinoma (24). Konzumacija

alkohola u umjerenim količinama nije nužno povezana s razvojem patologije jetre (20), međutim pri teškoj konzumaciji alkohola, rizik za razvoj jetrenih bolesti, s obzirom na dozu konzumiranog alkohola eksponencijalnog je karaktera (26,27).

4.2. Neurološke komplikacije

Alkohol, odnosno etanol, djeluje na središnji (SŽS) i periferni živčani sustav. Alkohol u SŽS-u nema svoj vlastiti receptor nego djeluje putem facilitacije inhibitornih GABA receptora te inhibicijom ekscitacijskih glutamatnih receptora. Djelovanje na te receptore rezultira depresijom SŽS-a, najviše u području retikularne formacije, a vide se i promjene u cerebralnom korteksu. Djelovanje alkohola na SŽS može biti akutnog, odnosno kroničnog oblika. Akutni oblik podrazumijeva intoksikaciju alkoholom. Intoksikacija alkoholom može se prezentirati pojavom sakadičnih pokreta očiju, nerazumljivim govorom i ataksijom. Javljaju se bihevioralne promjene koje mogu biti agresivne prirode, a moguća je pojava i psihotičnog ponašanja, tj. stanje patološke intoksikacije (28).

Kronično uživanje u alkoholu također pridonosi razvoju određenih organskih oštećenja SŽS-a. Wernicke-Korsakoffljev sindrom objedinjuje Wernickeov sindrom, akutni tip oštećenja koji, ako nije adekvatno liječen, može progredirati u svoj kronični oblik - Korsakoffljev sindrom (29). Prvenstveno opisani kao odvojeni sindromi od autora njihovih naziva, uočilo se međutim da ljudi s Wernickeovim sindromom imaju neurološke lezije u istim regijama SŽS-a kao i oni s Korsakoffljevim sindromom (30). Wernickeov sindrom je akutno neuropsihijatrijsko stanje uzrokovano deficijencijom tiamina kao posljedicom konzumacije alkohola. Obuhvaća trijas simptoma: kognitivni poremećaj, oftalmoplegiju i ataksiju pokreta. Korsakoffljev sindrom se

razlikuje od Wernickeovog po nastupu simptoma anterogradne i retrogradne amnezije (28). Pri sumnji na dijagnozu treba uzeti u obzir i druge poremećaje metabolizma tiamina, čije djelovanje alkohol potencira (29).

Primarna alkoholna demencija kao rezultat dugogodišnjeg pijenja obuhvaća 10% svih demencija (31). Javlja se progresivno oštećenje kognicije. Karakteristično je smanjivanje sive i bijele tvari u području prefrontalnih i frontalnih režnjeva mozga (32,33). Vidljive promjene bijele tvari također se razlikuju od onih nađenih u Alzheimerovoj bolesti (34). Smatra se da je alkohol primarni uzrok demencije čak i u odsutnosti nutritivnih poremećaja i trauma mozga kao bitnih kofaktora u razvoju demencije. Postoji mišljenje da je primarna alkoholna demencija djelomično reverzibilno stanje uz apstinenciju od alkohola (29).

Marchiafava–Bignamijeva bolest karakterizirana je degeneracijom mijelina i to posebice u području corpus collosuma iako može zahvatiti i druga područja bijele tvari, a rijetko i sivu tvar (35). Bolest se javlja u kroničnih alkoholičara te je karakterizirana gubitkom svijesti, ataksijom hoda, disartrijom te amnezijom zbog patoloških zbivanja u corpus callosumu (28). Uz navedene simptome mogu se javiti i simptomi manije, depresije, paranoje, demencije, pareze i epileptičnih napadaja (36). Zbog slične simptomatologije te moguće iste etiologije bolesti, bolest se nerijetko zamjenjuje s Wernickeovim sindromom, a moguć je i komorbiditet bolesti (35,37).

Alkohol djeluje i na periferni živčani sustav. Kronična uporaba alkohola povezana je s razvojem distalne senzomotorne neuropatije (38). Simptomi počinju disestezijama i parestezijama, zatim i anestezijom, prvenstveno na donjim udovima, a zatim se širi i na područje gornjih udova. Nakon određenog vremena mogu se, iako rjeđe, javiti i motorne smetnje mišićne slabosti, a osim na neuropatiju, alkohol bitno utječe i na razvoj kroničnih miopatija u kojoj su zahvaćena tip II

mišićna vlakna. Vidljiva je mišićna slabost, atrofija mišića, povremeni grčevi, a mialgija je minimalna (28).

4.3. Psihičke komplikacije

Kroničnom uporabom alkohola i njegovog djelovanja na SŽS javljaju se promjene u funkcioniranju GABA i glutamatnih receptora. Te promjene su u obliku povećane ekspresije glutamatnih receptora (engl. *up regulation*) te smanjene ekspresije GABA receptora (engl. *down regulation*) (28). U trenutku apstinencije u ljudi koji kronično uživaju u alkoholu javljaju se simptomi ustezanja upravo zbog sada povećane aktivnosti glutamatnih receptora i smanjene aktivnosti GABA receptora.

Simptomi ustezanja mogu biti blagog oblika: simptomi agitacije, anksioznost, problemi sa spavanjem, palpitacije, mučnina i povraćanje te tremor. Srednje teški oblici podrazumijevaju simptome konfuznosti i autonomne hiperreaktivnosti. U teške oblike spadaju alkoholom inducirani napadaji, mišićna rigidnost i delirium tremens (39,40).

Napadaji se najčešću javljaju u roku od 48 sati. Najčešće su toničko-kloničke prirode. Razlikuju se od tipičnih epileptičnih napadaju time što su farmakološki inducirani te prema izvoru napadaja (41,42). Smatra se da je izvor izbijanja napadaja smješten u moždanom deblu (42). Rezultati pokusa u kojima su štakori bili podvrgnuti auditornim podražajima i tako razvili toničko-kloničke napadaje ukazuju na moguću ulogu donjih kolikula produžene moždine na razvoj napadaja (43). Tremor kao blaži simptom ustezanja također se razvija u vremenskom periodu od oko 48 sati. Vezan je za puno blaži oblik kroničnog uživanja u alkoholu, međutim, simptomi mogu potrajati i nekoliko dana do nekoliko tjedana. Uz sve navedeno mogu se javiti i blaže

halucinacije koje mogu trajati nekoliko dana (28).

Kao najteži simptom ustezanja smatra se delirium tremens. Delirium tremens je teško stanje u kojemu se javljaju halucinacije, agitacija, dezorijentacija, delirij i autonomna disregulacija s povećanim tonusom simpatikusa: tahikardija, hipertenzija, vrućica, povećano znojenje i sl., a najčešće nastupa nakon 96 sati apstiniranja od alkohola (28). Češće se javlja u onih koji više piju, u starijih, u onih s jetrenom patologijom te u onih s već prisutnim drugim simptomima ustezanja (40,44). Bitno ga je diferencijalno dijagnostički razlikovati od drugih infektivnih, kardioloških i respiratornih stanja te od trauma glave koje ga mogu imitirati (44,45). Težina simptoma ustezanja i time adekvatan tip liječenja klasificira se putem određenog kriterija (engl. *Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol - CIWA-Ar*) u 5 kategorija – blagi (<10), srednje teški (11-15), teški (16-20), vrlo teški (>21) te delirium tremens (>25).

5. Psihijatrijski komorbidni poremećaji vezani uz alkoholizam

Alkoholizam kao zasebni poremećaj u psihijatriji često se javlja komorbidno s drugim psihijatrijskim poremećajima. Tu spadaju anksiozni poremećaji, afektivni poremećaji, poremećaji ličnosti, mentalne retardacije, organski poremećaji, psihotični poremećaji, poremećaji spavanja, suicidalni pokušaji i suicid te konzumacija ostalih psihoaktivnih tvari. Prema podacima Nacionalnog instituta za abuzus alkohola i alkoholizma (engl. *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism - NIAAA*) postoje 3 moguća modela komorbiditeta poremećaja; model sekundarnog alkoholizma, model sekundarnog psihijatrijskog poremećaja te model koincidencije alkoholizma i psihijatrijskog poremećaja. Generalno se smatra da psihijatrijski poremećaj prethodi razvoju alkoholizma, međutim, smatra se da se opsesivno-kompulzivni poremećaji i

depresija uobičajeno javljaju nakon razvitka poremećaja alkoholizma (46). Alkoholičari u odnosu na generalnu populaciju imaju 2 puta veći rizik za razvoj drugog psihijatrijskog poremećaja. Najčešćim komorbiditetima vezanim uz alkoholizam se smatraju poremećaji iz anksioznog spektra i depresija.

5.1. Epidemiologija psihijatrijskih komorbidnih poremećaja vezanih uz konzumaciju alkohola

Mario Müller i sur. analizirali su ugniježđeno kohortno istraživanje u kojemu je uzorak bio podvrgnut psihijatrijskom testiranju (47). Uzorak PsyCoLaus studija, dobiven je izdvajanjem dijela uzorka iz CoLaus studija koje je prvenstveno istraživalo prevalenciju i determinante kardiovaskularnog rizika (48). Mario Müller i sur. su nadalje iz PsyCoLaus studija izdvojili one ispitanike koji su zadovoljavali kriterije alkoholizma u jednom trenutku u svom životu, s ostalim ispitanicima PsyCoLaus studija koji nisu. Sve psihijatrijske dijagnoze bile su promatrane kroz životnu prevalenciju. Prema DSM-IV pod komorbidite povezane s AUD-om spadaju: poremećaj konzumacije psihoaktivnih tvari (kanabis, kokain, ostali), depresija, specifična fobija, socijalna fobija, PTSP, separacijski anksiozni poremećaj, te drugi anksiozni poremećaji (agorafobija, generalizirani anksiozni poremećaj, te panični poremećaj zajedno), ADHD, antisocijalni poremećaj ličnosti i suicidalnost. Uspoređivana je prevalencija navedenih dijagnoza između cjelokupnog uzorka PsyCoLaus studija, onih koji nisu zadovoljavali kriterije alkoholizma te onih koji jesu zadovoljavali kriterije alkoholizma. 22,6% ispitanika su bile žene, a 54,4% je bilo u braku. 59,2% imalo je srednju školsku spremu, a većina je imala prosječni godišnji dohodak. U cjelokupnom uzorku najčešći psihički poremećaj je bila depresija, zatim specifična i socijalna fobija, drugi anksiozni poremećaji te suicidalnost. Prevalencija depresije je u svim uzorcima bila

relativno ista, dok su ostali psihički poremećaji bili daleko veći u uzorku s dijagnozom alkoholizma nego u onoj bez dijagnoze. Konzumacija drugih psihoaktivnih sredstava je bila i do 6 puta veća u onih s alkoholizmom. Prevalencije PTSP-a, ADHD-a i suicidalnosti su bile otprilike duple veće, a prevalencija antisocijalnog poremećaja ličnosti više nego 6 puta veća u onih s dijagnozom alkoholizma.

5.2. Vrste psihijatrijskih komorbidnih poremećaja kod alkoholizma

5.2.1. Anksiozni poremećaj

Prema DSM-5 klasifikaciji u anksiozne poremećaja spadaju poremećaji koje karakterizira pojava pretjeranog straha i tjeskobe i time bihevioralne abnormalnosti. Anksioznost, odnosno anksiozni poremećaji su najzastupljeniji psihijatrijski poremećaji današnjice. Prema nekim podacima smatra se da jedna trećina stanovništva u jednom trenutku u svom životu doživi simptomatologiju nekog anksioznog poremećaja. Isto tako postoje podaci da prevalencija anksioznih poremećaja u općoj populaciji seže do 25% (49). Prema DSM-5 u anksiozne poremećaje spadaju: generalizirani anksiozni poremećaj, agorofobija, panični poremećaj, socijalna fobija, specifična fobija, separacijski anksiozni poremećaj te selektivni mutizam. Opsesivno-kompulzivni poremećaj i posttraumatski stresni poremećaj, koji su bili svrstavani kao anksiozni poremećaji, u DSM-5 klasifikaciji čine zasebne poremećaje, ali zbog međusobnih sličnih karakteristika kao i zbog prijašnjih istraživanja i njih ćemo analizirati u ovoj točki.

Ljudi koji zlorabe alkohol vrlo često imaju neki komorbidni anksiozni poremećaj *ivice versa*.

Kada govorimo općenito o komorbiditetu anksioznog poremećaja i alkoholizma, postoje 2 tipa komorbiditeta: prvi, gdje je pacijent liječen primarno zbog anksioznog poremećaja, i drugi gdje je liječen primarno zbog problema s alkoholizmom (50). Smatra se da čak 16 do 25% ljudi koji se liječe zbog anksioznog poremećaj ima neki oblik zlouporabe alkohola, dok 23 do 69% ljudi koji se liječe zbog alkoholizma imaju anksiozni poremećaj (51-54).

Poznato je da alkohol djeluje anksiolitički na SŽS putem alosteričke modifikacije GABA receptora. Iz ove činjenice proizlazi povezanost između alkoholizma i anksioznosti. Vrlo često se alkohol, zbog svog anksiolitičkog svojstva, rabi kao oblik samoliječenja. Hipokrat je sam rekao; 'Vino popijeno u istoj količini kao i voda, otklanja tjeskobu i strahove'.

Postoje 2 teorije komorbidnosti alkoholizma i anksioznog poremećaja: jedna teorija zagovara da jedan poremećaj prethodi drugom, druga da su anksiozni poremećaj i alkoholizam uvjetovani istim čimbenicima i da zapravo predstavljaju različite stadije iste bolesti. Većina smatra prvu teoriju vjerojatnijom (55).

Redoslijed komorbiditeta alkoholizma i anksioznog poremećaja može biti takav da pacijenti smatraju da je anksiozni poremećaj prethodio alkoholizmu, ili pak da je alkoholizam prethodio anksioznom poremećaju. Većina stručnjaka smatra da je prvi redoslijed češći odnosno točniji.

Činjenice koje govore u prilog tom redoslijedu su sljedeće: alkohol je anksiolitički agens, odnosno, kao takav se vrlo često rabi samovoljno u cilju ublažavanja simptoma anksioznosti (56). Nadalje, zabilježeno je da mnogi ovisnici rabe alkohol konkretno u situacijama straha i tjeskobe kako bi ublažili navedene simptome (57,58). Na kraju, mnogi pacijenti ukazuju da su se simptomi anksioznosti pojavili čak i godinama prije razvitka alkoholizma (54,58,59).

Činjenice koje ukazuju da alkoholizam prethodi razvoju anksioznog poremećaja su sljedeći:

simptomi ustezanja od alkohola vrlo su slični onima anksioznih poremećaja (60), nadalje, alkoholizam pridonosi razvoju smanjene afektivnosti što je karakteristično za anksiozne poremećaje i depresiju (61,62).

Međutim, pri utvrđivanju redoslijeda komorbideta moramo razmatrati pojedine anksiozne poremećaje, a ne anksiozne poremećaje generalno. Neka istraživanja ukazuju da fobija, bila ona specifična, socijalna ili agorofobija, vrlo vjerojatno prethodi razvitku alkoholizma (51). Za opsesivno-kompulzivni te panični poremećaj, pojava alkoholizma se može pojaviti prije, za vrijeme, odnosno nakon razvitka anksioznog poremećaja (63,64). Općenito se smatra da se generalizirani anksiozni poremećaj javlja nakon ustanovljenog alkoholizma, iako se može javiti i prije (64).

5.2.2. Poremećaji raspoloženja

Ovisno o vrsti poremećaja raspoloženja, oni mogu biti karakterizirani povećanim raspoloženjem što je karakteristično za maniju i hipomaniju, smanjenim raspoloženjem, pri čemu se najviše ističe klinička depresija ili pak izmjeničnim epizodama povećanog i smanjenog raspoloženja specifično za bipolarni poremećaj. Među poremećajima raspoloženja uz koje se poremećaj alkoholizma najčešće javlja komorbidno, spadaju depresivni poremećaj te bipolarni poremećaj. Na učestalost ovih poremećaja ukazuje činjenica da prema podacima SZO više od 264 milijuna ljudi boluje od kliničke depresije, a prema podacima Oxforda depresija bi mogla u 2020. godini bit čak drugi vodeći uzrok globalnog tereta bolesti. Zbog velike prevalencije i jednog i drugog poremećaja, činjenica je da su alkoholizam i depresija među najčešćim komorbidnim poremećajima u odraslih (65).

Prema sličnom principu kao i kod drugih psihijatrijskih poremećaja tako se i komorbiditet alkoholizma i depresije objašnjava putem dvije teorije. Prva govori o mogućnosti učinka istih genetskih te okolišnih čimbenika na razvoj oba poremećaja, dok druga zagovora uzročno-posljedičnu povezanost između dvaju poremećaja. Teorija uzročno-posljedične povezanosti zagovora 3 moguća ishoda, da alkoholizam pridonosi razvoju depresije, da depresija vodi alkoholizmu (teorija samoliječenja), ili pak da oba poremećaja uzajamno djeluju jedno na drugo. Većina istraživanja ipak naginje alkoholu kao primarnom poremećaju te uzroku razvoja depresije. Ova 3 modela povezanosti alkoholizma i depresije istraživali su Fergusson, Boden i Horwood (66). Njihov rad zagovara da postoji malo dokaza za teoriju samoliječenja, tj. da depresija vodi poremećaju alkoholizma. Po njima su modeli u kojima alkohol prethodi depresiji ili pak njihovo uzajamno djelovanje na razvoj poremećaja vjerojatniji.

Abuzus alkohola utječe na socio-ekonomski život pojedinca, dovede pojedinca u zakonske probleme te utječe na njegovo fizičko zdravlje (67). Jasno je da ovisnost o alkoholu može bitno poremetiti funkcioniranje osobe u njenim svakodnevnim aktivnostima, a neispunjavanje istih aktivnosti i uloga može voditi osjećajima razočarenja i depresije.

Istraživanje koje podupiru depresiju kao primarni poremećaj odnosno 'teoriju samoliječenja' je ono od Sihvola i sur. (68), provedeno u Finskoj na kohorti blizanaca. Ustanovljeno je da oni, kojima je klinička depresija bila dijagnosticirana u dobi od 14 godina, učestalo uživaju u alkoholu u dobi od 17,5 godina.

Postoji također niz istraživanja koja govore o uzročno-posljedičnoj vezi alkohola i depresije, ali na razini biokemijskih mehanizama. Neka istraživanja (69,70) otkrila su da osobe s određenim varijantama gena muskarinskih receptora M2, imaju veću predispoziciju razvoju obaju poremećaja, i alkoholizma i depresije. Naposljetku, ustanovilo se da etanol bitno utječe na

metabolički proces folata, a poznato je da su smanjene razine folata povezane s razvojem kliničke depresije (71).

Analizirajući povezanost između alkoholizma i depresije treba svakako uzeti u obzir važnost okološnih čimbenika kao što su socio-ekonomski status, obiteljska povijest bolesti, proživljene traume te okolina pojedinca. Prema rezultatima pojedinih istraživanja komorbiditet alkoholizma i depresije ne može se objasniti samo putem njihove uzajamne povezanosti (72).

5.2.3. Poremećaji ličnosti

Prema DSM-5 klasifikaciji, poremećaj ličnosti je kontinuirani obrazac unutarnjeg doživljaja i ponašanja koji odstupa od očekivanja pojedinčeve kulture, prožima se te se ne mijenja, a javlja se u adolescenciji ili u ranoj odrasloj dobi, stabilno je tokom vremena te dugoročno uzrokuje distres i oštećenje. Razlikujemo 10 tipova poremećaja ličnosti, podijeljenih u 3 grupe ovisno o nekim zajedničkim karakteristikama. U takozvani cluster A spadaju paranoidni, shizoidni i shizotipni poremećaj ličnosti, a karakterizira ih neobični odnosno ekscentrični obrazac ponašanja. U cluster B spadaju antisocijalni, granični, histrionični te narcisoidni poremećaj ličnosti, a osobe s jednim od ovih poremećaja ličnosti djeluju dramatično, emocionalno ili eratično. Posljednje, u cluster C su uvršteni izbjegavajući, ovisni i opsesivno kompulzivni tip poremećaja ličnosti koje karakteriziraju anksioznost i bojažljivost.

Prema podacima (73), u osoba s poremećajem alkoholizma postoji velika prevalencija komorbidnog antisocijalnog, graničnog, izbjegavajućeg, histrioničnog te paranoidnog poremećaja ličnosti. Postoje razni modeli komorbiditeta ovisnosti o supstancama (tako i o alkoholu) i poremećaju ličnosti. Prvo, govori se o zajedničkim predispozicijama koji utječu na

istodobni razvoj i ovisnosti i poremećaja ličnosti kao što su traume iz djetinjstva te određeni genetički faktori (74). Drugo, smatra da poremećaji ličnosti uzrokuju ovisnost o alkoholu iz činjenice što ljudi piju kako bi se lakše nosili s poremećajem ličnosti (75). Posljednje, tvrdi se da poremećaj ličnosti proizlazi iz ovisnosti o alkoholu, odnosno da ovisnost djeluje na biokemijski sastav mozga koji pritom pridonosi razvoju poremećaja ličnosti (76).

Pošto su antisocijalni i granični poremećaj ličnosti najprevalentniji poremećaji ličnosti, oni su također i najčešći poremećaji ličnosti koji se javljaju komorbidno s ovisnostima o supstancama. Smatra se da do 50% muških te do 29% ženskih alkoholičara pokazuje neki oblik antisocijalnog ponašanja (74). Prema nekim istraživanjima smatra se da postoji zajednički genetički čimbenik razvoja alkoholizma i antisocijalnog poremećaja ličnosti. Prema Alterman i sur. (77) postoje snažni dokazi da je obiteljska povijest alkoholizma povezana s razvojem antisocijalnog ponašanja te što je značajnija povijest alkoholizma to je izražajniiji antisocijalni oblik ponašanja. Čak 48,8% ljudi kojima je dijagnosticiran granični poremećaj ličnosti imaju i komorbidni poremećaj alkoholizma (78). Faktor za koji se smatra da pridonosi razvoju i alkoholizma i graničnog poremećaja ličnosti je zlostavljanje u dječjoj dobi, bilo fizičkog ili psihičkog oblika (79).

5.2.4. Psihotični poremećaji

Prema DSM-5, shizofreni spektar poremećaja te drugi psihotični poremećaji definirani su putem jednog ili više sljedećih pojmova: prisutnost deluzija, halucinacija, dezorganizirani govor, abnormalna motorička aktivnost te negativni simptomi. U osoba koje boluju od shizofrenije ili shizoafektivnog poremećaja, komorbiditet alkoholizma je čest, a u slučaju komorbiditeta

alkoholizma uspješnost liječenja je daleko manja, nego u onih koji ga nemaju (80). Životna prevalencija za razvoj shizofrenije je 1% (81), a rizik u osoba koje imaju neki oblik psihotičnog poremećaja za razvoj poremećaja alkoholizma je 3 puta veći nego u zdravom stanovništvu (82), odnosno prevalencija alkoholizma u osoba s psihotičnim poremećajem je i do 24,3% (83).

Smatra se da postoji zajednička genetska podloga za razvoj i psihotičnih poremećaja i poremećaja ovisnosti (84), kao primjer se može razgledati genetska varijacija za protein BDNF (engl. *brain derived neurotrophic factor*) za koji se veže istodobni razvoj shizofrenije i alkoholizma, ali ne i samog alkoholizma (85).

Postoje razni modeli razvoja komorbiditeta alkoholizma i shizofrenije. Postoji takozvani model 'dvostrukog udara' koji progovara o biološkoj vulnerabilnosti za razvoj shizofrenije s kombinacijom konzumacije alkohola kao potrebnim okidačem za razvoj poremećaja (80).

Nadalje, smatra se da je mehanizam 'samoliječenja' bilo simptoma shizofrenije ili pak nuspojava uzrokovanih terapijom shizofrenije jedan mogući oblik formiranja komorbiditeta alkoholizma i shizofrenije (86). Jedna hipoteza pak tvrdi da u shizofreniji i poremećaju alkoholizma postoji disregulacija u mezokortikolimbicnom sustavu nagrada (87). Posljedično, smatra se da je inzult u ranijem životu mogući etiopatogenetski uzrok za razvoj shizofrenije u ranijem odraslom životu (88), te se pokusima ustanovilo da su štakori koji su doživjeli inzult imali veću sklonost konzumaciji alkohola nego kontrolna grupa koja nije imala inzult (89).

5.2.5. Poremećaji spavanja

Poremećaj alkoholizma vrlo se često javlja komorbidno s poremećajima spavanja te je njihov odnos međusobno uzajaman (90). Naime, kao i kod drugih psihičkih poremećaja, uporaba

alkohola i u poremećaju spavanja se vrlo često rabi kao oblik samoliječenja (91). Alkohol može djelovati akutno kao induktor spavanja, međutim, kronična uporaba alkohola ima negativni učinak na ritam spavanja (92). Alkohol djeluje na NREM (engl. *non rapid eye movement*) (1. do 4.) faze spavanja te na REM (engl. *rapid eye movement*) (5.) fazu spavanja, te također djeluje na kontinuitet spavanja (93,94). Pošto alkohol i poremećaji spavanja imaju uzajamno djelovanje, pokušaj liječenja problema spavanja s alkoholom dovodi pojedinca u začarani krug koji može samo pogoršati stanje i alkoholizma i poremećaja spavanja (91). Smatra se da 36-72% pojedinaca koji imaju poremećaj alkoholizma, u akutnoj fazi apstinencije od alkohola imaju insomniju (95), te je stoga razumljivo zašto postoji velika stopa relapsa u osoba koje pate od poremećaja spavanja i alkoholizma (96), a iz istih razloga poremećaj spavanja može imati velik utjecaj na uspješnost održavanja dulje apstinencije (97). Liječenje poremećaja spavanja u komorbiditetu s poremećajem alkoholizma anksioliticima često nije preporučeno iz razloga zbog straha od ovisnosti o njima, ali i njihovog međudjelovanja s alkoholom (98).

5.2.6. Suicidalni pokušaji i suicid

Prema podacima SZO suicid godišnje u svijetu počini više od 800000 ljudi, a broj pokušaja suicida je čak i do 20 puta veći. Na 3. mjestu je kao uzrok smrti u osoba u dobi od 15 do 19 godina, a svega 79% suicida se javlja u zemljama nižeg socioekonomskog razvoja. Niži socioekonomski status zemlje je također karakteristika za razvoj poremećaja alkoholizma. Akt suicida je kompleksan te brojni faktori kao što su psihološki, socijalni, biološki, okolišni te kulturološki utječu na njegov ishod (99). Smatra se da je čimbenik rizika za razvoj suicida abuzus alkohola i psihoaktivnih tvari. Ustanovljeno je da i alkoholizam, kao i suicidalno

ponašanje oboje imaju obiteljsku sklonost putem genetskih faktora (100-102), a također se smatra da postoji uzajamno djelovanje genetskih faktora s okolišnim čimbenicima (103). Pošto postoji komorbidnost suicidalnog ponašanja kao i poremećaja alkoholizma s drugim psihičkim poremećajima, postoji mogućnost da je komorbidnost alkoholizma i suicida indirektno povezano preko istih psihičkih poremećaja (104).

5.2.7. Konzumacija ostalih psihoaktivnih tvari

Češća je pojava konzumacije alkohola u usporedbi s drugim psihoaktivnim tvarima.

Alkoholizam, međutim, povećava vjerojatnost korištenja drugih psihoaktivnih supstanci.

Komorbiditet alkoholizma s uporabom drugih psihoaktivnih tvari povećava učinak i alkohola i supstance te može dovesti do opasnih interakcija.

Konzumacija alkohola u kombinaciji s kokainom je učestala pojava. Kokain djeluje na kardiovaskularni sustav na način da alkohol brže ulazi u SŽS. Istodobna konzumacija etanola i kokaina dovede do stvaranja kokaetilenam putem jetre, spoja koji daje jak osjećaj euforije.

Moguće opasnosti istodobne konzumacije su srčani udar, predoziranje te smrt.

Heroin je kao i alkohol, depresor SŽS-a. Njihova istodobna konzumacija može dovesti do životno ugrožavajućih stanja kao što su depresija disanja, bradikardija te predoziranje.

Marihuana je također depresor SŽS-a te u konzumaciji s alkoholom može uzrokovati simptome kao što su mučnina, vrtoglavice, povraćanje, anksioznost te paranoja. Međutim, marihuana može djelovati kao antiemetik te spriječiti povraćanje alkoholnog sadržaja, što može lakše dovesti do intoksikacije alkoholom.

Kao što je već istaknuto, čest je komorbiditet alkoholizma s drugim psihičkim poremećajima kao

što su anksioznost i depresija. Konzumacija alkohola za vrijeme uzimanja antidepresiva može dovesti do simptoma iritabilnosti, poremećaja spavanja te oslabljene sposobnosti prosudbe. Ovo može dovesti do još veće anksioznosti i depresije. Treba napomenuti da je moguća i po život opasna pojava serotoniniskog sindroma (105).

6. Liječenje poremećaja uzrokovanih alkoholom

Liječenje alkoholizma podrazumijeva multimodalni oblik liječenja koji obuhvaća psihoterapiju, farmakoterapiju te socioterapijski pristup liječenju u obliku grupne terapije. Liječenja mogu biti u obliku samostalnih terapija ili pak njihova kombinacija. Smatra se da manje od trećine ljudi koji imaju poremećaj alkoholizma prima neki oblik terapije (106), a manje od 10% uzima medikamentni oblik liječenja (107).

Prvi korak u liječenju alkoholizma je apstinencija od pijenja, što u nekih bolesnika može biti povezano s razvitkom simptoma ustezanja, koji, ako su izrazito teški, zahtijevaju hospitalizaciju. U onih sa srednje-teškim i teškim oblicima alkoholizma preporuča se multimodalni pristup liječenja koji obuhvaća medikamentu terapiju, te kombinirani, više nego individualni, psihosocijalni oblik liječenja. U onih s blažim oblicima poremećaja ne preporuča se medikamentna terapija nego psihosocijalni pristup liječenju (108).

6.1. Psihoterapija

Među pojedinim oblicima psihoterapije u liječenju alkoholizma spada motivacijski intervju, postupak kojim se potiče pacijenta da sam shvati da mu je potrebna promjena životnog stila bez pritiska od strane terapeuta, obitelji, posla ili zakonskih nadležnih tijela. Postupkom motivacijskog intervjua pacijent sam dolazi do spoznaje da mu je potrebna pomoć te kroz njega pronalazi motivaciju za promjenom.

Kognitivno-bihevioralnom terapijom (KBT) nastoje se razumjeti procesi i okolnosti koje pridonose određenom obrascu ponašanja. KBT nastoji promijeniti obrazac ponašanja na određene stimuluse, u ovom slučaju pijenje. KBT terapiju provodi specijalizirana osoba (psiholog ili psihijatar) najčešće u trajanju od 12 do 16 seansi. Pomoću terapeuta osoba se suočava s okidačima koji prvenstveno dovode do nagona pijenja. Okidači mogu biti ekstrinzični kao što su određena mjesta ili situacije, ili pak intrinzičnog karaktera u obliku određenih emocija i razmišljanja. KBT terapijom osoba nauči prepoznati ove stimuluse kao okidače koji dovode do nagona pijenja, te promjenom ponašanja izbjegava akt pijenja.

KBT se pokazao učinkovitim u inicijaciji traženja pomoći te u nastavljanju liječenja od ovisnosti nakon prvotne intervencije. Na kontroli nakon 3 mjeseca, izglednost traženja pomoći za ovisnost o alkoholu je bila trostruka veća u onih koji su primali KBT terapiju u odnosu na one koji nisu. U istih je primijećena i veća kontrola nad traženjem pomoći te im je volja za liječenjem bila veća. Upravljanje kontigentima je oblik liječenja i održavanja apstinencije u obliku sustava nagrada. Postignućem određenih postavljenih ciljeva, kao što su čisti testovi od alkohola, osoba biva nagrađena materijalnom nagradom. Osoba putem sustava nagrade, održava svoju apstinenciju i dobiva određeni oblik motivacije kojom nastoji održavati apstinenciju. Prema nekim

istraživanjima terapija upravljanja kontingentima se pokazala učinkovitijom od drugih oblika liječenja, kao što su standardna terapija i bihevioralni oblici liječenja. Terapija upravljanja kontingentima vrlo često se rabi i u terapiji drugih ovisnosti (109-113).

6.2. Farmakoterapija

Farmakoterapija u liječenju alkoholizma ima dvojaku ulogu; medikamenta terapija koristi se za liječenje simptoma ustezanja, a također se može rabiti u svrhu odvikavanja te održavanja apstinencije u stabilnijih pacijenata. U liječenju sindroma ustezanja rabe se sedativno hipnotička sredstva, među kojima su benzodiazepini i antikonvulzivi od najvećeg značaja, neuroleptici, β adrenergični antagonisti, magnezij, etilni alkohol i tiamin.

Ustanovljeno je da je uporaba sedativnih hipnotičkih sredstava u liječenju sindroma ustezanja učinkovitije spram liječenje neurolepticima (114,115), iz razloga što sedativno hipnotička sredstva imaju manje nuspojave i manji rizik za mortalitet (115). Benzodiazepini su lijekovi izbora u liječenju sindroma ustezanja (116,117). Benzodiazepin klordiazepoksid se pokazao najboljim u liječenju u odnosu na druge benzodiazepine i antikonvulzive, međutim jednako se često rabe i diazepam i lorazepam. Smatra se da su antikonvulzivi bolji eventualno u blažim oblicima sindroma ustezanja radi njihovog manjeg potencijala za razvoj ovisnosti, ali nikako nemaju istu potenciju u sprječavanju napadaja ili deliriuma tremensa karakteristično za teže oblike ustezanja (118).

Kao profilaktična terapija u onih koji su razvili napadaje, daje se prednost lorazepamu u odnosu na diazepam iz činjenice da je lorazepam manje liposolubiln te tako dulje ostaje u SŽS-u. Uz pojedinačnu dozu lorazepama moguće je potrebna primjena dodatnih doza diazepama u svrhu

sprječavanja napadaja. Delirium tremens liječi se intravaskularnom primjenom diazepam u intervalima, a u starijih, onih koji imaju jetrenu bolest ili bolest pluća daje se intravaskularno ili intramuskularno lorazepam (114).

Neuroleptici, najčešće haloperidol, bez obzira što nisu prvi izbor u terapiji sindroma ustezanja, često se daju u terapiji skupa sa sedativno-hipnotičkim sredstvima. Neuroleptici su povezani s mnoštvom nuspojava, pri čemu treba istaknuti da određeni neuroleptici čak smanjuju prag za izbijanje napada (115).

Neuroleptici se mogu upotrijebiti za tretman halucinacija uzrokovanih sindromom ustezanja, pri čemu se mogu dati niske doze klorpromazina ili risperidona do ustezanja simptoma. Halucinacije najčešće traju tjedan dana, iako mogu potrajati i do mjesec dana.

Zbog malnutricije koja se redovito javlja u alkoholičara, mnogi kliničari preporučuju primjenu vitaminskog kompleksa B1, B2, B3, B6 i vitamina C parenteralno u prvih nekoliko dana.

Primijećeno je također da su razine magnezija u serumu niske u onih koji imaju simptome ustezanja, te da bi primjena parenteralnog magnezija mogla imati učinka na ishod i trajanje simptoma ustezanja (114).

Među lijekovima koji se redovito koriste u svrhu odvikavanja od pijenja spadaju: naltrekson, akomprosot, disulfiram i topiramet. U prvu liniju terapije spadaju naltrekson i akomprosot, a meta-analizom različitih studija ukazalo se na njihovu jednaku učinkovitost u sprječavanju ponovnog pijenja, odnosno teškog pijenja u pacijenata. Ipak, lijek izbora među ta 2 lijeka je naltrekson i to iz nekoliko razloga. Naltrekson se može primjenjivati i dok pacijent još pije, odnosno nije potreban period apstinencije prije njegove uporabe kao što je to slučaj s akomprosatom. Nadalje, *compliance* naltreksona je bolji jer se primjenjuje jednom dnevnom u obliku pojedinačne tablete (ili pak jednom mjesečno putem injekcije), dok akomprosot zahtijeva

uzimanje terapije 3 puta dnevno u obliku 2 tableta. Posljedno neki klinički studiji u SAD-u su pokazali manju učinkovitost liječenja akomprosatom (119).

Naltrekson je opioidni antagonist koji blokira μ opioidne receptore te posljedično smanjuje razinu dopamina u području nucleus accumbens što rezultira smanjenim unosom alkohola (120-122).

Akomprosot pak, prema nekim istraživanjima, djeluje preko modulacije N-metil-D-aspartat (NMDA) i GABA receptora smanjujući tako glutamatnu aktivnost u alkoholnom ustezanju.

Mogući je i učinak povećanja β endorfina te djelovanje na osovinu hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (123).

U slučaju nereagiranja na terapiju naltreksonom, kao drugi lijek izbora preporučava se akomprosot (ako se liječilo prvo akomprosatom, slijedi naltrekson). U slučaju da su oba lijeka se pokazala neučinkovita, prelazi se na 2. liniju terapije disulfiramom i topiramatom.

Disulfiram je lijek koji inhibira aldehyd dehidrogenazu. U slučaju konzumacije alkohola povećavaju se razine acetaldehida te dolazi do tzv. disulfiram-alkoholne reakcije. Acetaldehyd u visokim koncentracijama uzrokuje simptome tahikardije, valunge, mučnine i povraćanja (124).

Proživljavanje tih simptoma ima psihološki učinak na pacijenta te se razvija psihološka averzija prema pijenju (125). Kliničke studije su pokazale da je disulfiram učinkovit uz uvjet da se terapija uzima redovito uz nadležnost specijalizirane osobe (119).

Topiramot svoj učinak na konzumaciju alkohola ostvaruje preko modulacije kortikomezolimbickog sustava dopamina (126). Topiramot uzrokuje facilitaciju GABA učinka te inhibira glutamatsku aktivnost (127,128). Topiramot može uzrokovati mnoštvo nuspojava, a to su kognitivni poremećaji, parestezije, gubitak težine, umor, vertigo, glavobolja i depresija.

Generalno se lijek dobro tolerira, ali se zbog nuspojava može u određenih pacijenata zahtijevati prekid terapije (119).

6.3. Socioterapijski tretmani

U Hrvatskoj je najpoznatiji oblik socioterapijskog tretmana u obliku Klubova liječenih alkoholičara (KLA). Danas su KLA raspostranjeni najviše po zemljama Europe, a samo u Hrvatskoj danas postoji oko 800 KLA (129). Mnoga načela rada KLA potječu iz programa Anonimnih alkoholičara (engl. *Alcoholics anonymous* – AA) (130), koji se razvio 1935. godine u SAD-u. Uz KLA, u Hrvatskoj također postoje i udruženja AA u nekoliko hrvatskih gradova. Liječnik Vladimir Hudolin je u Hrvatskoj osnovao prvi Klub liječenih alkoholičara u 60-im godina prošlog stoljeća. Osim osoba koje se nastoje liječiti od alkoholizma, drugi sudionici kluba su profesionalni radnici (psihijatri, psiholozi, socijalni radnici, medicinske sestre) te članovi obitelji oboljelog. Za osnutak kluba moraju biti prisutne barem 2 obitelji i jedan radni djelatnik. S vremenom se mogu priključiti i druge obitelji koje su zainteresirane, te maksimalni broj obitelji unutar jednog kluba iznosi 12, nakon čega dolazi do formiranja novog kluba (129,130). Princip rada i AA i KLA je sličan. Tretmani su besplatni, dostupni lokalno, te se provode jedanput tjedno gdje sudionici putem razmjena iskustava nastoje promijeniti svoje navike, postižući tako konačni cilj apstinencije. Glavne razlike između KLA i AA se odnose na njihovu strukturu sudionika. Naime, u AA nema nadgledanja od strane profesionalnih radnika, te su sudionici isključivo ljudi koji imaju problem s alkoholizmom. Odnosno, u AA ne sudjeluju njihovi članovi obitelji kao što je to uobičajeno za KLA, nego oni sudjeluju u udruženju Al-Anon. Nadalje, KLA svoj rad ne temelji na religioznoj komponenti koja je karakteristična za AA u obliku programa 12 koraka.

I KLA i AA su se pokazala jako učinkovitima u prestanku kao i u održavanju apstinencije.

Prema nekim izvorima socioterapija se pokazala boljom u liječenju alkoholizma, nego

samostalna psihoterapija. Naime, 50% sudionika AA programa uspije održavati apstinenciju kroz dulji vremenski period, a čak 66% sudionika unutar KLA uspije održati apstinenciju za vrijeme pohađanja tretmana (130).

6.4. Liječenje komorbidnih poremećaja kod poremećaja uzrokovanih alkoholom

Visoke stope komorbiditeta sa drugim psihičkim poremećajima imaju utjecaj na stvaranje integrativnih strategija istovremene dijagnostike i liječenja. Radi se o kompleksnim biopsihosocijalnim programima liječenja alkoholizma, komplikacija (tjelesnih i psihičkih), te istovremenom liječenju komorbidnih psihičkih poremećaja. To doprinosi kvaliteti i uspješnosti liječenja, ali i poboljšanju dugoročne prognoze. Veoma je važna stručna procjena i razlikovanje poremećaja u odnosu na komplikacije alkoholizma što zahtjeva opservaciju i ponavljanje kliničke procjene za 2-4 tjedna apstinencije od alkohola. Bez obzira na to, komorbidni psihički poremećaji uvijek se liječe istovremeno s liječenjem alkoholizma, stoga je veoma važno da stručnjaci iz ovog područja imaju široko znanje ne samo iz farmakoterapije nego iz psihodinamskog i socioterapijskog djela psihijatrije.

Važno je spomenuti kako ovdje postoji i veća mogućnost nuspojava raznih lijekova zbog farmakodinamskih interakcija, ali i prisutnih tjelesnih oštećenja kod osoba ovisnih o alkoholu (131).

Lijekovi disulfiram, naltrekson te akomprosot rabe se u liječenju pacijenata koji isključivo imaju AUD, dok u onih koji imaju komorbidni psihijatrijski poremećaj razlaže se o uporabi antidepresiva, anksiolitika te antipsihotika u istodobnom liječenju komorbidnog poremećaja i alkoholizma.

Među antidepresivima koji se rabe u komorbiditetu alkoholizma i depresivnih poremećaja spadaju selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) te stariji lijekovi skupine tricikličkih antidepresiva (TCA).

Za liječenje anksioznih poremećaja komorbidnih s alkoholizmom rabe se anksiolitici tj. benzodiazepini, TCA, SSRI te drugi serotoninergični lijekovi kao što je npr. buspiron.

Benzodiazepini se redovito rabe u liječenju anksioznih poremećaja, međutim, s njihovom uporabom u liječenju anksioznih poremećaja komorbidnih s alkoholizmom valja biti oprezan jer benzodiazepini sami po sebi imaju svojstvo ovisnosti te u uporabi s alkoholom potenciraju ispade motornih i kognitivnih funkcija uzrokovanih uporabom alkohola.

U osobama sa shizofrenijom i drugim psihotičnim poremećajima nužno je prvo stabilizirati pacijenta antipsihotičnom terapijom kako bi se moglo pristupiti liječenju komorbidnog AUD-a. Iako ne postoji nužno lijek prvog izbora među antipsihoticima u liječenju komorbidnih poremećaja, smatra se da novija generacija antipsihotika ima učinak na negativne simptome vezane uz shizofreniju, te tako mogu djelovati na konzumaciju alkohola kao oblika samoliječenja negativnih simptoma u takvih pacijenata.

Smatra se da je psihosocijalni terapijski pristup u liječenju komorbidnih poremećaja alkoholizma i drugih psihijatrijskih poremećaja od jednake važnosti, pa čak i u nekih važniji gdje se farmakoterapija ne preporuča zbog međusobne interakcije lijekova i alkohola (uporaba benzodiazepina u anksioznim poremećajima). Nadalje psihosocijalna terapija može utjecati na funkcionalnost osoba s kroničnim psihijatrijskim poremećajima, npr. shizofrenijom.

Psihoterapijski pristup može povoljno utjecati na suradljivost u vezi s uzimanjem farmakoterapije u pacijenata u kojih je *compliance* manji. Posljednje, psihoterapijski tretman je u

nekim nužan jer rana apstinencija od alkohola može pogoršati simptome komorbidnog psihijatrijskog poremećaja, npr. anksiozni spektar poremećaja (132).

7. Zaključak

Alkoholizam, odnosno poremećaj konzumacije alkohola, danas se definira prema DSM-5 klasifikaciji, a definira se isključivo kao jedan poremećaj u obliku AUD-a. Alkohol se kroz povijest pokazao kao kulturološki fenomen te je dio svakodnevnog života. Primjećuje se porast u prevalenciji uživanja u alkoholu, kao i porast prevalencije alkoholizma. Alkoholizam i psihijatrijski poremećaji su usko povezani iz činjenice što mnogi rabe alkohol kao oblik samoliječenja. Najčešći komorbiditeti povezani s alkoholizmom su afektivni poremećaji, anksiozni poremećaji te suicidalnost. Liječenje alkoholizma se sastoji od kombinacije farmakoterapije, psihoterapije te socioterapije u obliku raznih udruga. S obzirom na sve veću prevalenciju psihijatrijskih poremećaja komorbidnih s alkoholizmom, kao i alkoholizma samostalno, možemo očekivati značajnije opterećenje zdravstvenoga sustava ovim poremećajima u narednim godinama.

8. Zahvala

Zavhaljujem se mentorici doc. dr. sc. Zrnki Kovačić Petrović na pomoći u izradi tokom pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se Fakultetu, nastavnicima i svim zaposlenicima na obrazovanju, strpljenju i potpori tokom studiranja.

Konačno, u znak zahvale, posvećujem ovaj rad obitelji i prijateljima koji su bili bezuvjetna podrška kroz svih šest godina studija.

9. Literatura

1. Alcohol Use Disorder: A Comparison Between DSM–IV and DSM–5 | National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) [Internet]. [pristupljeno 29.07.2020].
Dostupno na: <https://www.niaaa.nih.gov/publications/brochures-and-fact-sheets/alcohol-use-disorder-comparison-between-dsm>
2. WHO | Global status report on alcohol and health 2018. WHO 2019;
3. What Is A Standard Drink? | National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) [Internet]. [pristupljeno 29.07.2020]. Dostupno na:
<https://www.niaaa.nih.gov/what-standard-drink>
4. Section 5 PE Tables – Results from the 2018 National Survey on Drug Use and Health: Detailed Tables, Sections 1 - 3, SAMHSA, CBHSQ. [pristupljeno 29.07.2020]. Dostupno na: <https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/cbhsq-reports/NSDUHDetailedTabs2018R2/NSDUHDefTabsSect5pe2018.htm#tab5-4b>
5. National Survey on Drug Use and Health (NSDUH-2018) | SAMHDA [Internet]. [pristupljeno 29.07.2020]. Dostupno na: <https://www.datafiles.samhsa.gov/study/national->

survey-drug-use-and-health-nsduh-2018-nid18757

6. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Europsko istraživanje o pušenju, pijenju i uzimanju droga među učenicima ESPAD. Prikaz Hrvatskih nacionalnih rezultata 2015. godine. Capak K, ur.[Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstv; 2016 [pristupljeno 29.07.2020]. Dostupno na:https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2016/10/HR_ESPAD_2015_RGB_3.pdf
7. Mitchell JM, O'Neil JP, Janabi M, Marks SM, Jagust WJ, Fields HL. Alcohol consumption induces endogenous opioid release in the human orbitofrontal cortex and nucleus accumbens. *Sci Transl Med* 2012;4(116).
8. Volkow ND, Wang GJ, Telang F, Fowler JS, Logan J, Jayne M, et al. Profound decreases in dopamine release in striatum in detoxified alcoholics: Possible orbitofrontal involvement. *J Neurosci* 2007;27(46):12700–6.
9. Caine SB, Thomsen M, Gabriel KI, Berkowitz JS, Gold LH, Koob GF, et al. Lack of self-administration of cocaine in dopamine D1 receptor knock-out mice. *J Neurosci* 2007;27(48):13140–50.
10. Weiss F, Markou A, Lorang MT, Koob GF. Basal extracellular dopamine levels in the nucleus accumbens are decreased during cocaine withdrawal after unlimited-access self-administration. *Brain Res* 1992;593(2):314–8.
11. Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry* 2016;3(8):760–73.
12. Wise RA, Robble MA. Dopamine and addiction. *Annu Rev Psychol* 2020;71:79–106.

13. Alcohol [Internet]. [pristupljeno 29.07.2020]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>
14. Li TK. Quantifying the risk for alcohol-use and alcohol-attributable health disorders: Present findings and future research needs. In: *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. Blackwell Publishing; 2008.
15. Praud D, Rota M, Rehm J, Shield K, Zatoński W, Hashibe M, et al. Cancer incidence and mortality attributable to alcohol consumption. *Int J Cancer* 2016;138(6):1380–7.
16. Scoccianti C, Cecchini M, Anderson AS, Berrino F, Boutron-Ruault MC, Espina C, et al. Erratum: European Code against Cancer 4th Edition: Alcohol drinking and cancer (*Cancer Epidemiology* (2015) 39(S1) (S67–S74)(S1877782115000235)(10.1016/j.canep.2015.01.007)). *Cancer Epidemiol.*2016;45:181–8.
17. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Personal habits and indoor combustions, in *A Review of Human Carcinogens*. Lyon, France, 2009/
18. World Cancer Research Fund: Continuous update project report: Diet, nutrition, physical activity and stomach cancer.
19. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med (Baltim)* 2004;38(5):613–9.
20. Rehm J. The risks associated with alcohol use and alcoholism. *Alcohol Res Heal* 2011;34(2):135–43.
21. O’Keefe JH, Bybee KA, Lavie CJ. Alcohol and Cardiovascular Health. *The Razor-Sharp*

- Double-Edged Sword. *J. Am. Coll. Cardiol.*2007;50(11):1009–14.
22. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bagnardi V, Donati MB, Iacoviello L, De Gaetano G. Alcohol dosing and total mortality in men and women: An updated meta-analysis of 34 prospective studies. *Arch. Intern. Med.*2006;166(22):2437–45.
 23. Samokhvalov A V., Irving HM, Rehm J. Alcohol consumption as a risk factor for atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2010;17(6):706–12.
 24. Bruha R, Dvorak K, Petryl J. Alcoholic liver disease. *World J Hepatol* 2012;4(3):81–90.
 25. Teli MR, Day CP, James OFW, Burt AD, Bennett MK. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet* 1995;346(8981):987–90.
 26. Samokhvalov A V, Rehm J, Roerecke M. Alcohol Consumption as a Risk Factor for Acute and Chronic Pancreatitis: A Systematic Review and a Series of Meta-analyses. *EBioMedicine* 2015;2(12):1996–2002.
 27. Rehm J, Room R, Graham K, Monteiro M, Gmel G, Sempos CT. The relationship of average volume of alcohol consumption and patterns of drinking to burden of disease: An overview. *Addiction*2003;98(9):1209–28.
 28. Noble JM, Weimer LH. Neurologic complications of alcoholism. *Contin. Lifelong Learn. Neurol.*2014;20(3):624–41.
 29. Costin BN, Miles MF. Molecular and neurologic responses to chronic alcohol use. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2014. page 157–71.
 30. Malamud N, Skillicorn SA. Relationship Between the Wernicke and the Korsakoff

- Syndrome: A Clinicopathologic Study of Seventy Cases. *Arch Neurol Psychiatry* 1956;76(6):585–96.
31. Gupta S, Warner J. Alcohol-related dementia: A 21st-century silent epidemic? *Br. J. Psychiatry* 2008;193(5):351–3.
 32. Pfefferbaum A, Sullivan E V., Mathalon DH, Lim KO. Frontal lobe volume loss observed with magnetic resonance imaging in older chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1997;21(3):521–9.
 33. Pfefferbaum A, Lim KO, Zipursky RB, Mathalon DH, Rosenbloom MJ, Lane B, et al. Brain Gray and White Matter Volume Loss Accelerates with Aging in Chronic Alcoholics: A Quantitative MRI Study. *Alcohol Clin Exp Res* 1992;16(6):1078–89.
 34. Pitel AL, Chanraud S, Sullivan E V., Pfefferbaum A. Callosal microstructural abnormalities in Alzheimer’s disease and alcoholism: Same phenotype, different mechanisms. *Psychiatry Res - Neuroimaging* 2010;184(1):49–56.
 35. Kim M-J, Kim J-K, Yoo B-G, Kim K-S, Jo YD. Acute Marchiafava-Bignami Disease with Widespread Callosal and Cortical Lesions. *J Korean Med Sci* 2007;22(5):908.
 36. Brust J. Ethanol and Cognition: Indirect Effects, Neurotoxicity and Neuroprotection: A Review. *Int J Environ Res Public Health* 2010;7(4):1540–57.
 37. Johkura K, Naito M, Naka T. Cortical Involvement in Marchiafava-Bignami Disease. *Am J Neuroradiol* 2005;26(3).
 38. Vittadini G, Buonocore M, Colli G, Terzi M, Fonte R, Biscaldi G. Alcoholic polyneuropathy: a clinical and epidemiological study. *Alcohol Alcohol.* 2001;36(5):393-

39. Kosten TR, O'Connor PG. Management of drug and alcohol withdrawal. *N. Engl. J. Med.* 2003;348(18):1786–95.
40. Bayard M, McIntyre J, Hill KR, Woodside J Jr. Alcohol withdrawal syndrome. *Am Fam Physician.* 2004;69(6):1443-1450/
41. Freedland ES, McMicken DB. Alcohol-related seizures, part I: Pathophysiology, differential diagnosis, and evaluation. *J Emerg Med* 1993;11(4):463–73.
42. Rogawski MA. Update on the neurobiology of alcohol withdrawal seizures. *Epilepsy Curr* 2005;5(6):225–30.
43. McCown TJ, Breese GR. Multiple Withdrawals from Chronic Ethanol “Kindles” Inferior Collicular Seizure Activity: Evidence for Kindling of Seizures Associated with Alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1990;14(3):394–9.
44. Corfee FA. Alcohol withdrawal in the critical care unit. *Aust. Crit. Care* 2011;24(2):110–6.
45. Hall W, Zador D. The alcohol withdrawal syndrome. *Lancet* 1996;349(9069):1897–900.
46. Powell BJ, Penick EC, Othmer E, Bingham SF, Rice AS. Prevalence of additional psychiatric syndromes among male alcoholics. *J Clin Psychiatry.* 1982.;43(10):404-407.
47. Preisig M, Waeber G, Vollenweider P, Bovet P, Rothen S, Vandeleur C, et al. The PsyCoLaus study: Methodology and characteristics of the sample of a population-based survey on psychiatric disorders and their association with genetic and cardiovascular risk factors. *BMC Psychiatry* 2009;9(1):1–12.
48. Firmann M, Mayor V, Vidal PM, Bochud M, Pécoud A, Hayoz D, et al. The CoLaus

- study: A population-based study to investigate the epidemiology and genetic determinants of cardiovascular risk factors and metabolic syndrome. *BMC Cardiovasc Disord* 2008;8.
49. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-Month Prevalence of DSM-III-R Psychiatric Disorders in the United States: Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51(1):8–19.
 50. Kushner MG, Sher KJ, Beitman BD. The relation between alcohol problems and the anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 1990;147(6):685–95.
 51. Mullaney JA, Trippett CJ. Alcohol dependence and phobias: Clinical description and relevance. *Br J Psychiatry* 1979;135(6):565–73.
 52. Winokur G, Holemon E. Chronic Anxiety Neurosis: Clinical and Sexual Aspects. *Acta Psychiatr Scand* 1963;39(3):384–412.
 53. Woodruff RA, Guze SB, Clayton PJ. Anxiety neurosis among psychiatric outpatients. *Compr Psychiatry* 1972;13(2):165–70.
 54. Weiss KJ, Rosenberg DJ. Prevalence of anxiety disorder among alcoholics. *J Clin Psychiatry*. 1985;46(1):3-5.
 55. Merikangas KR, Stevens D, Fenton B. Comorbidity of Alcoholism and Anxiety Disorders: The Role of Family Studies. *Alcohol Health Res World* 1996;20(2):100–6.
 56. Lader M. The nature of anxiety. *Br J Psychiatry*. 1972;121(564):481-491.
 57. Smail P, Stockwell T, Canter S, Hodgson R. Alcohol dependence and phobic anxiety states. I. A prevalence study. *Br J Psychiatry* 1984;144(1):53–7.
 58. Stockwell T, Smail P, Hodgson R, Canter S. Alcohol dependence and phobic anxiety

- states. II. A retrospective study. *Br J Psychiatry* 1984;144(1):58–62.
59. Merikangas KR, Risch NJ, Weissman MM. Comorbidity and co-transmission of alcoholism, anxiety and depression. *Psychol Med* 1994;24(1):69–80.
 60. Schuckit MA, Monteiro MG. Alcoholism, Anxiety and Depression. *Addiction* 1988;83(12):1373–80.
 61. Mendelson JH, Mello NK. Experimental Analysis of Drinking Behavior of Chronic Alcoholics. *Ann N Y Acad Sci* 1966;133(3):828–45.
 62. Nathan PE, O'Brien JS. An experimental analysis of the behavior of alcoholics and nonalcoholics during prolonged experimental drinking: A necessary precursor of behavior therapy? *Behav Ther* 1971;2(4):455–76.
 63. Hesselbrock MN, Meyer RE, Keener JJ. Psychopathology in Hospitalized Alcoholics. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42(11):1050–5.
 64. Ross HE, Glaser FB, Germanson T. The Prevalence of Psychiatric Disorders in Patients With Alcohol and Other Drug Problems. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45(11):1023–31.
 65. Blow FC, Serran AM, Barry KL. Late-life depression and alcoholism. *Curr. Psychiatry Rep.* 2007;9(1):14–9.
 66. Fergusson DM, Boden JM, Horwood LJ. Tests of causal links between alcohol abuse or dependence and major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66(3):260–6.
 67. Foster JH, Powell JE, Marshall EJ, Peters TJ. Quality of life in alcohol-dependent subjects - A review. *Qual. Life Res.* 1999;8(3):255–61.
 68. Sihvola E, Rose RJ, Dick DM, Pulkkinen L, Marttunen M, Kaprio J. Early-onset

- depressive disorders predict the use of addictive substances in adolescence: A prospective study of adolescent Finnish twins. *Addiction* 2008;103(12):2045–53.
69. Wang JC, Hinrichs AL, Stock H, Budde J, Allen R, Bertelsen S i sur. Evidence of common and specific genetic effects: association of the muscarinic acetylcholine receptor M2 (CHRM2) gene with alcohol dependence and major depressive syndrome. *Hum Mol Genet.* 2004;13(17):1903-1911.
 70. Luo X, Kranzler HR, Zuo L, Wang S, Blumberg HP, Gelernter J. CHRM2 gene predisposes to alcohol dependence, drug dependence and affective disorders: results from an extended case-control structured association study. *Hum Mol Genet.* 2005;14(16):2421-2434.
 71. McEachin RC, Keller BJ, Saunders EF, McInnis MG. Modeling gene-by-environment interaction in comorbid depression with alcohol use disorders via an integrated bioinformatics approach. *BioData Min* 2008;1(1):2.
 72. Boden JM, Fergusson DM. Alcohol and depression. *Addiction* 2011;106(5):906–14.
 73. Torgersen S, Kringlen E, Cramer V. The prevalence of personality disorders in a community sample. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(6):590–6.
 74. Sher KJ, Trull TJ. Substance use disorder and personality disorder. *Curr. Psychiatry Rep.* 2002;4(1):25–9.
 75. Dulit RA, Fyer MR, Haas GL, Sullivan T, Frances AJ. Substance use in borderline personality disorder. In: *American Journal of Psychiatry.* Am J Psychiatry; 1990. page 1002–7.

76. Ballenger JC, Goodwin FK, Major LF, Brown GL. Alcohol and Central Serotonin Metabolism in Man. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36(2):224–7.
77. Alterman AI, Bedrick J, Cacciola JS, Rutherford MJ, Searles JS, McKay JR, et al. Personality pathology and drinking in young men at high and low familial risk for alcoholism. *J Stud Alcohol* 1998;59(5):495–502.
78. Trull TJ, Sher KJ, Minks-Brown C, Durbin J, Burr R. Borderline personality disorder and substance use disorders: A review and integration. *Clin Psychol Rev* 2000;20(2):235–53.
79. Zanarini MC, Frankenburg FR. Pathways to the development of borderline personality disorder. *J Pers Disord* 1997;11(1):93–104.
80. Archibald L, Brunette MF, Wallin DJ, Green AI. Alcohol Use Disorder and Schizophrenia or Schizoaffective Disorder. *Alcohol Res* 2019;40(1).
81. Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. In: *Lancet*. Elsevier; c2004. Str. 2063–72.
82. Hartz SM, Pato CN, Medeiros H, Cavazos-Rehg P, Sobell JL, Knowles JA, et al. Comorbidity of severe psychotic disorders with measures of substance use. *JAMA Psychiatry* 2014;71(3):248–54.
83. Hunt GE, Large MM, Cleary M, Lai HMX, Saunders JB. Prevalence of comorbid substance use in schizophrenia spectrum disorders in community and clinical settings, 1990–2017: Systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.*2018;191:234–58.
84. Hartz SM, Horton AC, Oehlert M, Carey CE, Agrawal A, Bogdan R, et al. Association Between Substance Use Disorder and Polygenic Liability to Schizophrenia. *Biol*

- Psychiatry 2017;82(10):709–15.
85. Cheah SY, Lawford BR, Young RM, Connor JP, Phillip Morris C, Voisey J. BDNF SNPs are implicated in comorbid alcohol dependence in schizophrenia but not in alcohol-dependent patients without schizophrenia. *Alcohol Alcohol*. 2014;49(5):491-497.
 86. Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of substance use disorders: A reconsideration and recent applications. *Harv. Rev. Psychiatry*1997;4(5):231–44.
 87. Khokhar JY, Dwiell LL, Henricks AM, Doucette WT, Green AI. The link between schizophrenia and substance use disorder: A unifying hypothesis. *Schizophr. Res.*2018;194:78–85.
 88. Weinberger DR. Implications of Normal Brain Development for the Pathogenesis of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44(7):660–9.
 89. Jeanblanc J, Balguerie K, Coune F, Legastelois R, Jeanblanc V, Naassila M. Light alcohol intake during adolescence induces alcohol addiction in a neurodevelopmental model of schizophrenia. *Addict Biol* 2015;20(3):490–9.
 90. Chakravorty S, Chaudhary NS, Brower KJ. Alcohol Dependence and Its Relationship With Insomnia and Other Sleep Disorders. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*2016;40(11):2271–82.
 91. Panin F, Peana AT. Sleep and the pharmacotherapy of alcohol use disorder: Unfortunate bedfellows. A systematic review with meta-analysis. *Front Pharmacol* 2019;10(OCT):1164.
 92. Vitiello M V. Sleep, alcohol and alcohol abuse. *Addict Biol* 1997;2(2):151–8.
 93. Crum RM, Storr CL, Chan YF, Ford DE. Sleep disturbance and risk for alcohol-related

- problems. *Am J Psychiatry* 2004;161(7):1197–203.
94. Thakkar MM, Sharma R, Sahota P. Alcohol disrupts sleep homeostasis. *Alcohol* 2015;49(4):299–310.
 95. Brower KJ. Insomnia, alcoholism and relapse. *Sleep Med. Rev.* 2003;7(6):523–39.
 96. Gottheil E, Thornton CC, Skoloda TE, Alterman AI. Follow-up study of alcoholics at 6, 12 and 24 months. *Curr Alcohol.* 1979;6:91-109.
 97. Miller MB, Donahue ML, Carey KB, Scott-Sheldon LAJ. Insomnia treatment in the context of alcohol use disorder: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2017;181:200–7.
 98. Hajak G, Müller WE, Wittchen HU, Pittrow D, Kirch W. Abuse and dependence potential for the non-benzodiazepine hypnotics zolpidem and zopiclone: A review of case reports and epidemiological data. *Addiction* 2003;98(10):1371–8.
 99. Darvishi N, Farhadi M, Haghtalab T, Poorolajal J. Alcohol-related risk of suicidal ideation, suicide attempt, and completed suicide: A meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(5).
 100. Brent DA, Mann JJ. Family genetic studies, suicide, and suicidal behavior. *Am. J. Med. Genet. - Semin. Med. Genet.* 2005;133 C(1):13–24.
 101. Verhulst B, Neale MC, Kendler KS. The heritability of alcohol use disorders: A meta-analysis of twin and adoption studies. *Psychol Med* 2015;45(5):1061–72.
 102. Petersen L, Sørensen TIA, Andersen PK, Mortensen PB, Hawton K. Genetic and Familial Environmental Effects on Suicide – An Adoption Study of Siblings. *PLoS One* 2013;8(10):e77973.

103. Kendler KS, Neale MC, Maclean CJ, Heath AC, Eaves LJ, Kessler RC. Smoking and Major Depression: A Causal Analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50(1):36–43.
104. Edwards AC, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K, Kendler KS. Alcohol Use Disorder and Risk of Suicide in a Swedish Population-Based Cohort. *Am J Psychiatry* 2020;177(7):627–34.
105. Drinking and Drugs: A Dangerous Combination - Alcohol Rehab Guide [Internet]. [pristupljeno 29.07.2020]. Dostupno na:
<https://www.alcoholrehabguide.org/alcohol/drinking-drugs/>
106. Grant BF, Chou SP, Goldstein RB, Huang B, Stinson FS, Saha TD, et al. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV borderline personality disorder: Results from the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 2008;69(4):533–45.
107. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Bobashev G, Thomas K, Wines R, et al. Pharmacotherapy for Adults With Alcohol- Use Disorders in Outpatient Settings. Comparative Effectiveness Review No. 134. *Jama* 2014;7(311):1889–9000.
108. Approach to treating alcohol use disorder - UpToDate [Internet]. [pristupljeno 29.07.2020]. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/approach-to-treating-alcohol-use-disorder?search=alcohol use disorder&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#references](https://www.uptodate.com/contents/approach-to-treating-alcohol-use-disorder?search=alcohol%20use%20disorder&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#references)
109. Psychosocial treatment of alcohol use disorder - UpToDate [Internet]. [pristupljeno 29.07.2020]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/psychosocial-treatment-of->

alcohol-use-disorder?search=alcohol use disorder&topicRef=16753&source=see_link

110. Alcoholism Therapy - Alcohol Abuse Treatment Options [Internet]. [pristupljeno 29.07.2020]. Dostupno na: <https://www.alcohol.org/therapy/>
111. Alcohol Addiction Program - Using Cognitive Behavioral Therapy (CBT) [Internet]. [pristupljeno 29.07.2020]. Dostupno na: <https://www.alcohol.org/therapy/cbt/>
112. Petry NM, Martin B, Cooney JL, Kranzler HR. Give them prizes, and they will come: contingency management for treatment of alcohol dependence. *J Consult Clin Psychol.* 2000;68(2):250-257.
113. Stecker T, McGovern MP, Herr B. An intervention to increase alcohol treatment engagement: A pilot trial. *J Subst Abuse Treat* 2012;43(2):161–7.
114. Bharadwaj B, Kattimani S. Clinical management of alcohol withdrawal: A systematic review. *Ind Psychiatry J* 2013;22(2):100.
115. Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL, Gorelick DA, Guillaume JL, Hill A, et al. Management of alcohol withdrawal delirium: An evidence-based practice guideline. *Arch. Intern. Med.* 2004;164(13):1405–12.
116. Saitz R, O'Malley SS. Pharmacotherapies for alcohol abuse: Withdrawal and treatment. *Med Clin North Am* 1997;81(4):881–907.
117. Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of acute alcohol withdrawal. *CMAJ* 1999;160(5):649–55.
118. Amato L, Minozzi S, Davoli M. Efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of the Alcohol Withdrawal Syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;

119. Approach to treating alcohol use disorder - UpToDate [Internet]. [pristupljeno 29.07.2020]. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/approach-to-treating-alcohol-use-disorder?search=alcohol use disorder&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/approach-to-treating-alcohol-use-disorder?search=alcohol%20use%20disorder&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
120. Benjamin D, Grant ER, Pohorecky LA. Naltrexone reverses ethanol-induced dopamine release in the nucleus accumbens in awake, freely moving rats. *Brain Res* 1993;621(1):137–40.
121. Gonzales RA, Weiss F. Suppression of ethanol-reinforced behavior by naltrexone is associated with attenuation of the ethanol-induced increase in dialysate dopamine levels in the nucleus accumbens. *J Neurosci* 1998;18(24):10663–71.
122. Middaugh LD, Szumlinski KK, Van Patten Y, Marlowe ALB, Kalivas PW. Chronic Ethanol Consumption by C57BL/6 Mice Promotes Tolerance to Its Interoceptive Cues and Increases Extracellular Dopamine, an Effect Blocked by Naltrexone. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27(12):1892–900.
123. Kalk NJ, Lingford-Hughes AR. The clinical pharmacology of acamprosate. *Br J Clin Pharmacol* 2014;77(2):315–23.
124. Swift RM. Drug therapy for alcohol dependence. *N. Engl. J. Med.* 1999;340(19):1482–90.
125. Skinner MD, Lahmek P, Pham H, Aubin HJ. Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence: A meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(2).
126. Johnson BA. Medication treatment of different types of alcoholism. *Am. J. Psychiatry* 2010;167(6):630–9.

127. White HS, Brown SD, Woodhead JH, Skeen GA, Wolf HH. Topiramate enhances GABA-mediated chloride flux and GABA-evoked chloride currents in murine brain neurons and increases seizure threshold. *Epilepsy Res* 1997;28(3):167–79.
128. Johnson BA. Recent advances in the development of treatments for alcohol and cocaine dependence: Focus on topiramate and other modulators of GABA or glutamate function. *CNS Drugs* 2005;19(10):873–96.
129. Matejčić A. *Suvremeni pristupi liječenju alkoholizma*. Zagreb: Sveučilišta u Zagrebu, Medicinski fakultet, 2017.
130. Opačić A, Oreb T, Radat K. How do clubs of alcoholics in treatment function? Differences between the perspectives of members with addiction and family members. *Arch psychiatry Res* 2019;55(1):25–38.
131. Kovačić Petrović Z. *Poremećaji spavanja u alkoholičara*. Hodoba, D. (ur.). U: *Poremećaji spavanja sabrane teme s didaktičkom namjenom*. Zagreb, Medicinska naklada, 2017: str.162-170.
132. Comorbidity of Alcoholism and Psychiatric Disorders [Internet]. [pristupljeno 29.07.2020]. Dostupno na: https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh26-2/81-89.htm?fbclid=IwAR1thFmTCQp1fdG8446WpjxH9rDqbPsyns2_CpbnH5c8bkzIsInCZF KJfJc

10. Životopis

Osobni podaci:

Ime i prezime: Borna Trogrlić

Datum i mjesto rođenja: 20. veljače 1996., Auckland, Novi Zeland

Obrazovanje:

2001-2006. Osnovna škola 'Gladstone', Auckland, Novi Zeland

2007-2009. St Peter's College, Auckland, Novi Zeland

2009-2010. Osnova škola 'Mato Lovrak', Nova Gradiška

2010-2014. Opća gimnazija, Nova Gradiška

2014-2020. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Znanja i vještine:

Odlično vladanje engleskim jezikom u govoru i pismu, rad na računalu

Dodatne informacije:

2019. sudjelovanje na 34. godišnjem CIRSE kongresu u Barceloni