

Comorbilità neurologica dell'alcolismo di rilevanza occupazionale e relazionale

G. BONO, M. MAURI, SONIA CARISI, SIMONA CORBETTA, ELENA AMBROSONI

U.O. Neurologia/Dipartimento Medicina Clinica, Università degli Studi dell'Insubria, Varese

KEY WORDS

Alcoholism; nervous system; diagnostic procedures

SUMMARY

«**Occupational relevance of alcohol related neurological involvement**». **Background and objectives:** *Accidents and various degrees of impairment in working performances and abilities are strongly correlated to alcohol consumption, either of moderate or of severe degree. Accidents, in particular, have been investigated in population studies that strongly suggest a direct effect of alcohol on attention and executive functions as well as a relevant interference of drinking with the neurological functioning and with eventual subclinical dysfunction of individuals: epilepsy threshold, cardiovascular risk and previous events, sleep disorders; post-traumatic sequelae.* **Discussion and conclusions:** *Impairment of cognitive function (and concomitant functional/structural brain damage) is characterized, in particular, by difficulties in abstract problem solving, visuo-spatial and verbal learning, memory function, perceptual and motor skills, related to disruption of frontal, pontocerebellar and cerebellothalamocortical systems. These abilities should therefore be monitored in at-risk working populations in order to prevent work accidents and to address appropriate therapeutic and rehabilitative interventions.*

RIASSUNTO

L'interazione tra alcol e lavoro rappresenta una problematica assai complessa dove tuttavia è possibile identificare indicatori specifici con un quantificabile impatto economico: assenteismo, globale capacità lavorativa, livelli di produttività ed eventuali danni all'apparato produttivo, costi diretti ed indiretti per assistenza, malattie ed infortuni. L'insieme dei danni dell'alcol sul Sistema Nervoso Centrale e Periferico, sia diretti che mediati da condizioni carenziali, da malassorbimento, da disfunzione endocrino-metabolica o da concomitanti condizioni di rischio per patologia neurologica, ci propongono un insieme di problematiche di particolare rilievo nella interazione con l'ambiente e con l'attività lavorativa. Negli alcolisti cronici sono, in particolare, di comune riscontro deficit delle capacità di astrazione e di problem solving, delle funzioni percettivo-motorie complesse, delle capacità di memoria ed apprendimento. Gli strumenti a disposizione del Neurologo sono utili a definire il rischio in ambito infortunistico, e fondamentali per il monitoraggio dei programmi di assistenza, riabilitazione e prevenzione.

Pervenuto il 15.5.2007 - Accettato il 20.8.2007

Corrispondenza: Prof. G. Bono, Neurologia, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi di Varese, Viale Borri 57, 21100, Varese - Tel. 0332.393184 - Fax: 0332.393184 - E-mail: giorgio.bono@uninsubria.it

Le diverse condizioni definite rispettivamente come eccessiva assunzione/abuso e dipendenza da alcol sostengono fenomeni di disfunzione e danno del SN Centrale e Periferico, eterogenei per espressione clinica e rilevanza sociale, ed occupazionale in particolare.

La eterogeneità dei Problemi e delle Patologie Neurologiche Alcol-Relate (PPNAR) è funzione quindi della interazione tra il pattern di uso/abuso ed altre variabili relative all'ambiente interno (somatico), all'ambiente esterno (interazioni alcol - fattori di rischio lavorativo, farmaci, etc), alla presenza o meno di condizioni di comorbidità e rischio, a loro volta eventualmente suscettibili al consumo di alcol.

PPNAR: ASPETTI CLINICI

L'analisi delle patologie alcol-relate comprende i quadri di intossicazione alcolica, dove riscontriamo l'associazione di sintomi cognito-motori e affettivo-comportamentali: i segni precoci di intossicazione sono caratterizzati da difficoltà dell'attenzione, euforia, modificazione dell'umore, comportamenti sociali inappropriati, lieve atassia, nistagmo e disartria. Con l'aumento dei livelli ematici di alcol si assiste poi ad una progressiva depressione del SNC.

Ai quadri consolidati di abuso cronico si associano i fenomeni caratteristici della tolleranza/dipendenza, e le ben note manifestazioni della astinenza: da sintomi minori (tremore e segni di iperattivazione autonoma) a manifestazioni più gravi, quali le crisi convulsive, fino al quadro conclamato di Delirium Tremens.

Le crisi alcol-correlate sono in genere eventi convulsivi che si manifestano entro 48 ore dalla sospensione di alcol, isolate o in cluster, e sono talora caratterizzate da manifestazioni focali, in particolare se vi sono precedenti per trauma cranico o malattie cerebrovascolari (9). Recenti studi hanno anche identificato il potenziale contributo di elevati livelli di omocisteina nel facilitare la comparsa di convulsioni legate all'astinenza alcolica, e indicata questa variabile come possibile marker biologico di rischio (1). Non sembra invece esserci una significativa associazione fra uso di alcol e sviluppo di cri-

si sintomatiche nei pazienti con lesioni cerebrali focali quali stroke, tumori o traumi (6).

Sintomi cognitivi sono di riscontro comune negli alcolisti cronici: le funzioni maggiormente alterate dall'effetto dell'alcol sono la capacità di astrazione e di problem solving, le funzioni percettivo-motorie complesse, le capacità di memoria ed apprendimento. Sul piano clinico è osservabile uno spettro di disordini cognitivi, che si estende da deficit lievi ed isolati a carico della memoria e dell'attenzione, sino a gravi quadri di compromissione cognitiva che comprendono la sindrome amnestica di Korsakoff e la c.d. Demenza alcolica. Nei quadri korsakoviani il caratteristico deficit mnesico appare correlato ad un coinvolgimento del nucleo dorsolaterale del talamo e dei corpi mammillari, con tipico esordio dopo uno o più episodi di encefalopatia di Wernicke. L'encefalopatia di Wernicke costituisce un esempio di disordine neurologico ad andamento acuto/subacuto a genesi "mista" (tossica e carenziale) dove gli elementi clinici principali sono l'alterazione dello stato mentale, l'oftalmoplegia, il nistagmo e l'atassia. Indagini di neuropsicologia clinica condotte dal nostro gruppo hanno definito i limiti del recupero del deterioramento cognitivo in gruppi di pazienti di differente età, ed il ruolo della selettiva atrofia MR dei tubercoli mammillari come correlato morfologico del danno neuropsicologico (4).

Oltre ai disordini cognitivi, spesso, nei soggetti alcolisti si manifesta una sindrome cerebellare cronica che, come per altre condizioni già descritte, viene spesso associata anche ad un deficit nutrizionale. L'atassia della marcia è sicuramente il dato clinico predominante e la diagnosi si basa, oltre che sull'esame neurologico, sulle evidenze di neuroimaging. Disordini cognitivi associati ad alterazioni motorie quali tremore, atassia e coreoatetosi caratterizzano infine la degenerazione epatocerebrale correlata a malattie epatiche di origine alcolica.

Completano il quadro dei disturbi neurologici le manifestazioni a carico del sistema nervoso periferico: la neuropatia è il disordine neurologico cronico di più frequente riscontro nei soggetti etilisti. Anche per tale patologia sono stati presi in considerazione sia l'effetto tossico diretto dose-dipendente, che il deficit nutrizionale. Si manifesta in

genere dopo parecchi anni di abuso con sintomi motori e sensitivi; lo studio delle velocità di conduzione è utile nel confermare il dato clinico e nell'evidenziare un danno prevalentemente assonale. Decisamente meno frequente è invece l'osservazione di quadri miopatici, sia di tipo acuto necrotizzante, che di tipo cronico (9).

Oltre alle classiche patologie correlate all'abuso di alcol, un aspetto di notevole interesse per le sue conseguenze cliniche ed economiche, e strettamente legato alla problematiche degli infortuni e degli incidenti sul lavoro, è quello della presenza di disturbi del sonno in pazienti con abuso/dipendenza alcolica. Si tratta di un capitolo complesso: gli alcolisti presentano disturbi di vario tipo (riduzione della durata totale di ore di sonno, aumento della latenza, presenza di apnee notturne), ma questi stessi disturbi possono facilitare, a loro volta, la ricaduta nell'abuso, o predisporre allo sviluppo di disturbi d'ansia e dell'umore (2).

Di particolare rilievo poi, il capitolo che riguarda le interazioni fra alcol e sistema cardiovascolare: l'eccessivo uso di alcol, infatti, è stato correlato a vari disordini quali la cardiomiopia, l'ipertensione arteriosa, la malattia coronarica e lo stroke. Altri studi hanno tuttavia messo in evidenza il potenziale effetto benefico dell'uso di moderate quantità di alcolici rispetto al rischio di malattia cardiocerebrovascolare. L'interazione, quindi, fra uso di alcol (moderato/eccessivo), fattori genetici e diversi meccanismi/effetti a livello cellulare (stress ossidativo/fenomeni di infiammazione) costituisce una grande opportunità per future ricerche (7).

Sulla base di quanto precedentemente esposto possiamo riassumere nella tabella 1 l'insieme dei principali fattori di vulnerabilità e rischio per patologia neurologica in alcolisti (PPNAR).

Preliminare ad un corretto approccio ai Problemi e Patologie Alcol-Relate (PPAR) è sempre e comunque una corretta valutazione e classificazione della dimensione dell'alcolismo basata su una attendibile stima del consumo. A questo scopo esistono strumenti atti ad indagare l'abitudine alcolica, quali, ad esempio i questionari e le interviste strutturate che possono essere in grado di identificare precocemente il consumo eccessivo di alcolici (Questionari CAGE, AUDIT, BMAST).

Tabella 1 - *Principali fattori di vulnerabilità e rischio per patologia neurologica in alcolisti (PPNAR)*

Table 1 - *Alcohol-related neurological diseases: main risk factors*

-
- Sonno ed eccitabilità neuronale
 - Funzionamento cognitivo
 - Personalità e timismo
 - Rischio vascolare
 - Stato nutrizionale e metabolico
 - Stato immunologico
 - Tossici ambientali
 - Malattie intercorrenti e altri fattori ambientali: farmaci ed attività lavorativa
-

PPNAR: ASPETTI OCCUPAZIONALI ED INFORTUNISTICI

Esistono interazioni fra alcol e fattori di rischio lavorativo di tipo specifico che riguardano le interazioni tossico-cinetiche e tossico-dinamiche fra alcol e tossici industriali, interazioni che costituiscono materia specifica della Medicina Preventiva e del Lavoro e che si avvalgono di tecniche e di indicatori oggettivi di esposizione ai tossici ed ad altri fattori (rumore, microclima, etc.) in ambiente di lavoro. Anche in questo caso è tuttavia opportuno tenere conto degli effetti di combinazione e l'interazione tra più inquinanti ambientali, come pure della interazione tra alcol ed altri fattori di rischio individuali relativi allo stile di vita ed alle condizioni di salute generale dell'individuo (8).

Nell'ambito delle problematiche occupazionali, un aspetto particolarmente studiato sul piano epidemiologico riguarda la differente frequenza di abuso alcolico (e di PPAR) in relazione a particolari attività caratterizzate da intenso sforzo fisico, svolte in condizioni ambientali sfavorevoli, o, ancora, caratterizzate da scarsa responsabilità e mancanza di supervisione, da turnazione, etc (8).

PPNAR: ASPETTI OCCUPAZIONALI

Altri studi in letteratura hanno individuato, per particolari categorie lavorative, una più frequente

associazione con l'uso/abuso di bevande alcoliche: si tratta tuttavia in genere di ricerche di epidemiologia descrittiva scarsamente sistematiche.

L'interazione tra alcol e lavoro è valutabile attraverso variabili/indicatori specifici e con quantificabile impatto economico: assenteismo, globale capacità lavorativa, livelli di produttività ed eventuali danni all'apparato produttivo, costi diretti ed indiretti per assistenza, malattie ed infortuni.

Gli elementi chiave di un approccio da parte del Medico competente rispetto ai PPAR sono rappresentati dalla capacità di identificare, in fase anamnestica, elementi specifici sulla abitudine alcolica con particolare attenzione per alcuni indicatori specifici relativi al comportamento, a sintomi e segni di disagio psichico, ad alterazioni della sfera sociale, a fenomeni ed eventi correlati alla capacità di adattamento, all'ambiente lavorativo, al ruolo sociale. La pratica medica si avvale poi di strumenti standardizzati in grado di identificare attendibilmente i bevitori c.d. eccessivi o a rischio: interviste strutturate utilizzabili, per quanto non specifiche, anche nello screening sui luoghi di lavoro. Oltre alla stima anamnestica delle unità alcoliche assunte sarà poi importante l'esame obiettivo e la conferma, con indagini di laboratorio sia degli effetti dell'alcol sul fegato e sul sistema emopoietico, sia con misure dirette, quali il dosaggio di alcol nei liquidi biologici o nell'aria espirata. Gli indici di laboratorio più comunemente utilizzati indagano la funzionalità epatica (rapporto AST/ALT) o la combinazione fra un test sensibile come le gamma-GT, ed un test assai specifico come il dosaggio della Transferrina desialata (CDT).

Le principali tappe del percorso diagnostico-riabilitativo e delle misure di prevenzione del rischio lavorativo da alcol sono riassunte nella tabella 2. In relazione al Giudizio specifico di Idoneità lavorativa andranno poi identificati i differenti livelli di uso/abuso fino alla dipendenza conclamata, che implica la non idoneità anche generica, venendo a mancare il requisito della abilità. Il giudizio andrà aggiornato con ulteriori revisioni nel caso si dia l'avvio ad un programma strutturato ed efficace di riabilitazione.

Di particolare rilievo rispetto alla prevenzione degli infortuni, sono certamente le misure di legge

Tabella 2 - *Principali tappe del percorso diagnostico-riabilitativo e delle misure di prevenzione del rischio lavorativo da alcol*

Table 2 - *Alcohol-working effects: screening, early intervention and prevention*

-
- Identificazione del lavoratore con PPAR nel contesto di controlli relativi a particolari mansioni
 - Selezione di indicatori clinici e biologici
 - Programmazione di periodiche revisioni del giudizio di idoneità
 - Programmi di informazione, educazione
-

in materia di sicurezza sul lavoro che presuppongono, per l'idoneità a determinate mansioni, il requisito dell'astinenza assoluta da alcolici.

Oltre ai dati in letteratura relativi al maggior tasso di PPAR nei lavoratori che svolgono particolari attività, sono state indagate le attività lavorative che comportano un più elevato rischio di infortuni, e definiti i parametri e gli strumenti da utilizzare per programmi di screening, di controllo e di intervento (8).

Studi epidemiologici confermano inoltre l'importanza del consumo di alcol rispetto alla incidenza di infortuni in ambito sia occupazionale che stradale, che del tempo libero. In generale, i principali determinanti di infortunio risultano essere la sovrastima della propria abilità, la mancata osservazione delle norme di sicurezza, le alterazioni del livello di allerta, vigilanza, coscienza. Meno studiati sono gli infortuni associati a particolari patologie di interesse neurologico (sleep apnea/disordini metabolici/stroke, epilessia, ed altri disturbi critici di coscienza). Si noti come sia i sopracitati determinanti di rischio per infortunio, che ciascuna delle condizioni correlabili a patologia neurologica possano essere fortemente influenzate dall'uso/abuso di alcol.

In uno studio sulle emergenze neurologiche come causa di infortuni è stato documentato come, su una serie consecutiva di 1545 casi, in 110 (7,1%) si poteva sospettare un evento neurologico acuto come fattore causale di infortunio. Alla verifica diagnostica 63/110 casi vedevano confermata una patologia neurologica acuta come causa di infortunio (stroke ischemico/emorragico e crisi epilettica: c.d. neuro group), mentre in 47 casi (non-neuro group) l'abuso di alcol rappresentava la causa principale di infortunio/incidente. Nel gruppo degli epilettici il 63%

aveva ricevuto in precedenza una diagnosi di epilessia, nel 44% dei casi assumeva un regolare trattamento di profilassi. Da considerare quindi ulteriormente, in aggiunta, l'importanza dell'uso di alcol come fattore di comorbidità e di rischio anche rispetto alle condizioni comprese nel "neuro group" (5).

IL RUOLO DEL NEUROLOGO

Di stretto interesse del Neurologo sono come già detto, sia le interazioni fra alcol e particolari funzioni (sonno, comportamento, performance cognitivo-motoria), che l'importanza dell'uso/abuso di alcol come fattore di rischio per specifiche patologie a larga incidenza nella popolazione generale (l'epilessia, lo stroke ischemico ed emorragico, i traumi cranici).

A questo riguardo appare di particolare importanza, accanto ad un'accurata valutazione clinica, uno screening neuropsicologico mirato su alcune funzioni cognitive target, che risultano essere specificatamente coinvolte nell'abuso di alcolici e che, di conseguenza, aumentano in modo aspecifico il rischio infortunistico (tabella 3). Soggetti con ripetute esperienze di detossificazione e/o astinenza da alcolici hanno performance cognitive, nelle prove che esplorano le funzioni attentive ed esecutive, peggiori rispetto a gruppi di controllo costituiti da social drinkers (3). L'analisi dei lavori presenti in letteratura mostra infine come, nella scelta delle procedure testali, sia di particolare rilievo l'utilizzo di test sensibili al danno frontale con paradigmi idonei a misurare errori connessi ad impulsività e mancato controllo.

Un contributo specifico del Neurologo nello screening di operatori addetti a compiti che com-

Tabella 3 - Funzioni cognitive target specificatamente coinvolte nell'abuso di alcolici

Table 3 - Impairment of cognitive function commonly related to alcoholic dependency

- Vigilanza
- Processi attenzionali
- Capacità di pianificazione
- Problem-solving

portano un elevato rischio di infortunio (c.d. idoneità difficili, per le quali l'astinenza è pre-requisito) può quindi derivare dalla analisi mirata di indicatori clinici e strumentali di efficienza del SN Centrale e Periferico: sintomi target, parametri di conduzione nervosa, batterie strutturate per lo studio delle funzioni cognitive e della integrazione cognitivo-motoria (tabella 4).

Anche il concetto di uso "abituale" c.d. *moderato* di alcol, e del suo potenziale beneficio rispetto al rischio cardio-cerebro-vascolare, deve essere più accuratamente definito: pazienti con uso abituale "borderline" (c.d. *unhealthy alcohol use*) sono infatti spesso asintomatici, o con problemi minori (stadio subclinico/pre-clinico), ma non sono per questo esenti da interferenze negative sul funzionamento mentale e sulla performance cognitivo-motoria.

La prevalenza di uso/abuso di alcol fra i pazienti che pervengono ai Dipartimenti di Emergenza risulta doppia rispetto alle casistiche ambulatoriali, e le note interferenze dell'alcol sul sonno e i livelli di vigilanza, sulla soglia epilettogena e sul rischio per stroke emorragico rendono meglio conto delle dimensioni del problema, insieme alle non rare complicazioni derivanti dai traumi in soggetti eventualmente in trattamento con FANS, antiaggreganti, anticoagulanti orali, per patologie concomitanti.

In conclusione, l'insieme dei danni dell'alcol sul Sistema Nervoso Centrale e Periferico, sia diretti

Tabella 4 - Indicatori clinici e strumentali di efficienza del SN Centrale e Periferico: sintomi target, parametri di conduzione nervosa, batterie strutturate per lo studio delle funzioni cognitive e della integrazione cognitivo-motoria

Table 4 - Clinical and instrumental assessment of alcohol-related neurological pathologies.

- Pattern di abitudine all'alcol e marcatori biologici di consumo
- Anamnesi personale e familiare orientata su disordini e patologie di interesse neuro-psichiatrico
- Esame obiettivo neurologico
- Neurofisiologia (EEG /EMG / PEV)
- Valutazione neuropsicologica testale (attenzione, memoria, funzioni esecutive)
- Neuroimaging

che mediati da condizioni carenziali, da malassorbimento, da disfunzione endocrino-metabolica o da concomitanti condizioni di rischio per patologia neurologica, ci propongono un insieme di problematiche di particolare rilievo nella interazione con l'ambiente e con l'attività lavorativa. Gli strumenti a disposizione del Neurologo sono utili a definire il rischio in ambito infortunistico, e fondamentali per il monitoraggio dei programmi di assistenza, riabilitazione e prevenzione.

L'ambito della Neuropsicologia Clinica ad indirizzo forense fornisce strumenti standardizzati e validati per la valutazione e il controllo di particolari popolazioni di lavoratori a rischio.

NO POTENTIAL CONFLICT OF INTEREST RELEVANT TO THIS ARTICLE WAS REPORTED

BIBLIOGRAFIA

1. BLEICH S, BAYERLEIN K, HILLEMACHER T, et al: An assessment of the potential value of elevated homocysteine in predicting alcohol-withdrawal seizures. *Epilepsia* 2006; 47: 934-938
2. BROWER KJ: Alcohol's effects on sleep in alcoholics. *Alcohol Res Health* 2001; 25: 110-125
3. DUKA T, TOWNSHEND JM, COLLIER K, et al: Impairment in cognitive functions after multiple detoxifications in alcoholic inpatients. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27: 1563-1572
4. ESTRUCH R, BONO G, LAINE P, et al: Brain Imaging in Alcoholism. *European Journal of Neurology* 1998; 5: 119-135
5. FRIES M, BICKENBACH J, BECKERS S, et al: Neurological emergencies as causes of accidents *European Journal of Emergency Medicine* 2005; 13: 151-154
6. LEONE M, TONINI C, BOGLIUN G, et al: Chronic alcohol use and first symptomatic epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 495-499
7. LUCAS DL, BROWN RA, WASSEF M et al: Alcohol and the cardiovascular system. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1916-1924
8. MANGILI A: Alcol e lavoro. *G Ital Med Lav Erg* 2004; 26: 1-27
9. MESSING RO: Alcool e sistema nervoso. In Aminoff MA (Ed): *Neurologia e Medicina Generale*. Antonio Del-fino Editore 2004: 617-629