

Univerzita Palackého v Olomouci

Filozofická fakulta

Katedra Psychologie

**VÝVOJ KOGNITIVNÍHO DEFICITU PO OTRAVĚ
METANOLEM**

**COGNITIVE IMPAIRMENT IN METHANOL POISONING:
A LONGITUDINAL PERSPECTIVE**



Magisterská diplomová práce

Autor/ka práce: Bc. Kateřina Bukačová

Vedoucí práce: Mgr. Tomáš Nikolai, Ph.D.

Konzultant práce: Mgr. Ondřej Bezdíček, Ph.D.

Olomouc

2018

Poděkování:

Chtěla bych poděkovat svému vedoucímu Mgr. Tomáši Nikolaiovi, Ph. D., který mi umožnil se zúčastnit tohoto projektu a byl mi vždy oporou. Dále bych chtěla poděkovat konzultantovi mé práce Mgr. Ondřeji Bezdíčkovi, Ph. D., který mi poskytl cenné rady, byl vždy věcný a laskavý a motivoval mne k další práci. Děkuji všem odborníkům, kteří se účastnili předchozích dvou sběrů dat a umožnili mi je použít k následné analýze. Velké díky patří všem participantům, kteří byli ochotni podstoupit náročné lékařské a psychologické testování. Závěrem musím vyjádřit obrovskou vděčnost svým přátelům a rodině, kteří stáli vždy při mně.

Prohlášení

Místopřísežně prohlašuji, že jsem magisterskou diplomovou práci na téma: „*Vývoj kognitivního deficitu po otravě metanolem*“ vypracovala samostatně pod odborným dohledem vedoucího diplomové práce a konzultanta diplomové práce a uvedla jsem všechny použité podklady a literaturu.

V Olomouci dne 29.03.2018

Podpis

Seznam použitých zkratk:

ADH – alkohol dehydrogenáza

ALDH – aldehyd dehydrogenáza

AVLT – Reyův paměťový test učení (Rey Auditory Verbal Learning Test)

BDI-II – Beckův inventář depresivity II. verze

BDNF – brain-derived neurotrophic factor

BG – bazální ganglia

BOLD – V závislosti na míře oxygenace krve (blood oxygenation level-dependent)

CNS – centrální nervový systém

FAB – Škála frontálního chování (Frontal Assessment Battery)

GIT – gastrointestinální trakt

GPe - externí segment globus pallidus

GPI - interní segment globus pallidus

MMSE – Mini-Mental State Examination

NAD – Nikotinamidadenindinukleotid

NADH - nikotinamid adenin dinukleotid hydrid

NMDA - N-methyl-D-asparagová kyselina

RFK – reaktivní formy kyslíku

TMT – Test cesty (Trail Making Test)

WAIS – Wechslerův test inteligence pro dospělé (Wechsler Adult Intelligence Scale)

Obsah

ÚVOD.....	9
1. Psychologická problematika otravy jedovatými látkami.....	10
1.1 Těkavé a omamné psychotropní látky	11
1.1.1 Alkoholy	11
1.1.2 Ostatní vybrané uhlovodíky.....	12
1.2 Psychotropní látky	12
1.2.1 Atypická antipsychotika	12
1.2.2 Antidepresiva	13
1.2.3 Benzodiazepiny.....	13
1.2.4 Klonidin a metylfenidát	13
1.2.6 Amfetaminy	13
2. Patofyziologický model otravy metanolem	14
2.1 Metanol (CH_3OH).....	14
2.2 Otrava metanolem a její vliv na lidský organismus.....	15
2.2.1 Metabolizace metanolu	15
2.2.2 První metabolit metanolu – formaldehyd	15
2.2.4 Metabolit formaldehydu – kyselina mravenčí	17
2.3 Metabolizace etanolu ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)	18
2.4 Tvorba volných radikálů, oxidační stres a jeho vliv na lidský organismus.....	19
2.5 Klinická symptomatika otravy metanolem	20
2.5.1 Mírná otrava metanolem.....	20
2.5.2 Středně těžká otrava metanolem	21
2.5.3 Těžká otrava metanolem.....	21
2.6 Terapie	22
2.6.1 Diagnóza	22
2.6.2 Léčba.....	23

2.6.3 Zamyšlení se nad rehabilitační léčbou	24
2.9 Predilekční nervové struktury pro otravu metanolem.....	26
2.9.1 Bazální ganglia	26
2.9.2 Optický nerv a účinky metabolitů metanolu.....	29
2.9.3 Mozeček a působení metanolu.....	30
3. Specifické kognitivní a motorické funkce	32
3.1 Vybrané kognitivní funkce	32
3.1.1 Exekutivní funkce	33
3.1.2 Paměť a učení	34
3.1.3 Pozornost	36
3.2 Motorické funkce a vliv kognitivních mechanismů	38
4. Otrava metanolem, historie a vliv na psychiku.....	40
4.1 Historie toxicity metanolu u lidí	40
4.2 Hromadné otravy metanolem.....	41
4.3 Kauza metanol v ČR, výsledky MRI a neuropsychologického vyšetření	43
5. Výzkumný problém, cíle, hypotézy	51
5.1 Výzkumný problém	51
5.2 Cíle práce	52
5.3 Výzkumné hypotézy	52
6. Popis metodologického rámce a metod	53
6.1 Výzkumný design	53
6.2 Metody získávání dat	54
6.2.1 Použité testy.....	55
6.3 Metody zpracování a analýzy dat	62
6.4 Etika	62
7. Výzkumný soubor.....	63
8. Výsledky	65

8.1 Deskriptivní statistika	65
8.2 Inferenční statistika.....	69
8.3 Shrnutí hypotéz	74
9. Diskuze	75
10. Závěry	82
11. Souhrn.....	83
Seznam použitých zdrojů a literatury:	85
Přílohy	

I. Teoretická část

ÚVOD

V roce 2012 došlo na území České republiky k masové otravě metanolem. Metanol byl přimíchán do alkoholických nápojů v poměru až 80:20. Celkem víme o 137 otrávených jedincích jak na území ČR, tak i v sousedních zemích. Metabolity metanolu, jako je například kyselina mravenčí, jsou pro náš organismus toxické a mají mnohé patologické účinky, včetně metabolické acidózy a mohou vést až ke smrti. Účinky metanolu jsou známy, avšak vývoj kognitivního deficitu není podrobně zmapován, z dlouhodobého hlediska se nikdo tímto tématem nezaobíral. Z toho důvodu ani nemohli mít tito jedinci odpovídající psychologickou či psychiatrickou péči. Lékaři stanovili standardní postup v léčbě, naše snaha je navázat s psychologickým standardem.

V teoretické části se zabýváme psychologickou tematikou vlivu jedovatými látkami a navazujeme samotným vlivem metanolu. Pro porozumění tématu je nutné pochopit základní mechanismy působení metabolitů metanolu na tělo a mozek. Podobně jak otravu metanolem prožívá daný člověk. Taktéž nastíníme, jak probíhá dosavadní známá terapie. Podrobně pak prozkoumáme, jaký vliv má metanol na konkrétní části mozku. Tato poškození mozku mohou mít za následek právě poruchu kognice či motorických schopností. Popíšeme i zkoumané kognitivní funkce a vliv metanolu na tyto funkce. Otrava metanolem probíhala i v jiných zemích, proto porovnáme dosavadní znalosti zmapovaných otrav metanolem s otravou metanolem u nás.

V praktické části přejdeme k našemu výzkumu, ve kterém zmíníme neuropsychologickou baterii testů, kterou jsme použili. Nastíníme cíl, hypotézy, soubor, metodiku a poté již výsledky a úvahu nad nimi.

1. Psychologická problematika otravy jedovatými látkami

Téměř každá substance může způsobit poškození živého organismu. Jak tvrdil i Paracelsus (in Ball, 2009), množství podané látky rozhodne, stane-li se látka jedem. Existuje celá řada možných důsledků od chronické toxicity po okamžitou smrt. Mnoho toxických chemikálií, jako například selenium, je nutričně žádoucích (samozřejmě v nízkých dávkách), jiné mohou mít při dlouhodobém užívání škodlivý vliv na náš organismus (například kyselina salicylová působí negativně na žaludeční sliznici). Za zmínku stojí fakt, že některé toxikanty jsou pro jeden druh neškodné, kdežto u druhého vedou ke škodám. Otravu jedovatými látkami je dobré odlišit od intoxikace, která je v toxikologii synonymem pro aktivaci nebo produkci toxických metabolitů z jiné méně toxické substance. Pojem intoxikace je dáván v odborné literatuře do souvislosti zejména s vědomým užíváním psychoaktivních látek a s duševními nemocemi z toho vyplývajících. Dle času diversifikujeme otravy na akutní, subakutní a chronické (Hodgson, 2014).

Více než 70 let se toxikologický výzkum zabývá otázkou možných efektů vystavení se různým jedům, jejichž produkce v tomto časovém intervalu narostla. Zmiňovány jsou syntetické chemické látky, pohonné látky, pesticidy, rozpouštědla, oxid uhelnatý, kovy a související prvky jako je olovo, arsen či rtuť. Existuje na tisíce takových látek, které jsou dále rozšířené ve vzduchu, vodě, půdě, domovech, školách i na pracovištích. Nárůst množství nových škodlivých látek je rychlejší než proces studia potenciálních zdravotních důsledků. Toxikologický výzkum se dále podílí i na zkoumání vlivu přírodních toxikantů (např. jed z žáby či z rostlin a hub) či vlivu farmak. Podmnožinou výzkumu je i určení neurotoxického potenciálu látky, které ovlivňují funkce nervového systému působící kognitivní, emocionální a behaviorální změny (Klaassen, 2008).

Výše uvedené toxické látky, mezi které se řadí i námi zkoumaný metanol, snižují neurobehaviorální funkce (například u pesticidů je prokázáno snížení psychomotorického tempa, vizuální i auditivní paměti). Dalším z důsledků je častější psychiatrická komorbidita (např. deprese či emoční labilita). Vzhledem k množství toxikantů existuje i širokospektrá symptomatika (v roce 1985 prováděli Anger a Johnson soupis behaviorálních efektů asociovaných s expozicí neurotoxickým látkám a již tehdy jich našli přes 200). Mezi fyziologické příznaky otrav řadí primárně bolesti hlavy, poruchy dýchání, poruchy kardiovaskulární a křeče. Těžké otravy mohou vést až ke kómatu či smrti (Linhart, 2012).

Avšak určení kauzality mezi neuropsychologickým poškozením a vystavení se jedovaté substanci není vždy jednoduché, jelikož se pacienti dostaví mnohdy až dlouho po vystavení se dané látce a toxická substance je mezitím eliminována (Hartman, 1995; Klaassen, 2008).

U otrav se dále rozlišuje, zda je poškození organismu reversibilní či ireversibilní (Linhart, 2012). Tímto vymezením se v kapitole 1 zabývat nebudeme. Uvědomujeme si značnou rozsáhlost tématu, množství elementů, které existují a působí na centrální nervový systém (CNS), zaměříme se tedy na jejich působení na psychiku, konkrétně jsme zařadili těkavé látky a psychotropní látky.

1.1 Těkavé a omamné psychotropní látky

Člověk může přijít do kontaktu s těmito látkami inhalací. Poněkud problematickou záležitostí bývá jejich běžná dostupnost. Vyskytují se v deodorantech, rozpouštědlech, lepidlech či jako palivo. V medicíně je ceněn jejich anestetický efekt. Pro jejich psychoaktivní účinek jsou některé z nich zneužívány ve formě drog, a to zejména toluen, aceton, éter, oxid dusný („rajský plyn“) či benzin. Uživatelé zakouší pocity euforie, zrakové a hmatové halucinace, dále poruchy vědomí a vnímání. Při předávkování může dojít ke kvantitativním poruchám vědomí, jedinec se dostane do kómatu a může na základě selhání srdce či dechu nastat smrt. Při chronickém vystavení se látce degraduje osobnost a vyskytují se poruchy emotivity a chování. Toxicita daných látek je však spíše spojena s působením jejich metabolitů (Gucký, 2015).

1.1.1 Alkoholy

Primární alkoholy jsou nejhojněji se vyskytující příčinou otrav těkavými látkami. Metanol a etanol jsou v této kapitole zmíněny jen povšechně, zevrubnější pozornost je těmto dvěma látkám věnována v kapitole 2. *Metanol* patří mezi nejjednodušší alkoholy. Toxické jsou pro člověka jeho metabolity mravenčan (formiát) či kyselina mravenčí. Dochází zejména k útlumu CNS, který jedinec zaznamená většinou do dvou hodin od požití. Po této fázi nastává latentní fáze, která je typická kumulací toxických metabolitů v těle, avšak člověk nepocítuje žádné symptomy. Následně v těle dojde k metabolické acidóze, která může způsobit nevolnosti, poruchy gastrointestinálního traktu (GIT), dále poruchy zraku, kognice, až smrt. *Etanol* je (zne)užíván s výraznou benevolencí společnosti. Jeho nadužívání může mít výrazné neurotoxické, kardiotoxické či hepatotoxické účinky na člověka. Neurotoxický efekt na organismus je primárně excitační a později inhibiční. Vzhledem k tomu, že etanol působí na NMDA receptory, souvisí tak s pamětí a učením, které jsou

během intoxikace do určité míry poškozeny. Dále souvisí i s nižší kvalitou spánku. Při dlouhodobém užívání etanolu je častá komorbidita s psychiatrickými poruchami (jako je například Korsakovova psychóza, delirium či epilepsie). Při těžké intoxikaci dochází podobně jako u metanolu k metabolické acidóze (Gucký, 2015).

Mezi toxicky působící alkoholy se dále řadí 2-Propanol, isobutylalkohol a dioly (etylenglykol a 1,3-propandiol). Otrava *2-Propanolem* je poměrně vzácná, projevuje se zmíněnou euforií a depresí CNS. Oproti tomu otrava *etylenglykolem* je častější a jeho užití může být pro člověka fatální. Jeho metabolity (např. kyselina šťavelová), stejně jako například u metanolu, jsou hlavní příčinou toxicity, která se projevuje stejně jako u 2-Propanolu. Dalším negativním efektem je poškození ledvin, metabolická acidóza a selhání orgánů, včetně mozku. Obdobné účinky má i výše zmíněný *1,3-propandiol* (metabolit kyselina malonová, (Gucký, 2015)).

1.1.2 Ostatní vybrané uhlovodíky

Toluen se využívá zejména v rozpouštědlech, podobně jako u alkoholů se u jedinců vyskytují euforické a excitační stavy (smích), nekoordinovaná chůze, dále může dojít k poškození zraku, atrofii mozečku, zrakovým halucinacím či k psychóze. U chronického vystavení dochází k mentálnímu deficitu, změnám nálady či například k poruchám paměti, které mohou progredovat až k demenci. *Propan* a *butan* mají narkotický účinek, u akutní intoxikace dochází k respiračním a srdečním potížím. *N-Hexan* a jeho metabolit 2,5-hexandion vedou k poruchám periferní nervové soustavy a míchy. Při vdechnutí se opět dostavuje euforie, nauzea a bolesti hlavy (Gucký, 2015).

1.2 Psychotropní látky

Mezi mnohé psychotropní látky působící otravu patří například atypická antipsychotika, antidepresiva, benzodiazepiny, klonidin, metylfenidát či amfetaminy. Avšak s otravou jsou spojeny zejména u dětí a adolescentů a v případě pokusů o sebevraždu.

1.2.1 Atypická antipsychotika

Aripiprazol může způsobit extrémní letargii, tremor, ataxii, parkinsonský syndrom. *Klozapin* tachykardii, hypotenzi, hypersalivaci, agresi, agitaci, depresi CNS a zvýšený svalový tonus. U několika případů se vyvinula i ztráta koordinace končetin a trupu či záchvatovité stavy. U *olanzapinu* byly hlášeny následující symptomy: nesrozumitelná řeč, potíže s chůzí, letargie, tachykardie, snížená motilita gastrointestinálního traktu a ospalost. *Quetiapin* se váže s letargií, agitací, mumláním, miózou, případně s deliriem. *Risperidon*

opět vykazuje letargii, zmatenost a dystonii. *Ziprasidon* způsobuje somnolentní stavy, miózu a tachykardii (Cobaugh et al., 2007).

1.2.2 Antidepresiva

Mezi otravami antidepresivy převažuje zejména otrava tricyklickými antidepresivy, které se používají od 50. let 20. století. Fungují na principu snížení aktivity acetylcholinu a zvýšení hladiny dopaminu. Při otravě působí záchvaty, hypotermii, respirační potíže, agitaci, dezorientaci, pyramidální příznaky, kardiovaskulární potíže, mydriázu, tachykardii a sníženou gastrointestinální motilitu. U geriatrických jedinců způsobují paměťový deficit. Některá antidepresiva mohou vést k serotoninovému syndromu (Bodmer, 2009).

1.2.3 Benzodiazepiny

Benzodiazepiny patří mezi nejčastěji užívané látky při páchání suicidia, avšak málokdy vedou k morbiditě. Ve větším riziku jsou děti a senioři. K otravě vedou většinou při požití s jinou látkou. Mohou vést k úzkosti, agitaci, rozmazanému vidění, zmatenosti či nauze. Objevují se i halucinace, poškození kognice či amnézie. Obecně jsou však považovány za jedny z nejbezpečnějších farmak (Vukcević, Ercegović, Segrt, Djordević, & Stosić, 2016).

1.2.4 Klonidin a metylfenidát

Klonidin je využíván jako lék u hyperkinetické poruchy, často je předepisován v kombinaci se stimulanty. Přítomnými problémy byly dle Sinhy a Cranswicka (2004) změny vědomí, bradykardie a hypotenze. *Metylfenidát* patří mezi stimulanty, jež jsou předepisovány na hyperkinetickou poruchu. Otrava způsobuje bolesti hlavy, excitaci či depresi CNS, abnormální pohyby či rigiditu, změny chování a nálady, halucinace či paranoii. Mohou mít efekt na kardiovaskulární systém, případně i na gastrointestinální systém (bolesti břicha, zvracení). Vzácně jsou hlášeny záchvaty (Scharman et al., 2007).

1.2.6 Amfetaminy

Povětšinou se jedná o syntetické látky podobající se strukturou biogenním monoaminům, mezi které patří serotonin, dopamin, adrenalin a noradrenalin. Řadíme je mezi psychostimulantia a jeden z hlavních účinků je euforie. Vedlejší účinky jako aktivace sympatiku či vznik závislosti vedou spíše k sporadickému předepisování lékaři. Představiteli jsou například efedrin, pseudoefedrin či Kata jedlá (Gucký, 2015). Otrava se vyznačuje agresivními projevy, úzkostí, zmateností, přítomné jsou halucinace, tachykardie, serotoninový syndrom, až smrt (Horwitz et al., 2017).

2. Patofyziologický model otravy metanolem

Pro porozumění dlouhodobému vlivu metanolu na kognitivní funkce, je nutné porozumět procesu, který se v našem těle odehrává po expozici metanolem. V této kapitole analyzujeme vlastnosti metanolu ve vztahu k jeho psychoaktivním účinkům, jeho toxicitě a metabolizaci v lidském těle, dále rozebereme i klinickou symptomatologii v důsledku otravy metanolem a konkrétní vliv metabolitů metanolu na vybrané části CNS. Důležitou součástí je i možná léčba důsledků otravy metanolem.

2.1 Metanol (CH_3OH)

Metanol, též zastarale jako „dřevný/dřevitý líh“ (podle výroby suchou destilací dřeva), patří mezi organické látky, které mají poměrně bohatou historii sahající až do starověkého Egypta. Metanol byl vytvořen jako vedlejší produkt při výrobě dřevěného uhlí a následně použit k uchovávání mumií (Clary, 2013). Komerčně byl poprvé využit v roce 1830 (Cheng & Kung, 1994). Tato látka je pro své vlastnosti (bezbarvost, alkoholický zápach, snadnou zápalnost) často mylně zaměňována s etanolem. Vzhledem ke své toxicitě může metanol způsobit tzv. metabolickou acidózu, která má za důsledek rozličné vážné neurologické potíže, a bohužel může způsobit i smrt (Šíroky, 2006). Jeden z nešťastných případů se udál v ČR v roce 1968. Vyučující na Vysoké škole chemicko-technologické měl přístup k etanolu i metanolu a při pocíťované tenzi konzumoval směs kofoly s čistým etanolem. Není těžké odhadnout, že došlo jednoho dne k záměně s následným úmrtím (Horák, 2012).

S metanolem se můžeme setkat v chemickém průmyslu nebo v laboratořích. Používá se jako činitel v barvách, rozpouštědlech, v nemrznoucích směsích, v čistících prostředcích, v pohonných látkách, nebo v přírodě při rozkladu organických látek mikroorganismy či v potravinách a alkoholovém kvašení (Holeček, 2013). Je neomezeně mísitelný s vodou, acetonem, dalšími alkoholy a éterem. Páry metanolu tvoří se vzduchem výbušnou směs (proto se používá jako přísada do pohonných látek nebo jako samostatná pohonná látka do spalovacích motorů). V dnešní době je metanol získáván katalytickými procesy z oxidu uhelnatého, oxidu uhličitého a vodíku. Můžeme z něj vyrobit formaldehyd, kyselinu octovou a anhydrid kyseliny octové (ze kterého se dále vyrábí například kyselina acetylsalicylová (Cheng & Kung, 1994)).

Světová produkce metanolu v posledním století rapidně stoupá a s jistotou lze tvrdit, že jde o jednu z nejvyužívanějších látek různých chemických produktů. Pro srovnání –

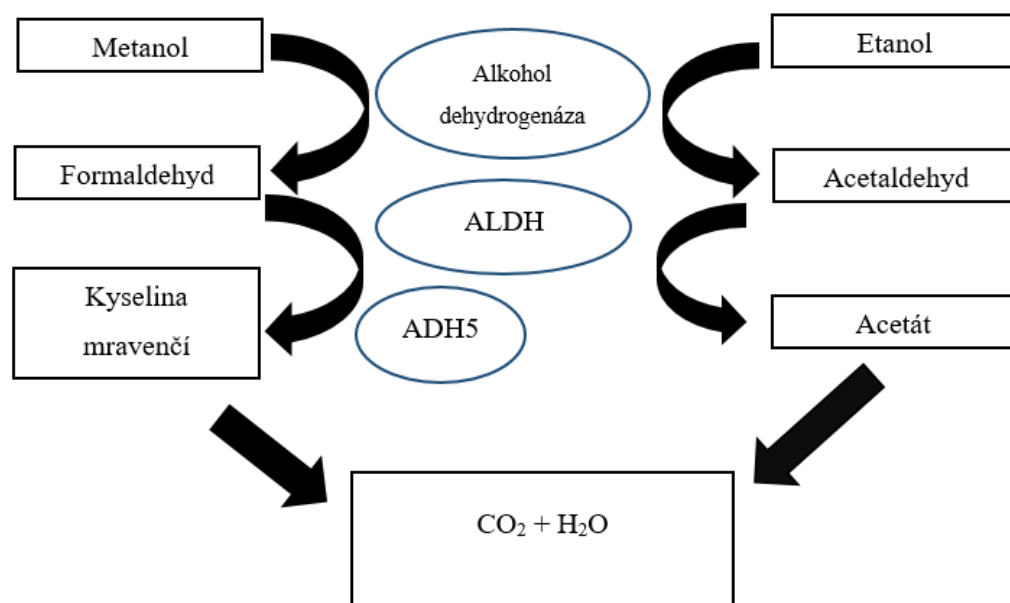
v roce 1923 byla produkce na 30 000 tunách, v roce 2011 byla produkce na 45 milionech tun (Clary, 2013) a na základě analýzy IHS Markit 2017 by produkce v roce 2021 měla být již na 95 milionech metrických tun (BW Online Bureau, 13. 07. 2017).

2.2 Otrava metanolem a její vliv na lidský organismus

2.2.1 Metabolizace metanolu

Metanol sám o sobě pro organismus toxický není, avšak jinak je tomu u látek, jež jsou metabolity metanolu. Metanol se může do našeho organismu dostat požitím přes gastrointestinální trakt (GIT), inhalací přes sliznice a plíce, či po absorpci kůží. Je veden krví do všech orgánů a tkání poměrově podle množství vody na daném místě. Metanol nejprve oxiduje na formaldehyd, při níž hraje primární roli alkohol dehydrogenáza (ADH), či hepatický mikrosomální etanol oxidující systém (MEOS). Aktivita ADH závisí na mnoha faktorech, mezi něž patří zejména genetika, dále pak kouření, výživa a předchozí konzumace alkoholu. Aktivita MEOS také silně vzrůstá u dlouhodobých uživatelů etanolu, či u jedinců se zvýšenou koncentrací etanolu v krvi ($>0,5\%$; (Goodman & Tephly, 1970; Tephly, 1991)).

Obrázek 1. Základní kaskáda metabolizace metanolu a etanolu



Legenda: ALDH – aldehyd dehydrogenáza, ADH5 – alkohol dehydrogenáza 5

2.2.2 První metabolit metanolu – formaldehyd

Formaldehyd (HCHO) neboli metanal je jedovatý plyn, který se vyskytuje ve vodě téměř vždy v hydratované formě jako metandiol. Diol slouží jako substrát pro ADH

katalytickou reakci, která vede k tvorbě kyseliny mravenčí. Po otravě metanolem nebyl formaldehyd v krvi detekován, tudíž nejde o látku, která je pro nás primárně toxická. Nejspíše nejvýznamnější toxickou roli při otravě metanolem mají jeho metabolity, jako je mravenčan (sůl kyseliny mravenčí) či volné radikály. Vyloučen je následně detailněji popsány metabolickými procesy, v nezměněné formě urinací, nebo exhalací (Eels, McMartin, Black, Virayotha, Tisdell, & Tephly, 1981).

Formaldehyd může být konvertován třemi cestami. Nejběžněji je katalyzován výše zmíněnou ADH (z 90 %), druhý proces zahrnuje cytochrom P450 monooxygenázu (CYP), u lidí je tomu konkrétně CYP2E1, a poslední forma je silně závislá na kataláze (běžně se vyskytující enzym v živém organismu, katalyzuje deagregaci peroxidu vodíku na vodu a kyslík). Vzhledem k tomu, že je ADH hlavní složkou přeměny metanolu či etanolu u lidí, budu se věnovat dále jen této cestě. U savců se v játrech nachází ADH1b, která využívá etanolu a metanolu jako substrátu. Izoformy ADH využívají retinol, hydroxysteroidy, či hydroxylové deriváty dopaminu. Jak je známo retinol (Vitamin A1) je důležitou součástí zraku (Dorokhov, Shindyapina, Sheshukova, & Komarova, 2015).

Jedním z účinků hydroxyderivátu dopaminu (konkrétně 6-hydroxydopaminu) v lidském těle je degenerace adrenergických nervových synapsí v mnoha orgánech, nejčastěji v závislosti na iniciaci buněčného oxidačního stresu a generaci volných radikálů (Cova et al., 2012). Studie na hlodavcích poukazují na nigrostriatální dopaminergní poškození, které je dáváno do souvislosti s Parkinsonovou nemocí (Bove & Perier, 2012; Blandini, Armentero, & Martignoni, 2008).

2.2.3 Účinky formaldehydu v lidském těle

Koncentrace formaldehydu je nízká v krvi, avšak poměrně vysoká v mozku. Tudíž se předpokládá, že formaldehyd může hrát významnou roli na fyziologické procesy v mozku. Zatím experimenty na kultivovaných buňkách poukazují na změnu metabolismu kultivovaných astrocytů (Su, Wei, & He, 2012). Taktéž byla prokázána přímá korelace mezi zvýšením formaldehydu v mozku a poruchami paměti a učení. Předpokládá se, že akumulace formaldehydu způsobuje celkový pokles v methylaci DNA v hipokampu. Zvýšené množství formaldehydu bylo mimo jiné nalezeno i u pacientů s Alzheimerovou nemocí (Tong et al., 2011). Na základě experimentování na zvířatech bylo prokázáno, že nízká hladina formaldehydu způsobuje agregace tau proteinu a beta amyloidových peptidů (Su, Monte, Hu, He, & He, 2016).

2.2.4 Metabolit formaldehydu – kyselina mravenčí

Formaldehyd oxiduje na mravenčan (HCOO^- ; sůl se utvoří při přítomnosti molekuly vody z kyseliny mravenčí) nejméně třemi rozdílnými drahami. Jednou z nich je opět účast P450 monooxygenázy, další využívá aldehyd dehydrogenázu (ALDH), pomocí které dochází k oxidaci v mitochondriích či v cytosolu hepatocytů, a v neposlední řadě formaldehyd dehydrogenáza (FDH či též ADH5; (Dorokhov, Shindyapina, Sheshukova, & Komarova, 2015). Během metabolizace kyseliny mravenčí (HCOOH) dochází ke kombinaci s kyselinou tetrahydrofolovou a následné přeměně na 10-formyltetrahydrofolát, poté oxiduje na oxid uhličitý a vodu (Whiteley, 1960; Dhareshwar & Stella, 2008). Tato oxidace je závislá na množství folátu (kyseliny listové), kterého mají primáti nedostatek.

Popsaný proces můžeme sledovat především v játrech. Po intravenózní infuzi s dávkou nižší než 100 mg/kg (2.2 mmol/kg) je poločas rozpadu kyseliny mravenčí u krys 12 minut, u primátů 31 minut. Byl-li podán mravenčan primátům, akumulace v krvi vydržela po dobu 10 hodin (po 10 hodinách byla koncentrace mezi 10-30 mmol/l). Studie na zvířatech uvádí, že k akumulaci kyseliny mravenčí došlo zejména v ledvinách, játrech a mozku, konkrétně v bazálních gangliích (Martin-Amat, McMartin, Hayreh, & Tephly, 1978; Clay, Murphy, & Watkins, 1975). Poločas rozpadu kyseliny mravenčí u člověka v případě intoxikace metanolem je přibližně 20 hodin a déle (Shahangian, Robinson, & Jennison, 1984).

Metabolizace metabolitů metanolu je u každého člověka variabilní. Existuje mnoho faktorů, které mají na metabolizaci vliv, například množství tetrahydrofolátů v těle. Obecně se objeví první toxické projevy kyseliny mravenčí mezi 6-12 hodinami. Je-li vyšší koncentrace etanolu v krvi toxicita nastupuje cca 36 hodin po požití. Na základě autopsie, výsledků magnetické resonance (MRI) a počítačové tomografie (CT) se ukázalo, že dochází k nekrotickému poškození bazálních ganglií, zejména putamen, a též k hemoragii v subkortikální části bílé hmoty mozkové (Barceloux, Bond, Krenzelok, Cooper, & Vale, 2002).

2.2.5 Účinky kyseliny mravenčí v lidském těle

Kyselina mravenčí mimo jiné působí metabolickou acidózu a poškození zraku, které mohou mít pro člověka fatální důsledky. Tyto dva fenomény však nepozorujeme u nižších druhů (jak jsme již zmiňovali – mají v těle vyšší koncentraci kyseliny listové, která snižuje účinky intoxikace), avšak téměř u všech živočichů dojde k poškození buněk. Zejména

některých látek buňky, které tvoří jejich přirozenou součást, jako jsou proteiny, lipidy či nukleové kyseliny. Acidóza potencuje inhibici buněčného dýchání, což vede k tkáňové hypoxii a následné produkci kyseliny mléčné (Skrzydłewska, 2003; McMartin, Ambre, & Tephly, 1980; Keyhani & Keyhani, 1980).

Poškození na základě intoxikace metanolem dochází i v oku (edém optického disku, léze optického nervu, změny zornicového reflexu). Při otravě metanolem reaguje zornice jedinců na světlo velmi pomalu, nebo nereaguje vůbec. Jedinci bez reakce zornice na světlo často trpí úplnou ztrátou zraku. Symptomy značící poškození zraku se objevují mezi 12-48 hodinami od požití metanolu (Lee, Garner, & Terzo, 1994). Působení kyseliny mravenčí neumožňuje buňkám využívat kyslík, čímž ovlivňuje cirkulaci v oblasti terče zrakového nervu, což může progredovat až ke slepotě. Příмым činitelem okulární toxicity je tedy kyselina mravenčí, avšak acidóza může toxicitu zvýšit, tím, že umožní difúzi kyseliny mravenčí do buněk. Zrak se zlepší, je-li acidóza zkorrigována do původního stavu (Martin-Amat, McMartin, Hayreh, & Tephly, 1978). Podrobněji je popsán vliv metanolu na zrak v kapitole 2.9.2.

2.3 Metabolizace etanolu (C_2H_5OH)

Metabolizace metanolu vykazuje nápadné podobnosti s metabolizací etanolu (viz obrázek 1). Etanol je majoritně metabolizován v játrech, dále v ledvinách, svazech, plicích, střevech a určité množství i v mozku. Metabolických drah je několik, avšak jejich podrobnější deskripci se zabírat nebudeme. Závažným důsledkem užívání etanolu je tvorba volných radikálů a oxidační stres, které jsou záhy popsány (Fritz, Green, Petersen, & Hirschey, 2013). U dlouhodobých uživatelů alkoholu je etanol oxidován pomocí MEOS na acetaldehyd. K této oxidaci je zapotřebí několika enzymů, mezi nejznámější patří cytochrom P450 2E1 (CYP2E1), který je též přítomen při metabolizaci metanolu (Hubáček et al., 2015). V těle se během oxidace pomocí MEOS kumuluje nikotinamid adenin dinukleotid hydrid (NADH). Přebytek NADH a acetátu je výchozím bodem pro syntézu mastných kyselin, které vedou k steatóze jater (nahromadění tukových buněk v játrech (Hurley & Edenberg, 2012)).

Etanol má vyšší afinitu k ADH než metanol, který je v minimálním množství součástí alkoholických nápojů. U nerizikových uživatelů alkoholu dochází tedy k přednostní metabolizaci etanolu, avšak u dlouhodobých uživatelů alkoholu dochází k endogenní formaci metanolu v hypofýze. Laboratorní měření prokazují u rizikových uživatelů alkoholu

následný pokles hladiny metanolu a exponenciální nárůst množství kyseliny mravenčí v krvi. Kumulace kyseliny mravenčí může mít vliv na inhibici mitochondriálních funkcí a může dojít ke zvýšené produkci volných radikálů v hipokampálních pyramidových neuronech (Kapur, Vandenbroucke, Adamchik, Lehotay, & Carlen, 2007).

2.4 Tvorba volných radikálů, oxidační stres a jeho vliv na lidský organismus

V předchozím textu jsme zmínili pojmy oxidační stres či volné radikály. Dané pojmy zde jen stručně vysvětlíme a poukážeme na jejich vliv na lidský organismus a psychiku. Volný radikál je částice, která je schopná existence per se, a vždy obsahuje alespoň jeden nespárovaný elektron, který má potřebu se dále párovat. Metabolická acidóza ústí k tvorbě mnoha volných radikálů, příkladem může být tvorba superoxidového anionu a hydroxyly. Nejprve je destabilizována molekula odtrhnutím elektronu z molekuly, který je přeměněn na volný radikál. Výsledkem může být zničení celé buňky. Tento efekt může mít vliv například na změnu struktury lipidů, které se uchyť v cévách, či způsobí změny v DNA. (Lobo, Patil, Phatak, & Chandra, 2010).

Oxidační stres se objevuje, pokud je přítomno příliš mnoho volných radikálů a dochází-li k poškození buňky na základě nedostatečné antioxidační obrany. Krátkodobý oxidační stres nastane například při infekci, traumatu, hypertoxii či v přítomnosti toxinů při nadměrném cvičení. Během těchto zranění se produkují enzymy generující radikály, aktivace fagocytů vede k uvolnění volných molekul železa a dochází k porušení transportu elektronů u oxidační fosforylace, která vede k přebytku reaktivních forem kyslíku (RFK; (McCord J. M., 2000)). RFK jsou nejvíce reagujícími chemickými molekulami, které působí zejména na fosfolipidy, nukleové kyseliny, karbohydráty a proteiny. Aminokyseliny přítomné v proteinech jsou náchylné k účinkům volných radikálů a mohou se oxidací modifikovat na peroxid. Změny primární struktury proteinů vedou též k alteraci sekundární a terciální struktury, což vyústí v denaturaci, agregaci nebo k fragmentaci proteinové molekuly. Závažnost změny struktury proteinu souvisí s koncentrací volných radikálů (Davies, 1987).

Oxidační stres je dáván do souvislosti s mnoha chorobami jako je onkologické onemocnění, diabetes mellitus, neurodegenerativní poruchy (Parkinsonova nemoc, Alzheimerova nemoc) či makulární degenerace. Je též součástí procesu stárnutí. Některé studie uvádějí zánětlivá onemocnění (artritida či akutní respirační onemocnění u dospělých),

ischemická onemocnění a neurologická onemocnění (svalová dystrofie). Výjimkou nejsou ani alkoholově či kouřením podmíněné choroby (Stefanis, Burke, & Greene, 1997; Lobo, Patil, Phatak, & Chandra, 2010).

2.5 Klinická symptomatika otravy metanolem

V závislosti na množství etanolu požitého spolu s metanolem se konkrétní symptomy mohou projevit v období mezi 40 minutami až 72 hodinami, s průměrem kolem 24 hodin (Rietjens, de Lange, & Meulenbelt, 2014). Prvotní symptomy mohou být protrahovány z důvodu odlišné doby oxidace metanolu na kyselinu mravenčí. Pokud současně s metanolem zkonzumujete i etanol je doba latence prodloužena. Bohužel detekce otravy metanolem může být zprvopočátku složitá z důvodu obdobné symptomatiky jako u stavů klasické opilosti.

Počáteční stádia bývají mírná a přechodná, vyskytuje se mírná euforie, zmatenost a porucha koordinace pohybů. Po několika hodinách se objevuje zvracení, průjem, bolesti hlavy, Kussmaulova acidotická respirace (zvýšená ventilace vznikající při metabolické acidóze), bolesti krku, zad a břicha či křeče. Fyzicky si můžeme povšimnout cyanózy (modré zbarvení kůže objevující se při nižším výskytu kyslíku v krvi) a rubeózy (zčervenání v důsledku rozšíření cév). Zároveň se může objevit amblyopie (tupozrakost), která v rychlém sledu vede k amauróze (slepota). K poškození zrakového nervu dochází pravděpodobně kvůli narušení transportu mitochondriálních elektronů. Poruchy zraku jsou u většiny pacientů reversibilní. V pozdních stádiích otravy dojde k metabolické acidóze, histotoxické hypoxii a k poruchám krevního oběhu. Mohou následovat záchvaty, jedinec upadne do kómatu a následuje klinická smrt (Jacobsen & McMartin, 1986). Nejčastějším důvodem úmrtí je selhání respiračního systému. Smrtelná dávka metanolu není vzhledem k odlišnosti člověka a podmínek přesně určena. Bennett, Cary, Mitchell, & Cooper (1953) uvádí, že pro někoho může být fatálních 15 ml 40% metanolu, pro jiného 500 ml, minimální dávka by měla překročit 1 g na 1 kg váhy člověka bez současného užití etanolu. Jammalamadaka & Raissi (2010) zmiňují, že letální dávkou je 1-2 ml/kg váhy, avšak trvalou slepotu a smrt může zajistit i množství 0,1 ml/kg váhy člověka. Z čehož plyne vyšší riziko otravy metanolem lidí s nižší váhou (ženy, děti).

2.5.1 Mírná otrava metanolem

Metanol způsobuje euforii. Při mírné intoxikaci, kterou můžeme sledovat již po 30 minutách od konzumace metanolu, jsou typické bolesti hlavy, závratě, poruchy paměti,

hyperémie optického disku a zpomalená zornicová reakce na světlo. Výjimkou není ani pocíťovaná ospalost až útlum. Následuje doba latence, která u každého variuje mezi 8–30 hodinami (Barceloux, Bond, Krenzelok, Cooper, & Vale, 2002).

2.5.2 Středně těžká otrava metanolem

U středně závažné otravy si pacienti ztěžují též na bolesti hlavy, závratě či letargii, které mohou být doprovázeny zmateností. Pacienti, u kterých se objevila porucha zraku popisují následující, mnohdy poněkud bizarní projevy: mlhavé vidění, záři, tancující body, sněhovou vánici, záblesky, spatření větru atp. Objevují se menší skotomy a charakteristická je též hyperémie optického disku a retiny. Dochází k poklesu pH v krvi, acidóza je měřitelná již v době latence, avšak symptomy se objevují později. Může se projevit i abdominální bolest, s následnou nevolností, zvracením a průjmem (Barceloux, Bond, Krenzelok, Cooper, & Vale, 2002).

2.5.3 Těžká otrava metanolem

Důsledkem edému mozku se objevují konvulze, poruchy vědomí včetně finálního kómatu. Můžeme pozorovat parkinsonský extrapyramidový syndrom (porucha extrapyramidového systému se projevuje poruchami volných pohybů, což zahrnuje iniciaci pohybů, naučené motorické dovednosti, spontaneitu, plynulost či svalový tonus), který se projevuje rigiditou, bradykynézi, mírným třesem, letargií a poruchami mimiky. Tyto projevy jsou asociovány s nekrózou putamen a subkortikální bílou hmotou. Vzácnějšími komplikacemi jsou kognitivní deficit, transversální myelitida a pseudobulbární syndrom (poškození jader hlavových nervů projevující se dávivým reflexem, emoční labilitou, poruchami stoje a chůze, poruchami polykání či motorickou poruchou řeči). Edém peripapilární vrstvy nervových vláken a edém optického disku se vyvíjí pomaleji než hyperémie optického disku. Může dojít k degeneraci zrakového nervu vedoucí až ke slepotě. U většiny pacientů se zrakové funkce obnoví, avšak u 25-33 % pacientů se mohou projevit trvalé následky. Často jsou popisovány snížené pupilární reakce na světlo, optická atrofie, periferní zúžení zrakového pole, centrální skotom, ztráta barevné percepce, slepota. U těžké otravy se dále prohlubuje acidóza. Velmi vzácná je přítomnost myoglobinurie (přítomnost myoglobinu v moči), která může způsobit renální dysfunkci. Abdominální bolest se v této fázi přetvoří do akutní pankreatitidy, pro kterou je charakteristické zvýšení sérum amylázy (Barceloux, Bond, Krenzelok, Cooper, & Vale, 2002).

2.6 Terapie

Při zjištění otravy metanolem je potřeba podat jedinci kvalitní alkohol nad 40 %, pro dospělé přibližně 150-200 ml, pro dítě cca 1,5 ml 40% destilátu. Dále zavolat rychlou záchrannou službu. Je-li otrava závažnější povahy, měl by být jedinec podroben lékařské péči, pokud jde o otravu s možnými fatálními důsledky, je potřeba jedince hospitalizovat na jednotce intenzivní péče. Čas mezi požitím metanolu a diagnózou je z léčebného pohledu krucální (Toxikologické Informační Středisko, 08. 02. 2015).

Primární terapie sestává z podpůrné léčby (podávána intravenózně, korekce elektrolytů a acidémie), dále z podání antidot (protilátka neutralizující toxické účinky) a hemodialýzy. Při intoxikaci se může podat etanol, který blokuje produkci mravenčanu, a funguje jako substrát ADH, anebo fomepizol, který ADH inhibuje. Fomepizol je dnes uváděn jako prvotní antidotum při otravě metanolem (Rietjens, de Lange, & Meulenbelt, 2014). Podobně jako etanol je podáván v prvotních fázích otravy. Zakharov et al. (2015) poukazuje na podobnou klinickou efektivitu fomepizolu i etanolu, tedy by nemělo docházet k opomíjení etanolu při léčbě otravy metanolem. Zejména je-li rozpočet na léčbu omezen. Dojde-li již k metabolizaci metanolu, či jde-li o těžkou otravu, volí se kromě antidot i hemodialýza, která si klade za cíl odstranit metanol a jeho toxické metabolity z krve, dále zkorigovat metabolickou acidózu a srovnat elektrolytickou dysbalanci. Pro léčbu hemodialýzou musí být iniciační hladina metanolu v plasmě vyšší než 500 mg/l. Hemodialýza s sebou však nese riziko krvácení, vzduchové embolie, trombózy, hypovolémie a infekce. Další metodou léčby může být podání kyseliny folinové.

2.6.1 Diagnóza

K diagnostice otravy metanolem je potřeba důkladné biochemické analýzy. V praxi se osvědčilo stanovení hodnoty aniontové mezery (výsledná hodnota je rozdílem koncentrace aniontů chloridu a hydrogenuhličitanu od kationtů sodíku a draslíku; neměla by přesáhnout hodnotu 20 mEq/l) a osmotické mezery (výsledná hodnota je rozdílem měřené osmolality a počítané; při zvýšené hodnotě osmotické mezery, je podezření na přítomnost exogenní osmoticky aktivní látky; hodnota normy < 10mmol/kg), metabolické acidózy (pH), přítomnosti metanolu v krvi či moči, hladiny kyseliny mravenčí a arteriálních krevních plynů. Mezi další vyšetření můžeme řadit jaterní testy a stanovení hladiny enzymu amyláza. Aniontové a osmotické mezery, včetně jejich korelace jsou důležitým indikátorem, který může pomoci rozlišit jednotlivá stadia otravy metanolem. S každým miligramem metanolu na decilitr krve se zvýší hladina osmotické mezery o 0,34 mOsm/kg H₂O. Avšak hodnota

osmolality se zvýší i s konzumací jiných osmoticky aktivních alkoholů, jako je etanol, etylenglykol a isopropanol. Během metabolizace metanolu na kyselinu mravenčí se hodnota osmotické mezery sníží, naopak hodnota aniontové mezery se zvýší (Glaser, 1996). Hodnota metabolické acidózy musí klesnout pod 7,3 a hodnota hydrogenuhličitanu musí být pod 20 mEq/l. Tato hodnota by se měla zjišťovat nejlépe po 12 hodinách od požití. Je však možné hodnotu naměřit i po 24-48 hodinách (Barceloux, Bond, Krenzelok, Cooper, & Vale, 2002).

2.6.2 Léčba

Farmakologická léčba: Fomepizol a etanol

Fomepizol či 4-methylpyrazol oproti etanolu vykazuje vyšší potenciál inhibovat ADH a trvání jeho účinku je delší. Měla by se podávat jedna dávka intravenózně každých 12 hodin. Koncentrace fomepizolu v krvi není třeba kontrolovat. Po 48 hodinách by mělo dojít k navýšení množství podané látky, která je následně hemodialýzou odstraněna. Na rozdíl od etanolu nevykazuje vedlejší efekty, jako je útlum CNS, hypoglykémie či stavy opilosti. Toxikologické Informační Středisko (08. 02. 2015) uvádí, že fomepizol je zvolen, je-li množství metanolu v krvi 500-1000 mg/l nebo kyseliny mravenčí 400 mg/l. Dále klesne-li pH pod 7,0. Jako první volba je aplikován u pacientů, u kterých se již objevují poruchy vědomí, nebo užívali-li v poslední době látky s tlumivým efektem, jako jsou antidepresiva, sedativa, opioidy, ad. Podobně se podává fomepizol prvotně dětem a těhotným ženám, dále pacientům s jaterním onemocněním. Fomepizol se vysadí, sníží-li se hladina metanolu při acidóze pod 300 mg/l a bez acidózy na 150 mg/l a níže. Etanol je antidotum, které má desetkrát vyšší afinitu k ADH než metanol, efektivně blokuje přeměnu metanolu na formaldehyd, je-li jeho koncentrace v krvi vyšší než 22 mmol/l. Tím, že je snížena produkce kyseliny mravenčí, je šance na acidózu zredukována (Jacobsen, Jansen, Wiik-Larsen, Bredesen, & Halvorsen, 1982). Léčba Fomepizolem oproti etanolu je poněkud nákladnější, avšak je lépe kontrolovatelná. Po podání etanolu je třeba pacienta monitorovat, včetně sledování hladiny etanolu v krvi (1-2‰). Nežádoucím efektem by mohly být respirační potíže a útlum CNS, u dětí hrozí možnost hypoglykémie (Toxikologické informační středisko, 08. 02. 2015).

Etanol podáváme perorálně, intravenózně (i.v.) či nasogastrickou sondou, primárně však i.v., jelikož požitím není možné dosáhnout stabilní hodnoty v krvi. Pro podání etanolu se odborníci orientují podle koncentrace metanolu či kyseliny mravenčí v krvi (200 mg/l a vyšší). Mají-li před sebou pacienta, u něhož je podezření, že požil metanol před delší

dobou, nebo je v jednom z pozdních stádií, je doporučeno TIS (2015) následovat spíše klinické příznaky, anamnézu a biochemické změny. U dětí a abstinujících se doporučuje podat spodní hranice množství etanolu, naopak u chronických uživatelů alkoholu je potřeba dávku zvýšit o 50-100 %. Léčba končí v moment, kdy je hladina metanolu pod 50 mg/l.

Hemodialýza:

Hemodialýza je využívána zcela běžně ke korekci acidózy. Filtruje toxické metabolity, metanol i mravenčan. Je vhodnější volbou než peritoneální dialýza. Využívá se zejména u těžších otrav, avšak může být doplňkovou metodou při podávání antidot, které způsobí pomalejší metabolizaci metanolu. Tudíž primárním příznakem pro volbu hemodialýzy nemusí být metabolická acidóza, ani další z těžších symptomů (TIS, 2015). Podmínky pro indikaci jsou signifikantní acidóza (nižší než 7,3), zrakové obtíže, postupné zhoršování životních funkcí navzdory již zahájené terapii a selhání ledvin. Také je-li hladina metanolu více než 500 mg/l, nebo kyseliny mravenčí nad 200 mg/l. Hemodialýza se ukončuje, je-li acidóza normalizována, koncentrace metanolu v séru 250 mg/l a méně, ke korekci zraku nemusí vždy dojít, tudíž neslouží jako indikátor k ukončení tohoto druhu terapie (Barceloux, Bond, Krenzelok, Cooper, & Vale, 2002).

Podpůrná léčba: Kyselina folinová

Známa též pod pojmy leukovorin nebo 5-formyl tetrahydrofolát, je redukována forma kyseliny listové. Tato forma terapie je spíše podpůrná a zahrnuje korekci acidózy. Slouží též jako prevence formování toxických metabolitů metanolu, dále zvyšuje eliminaci kyseliny mravenčí pomocí hemodialýzy. Podává se primárně intravenózně každé 4 hodiny maximálně 50 mg (Barceloux, Bond, Krenzelok, Cooper, & Vale, 2002).

2.6.3 Zamyšlení se nad rehabilitační léčbou

Nebyl prokázán žádný evidence-based rehabilitační postup jak v kauzální, tak ani na symptomatické úrovni. Výzkumy zaměřené na konkrétní rehabilitační techniky u otrav metanolem (neurokognitivní trénink, práce s emocemi, neinvazivní stimulace mozku atp.) nebyly provedeny. Uvedené informace týkající se patofyziologického procesu otravy metanolem umožňují pouze hypotetizovat o pozitivním vlivu na symptomatické úrovni. Mozek člověka je schopen v průběhu života neustále měnit svou strukturu (jev je označován jako neuroplasticita mozku). Dlouhodobá potenciace (LTP, z angl. long-term potentiation) je jedním z fyziologických mechanismů spadající pod neuroplasticitu a je hojně studován v souvislosti s učením a pamětí. Bohužel možné zlepšení procesu učení a paměti není plně

známo. U jedinců postižených otravou metanolem, kteří mají vykazatelné potíže s pamětí by bylo možné využít látek podporující LTP (například nimodipin či nifedipin). Taktéž můžeme těmto jedincům nabídnout možnost neurokognitivního tréninku mozku (většinou v podobě počítačových her), který však nemá podložený vědecký důkaz o zlepšení kognitivních funkcí (Constandi, 2016).

Několik longitudinálních MRI studií vypožorovalo zvýšenou hustotu šedé hmoty mozkové (v oblasti okcipitotemporální kůry) u jedinců, jež započali vykonávat sportovní aktivity. Intraparietální sulcus a okolní oblasti integrují percepční a motorické informace, v této oblasti byl zaznamenán nárůst bílé hmoty mozkové (Driemeyer, Boyke, Gaser, Büchel, & May, 2008; Scholz, Klein, Behrens, & Johansen-Berg, 2009).

Studie na hlodavcích poukazují na možnost reorganizace motorické kůry při elektrické stimulaci. Vědci nyní zkoumají účinnost neinvazivních technik stimulujících mozek, jako je například transkraniální magnetická stimulace (TMS) nebo transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (transcranial direct-current stimulation; tDCS). TMS i tDCS byly primárně aplikovány u zdravé populace či u pacientů s cévní mozkovou příhodou, u nichž došlo ke zlepšení kognitivních funkcí (Sela & Lavidor, 2015). Neinvazivní techniky stimulující mozek byly zkoumány v souvislosti s vlivem na paměť (epizodickou, sémantickou, pracovní), jazyk, schopnost inhibice či například pozornost. Byl prokázán pozitivní vliv na paměť pouze u starších jedinců, kteří uvedli více let vzdělání. Bez ohledu na věk a vzdělání došlo u zdravých jedinců pouze ke zpřesnění pojmenování, jiný vliv na jazykové schopnosti zaznamenán nebyl. Došlo ke zvýšení schopnosti inhibice a ke snížení reakčního času v porovnání s kontrolní skupinou. U pozornosti nebyl pozorován žádný efekt neinvazivních stimulačních technik (Berryhill & Jones, 2012; Sandrini et al, 2014; Meinzer et al., 2014; Kim, Han, Ahn, Kim, & Kim, 2012; Learmonth, Thut, Benwell, & Harvey, 2015).

Jiné studie porovnávající participanty s a bez neurologického onemocnění předpokládají, že zlepšení může být mediováno (alespoň částečně) pomocí mozkově derivovaného neurotrofického faktoru (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), což je protein podporující růst a diferenciaci nových neuronů a synapsí. V mozku je aktivní zejména v hipokampu, mozkové kůře, nucleus accumbens a nucleus basalis. Taktéž bylo prokázáno, že BDNF pomáhá obnovovat neurony poškozené v oblasti striata (Autry & Monteggia, 2012; Teixeira, Barbosa, Diniz, & Kummer, 2010). Pilotní studie na pacientech

s Parkinsonovou nemocí našla souvislost séra BDNF s kognitivními funkcemi. Avšak je potřeba iniciovat další výzkumy zjišťující souvislosti BDNF a komplexní neuropsychologickou baterií (Khalil, Alomari, Khabour, Al-Hieshan, & Bajwa, 2017).

Avšak jak jsme již zmiňovali, není dosud jediný doložený výzkum zabývající se rehabilitací mozku po otravě metanolem. Zmíněný výčet technik je pouhý návrh možností, které by mohly být brány v potaz, účinek je ale nejasný. U jedinců s pozitivní depresivní či úzkostnou symptomatikou je vhodné využít možnost psychoterapie.

2.9 Predilekční nervové struktury pro otravu metanolem

Metabolity metanolu závažně poškozuji některé nervové struktury. V následujících podkapitolách se budeme věnovat zejména bazálním gangliím (BG), optickému nervu a mozečku. BG i mozeček jsou propojeny složitými okruhy a jsou asociovány s kognitivními či motorickými funkcemi, které mohou být kumulací metabolitů metanolu poškozeny.

2.9.1 Bazální ganglia

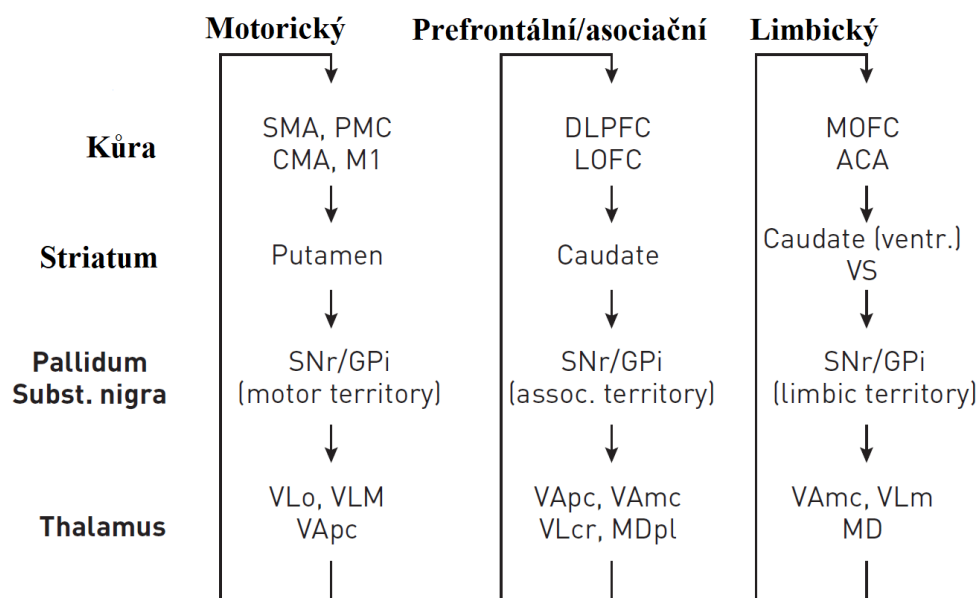
Mezi základní části BG řadíme *globus pallidus*, *striatum*, *substantia nigra* a *subtalamické jádro* (Packard & Knowlton, 2002). Globus pallidus dále dělíme na externí segment (GPe), interní segment (GPi) a ventrální pallidum, které je propojeno s ventrálním striatem. Ventrální striatum je jednou ze součástí striata a členíme ho na *nucleus accumbens* a *olfaktorický hrbolek*. Dorsální striatum se skládá z *putamen* a *nucleus caudatus*. Substantia nigra má známé tři subdivize: pars compacta, pars reticulata a pars lateralis (Soghomonian, 2016).

BG jsou součástí ganglia-thalamokortikálních okruhů, které pracují paralelně a nelineárně, avšak tyto okruhy jsou v posledních desetiletích zevrubným zdrojem zkoumání. V 90. letech jich bylo popsáno 5, avšak s plynutím času byly identifikovány další funkčně odlišné subdivize (Alexander & Crutcher, 1990; Steiner & Tseng, 2017). Byly navrženy tři nadřazené skupiny okruhů, a to senzomotorické okruhy, skupina asociačních okruhů a skupina limbických, emočních a motivačních okruhů (Humphries & Prescott, 2010; Parent & Hazrati, 1995). Nutno podotknout, že nadále probíhá zkoumání tohoto tématu. Okruhy nejsou rozhodně ustáleny a ty, o kterých víme, jsou podloženy zejména výzkumy na hlodavcích a primátech, na lidech jen vzácně (Barnes et al., 2010). Modifikovaný Alexandrův model je postaven na premise, že funkčně související korové oblasti jsou propojeny s odpovídající oblastí striata. Například dorsolaterální prefrontální kůra a zadní

parietální kůra, které jsou silně propojeny, zasílají projekce do prostorově překrývajících se oblastí uvnitř striata (Parent & Hazrati, 1995). Tyto okruhy můžeme vidět na obrázku č. 6.

Hlavní motorické okruhy jsou vedeny mezi putamen a primární motorickou kůrou, putamen je tedy hlavní motorickou strukturou striata (Devinsky, Morrell, & Vogt, 1995; Koski & Paus, 2000). K aktivaci dochází též mezi zadní parietální kůrou, levou stranou putamen a pravou částí nucleus caudatus. V zadní parietální kůře se nachází asociační kůra, která se podílí na integraci senzorické a motorické aktivity. Rostrální putamen a caudatus jsou tedy považovány za asociační části striata (Parent & Hazrati, 1995). Předpokládá se tedy, že putamen je zahrnut nejen do motorických funkcí, ale též hraje roli u vyšších kognitivních funkcí (Postuma & Dagher, 2006).

S putamen a nucleus caudatus je též silně propojena insulární část, které se kromě motorických funkcí účastní na prostorové kognici, paměti, exekutivních funkcích, jazyku a kontrole emocí (Schmahmann J. D., 2000). Dalším propojením jsou thalamická jádra se striatem. Tato část thalamických jader se podílí na kontrole volných pohybů (Parent, 1995). Dorsomediální část thalamu je dále v okruhu s prefrontální kůrou, a právě s nucleus caudatus (McFarland & Haber, 2002), pravděpodobně modulují kognitivní funkce. Dále například zahrnují emocionální odezvu, odezvu na bolest, paměť a také dochází k regulaci ostražitosti (Carpenter, 1983).



Obr. č. 6. Hlavní okruhy BG. Zkratky: ACA – přední cingulátová oblast, CMA – cingulátová motorická oblast, DLPFC – dorsolaterální prefrontální kůra, LOFC – laterální

orbitofrontální kůra, M1 – primární motorická kůra, MD – mediodorsální jádro thalamu, MDpl – MD pars lateralis, MOFC – mediální orbitofrontální kůra, PMC – premotorická kůra, SMA – suplementární motorická korová oblast, VApc – ventrální přední jádro thalamu, pars parvocellularis, VAmc – ventrální přední jádro thalamu, pars magnocellularis, VLM – ventrolaterální jádro thalamu, pars medialis, VLo – ventrolaterální jádro thalamu, pars oralis, VLcr – ventrolaterální jádro thalamu, pars caudalis rostrální část (převzato z Wichmann & DeLong, 2015).

Bazální ganglia a kognitivní funkce

Propojení mezi nucleus caudatus, prefrontální kůrou a jinými částmi asociační kůry je klíčovým prvkem ganglio-thalamokortikálních okruhů, které regulují kognitivní chování (Alexander & Crutcher, 1990). Koneckonců neurodegenerativní onemocnění, u kterých je vykazatelné poškození v nucleus caudatus a asociačních oblastech bazálních ganglií, vedou ke kognitivním deficitům.

Dorsolaterální a mediální prefrontální kůra je aktivní během úkolů, při kterých se vyžaduje sekvenční plánování a učení se nové pohybové sekvenci. Dochází k aktivaci slovní pracovní paměti (úkoly, jež zahrnují generování slov). Brodmannova oblast 46 (střední frontální gyrus), která je s výše zmíněnou oblastí úzce propojena, je aktivní při úkolech zahrnující prostorovou pracovní paměť, při složitějších úkolech zahrnující plánování, při go/no go úkolech, při úkolech využívajících verbální pracovní paměť. Dále taktéž zodpovídá za monitorování složitějších pohybových sekvencí, které zahrnují pohyby rukou nebo prstů (Jueptner, Stephan, Frith, Brooks, Frackowiak, & Passingham, 1997). Tyto oblasti byly zkoumány v souvislosti s pozorností zejména u pacientů s Parkinsonovou nemocí. Daní jedinci nebyli schopni vykonávat dva úkony simultánně a taktéž nebyli schopni sebezpozorování (Brown & Marsden, 1990). Dále mají problém se zjevným i skrytým mechanismem pozornosti, který souvisí s primingem, taktéž s přesouváním mentálních setů (tzv. set-shifting). Taylor, Saint-Cyr, & Lang (1986) se domnívají, že deficit v kontrolování pozornosti je zapříčiněn dvěma narušenými okruhy (thalamo-kortikální okruh a okruhu thalamických jader s pallidonigrálními projekcemi). Vědci v posledních letech zjišťovali roli nucleus caudatus při jazykových úkolech, jako je čtení, pojmenovávání, úkoly zaměřené na rekognici, kategorizace a lexikální rozhodování (Abdullaev, Bechtereva, & Melnichuk, 1998; Ford et al., 2013).

Bazální ganglia a intoxikace metanolem

Jak již bylo zmíněno po intoxikaci metanolem dochází k poškození tkáně mozku, konkrétně k bilaterální hemorhagické či nehemorhagické nekróze putamen, případně globus pallidus (Vaněčková et al., 2014). Tento nález není specifický pouze u intoxikace metylalkoholem, ale je typický pro Wilsonovu chorobu či Leighův syndrom, který se však vyskytuje zejména u dětí. Dále se může vyskytovat u otrav oxidem uhelnatým, kyanidem či etylenglykolem (Sharma, Eesa, & Scott, 2009). K nekróze putamen a hemorhagii dochází pravděpodobně následkem působení toxických metabolitů metanolu a díky metabolické acidóze. V některých případech dochází k cerebrální a intraventrikulární hemorhagii, cerebelární nekróze, difúznímu cerebrálnímu edému či bilaterální nekróze v subkortikální části bílé hmoty. Dále se mohou vyskytovat léze v oblasti mozkového kmene, nucleus caudatus či v mozečku (Blanco, Casado, Vázquez, & Pumar, 2006; Rulíšek et al., 2017).

2.9.2 Optický nerv a účinky metabolitů metanolu

Světelné paprsky musí prvně dosáhnout retinálních buněk v oku, které zahájí sérii chemických reakcí a přemění informaci na elektrický potenciál, který je čitelný pro optický nerv. Tento nerv vede z přední části lebky do lebeční dutiny, kde se oba optické nervy kříží v tzv. optickém chiasmu. Křížení je však jen částečné, pouze nervy z nazální části retiny se skutečně kříží tak, že veškeré informace z jednoho vizuálního pole přejdou na opačnou stranu mozku. Vizuální informace jsou parciálně zpracovány v laterálním genikulárním těle thalamu předtím, než dosáhnou zrakové kůry v okcipitálním laloku (Vilensky, Robertson, & Suárez-Quian, 2015).

Na základě působení kyseliny mravenčí dochází k inhibici aktivity cytochrom c oxidázy, což způsobuje hypoxii buněk. Mimo jiné náchylné k histotoxické hypoxii jsou i retinální gangliové buňky, které spoluvytváří optický nerv. Následkem je akutní pseudopapilitida, jejíž vznik zapříčiňuje edém optického disku a peripapilární retinálnímu edém a která odezní po ústupu edému. Změny vyplývající z působení toxických metabolitů metanolu (demyelinizace optického nervu, axonální degenerace, retrogradní smrt retinálních gangliových buněk) přetrvávají dlouhodobě u 10-30 % případů (Zakharov S. et al., 2015).

Konkrétní symptomy jsou již zmíněny v kapitole 2.5 Klinická symptomatika intoxikace metanolem. Nutno podotknout, že zmíněné vizuální symptomy pomáhají určit diagnózu, tudíž i dříve zahájit adekvátní terapii.

2.9.3 Mozeček a působení metanolu

Základní rolí mozečku dle dosavadních výzkumů je koordinace pohybů. Rolando (1809) demonstroval poruchy postoje a volných pohybů, dále můžeme zmínit např. i motorickou součást řeči. Nemotorické funkce jsou v zájmu odborné veřejnosti poměrně krátkou dobu (cca od 80. let 20. století). Zejména můžeme zmínit autonomické funkce, jako kontrola krevního tlaku, cyklu spánku a bdění, či průměru zornice. Mozečkové abnormality byly nalezeny například i u autismu, schizofrenie či u poruch pozornosti (Bauman & Kemper, 1985; Berquin et al., 1998). Známé je i poškození kognice. Schmahmann a Sherman (1997) popsali cerebelární kognitivně afektivní syndrom, který je charakteristický poškozením exekutivních funkcí (plánování, set-shifting, verbální fluence, abstraktní usuzování, pracovní paměť a prostorové kognitivní funkce).

Mozeček je primárně členěn na tři části: Střední zóna (vermis a nucleus fastigii) regulující vestibulární funkce, postoj, lokomoci a ekvilibrium těla, somatotopická lokalizace hlavy, krku a očí, dále i dolních a horních končetin, intermediální zóna (paravermální kůra a nucleus interpositus) regulující prostorovou organizaci a zkušeností získané pohyby. Léze v této oblasti způsobí motorické deficity jako jsou tremor, ataxie či nestabilita postoje. Poslední částí je laterální zóna (hemisferální kůra a nucleus dentatus). Funkčně souvisí s plánováním, iniciací a kontrolou volných pohybů. Studie poukazují na propojení této části s dalšími asociačními oblastmi mozku (Schmahmann & Pandya, 2010; Leiner, Leiner, & Dow, 1986; Dow, 1974).

Poměrně dlouho (konec 19. stol.) je popsáno propojení mozečku s míchou, vestibulárním systémem, mozkovým kmenem a cerebrální kůrou. Konkrétními příklady může být propojení kaudální části Varolova mostu s přední částí mozečku, rostrální část Varolova mostu je propojena naopak se zadní částí (Bechterew, 1888). Novější studie poukazují na okruh mezi cerebellem a limbickými strukturami (hipokampus, septum a amygdala; (Schmahmann & Pandya, 2010)). Doplnkový optický systém (AOS, Accessory optic systems; (Simpson, Leonard, & Soodak, 1988)) je propojen s vestibulárními jádry a ty dále s mozečkem. Pro náš předmět zájmu je důležitý cerebrocerebelární okruh. Motorické i nemotorické oblasti subtalamického jádra vedou přes Varolův most k cerebelární kůře, hluboká cereberální jádra dále vedou přes talamus k sensorimotorickým a asociačním oblastem putamenu a nucleus caudatus. Klinicky se projevuje poškození v tomto okruhu například dystonií (mimovolní stahování svalů; (Hoshi, Tremblay, Féger, Carras, & Strick, 2005; Batla, Sánchez, & Erro, 2015)).

V souvislosti s požitím metanolu dochází u některých případů právě k poškození mozečku, dochází k degeneraci buněčných vrstev a reaktivní glióze (Karayel et al., 2010). Mezi další poškození patří například infarkt pravé strany cerebella (Gupta, Sonambekar, Daksh, & Tomar, 2013), či poškození nucleus dentatus (Vaněčková et al., 2015).

3. Specifické kognitivní a motorické funkce

Jelikož se zabýváme dlouhodobým vlivem otravy metanolem na kognitivní funkce, chtěli bychom tuto kapitolu věnovat pouze vybraným kognitivním a motorickým funkcím. Ve druhé kapitole jsme popsali podrobně patofyziologii účinku metanolu, včetně působení metabolitů metanolu na mozek. K vymezení možného poškození kognitivních a motorických funkcí přispělo využívání vyspělých zobrazovacích technologií mozku, primárně magnetické rezonance (MRI), která poukázala na postižení bazálních ganglií, či mozečku (Vaněčková et al., 2015; Jain, Himanshu, Verma, & Parihar, 2013). Vzhledem k tomu, že vliv metanolu na kognitivní funkce u lidí byl studován zatím pouze týmem Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, selekce specifických kognitivních funkcí vychází z jejich článků (Bezdíček et al., 2014; Bezdíček et al., 2017). Ač je poškození mozku zmapováno a kognitivní deficit z toho vyplývající popsán, deskripce dlouhodobého progresu kognitivního deficitu stále chybí.

3.1 Vybrané kognitivní funkce

Měřené kognitivní funkce pro otravu metanolem uvádíme pro přehlednost do tabulky 1. V následujících dvou kapitolách je pro nás stěžejní nastínit strukturu a charakter kognitivních funkcí ve vztahu k deficitu vznikajícímu u otrav metanolem.

Tabulka 1 Přehled kognitivních funkcí u otravy metanolem

Kognitivní funkce	Proces	Použitý test
Exekutivní funkce	Konceptualizace	Podobnosti (WAIS-III, FAB)
	Iniciace	COWAT
	Inhibice (behaviorální kontrola)	Stroopova zkouška
	Set shifting (změna nastavení)	Test cesty
	Pracovní paměť (sluchová)	Opakování čísel
Paměť a učení	Vštípení	RAVLT (list A, B, oddálené vybavení, rekognice, rekognice)
	Uložení	
	Vybavení	

	Rekognice	s nuceným výběrem), COWAT
Pozornost	Zaměřená sluchová a zraková	Stroopova zkouška, Opakování čísel

Poznámka: Tabulka 1 poukazuje na vybrané kognitivní funkce a specifické procesy, jež byly měřeny neuropsychologickou baterií pro osoby otrávené metanolem. Ke každému procesu je poté přiřazen námi zvolený test, který danou funkci definuje.

3.1.1 Exekutivní funkce

Exekutivní funkce jsou vyšší kognitivní procesy, mezi které zahrnujeme plánování, selekci a řízení činností, které jsou účelné a adaptivní, zaměřené na cíl a orientované na budoucnost. Koncept EF však není jednotný, někteří autoři uvádí tři hlavní komponenty (Miyake, Friedman, Emerson, Witzki, & Howerter, 2000), jiní 6 faktorů (Testa, Bennett, & Ponsford, 2012). Pracovní paměť je základní složkou EF, je-li deficit v této komponentě, téměř všechny testy zaměřené na exekutivní kontrolu budou ovlivněny. Mezi další vlastnosti EF patří konceptualizace, iniciace aktivity, inhibice prepotentních reakcí, set shifting, temporální sekvence, intra a interpersonální perspektiva (teorie mysli) a schopnost jednat v sociálním světě (Miller & Cummings, 2007; Lezak, Howieson, Bigler, & Tranel, 2012).

Klinické studie a studie využívající zobrazovací metody mozku poukazují na funkční zapojení prefrontální kůry ve vytyčených exekutivních činnostech (Diamond, 2014), avšak každá z nich může mít jiný neuroanatomická korelát. Postulátu o propojení prefrontální kůry s EF pomohla první podrobněji popsána kazuistika Phinease Gage, který měl následkem úrazu poškozenou ventromediální část frontálního laloku (Damasio, 2000). Ač byly frontální laloky donedávna synonymem pro funkční oblast EF, exekutivní deficity se projevovaly i u pacientů s poškozením v jiné oblasti mozku. Z toho důvodu jsou v posledních letech zkoumány EF v souvislosti s konektivitou jednotlivých struktur mozku, zejména pak frontální laloky s BG (kortikostriální okruhy). Poškození exekutivních funkcí tedy souvisí mimojiné i s funkčností těchto okruhů (Dubois et al., 2007; Bissonette & Roesch, 2017).

Při otravě metanolem dochází mimojiné i k nekróze putamen, který je součástí striata. Jak již bylo zmíněno, tak je striatum neuroanatomicky propojeno s frontálním lalokem, a tvoří tak kortikostriální okruhy, nekróza putamen tedy nutně vede i k poškození těchto okruhů, podobně jako u Parkinsonovy nemoci (Pillon, Boller, Levy, & Dubois, 2001). Tudíž předpokládáme v návaznosti na neuroanatomické změny vznik dysexekutivního

syndromu. Mezi neuropsychologické testy, které skýtají přehled o exekutivním deficitu, se řadí například test verbální fluence, Stroopův test či test cesty. Podrobnější přehled testů a procesů k nim vztaženým naleznete v experimentální části diplomové práce (Dubois et al., 2007). Exekutivní dysfunkce se v testech projeví jako slabá schopnost plánování a organizace, snížená schopnost iniciace a inhibice. Dále bude docházet k obtížím s přesunem pozornosti, s generováním a aplikováním příhodných strategií, s korekcí chyb, bude snížena funkce pracovní paměti a bude docházet k perseveracím (Anderson, 2001).

3.1.2 Paměť a učení

Základní definice paměti zahrnuje schopnost vstřípit, uchovat a znovu si vybavit požadovaný údaj. Proces získávání nových informací a významně související s pamětí označujeme jako učení. Neexistuje jednotný koncept paměti a dostupné prameny volí různá kritéria její klasifikace na:

- 1) asociativní či neasociativní paměť,
- 2) deklarativní a nedeklarativní paměť,
- 3) senzorická, krátkodobá či dlouhodobá paměť (Hort & Rusina, 2007),
- 4) paměť dle neuroanatomických korelátů (např. role hipokampů či BG).

V této práci se již budeme zabývat jen specifickými doménami paměti, které souvisí s problematikou otravy metanolu a které byly měřeny neuropsychologickou baterií. Baterie testů byla zaměřena na procesy okamžité, pracovní a deklarativní (explicitní) paměti, jak sémantické, tak i epizodické.

Struktura paměti je poměrně složitá a paměť není primárně vázána k jedné neuroanatomické doméně. Jak jsme již zmínili v přechozí kapitole, bazální ganglia a jejich okruhy hrají kruciální roli u kognitivních funkcí. Paměť je jednou z modalit, která vykazuje při poškození BG deficit. Poškození frontostriálních okruhů je spojeno s nižší aktivací verbální a prostorové pracovní paměti, dále například s rekognicí. V posledních letech se výzkum zabýval i vlivem BG na motorickou inhibici a inhibici paměti, specificky vybavení informace (Guo, Schmitz, Mur, Ferreira, & Anderson, 2018). Jeden z hlavních frontostriálních okruhů propojuje ventrální striatum s limbickým systémem, a to s hipokampem, který souvisí s utvářením epizodické paměti, a s amygdalou, která souvisí s afektivní složkou paměti (McDonald & White, 1993).

Krátkodobá paměť

Před krátkodobou pamětí je informace zaznamenána senzorickou pamětí, která uchová informace získané ze smyslových orgánů po velmi krátkou dobu. Vybrané informace jsou následně přesunuty do krátkodobé paměti, kterou dále dělíme na okamžitou a pracovní. Následně mohou být informace uloženy do dlouhodobé paměti, nebo jsou zapomenuty (Edgin, Pennington, & Mervis, 2010).

Neuropsychologické testy nejčastěji měří auditivní složku krátkodobé paměti nebo neverbální prostorovou složku pracovní paměti. Lezak et al. (2012) doporučuje při vyšetření paměti využít jak testy na verbální, tak i neverbální složku paměti, a to z důvodu rozdílného zapojení hemisfér. Zobrazovací metody dokazují zapojení temporálního i frontálního gyru při měření sluchové složky krátkodobé paměti, je-li využita i pracovní paměť, dochází k aktivaci bazálních ganglií a cerebella (Zhang et al., 2003). Tato složka je měřena nejčastěji okamžitým opakováním určité sekvence slov či čísel. Narušena bývá při krátké interferenci jiným sluchovým podnětovým materiálem například u pacientů s Parkinsonovou nemocí. U jedinců s poškozeným zapojením frontostriálních okruhů dochází i ke změnám v pracovní paměti, a to v její exekutivní modalitě (centrální exekutiva a epizodický nárazník), a zrakově-prostorovém náčrtníku (McNab & Klingberg, 2008). Frontostriální okruhy souvisí i s absencí vhodných strategií (Schmiedt, Meistrowitz, Schwendemann, Herrmann, & Basar-Eroglu, 2005; Ellfolk, Karrasch, Laine, Pesonen, & Krause, 2006; Pillon et al., 1998).

Dlouhodobá paměť

Dlouhodobá paměť přejímá jen určitou část informací z krátkodobé paměti. Její kapacita je značně rozšířena, stejně jako doba, po kterou jsou zde informace konsolidovány. Na biologické úrovni dochází ke změně tvarů aferentních dendritů (Hort & Rusina, 2007). Dále dochází k dlouhodobé potenciaci, na které se podílí kyselina glutamátová, konkrétně N-methyl-D-asparagová kyselina (NMDA; (Finger, 2000)). NMDA receptory, které na sebe vážou NMDA, jsou lokalizovány zejména v okolí hipokampu. Dlouhodobá paměť by nemohla plně fungovat bez možnosti učení, které implikuje konsolidaci. Dlouhodobou paměť diferencujeme na deklarativní neboli explicitní a nedeklarativní neboli implicitní (Squire & Zola, 1996).

Explicitní paměť

Tento typ dlouhodobé paměti se zabývá faktickými údaji či skutečnostmi pro naše vědomí jednoduše dostupnými. Aktivní je především hipokampální formace a temporální kůra. Poškození je úzce svázáno s Alzheimerovou nemocí, globální amnézií či například Korsakovovým syndromem. Dělíme ji dále na epizodickou a sémantickou paměť (Tulving & Donaldson, 1972). *Epizodická paměť* integruje životní zkušenosti jedince a informace, které jsou s touto zkušeností úzce svázány (prostor, čas, pocity). Vyvolané traumatické vzpomínky jsou důsledkem této složky deklarativní paměti, jakožto i falešně vytvořené vzpomínky (Conway, 2009). Kritickou roli v poškození epizodické paměti hrají hipokampálně-kortikální propojení (Moscovitch, Nadel, Winocur, Gilboa, & Rosenbaum, 2006), dále s ním souvisí i zapojení putamen a nucleus caudatus s prefrontální kůrou (Fjell et al., 2016). *Sémantická paměť* oproti tomu zpracovává obecné znalosti nesouvisející s životními zkušenostmi (Koukolík, 2005). U lidí s bilaterálním poškozením BG a hipokampu různé etiologie je deklarována anterográdní amnézie pro explicitní paměť (implicitní motorické učení zůstává intaktní (Haut, Hogg, Marshalek, Suter, & Miller, 2017)).

Dalším důležitým aspektem explicitní paměti je, zda je učení automatické, či zda je potřeba věnovat tomuto procesu určité úsilí. Tato distinkce se projeví poměrně záhy při okamžité rekolenci například u Opakování čísel pozpátku, kde výrazně snížené úsilí může implikovat některé z neurologických či psychiatrických onemocnění (Alzheimerova nemoc, roztroušená skleróza). U frontostriální dysfunkce se projevuje narušené automatické učení, z čehož můžeme usuzovat i vliv pozornosti (Meier et al., 2013). Nelze opomenout jinou složku explicitní paměti – rekognici neboli znovupoznání, která je součástí např. paměťového testu učení (Lezak, Howieson, Bigler, & Tranel, 2012). Vzhledem k tomu, že je rekognice vázána zejména s funkčním propojením v hipokampu a temporálním laloku a není primárně spojena s frontostriálními okruhy, předpokládáme, že u otrav metanolem by měla tato funkce zůstat zachována. U pacientů s PN je rekognice verbálního i neverbálního materiálu bez deficitu (Owen, Beksinska, & James, 1992). Dlouhodobá paměť bude pravděpodobně ovlivněna i výkonem v testech pracovní paměti a exekuce. Jak již bylo zmíněno právě u pracovní paměti, u frontostriálního poškození dochází ke snížení schopnosti organizace podnětu a zvolení vhodné strategie.

3.1.3 Pozornost

Pozornost je mentálním fenoménem, který je aktivní během každého jednotlivého momentu uvědomování. Patří mezi jeden ze tří spolupůsobících procesů (pozornost, paměť

a aktivace) pracujícího mozku (Luria, 1973). Z hlediska kognitivních neurověd existují dvě hlavní množiny teorií. Bazální myšlenka prvního modelu je, že každý daný moment existuje neurčitelné množství informací, které můžeme zpracovat. Relevantní skutečnosti „bojují“ s irelevantními, aby ovlivnily naše chování. Pozornost umožní zvýšení vlivu behaviorálně relevantních informací, a naopak sníží vliv irelevantních informací. Soutěžení probíhá pouze tehdy, je-li přítomno vícero stimulů v jednom receptivním poli. Na každý neuron je pohlíženo jako na filtr per se. Receptivní pole může variovat od malých a přesných až po velké, které se zaměřuje na celé objekty (například vyšší vizuální oblasti v temporálním a parietálním laloku). Tato myšlenka předpokládá různé oblasti pozornosti: založená na lokaci, rysech, objektech či zúžená pozornost. Krom toho je předpokládáno i propojení s pracovní pamětí (Desimone & Duncan, 1995). Druhý model se opírá o výsledky zobrazovacích metod a neuropsychologického testování. Autor postuluje, že existují nejméně 3 mozkové oblasti, které jsou aktivní během kontroly pozornosti: frontální (prefrontální kůra a thalamická jádra) kůra, zadní část parietální kůry a intraparietální sulcus. S bdělostí je spojována zejména retikulární formace (Laberge, 2004).

Pozornost může pracovat buď paralelně nebo sériově. Diferencujeme několik druhů pozorností. První tři zmíněné zpracovávají informace sériově, čtvrtá a pátá paralelně.

- 1) Záměrná pozornost: reaguje na specifický stimulus,
- 2) trvalá pozornost: udržuje konzistentní reakci během delší kontinuální aktivity,
- 3) selektivní (vigilance a koncentrace): vybírá žádoucí objekt, zatímco ignoruje distraktor,
- 4) střídavá pozornost: přepíná mezi vícero úkoly,
- 5) distribuovaná pozornost je schopná řešit více podnětů záraz, samozřejmě je tato funkce limitována, distribuce je možná díky tzv. přepínání pozornosti (Mancas, 2016).
- 6) Bezděčná pozornost je upoutána novými podněty, měnícími se podněty, či například podněty, jež signalizují nebezpečí.

Neuropsychologické testy nejsou většinou zaměřeny pouze na pozornost jako takovou vzhledem ke zmíněné provázanosti s pamětí (primárně krátkodobá a pracovní paměť). Měření odpovídá na otázky, kolik informací může pozornostní systém zpracovat a jak rychle je dokáže zpracovat. Mezi testy, kde sehraává pozornost dominantní roli, patří například

opakování čísel z Wechslerových škál, opakování vět (například v MMSE). Další testy jsou zaměřené na selektivní pozornost (mezi nejznámější patří tzv. Stroopův test), distribuovanou pozornost (např.: Test cesty) (Lezak, Howieson, Bigler, & Tranel, 2012).

3.2 Motorické funkce a vliv kognitivních mechanismů

Jednou z nejběžnějších reakcí na senzorické informace, která se objevuje napříč u všech živočichů, je motorická odpověď. Tato reakce by však nebyla možná bez přítomnosti specifických motorických neuronů v motorické kůře. Mezi hlavní mozkové oblasti podílející se na této reakci je primární motorická oblast, premotorická oblast a suplementární motorická oblast. Kromě přímé kortikální projekce k alfa-motoneuronům, existuje i nepřímá dráha přes BG, mozkový kmen a mozeček. CNS řídí dva základní druhy pohybů, a to volní a mimovolní. Mimovolní motorika je řízena extrapyramidovými drahami, zapojena je retikulární formace, cerebellum a BG. Volní motorika souvisí zejména s motorickou kůrou (prefrontální), BG a neocerebellem a je řízena pyramidovým systémem. Prefrontální kůra rozhoduje, zda se volní pohyb uskuteční či bude inhibován, popisujeme zde tzv. go/no-go reakci, která se vytvoří během učení se diskriminaci určitých podnětů (Dubois, et al., 1994).

Generování pohybů může být ovlivněno kognitivními, somatosenzorickými i afektivními systémy. Premotorická oblast poskytuje přístup k prefrontální kůře (kognitivní procesy), k zadní části parietální kůry (dochází zde ke zrakově-prostorové integraci podnětů) nebo k limbickému systému (afektivní složka (Dum & Strick, 2005)). Provázanost těchto systémů je klíčovým rysem tzv. zrcadlových neuronů, které mimo jiné souvisí učením pomocí imitace či jazykovou produkcí. Skutečnost, že tyto neurony reagují jak na pozorování, tak i na realizaci stejného motorického cíle, naznačuje, že mohou vnitřně definovat záměr motorického jednání (Buccino et al., 2004).

Diagnostické zjišťování poruch hybnosti se obvykle zaměřuje na přímá fyzická poškození, jež jsou důsledkem poškození motorického systému, avšak jak vyplývá z předchozího textu, nutné je testovat i kognitivní (detekce chyb, selekce odpovědi či plánování pohybu) a afektivní aspekt motoriky (reakce na bolest či negativní afekt; (Dum, Leventhal, & Strick, 2016). Neuropsychologicky testujeme zejména motoriku horních končetin (HK). Můžeme zkoumat motorickou sekvenci, která úzce souvisí s plánováním a pracovní pamětí (pacienti s poškozením putamen a levé hemisféry vykazují nižší výkon v testech zaměřených na motorickou sekvenci (Harrington & Haaland, 1992)). Plánování je stěžejní komponentou také u imitace gest, u úchopu či při dosahování konkrétního bodu

HK (závislé na poškození parietálního laloku (Goldenberg, 2009)). Při poškození BG dochází k dysfunkcím asociovaných s motorickým učením, obzvláště s implicitním učením se určitým sekvencím (Muslimovic, Post, Speelman, & Schmand, 2007). Další neuropsychologické testy jsou zaměřeny na laterální a motorickou rychlost. Z testů bychom mohli vyjmenovat Lurijovu sekvenci, Dírkovanou desku (Grooved Pegboard), ťukání prstem (Finger Tapping), či například test síly stisku (Grip Strength). Podrobněji jsou popsány námi zvolené testy v experimentální části diplomové práce.

4. Otrava metanolem, historie a vliv na psychiku

V poslední kapitole teoretické části diplomové práce bychom se zaměřili na stručnou historii toxicity metanolu u lidí, na přehled otrav metanolem, včetně hromadných otrav metanolem, a zjištěným neurologickým a psychiatrickým poruchám. V závěru této kapitoly se zaobíráme hromadnou otravou metanolu v ČR a souvislostmi s kognitivními a motorickými deficity.

4.1 Historie toxicity metanolu u lidí

V literatuře se uvádí jako jedna z prvních otrav metanolem ve Velké Británii v roce 1855-1856, konkrétně došlo k poškození zraku u výrobců skříní, klobouků a u lidí pracujících s kovem. Dále byla hlášena intoxikace u lidí pracujících kolem pivních nádrží. Metanol byl též používán jako rozpouštědlo, a dostal se do těla primárně přes inhalaci a dermální absorpci. Hlášena byla slepota i několik úmrtí. Jiní zaměstnanci hlásili bolesti hlavy, vratkou chůzi, nevolnost a zvracení. Zrakové postižení bylo pozorováno i 6-7 měsíců po intoxikaci. Do té doby, než byl metanol používán jako rozpouštědlo, byla intoxikace metanolem hlášena poměrně vzácně. Kolem 20. let minulého století si lidé již byli vědomi účinků metanolu, pokud ho vdechli či s ním byli v kontaktu kůží (Tyson, 1912; McCord, 1931).

V roce 1896 byl metanol vyčištěn a z komerčních důvodů zbaven zápachu a následně prodáván jako Kolumbijský spirit, Manhattan spirit, Eagle spirit, či Lion d'Or. Tento typ metanolu byl přidáván též do vanilkových extraktů, parfémů, kosmetických vod či do piva (Jamaica ginger). Ziegler (1921) uvádí, že kolem roku 1910 v New Yorku obsahovala levná vína, whiskey nebo brandy mezi 24-43 % metanolu, který byl náhradou za dražší etanol. Do roku 1913 byly hlášeny stovky případů otrav metanolem na základě inhalace či požití, jak uvádí Baskerville (1913). Avšak až v roce 1923 bylo požití metanolu uznáno jako příčina působící otravu. Skupina přístavních dělníků se tehdy v Hamburku otráвила požitím chemicky čistého metanolu (Reif, 1923). Do aktuálního data máme zaznamenáno několik hromadných otrav po neúmyslném požití metanolu. Tímto tématem se budeme zabírat dále.

Tekutý metanol může způsobit pálení nebo slzení oka, dlouhodobé vystavení jeho účinkům způsobuje vysušení kůže. Pokud bychom byli vystaveni dermálně vyššímu množství metanolu, dojde k akutní intoxikaci metanolem. Jako příklad můžeme uvést dělníka, který si během práce vylil metanol na dolní končetiny a nevyměnil si oblečení, ani

boty. Do dalšího dne oslepl, během následujících 7 měsíců docházelo pouze k přechodnému zlepšení (MAK, 1991).

K intoxikaci metanolem může dojít i během těhotenství, popsány jsou případové studie. Hantson, Lambermont, & Mahieu (1997) sledovali 26letou prvorodičku, která požíla dobrovolně mezi 250-500 ml metanolu během 38. týdne těhotenství. Z anamnézy nebylo patrné další zneužití drog či alkoholu během těhotenství. Iničiální koncentrace metanolového séra byla 230 mg/dl a mravenčanu 33,6 mg/dl. Byla u ní přítomna mírná metabolická acidóza. Poškození zraku se neprojevalo. Plod nevykazoval z placenty ani z plodové vody žádné anomálie, byly přítomné častější pohyby plodu. Budoucí matka byla podrobena infuzi etanolu, byl jí podán hydrogenuhličitan sodný a podstoupila 3 hemodialýzy. Dále byla sledována na jednotce intenzivní péče. Po 6 dnech od otravy porodila bez komplikací holčičku, s Apgar skóre 9/10 po 1 minutě, a 10/10 po 5 minutách. PH dítěte i matky bylo v normě, kyselina mravenčí bez přítomnosti u novorozence a u matky 0,24 mg/dl. Dítě sledovali po dalších 10 let, zrakové ani jiné obtíže se neobjevily. Jiný případ HIV pozitivní 28leté matky ve 30. týdnu těhotenství byl popsán v roce 2004. Žena byla přijata na JIP s dýchacími obtížemi a acidózou. Syna porodila císařským řezem, acidóza byla přítomná u jejího syna i po aplikaci hydrogenuhličitanu a i po podávání krve. Hladina metanolu byla u matky 540 mg/l po 36 hodinách, kdy byla přijata do nemocnice. Přítomnost metanolu u jejího syna po třech dnech byla na 616 mg/l. Dítě bohužel 4. den zemřelo (Belson & Morgan, 2004).

4.2 Hromadné otravy metanolem

Historie hromadných otrav metanolem je bohužel poměrně pestrá, i když frekventovanější jsou stále případy ojedinělé. Častější hromadné otravy byly v zemích jako Indie a Turecko, kde úroveň bezpečnosti a informovanosti nepatří k nejvyšším, ale ani Evropa není výjimkou. Podobnost výskytu hromadných otrav metanolem můžeme spatřovat i v zemích, kde jsou stanoveny vysoké daně na alkohol. Tato práce si neklade za cíl postihnout všechny hromadné otravy, vybereme tedy jen ty, které byly podrobněji sledovány a dokumentovány a mohou tudíž pro nás představovat větší přínos. Jeden z prvních zaznamenaných případů hromadných otrav metanolem se objevil v roce 1911 v Berlíně, celkem šlo o 163 jedinců, ze kterých se 72 nedožilo Vánoc (Clary, 2013). Dále uvádíme jen známější případy hromadných otrav metanolem.

Bennett, Cary, Mitchell, & Cooper (1953) pozorovali 323 pacientů, kteří požíli v Atlantě v roce 1951 nezákonně vyráběnou whiskey obsahující metanol. Jednalo se o 210 mužů a 113 žen ve věku od 10 do 78 let, kteří se otrávilí v pětidenní periodě. Z celkového počtu zemřelo 41 lidí, z toho 22 jich zemřelo do 30 minut po příjezdu do nemocnice. U 115 postižených otravou se objevila metabolická acidóza (oxid uhličitý < 20 mEq) a zraková porucha. U většiny z nich byla doba latence 24 hodin od požití po první projevy toxických symptomů. Na základě těchto pozorování Bennet et al. (1953) uvažovali o toxicitě metabolitů metanolu, a ne samotného metanolu. Autopsie byla provedena u 17 zemřelých. Vykazatelný byl edém mozku s meningeálními a subarachnoidálními petechiemi, kongesce plic, epikardiální krvácení, steatóza jater, gastritida a intestinální potíže. V oku došlo k degeneraci retinových gangliových buněk.

Během podzimu roku 2001 se objevilo v rámci několika dní 154 pacientů, kteří požíli 50-100% metanol a utrpěli tak akutní otravu. Tato substance byla postihnutým prodána v jihozápadní části Estonska, v Pärnu. 147 z nich bylo přijato do lokálních nemocnic, 36 z nich nemělo detekovatelný metanol v séru. Ze zbylých 111 hospitalizovaných 68 zemřelo. Lékaři postupovali podle standardních postupů, podali pacientům hydrogenuhličitan k vyrovnaní acidózy, etanol byl primárně podán intravenózně. U uváděných symptomů převažovaly gastrointestinální obtíže, následovaly zrakové potíže a dyspnoe (dušnost). Dyspnoe byla pozorována zejména u pacientů, pro něž byla otrava později fatální. U některých přeživších přetrvaly dlouhodobé následky, u těch, kteří spolu s metanolem byli uživateli etanolu, byly následky méně signifikantní (Paasma, Hovda, Tikkerberi, & Jacobsen, 2007).

Norská hromadná otrava metanolem nastala v časovém intervalu mezi lety 2002 a 2004. Hovda, Hunderi, Tafjord, Dunlop, Rudberg, & Jacobsen (2005) podotýkají, že šlo pravděpodobně o cca 10 l ilegálního alkoholu z oblastí jižní Evropy, který obsahoval poměr 20 % metanolu:80 % etanolu. Tato studie jako první použila antidotum fomepizol. Mezi zářím 2002 a prosincem 2004 bylo metanolem intoxikováno 59 lidí, medián věku se pohyboval kolem 53 let. V nemocnici zemřelo 9 z těchto pacientů, 5 bylo propuštěno s určitými následky a jeden z nich o rok později zemřel na důsledky poškození mozku. Mimo nemocnici zemřelo 8 pacientů, u kterých byla na základě autopsie stanovena intoxikace metanolem. Pacientům byl podán hydrogenuhličitan nebo trometamol, které pomáhají vyrovnat acidózu. U 28 pacientů se prokázalo poškození zraku, u 21 dyspnoe, 22 gastrointestinální obtíže a 12 jich bylo v kómatu. Pouze u 3 z 28 pacientů došlo k trvalému

poškození zraku. Zemřelí pacienti byli buď v kómatu, nebo u nich byly přítomny dýchací obtíže a metabolická acidóza (Hovda et al., 2005).

V Libyi je ilegální distribuce alkoholu datována od roku 1969 a dochází i po celé dekády k distribuci po domácku vyrobeného alkoholu na černém trhu. V Keni se používá metanol do alkoholického nápoje Chan'aa. K hromadné otravě došlo v letech 2013 v Libyi a 2014 v Keni. Podobně jako ve výše zmíněných případech byla u pacientů sledována jejich historie užívání alkoholu, metabolická acidóza, hyperventilace, mentální stav a zrakové obtíže. Kyselina mravenčí byla detekována jen v některých krevních vzorcích. Celkově bylo v Libyi roku 2013 intoxikováno 1066 pacientů, z čehož zemřelo 101 (10 %) a 15 jich osleplo. V Keni bylo zachyceno 341 otrav metanolem a 100 mrtvých (29 %). Pacienti pocházeli většinou z malých vesnic a slamů. Lokální nemocnice při diagnóze mohli čerpat pouze z anamnézy (Rostrup et al., 2016).

4.3 Kauza metanol v ČR, výsledky MRI a neuropsychologického vyšetření

Výskyt otrav metanolem je tedy zjevně častější v chudších oblastech světa (jak už bylo naznačeno) jako například v Indii či některých afrických státech, častější je rovněž v místech sice ekonomicky a politicky rozvinutých, avšak cena alkoholu je zde vysoká nebo působí fenomén prohibice. ČR nelze přiřadit k žádné zmíněné skupině, tudíž se množství zaznamenaných otrav pohybuje ve velmi nízkých číslech (ročně kolem 5 případů). I u nás se však hromadné otravy metanolem objevily. První zmiňovanou hromadnou otravou metanolem byl případ z roku 1945. Prameny, které jsou autorce dostupné, jsou značně kusé, ale vyplývá z nich, že šlo o dosti netypickou událost – sovětsí vojáci se zmocnili většího množství metanolu z chemické továrny a následně jej i s několika „domácími“ zkonsumovali (Pelclová, Zakharov & Navrátil, 2013).

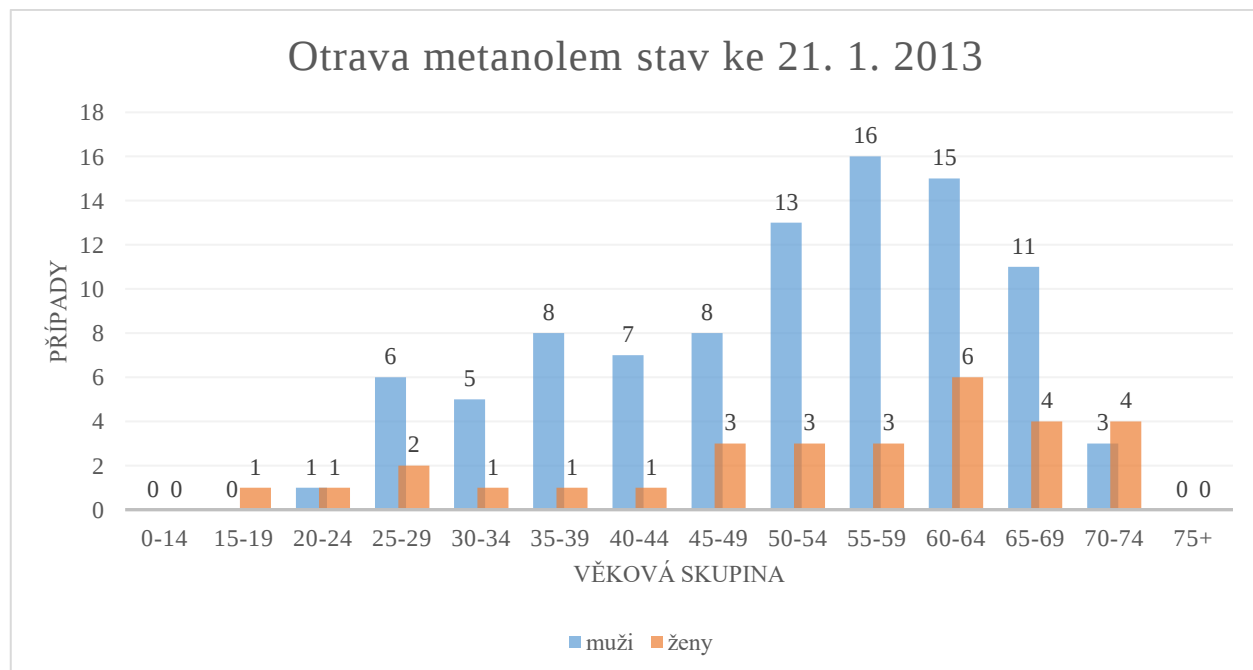
Nejčerstvější, nejvážnější a zdá se, že v našich poměrech i společensky nejnebezpečnější je nedávná metanolová aféra. Havířov zaznamenal první otravu 3. září 2012, nemocnice hlásila 7. 9. již 7 lidí postižených důsledky intoxikace metylalkoholem. O den později 2 z nich zemřeli. Nedlouho poté byly otravy hlášeny z 11 krajů České republiky, z Polska a Slovenska. 12. 9. bylo vládou vydáno mimořádné opatření, které zakazovalo prodej lihovin o obsahu etanolu od 30 % objemových až do odvolání. 14. 9. došlo k úpravě tohoto opatření, byl zakázán prodej lihovin o objemu 20 % alkoholu z důvodu nadále přibývajících množství hospitalizovaných či zemřelých. 20. září byl již zakázán vývoz mimo ČR (Valenta, 2014). Celní správa zajistila velké množství podezřelého

alkoholu, který specialisté dále testovali na metanol. Výsledně zjistili 15 tun alkoholu (tehdejší ministr zdravotnictví Leoš Heger zmiňuje, že jde odhadem o třetinu celkového množství), který obsahoval 5 tun metanolu (Kokeš, 2013). Souhrnně bylo zaznamenáno k 1. 2. 2013 124 jedinců postižených otravou, z čehož zemřelo 42 lidí (Valenta, 2014). Procentuální zastoupení činí 33,87 %. Zastoupení ve věkové kategorii a pohlaví naleznete níže v grafu č. 1. V roce 2017 se vyhotovilo komplexní šetření efektivnosti léčby a celkový počet jedinců vystoupal na 137, z nichž 83 přežilo (39,5 % zemřelých; (Rulíšek et al., 2017)). Výrobci pančovaného alkoholu vyrobili směs v poměru od 20:80 do 50:50 (20 metanol, 80 etanol). Jednalo se o imitaci původních destilátů, zejména rumu, vodky a slivovice... (Zakharov, Pelclová, Navrátil, Fenclová, & Petrik, 2013).

Vzhledem k tomu, že otravy metanolem jsou poměrně vzácné, za což vzhledem k množství zkonsumovaného alkoholu ročně, můžeme být jenom vděční, bylo poměrně složité stanovit diagnózu a umožnit pacientům kompletní péči. V menších nemocnicích nejsou dostupné metody ke zjištění hladiny metanolu v krevním séru, tudíž musely být vzorky poslány do toxikologických laboratoří. Ještě méně pracovišť nabízí monitoring metabolitů metanolu, které se vyskytují zejména v pozdním stádiu intoxikace. Zakharov et al. (2013) uvádějí, že průměrná doba latence při této hromadné otravě se pohybovala okolo 39 hodin od požití. Třetina pacientů vykazovala při přijetí nemocnicí těžkou acidózu, či se již nacházeli v kómatu a jejich prognóza byla tudíž velmi špatná. Mnoho pacientů vyvázlo téměř bez vážnější újmy z důvodu vyššího množství etanolu v krvi, pravděpodobně konzumovali více druhů alkoholu z různých zdrojů.

Zakharov et al. (2013) zmiňují, že k léčbě bylo využito zejména alkalizace, podání antidot (v ČR z důvodu dostupnosti zejména etanolu), dále folátů a hemodialýzy. Fomepizol nebyl v té době registrován v našem systému. Knut Erik Hovda přivezl do Čech 12. 9. 2012 100 ampulek fomepizolu, který byl podáván kvůli nedostatku nejzávažnějším případům. Z následné analýzy vyplývá, že bez dlouhodobých následků bylo 60 % pacientů, ze zbylých 40 % polovina vykazovala zrakové poškození a poškození CNS, druhá polovina nepřežila.

Graf č. 1 přehled případů k 21. 1. 2013, zastoupení ve věkové skupině a pohlaví (převzato z Valenta, 2014).



Legenda: Tento graf poukazuje na zastoupení případů otrav metanolem k 21. 1. 2013. Pacienti jsou zařazeni do kategorií dle věku a pohlaví.

Pacienti byli klasifikováni s následky otravy metylalkoholem v CNS, byla-li u nich přítomná bilaterální nekróza, ať už s hemoragií či bez, v putamen či globus pallidus, dále léze v mozkovém kmeni, nucleus caudatus a mozečku. Taktéž pokud se objevila ložiska v subkortikální části v bílé hmotě, demyelinizace či atrofie optického nervu. Výsledky byly získány z magnetické resonance (Vaněčková et al., 2014), či výjimečně z počítačové tomografie (CT) kvůli kontraindikaci k MR (kovový implantát). Zobrazovací vyšetření odhalilo pozitivní nález u 21 pacientů, z toho 13 jich utrpělo bilaterální lézi v putamen, 7 v globus pallidus. Depozity v bílé hmotě primárně v subkortikální části se vyskytly u 4 pacientů, u 6 pacientů byly nalezeny léze v mozkovém kmeni a u jednoho léze v mozečku. Hemorhagie byla vykázána u 13 jedinců. Patologické nálezy zobrazovacích metod pozitivně korelovaly s množstvím metanolu v séru (medián=1362 mg/l) a shodují se s výsledky jiných studií (Sefidbakht et al., 2007; Singh, Paliwal, Neyaz, & Kanaujia, 2013; Jain, Himanshu, Verma, & Parihar, 2013). Avšak nemůžeme jednoznačně tvrdit, že zobrazovací metody odhalí otravu metanolem, u některých pacientů byla hladina kyseliny mravenčí vysoká a nález negativní, a naopak. Taktéž tyto patologické změny se mohou

objevit u Wilsonovy choroby, Kearnsova-Seyrova syndromu, Leighova syndromu, u otravy oxidem uhelnatým či kyanidy apod. (Vaněčková et al., 2015).

Většina přeživších je dále sledována a přibližně každé dva roky dobrovolně absolvují kompletní klinické vyšetření, které zahrnuje okulární vyšetření a standardní oftalmologické testy, optickou koherentní tomografii spolu s vyhodnocením tloušťky vrstvy retinálních nervových vláken, dále se zjišťuje zrakový evokovaný potenciál. Vynechány nejsou ani neurologická vyšetření, včetně magnetické rezonance hlavy, ani neuropsychologické testování. Nutné je sledovat i biochemické hodnoty (kompletní krevní hodnoty, množství etyl glukuronidu v moči). Pozornost je věnována dlouhodobým důsledkům otravy metanolem na zrak, na CNS následováno možnými kognitivními deficity. Dlouhodobé důsledky otravy metanolem konstatují lékaři, pokud jsou u zraku abnormální výsledky zrakových evokovaných potenciálů a je abnormální tloušťka vrstvy nervových vláken alespoň v jednom oku, dále byl-li nález na MR pozitivní na nekrózu BG či jiné léze (v mozečku, mozkovém kmeni, či depozity v subkortikální bílé hmotě) v souvislosti s diagnózou akutní otravy metanolem (Rulíšek et al., 2017).

Po dvou letech od prvního sledování byly výsledky magnetické rezonance (či CT) téměř totožné s prvotním zjištěním. 24 pacientů ze 46 vykazovalo abnormální nález na mozku, nejčastěji opět bilatelární nekróza putamen (16 jedinců), poté nekrotická léze v globus pallidus, mozkovém kmeni, nucleus caudatus, v mozečku a optickém nervu. Vzácněji byly přítomny i depozity v bílé hmotě mozkové (subkortikální část). Hemoragie se vyskytovaly u 15 z nich. Nedošlo tedy ani k progresi ani k regresi poškození CNS oproti prvotnímu vyšetření (Zakharov et al., 2016).

Účinky otravy metanolem jsou v biochemické rovině známy již dlouho, taktéž nejčastější klinické symptomy. Pacienti si však nejednou stěžovali i na úzkost, potíže související s pozorností, percepcí, myšlením, pamětí, psychomotorikou, emocemi, či spánkem. Výjimkou nebyla ani přítomnost tremoru (Zakharov et al., 2014). V posledních letech došlo ve světě k několika hromadným otravám, které byly sledovány z mnoha úhlů pohledu, avšak nikdy nebyla pozornost primárně zaměřena na kognitivní funkce. Bezdíček et al. (2014, 2017) se zaměřili na tuto problematiku a prezentovali výsledky na 50 jedincích postižených konzumací metanolu, kteří absolvovali neuropsychologické vyšetření v rozpětí od 3 do 8 měsíců od otravy. 46 pacientů bylo dále testováno touto baterií po dvou letech. V rámci komplexního vyšetření taktéž vyplnili dotazník zaměřený na dlouhodobé

zneužívání alkoholu. Na základě předpokladu, že otrava metanolem poškodila frontostriální okruhy, by se měly vyšetřit exekutivní funkce a pracovní paměť. Kvůli lézím subkortikální části bílé hmoty mozku bychom měli vyšetřit motorické tempo a celkový kognitivní stav včetně dlouhodobé paměti (Vaněčková et al., 2014; Vaněčková et al., 2015).

Z celého vzorku bylo vyděleno 24 pacientů bez užívání alkoholu a 22 uživatelů, kteří byli porovnání s kontrolní skupinou 57 jedinců (párování dle věku, vzdělání, premorbidní inteligence a dle depresivní symptomatiky). Neuropsychologické výsledky byly porovnány s výsledky vyšetření MR, participantům, u kterých nebyla přítomna žádná změna mozku v důsledku otravy metanolem, bylo přiřazeno na pořadové škále míry globálního poškození mozku číslo 0, participantům, u kterých změna nastala, bylo přiřazeno na dané škále číslo 1. Kategorii k posouzení bylo stanoveno 6, a to: léze v BG bez poškození putamen, léze v putamen, léze mozečku, mozkového kmenu, subkortikální léze, atrofie optického nervu. Vzhledem k specifickému poškození BG byly dále vymezena škále o maximální hodnotě 4, šlo buď o žádné poškození, s hemoragií, jednostranné či oboustranné poškození putamen (Bezdíček et al., 2014).

Výsledky poukazují na rozdíly v exekutivních funkcích a doménách paměti, u uživatelů alkoholu byla prohloubena zejména dysfunkce paměti (konkrétně rekognice). V neuropsychologických testech vyšel signifikantní rozdíl mezi skupinou otrávenou metanolem bez užívání alkoholu a kontrolní skupinou ve škále frontálního chování (Frontal Assessment Battery - FAB (Dubois, Slachevsky, Litvan, & Pillon, 2000)). Zejména v celkovém skóru, v podobnostech, slovní plynulosti a sérií pohybů, které souvisí s konceptualizací, mentální flexibilitou a plánováním činnosti. Ti, jež měli prokazatelný nález v MRI ve více než 2 anatomických oblastech, měli výraznější kognitivní deficit. Po dvou letech nebyla prokázána významná změna v kognitivním deficitu oproti stavu při prvním měření. Od klinické skupiny se však lišili v celkové kognitivní úrovni a hodnotě depresivity na škále BDI-II, jejich skóre byl signifikantně nižší než u KS. Dále lze tvrdit, že pacienti poškození otravou metanolem, měli výraznější deficit exekutivních funkcí a byl zaznamenán i pokles v explicitní paměti. U otrávených metanolem se souběžným pravděpodobným abúzem alkoholu došlo k snížené rychlosti v testech na motorické tempo horních končetin (Bezdíček et al., 2014; Bezdíček et al., 2017).

Podobné otravy a vliv na kognici

Jak jsme již zmínili dlouhodobé sledování kognitivních změn u otrav metanolem jsou ojedinělým českým projektem, proto si dovolíme pro porovnání změn kognice uvést i případy otrav jinými látkami, které vykazují podobné neuroanatomické změny, a taktéž behaviorální. Schneider, Tobe, Mozley, Barniskis, & Lidsky (1998) popsali případovou studii otravy sulfanem. Otrava sulfanem, stejně jako metanolem, způsobuje edém mozku a poškození bazálních ganglií, dále způsobuje i poškození čichu. 27letý muž po převezení do nemocnice trpěl retrográdní amnézií s konfabulacemi, jeho řeč byla znatelně zpomalená a poškození utrpěla i jeho pozornost, ovlivněna byla vizuální paměť se slabou schopností získávání nových informací, retencí a rekolekcí. Po jednom měsíci vykazoval problémy ve verbální i vizuální paměti, dále v neschopnosti plánovat a organizovat činnost, dále v sekvencování. Po 4 letech sledování vykazoval izolované extrapyramidové znaky, opakování určitého pohybu rukou či nohou či motorický neklid. Deficit byl pozorován i v mnohých vizuomotorických úkonech, zejména rychlost zpracování byla signifikantně nižší. Taktéž jeho dlouhodobá paměť byla pod 5. percentilem. Stále přetrvávaly obtíže s plánováním, set shifting zůstal intaktní.

Podobný případ byl popsán v roce 1989, kdy došlo k otravě oxidem uhelnatým (CO), který též způsobuje poškození BG, zde šlo však o bilaterální hemoragickou nekrózu globus pallidus. Po jednom roce vykazoval pacient „pouze“ paměťový deficit (Gordon & Mercandetti, 1989). Oxid uhelnatý krom lézí v BG způsobuje mimo jiné i léze v thalamu, cerebellu, hipokampu a subkortikální části bílé hmoty mozkové. Jiná studie využívající 73 pacientů vykazovala po půl roce od otravy CO sníženou rychlost mentálního zpracování (Subtest z WAIS-III Symboly), dále poškozenou verbální paměť (Subtest z WMS-III Logická paměť). Jak výkon v Symbolech, tak v Logické paměti pozitivně koreloval s MR nálezy v putamen a globus pallidus (Pulsipher, Hopkins, & Weaver, 2006). Jiná studie sledující pacienta po 3 letech od otravy CO zjistila poškození u měření sakadických pohybů oka, inhibičních procesů, dále pak poruchy pracovní paměti a pozornostních procesů (Fielding, Lang, & White, 2010). Otrava manganem způsobuje akumulaci tohoto prvku v BG. Pacienti byli testováni zpětně mnohdy i po několika letech (až 11 let od expozice manganu) a byly prokázány abnormality v pozornosti, učení, rekolekci, jazyku i exekutivních funkcích (Klos, Chandler, Kumar, Ahlskog, & Josephs, 2006).

Jsme si vědomi, že rozhodně nemůže dojít k plnému srovnání těchto otrav různými substancemi s otravou metanolem. Neuroanatomické změny jsou podobné (u všech dominuje bilaterální poškození struktur bazálních ganglií), avšak ne totožné. Proto tedy může dojít k poškození odlišných okruhů v mozku a s ním i k odlišným kognitivním a motorickým deficitům. Avšak můžeme sledovat, na kolik je možný vývoj mozkových změn a kognitivního deficitu v čase. Stěžejní pro nás i pro poškozené je, zda jsou tyto změny reversibilní.

II. Empirická část

5. Výzkumný problém, cíle, hypotézy

V této kapitole se zaměříme na deskripci výzkumného problému, stanovení cílů práce a hypotéz.

5.1 Výzkumný problém

Během roku 2012 došlo k sérii otrav metanolem po konzumaci alkoholických nápojů (Zakharov, Pelclová, Navrátil, Fenclová, & Petrik, 2013). Metanol je bezbarvá látka podobná etanolu a je běžnou součástí rozpouštědel, nemrznoucích směsí, laků, parfémů a v nízké dávce se vyskytuje i v alkoholických nápojích. Bohužel je methylalkohol pro lidský organismus vysoce toxický, tedy nevhodný k požití. Při vyšší koncentraci metanolu v lihovinách nedokáže být etanol přirozeným lékem. Intoxikace metanolem má závažné důsledky, mezi které patří například metabolická acidóza, oslepnutí, porucha vědomí, a může vést až ke smrti (Arora et al., 2007).

Během latentní periody (mezi 12-24 hodinami od požití methylalkoholu) nejsou povětšinou přítomné žádné symptomy. Dochází k metabolizaci methylalkoholu jaterním enzymem alkoholdehydrogenázou (ADH) na formaldehyd a kyselinu mravenčí, která vykazuje vyšší toxicitu než samotný metanol a je jedovatá pro centrální nervový systém (CNS; Jacobsen & McMartin, 1986). Kyselina mravenčí způsobuje myeloklastický účinek, konkrétně dochází k demyelinizaci optického nervu čili následnému poškození zraku. Na úrovni mozku vzniká poškození v bazálních gangliích, zejména bilaterální hemorhagická nekróza putamen, dále poškození okruhů bazálních ganglií, které souvisí s kognitivními funkcemi a modulací hybnosti (Singh, Paliwal, Neyaz, Kanaujia, 2013). Putamen je mimo jiné propojen s prefrontálním kortexem a jinými částmi mozku, které souvisí s pracovní pamětí a exekutivními funkcemi při regulaci chování.

Jak je zřejmé včasné podchycení intoxikace u postiženého je krucální, podobně jako včasná terapie (ethylalkohol či fomepizol), která zabrání přeměně na toxickou kyselinu mravenčí. „Metanolovou aférou“ bylo zasaženo celkem 137 osob, z nichž 54 nepřežilo (Rulíšek et al., 2017). Od roku 2012 probíhá ve Všeobecné fakultní nemocnici vedených Klinikou pracovního lékařství 1. LF UK v Praze komplexní vyšetření pacientů (laboratorní vyšetření, magnetická rezonance – MR, neuropsychologická baterie). Výskyt obdobných případů ve světě je nízký a nejsou zcela známy dlouhodobé kognitivní změny, na které se v naší práci zaměříme. Ve světě se longitudinálním vývojem kognice po otravě metanolem nezabývala žádná studie.

5.2 Cíle práce

Za cíl si klademe mapovat dlouhodobý vývoj kognitivních a motorických funkcí u jedinců, jež zkonzumovali alkoholický nápoj obsahující vysoký podíl metanolu. V této klinické skupině se dále rozlišují jedinci, kteří nekonzumují etanol pravidelně a ti, kteří jsou chronickými uživateli alkoholu. Účelem je postihnout dlouhodobé změny kognitivních funkcí a navrhnout poté účinnou metodiku. Vzhledem k narušení frontostriálních okruhů po otravě metanolem předpokládáme pokles skóru v čase ve škále frontálního chování.

5.3 Výzkumné hypotézy

Množství neuropsychologických testů by nás mohlo vést ke stanovení příslušného počtu hypotéz, avšak v rámci vědecké úspornosti jsme stanovili jednu ústřední hypotézu se třemi vedlejšími. Jedním z důvodů byla i korekce pro hádání, která by musela být následně provedena a vzhledem k množství testů by hladina významnosti značně klesla a některé výsledky by touto korekcí byly nepatřičně vyloučeny. V souvislosti s výzkumným záměrem jsme tedy formulovali následující hypotézy (pro přehlednost uvádíme jen alternativní hypotézy). Na konci kapitoly „výsledky“ se vyjadřujeme na základě statistických hodnot k přijetí či zamítnutí stanovených hypotéz.

Hypotéza 1: Celkový kognitivní výkon pacientů po otravě metanolem se liší v čase (test oboustranné hypotézy).

Vedlejší hypotéza 1 a: Celkový kognitivní výkon pacientů po otravě metanolem se liší ve vlně 1 a 2 (test oboustranné hypotézy).

Vedlejší hypotéza 1 b: Celkový kognitivní výkon pacientů po otravě metanolem se liší ve vlně 1 a 3 (test oboustranné hypotézy).

Vedlejší hypotéza 1 c: Celkový kognitivní výkon pacientů po otravě metanolem se liší ve vlně 2 a 3 (test oboustranné hypotézy).

6. Popis metodologického rámce a metod

Navázali bychom zvoleným typem výzkumu, metodami, které jsme využili k získávání dat (neuropsychologická baterie obsahující testy na psychomotorické tempo a vybrané kognitivní funkce), finálně nastíníme metody zpracování dat a jejich analýzy, včetně etiky.

6.1 Výzkumný design

Použili jsme kvantitativní přístup, specificky longitudinální prospektivní studii (průřezové longitudinální šetření). Sledovali jsme změny kognitivních i motorických funkcí u lidí postižených metanolovou aférou v roce 2012 (metody jsou popsány dále). Měření probíhala ve 3 vlnách (v intervalu po 2 letech). Autorka se podílela na posledním sběru dat (rok 2017) a pro porovnání využila data z roku 2013 a 2015.

Hromadná otrava metanolem není rozhodně poškozeným předem plánována, ani lékaři nejsou předem připraveni na rapidní nárůst případů otrávených metanolem. Je tedy nutné zavést standardizovanou metodiku postupu léčby a následnou rehabilitaci. V roce 2012 postupovali lékaři podle dostupné metodiky z Norska, avšak kognitivní funkce a jejich dlouhodobý vývoj nebyl mapován. Proto v rámci studie prošli postižení otravou metanolem podrobným vyšetřením, které sestávalo z lékařského vyšetření a neuropsychologického vyšetření. Lékařské vyšetření v sobě obsahovalo:

- 1) Toxikologické vyšetření – stanovení množství ethylglukuronidu v moči (určuje přibližné množství zkonsumovaného alkoholu za poslední 3 dny), metanolu a jeho metabolitů, etanolu v krevním séru,
- 2) biochemické vyšetření,
- 3) genetické vyšetření,
- 4) neurologické vyšetření včetně CT a MRI,
- 5) kompletní vyšetření zraku spolu se standarními oftalmologickými testy (fundoskopie, vyšetření ostrosti zraku, kontrastní citlivosti, atp.),
- 6) adiktologické vyšetření, včetně odebrání anamnézy (auto i heteroanamnézy), které zahrnovalo detailní zjištění okolností otravy metanolem spolu s popisem prvotních symptomů (Zakharov et al., 2014).

Neuropsychologické vyšetření trvající přibližně 1 hodinu, včetně podrobného popisu jednotlivých testů, uvádíme o podkapitolu níže.

6.2 Metody získávání dat

3. vlna sběru dat probíhala od listopadu 2016 do května 2017 ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze. Byla sestavena neuropsychologická baterie, která se primárně zaměřovala na exekutivní funkce, auditivní a vizuální pozornost, pracovní a explicitní paměť, dále na psychomotorické tempo. Byly využity testy vyčtené v tabulce 2.

Tabulka 2 testová baterie využita u osob otrávených metanolem

Test	Zkratka	Psychická funkce	Reference
Mini-Mental State Examination	MMSE	Celkový kognitivní výkon	Folstein, Folstein, & Fanjiang (2001), česká verze: Štěpánková et al. (2015)
Škála frontálního chování	FAB	Frontální chování	Dubois, Slachevsky, Litvan, & Pillon (2000)
Reyův Paměťový test učení	RAVLT	Explicitní paměť a učení	Česká verze: Bezdicek et al. (2013)
Test cesty	TMT-A a B	Exekutivní funkce, set shifting	Reitan (1992); česká verze: Bezdicek et al. (2012)
Stroopova zkouška		Exekutivní funkce: Inhibice podnětu; zaměřená zraková pozornost	Regard (1981), Troyer, Leach, & Strauss (2006), česká verze: Bezdicek et al. (2015)
Verbální fluence (fonémická, sémantická)	COWAT (S+K+P)	Exekutivní funkce: Iniciace; sémantická paměť, psychomotorické tempo	Benton, Hamsher, & Sivan (1994) Česká verze: Preiss et al. (2012); Nikolai et al. (2015)
Podobnosti (z WAIS-III)	Sim	Konceptualizace	Wechsler (2010)

Test	Zkratka	Psychická funkce	Reference
Opakování čísel	DS	Zaměřená sluchová pozornost, sluchová pracovní paměť	Wechsler (2010)
Dírkovaná deska	GP	Psychomotorické a motorické tempo	Kløve (1963), česká verze: Bezdicek et al. (2014)
Ťukání prstem	FT	Psychomotorické a motorické tempo	Reitan & Wolfson (1993)
Matrice (z WAIS-III)		Vizuálně prostorové schopnosti, paralelní zpracování informací	Wechsler (2010)

Poznámka: Tab. 2 poskytuje základní přehled námi použitých neuropsychologických testů, včetně běžně užívaných zkratk. Ke každému testu je vtažena psychická funkce a odkaz na zdroj.

6.2.1 Použité testy

V následující podkapitole zmiňujeme podrobněji jednotlivé neuropsychologické metody.

Mini-Mental State Examination (MMSE)

MMSE slouží k orientačnímu posouzení kognice, zejména u starší populace. V klinické praxi jde o velmi populární měřítko mimo jiné i kvůli možnosti rychlé administrace. Využívá se zejména k diskriminaci středně těžkého (6-18 bodů) a těžkého (6 a méně) kognitivního deficitu od normy (27-30 bodů). Skládá se z několika testových úloh zaměřených na orientaci časem a místem, na rozsah pozornosti (opakování 3 slov), na pracovní paměť (odečítání čísla 7 od 100), na verbální paměť (vybavení 3 slov), na řeč (čtení, psaní, porozumění). Vizuokonstrukci obsahuje jen minimálně a exekutivní funkce nejsou zahrnuty vůbec (Štěpánková et al., 2015). Test vysoce koreluje s ostatními měřítky kognice, jako je inteligence, paměť, koncentrace, konstrukční schopnost a exekutivní funkce. Lze tedy tvrdit, že MMSE je měřítkem celkového kognitivního výkonu (Bieliauskas, Depp, Kauszler, Steinberg, & Lacy, 2000; Perna, Bordini, & Boozer, 2001).

Škála frontálního chování – Frontal Assessment Battery (FAB)

FAB je 5 – 10minutová baterie, která byla vyvinuta k evaluaci kognitivních i behaviorálních funkcí, které jsou neuroanatomicky asociovány s frontálními laloky. Skládá se ze 6 subškál: konceptualizace (subtest podobnosti), mentální flexibilita (verbální fluence), motorické programování (Luriova motorická série pohybů pěst – hrana ruky – dlaň), citlivost vůči interferenci (konfliktní instrukce), kontrola inhibice (go/no go úkoly), environmentální autonomie (uchopovací chování – schopnost spontánní inhibice úchopu). První dva subtesty jsou zmíněny podrobněji v následujícím textu. Luriovu motorickou sekvenci nejdříve participantovi předvedeme, poté ji opakuje s námi a finálně sám (Dubois, Slachevsky, Litvan, & Pillon, 2000).

Konfliktní instrukce se vyskytuje například i ve Stroopově testu. Spočívá například v odlišnosti verbálního sdělení od senzorické informace. V tomto subtestu je přečtena instrukce, podle které subjekt ťuká například na stůl („*Klepněte jednou, když já klepnu dvakrát.*“). Go/no go úkol je zdánlivě podobný předchozímu, kdy jedinec ťuká dle naučené instrukce, avšak při dvou klepnutích již nesmí klepnout. V poslední subškále položí pacient ruce dlaněmi vzhůru a examinátor se jeho dlaní dotkne. Pacient by neměl examinátorovy ruce uchopit, pokud tak učiní, je nutné mu zdůraznit, aby ruce neuchopoval (Dubois, Slachevsky, Litvan, & Pillon, 2000).

Byla nalezena středně vysoká až vysoká korelace celkového skóru FAB s Wisconsinským testem třídění karet (perseverační chyby, počet dosažených kritérií), Mattisovou škálou demence (Dubois, Slachevsky, Litvan, & Pillon, 2000), testem cesty, částí A i B a testem fonematické fluence (Kim et al., 2010; Lima, Meireles, Fonseca, Castro, & Garrett, 2008). Naopak nízká korelace vyšla s MMSE (Dubois, Slachevsky, Litvan, & Pillon, 2000).

Paměťový test učení – Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)

Jak již bylo zmíněno v teoretické části, koncept paměti není vždy jednotný. Tento test je zaměřen na její verbální složku. Hodnotíme kapacitu krátkodobé paměti, tedy její verbálně sluchovou složku, dále schopnost učení, volbu strategií či křivku učení. Taktéž retenci, oddálené vybavení, schopnost rekognice a rekognice s nuceným výběrem. Kvalitativně můžeme sledovat i povahu chyb (konfabulací a opakování). Subjektu nejdříve

přečteme seznam 15 slov (s cca 1s intervalem mezi slovy), který značíme jako „list A“. Poté ho požádáme o vybavení co nejvíce slov bez důrazu na pořadí. Čtení listu A opakujeme celkově 5x. Následně přečteme druhý seznam 15 slov (list B) a instrukce je opět stejná jako při prvním čtení slov (Strauss & Sherman, 2006).

Poté již žádné seznamy nečteme, pouze vyzveme jedince, aby si opět vzpomněl na první seznam slov a zkusil si jich co nejvíce vybavit, opět bez důležitosti pořadí. Po celou dobu zaznamenáváme pořadí vybavených slov včetně konfabulací a opakování. Po 30 minutách si musí subjekt vybavit slova z listu A (oddálené vybavení), následuje testování rekognice (předčítáme seznam 50 slov, která byla v listu A či B nebo jsou některým slovům podobná – subjekt reaguje odpovědí ANO/NE) a rekognice s nuceným výběrem (dvě slova, mezi kterými vybírá to, jež bylo v listu A; (Strauss & Sherman, 2006; Preiss et al., 2012)). Středně silně koreluje s jinými měřítky učení a paměti jako jsou subtesty z WMS – logická paměť či vizuální reprodukce (Johnstone, Vieth, Johnson, & Shaw, 2000).

Subtesty Wechslerovy inteligenční škály pro dospělé (WAIS-III)

WAIS-III nabízí možnost měření obecného intelektu u lidí od 16-89 let. Obsahuje celkově 14 subtestů, z nichž jsme vybrali pro naše účely podobnosti, opakování čísel a matrice.

Podobnosti – Tento subtest patří do tzv. indexu verbálního porozumění. Podobnosti se taktéž ve zkrácené podobě nachází ve FAB. Examinovaný musí najít společný rys mezi dvěma slovy, musí uvést slovo k nim nadřazené. Běžně začínáme až položkou 6, pokud však v položce 6 a 7 participant selhává, administrujeme prvních 5 položek ve zpětném sledu. Pokud participant skóruje v položkách 4x za sebou 0, ukončíme tento subtest a přejdeme k dalšímu testu. Položky hodnotíme za 1-2 body dle dostupného manuálu k WAIS-III. Pomocí tohoto subtestu můžeme zjistit logické abstraktní myšlení, verbální konceptualizaci a schopnost asociací v souvislosti s jazykovou znalostí (Wechsler, 2010).

Selhání v tomto subtestu se váže k poškozením ve frontálních lalocích, nižší skóre může souviset taktéž s nižší inteligencí. Selhání v testu se projevuje buď snahou nalézt specifický znak (př.: stůl a židle, pacient: „*obojí je dřevěné*“), nebo se můžeme setkat v druhé polovině testu s popisem jednotlivých přečtených položek (př.: „*nepřítel je člověk, kterého*

nemáme rádi nebo nám třeba něco udělal, kdežto přítel je pro nás blízký člověk. “). Tyto odpovědi často uvádějí právě pacienti s frontálním poškozením (Preiss et al., 2012).

Opakování čísel – je subtest, který slouží k examinaci pracovní paměti (auditivní řazení), pozornosti a krátkodobé verbální paměti. Skládá se ze dvou částí – opakování čísel popředu a pozpátku. Subjekt opakuje explicitně sdělenou sekvenci čísel nejprve ve stejném pořadí jako psycholog, poté v obráceném pořadí. Číslo čteme rychlostí jednotka za sekundu. Počet čísel v sekvenci je vždy dvakrát stejný a při úspěšném splnění této „dvojsekvence“ se vždy sekvence o jednotku navýší. Administraci ukončíme, chybuje-li subjekt v obou těchto pokusech (Wechsler, 2010).

Matrice – jsou oproti předešlým subtestům testem neverbálním. Proband má za úkol vybrat jednu z pěti možností, která nejlépe doplňuje neúplnou matici. Matrice měří zrakově-prostorové schopnosti, zrakovou organizaci podnětu, paralelní zpracování informací a analyticko-syntetické myšlení (Wechsler, 2010).

Test cesty A i B – Trail Making Test (TMT)

Test cesty je zaměřen na pozornost, rychlost zpracování a mentální flexibilitu. Subjekt má tužkou spojit (ve verzi A) 25 koleček s čísly od 1-25 vzestupně od nejnižšího po nejvyšší. Číslo různě poskládaná na papíru velikosti A4. V druhé části spojuje střídavě čísla a písmena (čili řada vypadá následovně: 1A2B3C ... (Reitan & Wolfson, 1993; Bezdicek et al., 2012)). Pro jedince, jež mají výrazný motorický deficit či poškození zraku, byla vytvořena ústí verze testu. Subjekt požádáme, aby napočítal od 1 do 25, poté, aby střídavě vyjmenoval čísla a písmena až po číslo 13 (Abraham, Axelrod, & Ricker, 1996). TMT-B středně silně koreluje s testy zaměřenými na rychlost zpracování (Symboly-kódování či sluchový sčítací test – PASAT (Royan, Tombaugh, Rees, & Francis, 2004)).

Stroopův test – Victoria verze (VST)

Stroopův test můžeme využít k hodnocení psychomotorického tempa, vizuální zaměřenou pozornost či schopnost inhibice. Existuje několik standardizovaných verzí tohoto testu. V námi zvolené neuropsychologické baterii jsme administrovali pražskou Victoria verzi, která je oproti ostatním verzím kratší. Sestává ze tří bílých listů po 24 položkách; názvy barev jednotlivých bodů, barvy neutrálních slov a barvy kontrastně zvolené ke slovům

značícím barvu (tzn. slovo “červená“ je napsáno například modrou barvou). Položky jsou situovány do 6 řádků po 4 slovech či bodech a vyskytují se ve 4 zdánlivě náhodně rozmístěných barvách (červená, žlutá, zelená, modrá). Během testování zaznamenáváme čas a počet chyb (Strauss & Sherman, 2006).

První dva listy VST slouží k examinaci psychomotorického tempa a vizuální pozornosti, kdežto poslední list je zaměřen na schopnost inhibice interference (schopnost inhibice můžeme vyjádřit též podílem C/D), což je komponentou exekutivních funkcí. Snížený výkon se vyskytuje v interferenční podmínce VST zejména u pacientů se schizofrenií (Moritz, Birkner, & Kloss, 2002), ADHD (Homack & Riccio, 2004), Parkinsonovou nemocí (Hanes, Andrewes, Smith, & Pantelis, 1996) či se syndromem demence (Bondi et al., 2002). Byl prokázán těsný vztah všech tří skóre s testy exekutivních funkcí (podobnosti z WAIS-III, WCST, verbální fluence, Londýnská věž), první dva skóre korelují též s TMT A i B (Bezdicek et al., 2015).

Test verbální a kategoričké fluence – Controlled Oral Word Association (COWA)

Tímto testem hodnotíme spontánní produkci slov pod zadanými podmínkami, dále řeč a psychomotorické tempo, exekutivní funkce (konkrétně schopnost iniciace činnosti, udržení průběhu činnosti a schopnost ukončit činnost) a sémantickou paměť. Klinicky lze evaluovat i tzv. set shifting. COWA je často zahrnut i v bateriích hodnotících afázie (např.: the Multilingual Aphasia Examination; (Benton, Hamsher, & Sivan, 1994)).

V testu *sémantické (kategoriální) fluence* má participant za úkol jmenovat během jedné minuty co nejvíce věcí spadajících pod danou kategorii. V neuropsychologických bateriích v Praze je nejčastěji používaná kategorie zvířat a druhů zeleniny, dále též oblečení či nákupního seznamu. Neuroanatomicky se váže spíše k oblasti temporálních laloků (Baldo, Schwartz, Wilkins, & Dronkers, 2006; Birn et al., 2010). Z toho důvodu je i součástí neuropsychologických baterií (např.: Uniform Data Set) pro evaluaci kognitivních funkcí u Alzheimerovy nemoci (Weintraub et al., 2009; Nikolai et al., 2018).

V části *fonemické (lexikální) fluence* předkládáme examinovanému hlásky N, K, P či S (analogie k Bentonovu „FAS“ testu). Během 1 minuty musí jedinec generovat slova začínající na tuto hlásku. Nesmí však tvořit vlastní jména či slova s rozdílnými koncovkami (jako příklad často uváděno blátivá, blátivý, blátivé). Neuroanatomicky je asociována

s oblastmi frontálního laloku (Nikolai et al., 2015). Existuje silný vztah mezi sémantickou fluencí a Bostonským testem pojmenování, taktéž byl prokázán silný vztah mezi fonemickou fluencí a verbálním IQ (Steinberg, Bieliauskas, Smith, & Ivnik, 2005).

Beckův Inventář Depresivity pro dospělé 2. verze (BDI-II)

Beckova sebesuzovací škála depresivity, která se (jak již vypovídá název) používá jako měřítko závažnosti deprese. Běžně sestává z 21 položek, na něž se odpovídá na čtyřbodové škále (čím je číslo vyšší, tím je deprese závažnější). Subjekt volí na této škále takovou hodnotu, která vypovídá o jeho stavu za poslední dva týdny. Položky se koncentrují na fyziologickou, kognitivní, motivační a afektivní složku deprese (např.: na ztrátu energie, chuť k jídlu, suicidální myšlenky, problémy s koncentrací, sebekritiku, agitaci či pláč). Vysoká korelace byla prokázána s jinými měřítky depresivity (Hamilton Psychiatric Rating Scale for Depression, Depression subscale of SCL-90, MMPI-A Beckova škála beznaděje...) (Al-Musawi, 2001; Steer, Clark, Beck, & Ranieri, 1999).

Testy motorických funkcí

Testy zaměřené na hodnocení motorických dovedností se soustřeďují zejména na horní končetiny a jsou nedílnou součástí mnoha neuropsychologických baterií. Testují preferenci ruky, sílu stisku, motorickou rychlost a obratnost. Obecně lze říci, že u preferované ruky je většinou výsledek o něco lepší, avšak je nutné kalkulovat u normální populace jistou variabilitu. Tedy dominantní ruka nemusí být schopnější. U norem je též běžné, že se v jednom motorickém úkonu mohou od průměru vychylovat, byly-li by však diskrepance přítomny konzistentně napříč vícero testy, můžeme předpokládat poškození kontralaterální hemisféry. Výsledný skóre v motorických testech může být ovlivněn periferním zraněním, poškozeným zrakem, celkových kognitivním zpomalením, deteriorací pozornostních procesů, problémy s iniciací a v neposlední řadě i nedostatečným úsilím (Strauss & Sherman, 2006). Námi použitá testová baterie obsahovala test ťukání prstem (Finger Tapping Test) a dírkovanou desku (Grooved Pegboard Test).

Ťukání prstem – Finger Tapping Test (FTT)

Tento test je primárně určen k měření motorické rychlosti. Kromě rychlosti můžeme sledovat i rytmické vzorce pohybu napříč všem pokusy, například různá zaváhání, zrychlení či zamrznutí až hypokinezi (Nakamura, Nagasaki, & Narabayashi, 1978). Původně byl součástí Halsteadovy testové baterie pod názvem test oscilace prstu. Využívá se speciální dřevěné desky, na které je klepací páčka s počítadlem. Subjekt je instruován klepat ukazováčkem nejrychleji, jak jen může, vždy po dobu deseti sekund. Liší-li se prvních pět po sobě jdoucích ťukání o více než pět bodů, měříme subjekt celkově desetkrát, jinak postačí prvních pět pokusů. Tímto postupem se zamezí samostatným odchylkám ve skóru. Zmíněný proces opakujeme s oběma rukama. Je nutné minimálně po každém třetím pokusu vložit cca 1minutovou pauzu. FTT středně koreluje s percepčně organizačním faktorem ve WAIS-R, což indikuje důležitost vizuálního zpracování (Berger, 1998). Dále vysoce koreluje s deskou Purdue (Triggs, Calvanio, Levine, Heaton, & Heilman, 2000).

Dírkovaná deska – Grooved Pegboard Test (GPT)

GPT testuje kromě motorické rychlosti i lateralitu a obratnost HK (jemná motorika), dále i dostatečnou koordinaci ruky a oka. K testu je potřeba speciálně sestrojené kovové kvádrovité krabice s 25 dírkami specifického tvaru. Participant pak za využití jedné ruky zasouvá kovové kuličky (s přiléhavě tvarovaným koncem) do těchto dírek. Kuličky musí být rotovány, aby do dírek správně zapadly. Hodnotí se celkový čas potřebný k dokončení úlohy, zaznamenává se i dílčí časový údaj ke každému splněnému řádku a počet chyb (např. použití ruky, vynechání dírky atp.). Stejně jako u FTT testujeme obě HK. GPT je běžnou součástí Halstead-Russellova neuropsychologického evaluačního systému (HRNES; (Russell & Starkey, 1993)).

GPT vykazuje střední korelaci s rychlostí ťukání, podobně jako u FTT je prokázána středně silná korelace s ostrostí zraku. Středně koreluje i s měřítky pozornosti, testem cesty, částí B (TMT-B), percepční rychlostí u opakování čísel, či s úlohami na neverbální usuzování, jako je skládání objektů a kostky (Schear & Sato, 1989). Je prokázáno, že rychlost v GPT je nižší u onkologických onemocnění, poruch učení, Williamova syndromu či u lidí po otravě toxickými látkami (Bleecker, Lindgren, & Ford, 1997).

6.3 Metody zpracování a analýzy dat

Administrovanou neuropsychologickou baterii jsme vyhodnotili dle dostupných manuálů. Matici jsme utvořili v programu MS Excel a data jsme následně zpracovali v IBM SPSS Statistics 23. Prvně jsme zjišťovali normální rozložení dat pomocí Shapiro-Wilcoxonova testu. Distribuce jednotlivých testů z valné většiny nevykazuje normální rozložení. Vzhledem k povaze proměnných jsme využili neparametrických metod, konkrétně Friedmannův a Wilcoxonův-Whiteův test. U testů s normální distribucí jsme pro jistotu provedli kontrolu parametrickým testem – jednofaktorovou analýzou rozptylu (ANOVA).

6.4 Etika

Participantů byli informováni o účelu a průběhu výzkumu. Jejich účast byla ryze dobrovolná, data byla zpracována anonymně (každému participantovi byl vygenerován speciální kód, pod kterým byl následně ve všech datových databázích veden). Výzkum byl schválen etickou komisí při VFN v Praze a 1. LF UK. Komplexní lékařské a psychologické vyšetření probíhalo v rámci jednoho celého dne. Vzhledem k celkové náročnosti těchto vyšetření byla participantům vždy nabídnuta možnost přestávky, taktéž měli možnost občerstvení (během dne měli přestávku na oběd a večeři).

7. Výzkumný soubor

Z celkového počtu přeživších otravu metanolem (83) bylo do první vlny rekrutováno 50 jedinců (60,6 %). Zbýlých 33 jedinců se odmítlo zúčastnit studie kvůli úplné slepotě, neochotě dojíždět do Prahy z místa trvalého bydliště nebo nebyli osloveni z důvodu jiné národnosti (polská, slovenská). Dalším důvodem byl pocit studu nebo prohlášení, že mají doktorů a nemocnic již „plné zuby“. Většina jich však důvod nechtěla uvést. Dalších vln testování (2015, 2017) se účastnilo 46 participantů z původních 50, z důvodu smrti či neochoty se dále na výzkumu podílet. Pro výběr byla tedy využita metoda totálního výběru neboli cenzus, avšak došlo k redukci negativním samovýběrem. Participantů byli podrobena komplexnímu lékařskému vyšetření ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze a výše uvedené neuropsychologické baterii testů v rámci jednoho dne. Pro následné vyhodnocování byli rozděleni do dvou skupin: skupina rizikových uživatelů alkoholu a skupina nerizikových uživatelů alkoholu (WHO definuje množství 20 g čistého alkoholu denně i žen a 40 g denně u mužů). Tato dichotomie byla určena na základě anamnézy a biochemického vyšetření (participantů nesměli mít v krvi karbohydrát deficientní transferin $> 2 \%$, etylglukuronid v moči a posledně jaterní enzym gamma-glutamyl transferázu $> 1,5 \mu\text{kat/l}$; (Bezdiček et al., 2014)).

Věkové rozpětí bylo při první vlně od 23-73 let, při třetí vlně od 28-78 (sběr probíhal vždy po dvou letech od přechozího), s průměrem u 3. vlny 52 let a směrodatnou odchylkou 13,3 let. V souboru bylo 82 % mužů a 18 % žen, z toho 90 % pravorukých, 2 % levorukých a po 4 % obourukých či přeucených z jedné ruky na druhou. 27 osob bylo ve skupině neužívajících alkohol rizikově (METHna) a 23 osob užívajících alkohol rizikově. Probandi byli vedeni pod přidělenými kódy. Demografické údaje zahrnovaly datum narození, pohlaví, počet let vzdělání a lateralita. Interval doby objevení prvních příznaků po první kontakt s lékařem s pohyboval od 1 do 96 hodin s mediánem 24 hod. První vyšetření proběhlo po 3-4 měsících od otravy, druhé po třech letech a třetí po pěti letech.

Při první vlně sběru bylo využito kontrolní skupiny k porovnání s klinickou skupinou. Probandi z kontrolní skupiny byli získáni nenáhodným výběrem, konkrétně tzv. metodou sněhové koule. Tito jedinci byli vyloučeni ze studie, pokud trpěli vážným psychiatrickým či neurologickým onemocněním postihujícím CNS, dále utrpěli-li poranění mozku či byli-li v bezvědomí déle než 1 minutu. Nesměli užívat žádné psychoaktivní látky či látky mající vliv na CNS. Byli přiřazeni ke klinické skupině dle věku, vzdělání, zkoušky čtení National Adult Reading Test (NART; (Krámská & Preiss, 2007)), testu Mini-Mental

State Examination (MMSE; (Folstein, Folstein, & Fanjiang, 2001; Štěpánková et al., 2015))
a dle skóru v Beckově škále deprese, druhé vydání (BDI-II; (Beck, Steer, & Brown, 1996)).

8. Výsledky

V této kapitole uvedeme nejdříve tabelovanou deskriptivní statistiku, demografické údaje (pro všechny 3 vlny) a jejich průměrnou hodnotu, standardní odchylku, minimum a maximum, poté již přejdeme k inferenční statistice, kde se zaměříme na testování vytyčených hypotéz.

8.1 Deskriptivní statistika

Tabulka 3 Základní deskriptivní statistiky subjektů po otravě metanolem.

	Počet	Min.–max.	Průměr	Odchylka
Vzdělání 1	46	8–18	11,96	1,79
Vzdělání 2	46	8–18	11,96	1,79
Vzdělání 3	46	8–18	11,96	1,79
Věk 1	50	23–73	47,34	13,51
Věk 2	50	25–75	49,08	13,52
Věk 3	50	28–77	52,10	13,30
NART 1	42	6–48	31,48	11,87
NART 2	50	0–48	25,10	15,70
MMSE 1	47	15–30	27,34	2,96
MMSE 2	45	17–30	26,33	2,85
MMSE 3	41	13–29	25,44	3,26
BDI-II 1	48	0–42	12,27	10,88
BDI-II 2	44	0–42	10,16	10,38
BDI-II 3	41	0–42	9,22	10,25

Poznámka: Deskriptivní statistika, tedy počet jedinců zahrnutých do vyhodnocení, minimální a maximální hodnota, průměrná hodnota a standardní odchylka. Vzdelání 1: Vzdelání jedinců otrávených metanolem během vlny 1, Vzdelání 2: Vzdelání jedinců otrávených metanolem během vlny 2, Vzdelání 3: Vzdelání jedinců otrávených metanolem během vlny 3 (rok 2017). Věk 1, 2, 3: Věk participantů během vlny 1, 2 a 3, NART 1: Zkouška čtení během 1. vlny sběru dat, NART 2: Zkouška čtení během 2. vlny sběru dat, MMSE 1, 2, 3: Mini-Mental State Examination během 1., 2. a 3. vlny sběru dat, BDI-II 1, 2 a 3: Beckova škála depresivity II během 1., 2. a 3. vlny sběru dat.

Tabulka 4 Deskriptivní statistika u testů zaměřených na kognici a motoriku u pacientů po otravě metanolem.

	Počet	Min. –max.	Průměr	Odchylka
Pozornost				
TMT-A 1	42	18–72	42,21	15,63
TMT-A 2	41	12–113	45,02	19,37
TMT-A 3	40	9–96	37,23	18,26
Opakování čísel-p 1	47	4–14	7,91	2,23
Opakování čísel-p 2	45	4–15	7,93	2,54
Opakování čísel-p 3	41	4–15	8,22	2,26
Pracovní paměť				
Opakování čísel-z 1	47	2–11	5,26	2,06
Opakování čísel-z 2	46	0–12	5,43	2,25
Opakování čísel-z 3	41	2–11	5,46	2,06
Opakování čísel Σ 1	47	6–25	13,21	3,89
Opakování čísel Σ 2	46	0–27	13,20	4,73
Opakování čísel Σ 3	41	0–25	12,20	5,67
Exekutivní funkce				
FAB 1	48	8–18	15,48	2,10
FAB 2	45	8–18	16,29	2,20
FAB 3	43	7–18	16,07	2,58
TMT-B 1	41	37–314	120,46	67,29
TMT-B 2	39	31–370	125,18	74,40
TMT-B 3	39	33–427	124,05	96,16
Stroop Body 1	42	9–25	13,07	3,38
Stroop Body 2	41	10–41	15,85	6,32
Stroop Body 3	37	8–51	15,46	6,92
Stroop Slova 1	42	10–33	16,55	5,12
Stroop Slova 2	41	12–45	19,27	7,62
Stroop Slova 3	37	9–64	18,16	9,20
Stroop Barvy 1	42	16–89	35,26	17,19
Stroop Barvy 2	41	15–89	34,17	17,51

Stroop Barvy 3	37	16–115	32,19	19,14
VF Zvíře 1	49	1–31	18,90	6,81
VF Zvíře 2	45	4–32	19,56	6,65
VF Zvíře 3	41	4–37	19,20	6,91
VF Oblečení 1	N	N	N	N
VF Oblečení 2	50	0–28	15,24	6,98
VF Oblečení 3	39	7–26	16,13	4,92
VF Obchod 1	N	N	N	N
VF Obchod 2	50	0–34	15,98	7,88
VF Obchod 3	39	6–31	17,44	5,92
COWA SKP 1	47	2–63	40,15	14,34
COWA SKP 2	45	7–74	41,62	13,90
COWA SKP 3	50	0–77	34,42	20,86
Paměť a učení				
ΣAVLT – 1	47	12–54	36,43	10,00
ΣAVLT – 2	45	14–62	39,60	10,81
ΣAVLT – 3	41	15–60	39,17	10,73
AVLT-B – 1	47	1–8	3,94	1,51
AVLT-B – 2	49	0–9	4,08	2,05
AVLT-B – 3	41	1–8	4,51	1,66
AVLT 6 – 1	46	0–13	7,22	3,06
AVLT 6 – 2	46	0–14	7,52	3,79
AVLT 6 – 3	41	2–14	7,68	3,17
AVLT 30 – 1	47	0–13	7,21	3,31
AVLT 30 – 2	46	0–13	7,26	3,65
AVLT 30 – 3	41	0–13	7,63	3,55
Rekognice15– 1	47	3–15	12,04	2,47
Rekognice15– 2	50	0–15	11,36	4,49
Rekognice15– 3	41	8–15	13,22	1,61
Nucená R – 1	47	10–15	14,47	1,14
Nucená R – 2	45	7–15	14,40	1,62
Nucená R – 3	41	11–15	14,71	1,72

Řeč				
Podobnosti 1	47	5–31	18,96	5,53
Podobnosti 2	45	6–30	18,84	6,14
Podobnosti 3	41	4–29	17,85	6,03
Motorické tempo				
FT p 1	46	14–63	40,59	11,45
FT p 2	44	21–65	41,71	10,36
FT p 3	40	24–62,4	42,43	9,03
FT l 1	46	24–59	40,29	7,91
FT l 2	44	27–54	37,99	7,05
FT l 3	41	26–52,2	39,22	6,52
GP-p 1	42	58–309	94,55	45,48
GP-p 2	41	0–188	85,27	31,59
GP-p 3	36	59–198	90,39	33,44
GP-l 1	42	64–192	97,86	30,01
GP-l 2	40	60–182	96,80	26,72
GP-l 3	37	58–177	93,43	27,70

Poznámka: FAB 1, 2, 3: Frontální škála chování, výsledky z roku 2013, 2015, 2017 (vlna 1, 2, 3), TMT-A 1, 2, 3: test cesty verze A (vlna 1, 2, 3), TMT-B 1, 2, 3: test cesty verze B (vlna 1, 2, 3), Stroop Body 1, 2, 3: Stroopův test Victoria verze-body (vlna 1, 2, 3), Stroop Slova 1, 2, 3: Stroopův test Victoria verze-slova (vlna 1, 2, 3), Stroop Barvy 1, 2, 3: Stroopův test Victoria verze-barvy (vlna 1, 2, 3), GP-p 1, 2, 3: Grooved Pegboard=Dirkovaná deska pravá ruka (vlna 1, 2, 3), GP-l 1, 2, 3: Dirkovaná deska levá ruka (vlna 1, 2, 3), Opakování čísel-p 1, 2, 3: opakování čísel popředu (vlna 1, 2, 3), Opakování čísel-z 1, 2, 3: opakování čísel pozpátku (vlna 1, 2, 3), Σ AVLT – 1, 2, 3: součet prvních 5 pokusů v paměťovém testu učení (vlna 1, 2, 3), AVLT-B – 1, 2, 3: paměťový test učení pokus B (vlna 1, 2, 3), AVLT 6 – 1, 2, 3: paměťový test učení 6. pokus (vlna 1, 2, 3), AVLT 30 – 1, 2, 3: paměťový test učení oddálené vybavení po 30 minutách (vlna 1, 2, 3), Rekognice15 – 1, 2, 3: paměťový test učení rekognice 15 slov (vlna 1, 2, 3), Nucená R – 1, 2, 3: paměťový test učení nucená rekognice (vlna 1, 2, 3), VF Oblečení 1, 2, 3: verbální fluence kategorie oblečení (vlna 1, 2, 3), VF Obchod 1, 2, 3: verbální fluence kategorie obchod (vlna 1, 2, 3), VF Zvíře 1, 2, 3: verbální fluence kategorie zvířata (vlna 1, 2, 3), COWA SKP 1, 2, 3: verbální fonemická fluence písmena S, K a P (vlna 1, 2, 3), Podobnosti 1, 2, 3: subtest z WAIS-III podobnosti (vlna 1, 2, 3), FT p 1, 2, 3: Finger Tapping – ťukání prstem pravá ruka (vlna 1, 2, 3), FT l 1, 2, 3: Finger Tapping – ťukání prstem levá ruka (vlna 1, 2, 3), N: test nebyl administrován.

K testování normality byl použit Shapirův-Wilkův test. Většina testů nesplňovala podmínku normálního rozložení (hodnoty vyšší než 0,05 indikují normalitu). Jmenovitě

MMSE ($p=0,001$), FAB ($p \leq 0,001$), TMT A i B ($p \leq 0,01$), Stroopův test – barvy ($p \leq 0,001$), opakování čísel – celkový skóre ($p \leq 0,004$) a dírkovaná deska ($p \leq 0,001$) nesplňovaly podmínky normálního rozložení. Náš vzorek skýtal 50 jedinců, z těchto důvodů jsme analýzu provedli neparametrickými metodami. Kvůli úplné důslednosti jsme pro jistotu neuropsychologické testy, u kterých byl výsledek nesignifikantní, vyhodnotili vhodnými parametrickými testy. Výsledky se významně nelišily.

8.2 Inferenční statistika

Jak jsme již zmínili, provedli jsme analýzu pomocí neparametrických metod. Vzhledem k tomu, že jsme data měřili celkově třikrát, ve třech různých časech, zvolili jsme Friedmanův test, který je neparametrickou alternativou jednofaktorové analýzy rozptylu. Tento test poukazuje na možnou změnu ve skórech napříč 3 časovým úsekům, nepopisuje však změnu mezi jednotlivými měřeními. U Friedmanova testu jsme stanovili hladinu významnosti 0,05. Je-li výsledná hodnota nižší než vytyčená hladina významnosti, můžeme tvrdit, že došlo u participantů po otravě metanolem k významnému poklesu ve výkonu v jednotlivých testech během sledované doby.

Friedmanův test nám však neukáže, na kolik se dané skóre mezi sebou liší. Bylo nutné tedy porovnat jednotlivé skóre mezi sebou. Statistický test, který umožňuje porovnat u jednoho souboru opakované měření (2 měření odlišná v čase), je u předpokladu normálního rozložení párový t-test. V našem případě jsme použili neparametrickou variantu, Wilcoxonův test. Porovnávali jsme rok 2017 (vlnu 3) s rokem 2013 (vlna 1), dále rok 2017 s rokem 2015, poté rok 2015 a 2013. V tabulce 5 uvádíme pod Wilcoxonovým test hodnotu Z a asociovanou hladinu významnosti. Je-li hodnota rovna nebo nižší než 0,05, rozdíl mezi těmito 2 skóre je statisticky signifikantní.

Tabulka 5 výsledky neparametrických testů dle celkového kognitivního výkonu.

	Friedmanův test	Wilcoxonův test 2017 vs. 2013	Wilcoxonův test 2017 vs. 2015	Wilcoxonův test 2015 vs. 2013
Celkový kognitivní výkon				
MMSE	<0,001	-3,77 (<0,001)	-2,31(0,021)	-2,34 (0,019)

Poznámka: MMSE: Mini-Mental State Examination.

Tabulka 6 Výsledky statistických testů dle testu depresivity.

	Friedmanův test	Wilcoxonův test 2017 vs. 2013	Wilcoxonův test 2017 vs. 2015	Wilcoxonův test 2015 vs. 2013
Afektivní složka				
BDI-II	0,596	-0,86 (0,392)	-0,43 (0,670)	-0,90 (0,368)

Poznámka: BDI-II: Beckův inventář depresivity, 2. verze.

Tabulka 7 Výsledky neparametrických testů dle testů pozornosti.

	Friedmanův test	Wilcoxonův test 2017 vs. 2013	Wilcoxonův test 2017 vs. 2015	Wilcoxonův test 2015 vs. 2013
Pozornost zraková				
TMT-A	0,907	-0,38 (0,702)	-1,63 (0,103)	-0,65 (0,519)
Pozornost sluchová				
Opakování čísel p.	0,933	-0,19 (0,850)	-1,01 (0,313)	-0,40 (0,688)

Poznámka: TMT A: test cesty A, Opakování čísel p.: opakování čísel popředu

Tabulka 8 Výsledky neparametrických testů dle testů pracovní paměti.

	Friedmanův test	Wilcoxonův test 2017 vs. 2013	Wilcoxonův test 2017 vs. 2015	Wilcoxonův test 2015 vs. 2013
Pracovní paměť				
Opakování čísel z.	0,503	-0,97 (0,331)	-0,12 (0,903)	-1,26 (0,208)
Opakování čísel Σ	0,900	-0,79 (0,428)	-0,26 (0,794)	-0,42 (0,672)

Poznámka: Opakování čísel z.: opakování čísel pozpátku, Opakování čísel Σ : opakování čísel celkový skóre.

Tabulka 9 Výsledky neparametrických testů dle testů na paměť a učení.

	Friedmanův test	Wilcoxonův test 2017 vs. 2013	Wilcoxonův test 2017 vs. 2015	Wilcoxonův test 2015 vs. 2013
Paměť a učení				
AVLT 1-5	0,162	-1,97 (0,049)	-0,23 (0,816)	-2,04 (0,041)
Interference				
AVLT B	0,084	-1,45 (0,147)	-0,95 (0,340)	-0,56 (0,574)
AVLT 6	0,908	-1,32 (0,188)	-0,32 (0,747)	-1,04 (0,301)
Retence				
AVLT 30	0,631	-0,25 (0,803)	-0,31 (0,754)	-0,25 (0,801)
Rekognice				
Rekognice 15	0,089	-3,13 (0,002)	-1,39 (0,163)	-0,09 (0,930)
Nucená Rek. 15	0,779	-0,65 (0,513)	-0,69 (0,490)	-0,12 (0,905)
FP	0,547	-0,12 (0,901)	-0,51 (0,609)	-1,41 (0,158)

Poznámka: AVLT 1-5: paměťový test učení součet prvních pěti pokusů, AVLT B: paměťový test učení interferenční fáze B, AVLT 6: paměťový test učení 6. pokus retence, AVLT 30: paměťový test učení oddálené vybavení po 30 minutách, Rekognice 15: paměťový test učení fáze rekognice, Nucená Rek. 15: paměťový test učení rekognice s nuceným výběrem, FP: paměťový test učení – počet falešně pozitivních odpovědí.

Tabulka 10 Výsledky neparametrických testů na exekutivní funkce.

	Friedmanův test	Wilcoxonův test 2017 vs. 2013	Wilcoxonův test 2017 vs. 2015	Wilcoxonův test 2015 vs. 2013
Exekutivní funkce				
FAB	0,008	-1,08 (0,280)	-1,35 (0,177)	-2,77 (0,006)
TMT-B	0,935	-0,09 (0,929)	-0,55 (0,582)	-0,41 (0,683)
Stroop body	<0,001	-3,61 (<0,001)	-0,51 (0,607)	-3,65 (<0,001)
Stroop slova	0,009	-2,23 (0,026)	-0,89 (0,370)	-3,12 (0,002)
Stroop barvy	0,037	-2,21 (0,027)	-0,93 (0,360)	-1,36 (0,173)
Stroop barvy (ch.)	0,106	-1,64 (0,102)	-0,16 (0,869)	-1,73 (0,084)
Stroop C/D	<0,001	-5,06 (<0,001)	-2,03 (0,042)	-3,92 (<0,001)
VF oblečení	N	N	-1,42 (0,156)	N
VF obchod	N	N	-0,57 (0,571)	N
VF zvířata	0,615	-0,03 (0,977)	-0,97 (0,333)	-0,83 (0,407)
COWA SKP	0,228	-1,34 (0,179)	-1,25 (0,211)	-1,31 (0,191)

Poznámka: FAB: frontální škála chování, TMT B: test cesty B, Stroop body: Stroopův test Victoria verze – první část body, Stroop slova: Stroopův test Victoria verze – druhá část slova, Stroop barvy: Stroopův test Victoria verze – třetí část barvy, Stroop barvy (ch.): Stroopův test Victoria verze – počet chyb v třetí části Stroop C/D: Stroopův test Victoria verze – podíl 3. a 1. části, VF oblečení: verbální fluence kategorie oblečení, VF obchod: verbální fluence kategorie obchod, VF zvířata: verbální fluence kategorie zvířata, COWA SKP: verbální fonemická fluence – písmena S, K a P.

Tabulka 11 Výsledky neparametrických testů dle testů řeči.

	Friedmanův test	Wilcoxonův test 2017 vs. 2013	Wilcoxonův test 2017 vs. 2015	Wilcoxonův test 2015 vs. 2013
Řeč				
Sim	0,089	-2,02 (0,430)	-1,67 (0,950)	-0,31 (0,760)

Poznámka: Sim – Podobnosti (subtest z WAIS-III).

Tabulka 12 Výsledky neparametrických testů dle testů motorických funkcí.

	Friedmanův test	Wilcoxonův test 2017 vs. 2013	Wilcoxonův test 2017 vs. 2015	Wilcoxonův test 2015 vs. 2013
Motorické funkce				
GP pr.r.	0,188	-0,60 (0,549)	-1,41 (0,158)	-1,46 (0,145)
GP l.r.	0,395	-0,56 (0,577)	-1,12 (0,261)	-0,62 (0,530)
FT pr.r.	0,598	-0,35 (0,728)	-0,46 (0,645)	-0,60 (0,547)
FT l.r.	0,040	-1,43 (0,153)	-0,39 (0,696)	-2,23 (0,026)

Poznámka: GP pr. r.: Grooved Pegboard – dírkovaná deska pravá ruka, GP l.r.: dírkovaná deska levá ruka, FT pr. r.: Finger Tapping pravá ruka, FT l.r.: Finger Tapping levá ruka.

Jak vyplývá z výsledků Friedmanova testu rozdíl byl prokázán u Mini-Mental State Examination, frontální škály chování, Stroopova testu (ve všech jednotlivých skórech až na chybové), a u Finger Tappingu v levé ruce. Avšak rozdíl napříč všemi měřeními byl nalezen pouze u Mini-Mental State Examination a u Pražského Stroopova testu ve skóru barvy/body.

8.3 Shrnutí hypotéz

Tabulka 13 Shrnutí hypotéz.

Hypotéza	Přijata 
	Zamítnuta 
Celkový kognitivní výkon pacientů po otravě metanolem se liší v čase.	
Celkový kognitivní výkon pacientů po otravě metanolem se liší ve vlně 1 a 2.	
Celkový kognitivní výkon pacientů po otravě metanolem se liší ve vlně 1 a 3.	
Celkový kognitivní výkon pacientů po otravě metanolem se liší ve vlně 2 a 3.	

Poznámka: Tabulka reprezentuje vyjádření se k přijetí/zamítnutí hlavní hypotézy a 3 vedlejších hypotéz.

9. Diskuze

V této studii jsme si kladli za cíl zmapovat dlouhodobý vývoj kognitivního poškození u lidí po otravě metanolem. Statisticky jsme porovnali výsledky z neuropsychologického vyšetření u lidí otrávených metanolem na přelomu roku 2013, poté 2015 a finálně s daty z roku 2017. Studie, která se zabývá dlouhodobým vlivem metanolu na kognitivní funkce, je ve světě ojedinělá, nese s sebou možnost nových poznatků, avšak ochuzuje nás o možnost srovnat naše výsledky s jinými studiemi na toto téma, protože u všech předchozích otrav metanolem pacienti nikdy nebyli komplexně psychologicky vyšetřeni. Vystává tedy možnost poukázat na výsledky z minulých let, porovnat poznatky s kazuistikami z jiných zemí a posledně i poukázat na studie, které se zabývaly otravami jinými jedy, které mají podobné následky. Konec této kapitoly věnujeme limitům této studie a následným doporučením.

Případové studie se zabírají symptomatikou vyplývající z otravy metanolem jako takovou, některé zmiňují možný vznik kognitivního deficitu. Kognitivní deficit, který byl prozatím zjištěn, zahrnuje potíže v krátkodobé paměti, dále pak motorickou dyspraxii (Bessel-Browne & Bynevelt, 2007; Singh et al., 2013). Předěšlé studie Bezdíčka et al. (2014, 2017), které zkoumaly právě poškození kognitivních funkcí poukazují na zhoršení ve frontálních projevech a o snížené funkce explicitní paměti. Pacienti si stěžovali na úzkostné prožívání, zhoršení percepce, pozornosti a spánku. Dále se vyskytoval i tremor. U rizikových uživatelů etanolu, kteří taktéž požili metanol, došlo i ke zhoršení paměti v oblasti rekognice a též byl prokazatelný motorický deficit. V roce 2017 již nebyly přítomny výrazné stížnosti na paměť ani jiné kognitivní funkce.

Při sběru druhé vlny byl výrazně nižší skóre i u BDI-II. Pacienti uváděli depresivní ladění spojené právě s otravou metanolem a jejími důsledky, taktéž uváděli problémy se spánkem (Bezdíček et al., 2017). Z našich výsledků již nevyplývá zhoršení depresivní symptomatiky. Tento výsledek může souviset i s již neudávanými jinými obtížemi, které z otravy metanolem vyplývaly. Adaptace na situaci má u každého variabilní trvání a je možné, že 5 let po otravě metanolem se pacienti se situací mohli smířit a subjektivně mohli prožívat zlepšení v kognici či ve své životní situaci. Výhradně po otravě metanolem a následný rok mohly pro ně být nastalé změny velice náročné, nejen kvůli zdravotním následkům, ale i následkům socioekonomickým, které z toho plynuly. Rozhodně by bylo zajímavé afektivní složku sledovat podrobněji i z důvodu často udávané změny prožívání a výraznějšího impulsivního prvku v chování.

Naše výsledky poukazují na specifický profil poškození kognitivních funkcí v čase, a to celkového kognitivního stavu a interference (součást exekutivních funkcí). Prokázali jsme, že schopnost zvládat interferenci ve Stroopově zkoušce a celkový kognitivní stav je s každým rokem horší. Celkový kognitivní stav je posuzován krátkým skrínigovým testem Mini-Mental State Examination (MMSE), kterým je posuzována orientace časem a prostorem, verbální paměť a pozornost, pracovní paměť, zrakově-konstrukční schopnosti, řeč a praxe. Primárně se používá pro vyloučení výrazného kognitivního deficitu u zdravé populace, ale je i velmi citlivým měřítkem kognitivního deficitu při Alzheimerově nemoci (Folstein, Folstein, & Fanjiang, 2001; Štěpánková et al., 2015).

Prokázali jsme, že po otravě metanolem se kognitivní deficit (vycházíme z prvního měření v r. 2012, kdy porovnání s kontrolním souborem prokázalo kognitivní deficit) signifikantně prohlubuje v čase. Pro účely srovnání byl při první vlně testován soubor zdravých kontrol, které byly spárovány k našemu metanolovému souboru dle věku, vzdělání, pohlaví a zkoušky čtení (NART), která je ukazatelem promorbidní úrovně inteligence. Jedinci po otravě metanolem skórovali v první vlně průměrně 27,34 bodů ($SD=2,96$) s minimální hodnotou 15 a maximální 30, oproti tomu normy skórovaly průměrně 28,60 ($SD=1,44$) s minimální hodnotou 25 a maximální 30. Předpokládáme, že normy se v čase v kognitivních testech významně nezhoršily, hodnoty metanolového souboru však byly nižší (třetí vlna průměr=25,44 s odchylkou 3,26; minimální a maximální hodnoty se pohybovaly od 13 do 29). Jak již zmínila Štěpánková et al. (2015) v ČR se za normální výsledek považuje interval 27–30 bodů, 25 a 26 bodů je hraniční skór pro možnou mírnou kognitivní poruchu (MKP), 24–18 bodů je již úroveň lehkého stadia demence, pod 17 bodů již předpokládám středně těžkou až těžkou demenci. Tyto skóre však slouží pouze k poukázání rozdílu, nebyly prozatím nijak statisticky testovány, tudíž ani naplno nemůžeme potvrdit tyto výsledky.

Významný rozdíl během posledních 5 let po otravě metanolem spatřujeme ve schopnosti inhibice, která patří mezi exekutivní funkce. Z testů vychází z pomocného skóru v pražském Stroopově testu (podíl výsledného času v poslední tabuli – barvách s výsledným časem v první tabuli – bodech). Jiné testy exekutivních funkcí však neprokázaly významné dlouhodobé zhoršení u zkoumaných jedinců po otravě metanolem. Změny v exekutivních funkcích však byly prokázány během prvních dvou sledování ve škále frontálního chování (FAB).

Exekutivní dysfunkce se může projevit při poškození frontálních okruhů. Jeden z okruhů je provázán i s bazálními ganglii pomocí fronto-striatálních smyček, které jsou při otravě metanolem poškozeny v oblasti putamen. Nekróza putamen může způsobit poškození schopnosti konceptualizace, mentální flexibility a motorického programování. Zajímavé však je, že poškození exekutivních funkcí při otravě metanolem se dál s časem neprohlubuje, nebylo prokázáno významné zhoršení po pěti letech od otravy metanolem. Možnou příčinou by mohla být celoživotní schopnost plasticity mozku, která mohla vést k nahrazení dráhy frontostriatálních okruhů, a mohlo tak tedy dojít i ke zlepšení frontálního chování. Z výsledků MRI studií však víme, že nekrotická tkáň zůstala ireverzibilně poškozená, můžeme se tedy pouze jen domnívat, že došlo k tvorbě nových neuronálních spojení ve frontostriatálních okruzích (Vaněčková, a další, 2015).

Opět vezmeme-li hodnoty normy z první vlny měření u FAB se pohybuje jejich skóre průměrně na 17,23 se směrodatnou odchylkou 0,84 (min–max:15–18), kdežto u lidí po otravě metanolem je jejich skóre na 15,48 se SD 2,10 a ve třetí vlně 16,07 se SD 2,58 (minimální a maximální hodnoty se pohybují na celém spektru hodnot, tedy od 7 do 18). Ač se tedy klinický soubor neliší významně mezi sebou, oproti normě je však snížen. Nutno podotknout, že stále vycházíme z předpokladu, že skóre normy se mezi těmito měřeními 5 lety významně nezměnily.

Rádi bychom poukázali na fakt, že kromě pomocného skóru ve Stroopově testu, se jiné skóre, které jsou ukazateli funkčnosti exekutivních funkcí v čase, nezhoršují. Předpokládali jsme, že test zaměřený na frontální chování, který je citlivým měřítkem k poškození frontálních okruhů, bude dále ve skóre klesat. Avšak oproti normě je skóre stále nižší, kognitivní výkon otrávených metanolem se nevrátil na předpokládanou premorbidní úroveň. Poškození metanolem, respektive jeho metabolity, má tak stále velmi závažný důsledek. Předpokládáme závažné poškození i u jedinců po otravě metanolem, u kterých jsme neuropsychologickou baterii neadministrovali a u kterých byl průběh otravy metanolem těžší, a tedy i metabolická acidóza se pohybovala na vyšších hodnotách. Je možné, že by výsledky prokázaly daleko hlubší kognitivní deficit.

V rámci této práce nedošlo ke statistické analýze u rizikových uživatelů alkoholu, kterým i v rámci posledního sběru dat, byla administrována neuropsychologická baterie. Při prvních dvou sběrech dat došlo k prohloubení paměťového deficitu oproti čistě

metanolovému souboru i proti kontrolní skupině (Bezdíček et al., 2017). Výsledky z posledního sběru budou hodnoceny v blízké budoucnosti.

Dlouhodobé sledování vývoje kognitivních funkcí bylo zmapováno u otravy jinými látkami. Ač tyto látky nepůsobí na mozek totožně, výsledná poškození jsou podobná a můžeme tak sledovat i následný efekt samotné otravy. Existuje poměrně rozsáhlá debata, na kolik a zda může mít vystavení se toxické látce dlouhodobý vliv na CNS, avšak málokdy došlo k podrobnému zkoumání. Poškození CNS bylo většinou zkoumáno spíše v důsledku poranění mozku či neurodegenerativní choroby. Poškození CNS v důsledku působení jedů je však odlišné. Studie zkoumající tento fenomén prokazují kognitivní změny v čase rozdílné od kognitivních změn při běžném stárnutí. Při vystavení se působení olova měli postižení jedinci prokazatelný pokles v neuropsychologických testech zaměřených na paměť a učení (RAVLT, ROCFT, symboly), exekutivní funkce (Stroopův test), zrakově-konstrukční schopnosti (ROCFT kopie, kostky z WAIS-III), a psychomotoriku (FT a Purdue Pegboard) oproti normě (Schwartz, a další, 2000).

Taktéž byla přítomna nižší schopnost koordinace oka a ruky. Při dlouhodobém sledování jedinců, u kterých byla zvýšená hladina olova, došli vědci k závěru, že deficit se prohlubuje v čase při expozici vyšším dávkám olova (Bandeem-Roche, Glass, Bolla, Todd, & Schwartz, 2009). Studie na zvířatech prokazují neurodegenerativní změny a přítomnost neurofibrilárních klubek v oblasti frontální kůry a hipokampu po expozici tetraetylu olovnatého (Schwartz, a další, 2000). Neurodegenerativní změny jsou pozorovány i po otravě metanolem (prozatím opět jen na zvířecích modelech), kumulace patologických proteinů je charakteristická i u Alzheimerovy nemoci (Su, Monte, Hu, He, & He, 2016).

Dlouhodobější sledování kognitivních změn proběhlo i po otravách oxidem uhelnatým, konkrétně došlo k examinaci postižených opětovně po 10 měsících od otravy CO. První neuropsychologické měření přímo po otravě CO odhalilo postižení pozornosti, krátkodobé paměti, schopnosti inhibice a zrakově-prostorových schopností, minimálně byla postižena i pracovní paměť oproti kontrolnímu souboru. Oproti tomu schopnost set-shiftingu zůstala zachována (Klos et al., 2010). Po 10 měsících došlo jen k nepatrnému zhoršení ve zmíněných funkcích, nebylo však signifikantní, v ostatních funkcích došlo ke zlepšení. Měření po dalších měsících již nejsou známá (Chang, a další, 2010; Porter, Hopkins, Weaver, Bigler, & Blatter, 2002). Otrava oxidem uhelnatým působí snížení kyslíku v krvi, což mimo jiné působí hypoxii a apoptózu mozkových buněk, což vede k patrným lézím či

atrofii mozkové tkáně. Reportovány jsou dále poškození paměti, exekutivních funkcí, rychlosti zpracování (Gale & Hopkins, 2004).

Soman je toxická látka používaná jako chemická zbraň, způsobující kumulaci acetylcholinu ve striatu a hipokampech a mediuje neuronální smrt. Vědci zkoumali účinek na myších, zpočátku docházelo k poškození schopnosti učení, avšak s časem se funkce zlepšily. Myši prošli rehabilitací, která zahrnovala úkoly na prostorové učení, které regulovalo neurogenezi hipokampů (Joosen et al., 2009). Abychom však nezabředli do jmenování všelijakých látek a vlivech na CNS a kognici, zmíníme jen zjištění vyplývající z longitudinálních výzkumů látek, které působí podobně jako metanol. Způsobují polyneuropatie a problémy s kognicí. U dále zmíněných látek byly prokázány potíže s koncentrací, pamětí, neschopností iniciace činnosti, psychomotorickým tempem, emoční labilitou či nasedající depresí. N-hexan, sirouhlík, sulfan, toluen, etylacetát či metanol mají prokázaný neurotoxický vliv a jsou možnou příčinnou parkinsonismu či následného rozvoje neurodegenerativní nemoci. Jednotlivé případové studie poukazují na zmírnění kognitivní symptomů, avšak parkinsonismus s pyramidovými znaky dlouhodobě přetrvával a docházelo k progresi (Hageman, Hoek, Hout, Laan, Steur, Bruin, & Herholz, 1999). U otravy sulfanem došlo kromě prohloubení extrapyramidových projevů po 4 letech od otravy i progredujícímu poškození vizuomotoriky, rychlosti zpracování a dlouhodobé paměti (Schneider et al., 1998).

Z našich výsledků však nevyplývá celková progrese frontálního deficitu, či dlouhodobé paměti. Můžeme však předpokládat, že ač daná poškození neprogredovala, ani se výrazně nezlepšila. Signifikantně se zhoršuje celkový kognitivní deficit a interference. Závěrem tedy lze konstatovat, že pacienti po otravě metanolem trpí z dlouhodobého hlediska kognitivním deficitem, který je stacionární v čase (při porovnání výsledků z let 2013 a 2017) a který navíc selektivně progreduje v celkovém kognitivním výkonu a odolnosti k interferenci činnosti.

Výsledky MRI prokázaly zejména poškození bazálních ganglií, konkrétně bilaterální nekrózu putamen, dále byla nalezena léze v mozečku, subkortikální léze a atrofie optického nervu. Pokud měli postižení léze ve vícero anatomických oblastech, měli též značnější kognitivní deficit. Avšak z minulých let se neprokázalo prohlubující se poškození mozkové tkáně. Poškození zůstalo neměnné (Vaněčková et al., 2014; Vaněčková et al., 2015).

Limity studie

Longitudinální výzkum, u kterého je možným limitem mortalita participantů. Celkem se dále neúčastnili 4 z původních 50 participantů. Ať už z důvodu úmrtí participanta či kvůli neochotě se na studii dále podílet. K tomuto bodu bychom rádi zmínili i možnou nevýhodu plynoucí z neúplného výběru z této dost specifické populace. Právě chybějící jedinci by mohli prokazovat největší kognitivní změny.

Sběr dat probíhal většinou po 2–4 participantech za den, kteří byli podrobeni poměrně rozsáhlému testování. Vyšší počet z nich byl z jiných krajů České republiky (moravskoslezský kraj) a participantů tak byli vystaveni brzkému vstávání a dlouhé cestě do Prahy. Neuropsychologické testování probíhalo až na závěr, tudíž až od poledních hodin. Někteří účastníci mohli být tedy unaveni a nepodali tak maximální možný výkon v testové baterii. Podmínky však byly stejné ve všech vlnách sběru dat.

Každý participant v rámci sběru dat obdržel vyměřenou finanční sumu, autorka se snažila dostatečně motivovat účastníky studie i během samotného testování, avšak externí motivace nemusí být vždy dostatečná k maximálnímu výkonu participanta. Testová baterie neobsahovala test určený k měření suboptimálního výkonu, avšak žádný z výsledků nenasvědčoval přítomnosti předstírání kognitivního deficitu. Testová situace mohla být ovlivněna i anxiétou vyplývající z této situace. Participantům jsme se vše snažili vysvětlit a nastolit co nejpříjemnější atmosféru.

Nevýhodou mohou být i zvolené testy, jsme si vědomi, že baterie pokrývala pouze některé kognitivní domény, které byly testovány na základě současných znalostí neuroanatomických korelátů vztažených k otravě metanolem. Testová baterie byla utvořena tak, aby tyto oblasti pokryla a zároveň zatížila subjekty nejmenší možnou mírou. Některé kognitivní změny důsledkem otravy metanolem tak mohly zůstat skryty právě z důvodu nedostatečné neuropsychologické baterie.

Dalším limitem může být nedostatečné odlišení pacientů po otravě metanolem dle závažnosti klinického průběhu. Pacienti se závažným průběhem mohou vykazovat větší změny v kognitivních a motorických funkcích než pacienti s jen minimálním neurologickým poškozením. Během analýzy výsledků tak mohlo dojít k potření těchto rozdílů.

Výsledek mohl být ovlivněn test-retestovým efektem a celkovou adaptací na vyšetření. Avšak zjištěný deficit tomu nenapovídá, skóry naopak poklesly u většiny testů. Jde tedy spíše o metodický limit. Posledním bodem, který bychom rádi zmínili, je fakt, že měla

být provedena Bonferroniho korekce. Plánované porovnání nekontroluje zvyšující se riziko výskytu chyby 1. typu (zamítnutí nulové hypotézy, která je ve skutečnosti pravdivá). Vzhledem k množství testových metod by se však hladina významnosti (0,05) posunula na tolik, že by všechny výsledky vyšly jako statisticky nevýznamné. Byla provedena post-hoc analýza pomocí Wilcoxonova testu.

10. Závěry

V této kapitole shrneme závěry plynoucí z našeho výzkumu, který jsme uskutečnili v rámci magisterské diplomové práce. Zkoumali jsme 50 jedinců po otravě metanolem celkově ve třech časových bodech (transverzální longitudinální šetření): v roce 2013, 2015 a 2017. V každém měření byla administrovaná stejná neuropsychologická baterie sestavená dle možných kognitivních postižení. Použité testy jsou standardizované v rámci neuropsychologického vyšetření pro zjištění kognitivního deficitu v Laboratoři neuropsychologie, Neurologické kliniky, 1. LF UK a VFN v Praze. Kromě testů na kognici zde byly zahrnuty i testy měřící motorické tempo a míru depresivity.

- Dospěli jsme k závěru, že pacienti po otravě metanolem mají nižší skóre v každém prospektivním sledování v celkovém kognitivním výkonu.
- Pacienti po otravě metanolem mají nižší skóre v každém prospektivním sledování ve schopnosti interference ve Stroopově zkoušce.
- Naopak ve frontálním chování mají nižší skóre pouze ve druhém měření oproti prvnímu, ve třetím měření jsme neprokázali další prohlubování deficitu frontálního chování.
- Neprokázali jsme ani vyšší skóre v BDI-II při třetím měření. Depresivní symptomatika byla výraznější pouze v prvních dvou měřeních.
- Neprokázali jsme zhoršování dále vyčtených psychických funkcí: zraková a sluchová pozornost, učení a paměť, pracovní paměť, řeč a motorické funkce.

Souhrn

Metanolvá kauza je doposud nejrozšířenější otrava metanolem na území ČR. Ročně se průměrně objevuje pět případů otravy metanolem. Alkoholické nápoje obsahují běžně jen minimální dávku metanolu. Vzhledem k tomu, že je metanol na trhu levnější než etanol, stává se, že někteří kvůli obohacení vmíchají nelegálně větší množství metanolu do alkoholického nápoje. Během masové otravy metanolem v ČR obsahovaly některé nápoje poměr až 80:20.

Metanol v těle postupně metabolizuje na formaldehyd a kyselinu mravenčí, které jsou pro nás vysoce toxické, mohou způsobit metabolickou acidózu a skončit až smrtí. Poškozený bývá i mozek, a to nejčastěji putamen, jež je součástí bazálních ganglií, častá bývá i demyelinizace a atrofie optického nervu. Vzácně je zasažen i mozeček. Tato poškození vedou i ke kognitivním potížím. Vzhledem k tomu, že jsou bazální ganglia propojena s frontálním lalokem, předpokládali jsme poškození exekutivních funkcí, motoriky a celkový kognitivní deficit. Otravy metanolem po světě nejsou až takovou vzácností, jak bychom mohli doufat, zejména v chudších oblastech světa a v těch oblastech, ve kterých probíhá striktní prohibice alkoholu, je jejich výskyt častější. Proto je nutné kromě lékařského standardního postupu, stanovit i psychologický. Vzhledem k tomu, že dlouhodobý vývoj kognitivních funkcí nebyl doposud zmapován, nemohl být tento psychologický postup zhotoven.

Pro pochopení problematiky otravy metanolem je potřeba komplexních znalostí, je nutné pochopit základní mechanismus metabolizace metanolu, jak působí na tělo a psychiku z dlouhodobého hlediska. Dále je potřeba zohlednit diagnostiku a rehabilitaci po otravě metanolem. Následně rozebíráme neuroanatomické koreláty, které jsou úzce svázány právě s otravou a které mají vliv na kognitivní funkce člověka. Proto je právě předposlední kapitola teoretické části zaměřena na specifické kognitivní funkce. V poslední kapitole se již věnujeme stručné historii masových otrav metanolem a poznatkům, které jsou díky tomu známy. V závěrečné části této kapitoly již integrujeme současné poznatky vlivu metanolu na kognitivní funkce, včetně možného vývoje. Vzhledem k tomu, že není mnoho studií zabírajících se dlouhodobým vývojem poukazujeme i na studie zaměřené na toxikanty působící na podobné neuroanatomické koreláty.

Použili jsme kvantitativní typ výzkumu, konkrétně longitudinální výzkum se třemi transverzálními šetřeními po dobu šesti let. Během třech měření v letech 2013, 2015 a 2017 se v klinické skupině otrávených metanolem vyskytlo při prvním měření 50 participantů, kteří během jednoho dne podstoupili komplexní lékařské a psychologické vyšetření. Pro porovnání jsme administrovali vždy stejnou neuropsychologickou baterii sestávající z testů na pozornost, pracovní paměť, paměť a učení, exekutivní funkce, řeč, depresivní projevy a motorické tempo. Cílem bylo zjistit, jak se kognitivní funkce po otravě metanolem vyvíjí v čase. Předpokládali jsme postupné zlepšení celkového kognitivního výkonu a exekutivních funkcí pro celkovou regeneraci organismu po otravě metanolem. Vzhledem k nenormálnímu rozložení a malému vzorku jsme použili neparametrické metody, konkrétně Friedmanův test pro porovnání rozdílů během 3 opakovaných měření a následně post hoc analýzu pro porovnání hlavních efektů Wilcoxonovým testem. Hladina významnosti byla stanovena o velikosti 0,05.

Výsledky odhalily významný pokles v celkovém kognitivním výkonu (MMSE) a schopnosti interference (Stroopova zkouška) jako součástí exekutivních funkcí. Na škále frontálního chování jedinci skórovali signifikantně hůře pouze po prvních dvou měřeních, ve třetím měření již nebyl prokázán signifikantní pokles. Podobně tomu bylo i v Beckově škále depresivity II, taktéž došlo ke zhoršení v prvních dvou měřeních, třetí měření nepoukazuje na signifikantní pokles. Dospěli jsme tedy k závěru, že celkový kognitivní výkon se po otravě metanolem s časem zhoršuje. K postupnému poklesu došlo i v oblasti interference ve všech třech měřeních.

Seznam použitých zdrojů a literatury:

1. Abdullaev, Y., Bechtereva, N., & Melnichuk, K. (1998). Neuronal activity of human caudate nucleus and prefrontal cortex in cognitive tasks. *Behavioral Brain Research*, 97, 159-177. doi: [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(98\)00037-0](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(98)00037-0)
2. Abraham, E., Axelrod, B., & Ricker, J. (1996). Application of the oral Trail Making Test to a mixed clinical sample. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 11, 697-701. doi: [https://doi.org/10.1016/S0887-6177\(96\)80005-9](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(96)80005-9)
3. Alexander, G. E., & Crutcher, M. D. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in neurosciences*, 13(7), 266-271. doi: [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(90\)90107-L](https://doi.org/10.1016/0166-2236(90)90107-L)
4. Alexander, G., DeLong, M., & Strick, P. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 9, 357-381. doi: 10.1146/annurev.ne.09.030186.002041
5. Al-Musawi, N. (2001). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II with university students in Bahrain. *Journal of Personality Assessment*, 77, 568-579. doi: https://doi.org/10.1207/S15327752JPA7703_13
6. Anderson, V. (2001). Assessing executive functions in children: biological, psychological, and developmental considerations. *Pediatr. Rehabil.*, 4(3), 119-136. doi: 10.1080/13638490110091347
7. Anger, W., & Johnson, B. (1985). Chemical affecting behavior. V J. O'Donoghue, *Neurotoxicity of industrial and commercial chemicals* (stránky 51-148). Boca Raton: CRC Press.
8. Augustine, J. (1996). Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Research Review*, 22, 229-244. doi: [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(96\)00011-2](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(96)00011-2)
9. Autry, A., & Monteggia, L. (2012). Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacological reviews*, 64(2), 238-258. doi: 10.1124/pr.111.005108
10. Baldo, J., Schwartz, S., Wilkins, D., & Dronkers, N. (2006). Role of frontal versus temporal cortex in verbal fluency as revealed by voxel-based lesion symptom

- mapping. *Journal of Int. Neuropsychol. Soc.*, 12(6), 896-900. doi: 10.1017/S1355617706061078
11. Ball, P. (2009). *Ďáblův doktor. Paracelsus a svět renesanční magie a vědy*. Praha: Academia.
 12. Barceloux, D. G., Bond, G. R., Krenzelok, E. P., Cooper, H., & Vale, J. (2002). American academy of clinical toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning. *Clinical Toxicology*, 40(4), 415-446.
 13. Barnes, K. A., Cohen, A. L., Power, J. D., Nelson, S. M., Dosenbach, Y. B., Miezin, F. M., . . . Schlaggar, B. L. (2010). Identifying basal ganglia divisions in individuals using resting-state functional connectivity MRI. *Front. Syst. Neurosci.*, 4, 18. doi: 10.3389/fnsys.2010.00018
 14. Baskerville, C. (1913). *Wood alcohol: a report of the chemistry, technology and pharmacology of and the legislation pertaining to methyl alcohol*. New York: J. B. Lyon. doi: 10.1081/CLT-120006745
 15. Batla, A., Sánchez, M., & Erro, R. (2015). The role of cerebellum in patients with late onset cervical/segmental dystonia – evidence from the clinic. *Parkinsonism Related Disorders*, 21(11), 1317-1322. doi: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.013>
 16. Bauman, M., & Kemper, T. (1985). Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism. *Neurology*, 35, 866-874. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.35.6.866>
 17. Beck, A., Steer, R., & Brown, G. (1996). *Beck Depression Inventory-II. (BDI-II). Manual*. San Antonio: The Psychological Corporation.
 18. Bechterew, W. (1888). Zur Frage über die secundären Degenerationen des Hirnschenkels. *Arch. Psychiatr. Nervenkr.*, 19, 1-17.
 19. Belson, M., & Morgan, B. W. (2004). Methanol toxicity in a newborn. *Journal of Toxicology. Clinical Toxicology*, 42, 673-677. doi: <https://doi.org/10.1081/CLT-200026980>
 20. Bennett, I. L., Cary, F. H., Mitchell, G. L., & Cooper, M. N. (1953). Acute Methyl Alcohol Poisoning: A Review Based on Experiences in an Outbreak of 323 Cases. *Medicine*, 32, 431-463. Ziskáno 12.11.2017 z <https://journals.lww.com/md->

21. Benton, A., Hamsher, K., & Sivan, A. (1994). *Multilingual Aphasia Examination (3rd ed.)*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
22. Berger, S. (1998). The WAIS-R factors: Usefulness and construct validity in neuropsychological assessment. *Applied Neuropsychology*, 5, 37-42. doi: https://doi.org/10.1207/s15324826an0501_5
23. Berquin, P., Giedd, J., Jacobsen, L., Hamburger, S., Krain, A., Rapoport, J., & Castellanos, F. (1998). Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder: a morphometric MRI study. *Neurology*, 50, 1087-1093. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.50.4.1087>
24. Berryhill, M., & Jones, K. (2012). tDCS selectively improves working memory in older adults with more education. *Neuroscience Letters*, 521, 148-151. doi:10.1016/j.neulet.2012.05.074
25. Bessel-Browne, R., & Bynevelt, M. (2007). Two cases of methanol poisoning: CT and MRI features. *Australian Radiology*, 51(2), 175-178. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1673.2007.01691.x>
26. Bestmann, S., Baudewig, J., Siebner, H., Rothwell, J., & Frahm, J. (2004). Functional MRI of the immediate impact of transcranial magnetic stimulation on cortical and subcortical motor circuits. *European Journal of Neuroscience*, 19, 1950-1962. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03277.x>
27. Bezdicek, O., Lukavsky, J., Stepankova, H., Nikolai, T., Axelrod, B., Michalec, J., . . . Kopecek, M. (2015). The Prague Stroop Test: Normative standards in older Czech adults and discriminative validity for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of clinical and experimental Neuropsychology*, 37(8), 794-807. doi:10.1080/13803395.2015.1057106
28. Bezdicek, O., Motak, L., Axelrod, B., Preiss, M., Nikolai, T., & Vyhnalek, M. (2012). Czech Version of the Trail Making Test: Normative data and Clinical utility. *Arch. Clin. Neuropsychol.*, 27(8), 906-914. doi: 10.1093/arclin/acs084

29. Bezdicek, O., Stepankova, H., Motak, L., Axelrod, B., Woodard, J., & Preiss, M. (2013). Czech version of Rey Auditory Verbal Learning test: Normative data. *Aging, Neuropsychol. and Cognition*, 21(6), 693-721. doi:10.1080/13825585.2013.865699
30. Bezdíček, O., Klempíř, J., Lišková, I., Michalec, J., Vaněčková, M., Seidl, Z., . . . Zakharov, S. (2014). Účinky intoxikace metanolem na kognitivní funkce. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 77/110(3), 320-325. Získáno 30.10.2017 z http://www.csnn.eu/ceska-slovenska-neurologie-clanek/ucinky-intoxikace-metanolem-na-kognitivni-funkce-48648?confirm_rules=1
31. Bezdíček, O., Michalec, J., Vaněčková, M., Klempíř, J., Lišková, I., Seidl, Z., . . . Růžička, E. (2017). Cognitive sequelae of methanol poisoning involve executive dysfunction and memory impairment in cross-sectional and long-term perspective. *Alcohol*, 5927-35. doi:10.1016/j.alcohol.2016.12.003
32. Bieliauskas, L., Depp, C., Kauszler, M., Steinberg, B., & Lacy, M. (2000). IQ and scores on the Mini-Mental State Examination (MMSE). *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 227-229. Získáno 25.01.2018 z <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1076/anec.7.4.227.799>
33. Birn, R., Kenworthy, L., Case, L., Caravella, R., Jones, T., & Bandettini, P. (2010). Neural systems supporting lexical search guided by letter and semantic category cues: a self-paced overt response fMRI study of verbal fluency. *Neuroimage*, 49(1), 1099-1107. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.07.036
34. Bissonette, G., & Roesch, M. (2017). Neurophysiology of rule switching in the corticostriatal circuit. *Neuroscience*, 345, 64-76. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.01.062
35. Blanco, M., Casado, R., Vázquez, F., & Pumar, J. (2006). CT and MR Imaging Findings in Methanol Intoxication. *American Journal of Neuroradiology*, 27(2), 452-454. Získáno 12.12.2017 z <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.513.8073&rep=rep1&type=pdf>
36. Blandini, F., Armentero, M., & Martignoni, E. (2008). The 6-hydroxydopamine model: news from the past. *Parkinsonism Related Disorders*, 14(2), 124-129. doi: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.04.015>

37. Bleecker, M., Lindgren, K., & Ford, D. (1997). Differential contribution of current and cumulative indices of lead dose to neuropsychological performance by age. *Neurology*, 48, 639-645. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.48.3.639>
38. Bodmer, M. (2009). Poisoning with antidepressants. *Therapeutische Umschau.*, 66(5), 335-341. doi:10.1024/0040-5930.66.5.335
39. Bondi, M., Serody, A., Chan, A., Eberson-Schumate, S., Delis, D., Hansen, L., & Salmon, D. (2002). Cognitive and neuropathologic correlates of Stroop Color-Word Test performance in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 16, 335-343. Získáno 15.02.2018 z <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12146681>
40. Bové, J., & Perier, C. (2012). Neurotoxin-based models of Parkinson's disease. *Neuroscience*, 211, 51-76. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.10.057.
41. Brown, R., & Marsden, C. (1990). Cognitive function in Parkinson's disease: From description to theory. *Trends in Neurosciences*, 13, 21-29. Získáno 20.12.2017 z <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1688671>
42. Buccino, G., Vogt, S., Ritzl, A., Fink, G., Zilles, K., Freund, H., & Rizzolatti, G. (2004). Neural circuits underlying imitation learning of hand actions: An event-related fMRI study. *Neuron*, 42(2), 323-334. doi:[https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(04\)00181-3](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(04)00181-3)
43. BW Online Bureau. (13. 06. 2017). *Global Methanol Demand Likely To Surpass 95MMT By 2021: IHS Markit*. Získáno z <http://igpmethanol.com/2017/06/13/global-methanol-demand-likely-to-surpass-95mmt-by-2021-ihs-markit/>
44. Carpenter, M. B. (1983). *Human neuroanatomy*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
45. Clary, J. J. (2013). *The Toxicology of Methanol*. Hoboken: John Wiley & Sons., Inc.
46. Clay, K. L., Murphy, R. C., & Watkins, W. D. (1975). Experimental methanol toxicity in primate: analysis of metabolic acidosis. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 34, 49-61. doi: [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(75\)90174-X](https://doi.org/10.1016/0041-008X(75)90174-X)
47. Cobaugh, D., Erdman, A., Booze, L., Scharman, E., Christianson, G., Manoguerra, A., . . . Troutman, W. (2007). Atypical antipsychotic medication poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clinical Toxicology*, 45, 918-942. doi:10.1080/15563650701665142

48. Constandi, M. (2016). *Neuroplasticity*. Cambridge: The MIT Press.
49. Conway, M. (2009). Episodic Memories. *Neuropsychologia*, 47(11), 2305-2313. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.02.003
50. Cova, L., Bossolasco, P., Armentero, M., Diana, V., Zennaro, E., Mellone, M., & Silani, V. (2012). Neuroprotective effects of human mesenchymal stem cells on neural cultures exposed to 6-hydroxydopamine: implications for reparative therapy in Parkinson's disease. *Apoptosis: An International Journal On Programmed Cell Death*, 17(3), 289-304. doi:10.1007/s10495-011-0679-9
51. Damasio, A. R. (2000). *Descartesův omyl: emoce, rozum a lidský mozek*. Praha: Mladá fronta.
52. Davies, K. J. (1987). Protein damage and degradation by oxygen radicals. I. General aspects. *Journal of Biol. Chem.*, 262, 9895-9901. doi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3036875>
53. Desimone, R., & Duncan, J. (1995). Neural mechanisms of selective visual attention. *Annual Review of Neuroscience*, 18(1), 193-222. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.18.030195.001205>
54. Devinsky, O., Morrell, M., & Vogt, B. (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behavior. *Brain*, 118, 279-306. doi: 10.1093/brain/118.1.279
55. Dhareshwar, S., & Stella, V. (2008). Your Prodrug Releases Formaldehyde: Should you be concerned? No! *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 97, 4184-4193. doi: 10.1002/jps.21319.
56. Diamond, A. (2014). Executive Functions. *Annual Review of Psychology*, 64, 135-168. doi:10.1146/annurev-psych-113011-143750
57. Dorokhov, Y. L., Shindyapina, A. V., Sheshukova, E. V., & Komarova, T. (2015). Metabolic Methanol: Molecular Pathways and Physiological Roles. *Physiol. Review*, 95, 603-644. doi:10.1152/physrev.00034.2014
58. Dow, R. (1974). Some novel concepts of cerebellar physiology. *Mt. Sinai. J. Med.*, 41, 103-119. PMID: 4592824

59. Driemeyer, J., Boyke, J., Gaser, C., Büchel, C., & May, A. (2008). Changes in gray matter induced by learning - Revisited. *PLoS ONE*, 3(7), e2669. doi:10.1371/journal.pone.0002669
60. Dubois, B., Burn, D., Goetz, C., Aarsland, D., Brown, R., Broe, G., . . . & Emre, M. (2007). Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov. Disord.* 22, 2314-2324. doi: <https://doi.org/10.1002/mds.21844>
61. Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000). The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, 55(11), 1621-1626. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.57.3.565>
62. Dubois, B., Verin, M., Teixeira-Ferreira, C., Thierry, A., Glowinski, J., Goldman-Rakic, P., & Christen, Y. (1994). *Motor and Cognitive Functions of the Prefrontal Cortex*. Berlin: Springer-Verlag.
63. Dum, R., & Strick, P. (2005). Motor areas in the frontal lobe: The anatomical substrate for the central control of movement. V A. Riehle, & E. Vaadia, *Motor cortex in voluntary movements*. (stránky 3-47). Boca Raton: CRC Press LLC.
64. Dum, R., Leventhal, D., & Strick, P. (2016). Motor, cognitive, and affective areas of the cerebral cortex influence the adrenal medulla. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113, 9922-9927.
65. Edgin, J., Pennington, B., & Mervis, C. (2010). Neuropsychological components of intellectual disability: the contributions of immediate, working and associative memory. *Journal of Intellectual Disability Research*, 54(5), 406-417. doi:10.1111/j.1365-2788.2010.01278.x
66. Ellfolk, U., Karrasch, M., Laine, M., Pesonen, M., & Krause, C. (2006). Even-related desynchronization/synchronization during an auditory-verbal working memory task in mild Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology: Official Journal Of The Internatioal Federation Of Clinical Neurophysiology*, 117(8), 1731-1745. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.05.004>
67. Fielding, J., Lang, W., & White, O. (2010). Carbon monoxide poisoning: Impact on ocular motility. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 23(4), 256-261. doi:10.1097/WNN.0b013e3181c5e2c1

68. Finger, S. (2000). *Minds behind the brain: A history of the pioneers and their discoveries*. New York: Oxford University Press.
69. Fjell, A., Sneve, M., Storsve, A., Grydeland, H., Yendiki, A., & Walhovd, K. (2016). Brain events underlying episodic memory changes in aging: A longitudinal investigation of structural and functional connectivity. *Cerebral Cortex*, 26(3), 1272-1286. doi:10.1093/cercor/bhv102
70. Folstein, M., Folstein, S., & Fanjiang, G. (2001). *MMSE: Mini-Mental State Examination. Clinical Guide*. Lutz: Psychological Assessment Resources.
71. Ford, A., Triplett, W., Sudhyadhom, A., Gullett, J., McGregor, K., & Fitzgerald, D. (2013). Broca's area and its striatal and thalamic connections: A diffusion-MRI tractography study. *Frontal Neuroanatomy*, 7, 8. doi: 10.3389/fnana.2013.00008
72. Fritz, K., Green, M., Petersen, D., & Hirschey, M. D. (2013). Ethanol metabolism modifies protein acylation in mice. *Plos One*, 8(9), 1-13. doi:10.1371/journal.pone.0075868
73. Glaser, D. S. (1996). Utility of the serum Osmol Gap in the Diagnosis of Methanol or Ethylene Glycol Ingestion. *Ann. Emerg. Med.*, 27(3), 343-346. Ziskáno 10.11.2017 z <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8599495>
74. Goldenberg, G. (2009). Apraxia and the parietal lobes. *Neuropsychologia*, 47(6), 1449-1459. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.07.014>
75. Goodman, J. I., & Tephly, T. R. (1970). Peroxidative oxidation of methanol in human liver: the role of hepatic microbody and soluble oxidases. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 1, 441-450. PMID: 4400173
76. Gordon, M., & Mercandetti, M. (1989). Carbon monoxide poisoning producing purely cognitive and behavioral sequelae. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, & Behavioral Neurology*, 2(2), 145-152. ISSN: 0894-878X
77. Gucký, T. (2015). *Toxikologie omamných a psychotropních látek*. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci.
78. Guo, Y., Schmitz, T., Mur, M., Ferreira, C., & Anderson, M. (2018). A supramodel role of the basal ganglia in memory and motor inhibition: Meta-analytic evidence. *Neuropsychologia*, 108, 117-134. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2017.11.033

79. Gupta, N., Sonambekar, A., Daksh, S., & Tomar, L. (2013). A rare presentation of methanol toxicity. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 16(2), 249-251. doi:<http://doi.org/10.4103/0972-2327.112484>
80. Hageman, G., van der Hoek, J., van Hout, M., van der Laan, G., Steur, E. J., de Bruin, W., & Herholz, K. (1999). Parkinsonism, pyramidal signs, polyneuropathy, and cognitive decline after long-term occupational solvent exposure. *Journal of Neurology*, 246, 198-206. doi: <https://doi.org/10.1007/s00415005>
81. Hanes, K., Andrewes, D., Smith, D., & Pantelis, C. (1996). A brief assessment of executive control dysfunction: Discriminant validity and homogeneity of planning, set shift, and fluency measures. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 11, 185-191. doi: [https://doi.org/10.1016/0887-6177\(95\)00034-8](https://doi.org/10.1016/0887-6177(95)00034-8)
82. Hantson, P., Lambermont, J.-Y., & Mahieu, P. (1997). Methanol Poisoning During Late Pregnancy. *Clinical Toxicology*, 35(2), 187-191. doi: <https://doi.org/10.3109/15563659709001191>
83. Harrington, D., & Haaland, K. (1992). Motor sequencing deficits with left hemisphere damage: Are some cognitive deficits specific to limb apraxia? *Brain*, 115, 857-874. doi: 10.1093/brain/115.3.857
84. Hartman, D. E. (1995). *Neuropsychological toxicology: Identification and assessment of human neurotoxic syndromes (2nd edition)*. New York: Plenum Press.
85. Haut, M., Hogg, J., Marshalek, P., Suter, B., & Miller, L. (2017). Amnesia Associated with Bilateral Hippocampal and Bilateral Basal Ganglia Lesions in Anoxia with Stimulant Use. *Frontiers in Neurology*, 8, 27. doi:10.3389/fneur.2017.00027
86. Hodgson, E. (2014). *Dictionary of toxicology*. Boston: Elsevier.
87. Holeček, V. (2013). Metanol toxicita a mechanismus účinku. *Revue České lékařské akademie*, 14-16.
88. Homack, S., & Riccio, C. (2004). A meta-analysis of the sensitivity and specificity of the Stroop Color and Word Test with children. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19, 725-743. doi: 10.1016/j.acn.2003.09.003
89. Horák, J. (2012). Lidstvo, ethanol, methanol a chemie. *Chemické Listy*, 106, 1021-1022.

90. Hort, J., & Rusina, R. (2007). *Paměť a její poruchy: paměť z hlediska neurovědního a klinického*. Praha: Maxdorf.
91. Horwitz, H., Dalhoff, K., Klemp, M., Horwitz, A., Andersen, J., & Jürgens, G. (2017). The prognosis following amphetamine poisoning. *Scandinavian Journal of Public Health*, 45(8), 773-781. doi:10.1177/1403494817707634
92. Hoshi, E., Tremblay, L., Féger, J., Carras, P., & Strick, P. (2005). The cerebellum communicates with the basal ganglia. *Nat. Neurosci.*, 8(11), 1491-1493. doi: 10.1073/pnas.1000496107
93. Hovda, K. E., Hunderi, O. H., Tafjord, A.-B., Dunlop, O., Rudberg, N., & Jacobsen, D. (2005). Methanol outbreak in Norway 2002-2004: epidemiology, clinical features and prognostic signs. *Journal of Internal Medicine*, 258, 181-190. doi: https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2005.01521.x
94. Hubáček, J. A., Pelclová, D., Seidl, Z., Vaněčková, M., Klempíř, J., Růžička, E., . . . Zakharov, S. (2015). Rare Alleles within the CYP2E1 (MEOS System) Could be associated with Better Short-Term Health Outcome after Acute Methanol Poisoning. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 116, 168-172. doi:10.1111/bcpt.12310
95. Humphries, M. D., & Prescott, T. J. (2010). The ventral basal ganglia, a selectin mechanism at the crossroads of space, strategy, and reward. *Prog. Neurobiol.*, 90, 385-417. doi:10.1016/j.pneurobio.2009.11.003
96. Hurley, T. D., & Edenberg, H. J. (2012). Genes Encoding Enzymes Involved in Ethanol Metabolism. *Alcohol Research: Current Reviews*, 34(3), 339-344. PMID: 23134050
97. Cheng, W.-H., & Kung, H. H. (1994). *Methanol Production and Use*. New York: CRC Press, Taylor & Francis Group.
98. Jacobsen, D., & McMartin, K. E. (1986). Methanol and ethylen glycol poisonings. Mechanism of toxicity, clinical course, diagnosis and treatment. *Med. Toxicol.*, 1, 309-334. doi: 10.1007/BF03259846
99. Jacobsen, D., Jansen, H., Wiik-Larsen, E., Bredesen, J. E., & Halvorsen, S. (1982). Studies of methanol poisoning. *Acta Medica Scandinavica*, 212, 5-10. doi: https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1982.tb03160.x

100. Jain, N., Himanshu, D., Verma, S., & Parihar, A. (2013). Methanol poisoning: characteristic MRI findings. *Annals Of Saudi Medicine*, 33(1), 68-69. doi:10.5144/0256-4947.2012.23.5.1114
101. Jammalamadaka, D., & Raissi, S. (2010). Ethylene glycol, methanol and isopropyl alcohol intoxication. *Am. J. Med. Sci.*, 339, 276-281. DOI: <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181c94601>
102. Johnstone, B., Vieth, A., Johnson, J., & Shaw, J. (2000). Recall as a function of single versus multiple trials: Implications for rehabilitation. *Rehabilitation Psychology*, 45, 3-19. Ziskáno 21.01.2017 z <http://psycnet.apa.org/buy/2000-13209-001>
103. Joosen, M. J. A., Jousma, E., van den Boom, T. M., Kuijpers, W. C., Smit, A. B., Lucassen, P. J., & van Helden H. P. M. (2009). Long-term cognitive deficits accompanied by reduced neurogenesis after soman poisoning. *NeuroToxicology*, 30, 72-80. doi:10.1016/j.neuro.2008.11.010
104. Jueptner, M., Stephan, K., Frith, C., Brooks, D., Frackowiak, R., & Dolan, R. (1997). Anatomy of motor learning I. Frontal cortex and attention to action. *Journal of Neurophysiology*, 77, 1313-1324. doi: <https://doi.org/10.1152/jn.1997.77.3.1313>
105. Kamil, I. A., Smith, J. N., & Williams, R. T. (1952). The metabolism of aliphathic alcohols. The glucuronic acid conjugation of acyclic alipathic alcohols. *Biochem. J.*, 53, 129-136.
106. Kapur, B., Vandenbroucke, A., Adamchik, Y., Lehotay, D., & Carlen, P. (2007). Formic acid, a novel metabolite of chronic ethanol abuse, causes neurotoxicity, which is prevented by folic acid. *Alcoholism, Clinical And Experimental Research*, 31(12), 2114-2120. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2007.00541.x>
107. Karayel, F., Turan, A., Sav, A., Pakis, I., Akyildiz, E., & Ersoy, G. (2010). Methanol Intoxication: Pathological Changes of Central Nervous System (17 cases). *American Journal of Forensic Med. Pathol.*, 31, 34-36. doi: 10.1097/PAF.0b013e3181c160d9
108. Keyhani, J., & Keyhani, E. (1980). EPR study of the effects of formate on cytochrome c oxidase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 92, 6362-6365. doi: [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(80\)91556-9](https://doi.org/10.1016/0006-291X(80)91556-9)

109. Khalil, H., Alomari, M., Khabour, O., Al-Hieshan, A., & Bajwa, J. (2017). The Association Between Physical Activity With Cognitive Function and Brain-Derived Neurotrophic Factor in People With Parkinson's Disease: A Pilot Study. *Journal Of Aging & Physical Activity*, 25(4), 646-652. doi: <https://doi.org/10.1123/japa.2016-0121>
110. Kim, S., Han, H., Ahn, H., Kim, S., & Kim, S. (2012). Effects of five daily high-frequency rTMS on Stroop task performance in aging individuals. *Neuroscience Research*, 74, 256-260. doi:10.1016/j.neures.2012.08.008
111. Kim, T., Huh, Y., Choe, J., Jeong, J., Park, J., Lee, S., & Woo, J. (2010). Korean version of frontal assessment battery: Psychometric properties and normative data. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 29(4), 363-370. doi: <https://doi.org/10.1159/000297523>
112. Klaassen, C. D. (2008). *Casarett & Doull's Toxicology. The basic science of poisons (7th edition)*. New York: McGraw-Hill Companies.
113. Klos, K., Chandler, M., Kumar, N., Ahlskog, J., & Josephs, K. (2006). Neuropsychological profiles on manganese neurotoxicity. *European Journal of Neurology*, 13(10), 1139-1141. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01407.x>
114. Kløve, H. (1963). Clinical neuropsychology. Ve F. M. Forster, *The medical clinics of North America*. New York: Saunders.
115. Kokeš, L. (2013). *Pančovaná republika [Online]*. Praha: Česká televize.
116. Koski, L., & Paus, T. (2000). Functional connectivity of the anterior cingulate cortex within the human frontal lobe: a brain-mapping meta-analysis. *Exp. Brain Research*, 93, 55-65. doi: 10.1007/s002210000400
117. Koukolík, F. (2005). *Mozek a jeho duše*. Praha: Galén.
118. Krámská, L., & Preiss, M. (2007). Určování premorbidní úrovně – možnosti zkoušky čtení slov. *Psychiatrie*, 11(1), 4-7.
119. Laberge, D. (2004). Networks of attention. V M. Gazzaniga, *The cognitive neurosciences*. Cambridge: MIT Press.

120. Learmonth, G., Thut, G., Benwell, C., & Harvey, M. (2015). The implications of state-dependent tDCS effects in aging: Behavioural response is determined by baseline performance. *Neuropsychologia*, 74, 74-108. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2015.01.037
121. Lee, E., Garner, C., & Terzo, T. (1994). A rat model manifesting methanol-induced visual dysfunction suitable for both acute and long-term exposure studies. *Toxicology And Applied Pharmacology*, 128(2), 199-206. doi: <https://doi.org/10.1006/taap.1994.1198>
122. Leiner, H., Leiner, A., & Dow, R. (1986). Does the cerebellum contribute to mental skills? *Behavioral Neurosciences*, 100, 443-454. Získáno 12.12.2017 z <http://psycnet.apa.org/record/1989-29874-001>
123. Lezak, M., Howieson, D., Bigler, E., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological assessment (5th ed.)*. New York: Oxford University Press.
124. Lima, C., Meireles, L., Fonseca, R., Castro, S., & Garrett, C. (2008). The Frontal Assessment Battery (FAB) in Parkinson's disease and correlations with formal measures of executive functioning. *Journal of Neurology*, 255(11), 1756-1761. doi: 10.1007/s00415-008-0024-6
125. Linhart, I. (2012). *Toxikologie: interakce škodlivých látek s živými organismy, jejich mechanismy, projevy a důsledky*. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická v Praze.
126. Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., & Chandra, N. (2010). Free radicals, antioxidants, and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy Reviews*, 4(8), 118-126. doi:<http://doi.org/10.4103/0973-7847.70902>
127. Luria, A. R. (1973). *The working Brain: An Introduction To Neuropsychology*. London: Penguin Books.
128. MAK. (1991). *Occupational Toxicants: Critical data evaluation for MAK values and classification of carcinogens*. H. Greim (Ed.) Vol. 16. Weinheim: Wiley-Vch.
129. Mancas, M. (2016). *From human attention to computational attention*. New York: Springer Berlin Heidelberg.

130. Martin-Amat, G., McMartin, K. E., Hayreh, S. S., & Tephly, T. R. (1978). Methanol poisoning: ocular toxicity produced by formate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 45, 201-208. doi: [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(78\)90040-6](https://doi.org/10.1016/0041-008X(78)90040-6)
131. McCord, C. P. (1931). Toxicity of methyl alcohol (methanol) and inhalation following skin absorption. *Ind. Eng. Chem.*, 23, 931-936. doi: 10.1021/ie50260a019
132. McCord, J. M. (2000). The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am. J. Med.*, 108, 652-659. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(00\)00412-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(00)00412-5)
133. McDonald, R., & White, N. (1993). A triple dissociation of memory systems: hippocampus, amygdala, and dorsal striatum. *Behavioral Neurosciences*, 107, 3-22. doi: 10.1037/a0034883.
134. McFarland, N., & Haber, S. (2002). Thalamic relay nuclei of the basal ganglia form both reciprocal and nonreciprocal cortical connections, linking multiple frontal cortical areas. *Journal of Neuroscience*, 22, 8117-8132. Získáno 15.12.2017 z <https://pdfs.semanticscholar.org/01e7/de370757c0052014682151c84fd431d7d53f.pdf>
135. McMartin, K. E., Ambre, J. J., & Tephly, T. R. (1980). Methanol poisoning in human subjects: role of formic acid accumulation in metabolic acidosis. *Amer. J. Med.*, 68, 414-418. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(80\)90113-8](https://doi.org/10.1016/0002-9343(80)90113-8)
136. McNab, F., & Klingberg, T. (2008). Prefrontal cortex and basal ganglia control access to working memory. *Nature Neuroscience*, 11, 103-107. doi:10.1038/nn2024
137. Meier, B., Weiermann, B., Gutbrod, K., Stephan, M., Cock, J., Müri, R., & Kaelin-Lang, A. (2013). Implicit task sequence learning in patients with Parkinson's disease, frontal lesions and amnesia: The critical role of fronto-striatal loops. *Neuropsychologia*, 51(14), 3014-3024. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2013.10.009
138. Meinzer, M., Lindenberg, R., Sieg, M., Nachtigall, L., Ulm, L., & Flöel, A. (2014). Transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex improves word-retrieval in older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 1-9. doi:10.3389/fnagi.2014.00253

139. Miller, B., & Cummings, J. (2007). *The human frontal lobes: Functions and disorders* (2nd ed.). New York: Guilford Press.
140. Miyake, A., Friedman, N., Emerson, M., Witzki, A., & Howerter, A. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), stránky 49-100. doi: <https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>
141. Moritz, S., Birkner, C., & Kloss, M. (2002). Executive functioning in obsessive-compulsive disorder, unipolar depression, and schizophrenia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 17, 477-483. doi: [https://doi.org/10.1016/S0887-6177\(01\)00130-5](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(01)00130-5)
142. Moscovitch, M., Nadel, L., Winocur, G., Gilboa, A., & Rosenbaum, R. (2006). The cognitive neuroscience of remote episodic, semantic and spatial memory. *Curr Opin Neurobiol*, 16, 179-190. doi: <https://doi.org/10.1016/j.conb.2006.03.013>
143. Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J., & Schmand, B. (2007). Motor procedural learning in Parkinson's disease. *Brain*, 130, 2887-2897. doi:10.1093/brain/awm211
144. Nakamura, R., Nagasaki, H., & Narabayashi, H. (1978). Disturbances of rhythm formation in patients with Parkinson's disease: part I. Characteristics of tapping response to the periodic signals. *Percept. Mot. Skills*, 46(1), 63-75. Získáno 1.12.2017 z
<http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.2466/pms.1978.46.1.63?journalCode=pmsb>
145. Nelson, H., & Willison, J. (1991). *National Adult Reading Test (NART): Test manual* (2nd ed.). Windsor: NFER Nelson.
146. Nikolai, T., Stepankova, H., Kopecek, M., Sulc, Z., Vyhnalek, M., & Bezdicek, O. (2018). The Uniform Data Set, Czech Version: Normative Data in Older Adults from an International Perspective. *Journal of Alzheimer's Disease*, 61(3), 1233-1240. doi:10.3233/JAD-170595
147. Nikolai, T., Stepankova, H., Michalec, J., Bezdicek, O., Horakova, K., Markova, H., . . . Kopecek, M. (2015). Testy verbální fluence, česká normativní studie pro osoby vyššího věku. *Cesk. Slov. Neurol. N.*, 78/111(3), 292-299. doi:10.14735/amcsnn2015292

148. Obereignerů, R. (2017). Exekutivní funkce. V P. e. Kulišťák, *Klinická neuropsychologie v praxi* (stránky 174-204). Praha: Karolinum.
149. Owen, A., Beksinska, M., & James, M. (1992). Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. *Brain*, 115, 1727-1751. Získáno 11.12.2017 z <http://www.owenlab.uwo.ca/pdf/1992-Owen-Brain-Frontostriatal-cognitive-deficits-at-different-stages-of-parkinson-disease.pdf>
150. Paasma, R., Hovda, K. E., Tikkerberi, A., & Jacobsen, D. (2007). Methanol mass poisoning in Estonia: Outbreak in 154 patients. *Clinical Toxicology*, 45, 152-157. doi: 10.1080/15563650600956329
151. Packard, M. G., & Knowlton, B. J. (2002). Learning and memory functions of the basal ganglia. *Annual Review of Neuroscience*, 25, 563-593. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.25.112701.142937>
152. Parent, A. C. (1995). *Carpenter's human neuroanatomy*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
153. Parent, A., & Hazrati, L.-N. (1995). The functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res. Review*, 20, 91-127. doi: [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(94\)00007-C](https://doi.org/10.1016/0165-0173(94)00007-C)
154. Perna, R. B., Bordini, E. J., & Boozer, R. H. (2001). Mini-Mental State Exam: Concurrent validity with the Rey Complex Figure Test in a geriatric population with depression. *The Journal of Cognitive Rehabilitation*, 19, 24-29. Získáno 21.02.2018 z <http://web.a.ebscohost.com/ehost/detail/detail?vid=2&sid=c1e61b86-d273-46fc-bd51-2e5eaa58f0a8%40sessionmgr4008&bdata=Jmxhbm9Y3Mmc2l0ZT1laG9zdC1saXZl#db=psych&AN=2001-07167-004>
155. Pillon, B., Boller, F., Levy, R., & Dubois, B. (2001). Cognitive deficits and dementia in Parkinson's disease. V F. Boller, & S. Cappa, *Handbook of Neuropsychology. Aging and Dementia*. (2nd. vyd., Svazek 6, str. 311-372). Amsterdam: Elsevier.
156. Pillon, B., Deweer, B., Vidailhet, M., Bonnet, A., Hahn-Barma, V., & Dubois, B. (1998). Is impaired memory for spatial location in Parkinson's disease domain specific or dependent on 'strategic' processes? *Neuropsychologia*, 36, 1-9. doi: [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(97\)00102-4](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(97)00102-4)

157. Postuma, R. B., & Dagher, A. (2006). Basal ganglia functional connectivity based on a meta-analysis of 126 positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging publications. *Cerebral Cortex*, 16(10), 1508-1521. doi: 10.1093/cercor/bhj088
158. Preiss, M., Bartoš, A., Čermáková, R., Nondek, M., Benešová, M., & Rodriguez, M. (2012). *Neuropsychologická baterie Psychiatrického centra Praha*. 3. vyd. Praha: Psychiatrické centrum Praha.
159. Preiss, M., Bartoš, A., Čermáková, R., Nondek, M., Benešová, M., Rodriguez, M., . . . Nikolai, T. (2012). *Neuropsychologická baterie Psychiatrického centra Praha, Klinické vyšetření základních kognitivních funkcí*. Praha: PCP.
160. Pulsipher, D., Hopkins, R., & Weaver, L. (2006). Basal ganglia volumes following CO poisoning: A prospective longitudinal study. *Undersea and Hyperbaric Medical Society*, 33(4), 245-256.
161. Reber, P. (2013). The neural basis of implicit learning and memory: A review of neuropsychological and neuroimaging research. *Neuropsychologia*, 51(10), 2026-2042. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2013.06.019
162. Regard, M. (1981). *Cognitive rigidity and flexibility: A neuropsychological study*. Victoria: University of Victoria.
163. Reif, G. (1923). Über die giftigkeit des methylalkohol. *Deut. Med. Wehnschr.*, 49, 183.
164. Reitan, R. M. (1992). *Trail Making Test*. AZ: Reitan Neuropsychology Laboratory.
165. Reitan, R. M., & Wolfson, D. (1993). *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and clinical interpretation*, 2nd ed. Tucson: Neuropsychology Press.
166. Rietjens, S., de Lange, D., & Meulenbelt, J. (2014). Ethylene glycol or methanol intoxication: which antidote should be used, fomepizole or ethanol? *The Netherland Journal of Medicine*, 72(2), 73-79. PMID: 24659589
167. Rolando, L. (1809). *Saggio sopra la vera struttura del cervello dell'uomo e degli animali e sopra le funzioni del sistema nervosa*. Sassari: Stamperia da S.S.R.M. Privilegiata.

168. Rostrup, M., Edwards, J. K., Abukalish, M., Ezzabi, M., Some, D., Ritter, H., & ... Hovda, K. E. (2016). The Methanol Poisoning Outbreaks in Libya 2013 and Kenya 2014. *Plos One*, 11(3), 1-10. doi:10.1371/journal.pone.0152676
169. Royan, J., Tombaugh, T., Rees, L., & Francis, M. (2004). The Adjusting-Paced Serial Addition Test (adjusting-PSAT): Thresholds for speed of information processing as a function of stimulus modality and problem complexity. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19, 131-143. doi: [https://doi.org/10.1016/S0887-6177\(02\)00216-0](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(02)00216-0)
170. Rulišek, J., Balík, M., Polák, F., Waldauf, P., Pelclová, D., Bělohávek, J., & Zakharov, S. (2017). Cost-effectiveness of hospital treatment and outcomes of acute methanol poisoning during the Czech Republic mass poisoning outbreak. *Journal of Critical Care*, 39, 190-198. doi:10.1016/j.jcrc.2017.03.001
171. Russell, E., & Starkey, R. (1993). *Halstead Russell Neuropsychological Evaluation System (HRNES)*. Los Angeles: Western Psychological Services.
172. Sandrini, M., Brambilla, M., Manenti, R., Rosini, S., Cohen, L., & Cotelli, M. (2014). Noninvasive stimulation of prefrontal cortex strengthens existing episodic memories and reduces forgetting in the elderly. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 1-9. doi:10.3389/fnagi.2014.00289
173. Sefidbakht, S., Rasekhi, A., Kamali, K., Borhani Haghighi, A., Salooti, A., & Meshksar, A. (2007). Methanol poisoning: acute MR and CT findings in nine patients. *Neuroradiology*, 49, 427-435. doi: 10.1007/s00234-007-0210-8
174. Sela, T., & Lavidor, M. (2015). Enhancement of sensory and cognitive functions in healthy subjects. V H. Knotková, & D. Rasche, *Textbook of neuromodulation: Principles, methods and clinical applications*. (stránky 257-273). New York: Springer Science + Business Media. doi:10.1007/978-1-4939-1408-1_18
175. Setlow, B. (1997). The nucleus accumbens and learning and memory. *Journal of Neuroscience Research*, 49, 515-521. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4547\(19970901\)49:5<515::AID-JNR1>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4547(19970901)49:5<515::AID-JNR1>3.0.CO;2-E)
176. Shahangian, S., Robinson, V. L., & Jennison, T. A. (1984). Formate concentrations in a case of methanol ingestion. *Clin. Chem.*, 30, 1413-1414. Získáno 30.1.2017 z

<https://pdfs.semanticscholar.org/cebc/edf7437363a880f5c6aa6a8638d30cbe5495.pdf>

177. Sharma, S., Eesa, M., & Scott, J. (2009). Toxic and acquired metabolic encephalopathies: MRI appearance. *AJR*, 193, 879-886. doi: 10.2214/AJR.08.2257
178. Scharman, E., Erdman, A., Cobaugh, D., Olson, K., Woolf, A., Caravati, E., & Troutman, W. (2007). Methylphenidate poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 45(7), 737-752. Získáno 02.11.2017 z <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18058301>
179. Schear, J., & Sato, S. (1989). Effects of visual acuity and visual motor speed and dexterity on cognitive test performance. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 4, 25-32. doi: [https://doi.org/10.1016/0887-6177\(89\)90004-8](https://doi.org/10.1016/0887-6177(89)90004-8)
180. Schmahmann, J. D. (2000). Cerebellum and brainstem. V A. W. Toga, *Brain mapping: the systems* (stránky 207-250). San Diego: Academic Press.
181. Schmahmann, J., & Pandya, D. (2010). The role of the cerebellum in cognition and emotion: personal reflections since 1982 on the dysmetria of thought hypothesis, and its historical evolution from theory to therapy. *Neuropsychological Review*, 20(3), 236-260. doi: 10.1007/s11065-010-9142-x
182. Schmahmann, J., & Sherman, J. (1997). The cerebellar cognitive affective syndrome. *International Review of Neurobiology*, 41, 433-440. doi: <https://doi.org/10.1093/brain/121.4.561>
183. Schmiedt, C., Meistrowitz, A., Schwendemann, G., Hermann, M., & Basar-Eroglu, C. (2005). Theta and alpha oscillations reflect differences in memory strategy and visual discrimination performance in patients with Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 388, 138-143. doi: 10.1016/j.neulet.2005.06.049
184. Schneider, J., Tobe, E., Mozley, P., Lidsky, T., & Barniskis, L. (1998). Persistent cognitive and motor deficits following acute hydrogen sulphide poisoning. *Occupational Medicine*, 48(4), 255-260. doi: <https://doi.org/10.1093/occmed/48.4.255>

185. Scholz, J., Klein, M., Behrens, T., & Johansen-Berg, H. (2009). Training induces changes in white matter architecture. *Nature Neuroscience*, 12(11), 1370-1371. doi: 10.1038/nn.2412
186. Simpson, J., Leonard, C., & Soodak, R. (1988). The accessory optic-system – analyzer of self motion. *Ann. NY. Acad. Sci.*, 545, 170-179. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1988.tb19562.x>
187. Singh, P., Paliwal, V., Neyaz, Z., & Kanaujia, V. (2013). Methanol toxicity presenting as haemorrhagic putaminal necrosis and optic atrophy. *Practical Neurology*, 13(3), 204-205. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/practneurol-2012-000500>
188. Sinha, Y., & Cranswick, N. (2004). Clonidine poisoning in children: a recent experience. *Journal Of Paediatrics And Child Health*, 40(12), 678-680. doi: 10.1111/j.1440-1754.2004.00491.x
189. Skrzydlewska, E. (2003). Toxicological and Metabolic Consequences of Methanol Poisoning. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 11, 277-293. doi:10.1080/15376520390243523
190. Soghomonian, J.-J. (2016). *The Basal Ganglia: Novel Perspectives on Motor and Cognitive Functions*. New York: Springer.
191. Squire, L., & Zola, S. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(24), 13515-13522. doi: 10.1073/pnas.93.24.13515
192. Steer, R., Clark, D., Beck, A., & Ranieri, W. (1999). Common and specific dimensions of self-reported anxiety and depression: The BDI-II versus BDI-IA. *Behavior Research and Therapy*, 37, 183-190. doi: 10.1016/S0005-7967(98)00087-4
193. Stefanis, L., Burke, R., & Greene, L. (1997). Apoptosis in neurodegenerative disorders. *Curr. Opin. Neurol.*, 10, 299-305. doi:10.1038/35040009
194. Steinberg, B., Bieliauskas, L., Smith, G., & Ivnik, R. (2005). Mayo's Older Americans Normative Studies: Age- and IQ-adjusted norms for the Trail-Making Test, the Stroop Test, and MAE Controlled Oral Word Association Test. *The Clinical Neuropsychologist*, 19, 329-377. doi: <https://doi.org/10.1080/13854040590945210>

195. Steiner, H., & Tseng, K. Y. (2017). *Handbook of Basal Ganglia Structure and Function, Second Edition*. Boston: Academic Press.
196. Strauss, E., & Sherman, E. (2006). *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms and Commentary*. New York: Oxford University Press.
197. Su, T., Monte, W., Hu, X., He, Y., & He, R. (2016). Formaldehyde as a trigger for protein aggregation and potential target for mitigation of age-related, progressive cognitive impairment. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 16, 472-484. doi: 10.2174/1568026615666150813142215
198. Su, T., Wei, Y., & He, R. (2012). Assay of brain endogenous formaldehyde with 2,4-dinitrophenylhydrazine through UV-HPLC. *Prog. Biochem. Biophys.*, 38, 1171-1177.
199. Šíroký, M. (2006). Otrava Methanolem. *Prevence úrazů, otrav a násilí*, 141-143.
200. Štěpánková, H., Nikolai, T., Lukavský, J., Bezdíček, O., Vraiová, M., & Kopeček, M. (2015). Mini-Mental State Examination – česká normativní studie. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, 78/111(1), 57-63. Získáno 10.03.2018 z <http://www.csnn.eu/ceska-slovenska-neurologie-clanek/mini-mental-state-examination-ceska-normativni-studie-50969>
201. Taylor, A., Saint-Cyr, J., & Lang, A. (1986). Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. The cortical focus of neostriatal outflow. *Brain*, 109, 845-883. doi: <https://doi.org/10.1093/brain/109.5.845>
202. Teixeira, A., Barbosa, I., Diniz, B., & Kummer, A. (2010). Circulating levels of brain-derived neurotrophic factor: correlation with mood, cognition and motor function. *Biomarkers in Medicine*, 4(6), 871-887. doi:10.2217/bmm.10.111
203. Tephly, T. R. (1991). The toxicity of methanol. *Life Science*, 48, 1031-1041. doi: [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(91\)90504-5](https://doi.org/10.1016/0024-3205(91)90504-5)
204. Testa, R., Bennett, P., & Ponsford, J. (2012). Factor analysis of nineteen executive function tests in a healthy adult population. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 27(2), 213-224. doi: 10.1093/arclin/acr112
205. Tong, Z., Zhang, J., Luo, W., Wang, W., Li, F., Li, H., & ... He, R. (2011). Urine formaldehyde level is inversely correlated to Mini-Mental State Examination scores

- in senile dementia. *Neurobiology of Aging*, 32, 31-41. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.07.013.
206. Toxikologické informační středisko. (08. 02. 2015). *Odborné doporučení pro intoxikaci-Metanol (Methanol, Metylalkohol, Dřevný líh, CH₃OH)*. Získáno z <http://www.tis-cz.cz/images/stories/PDFs/methanol2/METANOL-odborne-doporuceni-TIS-akt-8-2-2015.pdf>.
207. Triggs, W., Calvanio, R., Levine, M., Heaton, R., & Heilman, K. (2000). Predicting hand preference with performance on motor task. *Cortex*, 36, 679-689. doi: [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(08\)70545-8](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(08)70545-8)
208. Troyer, A., Leach, L., & Strauss, E. (2006). Aging and response inhibition: Normative data for the Victorie Stroop Test. *Neuropsychol. Dev. Cogn. B. Aging Neuropsychol. Cogn.*, 13(1), 20-35. doi: 10.1080/138255890968187
209. Tulving, E., & Donaldson, W. (1972). *Organization of memory*. Oxford: Academic Press.
210. Tyson, H. H. (1912). Amblyopia from the inhalation of methyl alcohol. *Arch. Ophthalmol.*, 16, 459-471. Získáno 3.12.2017 z <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1322677/>
211. Ungerleider, L., Doyon, J., & Karni, A. (2002). Imaging brain plasticity during motor skill learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, 78, 553-564. doi: <https://doi.org/10.1006/nlme.2002.4091>
212. Valenta, V. (2014). *Úloha orgánu ochrany veřejného zdraví v kauze Intoxikace methylalkoholem*. Ministerství zdravotnictví České republiky. Získáno 28.11.2017 z <http://www.akutne.cz/res/publikace/7-1-valenta-metanol-prezentace-nh-120123.pdf>
213. Vaněčková, M., Zakharov, S., Klempíř, J., Růžička, E., Bezdíček, O., Brožová, H., & ... Seidl, Z. (2015). Imaging findings after methanol intoxication (cohort of 46 patients). *Neuroendocrinology Letters*, 36, 737-744. Získáno 10.01.2018 z <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26921573>
214. Vaněčková, M., Zakharov, S., Klempíř, J., Růžička, E., Bezdíček, O., Lišková, I., & ... Seidl, Z. (2014). Intoxikace metanolem v obraze magnetické rezonance – kazuistiky. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 77/110(2), 235-239. Získáno

28.11.2017 z <http://www.csmn.eu/ceska-slovenska-neurologie-clanek/intoxikace-metanolem-v-obraze-magneticke-rezonance-kazuistiky-48198>

215. Vilensky, J., Robertson, W., & Suárez-Quian, C. (2015). *The clinical anatomy of the cranial nerves: the nerves of "on old" Olympus towering top*. Ames: John Wiley & Sons.
216. Vukcević, N., Ercegović, G., Segrt, Z., Djordević, S., & Stosić, J. (2016). Benzodiazepine poisoning in elderly. *Vojnosanitetski Pregled*, 73(3), 234-238. doi: 10.2298/VSP141208025P
217. Wechsler, D. (2010). *Wechslerova inteligenční škála pro dospělé. WAIS-III*. Praha: Hogrefe Testcentrum.
218. Weintraub, S., Salmon, D., Mercaldo, N., Ferris, S., Graff-Radford, N., & Chui, H. (2009). The Alzheimer's Disease Centers' Uniform Data Set (UDS): the neuropsychologic test battery. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 23(2), 91-101. doi:10.1097/WAS.0b013e318191c7dd
219. Whiteley, H. R. (1960). The distribution of formate-activating enzyme and other enzymes involving tetrahydrofolic acid in animal tissues. *Comp. Biochem. Physiol.*, 1, 222-247. doi: [https://doi.org/10.1016/0010-406X\(60\)90026-8](https://doi.org/10.1016/0010-406X(60)90026-8)
220. Wichmann, T., & DeLong, M. (2015). Basal Ganglia Circuits: Structure, Function, and Dysfunction. V A. I. Tröster, *Clinical neuropsychology and cognitive neurology of Parkinson's disease and other movement disorders*. New York: Oxford University Press.
221. Zakharov, S., Kotikova, K., Vaneckova, M., Seidl, Z., Nurieva, O., Navratil, T., . . . & Pelcova, D. (2016). Acute Methanol Poisoning: Prevalence and Predisposing Factors of Haemorrhagic and Non-Haemorrhagic Brain Lesions. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 119(2), 228-238. doi:10.1111/bcpt.12559
222. Zakharov, S., Pelclová, D., Diblík, P., Urban, P., Kuthan, P., Nurieva, O., & Hovda, K. (2015). Long-term visual damage after acute methanol poisonings: Longitudinal cross-sectional study in 50 patients. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 53(9), 884-892. doi:10.3109/15563650.2015.1086488

223. Zakharov, S., Pelclova, D., Navratil, T., Belacek, J., Komarc, M., Eddleston, M., & Hovda, K. (2015). Fomepizole versus ethanol in the treatment of acute methanol poisoning: Comparison of clinical effectiveness in a mass poisoning outbreak. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 53(8), 797-806. doi:10.3109/15563650.2015.1059946
224. Zakharov, S., Pelclová, D., Navrátil, T., Fenclová, Z., & Petrik, V. (2013). Hromadná otrava metanolem v České republice v roce 2012: srovnání s "metanolovými epidemiemi" v jiných zemích. *Urgentní medicína*, 2, 25-29. Získáno 28.11.2017 z https://www.researchgate.net/publication/259561381_Mass_methanol_poisoning_in_the_Czech_Republic_in_2012_a_comparison_with_methanol_epidemics_in_other_countries_Hromadna_otrava_metanolem_v_Ceske_republice_v_roce_2012_srovnani_s_methanolovymi_epidemiemi_v
225. Zakharov, S., Pelclová, D., Urban, P., Navratil, T., Diblík, P., Kuthan, P., . . . Hovda, K. (2014). Czech mass methanol outbreak 2012: Epidemiology, challenges and clinical features. *Clinical Toxicology*, 52(10), 1013-1024. doi:10.3109/15563650.2014.974106
226. Zhang, D., Li, Z., Chen, X., Wang, Z., Zhang, X., Meng, X., & Hu, X. (2003). Functional comparison of primacy, middle and recency retrieval in human auditory short-term memory: an event-related fMRI study. *Brain Research*, 16(1), 91-98. doi: 10.1016/S0926-6410(02)00223-9
227. Ziegler, S. (1921). The ocular menace of wood alcohol poisoning. *J. Am. Med. Assoc.*, 77, 365-373 Získáno 3.12.2017 z <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC512624/>.

Příloha 1

Abstrakt MgrDP

Název práce: Vývoj kognitivního deficitu po otravě metanolem

Autor práce: Bc. Kateřina Bukačová

Vedoucí práce: Mgr. Tomáš Nikolai, Ph.D.

Počet stran a znaků: 108 str., 200 661

Počet příloh: 2

Počet titulů použité literatury: 227

Teoretická východiska: Během roku 2012 došlo k masové otravě metanolem na území ČR. Metabolity metanolu jsou pro mozek toxické, způsobují subkortikální léze a bilaterální nekrózu putamen, dochází i k demyelinizaci optického nervu. Putamen je součástí kortiostriálních okruhů, které souvisí s některými kognitivními funkcemi. Tato práce si kladla za cíl zmapovat změny kognice během posledních 5 let od otravy metanolem.

Metody: Změny v kognitivních funkcích u dospělých po otravě metanolem jsme třikrát vyšetřili neuropsychologickou baterií v rámci prospektivního longitudinálního sledování (průřezové longitudinální šetření). Sledovali jsme celkový kognitivní výkon, sluchovou a zrakovou pozornost, exekutivní funkce, učení a paměť, řeč, motorický výkon a depresivní symptomatiku. Výsledné skóry z roku 2013, 2015 a 2017 jsme porovnali Friedmanovým testem a poté jsme použili post hoc srovnání na základě Wilcoxonova testu.

Výsledky: Nalezli jsme signifikantní rozdíl mezi zmíněnými skóry v celkovém kognitivním výkonu a v inhibici interference ve Stroopově zkoušce ve všech 3 měřeních. Dále byl prokázán nižší skóre v roce 2015 oproti roku 2013 ve škále frontálního chování a v Beckově škále depresivity.

Závěry: Tato práce přináší evidenci o postupném zhoršení v celkovém kognitivním výkonu a v interferenci v důsledku dlouhodobého vlivu otravy metanolem. V jiných měřících jsme nenašli žádné signifikantní rozdíly.

Klíčová slova: otrava metanolem, kognitivní funkce, longitudinální sledování

Abstract of thesis

Title: Cognitive Impairment in Methanol Poisoning: a Longitudinal Perspective

Author: Bc. Kateřina Bukačová

Supervisor: Mgr. Tomáš Nikolai, Ph.D.

Number of pages and characters: 108 pg., 200 661

Number of appendices: 2

Number of references: 227

Background: During 2012 the mass methanol poisoning occurred in the Czech Republic. Metabolites of methanol are toxic to the brain and cause specific lesions in the subcortical white matter and bilateral necrosis in the basal ganglia, also they damage the optic nerve. The basal ganglia are part of cortico-striatal loops, which participate in many cognitive functions. Our study aimed to examine the cognitive changes during past five years.

Methods: We used a longitudinal research design with the cross-sectional measurements in 2013, 2015, 2017 to evaluate changes in cognitive functioning in adults after methanol exposure in 2012. We measured the following cognitive domains using standard neuropsychological tests: global cognitive performance, auditive and visual attention, executive functions, learning, and memory, working memory and language. We also included measures for motor performance and a measure of depressive symptoms. All the results from 2013, 2015 and 2017 were compared by Friedman test for repeated measurements and for the post-hoc analysis we used the Wilcoxon test.

Results: We found significant differences in all measurements in the global cognitive performance and interference as measured by the Stroop test. Also, we found a lower score in the frontal behavior and the Beck Depression Inventory in the comparison of 2015 and 2013.

Conclusions: The study presents novel evidence of a progressive decline in the global cognitive performance and interference due to methanol poisoning in six-years perspective. We did not find any further significant differences in the other measures.

Key words: methanol poisoning, cognitive functions, longitudinal research