

# Doet alcohol je brein écht krimpen? (deel II)

Bart Schepers  
Klinisch neuropsycholoog, UPC Sint-Kamillus Bierbeek

Dit is deel twee van een tweedelig artikel over het effect van alcohol op het hersenvolume. Problematisch alcoholgebruik is één van de belangrijkste oorzaken van verworven hersenbeschadiging. Hoe schadelijk is alcohol eigenlijk écht voor onze hersenen? Welke stoornissen kunnen ontstaan en wanneer? Kun je dementie ontwikkelen? Waarop berust het syndroom van Korsakoff? Nu de schadelijkheid van alcohol voor onze hersenen overtuigend is aangetoond, leggen neurowetenschappers zich steeds meer toe op het ontrafelen van de onderliggende neurofysiologische en biochemische mechanismen. Dit leidt tot heel wat nieuwe en soms verrassende inzichten die in de toekomst hopelijk zullen leiden tot betere behandelingsmogelijkheden.

---

**Keywords: alcohol induced disorders**

---

## Het syndroom van Wernicke-Korsakoff

Het syndroom van Wernicke-Korsakoff, gekenmerkt door ingrijpende en blijvende geheugenstoornissen, is één van de ernstigste gevolgen van problematisch alcoholgebruik. Toch wordt het syndroom er niet rechtstreeks door veroorzaakt. De eigenlijke oorzaak is een tekort aan vitamine B1 of thiamine. Het syndroom bestaat uit een acute fase (Wernicke) en een chronisch restbeeld (Korsakoff). Beide ziektebeelden dragen de naam van de arts die voor het eerst een klinische beschrijving publiceerde. De acute fase of het syndroom van Wernicke bestaat uit het relatief plotselinge optreden van drie symptomen: verwardheid, stoornissen in de oogmotoriek en ataxie, een motorische coördinatiestoornis met typische dronkemansgang. Door het thiamine-tekort worden via complexe biochemische processen verschillende hersenstructuren beschadigd en treden bloedingen op ter hoogte van de hersenstam, het derde en vierde ventrikel, en het cerebellum. Het gaat hier om een levensbedreigende situatie waarbij intraveneuze toediening van thiamine nodig is om het overlijden van de patiënt te voorkomen (16). Niettemin overleeft ongeveer 10 procent van de patiënten deze fase niet. Bij de anderen volgt een herstelperiode die maanden in beslag kan nemen.

Thiamine speelt een essentiële rol als co-enzyme bij het suikermetabolisme en is dus absoluut noodzakelijk voor de energievoorziening van hersencellen (17). Het syndroom van Wernicke kan in principe optreden in alle omstandigheden waarbij thiamine door het lichaam niet kan worden opgenomen of gebruikt. Chronisch alcoholgebruik

levert echter de ideale ontstaansfactoren. Zo onderdrukt alcohol de eetlust, waardoor minder thiamine wordt opgenomen. Frequente maag-darmstoornissen (bijvoorbeeld gastritis) bij drinkers bemoeilijken eveneens een goede absorptie. Daarnaast zou alcohol ook interfereren met de werking van de eiwitten die het thiamine door de darmwand moeten transporteren. Het lichaam kan thiamine niet zelf aanmaken. In de lever kan wel een buffervoorraad voor een veertiental dagen worden opgeslagen. Chronisch alcoholgebruik leidt echter vaak tot leverfunctiestoornissen, waardoor de opslagcapaciteit beperkt wordt. Tenslotte impliceert de verbranding van alcohol een toegenomen thiamineverbruik en er kan ook veel thiamine verloren gaan door frequent braken.

*De oorzaak van het syndroom van Wernicke is chronisch tekort aan vitamine B1 of thiamine.*

Meer dan de helft van de personen die een syndroom van Wernicke overleven, krijgen te maken met blijvende geheugenstoornissen en andere cognitieve of motivationele stoornissen. Zij lijden aan het syndroom van Korsakoff. Deze patiënten vergeten dingen waarvan het weinig waarschijnlijk is dat iemand ze zou vergeten. Sinds het ontstaan van hun ziekte onthouden zij nauwelijks nieuwe ervaringen, feiten uit de actualiteit of gesprekken die ze met iemand gevoerd hebben. Deze vorm van geheugenverlies wordt aangeduid met de term anterograde amnesie. Deze amnesie wordt vooral gerelateerd aan beschadiging van de

*dorsomediale thalamus* en de *corpora mammillaria*, hoewel deze laatste structuren niet bij alle korsakoffpatiënten beschadigd zijn (18-20). Daarnaast is er meestal ook sprake van retrograde amnesie of geheugenverlies voor ervaringen en feiten voor de ziekte ontstond (21). Zo kan een patiënt bijvoorbeeld volledig vergeten zijn waar hij laatst woonde en deze woning zelfs niet meer herkennen. Vroegere herinneringen blijven meestal beter bewaard.

Behalve de geheugenproblemen zijn er meestal, maar niet noodzakelijk, nog andere symptomen. Heel vaak is er desoriëntatie in tijd: de patiënt kan gebeurtenissen moeilijk in tijd plaatsen, weet niet in welke dag het vandaag is of in welk jaar we leven. Ook confabulaties zijn een bekend verschijnsel: de patiënt vertelt geloofwaardige verhalen die niet of niet helemaal overeenkomen met reële gebeurtenissen. Deze 'herinneringen' worden als 'echt' beleefd door de patiënt. Ziekte-inzicht is doorgaans niet of slechts in beperkte mate aanwezig: korsakoffpatiënten zijn zich nauwelijks bewust van de ernstige geheugenproblemen en de implicaties daarvan. Ten slotte komen planningsstoornissen voor en is er dikwijls een apathisch gedragspatroon en initiatievermindering (22). Ongeveer bij de helft van de korsakoffpatiënten werd geen syndroom van Wernicke waargenomen. Meerdere verklaringen kunnen aan de oorzaak liggen. Het is mogelijk dat de diagnose werd gemist, bijvoorbeeld omwille van een atypisch verloop. Het kan ook zijn dat de symptomen meer geleidelijk tot ontwikkeling komen via een reeks subacute of chronische thiaminetekorten.

Korsakoffpatiënten zijn doorgaans niet meer in staat om nog te werken of helemaal zelfstandig te functioneren. Zelfs na het volgen cognitieve revalidatie, wat minstens 6 maanden tot een jaar in beslag neemt en waarbij allerlei strategie- en compensatietechnieken worden aangeleerd, zal steeds een of andere vorm van begeleiding noodzakelijk blijven (23).

### **Motorische coördinatiestoornissen en perifere polyneuropathie**

Bij een aantal probleemgebruikers kunnen zich na verloop van tijd motorische coördinatiestoornissen ontwikkelen (24). Typisch zijn evenwichtsproblemen met een verbrede basis: bij het stappen worden de voeten ver uit elkaar geplaatst om vallen te voorkomen. Bewegingen worden te hard, te zacht of te onnauwkeurig uitgevoerd. Bij de vinger-neusproef wordt bijvoorbeeld afgeweken van de ideale lijn of bij het nemen van de trap worden de

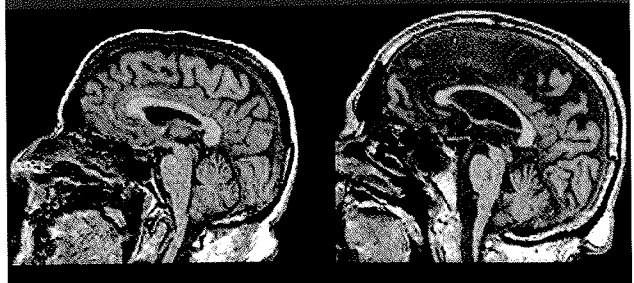
voeten net te hoog opgeheven. Er kan ook intentietremor optreden: dit is een tremor die ontstaat bij een doelgerichte beweging maar die in rust niet aanwezig is.

De motorische coördinatiestoornissen zijn het gevolg van cerebellaire aantasting (**Figuur 3**). De harmonieuze coördinatie van de verschillende spieren en spiergroepen die participeren aan een beweging verloopt hierdoor niet zoals het hoort. Als de vocale spieren hierbij betrokken zijn, treedt dysartrie (articulatiestoornissen) op: de patiënt spreekt alsof hij een gezwollen tong heeft en de klanken worden op een wat explosieve manier gevormd. In ernstige gevallen is de patiënt zelfs moeilijk verstaanbaar.

*Hoewel het syndroom van Korsakoff beschouwd wordt als een gevolg van het syndroom van Wernicke, wordt bij de helft van de korsakoffpatiënten geen Wernicke waargenomen.*

De cerebellaire beschadigingen zouden voornamelijk veroorzaakt worden door acute of meerdere subacute thiamine-tekorten, waarbij de symptomen zich respectievelijk eerder plots dan wel geleidelijk ontwikkelen. Gezien de belangrijke rol van thiamine is het niet verwonderlijk dat erg veel korsakoffpatiënten aan motorische coördinatiestoornissen lijden. Daarnaast worden directe toxische effecten van alcohol niet uitgesloten als verklaring voor de cerebellaire beschadigingen (25). Vitamedeficiënties en wellicht ook de direct toxische invloeden van alcohol kunnen leiden tot de aantasting van de perifere zenuwen, vooral in de onderste ledematen. Zowel de motorische als sensorische zenuwen zijn hierbij betrokken en dit veroorzaakt diverse symptomen. Dikwijls heeft de patiënt gevoelsstoornissen in de vorm van dofheid, pijn of andere abnormale sensaties.

*Figuur 3: Voorbeeld van cerebellaire aantasting via vergelijking van hersenscans bij subjecten met en zonder alcoholvoorgeschiedenis.*



Aantasting van de motorische zenuwen leidt dan weer tot krachtverlies in de onderbenen en voeten (dorsiflexie).

### Hepatische encephalopathie

Een andere ernstige en potentieel fatale hersenaandoening die niet rechtstreeks door alcohol wordt veroorzaakt maar er wel vaak verband mee houdt, is hepatische encephalopathie. Deze hersenaandoening wordt veroorzaakt door alcoholische leverinsufficiëntie (bijvoorbeeld cirrose). De symptomen zijn erg divers en in een beginstadium mogelijk mild van aard, dat is ook de reden dat de diagnose soms pas laat gesteld wordt. De belangrijkste verschijnselen zijn slaapstoornissen, stemmingsschommelingen, emotionele – en gedragsveranderingen (zoals angstgevoelens en depressie, cognitieve stoornissen (vooral concentratie- en geheugenproblemen, zwakke onmiddellijke geheugen-span) en motorische coördinatieproblemen. Typisch is er ook sprake van een *flapping tremor* (asterixis): vooral in de armen en handen treden onwillekeurige, niet-ritmische, ‘flapperende’ bewegingen op.

Neuropathologisch onderzoek heeft uitgewezen dat bij deze aandoening belangrijke afwijkingen ontstaan in een bepaalde soort gliacellen, namelijk de astrocyten. Deze cellen zijn onder andere noodzakelijk voor het bewaren van de homeostase in de extracellulaire vloeistof en het elimineren van neurotoxische substanties. Een normale werking van de astrocyten is dan ook noodzakelijk voor een goede hersenfunctie.

#### *Bij hepatische encephalopathie werd aantasting van de astrocyten beschreven, die de homeostase in het centraal zenuwstelsel reguleren.*

Bij de bespreking van het syndroom van Korsakoff werd al vermeld dat leverstoornissen in bepaalde gevallen vitaminetekorten doen ontstaan die op hun beurt tot hersenbeschadiging kunnen leiden. Daarnaast heeft de lever ook een belangrijke functie bij de ontgiftiging van neurotoxische stoffen. Doordat het aantal functionele levercellen afneemt, neemt ook de ontgiftingscapaciteit af en neemt de hoeveelheid circulerende neurotoxische stoffen toe. De structuurveranderingen in de lever kunnen tot portale hypertensie en vorming van collateralen leiden, waardoor het bloed dat normaal via de poortader naar de lever stroomt, rechtstreeks en ongezuiverd in de algemene circulatie terecht komt. De concentratie ammoniak en mangaan, beide neurotoxische stoffen, neemt aanzienlijk toe in het brein en veroorzaakt heel wat schade. Bij

ernstige levercirrose kan de concentratie mangaan zelfs tot zeven keer de normale waarde bedragen.

Meerdere behandelingsstrategieën zijn mogelijk. Medicatie, bijvoorbeeld lactulose, kan de productie van ammoniak in het maag-darmkanaal afremmen. Leverdialysesystemen kunnen ingezet worden om het bloed te zuiveren van toxische stoffen. In gevorderde stadia ten slotte, is levertransplantatie een noodzakelijke oplossing. Na de transplantatie kan het cognitief functioneren wel significant verbeteren.

### De ziekte van Marchiafava-Bignami

De ziekte van Marchiafava-Bignami is een zeldzame en zeer ernstige hersenaandoening met als voornaamste kenmerk degeneratie van het *corpus callosum* (26). De ziekte wordt sterk geassocieerd met chronisch alcoholgebruik. Het eerste geval werd beschreven in 1903. Tot op heden blijft de precieze pathogenese echter onduidelijk. Een toxische stof in goedkope Italiaanse wijn werd lang verantwoordelijk geacht (veel patiënten waren roedewijndrinkers), maar kon nooit geïdentificeerd worden. Vitaminetekorten (van het B-complex) lijken een rol te spelen, maar ze zouden niet de enige oorzaak zijn. Bij de behandeling blijkt toediening van deze vitamines en foliumzuur wel een gunstig effect te hebben. Bij neuropathologisch onderzoek ziet men voornamelijk demyelinisatie en necrose in het centrale deel van het *corpus callosum*. Toch kunnen ook andere structuren betrokken zijn: *chiasma opticum*, *putamen*, *commissura anterior* en de verbindingen tussen het cerebellum en de hersenstam (27). Recent MRI-onderzoek suggereert ook letsels in de hemisferische witte stof.

Omdat het beeld zich klinisch erg divers kan presenteren, is medische beeldvorming met CT- of MRI-scan noodzakelijk om de diagnose te stellen. Afhankelijk van een acuut dan wel chronisch verloop van de ziekte zijn volgende symptomen mogelijk aanwezig: bewustzijnsstoornissen, epileptische insulten, verwardheid, dysarthrie, geheugenstoornissen, disconnectietekens, gangstoornissen of milde progressieve dementie. Bij een acuut verloop kan de patiënt snel overlijden.

### Traumatisch hersenletsel en cerebrovasculaire aandoeningen

Het gebruik van alcohol (en andere drugs) doet het risico van ongevallen of valpartijen met craniocerebraal trauma aanzienlijk toenemen (28). Tot 40 procent van de patiënten die zich aanmelden met een hoofdtrauma zou onder invloed zijn van alcohol of een andere drug. Nochtans bemoeilijkt een intoxicatie de inschatting van het bewustzijnsniveau en het tijdig opmerken van complicaties. Wat

alcohol betreft zijn het bovendien niet alleen de acute effecten die het risico verhogen. Chronische cognitieve afwijkingen (bijvoorbeeld verdeelde aandacht) en motorische coördinatiestoornissen verhogen het risico van ongevallen zelfs als de patiënt niet dronken is. Een belangrijke complicatie die bij alcoholici relatief vaak voorkomt na een hoofdtrauma, is een subduraal hematoom: hierbij treedt een bloeding op tussen de *dura mater* en de hersenschors (25). Soms zijn er geen ernstige onmiddellijke symptomen. Door toenemende druk en herniavorming ontstaat meer en meer beschadiging van het hersenweefsel en komen symptomen als bewustzijnsstoornissen, slaperigheid en motorische uitval op de voorgrond te staan. Het gaat dan steeds om een medische urgentie.

Hoewel beperkt alcoholgebruik (maximaal twee consumpties per dag) een beschermend effect blijkt te hebben op hart- en vaatziekten, keert deze situatie zich al snel om als er wat meer gedronken worden. In dit geval is er een snel toenemend risico van vasculaire aandoeningen zoals een cerebrovasculair accident of vasculaire dementie (29).

## Epiloog

Alcohol veroorzaakt rechtstreeks en al bij relatief beperkt gebruik afwijkingen in onze hersenen. De hoeveelheid schade is evenredig met het totaal aantal verbruikte consumpties gedurende een heel leven. Dat is ongetwijfeld één van de belangrijkste conclusies van enkele decennia onderzoek naar de relatie tussen alcohol en hersenen. Bij voortgezet gebruik leiden deze afwijkingen in de hersenen bovendien tot cognitieve stoornissen en emotionele veranderingen. Vooral de structuren die instaan voor het geheugen en de executieve functies blijken bijzonder kwetsbaar voor de toxische invloed van alcohol. Verminderd initiatiefen beoordelingsvermogen, typisch geassocieerd met de frontale lobben, kunnen daarbij de bereidheid én het vermogen tot verandering in de weg staan. Stoppen met drinken is echter altijd zinvol: de afwijkingen in de hersenen en de cognitieve stoornissen blijken deels reversibel bij blijvende alcoholstop. Daarnaast veroorzaakt alcohol ook onrechtstreeks schade aan de hersenen via vitaminedeficiënties, orgaanstoornissen en hersentrauma's.

Deze feiten over alcohol openen eveneens een aantal maatschappelijke discussies. Moeten de regels rond alcoholgebruik nog verscherpt worden? In welke mate kiezen patiënten met alcoholencefalopathie nog vrij om al dan niet verder alcohol te gebruiken? En hoe gaan we om verkeersdeelname? Is het eigenlijk onwettig als alcoholici

nuchter maar met cognitieve stoornissen achter het stuur kruipen?

Tot slot blijft er een belangrijke taak weggelegd voor neurowetenschappers maar ook voor hulpverleners. Verder onderzoek naar de mechanismen van alcoholtoxiciteit leidt misschien tot nieuwe beschermende of preventieve middelen. Zover zijn we echter nog niet en daarom blijven goede voorlichting en hulpverlening noodzakelijk.

## Referenties

1. Bowden, S.C., Crews, F.T., et al. Neurotoxicity and neurocognitive impairments with alcohol and drug-use disorders: Potential roles in addiction and recovery. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2001;25(2):317-21.
2. Ganzevles, P. & Houx, P. Neurotoxiciteit: Effecten van langdurige blootstelling aan chemische stoffen. In: Deelman, B. et al. (red.), *Klinische Neuropsychologie* 1997;398-407. Amsterdam: Uitgeverij Boom.
3. Oscar-Berman, M., Shagrin, B., Evert, D.L. & Epstein, C. Impairments of brain and behavior. The neurological effects of alcohol. *Alcohol Health & Research World* 1997;21(1):65-75.
4. Sullivan, E.V., Rosenbloom, M.J., Lim, K.O. & Pfefferbaum, A. Longitudinal changes in cognition, gait and balance in abstinent and relapsed alcoholic men: relationships to changes in brain structure. *Neuropsychology* 2000;14(2):178-88.
5. Munro, C.A., Saxton, J. & Butters, M.A. The neuropsychological consequences of abstinence among older alcoholics: A cross-sectional study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2002;26(10):1510-6.
6. Harper, C. & Matsumoto I. Ethanol and brain damage. *Current Opinion in Pharmacology* 2005;5:73-8.
7. Oscar-Berman, M. & Marinkovic, K. Alcoholism and the brain: an overview. *Alcohol Research & Health* 2003;27(2):125-33.
8. Arts, N.J.M. Alcohol en het brein (3): blijvende schade door alcoholmisbruik. *Patient care/Neuropsychiatrie & Gedragsneurologie*, 2005;111-6.
9. Rosenbloom, M., Sullivan E.V. & Pfefferbaum, A. Using magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging to assess brain damage in alcoholics. (2003). *Alcohol Research & Health* 2003; 27(2):146-52.
10. Hommer, D.V. (Male and female sensitivity to alcohol-induced brain damage. *Alcohol Research & Health* 2003;27(2):181-5.
11. Porjesz, B. & Begleiter, H. Alcoholism and human electrophysiology. *Alcohol Research & Health* 2003;27(2):186-96.
12. Wong, D.F., Maini, A., Rousset, O.G. & Brasic, J.R. Positron emission tomography: A tool for identifying the effects of alcohol dependence on the brain. *Alcohol Research & Health* 2003;27(2):161-73.
13. White, A. What happened? Alcohol, memory blackouts and the brain. *Alcohol Research & Health* 2003;27(2):186-96.
14. Defeng, W. & Cederbaum, A.I. Alcohol, oxidative stress & free radical damage. *Alcohol Research & Health* 2003;27(4):277-84.
15. Goodlett, C. R. & Horn, H. H. Mechanisms of alcohol-induced damage to the developing nervous system. *Alcohol Research & Health* 2001;25(3):175-84.
16. Thompson, A.D. & Cook, C.H. Parenteral thiamine and Wernicke's encephalopathy: the balance of risks and perception of concern. *Alcohol and Alcoholism* 1997;32(4):493-500.
17. Martin, R.M., Singleton, C.K. & Hiller-Sturmhofel, S. The role of thiamine deficiency in alcoholic brain disease. *Alcohol Research & Health* 2003;27(2):134-42.
18. Arts, N.J.M. Het syndroom van Korsakov (1): ontstaan en geheugenstoornissen. *Patient care/Neuropsychiatrie & Gedragsneurologie* 2004;2-9.
19. Beracochea. Interaction between emotion and memory: importance of mammillary bodies damage in a mouse model of alcoholic Korsakoff syndrome. *Neural Plasticity* 2005;12(4):275-87.
20. Butters, N. Alcoholic Korsakoff's syndrome: Some unresolved issues concerning etiology, neuropathology and cognitive deficits. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1985;7:181-210.
21. Parkin, A.J., Dunn, J.C., et al. Neuropsychological sequelae of Wernicke's Encephalopathy in a 20-year old woman: Selective Impairment of Frontal Memory System. *Brain and Cognition* 1993;21:1-19.
22. Schepers, B. Rehabilitatie bij cognitieve stoornissen ten gevolge van alcoholgebruik. In: Ansoms, S., Casselman, J., Matthys, F. & Verstuyf, G. (red.), *Hulpverlening bij problematisch alcoholgebruik*. 2004 Antwerpen: Garant.
23. Schepers, B. Rehabilitatie bij personen met het syndroom van Korsakov en aanverwante geheugenstoornissen. *Psychiatrie & Verpleging* 2005;81(4):232-45.
24. De Vroede, L. Psychomotorische therapie bij patiënten met het syndroom van Wernicke-Korsakov. In: Probst, M & Bosscher, R.J. (red.), *Ontwikkelingen in de psychomotorische therapie* 2001;207-17. Cure & Care Publishers.
25. Theys, P. Medische aspecten van problematisch alcoholgebruik. *Neurologische verwickelingen*. In: Ansoms, S., Casselman, J., Matthys, F. & Verstuyf, G. (red.), *Hulpverlening bij problematisch alcoholgebruik*. 2004 Antwerpen: Garant.
26. Gambini, A., Falini, A., Muiola, L., Comi, G. & Scotti, G. Marchiafava-Bignami disease: Longitudinal MR imaging and MR spectroscopy study. *American Journal of Neuroradiology* 2003;24:249-53.
27. Johkura, K., Naito, M. & Naka, T. Cortical involvement in Marchiafava-Bignami disease. *American Journal of Neuroradiology* 2005;26:670-3.
28. Boyle, M.J., Vella, L. & Moloney, E. Role of drugs and alcohol in patient with head injury. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2001;84:608-10.
29. Farcnik, K. & Persyko, M. The association between alcohol use and dementia in the elderly. *The Canadian Alzheimer Disease Review*. January 2005:13-7.
30. Butterworth, R.F. (2003). Hepatic encephalopathy. A serious complication of alcoholic liver disease. *Alcohol Research & Health* 2003;27(2):143-5.
31. Shimamura, A.P., Jerigan, T.L. & Squire, L.R. Korsakoff's syndrome: radiological findings and neuropsychological correlates. *The Journal of Neuroscience* 1988;8(11):4400-10.
32. Sullivan, E.V., Rosenbloom, M.J. & Pfefferbaum, A. Pattern of motor and cognitive deficits in detoxified alcoholic men. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2000;24(5):611-21.