

Doet alcohol je brein écht krimpen? (deel I)

Bart Schepers

Klinisch neuropsycholoog, UPC Sint-Kamillus Bierbeek

Problematisch alcoholgebruik is één van de belangrijkste oorzaken van verworven hersenbeschadiging. Niet alleen oefent alcohol een toxische werking uit op onze hersencellen, alcohol is ook vaak verantwoordelijk voor hersenletsels door valpartijen en verkeersongevallen. Daarnaast werkt alcohol vitaminedeficiëntie in de hand, soms met permanente hersenbeschadiging als gevolg.

Dit artikel gaat over de neurologische en neuropsychologische gevolgen op lange termijn van alcohol: 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.

In deel I van dit artikel onderzoeken we de algemene principes van hersenschade door alcohol. In deel II kijken we in detail naar het syndroom van Korsakoff.

Keywords: alcohol induced disorders

Uit recente cijfers van de Vereniging voor Alcohol en andere drugproblemen (VAD) blijkt dat 20 procent van de Belgen minstens 1 keer per maand zes of méér glazen alcohol per dag drinkt. De kennismaking met alcohol gebeurt vaak al op jonge leeftijd en een aanzienlijk deel van onze jongeren zou nog vóór het secundair onderwijs kennismaken met alcohol (VAD-leerlingenbevraging). Naar schatting vijf procent van onze bevolking zou met een alcoholprobleem kampen of dagelijks alcohol gebruiken. Als deze cijfers kloppen, dan lopen heel wat mensen risico van permanente hersenbeschadiging.

Bij meer dan de helft van de personen met een alcoholprobleem kan men cognitieve afwijkingen aantonen met meestal milde en vrij onopvallende symptomen die pas tot uiting komen bij tests.

Neuropsychologische stoornissen door alcohol

Bij meer dan de helft van de personen met een alcoholprobleem kan men cognitieve afwijkingen aantonen.

Meer specifiek worden problemen waargenomen op vlak van concentratie, geheugen, visueel-ruimtelijke vaardigheden en executieve functies (plannen en organiseren, probleemoplossend denken, abstract denken). In de meeste gevallen gaat het om relatief milde afwijkingen die in het dagelijkse leven vrij onopvallend zijn en pas tot uiting komen bij specifieke neuropsychologische tests.

Bij voortgezet gebruik kunnen de stoornissen systematisch verergeren. Toch kunnen zelfs milde afwijkingen al hinderlijk zijn bij de uitoefening van bepaalde beroepen. Zo is de kans op cognitieve overbelasting erg groot in jobs die een grote flexibiliteit, continue bijscholing of urenlange concentratie vragen of in banen waarbij je veel details moet onthouden of onder tijdsdruk moet werken. Er zou ook een positief verband bestaan tussen cognitieve stoornissen, hersenbeschadiging en terugvalrisico (1). Neuropsychologisch testonderzoek kan een belangrijke bijdrage leveren bij het beschrijven en opvolgen van deze stoornissen en het inschatten van de implicaties.

In sommige gevallen zijn de cognitieve afwijkingen zeer ernstig en is er zelfs matige achteruitgang van de intelligentie. Vroeger (en nu soms ook nog) werd in deze gevallen gesproken van alcoholdementie (2). Vanuit

wetenschappelijk oogpunt kunnen echter vraagtekens geplaatst worden achter 'alcoholdementie' als aparte diagnostische of nosologische entiteit. Bij vrijwel alle patiënten die zogenaamd aan alcoholdementie lijden, zouden de stoornissen te verklaren zijn door (een combinatie van) andere bekende neurologische ziektebeelden, zoals het syndroom van Korsakoff, de ziekte van Marchiafava-Bignami, of vasculaire dementie.

Het is dus weinig waarschijnlijk dat alcohol echt een dementieproces in gang zet. Bovendien is ook niet duidelijk welke neuropathologische veranderingen bij dit ziektebeeld zouden horen. Corticale uitvalsverschijnselen zoals afasie, apraxie of agnosie komen nooit voor in direct verband met alcohol. Als deze verschijnselen toch aanwezig zijn, ligt ongetwijfeld een ander ziekteproces of trauma aan de basis.

Het onderzoek naar de rechtstreekse neuropsychologische en neurologische gevolgen van alcohol is erg complex omwille van talrijke comorbide verschijnselen. Zo is probleemdrinken gecorreleerd met:

- lichamelijke aandoeningen: cardiovasculaire stoornissen, leverinsufficiëntie, pancreasaandoeningen, gastro-intestinale, malnutritie en vitaminedeficiënties;
- neurologische aandoeningen: verhoogd risico van traumatisch hersenletsel, subduraal hematoom;
- psychiatrische syndromen: depressie, schizofrenie, angststoornissen en het gebruik van andere drugs.

Al deze factoren kunnen op zichzelf gepaard gaan met neurocognitieve afwijkingen, of interageren met de neurotoxische invloed van alcohol. Alcohol heeft veel verschillende effecten op onze lichamelijke en geestelijke gezondheid. Nu al is duidelijk dat de schade aan de hersenen niet terug te brengen is tot één enkel mechanisme maar het gevolg is van een samenspel van meerdere directe en indirecte oorzaken.

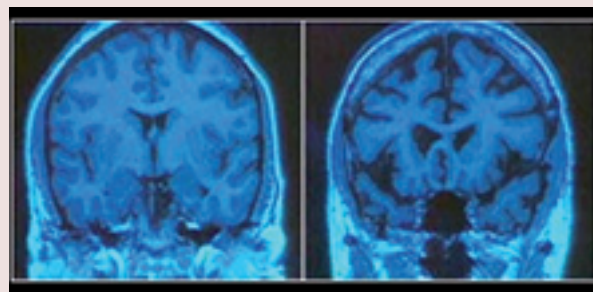
Daarnaast blijkt de neurotoxische invloed van alcohol mede afhankelijk van het drinkpatroon, de leeftijd waarop men begon te drinken, en van genetische factoren (3).

Cognitieve stoornissen omkeerbaar?

De neurocognitieve afwijkingen door alcohol blijken deels omkeerbaar bij abstinentie. Gedurende de eerste 6 tot 12 maanden na een alcoholstop is er vaak significante vooruitgang van het geheugen, de visueel-ruimtelijke vaardigheden en de executieve functies. Er bestaat ook

enige evidentie dat deze vooruitgang zou samengaan met toename van het hersenvolume (4). Toch zou het voorbarig zijn om te spreken van volledige omkeerbaarheid. Zo deden Munro et al (5) onderzoek bij oudere personen en beschreven ze na 6 maanden nog steeds significante cognitieve verschillen tussen een therapie- en een controlegroep. Andere auteurs hebben dit verband tussen omkeerbaarheid en leeftijd bevestigd. Bij personen boven de 40 wordt de kans op herstel al veel kleiner, ook indien ze blijvend abtinent zijn.

Figuur 1: Voorbeeld van cerebrale atrofie. Vergelijking van hersenscans bij twee 43-jarige mannen: zonder (links) en mét alcoholvoorgeschiedenis (rechts).



Structurele afwijkingen in de hersenen

Alcohol tast niet alleen ons cognitief functioneren aan maar brengt ook duidelijk meetbare effecten op niveau van de hersenen teweeg. Met behulp van beeldvormende technieken zoals CT (*computerized tomography*), MRI (*magnetic resonance imaging*), DTI (*diffusion tensor imaging*) en PET-scan (*positron emission tomography*) konden deze effecten op grote schaal onderzocht worden bij 'levende' individuen. Dit heeft op relatief korte tijd tot heel wat nieuwe wetenschappelijke kennis geleid. Neuropathologisch onderzoek *post mortem* wordt daarentegen eerder zeldzaam, alhoewel in sommige landen zoals Australië toch inspanningen geleverd worden om *brain banks* aan te leggen die dit type onderzoek moeten blijven faciliteren.

De hersenen van alcoholici vertonen zowel structurele als functionele afwijkingen. Op structureel vlak is er in de eerste plaats een vermindering van het hersenvolume (6). De hersenen van alcoholici zijn kleiner en lichter dan die van controlegroepspersonen. **Figuur 1** demonstreert hoe sterk deze verschillen kunnen zijn: de pericerebrale ruimte en de ventrikels zijn sterk vergroot bij de persoon rechts.

Hoewel deze atrofie of verschrompeling meestal verspreid is over het hele brein, blijken bepaalde delen gevoeliger dan andere voor de effecten van alcohol. Dit is onder meer het geval in de frontale lobben: hier treedt atrofie het vroegst op en is ze het meest uitgesproken. De frontale lobben zijn verantwoordelijk voor de hogere, overkoepelende organisatie van het gedrag. Beschadigingen in deze zones kunnen leiden tot vermindering van het beoordelingsvermogen en planningstoornissen. Het doelgerichte en gestructureerde uitvoeren van nieuwe of complexere opdrachten wordt dan moeilijk. Ook apathie, inertie of integendeel ontremming, perseveratie en impulscontroleverlies kunnen het gevolg zijn van letsels in de frontaalkwabben. Het hoeft geen betoog dat zulke stoornissen de bereidheid én de mogelijkheid om te stoppen met drinken in de weg kunnen staan.

In de frontale lobben treedt atrofie het vroegst op en is ze het meest uitgesproken.

Daarnaast zijn er aanwijzingen dat onze rechterhersenhelft gevoeliger is voor alcoholgeïnduceerde atrofie (7). In tegenstelling tot de meer analytische en talige linkerhemisfeer, wordt de rechterhemisfeer geassocieerd met non-verbale, muzikale en emotionele processen. Alcoholici zouden bijvoorbeeld minder accuraat zijn bij de herkenning van gelaatsexpressies en de interpretatie van emotioneel geladen stimuli. Verder blijkt de alcoholgerelateerde schade ook een voorkeur te hebben voor het cerebellum en vooral dan de vermis (de smalle structuur in de middellijn tussen de twee hemisferen). Dit kan de frequent optredende ataxie bij alcoholici verklaren. Ataxie is een motorische coördinatiestoornis met een typische brede gang en evenwichtsproblemen (zie verder). Echter lang niet alle onderzoekers zijn ervan overtuigd dat de cerebellaire beschadigingen rechtstreeks veroorzaakt worden door alcohol en vermoeden dat vooral vitaminetekorten een doorslaggevende rol spelen. Tenslotte blijkt ook het limbisch systeem erg kwetsbaar. Deze centraal in de hersenen gelegen structuren reguleren belangrijke gedragsfuncties die te maken hebben met emotie, geheugen en leren. Net op deze domeinen ondervinden probleemdrinkers op termijn moeilijkheden: naast geleidelijk toenemende vergeetachtigheid kan ook emotionele vervlakking optreden (8).

Samengevat veroorzaakt alcohol cerebrale atrofie over het hele brein, maar het meest uitgesproken in de

rechterhemisfeer, de frontale lobben, het limbische systeem en het cerebellum. Het weefselverlies kan oplopen tot 30% en dit zou vooral te maken hebben met verlies aan witte stof (de gemyeliniseerde uitlopers van hersencellen) (9). Dit gegeven kan ook verklaren waarom het hersenvolume terug kan toenemen na een relatief lange periode van abstinentie. Toch is er ook duidelijk verlies van grijze stof (de cellichamen van hersencellen) en sterven er hersencellen af. We komen hierop terug wanneer we de mechanismen bespreken die alcoholtoxiciteit veroorzaken.

De hoeveelheid atrofie is niet bijzonder sterk gecorreleerd met de ernst van de cognitieve afwijkingen. Verklaringen hiervoor ontbreken momenteel. Wel is het zo dat cognitieve afwijkingen vaak pas laat tot uiting komen, als er al heel wat schade in de hersenen is aangericht.

Een andere vraag is hoeveel er moet gedronken worden alvorens deze schade ontstaat. Moet een bepaalde grens overschreden worden of kan ook beperkt alcoholgebruik deze schade doen ontstaan? Op dit moment pleiten de onderzoeksgegevens eerder voor de laatste mogelijkheid. Er blijkt namelijk een rechtlijnig verband te bestaan tussen de totale hoeveelheid verbruikte alcohol en de mate van atrofie. Dit suggereert dat alcohol ook bij beperkt maar systematisch gebruik schadelijk is voor onze hersenen. In veel gevallen zal deze schade echter geen merkbare consequenties hebben.

Heel wat studies suggereren dat de hersenen van vrouwen gevoeliger zouden zijn voor alcoholgerelateerde atrofie en afwijkingen in de witte stof. Hommer (10) concludeert echter dat verder onderzoek aangewezen is omdat niet alle studies deze resultaten bevestigen.

Functionele afwijkingen in de hersenen

Hedendaagse onderzoekstechnieken maken het niet alleen mogelijk om de vorm of de structuur van de hersenen te bekijken maar ook om de werking ervan op een niet-invasieve manier te onderzoeken. Met behulp van electroencefalografie (EEG), *event related potentials* (ERP), PET en fMRI heeft men heel wat verschillen gevonden tussen alcoholafhankelijken en controleproefpersonen.

Ter herinnering: bij EEG worden elektrische signalen van de hersenen geregistreerd via elektroden op de hoofdhuid. De signalen worden vervolgens versterkt en voorgesteld als hersengolven. Deze golven worden geanalyseerd in

termen van hun frequentie, uitgedrukt in Hertz (het aantal golven per seconde) en de amplitudo in microvolt (de sterkte of hoogte van de golf). De belangrijkste ritmes die daarbij ontstaan zijn de snellere alfa- (8-11,5 Hertz) en bèta-ritmes (12-28 Hertz), en de tragere delta- (1-3 Hertz) en thèta-golven (3,5-7,5 Hertz). In rusttoestand of bij relaxatie vertonen de hersengolven doorgaans een specifiek patroon, voornamelijk bestaande uit alfa- en bèta-golven met slechts sporadische delta- en thèta-frequenties.

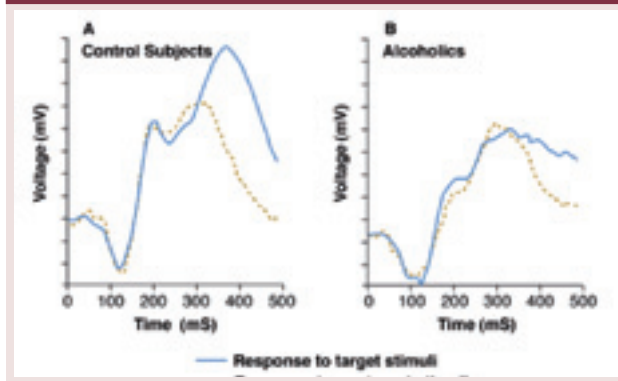
Eén van de meest consistente EEG-bevindingen bij alcoholici, de zwakke en trage P300, kan wijzen op cognitieve afwijkingen.

Bij veroudering en bij bepaalde neurologische aandoeningen zoals de ziekte van Alzheimer komen in rust relatief meer thèta-golven voor. Dit kan een vermindering in de informatieverwerkingscapaciteit van de hersenen weerspiegelen. Gezien de cognitieve stoornissen bij alcoholici is het dan ook niet geheel verwonderlijk dat hun rust-EEG meer thèta bevat (11). Het snelle bèta-ritme komt normaal gesproken meer op de voorgrond bij een verhoogde staat van alertheid of concentratie en is bij alcoholici relatief sterker aanwezig. Bovendien komt de verhoogde bèta-activiteit meer voor bij gerecidiveerde alcoholici, vooral in de frontale zones. Toch moet dit niet noodzakelijk een gevolg zijn van alcoholgebruik aangezien ook de kinderen van alcoholici deze bèta-activiteit vertonen. De bèta-golven weerspiegelen de balans tussen exciterende en remmende neuronactiviteit. Bij alcoholici (en hun nageslacht) zou er een tekort aan remmende activiteit zijn en dit zou verband houden met een genetische voorbeschiktheid voor alcoholafhankelijkheid (11).

Eén van de meest consistente EEG-bevindingen bij alcoholici heeft niet te maken met de spontane hersenactiviteit die we hoger beschreven maar wel met de reactie in het EEG na het aanbieden van een significante stimulus, een zogenaamde *Event Related Potential* (ERP) (7). De grootste belangstelling ging uit naar de P300, een positieve piek die ongeveer 300ms na de significante of onverwachte stimulus optreedt en nauwelijks afhankelijk is van de fysische eigenschappen van de stimulus. De P300 wordt vaak gezien als inhibitie van het brein, als een onderdrukking van irrelevante informatie ten voordele van het verwerken van de significante prikkel. Bij alcoholici zie je systematisch een zwakkere en tragere P300. De P300 worden voornamelijk gevormd door tragere

hersengolven die hun oorsprong vinden in de hippocampale gebieden en samenhangen met toegenomen cognitieve activiteit en geheugenprocessen. De zwakke en trage P300 kan bijgevolg wijzen op cognitieve afwijkingen (Figuur 2).

Figuur 2: Vergelijkend onderzoek naar Event Related Potentials (ERP) bij alcoholici en controleproefpersonen. De ERP's bij alcoholici zijn duidelijk zwakker en minder responsief.



Met *Positron Emission Tomography* (PET) kan het glucose-metabolisme en de bloedtoevoer in de hersenen worden onderzocht via een radioactieve tracer. Dit geeft een idee van de werking of activering van verschillende hersendelen. Bij alcoholici meet men doorgaans verminderde activering in het hele brein, maar het meest uitgesproken in de frontale en cerebellaire gebieden (12). Verder heeft is ook beschreven dat de frontale en cerebellaire hypofunctie het krimpen van deze delen en het ontstaan van zwaardere cognitieve stoornissen voorafgaat. Onderzoekers relateren de verminderde metabole en fysiologische functies voornamelijk aan door alcohol veroorzaakte stimulatie van de remmende GABA-neuronen. Bij langdurig gebruik leidt dit tot chronische adaptatie met vermindering van het aantal GABA-receptoren (*downregulation*). Zulke processen liggen wellicht mee aan de basis van tolerantie en ontwenningverschijnselen.

Hoe beschadigt alcohol de hersenen?

De tijd dat nog kon getwijfeld worden aan rechtstreekse hersenschade door alcohol lijkt nu voorgoed voorbij. De wetenschappelijke bevindingen wijzen consistent in dezelfde richting: alcohol leidt tot zichtbare, meetbare en blijvende schade in de structuur én de werking van onze hersenen. En als we rekening houden met het feit dat ongeveer vijf procent van de bevolking met een alcoholprobleem kampt, dringt de vraag zich op naar preventie- en behandelingsmogelijkheden. Kan er, behalve niet drinken, iets gedaan worden om de schade te beperken? Of, als er al schade is, kan ze verholpen worden, en hoe?

Op dit moment heeft de wetenschap nauwelijks antwoorden op deze vragen. Om ze te beantwoorden moeten we niet alleen weten *dat* maar vooral *hoe* alcohol de hersenen beschadigt. De afgelopen jaren is er dan ook heel wat onderzoek gebeurd naar de onderliggende mechanismen. Hieruit is in eerste instantie duidelijk geworden dat er niet één mechanisme is dat verantwoordelijk kan gesteld worden voor alle schade. Het gaat eerder om de complexe interactie van directe en indirecte oorzaken.

Eén eerste belangrijk mechanisme heeft te maken met de *up-* en *downregulation* van neuronen als gevolg van continue blootstelling aan alcohol (7). Alcohol beïnvloedt verschillende neurotransmittersystemen, waardoor deze zich na verloop van tijd ‘aanpassen’. Alcohol heeft een sterk remmende werking op het excitatorische glutamaatsysteem, één van de belangrijkste transmitters voor de NMDA-receptoren in de hippocampus en de frontale lobben. Gezien de essentiële functie van de hippocampus bij de vorming van bewuste herinneringen, kan dit inhiberende effect de zogenaamde ‘alcoholische black-out’ veroorzaken (13). Chronisch alcoholgebruik zal tot vermeerdering van het aantal glutamaatreceptoren in deze zones leiden. De postsynaptische neuronen worden dus gevoeliger (*upregulation*) en passen zich aan de invloed van alcohol aan. In afwezigheid van alcohol, bijvoorbeeld bij ontwenning, kan deze situatie snel leiden tot overactivering van de neuronen. Calciumionen stromen massaal in de intracellulaire ruimte, wat een reeks destructieve processen in gang zet die uiteindelijk resulteren in celdood. Dit mechanisme wordt *excitotoxiciteit* genoemd en is vaak verantwoordelijk voor epileptische aanvallen bij alcoholonttrekking (‘dervingsinsulten’).

Voor de hersenbeschadiging door alcohol is er niet één oorzaak maar zijn er vele, die bovendien een complexe interactie vertonen.

Daarnaast dempt alcohol het cerebraal functioneren via een stimulerende werking op het remmende GABA-systeem (3). GABA is de belangrijkste remmende transmitter in de hersenen. Stimulatie van dit systeem zorgt voor een algemeen sederend effect. Bij chronisch alcoholgebruik? en dus continue stimulatie? zal het systeem uiteindelijk ongevoeliger worden via een daling van het aantal GABA-receptoren (*downregulation*). In de afwezigheid van alcohol zal het dempende GABA-systeem echter

tekortschieten en net leiden tot een overexcitatie van het brein. Dit kan ook weer epileptische aanvallen, ontwenningverschijnselen en celbeschadigingen veroorzaken.

Verder richt alcohol heel wat schade aan door toename van de oxidatieve stress (14). Oxidatieve stress is een situatie waarbij neuronen of andere lichaamscellen overmatig worden blootgesteld aan vrije radicalen. Dit zijn atomen of moleculen die omwille van hun electronendistributie bijzonder onstabiel en reactief zijn. Vrije radicalen reageren met heel wat andere atomen en moleculen, zoals vetten, eiwitten of DNA, en die reacties zijn potentieel schadelijk voor de cel. Oxidatieve stress kan vervolgens celdood initiëren via *apoptose* (geprogrammeerde celdood) of *necrose* (een vorm van celdestructie waarbij meestal ook naburige cellen betrokken worden) (15). Vrije radicalen bevatten erg vaak zuurstofatomen. Ze worden op natuurlijke wijze gevormd tijdens de gewone biochemische en cellulaire processen. Het gaat dus om een fenomeen dat in principe normaal voorkomt. Het is dus niet verwonderlijk dat er zich een natuurlijke bescherming heeft ontwikkeld: de anti-oxidanten. Dit zijn moleculen die van nature in de cellen voorkomen en die in staat zijn om vrije radicalen te elimineren.

Alcohol interfereert op meerdere manieren met deze processen, enerzijds door een toename van vrije zuurstofradicalen te veroorzaken en anderzijds door de hoeveelheid anti-oxidanten te verlagen. De hieruit resulterende oxidatieve stress verstoort de werking van de mitochondriën en kan zo celdood induceren. Oxidatieve stress zou eveneens een belangrijke rol spelen bij het foetale alcoholyndroom (FAS) en bij andere ziekten, zoals levercirrose, diabetes en emfyseem (15). Dierexperimenteel onderzoek heeft bovendien aangetoond dat de toediening van anti-oxidanten de schade door alcohol kan beperken. Mogelijk kunnen hier in de toekomst klinische toepassingen uit voortvloeien.

Tenslotte zou alcohol tot een vermindering van *neurotrofines* leiden. Dit zijn stoffen die neuronen helpen om te overleven en goed te functioneren. Tekort aan neurotrofe factoren kan eveneens tot celsterfte leiden.

(Wordt vervolgd)

Referenties
De referenties bij deel I zijn terug te vinden bij deel II.