

Alcohol en het brein (III): blijvende schade door alcoholmisbruik

N.J.M. Arts
Gedragsneuroloog
Afdeling Korsakov
De Gelderse Roos, Wolfheze
Hersenletselkliniek Vesalius
Altrecht, Den Dolder

Alcohol heeft directe toxische effecten op het brein. De tijd dat hieraan kon worden getwijfeld is voorbij. Maar ondanks decennia van intensief onderzoek bestaan er op dit terrein nog veel onduidelijkheden. De mechanismen volgens welke de toxische effecten van alcohol ontstaan zijn slechts ten dele opgehelderd en het is ook nog niet duidelijk in hoeverre deze effecten reversibel zijn na een lange periode van abstinentie. Dit gebrek aan kennis wordt mede veroorzaakt door het feit dat chronische alcoholisten door een ongezonde levensstijl kunnen lijden aan cognitieve en andere neurologische gevolgen van vitaminegebrek, leverbeschadiging en hersentrauma's. Deze secundaire effecten zijn soms moeilijk te differentiëren van de primaire, direct toxische gevolgen van alcohol.

EXPRESINFORMATIE

Een matig alcoholgebruik van 1 tot 2 glazen per dag leidt tot een aantoonbare vermindering van het risico van hart- en vaatziekten, CVA's en verschillende dementieën. Deze positieve effecten verdwijnen echter snel wanneer de alcoholconsumptie toeneemt.

Heilzame effecten van alcoholgebruik

De effecten van alcohol zijn niet enkel schadelijk. Een zeer matig gebruik levert een aantal duidelijke voordelen voor de gezondheid op. Helaas willen uitspraken daarover nog wel eens de discussie over de schadelijke effecten van alcoholgebruik en alcoholmisbruik verstoren, en daarom worden de belangrijkste feiten hier nog eens samengevat.

Sinds 1974 is bekend dat een matig gebruik van alcohol (tot 2 eenheden per dag) een relatieve risicoreductie van ongeveer 35 % geeft op het krijgen van ischemische hartaandoeningen. Een vergelijkbaar effect treedt op bij de overige hart- en vaatziekten.¹⁻³ Ook het risico van het krijgen van een ischemisch CVA is duidelijk lager bij matige drinkers dan bij geheelonthouders en dit effect treedt mogelijk al op bij slechts één glas alcoholhoudende drank per week.²⁻⁵ Parallel daaraan is het risico van het ontstaan van vasculaire dementieën afgenomen.^{2,3} Maar ook het risico van het ontstaan van de

ziekte van Alzheimer neemt af bij matig alcoholgebruik.^{2,3} Daarnaast verkleint matig alcoholgebruik de kans op de ontwikkeling van een niet-insulineafhankelijke diabetes mellitus, osteoporose, sommige schildklierziekten en sommige immunologische ziekten.^{2,3} Al deze positieve effecten veranderen vrij snel in negatieve effecten wanneer de dagelijkse alcoholconsumptie stijgt boven de twee eenheden per dag.³

Het is niet verstandig om geheelonthouders op basis van deze gegevens alcoholgebruik aan te raden. De beschreven heilzame effecten worden namelijk snel teniet gedaan door de negatieve effecten van alcoholgebruik: het risico van de ontwikkeling van alcoholmisbruik en het toegenomen risico van de ontwikkeling van andere ziekten, zoals kanker, pancreasziekten, leverziekten en aandoeningen van het spijsverteringskanaal. Op grond van de huidige epidemiologische gegevens kan wel gesteld worden, dat er geen reden is om matige drinkers met een stabiel drinkgedrag te adviseren het drinken volledig op te geven.

Neuropsychologische gevolgen van alcoholgebruik

Chronisch alcoholmisbruik kan leiden tot een alcoholische encefalopathie. Dit is een beeld dat vooral wordt gekenmerkt door persoonlijkheidsveranderingen, stoornissen van de executieve en visuospatiële functies en

alcohol – (addiction to alcohol) – hersenbeschadiging – (brain damage)

loopstoornissen. Pas in de jaren '60 werden deze effecten van alcoholmisbruik voor het eerst systematisch bestudeerd, omdat in het tijdperk daarvoor bijna alle aandacht uitging naar de ernstige, secundaire gevolgen van alcoholmisbruik, zoals het syndroom van Wernicke-Korsakov.⁶ De directe toxische gevolgen van alcohol die tot uitdrukking komen in een alcoholische encefalopathie zijn over het algemeen mild, meestal pas na jaren goed zichtbaar en ten dele reversibel. In overeenstemming met deze klinische bevindingen, worden in de moderne neuropsychologische literatuur drie verschillende hypothesen verdedigd met betrekking tot de gebieden waarin alcohol de meeste schade aanricht.^{6,7}

- alcohol beschadigt vooral de frontale cortex en de bijbehorende subcorticale structuren;
- alcohol beschadigt vooral de rechter hemisfeer van het brein;
- alcohol geeft vooral diffuse schade van het brein.

Deze hypothesen hoeven elkaar niet volledig uit te sluiten.

EXPRESINFORMATIE

Chronisch alcoholmisbruik leidt vooral tot executieve stoornissen, zoals planningsproblemen, verminderde zelfcontrole en verminderde zelfkritiek. Daarnaast treden snel stoornissen van de visuospatiële functies op. De executieve stoornissen passen bij de aangetoonde schade in de frontale hersengebieden, maar mogelijk ook bij schade in cerebellaire structuren en verbindingen. De toxische effecten van alcohol zijn al meetbaar bij jonge, sociale drinkers.

De stoornissen van de executieve functies en de persoonlijkheidsveranderingen die worden gevonden bij chronische alcoholisten, wijzen op

stoornissen van de prefrontale cortex en de bijbehorende corticale-subcorticale circuits.⁸ In de klinische praktijk ziet men vooral planningsproblemen, afgenomen flexibiliteit, ontremming van het gedrag, en vermindering van inzicht, empathie en emotionele controle. Milde varianten van deze stoornissen worden ook aangetroffen bij alcoholisten die geen klachten hebben, die in het dagelijkse leven niet vastlopen en bij wie geen stoornissen van het geheugen of de intelligentie kunnen worden vastgesteld.⁹ Bij onderzoek zijn duidelijke aanwijzingen gevonden voor succesvolle compensatoire strategieën bij alcoholisten met lichte executieve functiestoornissen.⁶

Parallel aan de neuropsychologische bevindingen, leveren anatomische, fysiologische en pathologische-anatomische onderzoeken bij alcoholisten duidelijke aanwijzingen op voor een uitgesproken beschadiging van de frontale kwabben.⁸ Op een CT- en MRI-scan en bij pathologisch-anatomisch onderzoek worden duidelijke aanwijzingen voor weefselverlies in de frontale gebieden gevonden, en bij PET- en SPECT-onderzoek worden duidelijke aanwijzingen voor een hypofunctie frontaal gezien.^{8,10} Het verlies aan weefselvolume in de frontale gebieden, dat kan oplopen tot 30%, is vooral het gevolg van een verlies aan witte stof.^{8,10} Bij pogingen om de cerebrale atrofie en disfunctie in verband te brengen met neuropsychologische stoornissen, is wel een duidelijke correlatie gevonden, maar deze is niet erg sterk. Een verklaring daarvoor ontbreekt.

Dat bij alcoholisten vooral de prefrontale cortex en de bijbehorende corticale-subcorticale circuits beschadigd raken, is geen verrassende bevinding. Al heel lang is bekend hoe kwetsbaar deze structuren zijn. Ook bij hypoxieën, koolmonoxide-vergiftigingen

en andere toxische invloeden ontstaat vooral hier schade. Een deel van de verklaring is gelegen in het feit dat de frontale gebieden opvallend rijk zijn aan NMDA-receptoren, die onder pathologische omstandigheden cytotoxische processen kunnen initiëren (zie hieronder).

Bij alcoholisten kan in de vermis van het cerebellum en in de cerebello-thalamocorticale vezels net zo'n uitgesproken witte stofatrofie optreden als in de frontale gebieden, en het is niet onwaarschijnlijk dat deze schade bijdraagt aan het ontstaan van executieve stoornissen.^{6,11} Tot voor kort ging men er van uit dat het cerebellum uitsluitend betrokken is bij de coördinatie van bewegingen, maar Schmahmann en anderen¹² hebben de laatste tien jaar aannemelijk gemaakt dat het cerebellum ook een belangrijke rol speelt bij de 'coördinatie' van affect en cognitie. Bij pathologie van het cerebellum kan een 'cerebellair cognitief affectief syndroom' optreden,¹³ dat tot executieve stoornissen leidt die alleen door hun mildheid verschillen van de stoornissen die optreden bij prefrontale pathologie, en daarvan dus niet of nauwelijks te onderscheiden zijn. De cerebellaire atrofie bij alcoholisten moet daarom niet alleen in verband worden gebracht met loop- en balansstoornissen, maar ook met executieve stoornissen.¹¹

Dat de rechter-hemisfeer gevoeliger is voor alcohol dan de linker-hemisfeer, wordt aannemelijk gemaakt door het feit dat alcoholisten vrij snel visuospatiële stoornissen ontwikkelen, maar niet snel lijden aan taalstoornissen. Ook bij ERP-onderzoek zijn duidelijke aanwijzingen gevonden voor een verhoogde kwetsbaarheid van de rechter hersenhelft.⁷ Overtuigend aangetoond is deze asymmetrische kwetsbaarheid echter nog lang niet.¹⁰

Er zijn ook onderzoekers die de gevonden links-rechts-verschillen toe-

schrijven aan testartefacten en die benadrukken dat alcohol alle corticale en subcorticale structuren beïnvloedt. Helemaal ongelijk hebben deze onderzoekers niet, maar toch kan men nu niet meer stellen dat de invloed van alcohol op het brein diffuus is.

Een andere kwestie is of alcohol altijd toxische effecten heeft, en dus ook bij zeer matige drinkers schade veroorzaakt (de ‘continuümhypothese’), of dat er pas schade optreedt wanneer het alcoholgebruik boven een bepaalde kritische grens komt. Bij recent Nederlands onderzoek⁷ zijn duidelijke aanwijzingen gevonden voor een vroeg optreden van de toxische effecten van alcohol. De effecten op de cognitie zijn al waarneembaar bij matig gebruik. Bij onderzoek met *event related potentials* (ERP) zijn veranderingen van de hersenactiviteit waargenomen boven de rechter frontale cortex bij jonge, sociale drinkers. Deze bevindingen zijn dus in overeenstemming met de continuümhypothese en met de eerder genoemde hypothesen, volgens welke de toxische effecten vooral optreden in de frontale gebieden, en in de rechter hemisfeer eerder dan in de linker. Het gaat aanvankelijk om zeer milde effecten, die vooral zichtbaar worden bij complexe taken, maar wanneer het alcoholgebruik overgaat in misbruik, treden er al frontale stoornissen van de hersenactiviteit op bij tamelijk eenvoudige taken. In de internationale literatuur worden vergelijkbare bevindingen beschreven.^{6,8}

EXPRESINFORMATIE

Chronisch alcoholmisbruik gaat gepaard met atrofie van het brein, vooral in de frontale gebieden. Wanneer alcoholisten stoppen met drinken, treedt een gedeeltelijk herstel op van zowel de atrofie als de cognitieve stoornissen.

Reversibele effecten

Wanneer alcoholisten stoppen met drinken, treedt in de eerste weken tot maanden van de abstinentie een aanzienlijk herstel op. In de meeste gevallen wordt niet alleen een opvallende verbetering van de cognitieve stoornissen gezien, maar ook een vermindering van de cerebrale atrofie. Zelfs een zeer aanzienlijke atrofie kan in het verloop van een aantal weken bijna volledig normaliseren.¹⁰ Om die reden spreken sommige onderzoekers liever over een brein dat “krimpt” dan een brein dat “atrofieert”.

In het verleden is wel gesuggereerd dat de atrofie en de normalisatie na abstinentie verklaard moeten worden door respectievelijk dehydratie en rehydratie van het brein, maar deze hypothese is onjuist. Er blijkt wel degelijk een verlies van myeline op te treden, maar dit proces blijkt ten dele reversibel te zijn.

Net zo min als er een sterke correlatie bestaat tussen de atrofie en de cognitieve stoornissen, bestaat er een sterke correlatie tussen het herstel van deze stoornissen en de afname van de atrofie. Duidelijk is alleen dat de atrofie en de cognitieve stoornissen zelden volledig herstellen. Meestal wordt in de eerste 6 weken van de abstinentie een snelle en substantiële verbetering gezien, die in de maanden daarop nog iets toeneemt, waarna er vrij stabiele restverschijnselen overblijven. Wanneer een alcoholist na een periode van abstinentie weer begint te drinken, stopt het herstel van de atrofie en de cognitieve veranderingen onmiddellijk.

Pathologisch-anatomische veranderingen na langdurig alcoholmisbruik.

Ook al zijn de toxische effecten van alcohol ten dele reversibel, het mechanisme van deze effecten blijft interessant, omdat een groot deel van de alcoholisten er niet in slaagt om van

hun verslaving af te komen. Wanneer we kunnen achterhalen hoe de toxische effecten tot stand komen, ontstaat er uitzicht op een neuroprotectieve behandeling voor deze verslaafden. Daarnaast zou deze kennis kunnen leiden tot een behandeling van alcoholisten die wel hun verslaving overwonnen hebben, maar nog steeds lijden aan de irreversibele restverschijnselen van de alcoholische encefalopathie.

Bij dierexperimenteel onderzoek is gebleken dat de schadelijke effecten van alcohol op twee manieren tot stand kunnen komen: via het directe toxische effect van alcohol op de weefsels en via de neurofysiologische ontregeling die optreedt na alcoholonttrekking.

EXPRESINFORMATIE

De cerebrale atrofie bij alcoholisten is vooral het gevolg van een verlies aan witte stof, maar er treedt ook een duidelijk neuronenvlies op, vooral in de frontale gebieden, in het cerebellum en in de hypothalamus.

Bij de directe toxische effecten van alcohol moet een onderscheid worden gemaakt tussen de effecten op de grijze stof (de neuronen) en de effecten op de witte stof (de gemyeliniseerde vezels)¹⁴⁻¹⁷ Een verlies van witte stof wordt vooral gezien in de prefrontale gebieden en in het cerebellum. Het mechanisme van de schade is nog niet met zekerheid bekend, maar waarschijnlijk gaat het om zowel een stoornis van de myelinisatie als om een verstoring van de axonale integriteit.¹⁷ Een partiële verklaring voor deze ontregelingen is gevonden in de vorm van een verminderde expressie van de met myeline geassocieerde genen. Van drie genen die verantwoordelijk zijn voor de vorming van myeline-eiwitten is bekend dat ze verminderd tot expressie komen in de frontale cortex van alco-

holisten.^{17,18} Deze bevinding wordt ondersteund door een onderzoek van Schweinsburg et al.¹⁹ Met behulp van magnetische resonantie spectroscopie vonden ze bij recent gedetoxificeerde alcoholisten een verlaagde concentratie van metaboliëten in de witte stof van de frontale hersengebieden: het gehalte aan N-acetyl aspartaat was met 15% afgenomen.

De atrofie bij een alcoholische encefalopathie wordt vooral veroorzaakt door myelineverlies, maar er treedt toch ook een duidelijke beschadiging van de grijze stof op, vooral in de prefrontale cortex, het voorste en het midtemporale deel van de gyrus cinguli, de vermis van het cerebellum en delen van de hypothalamus (supra-optische en paraventriculaire kernen). Het gaat hier om een verlies aan neuronen (vooral GABA-erge neuronen) en synapsen. Mogelijk treedt er ook neuronenvlies op in de hippocampus, de amygdala en de locus coeruleus, maar hierover bestaat nog veel onduidelijkheid. Tot op heden zijn er geen aanwijzingen gevonden voor schade aan de basale ganglia, de nucleus basalis en de serotonerge raphekernen als gevolg van chronisch alcoholmisbruik.¹⁴ Bij patiënten met een syndroom van Wernicke-Korsakov zijn deze laatste structuren juist wel fors beschadigd.

Bij veel chronische alcoholisten worden ook pathologische weefselveranderingen in de corpora mamillaria, de thalamus en andere structuren rond de derde en vierde ventrikel gevonden. Deze veranderingen zijn echter karakteristiek voor het syndroom van Wernicke-Korsakov en het is daarom waarschijnlijker dat deze veranderingen een gevolg zijn van een tekort aan vitamine B1, ook bij alcoholisten die geen geheugenstoornissen hebben ontwikkeld.¹⁴

EXPRESINFORMATIE

Alcohol leidt tot een verlies aan neuronen. Bij de beschadiging van het foetale brein gebeurt dit vooral door een pathologische versterking van de apoptose, een normale procedure om ongeschikte neuronen te elimineren. Bij volwassenen treedt er vooral een necrose van neuronen op. Tijdens alcoholonttrekking komt er via upgereguleerde NMDA-receptoren te veel calcium de cel binnen. Hierdoor wordt een proces in gang gezet dat uiteindelijk leidt tot de zelfdestructie van het neuron.

Neuronenvlies bij alcoholmisbruik

De laatste jaren is veel onderzoek gedaan naar de celdood van neuronen ten gevolge van de blootstelling aan alcohol. Hieraan lijken ten minste twee verschillende mechanismen ten grondslag te kunnen liggen: necrose en apoptose.^{20,21}

Necrose treedt op onder invloed van allerlei traumatische of metabole invloeden en in het typische geval betreft dit een groep van aan elkaar grenzende cellen. De necrotiserende cellen zwellen op en de celorganellen vallen uit elkaar. Uiteindelijk desintegreren ook de cellen. De celdebris is aanleiding tot het ontstaan van een lokale ontsteking, die aangrenzende cellen kan meeslepen in het destructieproces.

Apoptose verloopt anders. Vaak is het een vorm van geprogrammeerde celdood, die gereguleerd wordt door genetische programma's. In dat geval is het een normaal fysiologisch proces, waarmee neuronen worden geëlimineerd die 'niet succesvol' zijn, omdat ze niet in staat zijn geweest om voldoende synapsen te vormen. Er bestaan ook pathologische vormen van apoptose, waarbij dit proces op niet-fysiologische wijze wordt geïnduceerd door pathogene factoren.

Tijdens apoptose zwelt de cel niet op maar krimpt hij juist. Het DNA in de cel valt uiteen in kleine fragmenten, maar de celorganellen blijven intact. Vervolgens valt de cel uiteen in kleinere lichaampjes die nog steeds omgeven worden door een celmembraan. Deze 'apoptotische lichaampjes' worden ten slotte opgeruimd door macrofagen.²¹

Alcohol lijkt zowel de necrose als de apoptose van neuronen te kunnen induceren, maar een pathologische versterking van de apoptose door alcohol treedt vrijwel uitsluitend op tijdens bepaalde ontwikkelingsstadia van het brein, namelijk op het moment en op de plaats waar synaptogenese plaatsvindt. Alcohol stimuleert de GABA_A-receptoren van het dempende GABA-systeem en remt de NMDA-receptoren van het excitatoire glutamerge systeem. Beide mechanismen leiden derhalve tot een demping van de neuronen. Mogelijk is de verminderde activiteit van deze neuronen vervolgens een signaal waardoor regulatieve mechanismen in werking treden. Door de verminderde activiteit hebben de betreffende neuronen zich immers voorgedaan als 'niet-succesvol' en daarmee als kandidaten voor eliminatie via apoptose.^{20,21}

Waarschijnlijk spelen deze door alcohol geïnduceerde dempende effecten een sleutelrol bij het ontstaan van het Foetale Alcohol Syndroom.

Bij volwassenen treedt celdood door apoptose niet of nauwelijks op.^{16,17} Het belangrijkste mechanisme is hier waarschijnlijk necrose als gevolg van excitotoxiciteit, die het gevolg is van een excessieve calciuminflux via upgereguleerde NMDA-receptorkanaalcomplexen. Zoals in het vorige artikel werd beschreven, dempt alcohol de NMDA-receptoren en reageert het glutamerge systeem hierop met een upregulatie van deze receptoren. Wanneer de alcoholintake dan tijdelijk wegvalt, ontstaat

een problematische situatie: de upgereguleerde receptoren worden niet meer door de alcohol gedempt en het excitatoire glutaminerge systeem is daardoor hyperreactief geworden. Dit probleem wordt nog versterkt doordat het remmende GABA-systeem onder invloed van alcohol is gedownreguleerd en niet meer corrigerend kan optreden. Door de pathologische overgevoeligheid van het glutaminerge systeem komt er via de NMDA-receptorkanalen te veel calcium de cel binnen en worden er cytotoxische processen in gang gezet.

Deze processen verlopen via de mitochondrieën in het neuron. De overmaat aan calciumionen wordt in de mitochondria opgenomen en leidt daar tot de productie van vrije zuurstofradicalen, die interfereren met de functie van de mitochondrieën en die van de plasmamembraan.¹⁷

Mogelijk worden er niet alleen vrije zuurstofradicalen gevormd via excitotoxiciteit, maar ook door een stimulerend effect van alcohol op oxidasen.¹⁶

Chronisch alcoholmisbruik leidt mogelijk ook tot cerebrale schade via de beïnvloeding van neurotrofe factoren, met name neurotrofines, die een cruciale rol spelen bij de rijping en overleving van neuronen, en tevens bij de regulatie van de natuurlijke celdood via apoptose. Wanneer er een gebrek aan deze neurotrofe factoren ontstaat, raakt het normale patroon van synapsvorming verstoord of treedt er celdood op. Recente studies hebben aanwijzingen opgeleverd voor een verminderde beschikbaarheid van neurotrofe factoren en een vermindering van neurotrofine-receptoren als gevolg van langdurig alcoholmisbruik.^{16,17}

Alcohol zou ten slotte ook tot *genotoxiciteit* kunnen leiden, omdat alcohol het DNA beschadigt en de normale DNA-reparatieprocessen verstoort, met name in de prefrontale cortex en de hippocampus.¹⁷

EXPRESINFORMATIE

Bijna alle patiënten met de diagnose "alcoholische dementie" blijken aan secundaire gevolgen van alcoholmisbruik te lijden of aan een bijkomende neurologische ziekte. Het is bovendien onduidelijk welke neuropathologische afwijkingen er bij deze diagnose zouden moeten horen. Waarschijnlijk kan het directe toxische effect van alcohol wel tot gedragsveranderingen en milde of matige cognitieve stoornissen leiden, die bovendien deels reversibel zijn, maar niet tot een echte dementie.

Primaire alcoholische dementie: een problematisch begrip

Bij chronische alcoholisten worden niet alleen milde tot matige cognitieve stoornissen gevonden, die voor een belangrijk deel verdwijnen na een abstinentie van enkele maanden, maar soms ook een uitgesproken dementie, die niet of nauwelijks afneemt na het stoppen met drinken. Dit heeft geleid tot het concept van een 'alcoholische dementie', maar dat is altijd omstreden gebleven, omdat er nooit een duidelijk pathologisch anatomisch substraat is aangetoond voor deze vorm van dementie. Victor en Adams^{22,23} hebben een groot aantal patiënten met een vermeende alcoholische dementie onderzocht en zijn daarbij tot de conclusie gekomen dat zoiets als een 'alcoholische dementie' mogelijk helemaal niet bestaat. Bij de grote meerderheid van de door hen onderzochte patiënten werden aanwijzingen gevonden voor een doorgemaakt Wernicke-Korsakov-syndroom. Bij de overige gevallen werden andere, voor alcoholisten typische vormen van secundaire cerebrale schade gevonden, zoals hypovitaminosen (pellagra, de ziekte van Marchiafava-Bignami), toxisch-metabole aandoeningen (hepatische encefalopathie) en hersenletsel (oude contusies of subdu-

rale hematomen), of afwijkingen die passen bij dementieën en andere, bekende cerebrale aandoeningen. Zij concludeerden daarom dat het idee van een alcoholische dementie zonder zin en betekenis is, zo lang niemand karakteristieke of specifieke pathologisch-anatomische veranderingen heeft beschreven die bij het klinische concept zouden kunnen passen.

Voorstanders van het concept^{24,25} betogen dat de secundaire gevolgen van alcoholmisbruik en allerlei vormen van bijkomende hersenpathologie niet alle gevallen van 'alcoholische dementie' kunnen verklaren, en dat de toxische effecten van alcohol op verschillende kernsystemen helder zijn aangetoond, maar overtuigende hypothesen heeft dit tot dusverre niet opgeleverd.

Conclusie

Chronisch alcoholmisbruik leidt tot duidelijke cognitieve stoornissen, overwegend van de executieve en de visuospatiële functies, maar deze stoornissen zijn mild tot matig van ernst en verbeteren geleidelijk tijdens abstinentie. In de eerste weken is er een snel herstel, dat in de maanden daarna nog iets toeneemt, waarna er een vrij stabiele resttoestand optreedt. De stoornissen die dan nog zijn overgebleven, kunnen zelden of nooit als een 'dementie' gekarakteriseerd worden, maar bijna altijd als persoonlijkheidsverandering, een dysexecutief syndroom of als visuospatiële stoornissen. Daarnaast worden er in wisselende mate andere cognitieve stoornissen gezien. Bij alcoholisten die werkelijk dementeren worden bijna altijd aanwijzingen gevonden voor een bijkomende neurologische aandoening of voor een van de secundaire gevolgen van alcoholmisbruik.

Dat de effecten van alcohol ten dele reversibel zijn, is een schrale troost wanneer het slechts weinigen lukt om

uit de neergaande spiraal te ontsnappen waarin alcoholmisbruik, cerebrale schade en karakterverandering elkaar versterken. Via prefrontale en mogelijk ook via cerebellaire schade leidt alcoholmisbruik tot ontremming en tot een vermindering van oordeelsvermogen, zelfkritiek en zelfcontrole. Daarmee zijn de ideale voorwaarden geschapen voor een continuering van het verslavingsprobleem en voor een verdere beschadiging van het brein. Alleen wanneer deze vicieuze cirkel kan worden doorbroken, hebben alcoholisten uitzicht op een menswaardig bestaan. ■

Referenties:

1. Rimm E. Alcohol and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2000;2:529-35.

2. Standridge JB, Zylstra RG, Adams SM. Alcohol consumption: An overview of benefits and risks. *Southern Med J* 2004;97:664-72.
3. Handy RC, Aukerman MM. Alcohol on trial: The evidence. *Southern Med J* 2005;98:34-68.
4. Reynolds K, Lewis LB et al. Alcohol consumption and risk of stroke. *JAMA* 2003;289:579-88.
5. Mukamal KJ, Ascherio A et al. Alcohol and risk for ischaemic stroke in men: the role of drinking patterns and usual beverage. *NEJM* 2005;142:11-9.
6. Scheurich A. Neuropsychological functioning and alcohol dependence. *Curr Opin Psychiatry* 2005;18:319-23.
7. Bijl S. Functional changes in the brains of social drinkers. Proefschrift; Utrecht, 2004.
8. Moselhy HM, Georgiou G, Kahn A. Frontal lobe changes in alcoholism: a review of the literature. *Alcohol & Alcoholism* 2001;36:357-68.
9. Ihara H, Berrios GE. Group and case study of the dysexecutive syndrome in alcoholism without amnesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:731-7.
10. Oscar-Berman M, Marinkovic K. Alcoholism and the brain: An overview. *Alcohol Res Health* 2003;27:125-33.
11. Sullivan EV. Compromised pontocerebellar and cerebellothalamicocortical systems: speculations on their contributions to cognitive and motor impairments in nonamnesic alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003;27:1409-19.
12. Schmahmann JD, ed. *The Cerebellum and Cognition. International Review of Neurobiology*, vol. 41. Academic Press: San Diego, 1997.
13. Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 1998;121:561-79.
14. Harper C. The neuropathology of alcohol-specific


- brain damage, or does alcohol damage the brain? *J Neuropathol Exp Neurol* 1998;57:101-10.
15. Krill JJ, Halliday GM, Svoboda MD, Cartwright H. The cerebral cortex is damaged in chronic alcoholics. *Neuroscience* 1997;79:983-98.
16. Crews FT. Alcohol and neurodegeneration. *CNS Drug Reviews* 1999;5:379-94.
17. Harper C, Matsumoto I. Ethanol and brain damage. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5:73-8.
18. Lewohl JM, Dodd PR et al. Application of DNA microarrays to study human alcoholism. *J Biomed Sci* 2001;8:28-36.
19. Schweinsburg BC, Taylor MJ et al. Chemical pathology in brain white matter of recently detoxified alcoholics: A 1H magnetic resonance spectroscopy investigation of alcohol-associated frontal lobe injury. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:924-34.
20. Olney JW, Wozniak DF et al. Drug-induced apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Brain Pathol* 2002;12:488-98.
21. Goodlett CR, Horn KH. Mechanisms of alcohol-induced damage to the developing nervous system.
22. Victor M, Adams RD. *The alcoholic Dementias*. In: Frederiks JAM, ed. *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 46. Elsevier: Amsterdam, 1985.
23. Victor M. *Alcoholic Dementia*. *Can J Neurol Sci* 1994;21:88-99.
24. Smith DM, Atkinson RM. Alcoholism and Dementia. *Int J Addictions* 1995;30:1843-69.
25. Lishman WA. *Organic Psychiatry. The Psychological Consequences of Cerebral Disorder*. 3rd edition. Blackwell: Oxford, 1998.



Verkorte productinformatie CYMBALTA

Naam en farmaceutische vorm: CYMBALTA 30 mg harde maagsapresistente capsules en CYMBALTA 60 mg harde maagsapresistente capsules. **Samenstelling:** Het werkzame bestanddeel in CYMBALTA is duloxetine. Elke capsule bevat ofwel 30 mg ofwel 60 mg duloxetine als duloxetinehydrochloride. **Farmacotherapeutische categorie:** Geneesmiddel voor de behandeling van depressie. **Indicaties:** Behandeling van depressieve episode(n). **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor duloxetine of voor één van de hulpstoffen. Gelijktijdig gebruik van CYMBALTA met niet-selectieve, irreversibele Monoamine-Oxidaseremmers (MAO-remmers). Een leveraandoening die leidt tot leverfunctiestoornis. In combinatie met fluvoxamine, ciprofloxacine of enoxacine (krachtige CYP1A2-remmers) aangezien de combinatie leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van duloxetine. Ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min). **Waarschuwingen:** Met voorzichtigheid gebruiken bij patiënten met een voorgeschiedenis van manie of met bipolaire stoornis en/of convulsies. Mydriasis is gemeeld in samenhang met duloxetine. Voorzichtigheid is geboden wanneer CYMBALTA wordt voorgeschreven aan patiënten met verhoogde intraoculaire druk of met een risico van acuut nauwe kamerhoekglaucom. Bij patiënten met bekende hypertensie en/of andere hartziekte wordt geëigende controle van de bloeddruk aanbevolen. Verhoogde plasmaconcentraties van duloxetine komen voor bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis die hemodialyse ondergaan (creatinineklaring < 30 ml/min). Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van CYMBALTA in combinatie met antidepressiva, met name gebruik met selectieve reversibele MAO-remmers wordt niet aanbevolen. Ongewenste effecten kunnen vaker optreden tijdens gelijktijdig gebruik van CYMBALTA en kruidenpreparaten met sint-janskruid (*Hypericum perforatum*). Depressie staat in verband met een verhoogd risico van suicidale gedachten, zichzelf letsel toebrengen en suicide. Het risico blijft bestaan totdat belangrijke remissie optreedt. Nauwkeurig toezicht houden op deze patiënten totdat een dergelijke verbetering optreedt. Gevallen van suicidale gedachten en suicidale gedragingen zijn gemeld tijdens therapie met duloxetine of vlak na het staken van de behandeling. Intensief toezicht op patiënten met een hoog suïcidaal risico is noodzakelijk. Patiënten (en verzorgers van patiënten) dienen bewust te worden gemaakt van de noodzaak om toezicht te houden op het optreden van suicidale gedachten/gedrag of gedachten van zichzelf letsel toebrengen en om onmiddellijk medisch advies te zoeken indien deze symptomen zich voordoen. Bij gebrek aan klinische ervaring mag duloxetine niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar voor de behandeling van een depressieve episode. Er is melding gemaakt van suïcidaal gedrag bij gebruik van SSRI/SNRI's. CYMBALTA harde maagsapresistente capsules bevatten sacharose. Patiënten met de zeldzame erfelijke problemen fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sacharose-isomaltase-insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Bij Selectieve Serotonine Heropname Remmers (SSRI's) is melding gemaakt van cutane bloedsafwijkingen zoals ecchymosen en purpura. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gebruik maken van anticoagulantia en/of geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de bloedplaatjesfunctie beïnvloeden en bij patiënten van wie bekend is dat ze bloedsomlegingen hebben. Hyponatriëmie is zelden gemeld, voornamelijk bij ouderen, wanneer CYMBALTA met andere geneesmiddelen van dezelfde farmacodynamische klasse wordt toegediend. Enkele patiënten kunnen symptomen ervaren bij het stopzetten van CYMBALTA (duizeligheid, misselijkheid, slapeloosheid, hoofdpijn, angst), in het bijzonder indien de behandeling abrupt wordt stopgezet. Voorzichtigheid is geboden bij het behandelen van ouderen. Duloxetine wordt toegestaan onder verschillende handelsmerken bij verschillende indicaties (zowel depressieve episode(n) als Stress-Urine-Incontinentie). Het gelijktijdig gebruik van meer dan één van deze producten dient te worden vermeden. **Bijwerkingen:** zeer vaak (> 10%): misselijkheid, droge mond, obstipatie, vaak (> 1%, < 10%): verminderde eetlust, gewichtsverlies, slapeloosheid, verminderd libido, anorgasmie, duizeligheid, slaperigheid, tremor, verhoogd zicht, opvliegers, diarree, overgeven, overmatig zweten, erectiele disfunctie, uitgestelde ejaculatie, ejaculatiestoornis, vermoeidheid. In klinische onderzoeken werd behandeling met duloxetine in verband gebracht met een toename van ALT (GPT), AST (GOT) en creatininefosfokinase (CPK); voorbijgaande, afwijkende waarden van deze enzymen werden niet vaak waargenomen bij met duloxetine behandelde patiënten in vergelijking met patiënten behandeld met placebo. Het is bekend dat duloxetine de urale weerstand beïnvloedt. In placebo-gecontroleerde onderzoeken werd vertraagde urinelozing zelden (< 1%) gemeld bij mannelijke patiënten. Als zich symptomen van vertraagde urinelozing ontwikkelen tijdens behandeling met duloxetine, dient er rekening mee te worden gehouden dat dit mogelijk geneesmiddelgerelateerd is. **Afleverstatus:** UR. **Prijs:** Zie Z-index. **Datum revisie:** december 2004. **Registratiehouder/informatie:** Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, tel. 030-6025800.



ABILIFY
(aripiprazole)

Nieuwe Generatie
Atypisch Antipsychoticum

Verkorte productinformatie Abilify®


Samenstelling: Abilify tabletten bevatten 15 of 30 mg aripiprazole.

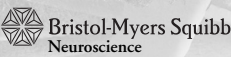
Farmacotherapeutische groep: Antipsychotica. **Indicaties:** Behandeling van schizofrenie.

Contra-indicaties: Overgevoeligheid voor aripiprazole of voor één van de hulpstoffen.

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen: Bij optreden van tekenen en symptomen van tardieve dyskinesie, dient dosisverlaging of staken van het geneesmiddel te worden overwogen. Deze symptomen kunnen tijdelijk verergeren of kunnen zelfs pas na staken van de behandeling optreden. Indien een patiënt aanwijsbare tekenen en symptomen van Maligne Neuroleptica Syndroom (MNS) ontwikkelt, of zich presenteert met hoge koorts zonder bijkomende klinische manifestaties van MNS, dienen alle antipsychotica, inclusief aripiprazole te worden gestaakt. Bij een voorgeschiedenis van convulsies of met aandoeningen die in verband kunnen worden gebracht met convulsies dient aripiprazole met voorzichtigheid te worden gebruikt. Patiënten die behandeld worden met antipsychotica, inclusief aripiprazole, dienen te worden gecontroleerd op signalen en symptomen van hyperglykemie, en patiënten met diabetes mellitus of met risicofactoren voor diabetes mellitus dienen regelmatig te worden gecontroleerd op verslechtering van de glucosecontrole. In klinische onderzoeken met aripiprazole waren er in vergelijking met placebo geen significante verschillen in de incidentie van aan hyperglykemie gerelateerde bijwerkingen (inclusief diabetes), of in afwijkende glykemische laboratoriumwaarden. In klinische onderzoeken bij oudere patiënten met aan dementie gerelateerde psychosen zijn bij 1,3% van de met aripiprazole behandelde patiënten cerebrovasculaire bijwerkingen gemeld in vergelijking tot 0,6% van de patiënten behandeld met placebo. **Bijwerkingen:** Onder andere zijn gemeld licht gevoel in het hoofd, slapeloosheid, akathisie, slaperigheid, tremor, wazig zien, tachycardie, orthostatische hypotensie, misselijkheid, braken, dyspepsie, obstipatie, hoofdpijn, asthenie, allergische reactie, maligne neuroleptica syndroom, tardieve dyskinesie, convulsies, cerebrovasculaire bijwerkingen in oudere patiënten met dementie, hyperglykemie en diabetes mellitus. **Dosering:** Aanbevolen start- en onderhoudsdosering: 15 mg éénmaal daags. **Interacties:** Gelijktijdig gebruik met CYP2D6 remmers of CYP3A4 remmers of inductoren kan leiden tot dosisaanpassing van aripiprazole. **Afleverstatus:** UR. **Vergoeding en prijzen:** zie Z-index.

Zie volledige IB1-tekst indien aanvullende informatie nodig is.
Bristol-Myers Squibb B.V., Woerden, maart 2005.

Abilify is ontwikkeld i.s.m.  **Otsuka Pharmaceuticals**



Bristol-Myers Squibb Neuroscience

Bristol-Myers Squibb B.V., Postbus 514, 3440 AM Woerden