

Alkoholisk demens

Mag. art. Anders Gade, Gunhild Waldemar og Henning Laursen

Man anvender betegnelsen alkoholisk demens, når der hos patienter med demens og langvarig alkoholisme ikke kan findes en mere specifik årsag. De differentialdiagnostiske muligheder og relevante undersøgelser gennemgås i denne oversigtsartikel. Både neuropsykologiske og neuropatologiske data antyder, at alkoholisk demens har multifaktoriel genese, og at alkohols direkte neurotoksiske virkning formentlig er af ret begrænset betydning for de varige cerebrale skader.

Eksistensen af alkoholisk demens som en separat sygdom forårsaget af langvarigt alkoholmisbrug er omdiskuteret. Det hævdes, at en vis andel af sværere alkoholikere på et tidspunkt udvikler en global intellektuel reduktion, og at denne andel af alkoholikere langt overskrider det antal, som har Korsakoff's syndrom med selektiv hukommelsesdefekt (amnesi). Mange patienter med Korsakoff-syndromet har desuden andre kognitive defekter, hvilket kan berettige til betegnelsen demens (1, 2).

Ifølge den amerikanske psykiatriorganisations diagnostiske og statistiske manual, DSM III R (3), defineres demens som anført i Fig. 1. Det er værd at bemærke, at der kræves reduktion af flere kognitive funktioner, og at der skal være evidens eller høj sandsynlighed for en organisk årsag til tilstanden. Der foreligger ingen krav til, hvilke undersøgelser der skal være foretaget for at sandsynliggøre en sådan organisk faktor. DSM III R definerer alkoholisk demens som demens efter et langvarigt alkoholmisbrug. Kriterierne for demens skal være opfyldt efter mindst 3 ugers abstinens, og andre årsager til demens skal være udelukket efter anamnesticke oplysninger, klinisk undersøgelse og laboratorieundersøgelser. Det er ikke

Rigshospitalet, København, neuromedicinsk afdeling,
Københavns Universitet, Psykologisk Laboratorium og Neuropatologisk Institut.
Artiklen indgår i Alkoholisme-serien.

- A. Reduceret korttids- og langtidshukommelse
- B. Mindst ét af følgende tegn:
 1. Reduceret evne til abstrakt tænkning
 2. Reduceret evne til at bedømme og planlægge
 3. Andre forstyrrelser af højere kortikale funktioner (afasi, apraksi, agnosi, konstruktionsbesvær)
 4. Forandring af personligheden
- C. De kliniske tegn under punkt A og B skal i væsentlig grad hæmme arbejdsevne eller sædvanlige sociale livsaktiviteter og forholdet til andre mennesker
- D. Må ikke forekomme udelukkende i en periode med delirium
- E. Enten (1) eller (2):
 1. Evidens fra anamnese, klinisk undersøgelse, laboratorieprøver eller andre parakliniske undersøgelser, for én eller flere organiske faktorer, som vurderes at have ætiologisk relevans.
 2. Hvis sådan evidens ikke findes, kan man antage, at der alligevel er en organisk ætiologisk faktor, såfremt reduktionen i de kognitive funktioner ikke kan skyldes en anden non-organisk psykiatrisk tilstand (fx depression).

Fig. 1. DSM III R kriterier for demens (3).

specificeret, hvilke undersøgelser der skal være foretaget i forsøget på at udelukke andre årsager. Hvad der forstås ved et langvarigt svært alkoholmisbrug er heller ikke defineret. Der er således her tale om en udelukkelsesdiagnose. Den hyppigste demensgivende sygdom, nemlig Alzheimer's sygdom, defineres på en nogenlunde tilsvarende måde. Ifølge de senest accepterede *kliniske* kriterier for formodet Alzheimer's sygdom (NINCDS-ADRDA) (4) skal patienten være dement og have signifikant reduceret hukommelsesfunktion. Desuden kræves signifikant reduktion i mindst to forskellige kognitive områder, og der må ikke findes nogen anden sandsynlig årsag til patientens demens. Da man hos den moderate alkoholiker, som har udviklet demens, ofte vil være i tvivl om, hvorvidt alkoholforbruget per se har kunnet forårsage tilstanden, eller om patienten snarere har udviklet Alzheimer's sygdom, er disse kliniske kriteriersæt ikke optimale.

Differentialdiagnostiske overvejelser

Den praktiserende læge vil ofte kende eller mistænke sin patients alkoholmisbrug,

og ved social deroute (specielt længerevarende arbejdsløshed eller pensionsansøgning) tænke på muligheden af begyndende eller manifest demens. Både behandling og de sociale implikationer kan være afhængig af en diagnostisk afklaring. Som alternative forklaringer på patientens symptomer og vanskeligheder bør man overveje andre akutte og kroniske hjernesygdomme, men formentlig langt hyppigere vil der være tale om psykiatriske lidelser, fx depression og personlighedsafvigelse, eller reaktioner på den sociale modgang ved arbejdsløshed og skilsmisse. Patientens umiddelbare fremtræden er ofte til ringe hjælp, bl.a. fordi symptomer ved både demens og hyppige alternative muligheder er uspecifikke, og patienten bør i mange tilfælde henvises til neurolog, psykiater eller neuropsykolog. Det er vores erfaring, at alkoholiske patienter oftest henvises til undersøgelse for demens i forbindelse med ansøgning om førtidspension. Disse patienters klager skyldes i hvert fald for en stor dels vedkommende angst og depression (5), selv om de kan minde slående om de klager, som hjerne-skadede patienter fremfører.

Differentialdiagnoser og relevante undersøgelser ved demens

Enhver patient, som præsenterer sig med en ikke udredt demenstilstand bør undersøges grundigt, og den tilgrundliggende lidelse bestemmes. Der er mange demensgivende hjernesygdomme og systemiske sygdomme (Fig. 2), hvoraf en del kan behandles. Også hos alkoholikeren bør der først og fremmest lægges vægt på at afdekke en helt eller delvis reversibel årsag til demensen. Her tænkes specielt på intrakraniale hæmatomer, normaltrykshydrocephalus, intrakranial tumor og metaboliske forstyrrelser. Alkoholikere er ofte ud-

Degenerative sygdomme i hjernen

Alzheimer's sygdom
Pick's sygdom
Frontallapsdemens af non-Alzheimer type
Huntington's Chorea
Dissemineret sklerose
Parkinson's sygdom

Vaskulære sygdomme i hjernen

Store kortikale infarkter
Vaskulær demens (multi-infarkt demens, »Binswanger's«
sygdom, stenose eller okklusion af større cerebral arterie)
Hypertensiv encefalopati
LED og andre bindevævssygdomme med karaffektion

Normaltrykshydrocephalus (NPH)

Intrakranielle tumorer

Intrakranielle hæmatomer
Specielt kronisk subduralt hæmatom

Cerebrale infektioner

AIDS
Neuroloues
Creutzfeldt-Jakob's sygdom

Anoksi

Epilepsi

Endokrine og metaboliske sygdomme

Thyreoida-sygdomme
Parathyreoidea-lidelser
Uræmi
Dialyse-encefalopati
Lever-insufficiens
B₁₂-mangel

Fig. 2. Nogle årsager til demens.

sat for fald og slag mod hovedet, som kan medføre kronisk subduralt hæmatom eller normaltrykshydrocephalus. Begge tilstande kan helt eller delvis afhjælpes ved operative indgreb. Flere af de sygdomme, som står anført i Fig. 2 udviser karakteristiske associerede neurologiske symptomer, evt. i form af fokale udfald, eller specifikke forandringer på CT, og frembyder derfor ikke større differentialdiagnostiske vanskeligheder.

Det undersøgelsesprogram, der som minimum bør tilbydes en patient med progredierende demens uden åbenlys ætiologi, bør indeholde grundigt interview med patient og pårørende, neurologisk undersøgelse, psykiatrisk vurdering, neuropsykologisk undersøgelse, CT samt laboratorieprøver med bestemmelse af hæ-

moglobin, leukocytter med differentialetælling, thyreodeahormon, calcium, Wassermann-reaktion, bilirubin, alaninaminotransferase, kreatinin og sænkingsreaktion. Man vil hos alkoholikeren ofte finde et eller flere alkoholiske stigmata, som kan medvirke til at afsløre misbruket: anæmi, tegn på nedsat leverfunktion, dårlig ernæringstilstand, abstinenssymptomer, slimhindeforandringer, hudforandringer, samt polyneuropati. Ofte finder man ved det skitserede undersøgelsesprogram stort set normale forhold, måske bortset fra let cerebellar eller cerebral atrofi ved CT (sidstnævnte bør ikke ubetinget tages til indtægt for demenssygdom, idet raske personer også udvikler atrofi i varierende grad med alderen). I en sådan situation er de vigtigste differentialdiagnoser til alkoholisk demens Alzheimer's sygdom og vaskulær demens, idet man dog også bør overveje mere sjældne tilstande. Funktionelle tomografiske billedundersøgelser af hjernen, herunder især SPECT (single photon emission computer tomography) anvendes i stigende grad i rutineundersøgelser hos patienter med demens. Ved SPECT-skanning kan man undersøge den regionale fordeling af hjernens blodgennemstrømning som et mål for den funktionelle aktivitet i hjernens regioner. Patienter med Alzheimer's sygdom har på trods af CT uden fokale læsioner næsten altid fokale abnormiteter på SPECT-skanning, som regel bagtil i hjernen (Fig. 3). De få beskrevne SPECT-undersøgelser af patienter med Korsakoff's sygdom og alkoholisk demens har snarere vist lokal nedsættelse af blodgennemstrømning i frontallapperne (Fig. 3). Desuden har demente patienter typisk en diffus nedsættelse af hjernens blodgennemstrømning,

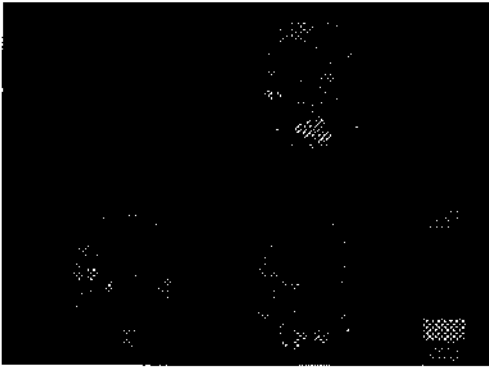


Fig. 3. SPECT-skanning (med ^{99m}Tc - d , $-$ HMPAO-teknik) af hjernens blodgennemstrømning hos en 58-årig rask person (øverst), en 74-årig patient med Alzheimer's sygdom (nederst til venstre) og en 53-årig patient med formodet alkoholisk demens (nederst til højre). Venstre hemisfære er vist til venstre. Farveskalaen angiver relative blodgennemstrømningsniveauer med røde og hvide farver indikerende de højeste værdier. Hos patienten med Alzheimer's sygdom ses reduktion af blodgennemstrømningen bilateralt og posterioert i temporallapperne. Hos patienten med alkoholisk demens ses bilateral reduktion af blodgennemstrømningen i frontallappen. Hos alle tre patienter viste CT af hjernen diffus atrofi uden fokale abnormiteter.

men denne kan ikke bruges differentialdiagnostisk (Fig. 3).

Ud over SPECT-skanning kan der især udvalgte tilfælde blive tale om at demensundersøgelserne udvides med MR-skanning, EEG-undersøgelse, lumbalpunktur, Doppler-undersøgelse eller angiografi af halskar og intrakranielle kar, intrakranial trykmåling og hjernebiopsi.

Ætiologiske muligheder ved alkoholrelateret kognitiv dysfunktion

I engelsksproget litteratur er man mere tilbageholdende med at bruge demensbegrebet end i Danmark, og det er kontroversielt, om der overhovedet findes en alkoholisk demens. Derimod er der rigelig dokumentation for neuropsykologiske deficits hos alkoholikere. Det er også sikkert, at kognitive defekter ikke blot er et resultat af alkohols neurotoksicitet, men repræsenterer

den samlede virkning af en række faktorer, som både kan forudgå, være samtidig med, og være en følge af kronisk alkoholmisbrug (6). De enkelte faktoreres relative betydning er langt fra klarlagt, men bør overvejes også i enkelttilfælde på grund af deres betydning for behandling og rådgivning.

Alkoholikere pådrager sig ved fald, slagsmål og andre ulykker op til tre gange så hyppigt hovedtraumer med bevidstløshed som ikke-alkoholikere. I en svensk undersøgelse fandtes en klar sammenhæng mellem neuropsykologiske deficits og hovedtraumer hos alkoholikere (men ikke hos kontroller), selvom kun en tredjedel af alkoholikernes hovedtraumer havde medført hospitalsindlæggelse.

Sammenhængen mellem alkohol og cerebrovaskulære sygdomme er mindre entydig. Hos mænd er antydning en vis beskyttelse mod apoplektiske tilfælde ved moderat (op til 10 genstande per uge) alkoholforbrug, men en flerfoldig forøgelse af risikoen ved forbrug over 30 genstande om ugen. Mekanismen i sammenhængen mellem alkohol og apopleksi er ikke klarlagt.

Det er velkendt, at leverpåvirkning og leversygdom er hyppig hos alkoholikere, og at levercirrose kan medføre encefalopati. Flere undersøgelser antyder, at en større del af alkoholikeres kognitive defekter er hepatisk medieret end hidtil erkendt. For det første er der ikke væsentlige forskelle på de neuropsykologiske defekter hos cirrosepatienter med og uden alkoholisme. For det andet er der en klar sammenhæng mellem de neuropsykologiske defekter og forskellige mål på leverfunktion, tilsyneladende også for alkoholikere uden manifesteret leversygdom. Sammenhængen mellem leverpåvirkning og encefalopati er kompleks og uafklaret.

Mange alkoholikere kommer i dårlig ernæringstilstand enten permanent eller i perioder med excessivt alkoholforbrug. Medvirkende hertil kan være dårlig appetit, formindsket absorption fra tarmen og perioder med opkastning. Den vigtigste og bedst kendte cerebrale følge af vitaminmangel er Wernicke-Korsakoff-syndromet, som behandles særskilt i en følgende artikel. Pellagra blev tidligere beskrevet hos alkoholikere, med bedring af de cerebrale følger efter få dages behandling med niacin. Der findes et tankevækkende japansk arbejde, som beskriver fund af de klassiske pellagraforandringer i hjernen hos 20 af 74 alkoholikere undersøgt post mortem. I ingen af disse tilfælde var pellagra diagnosticeret in vivo, tilsyneladende fordi der ikke var hudlæsioner. Selv om det er uvist, hvor hyppigt sygdommen findes i Vesten endnu, er muligheden heraf med til at understrege betydningen af bredspektret vitaminbehandling (B-combin) af alkoholikere, også profylaktisk. B₁₂- og folinsyremangel kan også være årsag til cerebrale symptomer.

De neuropsykologiske defekter hos alkoholikere er traditionelt anset som følger af alkoholismen, men der er tiltagende evidens for, at en del heraf har bestået forud for alkoholmisbruget (6). Sønner af alkoholiske fædre har større sandsynlighed for både perinatale skader og senere hovedtraumer med bevidstløshed end sønner af ikke-alkoholiske fædre, og børn af alkoholiske mødre risikerer alkoholisk føtalsyndrom. Adskillige undersøgelser, heriblandt to danske fra Psykologisk Institut af sønner af alkoholiske fædre, har vist intellektuelle mangler hos personer med høj risiko for alkoholisme. Der er også beskrevet tendens til ataksi og forskellige fysiologi-

ske abnormiteter hos risikopersoner, hvilket antyder en neurobiologisk baggrund for de præ-alkoholiske neuropsykologiske defekter (6). I øvrigt er det sådan, at lav intelligens ikke medfører større alkoholforbrug, snarere tværtimod, men lav intelligens kan medvirke til at alkoholforbruget bliver socialt problematisk.

Det har længe undret, at sammenhængen mellem neuropsykologiske defekter og mængde og varighed af alkoholforbrug er så usikker, som tilfældet er. En mulighed er, at det er vanskeligt at opnå pålidelige oplysninger om alkoholmisbrugets omfang. En anden forklaring er, at det relevante mål er det maksimale daglige indtag, og hyppigheden af maksimalt forbrug, snarere end det totale forbrug (5). Endelig kan det tænkes, at sammenhængen sløres af, at årsagen til hjerneskade er multifaktoriel.

Neuropsykologiske karakteristika

I neuropsykologiske undersøgelser af alkoholikere kan forekomsten af defekter variere fra nul til næsten 100%. Størst prævalens er der, ikke uventet, blandt hospitaliserede og personer henvist til undersøgelse for demens, mens der i materialer fra alkoholambulatorier og afvænningsklinikker er langt lavere tal. Yderligere variation skyldes forskellig sensitivitet i de diagnostiske test. Således er der enighed om, at alkoholisme sjældent medfører nedsettelse af præstationer på gængse intelligensprøver, mens der hyppigt vil være defekter i abstrakt tænkning, problemløsning samt prøver som involverer tempo og kompleks visuo-motorisk udførelse.

Forholdet mellem neuronskade, neuropsykologiske defekter og alkoholisk demens kan anskueliggøres med Fig. 4 (7). Antag personens tilværelse over tid repræsenteres på et kontinuum fra fødsel (F) til

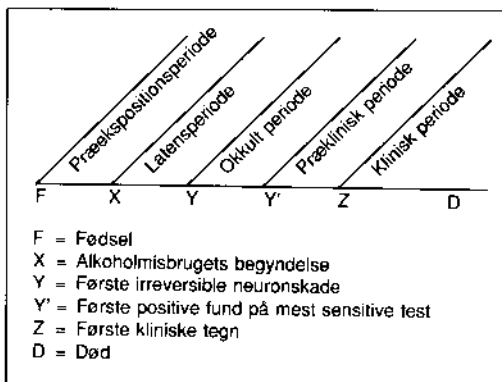


Fig. 4. Model for udvikling af alkoholisk demens. Efter (7).

død (D). Antag videre at personens hjerne er sund og frisk til X, som er tidspunktet for første alkoholindtagelse. På et ukendt tidspunkt i alkoholkarrierens forløb Y indtræder den første irreversible neuronskade, og ved Z indtræder de første kliniske demenstegn. Tiden Z-Y' kan kaldes den prækliniske periode, hvor følsomme test kan afsløre defekter, mens dette ikke er tilfældet i perioden Y-Y'. Mens latensperiodens længde bestemmes af faktorer ved misbruget (og måske genetisk prædisposition), så er længden af den okkulte periode (Y-Y') i lige så høj grad en funktion af den anvendte neurodiagnostiske metodes følsomhed.

I praksis er det ikke altid en fordel at anvende den mest følsomme metode eller test – altså den, som kan skubbe punktet Y' længst til venstre. Det skyldes at høj sensitivitet altid har ringe specificitet som omkostning. Prøven er så ikke følsom alene for den tidlige alkoholskade, men også mange andre forhold, og vil medføre uønsket mange falsk positive diagnoser.

Hvad kan man generalisere om forbrugets størrelse og sandsynligheden for neuropsykologiske defekter?

Parker og medarbejdere citeres hyppigt for

at have påvist negative kognitive konsekvenser af et »socialt« forbrug (maksimum 8 genstande dagligt) i den almindelige befolkning. I virkeligheden synes der at have været tale om metodologisk dårlige undersøgelser, hvor en sammenhæng mellem demografiske variable og drikkemønster ikke har været kontrolleret (8). I store befolkningsundersøgelser ses ingen sammenhæng mellem alkoholforbrug og neuropsykologiske præstationer.

En ukontrolleret dansk undersøgelse (9) har rapporteret høj forekomst af demens hos yngre personer (på gennemsnitlig 30 år) henvist til et alkoholambulatorium efter gennemsnitlig 10 års alkoholmisbrug. Der synes i denne undersøgelse at have været anvendt både arbitrære og urealistiske strenge reduktionskriterier, og fundet er da heller ikke blevet bekræftet i metodologisk sunde undersøgelser af tilsvarende let belastet klientel (fx 10).

Grant, Reed & Adams (7) har skønnet, at Y', det tidspunkt, hvor en forholdsvis sensitiv test begynder at give evidens for reduktion, typisk er omkring 40 års alderen, forudgået af typisk ca. 15 års alkoholisme. Den prækliniske fase (Z-Y') skønner de til ca. 10 år, således at alkoholikere, som fortsætter misbruget, kan nå den kliniske fase med de første neurologiske tegn omkring 50 års alderen. Denne generalisering støttes af gruppestudier, men den individuelle variation er så stor, at generaliseringen har begrænset værdi.

Neuropsykologiske defekter i de første 2-3 uger efter et alkoholmisbrugs ophør er ikke nødvendigvis varige. Især blandt yngre alkoholikere er der en udtalt tendens til bedring, som hos nogle er fuldstændig. Det er usikkert, hvor meget denne bedring hænger sammen med den tilsvarende tendens til bedring af CT-abnormiteter ved

abstinens. De breddeøgede sulci (kortikal »atrofi«) synes stort set uden kognitiv betydning, men der kan være sammenhæng mellem normalisering af ventrikelstørrelse, specielt af tredje ventrikel, og kognitiv bedring.

Neuropsykologiske hypoteser

Der findes ikke nogen klar og entydig sammenhæng mellem neuropatologiske ændringer og neuropsykologiske forstyrrelser hos alkoholikere, men der findes forskellige hypoteser om alkoholismens effekt på forholdet mellem hjerne og adfærd.

Ifølge »kontinuitetshypotesen« er Korsakoff's sygdom slutstadiet på en gradvis udvikling, hvor tiltagende dysfunktion skyldes alkoholens direkte neurotoksiske virkninger, og hvor graden af dysfunktion afhænger af alkoholismens sværhedsgrad og varighed. Denne teoris forudsigelser er stort set ikke blevet bekræftet, og den synes specielt at være utilstrækkelig som forklaring på Korsakoff-patienters svære hukommelsesdefekter (anterograd og retrograd amnesi).

En hypotese om præmatur aldring af alkoholikerens hjerne har været baseret på, at alkoholikere ofte i neuropsykologiske prøver fungerer omtrent på niveau med 10 år ældre kontrolpersoner. Det er imidlertid en overfladisk lighed, som måske går an som deskriptiv analogi og som en indikator på sværhedsgraden af kognitive defekter, men som er uden reel forklaringsværdi.

Ifølge den såkaldte højre-hemisfære teori er denne side af hjernen mere sårbar end venstre. Det er korrekt, at gængse (visuospatiale) »højre-hemisfære« neuropsykologiske prøver har tendens til at påvirkes mere af alkoholisme end verbale prøver, men de har i det hele taget tendens til at

være mere sensitive, og ved gyldig sammenligning af de to hemisfærers funktion er der ikke nogen forskel.

En anden lokalisationsteori går ud på, at dysfunktion af frontallapperne er specielt fremtrædende ved alkoholbetinget demens. Dette støttes af, at der ved CT ofte beskrives frontal kortikal »atrofi«. Nogle af de formodede »frontallapstræk« (fx personlighedsændring og mangel på initiativ, omtanke og planlægning) kan dog være præmorbid, og måske medvirkende til alkoholmisbruget. Ved Korsakoff's sygdom er der ved SPECT-undersøgelse (Fig. 3) hypoaktivitet frontalt (og som regel initiativløshed som et fremtrædende klinisk træk), men her er mekanismen formentlig læsion i den talamiske dorsomediale kerne, som er oprindelse for den talamiske projektion til præfrontal cortex. Der er fra skanning med positronemissionstomografi (PET) evidens for frontal hypometabolisme, også hos svære alkoholikere uden Korsakoff's sygdom (11).

Ingen af de nævnte teorier kan tilnærmelsesvis forklare alle relevante neuropsykologiske fund. Tendensen går da også mod multifaktorielle modeller, hvori antages, at alkoholmisbrug via forskellige mekanismer kan resultere i både kortikale og subkortikale forandringer, som har forskellige neuropsykologiske følger, og muligvis også varierende reversibilitet ved afvænning.

Alkohols patofysiologiske virkning på CNS

Den præcise cellulære mekanisme ved akut ethanolforgiftning kendes ikke. Ethanol's virkning er svag i forhold til kokains og opiater, som antages at virke ved specifikke højaffinitetsreceptorer, og det er derfor sandsynligt, at ethanol virker ved

mere diffus membranpåvirkning. Et muligt sted for ethanols virkning er receptoren for den hæmmende neurotransmitter gamma-aminosmørsyre (GABA). GABA-receptoren er forbundet med en kloridionkanal og påvirkes af barbiturater og benzodiazepiner, som fremkalder et klinisk billede, der ligner det, alkohol fremkalder. Da der endvidere er krydstolerance ved forlænget indgift, er det sandsynligt, at alkohol påvirker samme receptor. Ethanol antages at stimulere ionfluxen gennem kloridkanalen direkte. Inverse GABA-receptoragonister som fx FG 7142 (et »eksperimentelt« stof) binder til benzodiazepinreceptoren og hæmmer både GABA-aktiveret neurotransmission og ethanols stimulering af kloridflux.

Den excitatoriske aminosyrereceptor N-methyl-D-aspartat (NMDA) glutamatreceptor, som er forbundet med en calciumionkanal, synes at hæmmes af ethanol både i hippocampus og i nervecellekultur.

En tredje ionkanal, som påvirkes af ethanol, er den spændingsafhængige calciumkanal, som leder calcium ind i nervecellerne ved membrandepolarisering. Kortvarig stimulation med ethanol reducerer calciumbevægelse ind i nervecellerne, men ved længerevarende stimulation synes calcium at stige kompensatorisk. Denne øgning i calciumbevægelse forsvinder først 8-12 timer efter fjernelsen af ethanol. Det øgede calciumflux er forbundet med øget antal calciumkanaler. Påvirkning på denne måde kan have betydning for opståelsen af abstinenskrampe, og stoffer, som blokerer de spændingsafhængige calciumkanaler (fx dihydropyridiner), har en gunstig effekt på alkoholabstinenssymptomer hos forsøgsdyr. Undersøgelser post mortem har dog ikke vist forøget forekomst af calciumkanaler hos

alkoholiske patienter, men dette kunne tilskrives ophør af alkoholindtagelse i nogen tid før dødens indtræden. Hvorvidt alkohols påvirkning af disse receptorer kan føre til permanent celledskade hos alkoholmisbrugere er endnu uvist.

I eksperimenter med forsøgsdyr er der beskrevet tab af celler i corpora mamillaria, i hippocampus og i cerebellum efter lang tids alkoholindtagelse. Dyrne blev behandlet med excessive mængder, svarende til at en 70 kg tung mand drak 4-6 hele flasker spiritus dagligt i mange måneder. Andre forsøg med mere relevante doser (!) har vist en forbavsende overlevelsessevne af nerveceller for ethanolpåvirkning. Metodologiske forhold gør også, at de postulerede celletab må tages med nogen forbehold. Blandt andet har celletab i nogle undersøgelser først kunnet påvises efter en abstinensperiode med hyperexcitabilitet og krampeanfald. Ændringer i dendriternes størrelse, forgrening og synapsetæthed er fundet i mange eksperimenter, men de beskrevne forandringer er ofte modsigende, og noget klart billede findes således ikke.

Kroniske alkoholikere frembyder flere klinisk-patologiske sygdomme. Den bedst kendte er Wernicke-Korsakoff-syndromet, som omtales nærmere i efterfølgende artikel. Andre er cerebellar degeneration, med tab af Purkinje-celler i vermis, Marchiafava-Bignami's sygdom, hvor der ses nekrose af corpus callosum, cerebral pontin myelinolyse med demyelinisering og kavitetsdannelser i pons, erhvervet hepatocerebral degeneration hos patienter med leverinsufficiens, perifer neuropati og alkoholisk myopati.

Betydningen af cerebral atrofi, som det ses på CT hos alkoholikere, er omdiskuteret. Flere studier har vist en høj fore-

komst (30-75%) af forstørrede ventrikler og kortikale sulci (12). Relation til alkoholforbrugets størrelse er imidlertid uklar, ligesom relationen til de neuropsykologiske fund. Graden af atrofi korrelerer med alderen, ligesom det er tilfældet hos normale, mens relationen til demens er mere usikker. Der er ikke specifikke neuropatologiske fund, som kan forklare atrofin eller demenstilstanden hos alkoholikere. Det er blandt andet mangelen på et neuropatologisk korrelat, der er baggrunden for, at flere har advaret mod i det hele taget at anvende betegnelsen alkoholisk demens.

Den atrofi, som er blevet påvist i flere CT-studier, kan være reversibel efter en kortere eller længere abstinensperiode. *Ron et al* (13) undersøgte i 1982 100 alkoholiske mænd uden kliniske symptomer på cerebral skade med CT af hjernen. Sammenlignet med 50 aldersmættede raske kontrolpersoner uden større alkoholforbrug fandt man signifikant forstørrede ventrikler og sulci hos den alkoholiske gruppe. 56 af patienterne blev genundersøgt efter i gennemsnit 66 uger. Fyrre af dem havde genoptaget deres tidligere drikkemønster, og hos dem var der ingen eller kun få ændringer ved gentagelse af CT. 16 af dem havde været abstinente i hele perioden, og hos disse patienter var der en signifikant reduktion i størrelsen af sulci og ventrikler. Baggrunden for denne reversibilitet af CT-forandringer kendes ikke. Der kunne være tale om en regeneration af neuronale udløbere. Andre muligheder er regeneration af proteiner, vandring af væske, eller anden reversibel toksisk effekt.

I nogle autopsiundersøgelser er der påvist mindre hjernevægt hos alkoholikere, men forandringerne synes ikke at være

signifikante, når der tages hensyn til køn, alder og højde. I et enkelt arbejde, fra Oslo, er der påvist signifikant nedsat hjernevægt hos alkoholikere, også efter korrektion for ovenfor nævnte faktorer. I dette materiale, som i mange andre, led patienterne imidlertid også af svære følgesygdomme som levercirrose eller Wernicke-Korsakoff-encefalopati. *Harper og medarbejdere* (14) fra Australien har i en lille gruppe alkoholikere uden ovennævnte sygdomme fundet et hjernesvind på gennemsnitlig 90 gram. De samme forfattere har yderligere beskrevet tab af hvid substans og forstørrede ventrikler, men i disse undersøgelser led de fleste patienter af levercirrose eller/og Wernicke-Korsakoff-encefalopati.

Der findes kun få detaljerede klinisk-neuropatologiske undersøgelser med histologisk beskrivelse af alkoholikere uden sekundære sygdomme. Forandringerne er ofte uspecifikke, som diffust nervecelletab, »neuronal sklerose« og gliose. Massiv degeneration, blødning, kærproliferation og myelinforandringer kan i alle tilfælde tilskrives komplicerende lidelser. Flertallet af de patienter, som fik den kliniske diagnose primær alkoholisk demens, og som blev undersøgt af *Victor, Adams & Collins* (6), havde de karakteristiske Wernicke-Korsakoff-læsioner i hjernen, også selv om de kliniske træk ved Wernicke-Korsakoff-sygdommen ikke var erkendt, mens patienten levede. *Torvik og medarbejdere* (15) gjorde den samme erfaring i Oslo. *Lishman* (1) har derfor fremsat den hypotese, at det er Wernicke's patologi, som helt eller delvis repræsenterer den morfologiske basis for alkoholisk demens, som følge af den sekundære effekt Wernicke-forandringer har på frontalappens kolinerge funktion. En sådan hy-

potese ville forklare et spektrum af forstyrrelser fra den rene Korsakoff hukommelsesdefekt til mere udbredte kognitive forstyrrelser, afhængigt af graden og udbredelsen af forandringer i nucleus basalis og andre vigtige kerner i forhjerne og diencephalon.

Vi konkluderer, at det er usikkert, om alkohol har en direkte irreversibel virkning på hjernen. Kliniske, neuropsykologiske og neuropatologiske undersøgelser antyder snarere, at alkoholisk demens skyldes en kombination af de mange komplicerende lidelser, som alkoholikeren er udsat for. Den vigtigste af disse er efter manges mening Wernicke-Korsakoff-sygdommen, som gennemgås i en efterfølgende artikel.

LITTERATUR

1. Lishman WA. Alcoholic dementia. A hypothesis. *Lancet* 1986; I: 1184-6.
2. Cutting J. The relationship between Korsakoff's syndrome and »alcoholic dementia«. *Br J Psychiatr* 1978; 132: 240-51.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. (3rd ed. - revised DSM-III-R). Washington D.C.: American Psychiatric Association, 1987.
4. Mckhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work groups under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34: 939-44.
5. Parsons OA. Neuropsychological consequences of alcohol abuse: Many questions - some answers. I: Parsons OA, Butters N, Nathan PE, eds. *Neuropsychology of alcoholism: Implications for diagnosis and treatment*. New York: The Guilford Press. 1987: 153-75.
6. Tarter RE, Edwards KL. Multifactorial etiology of neuropsychological impairment in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1986; 10: 128-35.
7. Grant I, Reed R, Adams KM. Natural history of alcohol and drug-related brain disorder: Implications for neuropsychological research. *J Clin Exp Neuropsychol* 1980; 2: 321-31.
8. Bowden SC. Brain impairment in social drinkers? No cause for concern. *Alcohol Clin Exp Res* 1987; 11: 407-10.
9. Lee K, Møller L, Hardt F, Haubak A, Jensen E. Alcohol-induced brain damage and liver damage in young males. *Lancet* 1979; II: 759-61.
10. Grant I, Adams K, Reed R. Normal neuropsychologic abilities of alcoholic men in their late thirties. *Am J Psychiatr* 1979; 136: 1263-9.
11. Gilman S, Adams K, Koeppe RA et al. Cerebellar and frontal hypometabolism in alcoholic cerebellar degeneration studied with positron emission tomography. *Ann Neurol* 1990; 28: 775-85.
12. Victor M, Adams RD, Collins GH. *The Wernicke-Korsakoff syndrome and related neurological disorders due to alcoholism and malnutrition*. (2nd ed.). Philadelphia: F.A. Davis Co., 1989.
13. Ron MA, Acker W, Show GK, Lishman WA. Computerized tomography of the brain in chronic alcoholism. A survey and follow-up study. *Brain* 1982; 105: 497-514.
14. Harper C, Kril J, Daly J. Does a »moderate« alcohol intake damage the brain? *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1988; 51: 909-13.
15. Torvik A, Lindboe CF, Rogde S. Brain lesions in alcoholics: A neuropathological study with clinical correlations. *J Neurol Sci* 1982; 56: 233-48.