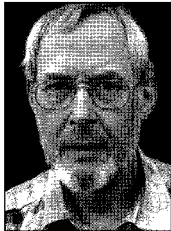


# Alkoholisk demens – myte eller virkelighed?



**Af Anders Gade,**  
lektor, mag.art.,  
Institut for Psykologi,  
Københavns Universitet

I 1991 skrev jeg sammen med Gunhild Waldemar og Henning Laursen to mindre oversigtsartikler om alkohol og hjernen til Månedsskrift for Praktisk Lægegerning. Her kunne vi blandt andet konkludere, at alkohols direkte neurotoksiske virkning formentlig er af ret begrænset betydning for de varige cerebrale skader.<sup>1</sup> Efter godt 20 år er det på tide at gøre status.

Kriterierne for alkohol-induceret vedvarende demens er ifølge DSM-IV:

- Udvikling af mange kognitive defekter, som omfatter både hukommelsesforstyrrelser og én eller flere andre, herunder forstyrrelser i eksekutive funktioner.
- De kognitive vanskeligheder forringer social eller arbejdsmæssig funktion og udgør en nedsættelse fra et tidligere niveau.
- Forstyrrelserne optræder ikke alene ved delirium og varer ved ud over intoksikationen.
- Evidens fra anamnese, undersøgelse eller laboratoriefund og at defekterne har ætiologisk relation til vedvarende effekter af alkoholforbruget.

Karakteren af den relevante litteratur er ikke afgørende ændret fra 1991 til 2014. Antallet af studier baseret på såvel neuropsykologiske tests som forskellige former for strukturel og funktionel billeddannelse er langt større. Selv om de måske ikke har bragt afgørende ny indsigt, er nogle tendenser fra den tidligere litteratur mere tydelige og sikre. Det videre omhandler den 'ukomplicerede' alkoholisme, hvor defekter ikke skyldes hovedtraumer, leversygdom, vaskulære ændringer eller erkendt Wernicke encefalopati.

## Autopsi-studier med celletælling

Det har været en populær antagelse, at alkoholisme medfører tab af neuroner. Skepsis over for denne mulighed var i 1991 mest baseret på dyrestudier, men er bestyrket af blandt andet en dansk undersøgelse med stereologisk celletælling.<sup>2</sup> Her var der hos 11 svære alkoholikere 23,4 milliarder neuroner i neokortex, mens der hos 11 matchede kontrolpersoner var 23,2 milliarder. Der er heller ikke neurontab i hippocampus,<sup>3</sup> men tab af gliaceller.<sup>4</sup>

## Atrofi

Et væld af MR-studier har vist atrofi, som synes mere udtalt for hvid end for grå substans og mere udtalt for anteriore end for posteriore dele af hjernen.<sup>5</sup> Atrofi af hvid substans især frontalt har i en del tilfælde korreleret med neuropsykologiske forstyrrelser af især visuomotorisk tempo og eksekutive funktioner, men sjældent markant. Der har været begrænset eller slet ingen sammenhæng med alkoholismens sværhedsgrad (antal år eller total alkoholindtagelse), bekræftet i en meta-analyse.<sup>6</sup> Denne meta-analyse viste derimod, at tab af hvid substans hang sammen med, hvor længe der var gået mellem ekspositionsophør og scanning. Det antyder, at atrofien er helt eller delvist reversibel.

Reversibilitet er også vist i adskillige længdesnitsundersøgelser. Her er der ved første undersøgelse (som regel efter ca. en uges abstinens) typisk 10-20% tab af hvid substans, men ved genundersøgelse efter et par måneder med abstinens er der hel eller delvis normalisering hos de fleste. I alle disse undersøgelser er der tilbagefald til drikkeri hos en stor andel af pati-

enterne, og i de tilfælde er der ved genundersøgelse uændret eller yderligere tab af hvid substans. Et repræsentativt eksempel er en svensk undersøgelse,<sup>7</sup> hvor hver patient blev scannet to eller tre gange. I en normal referencegruppe var der ved første og anden undersøgelse fuldstændig ens værdier for den relative andel for hvid substans af den intrakranielle volumen, så metoden var pålidelig.

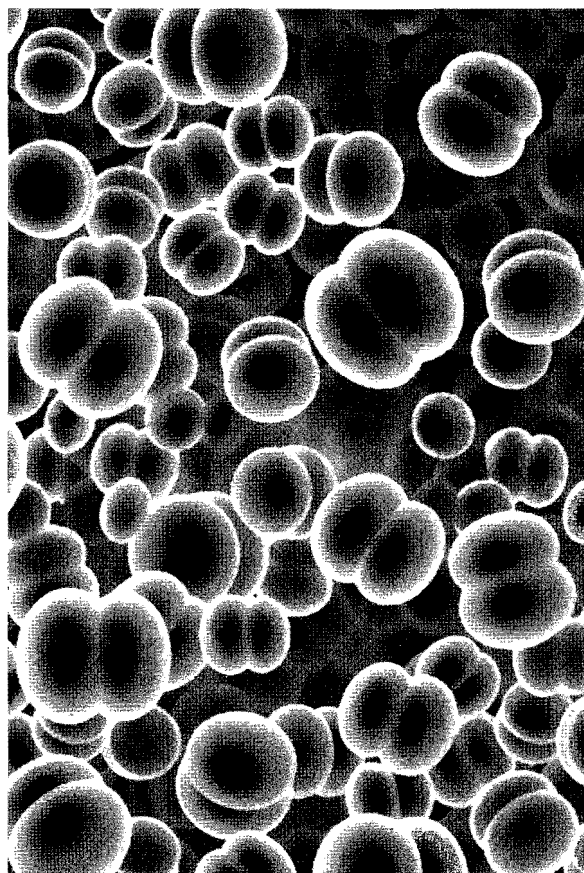
Hos abstinente alkoholikere var der en øgning på 2-22% i både absolut og relativ volumen for hvid substans i løbet af de første ca. tre uger efter abstinens, og i løbet af den næste måned vandt de yderligere 1-13%. En enkelt patient 'faldt i' mellem anden og tredje scanning. Han havde 'vundet' 10% i hvid substans, men tabte igen de 8,5%. Et gennemgående fund i disse studier er stor individuel variabilitet i den opnåede normalisering. Mange studier har med forskellige metoder søgt at karakterisere arten af ændringer i hvid substans nærmere. Selv om der ikke er opnået en sikker afklaring, hælder de fleste forfattere til en antagelse om ændringer overvejende i myelin.

### **Funktionelle billeddannelsesstudier**

PET, SPECT og fMRI er anvendt så forskelligt, at en kort sammenfatning ikke er mulig.<sup>5</sup> Et ofte replikeret fund er, at funktionelle ændringer er mest udtalte i frontallapperne, ofte især medialt og orbitalt. Det er så markant, at hypofrontalitet for eksempel på SPECT anvendt rutinemæssigt i klinikken kan anvendes differentialdiagnostisk over for Alzheimers sygdom, selv om det naturligvis ikke er specifikt for alkoholisk demens. Det kan for eksempel også forekomme ved depression og frontotemporal demens.

### **Neuropsykologi**

Længdesnitsundersøgelser har vist en bedring ved abstinens, ligesom tilfældet er ved MR-studier. Første undersøgelse er som regel først foretaget efter to



til fire ugers abstinens, hvor der typisk er lette til moderate vanskeligheder af generel karakter. Bedringen ser generelt ud til at foregå i langsommere tempo end den tilsvarende normalisering af atrofi - i nogle studier helt op til to år efter abstinens. Også her er den individuelle bedring meget variabel, uden at det har været muligt i de fleste studier at pege på de afgørende faktorer.<sup>8</sup>

### **Hvad kan være årsagen til vedvarende demens?**

Mekanismerne ved vedvarende hjerneskade efter ukompliceret alkoholisme er ukendt. Der er fortsat ingen direkte påvisning af, at alkohol i sig selv er en virksom faktor for den vedvarende demens. En hypotese, som fortjener nærmere opmærksomhed og granskning, er ernæringsdeficit og subklinisk Wernicke-encefalopati.

### **Subklinisk Wernicke-encefalopati**

De neuropatologiske ændringer, som er karakteristiske og specifikke for Wernickes encefalopati, optræder i autopsi-materialer langt hyppigere end forventet ud fra, hvem der har fået diagnosen i levende live.<sup>9</sup> Det nærmeste eksempel er to serier af hjerner



fra alkoholikere i Oslo, hvor Wernicke-forandringer optrådte hos ca. 10%.<sup>10,11</sup> "The most striking finding in our material was that only 1 of 22 cases with active disease was diagnosed clinically".<sup>10</sup> Senere serier har vist samme tendens.<sup>12</sup> Problemet er, at klinikere som regel først stiller diagnosen, når alle de tre klassiske symptomer er til stede: Konfusion, øjenforstyrrelser og ataksi. Caine et al.<sup>13</sup> viste, at ændrede kriterier stemte rimeligt overens med autopsi-fundene. De ændrede kriterier er, at der skal være to af fire symptomer, hvoraf de tre er de klassiske, og det fjerde er anamnesticke oplysninger om ernæringsdeficit (for eksempel dage, hvor man på grund af druk ikke får spist). Opfyldelse af bare ét kriterium betegnes som 'risiko for Wernicke-encefalopati'. Disse kriterier anbefales af EFNS.<sup>12</sup>

Caines kriterier er nu anvendt i en neuropsykologisk undersøgelse af alkoholister efter godt et år med abstinens.<sup>14</sup> De 56 alkoholister blev inddelt i tre grupper efter Caines kriterier (15 med 0; 32 med 1 og 9 med 2 kriterier opfyldt). Der var ingen forskel i neuropsykologiske testresultater mellem en matchet normal kontrolgruppe og de 15 alkoholister uden opfyldte kriterier. Med to kriterier opfyldt var præstationerne op til tre standardafvigelser under kontrolgruppen, mens den alkoholiske subgruppe med et kriterium (som regel ernæringsdefekt eller ataksi) placerede sig midt imellem. Resultaterne fra Pitel et al.<sup>14</sup> skal replikeres, men forekommer troværdige sammenholdt med den eksisterende viden om hyppigheden af subkliniske Wernicke-ændringer.

### Overdiagnosticering af alkoholisk demens i Danmark?

En registerbaseret undersøgelse fra Hukommelsesklinikken på Rigshospitalet<sup>15</sup> antyder stærkt, at demens hos yngre (under 65 år) overdiagnosticeres i Danmark. Hos ca. 40% kunne demensdiagnosen ikke bekræftes, og alkoholmisbrug blev identificeret (sammen med depression) som en kilde til de forkerte diagnoser.

## KONKLUSION

Alkoholisk demens er ikke en myte, selv om tilstanden ser ud til at overdiagnosticeres, og selv om en hypotese om den direkte neurotoksiske effekt af alkohol forekommer tvivlsom. Demens er helt eller delvist reversibel ved vedvarende abstinens i de fleste tilfælde. Hvor den ikke er reversibel, kan den skyldes tidligere perioder med ernæringsdeficit med subklinisk thiamin-mangel. B1-vitamin bør gives profylaktisk i større omfang.

### Referencer

1. Gade A, Waldemar G, Laursen H. Alkoholisk demens. Månedsskrift for Praktisk Lægegerning 1991;69:801-810.
2. Jensen GB, Pakkenberg B. Do alcoholics drink their neurons away? *Lancet* 1993;342:1201-1204.
3. Harding AJ, Wong A, Svoboda M, Kril JJ, Halliday GM. Chronic alcohol consumption does not cause hippocampal neuron loss in humans. *Hippocampus* 1997;7:78-87.
4. Korbo L. Glial cell loss in the hippocampus of alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1999;23:164-168.
5. Bühler M, Mann K. Alcohol and the human brain: a systematic review of different neuroimaging methods. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2011;35:1771-1793.
6. Monnig MA, Tonigan JS, Yeo RA, Thoma RJ, McCrady BS. White matter volume in alcohol use disorders: a meta-analysis. *Addiction Biology* 2012, in press.
7. Agartz I, Brag S, Franck J, Hammarberg A, Okugawa G, Svinhufvud K, et al. MR volumetry during acute alcohol withdrawal and abstinence: a descriptive study. *Alcohol and Alcoholism* 2003;38:71-78.
8. Rourke SB, Grant I. The neurobehavioral correlates of alcoholism. In Grant & Adams KM (Eds.). *Neuropsychological assessment of neuropsychiatric and neuromedical disorders* (3rd Ed., 398-454). New York: Oxford University Press, 2009.
9. Gade A. Wernicke-Korsakoff syndromet. Er sygdommen underdiagnosticeret? *Ugeskrift for Læger* 1983;145:3889-3893.
10. Torvik A, Lindboe CF, Rogde S. Brain lesions in alcoholics. A neuropathological study with clinical correlations. *Journal of the Neurological Sciences* 1982;56:233-248.
11. Torvik A. Two types of brain lesions in Wernicke's encephalopathy. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 1985;11:179-190.
12. Galvin R, Brathen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone MA. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *European Journal of Neurology* 2010;17:1408-1418.
13. Caine D, Halliday GM, Kril JJ, Harper CG. Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: identification of Wernicke's encephalopathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1997;62:51-60.
14. Pitel AL, Zahr NM, Jackson K, Sassoos SA, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A, et al. Signs of preclinical Wernicke's encephalopathy and thiamine levels as predictors of neuropsychological deficits in alcoholism without Korsakoff's syndrome. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:580-588.
15. Safem LC, Andersen BB, Nielsen TR, Stokholm J, Jørgensen MB, Rasmussen, Waldemar G. Overdiagnosis of dementia in young patients – A nationwide register-based study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorder* 2012;34:292-299.