

Chronisch alcoholgebruik, geheugenstoornissen en behandeling met neuropeptiden

Citation for published version (APA):

Jolles, J. (1986). Chronisch alcoholgebruik, geheugenstoornissen en behandeling met neuropeptiden. In *Het syndroom van Korsakov: een vergeten syndroom? : verslag van het symposium Nieuwegein 10 november 1984* (pp. 89-98). Organon Nederland.

Document status and date:

Published: 01/01/1986

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 04 Jan. 2021

lijk is, aangezien gebleken is dat juist met deze patiënten nauwelijks of geen afspraken te maken zijn t.a.v. rookgedrag.

3. Middelen:

- Ik denk hierbij aan de aanwezigheid van een eigen afdelingskeuken.
- Audiovisuele middelen:
 - polaroidcamera
 - bandrecorder
 - diaprojector
 - video en camera
- Een goed leesbare klok
- Een duidelijke kalender

Ik zou terughoudendheid willen bepleiten met middelen waarbij het leereffect gering of nihil zal zijn, aangezien de patiënt hierbij slechts met zijn falen geconfronteerd wordt.

In dit kader horen therapieborden en planborden op het kantoor thuis. Het hanteren van een agenda, het doen van memoryspelen etc. zullen zorgvuldig op haalbaarheid getoetst moeten worden.

CHRONISCH ALCOHOLGEBRUIK, GEHEUGENSTOORNISSEN EN BEHANDELING MET NEUROPEPTIDEN

J. Jolles

Het amnestisch syndroom ten gevolge van chronisch alcoholgebruik c.q. het syndroom van Korsakov wordt gekenmerkt door uitgesproken stoornissen in het opslaan van nieuwe informatie. Klinisch wordt zulks beschreven in termen van het "Amnestisch Syndroom". Echter, er is veel dat erop duidt dat ook andere stoornissen aanwezig zijn dan alleen een amnesie. Zo worden bijvoorbeeld ook stoornissen in de planning en evaluatie van het eigen gedrag gevonden. In de volgende paragrafen zal deze stelling worden toegelicht, met een nadruk op het neuropsychologische gezichtspunt. Dit poogt de gedragsdysfuncties nader te omschrijven door ze te relateren aan het onderliggende cerebraal substraat. De resultaten van klinisch-geneesmiddelenonderzoek met gedragsactieve neuropeptiden zullen worden besproken en deze resultaten worden geëvalueerd aan de hand van de kennis over de hersenen-gedrag relaties.

Geheugenproblemen bij alcoholisme en syndroom van Korsakov

Algemeen wordt bij patiënten lijdend aan het syndroom van Korsakov een anterograde amnesie aangetroffen. De centrale karakteristiek daarvan lijkt te berusten in een stoornis in het recente geheugen. Dat wil zeggen het geheugen voor gebeurtenissen die de laatste weken, maanden en eventueel jaren hebben plaatsgevonden. Er zijn vele argumenten die de conclusie wettigen dat er sprake is van een stoornis in de geheugenopslag (consolidatie: b.v. Newcombe, 1980, Russell, 1981). Een andere karakteristieke stoornis bij het syndroom van Korsakov is een disoriëntatie in tijd en plaats; ook deze is waarschijnlijk een uiting van een stoornis in het recent geheugen, c.q. de geheugenopslag. Een gebrek aan inzicht in de toestand en een retrograde amnesie (d.i. een stoornis voor informatie die reeds in het geheugen is opgeslagen vóórdat het syndroom van Korsakov zich ging ontwikkelen)

worden ook vaak beschreven. Daarbij blijken er verschillen te bestaan tussen Korsakov-patiënten van alcoholische origine en patiënten waarvan het syndroom een andere ontstaansgrond heeft. Confabulatie bijvoorbeeld, blijkt vaker voor te komen bij alcoholische patiënten dan bij patiënten met herpes simplex encephalitis. Bovendien zijn er bij de alcoholische patiënten behalve de geheugenstoornissen nog veel meer hoger-cognitieve functies verstoord, en is er evidentie dat het patroon van stoornissen bij de verschillende etiologieën verschillend is.

Volgens meerdere auteurs berusten de verschillen in gedrags- en cognitieve stoornissen op verschillen in het daaraan ten grondslag liggende cerebraal substraat. Bij de alcoholische patiënt worden bijvoorbeeld lesies in het diëncephalon (corpora mammillaria), dorsomediale thalamus en structuren langs het derde ventrikel vaker gezien, terwijl lesies in hippocampus en neocorticale gebieden vaker worden gezien bij de encephalitis patiënten (Lhermitte en Signoret, 1971; Butters en Cermak, 1975, 1976).

In zijn algemeenheid is de aard van de amnesie die bij het syndroom van Korsakov wordt gezien sterk gerelateerd aan de aard en uitgebreidheid van de anatomische lesies. Opmerkelijk is, dat alcoholische patiënten die nog niet gekenmerkt zijn door het syndroom van Korsakov toch ook soortgelijke stoornissen hebben; deze zijn echter minder ernstig (Russell, 1981).

Cognitieve stoornissen bij alcoholisme en Korsakov gevalueerd

Er is door de jaren heen bijzonder veel onderzoek verricht naar de geheugenstoornissen die optreden bij het syndroom van Korsakov. Veel nadruk heeft gelegen op het onderscheiden van de mogelijkheid dat er hetzij van een geheugenopslagprobleem (consolidatie) sprake was, hetzij van een geheugenterugzoekprobleem (retrieval). Pas in ca. 1979 kwam daar verandering in, mede door toedoen van N. Butters: het was door zijn hypothesen dat het duidelijk werd dat de door velen beschreven retrograde amnesie een artefact is en voornamelijk een leerprobleem weerspiegelt. Hij liet bijvoorbeeld zien dat het onvermogen van een ernstig amnestische man om zich gebeurtenissen van de laatste 20 jaar te herinneren, moest worden toegeschreven aan het effect van de alcohol: die zorgde al 20 jaar ge-

leden ervoor dat de informatie die op dat moment nieuw moest worden opgeslagen niet goed bekliffde. Dat was derhalve een anterograde amnesie/consolidatiestoornis die zoveel jaren later werd gemeten als een geheugenprobleem voor oude informatie. Ook maakt Butters het heel duidelijk dat de manier waarop de ernstig alcoholische patiënt met informatie uit de omgeving omgaat, ernstig te wensen overlaat. In het model van Luria (1976) zou in dit verband sprake zijn van een stoornis in de planning en gedragsorganisatie. Zulks is o.a. zichtbaar in de manier waarop strategieën werden gebruikt, en berust met name op het functioneren van de frontaalkwab. Korsakov-patiënten zijn dan ook gestoord in probleemoplossingstaken, en recentelijk is met de nieuwe generaties van goede CT-scanners (computer tomografie) gevonden dat dergelijke personen niet alleen gekenmerkt zijn door degeneratie van diëncephale structuren (ter hoogte van de thalamus en derde hersenventrikel) maar ook door frontale (neocortex) atrofie. Hierin zouden derhalve de gedrags- en cerebrale dysfuncties nauw met elkaar gerelateerd zijn. Butters illustreert een en ander aan de hand van eigen onderzoek waarin bij ernstige amnestische alcoholici inderdaad bleek dat om een bepaald probleem op te lossen veel minder efficiënt werd gebruik gemaakt van strategieën. Ook uit andere taken bleken problemen met plannen en gedragsorganisatie.

Er werd bij deze patiënten een zeer opvallende- en zowel theoretisch als praktisch belangrijke bevinding gedaan. Bij die patiënten namelijk, die gedurende een langere periode abstinente waren en nogmaals onderzocht, bleken de stoornissen in aanleren nog steeds dezelfde. Echter, de plannings- en probleemoplossingsstoornissen waren verdwenen. Nóg signifikanter was het feit dat bij deze langdurig abstinente patiënten de in eerder stadium aangetoonde frontale atrofie (CT-scan) niet meer aangetoond kan worden, zulks in tegenstelling tot de diëncephale atrofie. Theoretisch suggereren deze bevindingen het volgende: in de eerste plaats is de diëncephale structurele schade klaarblijkelijk van een andere aard dan de frontale. Ze is namelijk irreversibel terwijl de frontale reversibel is. In de tweede plaats wil dit zeggen dat bij chronische patiënten sprake is van meervoudige stoornis-

sen die ieder voor zich berusten op een andere cerebrale structuur. Tenslotte zouden deze bevindingen een praktische implicatie kunnen hebben t.a.v. de behandeling van de betrokken patiënten. Dit geldt voor niet-biologische behandelmethoden waarbij betrokkene op enigerlei wijze getraind wordt in strategiegebruik om te compenseren voor de geheugenopslagstoornissen. Wellicht is dat alleen mogelijk na een periode van abstinentie op grond van verbeterde frontale neocortex functie. Ook gelden deze bevindingen voor het effect van biologische behandelmethoden aangezien ook daarbij blijkt dat de aard en localisatie van een eventuele hersendysfunctie bepalend is voor behandelresultaten. Dit zal worden toegelicht aan de hand van het klinisch geneesmiddelenonderzoek met gedragsactieve neuropeptiden.

Over de behandeling van geheugenstoornissen met gedragsactieve neuropeptiden

Recentelijk is men geïnteresseerd geraakt in het gebruik van neuropeptiden in de kliniek. Deze interesse is vooral gebaseerd op dierexperimenteel onderzoek, verricht met peptiden afgeleid van de hypofysehormonen ACTH en vasopressine (de Wied, 1984; Jolles en Verhoeven, 1984). Vasopressine-achtige stoffen bleken bepaalde aspecten van de leerprestatie van normale ratten te verbeteren. Ook bij dieren die zijn gekarakteriseerd door slecht leren en onthouden (na hypofysectomie, CO₂-behandeling of behandeling met eiwitsyntheseremmers) bleek de prestatievermindering tegengegaan te worden door vasopressine. Dat dit peptide-hormoon betrokken is bij de leerstoornis bleek bij ratten waar een tekort aan vasopressine bestond. Deze dieren vertoonden een verminderde prestatie bij bepaalde leertaken. Het toedienen van vasopressine bleek deze stoornis op te heffen. Het is zeer waarschijnlijk dat er sprake was van een direct effect van het peptide op het centrale zenuwstelsel. Zo zijn er uitgebreide systemen van vasopressinerge neuronen in de hersenen aangetoond en blijkt veel minder van de stof nodig te zijn na centrale dan na perifere toediening (De Wied, 1983; Jolles, 1983).

Op grond van de bevindingen in het preklinisch onderzoek zijn pogingen ondernomen om vasopressine-achtige stoffen in de kliniek

toe te passen bij personen die lijden aan geheugenfunctiestoornissen (voor een overzicht zie Jolles, 1983 en Jolles en Verhoeven, 1984). Sinds de eerste preliminaire publicaties in 1978 zijn vrij veel klinische trials uitgevoerd. Helaas bestaat er nogal wat verschil in de opzet van de verschillende onderzoeken, zodat een goede evaluatie niet goed mogelijk is. Vrij veel publicaties hadden bijvoorbeeld betrekking op open, niet-gecontroleerde studies. Voorts worden door verschillende onderzoekers vaak verschillende en bovendien ongevoelige methoden gebruikt en wordt bij het testen van voor/na-effecten niet gebruik gemaakt van parallelle testversies. In het klinisch geneesmiddelenonderzoek worden patiënten ook vaak vrij grof geclassificeerd, hetgeen impliceert dat bij één diagnostische groep vaak een verscheidenheid aan stoornissen kan voorkomen. Opsplitsing in deelaspecten is dan belangrijk. Ook behandelingsparameters, zoals de dosering en de aard van het gebruikte peptide zijn zeer verschillend. Dit laatste is zeer relevant, aangezien het 'moederhormoon' lysinevasopressine (LVP) inwerkt op nierfunctie en bloeddruk, en het veelgebruikte DDAVP (desamino-D-argininevasopressine) invloed heeft op de nierfunctie. Het peptide dat in dierexperimenten bewezen heeft enkel nog op de cognitieve functies te werken is DGAVP (desglycinamide-argininevasopressine). Dit is in de kliniek nog niet veel gebruikt. Het is duidelijk dat een behandeling met een stof die somatische bij-effecten heeft (LVP en DDAVP) met voorzichtigheid geëvalueerd moet worden, omdat de cognitieve effecten secundair kunnen zijn aan de somatische (Jolles, 1983).

Neuropeptidebehandeling bij Korsakov-patiënten

In de eerste gepubliceerde studie naar het effect van vasopressine-achtige neuropeptiden bij geheugengestoorde patiënten beschreven Oliveros en medewerkers (1978) een chronisch-alcoholische patiënt die baat had bij de behandeling met LVP. In een andere studie (LeBoeuf en medewerkers, 1978) werd een dergelijk effect beschreven: deze patiënt herinnerde zich meer en had een betere concentratie, attentie en tijdsoriëntatie. Ook een recentere studie waarin twee patiënten in een cross-over design werden behandeld rapporteerde over een positief behandelingseffect (Drago en medewerkers, 1981). Peabody en medewerkers (1983) vonden enige

voorlopige aanwijzing dat vasopressine wellicht effect zou hebben op een woordenleertest, maar Tinklenberg en medewerkers (1981a, 1982) vonden geen verbetering in alcoholici die waren behandeld met verschillende vasopressine-analoga (namelijk het DGAVP en DDAVP). Naast het feit dat er in deze studie verschillende peptiden waren gebruikt, was ook de duur van de behandeling in deze studie veel korter. Andere negatieve studies werden gerapporteerd door Blake en medewerkers (1978) en Jenkins en medewerkers (1982). Het zou kunnen zijn dat bij ernstiger gestoorde patiënten een ernstig amnestisch syndroom geïnduceerd door alcohol geen baat kan hebben van de peptidebehandeling, mogelijk omdat er structurele schade is op plaatsen in het CNS die voor de werking van vasopressine essentieel zijn. Aanwijzing dat deze hypothese hout kan snijden komt uit drie bronnen. In de eerste plaats vonden Láczi en medewerkers geen effect van DGAVP op geheugen- of aandachtsprocessen in 14 patiënten met het syndroom van Korsakov, maar wel in een latere studie met minder gestoorde alcoholici (Láczi, ongepubliceerde mededeling). In de tweede plaats is ook bij hersentraumapatiënten en bij seniele demantie gevonden dat het de patiënten met ernstige cerebrale (anatomische) schade zijn die geen baat hebben bij de behandeling, zulks in tegenstelling tot lichtere gevallen (zie voor overzicht Jolles, 1983). In de derde plaats wordt door studies met proefdieren gesuggereerd dat de aard en mate van cerebrale beschadiging in aanmerking moeten worden genomen bij het beschouwen van de effectiviteit van vasopressine-behandeling. Zo vonden Van Wimersma Greidanus en medewerkers (1974, 1975) dat het effect van het peptide op vermijdingsgedrag bij proefdieren wordt verhinderd als er letsel wordt aangebracht in amygdala, septum, bepaalde thalamische regio's of de dorsale noradrenerge bundel. Kortom, hersenletsel in deze regio's bij de ernstige Korsakov-patiënt zou verhinderen dat het peptide zijn werking sorteert, terwijl er bij lichtere gevallen nog voldoende cerebraal substraat "over" is om deze werking te kunnen mediëren. Verder onderzoek moet worden gedaan om deze hypothese nader te toetsen.

Conclusies

Op grond van het tot dusver uitgevoerde onderzoek kan worden geconcludeerd dat het een simplicifactie is om te stellen dat bij al-dan-niet chronisch alcoholisme alleen sprake is van een puur geheugendefect. Weliswaar springt dat geheugenprobleem het meest naar voren, maar de manier waarop betrokkene met zijn defect omgaat, de planning en evaluatie van het eigen gedrag en aspecten van hoger-cognitieve functies zijn eveneens gestoord. Dat een reversibele frontale neocortex-atrofie ten grondslag zou liggen aan laatstgenoemde cognitieve dysfuncties, is een opzienbarende bevinding met een aantal belangrijke theoretische en praktische implicaties. Ten aanzien van de behandeling met gedragsactieve neuropeptiden lijkt duidelijk dat patiënten met ernstiger gedrags-, c.q. cerebrale dysfuncties, hiervan minder baat hebben aangezien alle positieve bevindingen zijn gedaan met relatief milder gestoorde patiënten.

Literatuur

- Blake, D.R., Dodd, M.J. en Grimley Evans, J.
Vasopressin in amnesia
Lancet, I: 608, 1978.
- Butters, N. en Cermak, L.S.
Some analyses of amnesic syndromes in brain-damaged subjects
In: R.L. Isaacson and K.H. Pribram (eds):
The hippocampus, neuropsychology and behavior, vol. 2, 1975
Plenum Press, N.Y.
- Butters, N. en Cermak, L.S.
Neuropsychological studies of alcoholic Korsakoff patients
In: C.G. Goldstein and C. Neuringer (eds):
Empirical studies of alcoholism, Ballenger, Cambridge, U.K., 1976.
- Butters, N.
Cognitive loss and recovery after long term alcohol abuse
Presidential address. Conferentie van International Neuropsychological Society, Aken, 1984.
- Drago, F., Rapisarda, V., Calandra, A., Filetti, S. en Scapagnini, U.
A clinical evaluation of vasopressin effects on memory disorders
Acta Ther., 7: 345-352, 1981.
- Jolles, J.
Vasopressin-like peptides and the treatment of memory disorders
in man
Progr. Brain Res., 60: 169-182, 1983.
- Jolles, J. en Verhoeven, W.M.A.
Psychofarmacologische behandeling van cognitieve functiestoornissen bij de ouder wordende mens: huidige mogelijkheden
T. Gerontologie en Geriatrie, 15: 139-150, 1984.
- Jenkins, J.S., Mather, H.M., Coughlan, A.K.
Effects of desmopressin in normal and impaired memory
J. Neurol. Neurosurg. and Psychiat., 45: 830-831, 1982.
- Láczfi, F., van Ree, J.M., Balogh, L., Szasz, A., Jardanhazy, T., Wagner, A., Gaspar, L., Valkusz, Z., Dobranovics, I., Szilard, J., Laszlo, F.A. en de Wied, D.
Lack of effect of desglycinamide-arginine-vasopressin (DGAVP) on memory in patients with Korsakoff's syndrome
Acta Endocr., 104: 177-182, 1983.
- LeBoeuf, A., Lodge, J. en Eames, P.G.
Vasopressin and memory in Korsakoff syndrome
Lancet, II: 1370, 1978.
- Lhermitte, F. en Signoret, J.L.
Analyse neuropsychologique et differentiation des syndromes amnesiques
Revue Neurologique, 126: 161-178, 1972.
- Luria, A.R.
The neuropsychology of memory
Winston, Washington, D.C., 1976.
- Newcombe, F.
Memory: a neuropsychological approach
Trends Neurosci., 3: 179-182, 1980.
- Oliveros, J.C., Jandali, M.K., Timsit-Berthier, M., Remy, R., Benghezal, A., Audibert, A. en Moeglen, J.M.
Vasopressin in amnesia
Lancet, I: 42, 1978.
- Peabody, C.A., Pigache, R., Miller, T.P., Berger, P.A., Yesavage, J. en Tinklenberg, J.R.
Desglycinamide-9-Arginine-8-Vasopressin (DGAVP, Organon 5667) in patients with dementia. Submitted for publication.
- Russell, E.W.
The pathology and clinical examination of memory
In: S.B. Filskov and T.J. Boll (eds): Handbook of Clinical Neuropsychology. Wiley, New York, pp. 287-319, 1981.
- Tinklenberg, J.R., Pfefferbaum, A. en Berger, P.A.
1-Desamino-D-arginine-vasopressin in cognitively impaired patients
Psychopharmacol. Bull., 17: 206-207, 1981a.
- Tinklenberg, J.R., Peabody, C.A. en Berger, P.A.
Vasopressin effects on cognition and affect in the elderly
In: J. Ordy, J.R. Sladek and B. Reisberg (eds):
Neuropeptide and hormone regulation of brain function and homeostasis. Raven, New York, 1981b.
- Wied, D. de
Central actions of neurohypophysial hormones
Progr. Brain Res., 60:155-169, 1983.

Van Wimersma Greidanus, Tj.B., Bohus, B. en de Wied, D.

Differential localisation of the influence of lysine vasopressin and of ACTH₄₋₁₀ on avoidance behavior: A study in rats bearing lesions in the parafascicular nuclei
Neuroendocrinology, 14: 280-288, 1974.

Van Wimersma Greidanus, Tj.B., Bohus, B. en de Wied, D.

CNS sites of action of ACTH, MSH and vasopressin in relation to avoidance behavior
In: Strumpf (ed): Anatomical neuroendocrinology, pp. 284-289, 1975.

TRAININGSMOGELIJKHEDEN BIJ KORSAKOV-PATIËNTEN IN EEN NEUROPSYCHOLOGISCH PERSPECTIEF

J.J. Diamant

Inleiding

Wij willen ons in deze bijdrage bezig houden met de trainingsmogelijkheden van de Korsakov-patiënten. De vraag is in hoeverre zij nog in staat zijn om te leren en te veranderen en hoe de gedragsveranderingen bij deze patiënten tot stand gebracht kunnen worden.

Wij zullen ons overwegend bezig houden met de geheugenstoornissen, ook al beseffen wij, dat deze patiënten vaak ook andere symptomen vertonen, zoals prikkelbaarheid, agitatie, angst, verwardheid en/of initiatiefverlies (Poldervaart, 1982).

Butters en Cermak (1980) omschrijven het Korsakov-syndroom als een specifieke constellatie van defecten in informatieverwerking, die zich in de resultaten van het testonderzoek van short-term geheugen, coderen en waarneming manifesteren.

Uitgaande van deze definitie willen wij gaan onderzoeken in hoeverre deze defecten in de informatieverwerking, met behulp van methodieken die gebaseerd zijn op neuropsychologische denkbeelden, nog veranderd kunnen worden.

Voor de medewerking aan de realisatie van ons behandelprogramma wil ik mijn dank betuigen aan Mw. H.G. Bakker, Drs. W.J.F.B. Boerrigter, Drs. R.G.M. Koolen, Br. J.P. van Lochem, Mw. A.A.C. Oosterveld-Admiraal, Dhr. J.G. Sodekampff, Mw. G. Spijksma en Dhr. J.R.J. Tummers, alsmede aan Mw. M.A. Jordens-Aardenburg en Br. M.J. van Tilborg voor het verzorgen van het manuscript.