

Helpt foliumzuur bij seniele dementie?

Een literatuuronderzoek

J.K. VAN DRIEL

Van Driel JK. Helpt foliumzuur bij seniele dementie? Een literatuuronderzoek. Huisarts Wet 1996; 39(4): 174-6.

Samenvatting In Nederland worden bij ouderen vaak foliumzuurbepalingen gedaan en bij lage spiegels wordt foliumzuur gesuppleerd om het cognitieve niveau te verbeteren. Nagegaan is in hoeverre deze praktijk steun vindt in de literatuur. Naast enkele casuïstische mededelingen werden drie onderzoeksartikelen gevonden. Foliumzuurdeficiëntie als oorzaak van een reversibel dementiesyndroom bij ouderen blijkt inderdaad te bestaan, maar komt zelden voor. Een lage serumspiegel (<3ng/ml) en een oorzaak van foliumzuurdeficiëntie samen vormen voldoende indicatie voor een proefbehandeling met een hoge dosis (5 mg dd). Na twee maanden behandeling kan dan de diagnose 'dementiesyndroom op basis van foliumzuurdeficiëntie' op geleide van het effect verworpen of bevestigd worden.

J.K. van Driel, arts, Kalmoesstraat 85, 7322 NK Apeldoorn.

Inleiding

Bij bloedonderzoek op mogelijk reversibele dementiesyndromen bij ouderen (60+) wordt vaak ook het serumfoliumzuur bepaald (kosten NLG 45,-). Bij lage spiegels wordt dan foliumzuur gesuppleerd.

De literatuur over dit onderwerp¹⁻⁶ is niet eenduidig. Wel wordt erkend dat een wetenschappelijke basis ontbreekt.^{1,2} Dit literatuuronderzoek is gericht op de volgende vragen:

- Bestaat een reversibel dementiesyndroom op basis van foliumzuurgebrek bij ouderen?
- Wanneer is het zinnig een foliumzuurbepaling te doen bij ouderen in verband met een mogelijk reversibel dementiesyndroom?
- Hoe dient een foliumzuursuppletie te worden aangepakt?

Literatuur

Het literatuuronderzoek is uitgevoerd met behulp van Medline over de jaren 1988 t/m maart 1995. Gezocht is in de vrije tekst onder de begrippen 'folic acid deficiency' en 'reversible dementia'. Alle artikelen die algemene informatie over foliumzuur en over reversibele dementiesyndromen bij bejaarden gaven, werden geraadpleegd; de belangstelling ging echter in de eerste plaats uit naar onderzoeken en casuïstische mededelingen over gevallen waarin het dementiesyndroom verbeterde dankzij foliumzuursuppletie. De literatuurlijsten bij de geselecteerde artikelen werden eveneens onderzocht op mogelijk relevante publikaties.

Er werden enkele interessante artikelen met algemene informatie aangetroffen.⁵⁻¹¹ Verder werden vier artikelen met casuïstische mededelingen gevonden.¹²⁻¹⁵ In drie gevallen was onderzoek gedaan naar het effect van foliumzuursuppletie op de ernst van dementie bij ouderen.¹⁵⁻¹⁷

Resultaten

Uit de literatuur blijkt dat het foliumzuurgehalte van de erythrocyten (n: 400-1600

ng/ml of 540-2400 nmol/l) een betere afspiegeling van de foliumzuurstatus vormt dan de spiegel in het serum (n: 7-20 ng/ml of 9-30 nmol/l).⁸ In Nederland is een foliumzuurbepaling in de erythrocyten echter ongebruikelijk.

Met betrekking tot het voorkomen van verlaagde foliumzuurspiegels bij bejaarden worden percentages van 10-80 procent gemeld, ook als bij bejaarden een lagere ondergrens dan bij jong-volwassenen wordt gehanteerd.^{6,8,10,16}

Voorts is een statistisch verband aangetoond tussen de ernst van de cognitieve stoornissen bij Alzheimerpatiënten en een laag foliumzuurgehalte.^{9,11} Een voor de hand liggende gedachte is nu, dat foliumzuursuppletie bij lage bloedspiegels het cognitieve niveau van demente ouderen verbetert. Hiervoor zijn in de literatuur de volgende aanwijzingen te vinden.

Er zijn enkele casuïstische mededelingen over oudere, niet-Alzheimerpatiënten met cognitieve stoornissen en zeer lage foliumzuurspiegels, die indrukwekkend opknapt bij foliumzuursuppletie. Het ADL-niveau verbeterde in een periode van drie dagen tot twee maanden van verpleeghuisniveau naar beschermd-wonen-niveau. In alle gevallen werd een oorzaak gevonden van de foliumzuurdeficiëntie. Er was niet standaard een verhoogd MCV of een anemie.

De drie onderzoeksartikelen leverden het volgende op.

- *Shaw et al.* onderzochten een groep 'inpatiënten suffering from senile dementia', die verder gezond waren. Op grond van lage foliumzuurspiegels in de erythrocyten (<120 ng/ml volgens lactobacillus-casei-bepaling) werden 66 proefpersonen geselecteerd.¹⁷ Gegevens over leeftijd en geslacht worden niet vermeld. Alle proefpersonen kregen 12 weken behandeling (15 mg foliumzuur oraal per dag) en 12 weken placebo (dubbelblind, cross-over design). De ernst van de dementie werd bepaald met vier neuropsychologische tests: Synonym Learning Test, Digit Copying Scores, Dementia Scale en de Information Memory Concentration Test; dat gebeurde bij het begin van het onderzoek, en na 12 en 24 weken. Uiteindelijk werden

geen significante verbeteringen van de dementie gevonden. De foliumzuurspiegels in de erythrocyten waren wel genormaliseerd.

• *Brocker et al.* konden beschikken over een onderzoeksgroep van '1000 sujets agés hospitalisés en service de gériatrie' (712 vrouwen en 288 mannen, allen ouder dan 65 jaar, met een gemiddelde leeftijd van 81 jaar).¹⁶ Zij verrichtten hun onderzoek bij 50 patiënten met gedragsproblemen en lage foliumzuurspiegels in het serum (<5 ng/ml volgens lactobacillus-casei-bepaling). Over leeftijd en geslacht van deze groep worden geen mededelingen gedaan. Er was geen controlegroep.

Alle 50 proefpersonen werden 21 dagen geobserveerd. Vervolgens kregen zij parenteraal 50 mg foliumzuur. Deze injecties werden 10 en 20 dagen later herhaald. De ernst van de dementie werd bepaald bij het begin van het onderzoek, op de 21e dag (eerste injectie) en op de 51e dag. De mate van dementie werd gemeten met de Nosieschaal, de mate van depressiviteit met de Hamilton-schaal.

Er werd een significante verbetering gevonden op beide observatieschalen: vier proefpersonen met depressie en drie proefpersonen met dementie knapten fors op. Over het verloop van de foliumzuurspiegels worden geen mededelingen gedaan.

• *Rapin et al.* onderzochten 38 mensen van 62 tot 67 jaar.¹⁸ Over het geslacht worden geen mededelingen gedaan, en ook blijft onbekend, waar zij vandaan kwamen. Alle proefpersonen hadden geheugenstoornissen en waren levensmoe; allen hadden een foliumzuurspiegel <300 ng/ml in de erythrocyten (volgens radioimmunoassay-bepaling). De proefpersonen kregen gedurende 120 dagen foliumzuur 50 mg/week, oraal. De ernst van de dementie werd bepaald bij het begin en aan het eind van het experiment. De mate van dementie werd bepaald met de 'psychometric test battery BRC' met in totaal 16 subtests. De mate van depressiviteit werd bepaald met de 'Zung scale of depression'. Er was geen controlegroep. Op 5 van de 16 subtests voor dementie werd een significante verbetering gevonden. Op

8 subtests werd een niet-significante verbetering gevonden. Het resultaat van de overige 3 subtests is niet vermeld. Ook de depressiviteit verbeterde, zij het niet significant. De foliumzuurdeficiëntie zou zijn opgeheven.

Beschouwing

Geconcludeerd kan worden dat er nog onvoldoende onderzoek is verricht om een stevig gefundeerd antwoord op de onderzoeksvragen te kunnen geven. Het voorlopige antwoord dient gezocht te worden in de grootste gemene delers van de literatuur.

Blijkens de casuïstische mededelingen bestaat het reversibele dementiesyndroom op basis van foliumzuurdeficiëntie bij ouderen wel, maar is het zeer zeldzaam. De drie onderzoeksartikelen geven onvoldoende steun voor suppletie van foliumzuur bij alle demente ouderen met een lage foliumzuurspiegel, in de hoop zo het cognitieve niveau te verbeteren. Weliswaar hebben de onderzoeken van *Rapin et al.* en *Brocker et al.* een positieve uitkomst, maar zij zijn te zwak opgezet, om tot geldige conclusies te kunnen leiden. In het beter opgezette onderzoek van *Shaw et al.* werd geen effect gevonden.

In de casuïstische mededelingen was steeds sprake van een duidelijk aanwijsbare oorzaak voor foliumzuurgebrek. Het lijkt dus wel zinnig om bejaarden met een mogelijke oorzaak voor foliumzuurgebrek hierop te onderzoeken en eventueel te suppleren. Mogelijke oorzaken zijn: extreme ondervoeding, alcoholisme, absorptiestoornissen van het jejunum en het gebruik van bepaalde medicamenten (anti-epileptica, cytostatica en trimetoprim). Een geïsoleerde lage foliumzuurspiegel zonder oorzaak is onvoldoende indicatie voor suppletie. Een normaal Hb en/of een normaal MCV sluiten een foliumzuurdeficiëntie overigens geenszins uit; zij kunnen dus niet de foliumzuurbepaling vervangen.

In de casuïstische mededelingen was steeds sprake van zeer lage foliumzuurspiegels. Als ondergrens lijkt 3 ng/ml in het serum een goede waarde. Beter nog

lijkt het een spiegel van 120 ng/ml in de erythrocyten als grens aan te houden. Deze bepaling is in Nederland echter ongebruikelijk.

Als tot suppletie wordt besloten, lijkt 5 mg per dag, oraal, een zinnige dosering. Na twee maanden dient dan een aanzienlijke verbetering van de cognitieve toestand te zijn opgetreden; anders kan de behandeling gestaakt worden. In dat geval is afdoende bewezen dat er geen sprake is van een reversibel dementiesyndroom op basis van foliumzuurdeficiëntie.

In de literatuur wordt gewaarschuwd dat een vitamine-B12-gebrek moet worden uitgesloten: foliumzuursuppletie bij een vitamine-B12-deficiëntie kan leiden tot het verergeren van een gecombineerde streng-ziekte.

Literatuur

- 1 De Bruyne GA, Meyboom-de Jong B, Muskens JB, et al. NHG-Standaard Dementie. Huisarts Wet 1991; 34: 598-607.
- 2 Schulte BPM. Consensus diagnostiek bij het dementiesyndroom. Ned Tijdschr Geneesk 1989; 133: 981-5.
- 3 Wind AW. Richtlijnen voor huisartsgeneeskundige diagnostiek bij ouderen met cognitieve stoornissen. Amsterdam: Vrije Universiteit, 1990.
- 4 Van der Horst HE, Wind AW. Hij wordt zo vergeetachtig. Huisartsgeneeskundige diagnostiek bij ouderen met cognitieve achteruitgang. Huisarts Wet 1991; 34: 500-3.
- 5 Siu AL. Screening for dementia and investigating its causes. Ann Intern Med 1991; 115: 122-32.
- 6 Larson EB, Reifler BV, Sumi SM, Canfield CG, Chinn NM. Diagnostic tests in the evaluation of dementia. Arch Intern Med 1986; 146: 1917-22.
- 7 Muller WHA, Froscher W. Neurologische und psychische Störungen bei Folsäuremangel. Fortschr Neurol Psychiatr 1989; 57: 395-402.
- 8 Bailey LB. Folate status assesment. J Nutr 1990; 120: 1508-11.
- 9 Mookhoek EJ, Colon EJ. De voedingstoestand van oudere patiënten bij opname in een algemeen psychiatrisch ziekenhuis. Tijdschr Gerontol Geriatr 1992; 23: 127-31.
- 10 Read EA, Gough KR, Pardoe JL, Nicholas A. Nutritional studies on the entrants to an old people's home, with particular refer-

- ence to folic-acid deficiency. *BMJ* 1965; 2: 843-8.
- 11 Levitt AJ, Karlinsky H. Folate, vitamin B12 and cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 86: 301-5.
 - 12 Melamed E, Reches A, Hershko C. Reversible central nervous system dysfunction in folate deficiency. *J Neurol Sci* 1975; 25: 93-8.
 - 13 Strachan RW, Henderson JG. Dementia and folate deficiency. *Q J Med* 1967; 142: 189-204.
 - 14 Enk C, Hougaard K, Hippe E. Reversible dementia and neuropathy associated with folate deficiency 16 years after partial gastrectomy. *Scand J Haematol* 1980; 25: 63-6.
 - 15 Pincus JH, Reynolds EH, Glaser GH. Subacute combined system degeneration with folate deficiency. *JAMA* 1979; 221: 496-497.
 - 16 Brocker P, Lebel C, Maurin H, Lods JC. Carences en folates chez les sujets ages. Interêt de leur correction dans le traitement des troubles du comportement. *Sem Hop Paris* 1986; 62: 2135-9.
 - 17 Shaw DM, Macsweeney DA, Johnson AL, et al. Folate and amine metabolites in senile dementia. A combined trial and biochemical study. *Psychol Med* 1971; 1: 166-71.
 - 18 Rapin JR, Le Poncin M, Grebyl J. Blood folates deficiencies and cognitive functions in aging. *Trends Biomed Gerontol* 1988; 1: 221-3. ■

Abstract

Van Driel JK. Is folic acid an effective treatment for senile dementia? A literature review. *Huisarts Wet* 1996; 39(4): 174-6.

In the Netherlands, folic acid levels are frequently determined and, if low, supplemented

in order to improve the cognitive capacity of elderly people suffering from dementia. Using the key words 'folic acid deficiency' and 'reversible dementia', the literature was examined for background on this subject. A few case histories and 3 scientific studies were found. Although rare, folic acid deficiency as a cause of reversible dementia syndrome in the elderly does exist. Low serum folic acid levels (<3 ng/ml) and the cause of folic acid deficiency are together sufficient indication for trial treatment with supplements. After two months of treatment with a high dosage (5 mg d.d.), a diagnosis of 'dementia syndrome due to folic acid deficiency' can be dismissed or established on the basis of the effect.

Key words Aged; Alzheimer's disease; Folic acid.

Correspondence J.K. van Driel MD, Kalmoesstraat 85, 7322 NK Apeldoorn, The Netherlands.