

Gedächtnisstörungen: Differentialdiagnostische Überlegungen

Teil 2

Daniel Eschle, Françoise Gysi, Walter Jenni¹

Demenz

Eine chronisch-progrediente Störung der Informationsspeicherung ist nur eines der Merkmale einer Demenz. Die Definition der Demenz beinhaltet auch Störungen anderer kognitiver Hirnleistungen wie z.B. der Sprache oder des Urteilsvermögens. Der Abbau dieser kognitiven Leistungen führt zu einer zunehmenden Behinderung im Alltag. Demenzerkrankungen können auch mit wahnhaften, halluzinatorischen, depressiven Symptomen und/oder Zeichen eines enthemmten Sozialverhaltens einherge-

Im ersten Teil dieser Übersichtsarbeit (siehe Heft 16) wurden Grundbegriffe des Gedächtnisses erläutert und der akute Verwirrheitszustand vorgestellt. In diesem zweiten Teil werden wir weitere Krankheitsbilder und Syndrome mit Gedächtnisstörungen beschreiben, vor allem solche, die mit einem isolierten amnestischen Syndrom einhergehen. Die Tabelle 1 verschafft einen Überblick über die wichtigsten Merkmale.

¹ Es bestehen keine Interessenkonflikte, insbesondere nicht mit einem der genannten Präparate, Verlage oder deren Konkurrenten.

Tabelle 1.

Gegenüberstellung von Demenz, Delir und Amnesie. Angaben in Klammern entsprechenden fakultativen Symptomen.

Krankheitsbild	Demenz	Delir	Amnesie
Tempo der Symptomentwicklung ²	Monate bis eher Jahre	Stunden bis Tage	Stunden bis u.U. Wochen
Somatische Befunde	Nein	Möglich	(Nein)
Anfälle	Möglich	Möglich	Möglich
Medikamente als Auslöser	Nein	Häufig ³	Möglich ⁴
Andere Auslöser	Heterogen	u.a. Infekt, Operation, akute Stoffwechselstörung	Heterogen
Verhalten und andere Aspekte	(Alteriert)	u.U. agitiert oder Wahnvorstellungen	(Besorgt)
Vigilanz	Normal	Wechselnd	Normal
Aufmerksamkeit	Normal ⁵	Reduziert	Normal
Fokale neurologische Ausfälle	(Pyramidale oder extrapyramidale Zeichen)	Nein	Nein
EEG	(Pathologisch)	(Pathologisch)	(Pathologisch)
Liquorbefunde	(Pathologisch)	(Normal)	(Pathologisch)
Laborbefunde	In der Regel normal	(u.a. Infektparameter, akute Stoffwechselstörung)	Normal
Schädel-CT	Atrophie	(Altersgemäss)	(Normal)
Schädel-MRI	(u.a. Atrophie)	(Altersgemäss)	(Limbische oder diencephale Signalstörung)

² Hier ist vor allem die Gedächtnisstörung gemeint.

³ Typische Medikamente im medizinischen Setting: dopaminerge oder anticholinerge Wirkstoffe; Entzug von Benzodiazepinen, Opiaten oder Alkohol.

⁴ Benzodiazepine.

⁵ Aufmerksamkeit schliesslich reduziert im späteren Verlauf.

Delir wird synonym mit akutem Verwirrheitszustand gebraucht. Literaturangaben im Haupttext.

hen (als Ausdruck eines unterschiedlichen regionalen Befalls des ZNS). Erwähnenswert ist, dass die besonders häufige Alzheimer-Demenz mit einer Atrophie medio-temporaler Strukturen einhergeht, die (wie bereits im ersten Teil erwähnt) im Prozess der Informationsspeicherung wichtig sind [1].

Psychogene Amnesie

Die Amnesie kann sich auf ein belastendes Ereignis wie z.B. ein Verbrechen – sei es als Opfer oder Täter – beschränken, oder es können einzelne Lebensabschnitte bis hin zur gesamten Biographie nicht mehr erinnert werden. Letzteres findet man bei organisch bedingten Amnesien nicht (ausser in Hollywood-Filmen). Der Patient ist meist jünger, als man es für eine Demenz erwarten würde. Die Alltagskompetenz ist erstaunlich gut im Gegensatz zu den formalen Untersuchungen der kognitiven Hirnfunktionen, z.B. kann die Erinnerung an *überlernte* Gedächtnisinhalte erstaunlich schlecht sein. Besonders auffallen können häufige beinahe korrekte Antworten (Ganser-Syndrom) oder auffallend viele falsche Antworten, die zahlenmässig das Zufallsprinzip überschreiten. Falls eine Fremdanamnese zur Verfügung steht, lässt sich oft ein Beziehungs- oder Arbeitsplatzkonflikt, eine Auseinandersetzung mit der Justiz oder Versicherungen eruieren, es besteht somit ein potentieller Krankheitsgewinn durch die Amnesie [2].

Amnesien durch Benzodiazepine

Benzodiazepine wirken nicht nur anxiolytisch, sedierend, antiepileptisch und muskelrelaxierend, sondern interferieren auch mit der Informationsspeicherung. Letzteres kann im Rahmen unangenehmer Eingriffe erwünscht sein und ist im Rahmen eines kontrollierten medizinischen Settings auch unbedenklich, kann aber in anderen Situationen sehr problematisch werden. Es gibt immer wieder Fallberichte darüber, dass einzelne Personen nach Benzodiazepinkonsum – z.B. wegen Flugangst oder Schlafstörungen während eines Langstreckenflugs – völlig «unerwartet» in einem Hotelbett erwachen. Offenbar waren sie in ihrem Verhalten unauffällig, so dass sie den Flug, die Einreiseformalitäten und alles weitere bis ins Hotelzimmer korrekt abwickeln konnten, nur fehlt ihnen jede Erinnerung daran. Obwohl der schlafanstossende und amnestische Effekt über die Alpha-1-Untereinheit des GABA_A-Rezeptors vermittelt wird, ist noch unklar, wieso es zu einer Dissoziation dieser Effekte kommen kann, d.h. weshalb es zur amnestischen Episode ohne Schlaf

kommt. Möglicherweise spielt eine weitere Untereinheit (Alpha-5), die im Hippocampus angesiedelt ist, eine entscheidende Rolle. Andererseits ist auch unklar, wieso der amnestische Effekt nicht stets gleich stark in Erscheinung tritt [3, 4].

Enzephalitis durch das Herpes-simplex-Virus

Das Herpes-simplex-Virus (HSV) ist ein neurotropes Virus. Die gefährliche Enzephalitis wird bei Erwachsenen meist durch das Virus vom Typ 1 verursacht. Ob es sich bei der Enzephalitis um eine Reaktivierung latenter Viren handelt oder um eine Neuinfektion, ist nicht restlos geklärt. Initial präsentiert sich ein innerhalb weniger Tage zunehmend krank wirkender Patient mit grippalen Symptomen, Fieber, Aphasie und/oder Verwirrtheit, allenfalls kommt es auch zu epileptischen Anfällen. Die zerebrale Bildgebung zeigt meist den Tropismus von HSV für den Temporallappen; die Enzephalitis läuft dort mit hämorrhagischen Nekrosen ab, welche dann die oft bleibenden Gedächtnisstörungen erklären. In der Lumbalpunktion (LP) sieht man eine vorwiegend mononukleäre Zellzahlerhöhung bis zu 500/ μ l (Norm: <5) mit erhöhtem Eiweiss, allenfalls einigen Erythrozyten und quasinormalem Laktat. Dieser Befund deutet auf einen viralen Infekt hin, ist aber letztlich ätiologisch unspezifisch; nur die gezielte Suche des Erregers mittels PCR erlaubt die sichere Diagnosestellung. Bei klinischem Verdacht sollte die Indikation zur zerebralen Bildgebung und LP grosszügig gestellt werden; die Therapie mit intravenös verabreichtem Acyclovir (Zovirax[®]) muss unverzüglich begonnen werden (sonst Mortalität bis zu 70%). Aber auch bei frühzeitiger Behandlung muss häufig mit bleibenden Gedächtnisstörungen gerechnet werden [5].

Limbische Enzephalitis

Es handelt sich um ein *subakutes* paraneoplastisches Krankheitsbild, das sich oft *vor* dem eigentlichen Tumor manifestiert. Der Patient fällt im Verlauf von Wochen mit Verhaltens- und v.a. Gedächtnisstörungen auf, z.T. kommt es auch zu epileptischen Anfällen. Im Schädel-MRI finden sich Signalstörungen im medialen Temporallappen, der Liquor zeigt eine mononukleäre Zellzahlerhöhung oder oligoklonale Banden. Differentialdiagnostisch sollten sich die weiteren Abklärungen zuerst auf den Ausschluss infektiöser ZNS-Erkrankungen konzentrieren, insbesondere der HSV-Enzephalitis. Die paraneoplasti-

sche limbische Enzephalitis ist eine fehlgeleitete Immunreaktion. Im Serum lassen sich typische Antikörper nachweisen, z.B. Anti-Hu-Antikörper. Die ursprünglich durch den Tumor ausgelöste Immunantwort befällt auch das ZNS (im Sinne einer Kreuzreaktion). Diese Reaktion ist ein zweiseitiges Schwert: Die Immunabwehr gegen den Tumor (meist handelt es sich um ein Bronchialkarzinom) kann die onkologische Prognose verbessern, jedoch zum Preis neurologischer und/oder kognitiver Defizite, die auch unter immunmodulierender oder antitumorale Therapie oft nicht reversibel sind, wobei der gezielten Tumorthherapie die besseren Chancen eingeräumt werden [6].

Transiente globale Amnesie

Die transiente globale Amnesie (TGA) ist ein pathophysiologisch noch unvollständig verstandenes Krankheitsbild mit benignem Verlauf, dem eine passagere Funktionsstörung des medialen Temporallobens zugrunde liegt. Aus völliger Gesundheit heraus kommt es ohne Prodromi zu einer kompletten anterograden (und variabel ausgeprägten retrograden) Amnesie während einigen Stunden. Der Patient wirkt körperlich gesund, er und seine Angehörigen sind aber in grosser Sorge. Die Patienten fragen immer wieder nach, was jetzt los ist oder wo sie jetzt gerade sind, können aber die Antworten nicht speichern. Automatisierte Handlungen wie etwa Zähneputzen sind kein Problem (aber deren Durchführung wird nicht mehr erinnert); autobiographische Daten sind bis auf eine partielle retrograde Amnesie weiterhin abrufbar. Der Neurostatus und der Allgemeinzustand sind unauffällig. Innerhalb von 24 Stunden bildet sich die Amnesie zurück. Die wichtigste Differentialdiagnose ist die transiente epileptische Amnesie (TEA). Weitergehende Abklärungen sind bei typischer Anamnese und typischem Verlauf nicht notwendig (siehe z.B. *Leitlinien* der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [www.dgn.org] und [7, 8]).

Schlaganfälle mit Gedächtnisstörungen

Schlaganfälle in verschiedenen Gefässterritorien können mit akuten Gedächtnisstörungen einhergehen. Es handelt sich um (1) das Versorgungsgebiet der Arteria choroidea anterior, welche als Ast der Arteria carotis interna die *vordere* mediotemporale Region versorgt, sowie verschiedene Äste der posterioren Zirkulation zur (2) *hinteren* mediotemporalen Region und (3) zum Thalamus. Isolierte Gedächtnisstörungen findet man selten im Rahmen von Schlag-

anfällen, weitere kognitive und/oder neurologische Ausfälle erlauben eine Abgrenzung gegenüber anderen Krankheitsbildern. Besonders erwähnenswert sind die pathologische Hypersomnie und eine vertikale Blickparese als Symptome thalamischer Infarkte. In unklaren Fällen sind neben der Bildgebung (idealerweise MRI) noch EEG und LP notwendig, um andere (bereits erwähnte) Differentialdiagnosen auszuschliessen.

Es muss hier auch an die Möglichkeit der besonders gefährlichen Basilaristhrombose gedacht werden, so dass der Patient in einem Zentrum mit einem interventionell-neuroradiologischen Team hospitalisiert werden sollte, um im Bedarfsfall eine intraarterielle Lyse durchführen zu können [9–11].

Transiente epileptische Amnesie

Die Temporallappen-Epilepsie ist eines der häufigsten Epilepsiesyndrome und äussert sich typischerweise durch «psychomotorische» Anfälle (auch komplex-partielle Anfälle genannt). Der Patient nimmt zuerst eine *psychische* Empfindung wie z.B. Angst oder eine andere Körpersensation wahr (Aura), was die Abgrenzung zu rein psychogenen Panikattacken erschwert. *Motorisch* bedeutet, dass man anschliessend orale oder manuelle Automatismen beobachten kann (sinnlose Stereotypen), diese gehen mit einer Bewusstseins Einschränkung einher. Nach dem Abklingen der motorischen Phänomene und der Bewusstseinsstörung bleibt der Patient noch gewisse Zeit in einem amnestischen Zustand. Gelegentlich ist die psychomotorische Anfallsphase sehr kurz und unscheinbar oder bleibt ganz aus, so dass man nur das Bild einer isolierten Amnesie (TEA) bei erhaltenem Bewusstsein antrifft. Ohne die restliche Eigen- und Fremdanamnese zur Aura oder früheren generalisierten Anfällen wird die Diagnose eines spezifischen Epilepsiesyndroms verpasst. Gehäufte und v.a. kurze amnestische Episoden unter einer Stunde sollen an das Vorliegen einer Epilepsie denken lassen. Das EEG ist oft erst bei längerer Ableitungsdauer richtungsweisend [12].

Wernicke-Korsakoff-Syndrom

Beim Wernicke-Korsakoff-Syndrom (WKS) eigentlich um zwei verschiedene Krankheitsbilder, die aber einen gemeinsamen pathophysiologischen Hintergrund besitzen. Im Rahmen einer länger dauernden Malnutrition kann es zu einem kritischen Mangel an Vitamin B₁ (Thiamin) kommen. Klassisch ist ein Wernicke-Korsakoff-Syndrom im Rahmen des chro-

nischen Alkoholismus; es wurden aber auch schon Fälle im Rahmen von Essstörungen und Hyperemesis gravidarum beschrieben. Einerseits kann dabei eine *Wernicke-Enzephalopathie* auftreten, die charakterisiert ist durch die Trias aus Blickmotorikstörungen, Ataxie und Verwirrtheit. Der Verwirrheitszustand zeigt u.U. beim mangelernährten Alkoholiker einen fließenden Übergang zum Entzugsdelir oder zu -anfällen. Erfolgt in der kritischen Phase zwischen «biochemischer» und «struktureller» Störung keine ausreichende Thiaminsubstitution, kann es aber auch zu einem isolierten amnestischen Syndrom kommen (dem eigentlichen *Korsakoff-Syndrom*). Die klinische Präsentation und die zeitliche Dynamik der einzelnen Symptome können allerdings sehr heterogen sein. Interindividuelle (wahrscheinlich genetisch determinierte) Faktoren entscheiden, wie vulnerabel das Nervensystem gegenüber einem B₁-Mangel ist und welche Form der beiden Krankheitsbilder mehr oder weniger in Erscheinung tritt.

Pathologisch-anatomisch – und heutzutage auch kernspintomographisch – sieht man bilaterale Läsionen in den Corpora mamillaria, im Thalamus und Hirnstamm. Therapeutisch sind die unverzügliche intravenöse Gabe von Thiamin (Benerva®) und das Vermeiden einer übermässigen Kohlenhydratzufuhr entscheidend, damit sich die Defizite möglichst zurückbilden. Da es sich um eine einfache und unschädliche Therapie handelt, sollte die Indikation grosszügig gestellt werden [13, 14].

Schädel-Hirn-Trauma

Die akute Einwirkung äusserer Gewalt auf Schädelkalotte und Gehirn sowie die sekundären Prozesse infolge von Gehirndruckanstieg und auch Zirkulationsstörungen verursachen eine Reihe transienter und bleibender Hirnfunktionsstörungen. Bewusstlosigkeit, eine Phase von Verwirrtheit und eine «amnestische Lücke» sind typisch für die meisten Schädel-Hirn-Traumata (SHT). Die retrograde Amnesie beträgt z.T. lediglich Sekundenbruchteile (und ist somit fast nicht existent). Die anterograde Amnesie ist entsprechend dem Traumaschweregrad sehr variabel ausgeprägt und kann durch medikamentöse Einflüsse noch verlängert sein (z.B. Sedation mit Benzodiazepinen im Rahmen der hirndrucksenkenden Akuttherapie). Äussere Kräfte, die nur kurz auf eine sehr umschriebene Schädel- oder Hirnregion einwirken, führen nicht automatisch zu einer Bewusstlosigkeit, aber durchaus zu Frakturen und/oder fokalen Hirnkontusionen. Problematisch sind die u.U. hartnäckig persistierenden Störungen in Form

von Kopfweh, Schwindel oder Asthenie selbst nach leichten SHT. Es herrscht ein Glaubenskrieg, inwiefern sich dieser Beschwerdekomples organisch erklären lässt, oder ob es sich um eine Form von psychiatrischer Problematik im Sinne einer Anpassungs- oder somatoformen Störung handelt. Die Literatur ist reich an Studien zu diesem Thema, hingegen arm an Ratschlägen im Hinblick auf Prävention und Therapie. Es zeichnet sich ab, dass eine frühe Aufklärung des Patienten und Ratschläge im Hinblick auf *aktive* Bewältigungsstrategien hilfreich sind [15].

Fortsetzung der Fallvignette aus Teil 1

55-jähriger Mann mit Kopfweh, Fieber und Verwirrtheit: Als nächster Schritt wurde ein Schädel-CT durchgeführt, dann eine Lumbalpunktion (LP). Im Schädel-CT sah man eine flauere Zeichnung des rechten Temporallappens medial betont; die LP zeigte einen wasserklaren Liquor mit normaler Glukose und normalem Laktat, der Eiweissgehalt war mit 1,20 g/L (<0,45) und die Zellzahl mit 401/μl (<5) erhöht, die mikroskopische Differenzierung zeigte 98% mononukleäre Zellen. Es handelte sich somit um ein akutes febriles Krankheitsbild mit einer mononukleären Pleozytose im Liquor. Differentialdiagnostisch kam vor allem eine virale Erkrankung in Frage (bei blander Reiseanamnese), z.B. eine enterovirale Meningitis, eine Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME), eine Manifestation einer HIV-Infektion oder eine Enzephalitis mit Herpesviren (v.a. Herpes-simplex-Viren). Aufgrund des CT würde man die Differentialdiagnose der enteroviralen Meningitis, die auch nicht spezifisch therapiert werden kann, eher verwerfen und sich auf die drei anderen genannten Möglichkeiten konzentrieren. Im diesem Fall konnte die Diagnose einer HSV-Enzephalitis mittels PCR bestätigt werden. Trotz Therapie mit Acyclovir – noch vor dem Eintreffen des Resultates – konnten schwere Residuen nicht vermieden werden, das heisst, der Patient leidet heute noch an einem kompletten amnestischen Syndrom und kann keine neuen Informationen länger als einige Minuten speichern. Zusammenfassend illustriert diese Fallvignette zuerst einen akuten Verwirrheitszustand, wobei aufgrund von «red flags» wie «jüngeres» Alter und Kopfweh eine weiterführende Diagnostik mittels Schädel-CT und LP durchgeführt wurde, was zur korrekten Diagnose führte. Nach dem Abklingen des Verwirrheitszustandes persistierte ein amnestisches Syndrom durch eine bleibende Schädigung der Temporallappen.

Schlussfolgerungen

Verwirrheitszustände sind immer Notfälle. Es besteht die Möglichkeit, dass ein vital bedrohlicher Zustand mit einer hohen neurologischen Morbidität vorliegt (z.B. Enzephalitis durch das Herpes-simplex-Virus). Aber auch schon die Möglichkeit, dass ein verwirrter Patient stürzen könnte und sich dabei verletzt, nötigt zur prompten Intervention. Für die Fallführung ist ferner entscheidend, die zeitliche Dynamik der Gedächtnisstörung zu erfassen und auf die Unterscheidung zwischen amnestischem Zustand und akuter Verwirrtheit (Delir) zu achten.

Ausgewählte Literatur

- 1 Csernansky JG, Hamsta J, Wang L, McKeel D, Price JL, Gado M, Morris JC. Correlations between antemortem hippocampal volume and postmortem neuropathology in AD subjects. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2004;18:190–95.
- 2 Butzke IF, Hofmann F, Offinger A, Stanga Z. Das Ganser-Syndrom: Scheinblödsinn oder Konversionsstörung? *Schweiz Med Forum.* 2005;5:299–300.
- 3 Morris HH, Estes ML. Traveler's amnesia. *JAMA.* 1987;258:945–46.
- 4 Savic MM, Obradovic DI, Ugresic ND, Bokonjic DR. Memory effects of benzodiazepines: memory stages and types versus binding-site subtypes. *Neural Plasticity.* 2005;12:289–98.
- 5 Tyler KL. Update on herpes simplex encephalitis. *Rev Neurol Dis.* 2004;1:169–78.
- 6 Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain.* 2000;123:1481–94.
- 7 Sarikaya H, Tetenborn B. Die verwirrte Frau auf dem Baum oder: Transiente globale Amnesie. *Schweiz Med Forum.* 2006;6:1082–84.
- 8 Hodges JR, Warlow CP. Syndromes of transient amnesia: towards a classification. A study of 153 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1990;53:834–43.
- 9 Lüdemann W, Schneekloth C, Samii M, Hussein S. Arterial supply of the temporo-medial region of the brain: significance for preoperative vascular occlusion testing. *Surg Radiol Anat.* 2001;23:39–43.
- 10 Ott BR, Saver JL. Unilateral amnesic stroke. *Stroke.* 1995;24:1033–42.
- 11 Carrera E, Michel P, Bogousslavsky J. Anteromedian, central, and posterolateral infarcts of the thalamus. *Stroke.* 2004;35:2826–31.
- 12 Zeman AZJ, Boniface SJ, Hodges JR. Transient epileptic amnesia: a description of the clinical and neuropsychological features in 10 cases and a review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;64:435–43.
- 13 Charness ME, Simon RP, Greenberg DA. Ethanol and the nervous system. *N Engl J Med.* 1989;321:442–54.
- 14 McIntosh C, Chick J. Alcohol and the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75:iii16–iii21.
- 15 Rees PM. Contemporary issues in mild traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003;84:1885–94.

Dr. med. Daniel Eschle
 Facharzt für Neurologie FMH
 RehaClinic Zurzach
 Quellenstrasse
 5330 Bad Zurzach
 d.eschle@rehaclinic.ch