Gedächtnisstörungen: Differentialdiagnostische Überlegungen

Teil 1

Daniel Eschle, Françoise Gysi, Walter Jenni[1]

Diese Arbeit bietet eine Darstellung von Syndromen, die sich mit Gedächtnisstörungen als Leitsymptom präsentieren. Auch wenn es darunter selbstlimitierende Krankheitsbilder mit benigner Prognose gibt (z.B. transiente globale Amnesie), sind andere mit einer schlechten Prognose und ernster neurologischer Morbidität behaftet. In erster Linie ist die Enzephalitis durch das Herpes-simplex-Virus zu nennen; die Diagnose kann mittels Lumbalpunktion und Nachweis von Virus-DNA in der PCR gestellt werden. Es sollte unverzüglich eine Therapie mit Acyclovir eingeleitet werden. Andere Syndrome werden durch Malnutrition, epileptische und Schlaganfälle, immunologische Reaktionen oder Medikamente verursacht. Wir erläutern differentialdiagnostische Überlegungen sowie Abklärungs- und Therapieprinzipien.

Ce travail présente un tableau des syndromes caractérisés par un trouble de mémoire ainsi que leurs investigations et traitements. Certaines de ces affections sont de nature bénigne (par exemple l'amnésie globale transitoire), d'autres sont de mauvais pronostic et marquées par des complications neurologiques importantes. En première instance, il faut citer l'encéphalite herpétique; le diagnostic est posé par ponction lombaire et la présence de l'ADN viral en PCR. Une thérapie par acyclovir doit être mise en route rapidement. La malnutrition, des crises épileptiques, des accidents cérébrovasculaires, des réactions immunologiques ou des médicaments peuvent également être responsables de troubles de mémoire. Dans cet article, nous mentionnons les différents diagnostics différentiels ainsi que les investigations nécessaires et les principes thérapeutiques.

Gedächtnisleistung und Gedächtnisstörung

Zentral im Rahmen von Hirnerkrankungen und neuropsychiatrischen Syndromen ist die Gedächtnisleistung. Diese zweiteilige Arbeit bietet eine Darstellung von Krankheitsbildern, die sich mit Gedächtnisstörungen als Leitsymptom präsentieren. Neben der Herpesenzephalitis, die mit einer hohen Mortalität einhergehen kann, ist besonders das Delir oder der akute Verwirrtheitszustand hervorzuheben, da letzterer nicht nur häufig im Klinikalltag anzutreffen ist, sondern auch in einem hohen Masse iatrogener Natur sein kann.

Grundbegriffe: Aus unserer klinischen Sicht ist besonders die zeitliche Dimension des Gedächtnisses wichtig. Mit dem Ausdruck *Informationsspeicherung* müssen wir in diesem Zusammenhang nicht auf die verwirrend ähnlichen und z.T. uneinheitlich gebrauchten Begriffe des *Kurz-* und *Langzeitgedächtnis* sowie *Frisch-* und *Altgedächtnis* eingehen. Uns interessiert, ob man z.B. eine Telefonnummer nur bis zur erfolgten Durchwahl speichern kann oder ist sie nach Minuten bis Tagen immer noch gespeichert und abrufbar. Sogenannt «überlernte» Gedächtnisinhalte wie z.B. biographische Daten oder Alltagswissen werden im Rahmen zerebraler Erkrankungen am längsten gespeichert. Fällt die Informationsspeicherung über einen bestimmten Zeitraum aus, wird dies als (anterograde) Amnesie oder amnestische Episode bezeichnet bzw. als amnestisches Syndrom bei einer dauerhaften Speicherstörung. Meistens gehen amnestische Syndrome mit einer mehr oder weniger ausgeprägten retrograden Amnesie einher, was den unterschiedlichen *Konsolidierungsgrad* von Gedächtnisinhalten illustriert, d.h. kürzlich erlernte

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

Gedächtnisinhalte sind weniger gefestigt als ältere. Das Gedächtnis ist nicht an eine einzelne zerebrale Struktur gebunden. Ohne die komplexen Zusammenhänge detailliert zu erläutern, kann man sich damit begnügen, dass der «Eingang» zum Gedächtnis im Bereich des Temporallappens (im medialen Abschnitt befindet sich u.a. der Hippokampus als Teil des wichtigen limbischen Systems) und in gewissen Strukturen des Thalamus liegt. Der mediale Temporallappen und der Thalamus werden als limbisch-dienzephales System zusammengefasst und sind oft im Rahmen von Krankheitsprozessen mit dominierender Gedächtnisstörung betroffen. Das bedeutet nicht, dass nicht noch andere Areale am Gedächtnis beteiligt sind, aber Läsionen in den genannten Regionen wirken sich besonders empfindlich auf das Gedächtnis aus, d.h. Informationsspeicherung und z.T. auch -abruf sind stark betroffen.
Ferner gibt es noch eine weitere Form des Speicherns, das *motorische* Lernen, z.B. das Erlernen eines Musikinstruments. Dazu werden andere Strukturen benötigt. Somit können sich sonst amnestische Patienten durchaus neue Fertigkeiten aneignen, sie sind also nicht komplett lernunfähig.
Neben den genannten Strukturen müssen noch folgende Voraussetzungen für die Abspeicherung von Informationen gegeben sein: Die Person muss wach sein, was u.a. durch den Hirnstamm gesteuert wird (quantitativer Aspekt des Bewusstseins oder Vigilanz). Die Aufmerksamkeit (qualitativer Aspekt des Bewusstseins) muss auf den zu speichernden Inhalt gerichtet sein (Funktion der Frontallappen). Visuelle Inhalte müssen zusätzlich entsprechend erfasst und zerebral verarbeitet werden, was durch posterior des Temporallappens liegende Hirnstrukturen bewerkstelligt wird.
Wenn wir einen Patienten bezüglich Gedächtnisstörungen abklären, interessieren zwei Fragen:

1. Ist die Gedächtnisstörung *akut* entstanden oder ist der Prozess chronisch-progredient (schleichend)? Als «akut» würden wir eine Störung definieren, die innerhalb weniger Sekunden bis Wochen aufgetreten ist.
2. Ist die *Aufmerksamkeit* intakt? Eine Störung der Aufmerksamkeit bedeutet, dass der Patient eine Telefonnummer nicht einmal für wenige Sekunden speichern kann. Liegt eine Bewusstseinstrübung vor, dann ist auch die Aufmerksamkeit eingeschränkt.

Können beide Fragen bejaht werden – die Gedächtnisstörung ist akut aufgetreten *und* die Aufmerksamkeit ist intakt – dann liegt ein *amnestisches Syndrom* vor. Bei akuten Gedächtnisstörungen mit gestörter Aufmerksamkeit reden wir von *Delir*; bei chronisch-progredienten Störungen mit anfangs noch erhaltener Aufmerksamkeit handelt es sich um eine *Demenz*. Die Abbildung 1 fasst den Sachverhalt zusammen.

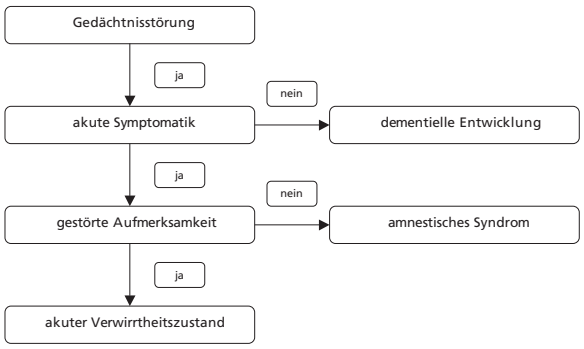

Abbildung 1
Algorithmus zur Differentialdiagnose von Gedächtnisstörungen.

Das Delir oder der akute Verwirrtheitszustand

Das *Delir* oder der *akute Verwirrtheitszustand* ist ein ätiologisch heterogenes neuropsychiatrisches Syndrom, das innerhalb von Stunden bis allenfalls Tagen auftritt und potentiell auch wieder reversibel ist. Das Delir ist ein häufiger Spitaleinweisungsgrund sowie eine ebenfalls häufige Komplikation im Verlauf einer Hospitalisation. Ein Delir ist Ausdruck eines akuten «Chaos» im Bereich der kognitiven Hirnfunktionen, des Affektes, des Verhaltens und des Bewusstseins. Gedächtnisstörungen sind nur ein Teilaspekt eines deliranten Zustandes. Gestörte Aufmerksamkeit, schwankende Vigilanz und Störung des Tag-Nacht-Rhythmus, Wahrnehmungs- und Denkstörungen sowie z.T. Halluzinationen sind weitere Auffälligkeiten. Der Patient ist zu Zeit, Ort und Situation desorientiert. Vormittags auf der Visite ist er schläfrig, im Nachtdienst hellwach und redet vor sich hin. Er realisiert z.B. nicht, dass er jetzt wegen einer Operation im Spital ist, und versucht sich Infusionen oder Blasenkatheter zu ziehen, er reagiert aggressiv auf Beschwichtigungsversuche, er kann keine neuen Informationen speichern oder auf Fragen eingehen; eventuell meint er, dass es sich bei den Personen im Krankenzimmer um Einbrecher in seiner Wohnung handelt.
Zusammenfassend zeigen sich somit folgende wichtige Merkmale in Anlehnung an die Confusion Assessment Method (CAM):

1. Akute Verschlechterung der kognitiven Funktionen (gemessen am Ausgangsniveau) mit im Tagesverlauf fluktuiernder Ausprägung *und*
2. fehlende Aufmerksamkeit in bezug auf ein Gespräch, eine Frage oder Handlung.

3. Ferner findet man noch inkohärentes Denken (mit u.a. schlecht nachvollziehbaren Äusserungen) oder
4. eine veränderte Bewusstseinslage von normalem Wachzustand über somnolent (leicht weckbar), soporös (schwer weckbar) bis hin zum Koma (nicht weckbar).

Es gibt eine Vielzahl von Risikofaktoren für ein Delir, die oft in Kombination wirken! Die typische Konstellation ist ein älterer – 70jährig und aufwärts – und häufig schon etwas kognitiv abgebauter Patient, der an einem Infekt, einer Elektrolytentgleisung, einem Flüssigkeitsmangel oder anderen akuten Stoffwechselstörung leidet. Aber auch eine Retentionsblase oder ein operativer Eingriff können ursächlich sein. Häufig sind Medikamente oder Substanzgebrauch schuld. Einerseits kann der Einsatz oder die Dosiserhöhung psychotroper Medikamente an einem Delir beteiligt sein. Dazu gehören in erster Linie dopaminerge und anticholinerg wirksame Medikamente. Hier sei besonders die anticholinerge Wirkung vieler «älterer» Psychopharmaka und das Nebenwirkungspotential der Parkinson-Medikamente hervorgehoben. Somit sind wesentliche Risikofaktoren iatrogener Natur. Andererseits kann der Entzug von Alkohol, Benzodiazepinen oder Opiaten ein ähnliches Bild provozieren. Die Situation wird durch das Fehlen vertrauter Personen und Abläufe sowie durch altersbedingte Hör- und Visuseinbussen verstärkt. Pathophysiologisch liegt beim Delir eine Störung im Zusammenspiel verschiedener Neurotransmitter vor, was Folge der metabolischen Störung, des Einflusses von Zytokinen oder dem direkten Einfluss von Pharmaka auf Rezeptoren ist. Zentral ist eine relative Unterfunktion des cholinergen gegenüber dem dopaminergen System.

Differentialdiagnose des Delirs: Als Neurologen sehen wir immer wieder als «verwirrt» beurteilte Patienten, die eigentlich aphasisch sind, d.h ihre Sprachproduktion und/oder ihr Sprachverständnis sind gestört. Lokalisatorisch liegt also ein fokales neurologisches Störungsbild der sprachdominanten Hemisphäre vor. Im Gegensatz dazu ist die Sprache des deliranten Patienten bezüglich Grammatik und Wortwahl korrekt (allenfalls etwas einfach strukturiert), nur der Inhalt ist u.U. bizarr oder unlogisch bzw. es fehlt der Bezug zum Gespräch. Der Aphasiker hingegen bemüht sich, auf den Gesprächspartner einzugehen, versteht aber nichts und/oder produziert einen «Wortsalat» (eine Art von Sprachimitation).

Eine fulminante Präsentation von Erkrankungen aus dem Formenkreis der Schizophrenien, psychotischen oder affektiven Störungen muss ebenfalls in Betracht gezogen werden. Die üblichen Überlegungen und Abklärungen, wie sie beim Delir gelten (zumindest bei der ersten Episode), erlauben erst eine fundierte psychiatrische Therapie.

Gelegentlich findet man Verwirrtheitszustände, die Folge eines nicht-konvulsiven Status epilepticus sind. Sehr zuverlässige Kriterien zur Erkennung dieser seltenen Variante eines Verwirrtheitszustandes gibt es nicht. Cefepime (Maxipime®), ein i.v.-Cephalosporin, wäre in diesem Zusammenhang noch als iatrogener Provokationsfaktor eines nicht-konvulsiven Status epilepticus zu nennen, insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion. Die Merkmale von dementiellen und amnestischen Syndromen, die noch differentialdiagnostisch in Frage kommen, werden in Teil 2 der Arbeit erläutert.

Vorgehen in der Akutsituation: Am Anfang einer Abklärung steht immer die vom Patienten geschilderte Anamnese (wird uns beigebracht). Natürlich ergibt sich somit oft eine fast unmögliche Ausgangslage bei der Abklärung eines deliranten Zustandes mit u.a. eingeschränktem Gedächtnis. Die Fremdanamnese ist deshalb zwingend zu erheben. Neben der Kernsymptomatik, d.h. isolierte Gedächtnisstörung versus Verwirrtheitheitszustand, sind andere neurologische Ausfälle, epileptische Anfälle, Halluzinationen, Kopfweh, grippale und andere Krankheitssymptome wie Fieber, Ernährungsgewohnheiten, medizinische Eingriffe sowie Vorerkrankungen zu erfragen. Ferner sind eine Medikamentenanamnese, der allfällige Konsum von Alkohol oder anderer Drogen wichtig. Beim wachen Patienten können verschiedene Untersuchungen ohne Bleistift und Papier durchgeführt werden. Als Kurztest für die Aufmerksamkeit kann man den Patienten bitten, die Namen der Monate rückwärts aufzuzählen. Wird z.B. bei der Überprüfung der Orientierung die falsche Jahreszahl angegeben, nennt man dem Patienten die korrekte Jahreszahl und fragt innerhalb weniger Minuten – als Schnelltest für die Fähigkeit zur Informationsspeicherung – wieder nach. Als weiteres Screening-Instrument werden dem Patienten drei Objekte präsentiert, die man auf sich trägt (z.B. Kugelschreiber, Armbanduhr und Schlüsselbund), diese sollen benannt werden, so dass aphasische Störungen besser erfasst werden. Falls die Aufmerksamkeit intakt war, kann man später nochmals nach den drei Objekten fragen. Je besser die Antworten ausfallen, desto komplexer sollten die weiteren Screening-Instrumente sein. Die Fremdanamnese und die Screening-Untersuchung der kognitiven Funktionen ermöglichen jetzt die Unterscheidung anhand der genannten Merkmale (siehe CAM sowie Abbildung), ob ein Delir oder ein amnestisches Syndrom vorliegt.

Die körperliche Untersuchung sucht nach systemischen Krankheitszeichen wie z.B. Spider naevi oder

Palmarerythem, allfälligen Begleiterscheinungen von Infekten (z.B. Petechien), Fieber, Meningismus und fokal-neurologischen Ausfällen, wobei wir besonders auf die gezielte Suche von Neglektphänomenen als fokale Symptome der nicht-sprachdominanten (rechten) Hemisphäre hinweisen möchten.[2]

Das Basis-Laborscreening umfasst Elektrolyte, Kalzium, Blutzucker, Leber- und Nierenwerte, das Blutbild, Entzündungs- und Gerinnungsparameter sowie einen Urinstatus; im Einzelfall sind auch besondere Bestimmungen wie Herzenzyme, D-Dimere, Blutgasanalyse, das Ammoniak, TSH oder EKG wertvoll.

Obwohl das Delir ein prototypisches neuropsychiatrisches Syndrom darstellt, also Ausdruck einer Hirnfunktionsstörung ist, sind die meisten Ursachen ausserhalb des Gehirns angesiedelt. Findet man seitens der Anamnese, der körperlichen Untersuchung, der Medikation und/oder im Laborscreening keine plausible Erklärung, sind weitere Untersuchungen wie ein Schädel-CT/MRI, eine LP oder ein EEG durchaus angezeigt, insbesondere bei «jüngeren» (<70jährigen) Patienten, die nicht zur primären Delirrisikogruppe gehören, sowie bei Anhaltspunkten für Anfälle oder Kopfweh in Kombination mit Fieber.

Die Behandlung des Delirs beinhaltet die Elimination von Medikamenten, Korrektur des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes sowie die Suche und Behandlung von Infektionsquellen. Therapieansätze auf nicht-medikamentöser Basis sollen dem Patienten eine Tagesstruktur vermitteln: u.a. Mobilisation durch Pflege und Physiotherapie, Beschaffung einer Brille oder eines Gehörgerätes. In der Delirliteratur wird mehrheitlich Haloperidol (Haldol®) als symptomatische Therapie der ersten Wahl empfohlen. Als ungünstig erachten wir allerdings die inhärente Verstärkung oder sogar Provokation von Parkinson-Symptomen durch solche «alte» Neuroleptika. Nach unserer Erfahrung sind deshalb atypische Neuroleptika pragmatischer (in Anlehnung an Empfehlungen für Parkinson-Patienten). Die Behandlung von Alkoholentzugserscheinungen erfolgt in der Regel mit Benzodiazepinen statt Neuroleptika. Falls es Hinweise gibt, dass eine Malnutrition vorliegen könnte oder eine adäquate Ernährung nicht gewährleistet werden kann, dann ist eine Substitution mit B-Vitaminen sinnvoll (spezifische Evidenz gibt es allerdings nicht).

2 Auslöschung von visuellen oder taktilen Stimuli auf der linken Seite bei bilateraler Präsentation, aber nicht bei einseitiger Darbietung; Vernachlässigung der linken Körper- und/oder Raumhälfte.

Fallvignette

Als Überleitung zum zweiten Teil präsentieren wir kurz noch eine *Fallvignette:* Ein 55jähriger Mann wurde notfallmässig in eine medizinische Klinik eingewiesen wegen eines Verwirrtheitszustandes, Kopfweh und Fieber seit dem Vortag. Bis auf eine arterielle Hypertonie war die persönliche Anamnese bland. Klinisch zeigte sich ein desorientierter und febriler Patient in reduziertem Allgemeinzustand ohne kardio-pulmonale Auffälligkeiten, ohne vergrösserte Lymphknoten, ohne Auffälligkeiten der Haut oder Schleimhäute, ohne Meningismus und ohne sichere fokale neurologische Defizite. Im Thoraxröntgenbild sowie im Hämato- und Chemogramm fand man keine relevanten Pathologien.
Wie weiter? Auflösung in Teil 2 (Heft 17).

Ausgewählte Literatur

1 Schnider A. Verhaltensneurologie. Die neurologische Seite der Neuropsychologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2004.
2 Stanga Z, Immer FF, Allemann P, Immer-Bansi AS, Rohrbach E, Hagi C, Eigenmann V. Akute Verwirrtheitszustände. Schweiz Med Forum 2002;43:1021–28.
3 Hürny C, Schwenk B, Inglin D. Vergesslich, verwirrt und verloren. Demenz und Delirium: Was ist relevant für den praktischen Arzt? Schweiz Med Forum 2002;2:393–99.
4 Meagher DJ. Delirium: optimizing management. BMJ 2001;322:144–9.
5 Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegal AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the Confusion Assessment Method. A new method for detection of delirium. Ann Internal Med 1990;113:941–48.
6 Agrell B, Dehlin O. The clock-drawing test. Age Ageing 1998;27:399–403.
7 Ridha B, Rossor M. How to do it: the Mini Mental State Examination. Practical Neurology 2005;5:298–303.
8 Fernandez-Torre JL, Diaz-Castroverde AG. Non-convulsive status epilepticus in elderly individuals: a report of four representative cases. Age Ageing 2004;33:78–81.
9 Primavera A, Cocito L, Audenino D. Nonconvulsive status epilepticus during cephalosporin therapy. Neuropsychobiology 2004;49:218–22.

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