

Transitorisk global amnesi

Ina Paradzik

Københavns Universitet, Institut for Psykologi, Neuro- og informationspsykologi, december 2007

Indledning:

Transitorisk global amnesi (TGA) er på mange måder et fascinerende fænomen, da der her ikke er tale om et typisk permanent amnestisk syndrom, men en akut amnestisk tilstand, som forekommer hos raske individer som regel uden recidiv og følger for patienten ud over en permanent amnesi for selve episoden (Quinette et al., 2006). Til trods for, at TGA har været kendt i snart 50 år og betragtes som et forholdsvist benignt og afgrænset fænomen, foreligger der dags dato stadig ingen klar konsensus om, hvilke årsager der ligger til grund for det (Sander & Sander, 2005). I den anledning vil jeg i denne synopsis, efter en beskrivelse af TGA, rette fokus på TGA's mulige årsagsforklaringer og efterfølgende diskutere evidens for og imod disse, samt angive en mulig forklaring på den manglende konsensus.

Det kliniske billede og diagnostiske kriterier:

TGA er karakteriseret ved en pludselig indtræffen af anterograd amnesi ledsaget af en retrograd amnesi, der i den akutte fase kan spænde fra få uger op til flere årtier tilbage i tiden. Patienten er som regel forvirret og desorienteret i tid og sted. Patienten er i stand til at udføre komplekse opgaver, f.eks. at køre bil, men adfærden er tydeligt afficeret, manifesteret ved perseverationer i form af repetitiv udspørgen. Anosognosi eller reaktioner på tilstanden i form af bekymring kan forekomme. Efter anfaldene vender den episodiske hukommelse og dermed evnen til at lagre ny viden gradvist tilbage, mens erindringer for selve episoden er permanent tabt (Sander & Sander, 2005; Simos & Papanicolaou, 2006). Nyere undersøgelser peger imidlertid også på, at en hukommelsesforringelse, ud over den permanente amnesi for selve episoden, kan restere i flere måneder efter selve episoden (Guillery-Girard et al., 2006; Borroni et al., 2004).

Hyppigheden af TGA er estimeret til 5-11 tilfælde ud af 100 000 om året (Sander & Sander, 2005), og gennemsnitsalderen ligger på 61-2 år (Quinette et al., 2006). Efter en foretaget hierarkisk cluster analyse argumenterer Quinette et al. (2006) for tre forskellige patientgrupper med TGA: kvinder med psykologiske og emotionelle forstyrrelser, herunder personlighedsforstyrrelser, angst og depression, mænd uden ledsagende symptomer, og en yngre gruppe patienter lidende af migræne.

Ligeledes er der studier, der tyder på, at en række prædisponerende risikofaktorer kan udløse TGA, herunder emotionel stress, fysisk anstrengelse, vandkontakt/temperaturskift (ibid.; Simos & Papanicolaou, 2006). TGA diagnosen kan kun stilles ud fra kliniske observationer og kræver en række diagnostiske kriterier opfyldt (Hodges & Warlow, 1990; Simos & Papanicolaou, 2006). Disse, udarbejdet af Caplan i 1985 og modificeret i 1990 af Hodges & Warlow, er:

- anfald skal være bevidnet af en objektiv observatør
- tilstedeværelse af anterograd amnesi
- ingen ændringer i bevidstheden eller tab af personlig identitet
- kognitiv forstyrrelse begrænset til amnesien
- ingen hovedtraumer eller slagtilfælde inden for de sidste 2 år
- symptomvarighed 1-24 t
- ingen neurologiske symptomer ud over mulig forvirring, svimmelhed eller hovedpine

Differentialdiagnostik:

På basis af et lignende symptombillede, forekomst hos samme aldersgruppe (50-80 år) og dysfunktion i samme neurale område (medial temporallap) (Butler et al., 2007) kan TGA nemt forveksles med transitorisk epileptisk amnesi (TEA), der i 1993 blev klart identificeret som separat klinisk størrelse og dermed adskilt fra TGA (Simos & Papanicolaou, 2006). TEA er kendetegnet ved autobiografisk amnesi og accelererende glemsel for nyindlært materiale (Butler et al., 2007). Til trods for ligheder i symptomerne adskiller det kliniske billede i TEA og TGA sig på en række væsentlige punkter, ikke mindst symptomvarigheden og anfaldshyppigheden. TEA er således karakteriseret af højst en times varighed, mens TGA kan strække sig fra 1 til 24 timer. TGA er kendt som en enkeltstående episode, mens TEA-patienter oplever gentagne amnestiske anfald, der som regel indtræffer i forbindelse med vækningen (Simos & Papanicolaou, 2006). De gentagne episoder i TEA menes forårsaget af epilepsi i den mediale temporallap. Epileptiske anormaliteter i EEG under TEA og samtidig tilstedeværelse af andre symptomer karakteristiske for epilepsi som olfaktoriske hallucinationer, samt effektiv ophævelse af amnestiske episoder vha. antiepileptisk medicin, tyder alle på epilepsi som hovedårsag til TEA (Butler et al., 2007). I modsætning hertil foreligger der, som vi i det følgende vil se, stadig ingen klar enighed om TGA's ætiologi.

Ætiologi:

Gennem TGA's historie har bl.a. transitorisk iskæmisk attack (TIA), migræne, epilepsi, venøs kongestion og psykologiske forstyrrelser været foreslået som mulige årsagsforklaringer på TGA (Sander & Sander, 2005; Roach, 2006; Quinette et al., 2006). En række af disse er blevet forkastede (Sander & Sander, 2005; Pantoni et al., 2005), og i det meste af litteraturen fra i dag har man hovedsageligt indsnævret fokus til såkaldt spreading depression og venøs kongestion efterfulgt af venøs iskæmi, til forklaring af TGA (Quinette et al., 2006; Menendez-Gonzales & Rivera, 2006; Simos & Papanicolaou, 2006).

Spreading depression (SD) fører til neuronal depolarisering resulterende i en sænkning af normal EEG rytme efterfulgt af en mindskning i blodgennemstrømning. SD menes at opstå som følge af et migræneanfald eller frigivelse af glutamat udløst af emotionelle oplevelser eller stressfulde stimuli, som forårsager overstimulering af hippocampus. SD fører til nedsat lokal metabolisme og inaktivering af hippocampus (Gorji, 2001; Simos & Papanicolaou, 2006; Goldenberg, 1995).

Hypotesen om venøs kongestion blev fremsat af Lewis (1998). Ifølge hypotesen opstår TGA som følge af veneklap-insufficiens i vena jugularis interna. Ifølge denne hypotese udløses TGA af den såkaldte Valsalva manøvre¹ ved fysisk anstrengelse eller neddykning i kold vand, der blokerer venøst tilbageløb, forårsagende forbigående øgning i cerebralt venøst tryk, hvilket dernæst resulterer i venøs iskæmi fra venøs kongestion (Menendez-Gonzales & River, 2006; Bettermann, 2006). Nedsat blodtilbageløb fra hjernen kan øjeblikkeligt påvirke cerebral blodgennemstrømning til limbiske strukturer og derved fremkalde TGA (Simos & Papanicolaou, 2006).

Quinette et al. har fremført hypotesen om, at psykologiske faktorer med emotionel stress, resulterende i neurotoksisk indvirkning på den hippocampale funktion, ligeledes kan udgøre en mulig årsagsforklaring. Evidens herfor er imidlertid sparsom, og hypotesen kræver yderligere afprøvning for at blive bekræftet eller afkræftet, men der ses i en række nyere undersøgelser (Inzitari et al., 1997; Sander & Sander, 2005; Pantoni et al., 2005) en tiltagende tendens til at fremhæve psykologiske faktorer ved TGA.

Evidens for og imod hypoteserne om SD- og venøs kongestion:

SD-hypotesen:

SD-hypotesen er problematisk i sin forklaring af TGA på en række punkter. Hypotesen fremhæver forbindelsen mellem migræne og TGA, samt vigtigheden af udløsende faktorer i TGA (Goldenberg,

¹ Som regel en indlært refleks, hvor man med mellemgulvet presser mod et lukket svælg.

1995). En dissociation mellem udløsende faktorer for henholdsvis TGA og migræne er imidlertid påpeget (ibid.). Desuden er de fleste TGA episoder ikke ledsaget af migræne eller ændringer i EEG, som begge er tegn på SD (Simos & Papanicolaou, 2006). Ifølge Goldenberg (1995) er den manglende association mellem TGA og migræne imidlertid ikke nødvendigvis invaliderende for hypotesen. Fund af abnormiteter i regionalt cerebralt blodgennemløb (rCBF) i TGA er overensstemmende med de ændringer man ser i rCBF ved SD (Goldenberg, 1995; Gorji, 2001). I eksperimentelle studier har man påvist, at både kortikal og subkortikal SD forårsager amnesi og manglende tilegnelse af ny viden.

Selv om SD-hypotesen (jf. ovenstående) er god til at forklare kombinationen mellem amnesien og den kortikale dysfunktion i TGA, kan den ikke gøre rede for vedvarende hukommelsesvanskeligheder, som optræder en gang imellem hos TGA patienter. Hypotesen har også vanskeligheder i forhold til aldersgruppen og anfaldshyppigheden (Goldenberg, 1995); hvis SD i hippocampus er udtryk for en reaktion på stressfulde stimuli, som TGA patienter synes følsomme for, hvorfor opstår TGA så kun i en bestemt aldersgruppe og ofte kun som en enkeltstående episode?

Hypotesen om venøs kongestion:

Med sin antagelse om, at TGA som regel udløses af Valsalva-agtige manøvrer ved fysisk anstrengelse eller neddykning i koldt vand, er hypotesen om venøs kongestion med til at understrege den rolle af udløsende faktorer, som en række nyere undersøgelser tillægger en stigende betydning i TGA. På basis heraf står hypotesen imidlertid over for de samme vanskeligheder med aldersgruppen og anfaldshyppigheden som SD-hypotesen. Valsalva-agtige aktiviteter kan ikke forklare den relativt lave forekomst af gentagne TGA-episoder og TGA's dominans hos ældre individer (Bettermann, 2006).

Hypotesen støttes imidlertid af en række studier, i hvilke en kausal relation mellem jugularis interna insufficiens og TGA er blevet påvist. Studier med ekstrakraniel duplex ultrasonografi af vena jugularis interna viser, at 68-81 % af patienter med TGA, sammenlignet med 33-38 % i kontrolgruppen (Schreiber et al., 2005; Sander & Sander, 2005), har insufficiente veneklapper, der fører til retrograd blodgennemløb ved Valsalva manøvrer. Undersøgelserne indikerer således, at TGA patienter har en signifikant højere prævalens af jugularis interna veneklaps-insufficiens (Schreiber et al., 2005). For de resterende 20-30 % patienter med TGA har man ikke kunnet påvise jugularis interna veneklaps-insufficiens eller andre former for vene-abnormiteter (Bettermann,

2006). Endvidere kan man sætte spørgsmålstegn ved, hvorfor det dybe venøse system forstyrres af vena jugularis interna insufficiens eller små trombi, når det venøse system på overfladen forbliver upåvirket?

Hypotesen virker plausibel til forklaring af de hukommelsesforstyrrelser, man ser ved TGA. Hypotesen antager, at forbigående forstyrrelse i blodforsyningen er tilstrækkelig til at skabe dysfunktion i de limbiske mekanismer for hukommelsen strækkende sig over flere timer efter den iskæmiske episode. Man mener, at regional forstyrrelse i blodforsyningen udløser neurokemiske reaktioner som frigivelse af glutamat i hippocampus, som kan stå på i flere timer (Simos & Papanicolaou, 2006). Denne antagelse støttes af undersøgelser der tyder på, at jugularis interna veneklaps-insufficiens kan resultere i anterograd og retrograd amnesi, og at retrograd blodgennemløb kan forringe indkodningen (Bettermann, 2006). Venøs kongestion burde imidlertid føre i det mindste hos nogle patienter med TGA til et mere komplekst klinisk billede end blot til en isoleret hukommelsesdysfunktion (ibid.).

Opsummering:

På nuværende tidspunkt er det umuligt at slutte, hvilken af ovenstående hypoteser er den mest plausible i forklaringen af TGA, da begge hypoteser har deres styrker og svagheder, og der for begge foreligger evidens ud fra en række undersøgelser. Det kan tænkes, at både venøs kongestion og SD forårsager TGA. Ifølge Quinette et al. (2006) er venøs kongestion specifik for den mandlige gruppe patienter, hvor TGA er udløst af forudgående fysiske aktiviteter, mens SD ligger til grund for TGA hos den yngre gruppe patienter med migræne. Antagelsen om at både venøs kongestion og SD forårsager TGA virker plausible, idet der synes at være lignende mekanismer på spil ved begge (ændringer i blodgennemløb og glutamatudløsning), hvorfor det virker sandsynligt, at de resulterer i samme slags forstyrrelse: forbigående dysfunktioner i hukommelsesrelaterede strukturer. Hvilke hukommelsesstrukturer mere præcist er afficeret i TGA, diskuteres i det næste afsnit.

Skanningsstudier og det neuropatologiske grundlag:

Billedannelsesstudier peger generelt på afficerede hippocampi ved TGA (Roach, 2006). Med SPECT har man vist hypoperfusion i den mediale temporallap i den akutte fase hos 42 ud af 43 patienter (Quinette, 2006). En række PET-undersøgelser har vist abnormiteter i hippocampus hos TGA patienter (Bettermann, 2006). Samtidigt foreligger der en række resultater fra

diffusionsvægtede billeddannelsesstudier² (DWI) (Bartsch, 2006; Sedlaczek, 2004; Sander & Sander, 2005), der viser DWI læsioner lokaliseret i den hippocampale formation. Abnormiteterne er påvist i 52,5 % - 55,9 % af patienterne (Sander & Sander, 2005; Quinette, 2006). Hos Sedlaczek et al. (2004) er tallet noget højere; de fandt små (1-2 mm) reversible DWI læsioner i den laterale hippocampus i 26 ud af 31 patienter. Der er imidlertid uenighed omkring disse læsioners patofysiologi. Strupp et al. (1998) fremhæver, at læsionerne kan forklares som følge af SD. Lewis (1998) understreger imidlertid, at DWI abnormiteter på basis af SD forsvinder hurtigt, i modsætning til DWI abnormiteter karakteristiske for iskæmi. Der er imidlertid yderligere kontrovers omkring iskæmiens art (Sedlaczek, 2004; Nakada et al., 2005; Menendez-Gonzales & Rivera, 2006); er der tale om arterielt eller venøs iskæmi? Menendez-Gonzales & Rivera (2006) påpeger imidlertid indikationer for, at læsionerne kan tilskrives venøs kongestion. Læsionerne er sjældent synlige i den akutte fase, men påvises som regel først efter 48 timer. Når TGA-lignende symptomer er forårsaget af arteriel iskæmi er læsionerne synlige fra den akutte fase (ibid.)

Nyere undersøgelser med den såkaldte high-field T2Reversed-teknik har specifikt peget på hippocampus' CA1 område (Nakada et al., 2005; Bartsch et al., 2006). Nakada et al. (2005) har hos 15 undersøgte patienter fundet strukturelle abnormiteter i CA1 område. Det kan tænkes, at patienter med gentagne TGA-episoder (Agosti et al., 2006) er de mest sårbare for strukturelle læsioner. Resultaterne fra denne undersøgelse kan således være med til at sætte spørgsmålstegn ved TGA's benigne natur. De kan imidlertid også være med til at forklare de vedvarende hukommelsesvanskeligheder, man ser hos enkelte TGA patienter.

Konklusion:

I ovenstående er TGA blevet beskrevet. SD og venøs kongestion er angivet som mulige årsagsforklaringer, ligesom evidens for og imod disse to hypoteser er blevet diskuteret. Som tidligere argumenteret tyder det på, at TGA er udtryk for et enkelt symptomkompleks, der manifesterer sig som følge af flere forskellige patogenetiske mekanismer, hvilket nyere litteratur (Bettermann, 2006; Roach, 2006; Menendez-Gonzales & Rivera, 2006; Quinette et al., 2006; Nakada et al., 2005) understøtter. Manglende konsensus om TGA's ætiologi synes i sidste ende grundlæggende at handle om, at man stadig anser TGA som en specifik sygdomsenhed knyttet til en specifik årsag. Det mere plausible synes imidlertid at være at en multifaktorial ætiologi i TGA fører til en fælles patofysiologisk proces. En proces, der midlertidigt kan skabe forstyrrelser i

² En MR billeddannelsesteknik, der især er effektiv til påvisning af iskæmi (Lewis, 1998).

hukommelsen ved at fremprovokere forbigående dysfunktioner i den hippocampale formation (Bartsch, 2006; Roach, 2006), som skanningsstudier peger på som det neuropatologiske grundlag for TGA.

Det mundtlige oplæg vil handle om neuropsykologiske aspekter ved TGA.

Referenceliste:

Agosti,C., Akkawi,N.M., Borroni,B., and Padovani,A. "Recurrency in transient global amnesia: a retrospective study." *European Journal of Neurology* 13, no. 9 (2006): 986-989.

Bartsch,T., Alfake,K., Stingle, R., Rohr,A., Freitag-Wolf,S., Jansen,O., and Dueschl,G. „Selective affection of hippocampal CA-1 neurons in patients with transient global amnesia without long-term sequelae“ *Brain* 129, no. 11 (2006): 2874-2884

Bettermann,K. "Transient global amnesia: the continuing quest for a source." *Archives of Neurology* 63, no. 9 (2006): 1336-1338.

Borroni,B., Agosti,C., Brambilla,C., Vergani,V., Cottini,E., Akkawi,N., and Padovani,A. "Is transient global amnesia a risk factor for amnesic mild cognitive impairment?" *Journal of Neurology* 251, no. 9 (2004): 1125-1127.

Butler,C.R., Graham,K.S., Hodges, J.R., Kapur,N., Wardlaw,J.M., Zeman,Z.J. "The Syndrom of Transient Epileptic Amnesia" *Annals of Neurology* 61, no. 6 (2007): 587-598.

Goldenberg,G., "Transient global amnesia," in *Handbook of memory disorders*, 1 ed., edited by A. D. Baddeley, B. A. Wilson, and F. N. Watts (Chichester: Wiley, 1995), 109-33.

Gorji,A. "Spreading depression: a review of the clinical relevance." *Brain Research,Brain Research Reviews* 38, no. 1-2 (2001): 33-60.

Guillery-Girard,B., Quinette,P., Desgranges,B., Piolino,P., Viader,F., de la Sayette,V., and Eustache,F. "Long-term memory following transient global amnesia: an investigation of episodic and semantic memory." *Acta Neurologica Scandinavica* 114, no. 5 (2006): 329-333.

Hodges,J.R. and Warlow,C.P. "Syndromes of transient amnesia: towards a classification. A study of 153 cases." *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 53 (1990): 834-843.

- Inzitari,D., Pantoni,L., Lamassa,M., Pallanti,S., Pracucci,G., and Marini,P. "Emotional arousal and phobia in transient global amnesia." *Archives of Neurology* 54 (1997): 866-873.
- Lewis,S.L. "Aetiology of transient global amnesia." *Lancet* 352 (1998): 397-399.
- Menendez-Gonzalez,M. and Rivera,M.M. "Transient global amnesia: increasing evidence of a venous etiology." *Archives of Neurology* 63, no. 9 (2006): 1334-1336.
- Nakada,T., Kwee,I.L., Fujii,Y., and Knight,R.T. "High-field, T2 reversed MRI of the hippocampus in transient global amnesia." *Neurology* 64, no. 7 (2005): 1170-1174.
- Quinette,P., Guillery-Girard,B., Dayan,J., de la Sayette,V., Marquis,S., Viader,F., Desgranges,B., and Eustache,F. "What does transient global amnesia really mean? Review of the literature and thorough study of 142 cases." *Brain* 129, no. Pt 7 (2006): 1640-1658.
- Pantoni,L., Bertini,E., Lamassa,M., Pracucci,G., and Inzitari,D. "Clinical features, risk factors, and prognosis in transient global amnesia: a follow-up study" *European Journal of Neurology* 12, no. 5 (2005): 350-356.
- Roach,E.S. "Transient global amnesia: look at mechanisms not causes." *Archives of Neurology* 63, no. 9 (2006): 1338-1339.
- Sander,K. and Sander,D. "New insights into transient global amnesia: recent imaging and clinical findings." *Lancet Neurol.* 4, no. 7 (2005): 437-444.
- Schreiber,S.J., Doepp,F., Klingebiel,R., and Valdueza,J.M. "Internal jugular vein valve incompetence and intracranial venous anatomy in transient global amnesia." *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 76, no. 4 (2005): 509-513.
- Sedlaczek,O., Hirsch,J.G., Grips,E., Peters,C.N., Gass,A., Wohrle,J., and Hennerici,M. "Detection of delayed focal MR changes in the lateral hippocampus in transient global amnesia." *Neurology* 62, no. 12 (2004): 2165-2170.
- Simos,P.G. and Papanicolaou,A.C., "Transient global amnesia," in *The amnesias: A clinical textbook of memory disorders*, 1 ed., edited by A. C. Papanicolaou (New York: Oxford University Press, 2006), 171-89.
- Strupp,M., Brüning,R., Wu,R.H., Deimling,M., Reiser,M., Brandt, T. "Diffusion-Weighted MRI in Transient Global Amnesia: Elevated Signal Intensity in the Left Mesial Temporal Lobe in 7 of 10 Patients" *Annals of Neurology* 43, no. 2 (1998): 164-170.