

Voorbijgaand geheugenverlies ('transient global amnesia'): aanwijzingen voor een syndroom van cerebrale veneuze stase

C.L.Alblas, P.R.Beneder en C.Bulens

Bij 3 patiënten, een vrouw van 58 en 2 mannen van 61 en 58 jaar, die werden gezien op de Spoedeisende Hulp met plotseling opgetreden antegrade en retrograde amnesie, werd de diagnose 'voorbijgaand geheugenverlies' ('transient global amnesia'; TGA) gesteld. Bij de eerste en de derde patiënt werd de TGA voorafgegaan door een valsalva-achtige manoeuvre, respectievelijk braken en voorovergebukt strikken van veters, waarbij de adem werd ingehouden. Tot voor kort werden 3 mogelijke oorzaken van TGA aangenomen: arteriële ischemie ('transient ischaemic attack'; TIA), migraine en epilepsie. Een vierde, recentere hypothese is die van de cerebrale veneuze stase. Hierbij past dat hemodynamische veranderingen al eerder als uitlokkende factor zijn genoemd. Een valsalva-achtige manoeuvre verhoogt de intrathoracale druk, waarbij veneuze reflux in de V. jugularis interna optreedt. De cerebrale veneuze stase die daar het gevolg van is, kan een tijdelijke ischemie veroorzaken van mesiale temporale structuren, zoals de hippocampus, en leiden tot voorbijgaande cerebrale functiestoornissen. Recente studies ondersteunen deze hemodynamische pathogenese. Het ontstaansmechanisme van de TGA is waarschijnlijk multifactorieel bepaald, waarbij de cerebrale veneuze stase vermoedelijk een belangrijke rol speelt. Er is nog geen goede verklaring voor de waarneming dat een uitlokkende factor bij dezelfde persoon meestal maar 1 maal tot een TGA leidt.

Ned Tijdschr Geneeskd. 2006;150:1685-8

Voorbijgaand geheugenverlies ('transient global amnesia'; TGA) is een syndroom dat zich kenmerkt door een acuut opgetreden geheel geheugenverlies, waarbij de patiënt niet meer weet wat hij of zij zojuist heeft gezegd of meegemaakt. Door de inprentingsstoornis herhaalt hij vragen als 'Waar ben ik nu?' en maakt hij veelal een hulpeloze indruk. De familie is daardoor zeer bezorgd en bezoekt nogal eens de Spoedeisende Hulp van een ziekenhuis. Dit ziektebeeld werd eerder door Van Gijn in dit tijdschrift beschreven; hij opperde dat de oorzaak van TGA berust op een vaatspasme, verwant aan dat bij migraine.¹ Recente publicaties ondersteunen een later door Lewis geformuleerde hypothese,² die als mogelijke oorzaak van TGA een tijdelijke cerebrale ischemie door veneuze stuwung aangeeft. Valsalva-achtige manoeuvres gaan in ongeveer 50% van de gevallen aan een TGA vooraf.³ Intrathoracale drukverhoging kan cerebrale veneuze stase veroorzaken, wat kan leiden tot tijdelijke cerebrale ischemie. Aan de hand van enkele ziektegeschiedenissen willen wij de samenhang tussen valsalva-achtige manoeuvres en TGA illustreren.

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënt A was een 58-jarige vrouw, echtgenote van een arts, die 's avonds naar de Spoedeisende Hulp werd gebracht in verband met een acute 'verwardheid' na heftig braken. Die dag had patiënte last gekregen van maag-darmklachten met diarree en braken. Tijdens heftig braken raakte zij acuut verward en gedesoriënteerd in tijd. Zij herhaalde steeds vragen als: 'Waar ben ik?' en 'Heb ik een hersentumor?' en opmerkingen als 'Oh wat erg, ik heb een hersenbloeding'. Haar man was zeer ongerust en bracht haar naar de Spoedeisende Hulp.

Bij onderzoek zagen wij een onrustige, angstige vrouw, die met korte tussenpozen dezelfde vragen herhaalde en steeds dezelfde verontruste opmerkingen maakte. Telkens was zij voor even gerust te stellen, maar na een tiental seconden werd zij weer angstig en stelde opnieuw dezelfde vragen. Patiënte was recent teruggekomen van een vakantie, maar kon zich deze niet herinneren. Zij vertelde het gevoel te hebben in een droom te verkeren. Er waren geen andere klachten zoals hoofdpijn, krachtverlies, gevoelsstoornissen of een gestoord gezichtsvermogen. Na aankomst in het ziekenhuis had zij niet meer gebraakt. Zij had een blanco voorgeschiedenis en gebruikte geen medicatie. De bloeddruk was 130/80 mmHg, de polsfrequentie 88/min en de lichaamstemperatuur 38°C.

Bij neurologisch onderzoek was patiënte helder, maar gedesoriënteerd in tijd en zij had een verminderd vermogen

Sint Franciscus Gasthuis, afd. Neurologie, Rotterdam.
Hr.C.L.Alblas, assistent-geneeskundige (thans: Medisch Centrum Haaglanden, locatie Westeinde, afd. Neurologie, Postbus 432, 2501 CK Den Haag); hr.P.R.Beneder en hr.dr.C.Bulens, neurologen.
Correspondentieadres: hr.C.L.Alblas (c.alblas@mchaaglanden.nl).

tot inprenten. Oriënterend bloedonderzoek gaf geen afwijkende uitslagen en CT van de hersenen en een eeg waren niet-afwijkend. De volgende dag voelde zij zich weer goed, het vermogen tot inprenten had zich hersteld, maar er bleef amnesie voor de periode van ongeveer 8 h, overeenkomend met de duur van de inprentingsstoornis.

Patiënt B was een man van 61 jaar die door zijn huisarts werd verwezen ter beoordeling in verband met acuut ontstane 'verwardheid'. Zijn echtgenote had hem verward en traag reagerend aangetroffen toen zij thuis kwam van het boodschappen doen. Hij kon niet vertellen wat er gebeurd was en herhaalde met korte tussenpozen de vraag aan zijn zoon: 'Waar kom jij vandaan?' waarbij hij telkens de indruk maakte het gegeven antwoord voor de eerste keer te horen. Enkele weken eerder had hij een erfenis gekregen, hetgeen hij zich niet kon herinneren. Hij had geen hoofdpijnklachten, was niet misselijk en uitte geen andere klachten. Sinds enkele jaren was hij bekend wegens hypertensie, waarvoor hij atenolol gebruikte. Bij onderzoek op de Spoedeisende Hulp bedroeg de bloeddruk 180/110 bij een polsfrequentie van 56/min. Patiënt was helder, maar gedesoriënteerd in tijd. De gebeurtenissen van de afgelopen weken bleek hij zich inmiddels weer gedeeltelijk te herinneren. Er waren geen focale neurologische afwijkingen. Oriënterend bloedonderzoek, CT van de hersenen en een eeg waren niet-afwijkend. De inprentingsstoornis duurde ongeveer 4 h en herstelde geleidelijk binnen deze periode. De retrograde amnesie verdween binnen enkele weken, maar het geheugendefect voor de duur van de periode met gestoorde inprenting was blijvend.

Patiënt C, een 58-jarige man, werd plotseling misselijk en duizelig toen hij voorovergebogen zijn schoenveters strikte. Zijn vrouw bracht hem naar buiten voor frisse lucht en vond hem 'verward'. Hij kon zich niet herinneren wat er die dag gebeurd was en wist niet te vertellen wat hij kort daarvoor had gegeten, hoewel hij de maaltijd zelf bereid had. Hij bleef zijn vrouw vragen 'Waar kom jij vandaan?' en herhaalde opmerkingen als 'Ik ben de kluts kwijt'. De patiënt maakte een wanhopige indruk en had enkele huilbuien. Hij kon zich niet herinneren dat hij een week geleden met zijn vrouw op vakantie was geweest. Ook andere gebeurtenissen van de afgelopen 2 weken kon hij zich niet herinneren. Er waren geen klachten als hoofdpijn of misselijkheid. Patiënt was bekend wegens hypercholesterolemie, waarvoor hij simvastatine gebruikte. Hij had de gewoonte een halve fles wijn per dag te drinken. 3,5 h na het acute moment werd hij gezien op de Spoedeisende Hulp. Hij was gedesoriënteerd in tijd en had ernstige inprentingsstoornissen. De bloeddruk was 150/100 en de pols 84/min. De retrograde amnesie werd tijdens de observatie op de Spoedeisende Hulp geleidelijk korter. Patiënt had nog eenmaal een huil-

bui. Bij neurologisch onderzoek werden geen focale afwijkingen gevonden. De uitslagen van het bloedonderzoek waren niet-afwijkend. De volgende dag was het vermogen tot inprenten hersteld, maar er resteerde een blijvende amnesie van enkele uren vanaf het moment dat patiënt zijn veters had gestrikt.

BESCHOUWING

'Transient global amnesia' is een syndroom met als klinisch kenmerk een acuut ontstaan algeheel geheugenverlies, antegraad en retrograad, van beperkte duur. De patiënt weet niet meer wat hij of zij zojuist gezegd of meegemaakt heeft en blijft vragen herhalen. Er is een desoriëntatie in tijd, maar het bewustzijn blijft helder en de patiënt blijft in staat om met de omgeving te communiceren. Binnen 24 h is de aanval voorbij en resteert er een amnesie voor de duur van de aanval. In 1964 werden 17 patiënten door Fisher en Adams voor het eerst gedetailleerd beschreven.⁴ Zij poneerden de term 'transient global amnesia' voor deze benigne aandoening. In de literatuur wordt de jaarlijkse incidentie van TGA geschat op 3 per 100.000; de patiënten zijn meestal ouder dan 50 jaar en het syndroom komt iets vaker voor bij vrouwen dan bij mannen.⁵ Een TGA kan recidiveren, maar de recidiefkans is gering: 3-4%.

Ongeveer de helft van de TGA-gevallen wordt voorafgegaan door een uitlokkende factor.⁶ Deze factoren zijn zeer variabel, zoals intensief sporten, emotionele stress, seksuele activiteit, een hoestaanval en heftige pijn. Het stellen van de diagnose is niet moeilijk wanneer men de aandoening kent, doordat de klinische kenmerken scherp omschreven zijn en nauwelijks te verwarren met andere neurologische syndromen. De uitval van de geheugenfunctie is overigens niet zo algeheel als de naam doet vermoeden, zoals Van Gijn eerder beschreef.¹ Patiënten kunnen tijdens een aanval nieuwe informatie gedurende enkele seconden vasthouden. Dit vermogen betreft de inprenting en niet het eigenlijke geheugen. De stoornis betreft zowel het opslaan van verbale als niet-verbale gegevens (antegrade amnesie); deze blijven voor altijd verloren. Er is ook een retrograde amnesie, die een periode van enkele dagen tot enkele maanden betreft. Complexe handelingen zoals autorijden kunnen ongestoord worden uitgevoerd.⁷ Ook cognitieve functies zoals abstract denken, problemen oplossen en het gebruik van taal blijven behouden. Patiënten weten altijd hun eigen naam en herkennen familieleden.

Diagnostische criteria. De diagnostische criteria voor TGA zijn:⁸ (a) tijdens de aanval, door een ooggetuige waargenomen, is er antegrade amnesie; (b) de amnesie heeft ook betrekking op een beperkte periode vóór de aanval, maar de patiënt weet heel goed wie zij of hij is; (c) het bewustzijn is helder en er zijn geen andere neurologische uitvals- of prikkelingsverschijnselen; (d) er is geen voorafgaande her-

senschudding of intoxicatie, en op epilepsie wijzende kenmerken (smakken of repetitieve handelingen) ontbreken; (e) de duur van de aanval is beperkt, meestal 1-8 h, maximaal 24 h.

Niet door arteriële ischemie. Meer dan 40 jaar na de genoemde eerste uitvoerige klinische beschrijving zijn de oorzaak en de pathogenese van dit syndroom nog steeds niet volledig opgehelderd. In de loop der jaren zijn verschillende pathofysiologische hypothesen geopperd. Behalve aan arteriële ischemie ('transient ischaemic attack'; TIA) en migraine werd, gezien het voorbijgaande karakter, ook aan epilepsie gedacht. In enkele grote epidemiologische studies kon echter geen duidelijk verband worden aangetoond tussen TGA en cerebrovasculaire aandoeningen, met name TIA, of migraine.^{5 6 9} Patiënten met TGA hebben niet meer cardiovasculaire risicofactoren dan controlepatiënten en geen verhoogd risico voor het krijgen van een herseninfarct. Het wordt inmiddels zeer onwaarschijnlijk geacht dat een TGA wordt veroorzaakt door arteriële ischemie, bijvoorbeeld op basis van embolie.

Niet door migraine alleen. Omdat migraine vaker voorkomt bij TGA-patiënten dan bij controlepatiënten, is ook migraine geponereerd als mogelijke oorzaak, waarbij de daarbij veronderstelde pathofysiologie een vaatspasme betreft in de temporale regio.^{5 9} Migraine komt echter slechts bij een zeer klein percentage van de TGA-patiënten voor, zodat dit onmogelijk de enige verklaring kan zijn.

Niet door epilepsie. Behalve arteriële ischemie (TIA) en migraine is in het verleden ook epilepsie als oorzaak voor TGA voorgesteld. Er bestaat een epilepsievorm waarbij ook een voorbijgaande amnesie optreedt, de 'epileptische amnesie'.¹⁰ Hoewel er bij beide syndromen sprake is van een amnestische fase, zijn er ook duidelijke verschillen. De epileptische aanvallen zijn kortdurend en repetitief. De amnesie is bij deze epilepsievorm soms onvolledig, terwijl de patiënten vaak ook andere typen epileptische aanvallen hebben. Epileptische afwijkingen kunnen vrijwel altijd op een interictaal slaap-eeg worden vastgesteld, terwijl het eeg na een TGA zelden afwijkingen vertoont. Epilepsie als oorzaak van TGA wordt inmiddels voldoende uitgesloten geacht.

Hypothese van cerebrale veneuze stase. Bij ongeveer de helft van de patiënten wordt TGA voorafgegaan door een uitlokkende factor. Er is een grote variëteit aan uitlokkende factoren voor TGA beschreven, zoals intensief sporten, emoties, seksuele activiteit en hoesten.⁶ Bij alle is het gemeenschappelijk element een drukverhogend moment. Hemodynamische veranderingen die ontstaan bij valsalva-achtige manoeuvres, zoals hoesten, braken en bukken, verhogen de intrathoracale druk, waarbij veneuze reflux in de V. jugularis optreedt. De cerebrale veneuze stase die daar het gevolg van is, kan een tijdelijke ischemie veroorzaken van temporale structuren, met als gevolg voorbijgaande cerebrale functiestoornissen. Deze hypothese van de voorbijgaande cere-

brale veneuze ischemie als pathofysiologische verklaring voor TGA werd voor het eerst in 1998 beschreven.² Recente publicaties ondersteunen deze hypothese. Tijdens een TGA kan door middel van positronemissietomografie (PET) en 'single-photon'-emissie-CT (SPECT) hypoperfusie respectievelijk hypometabolisme van de hippocampus worden vastgesteld, die na de TGA weer verdwenen is.¹¹⁻¹⁵ Thalamus, amygdala en hippocampus hebben een belangrijke rol bij de geheugenfunctie. Hypoperfusie van deze gebieden, die extra gevoelig zijn voor hypoxie, kan een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van geheugenstoornissen. Zogenaamde 'diffusion-weighted imaging' (DWI)-MRI bij TGA-patiënten toont 24 h na het begin van de aanval ischemische afwijkingen in de hippocampus.¹⁶ Deze bevindingen suggereren een mogelijke metabole ontregeling door hypoperfusie. Daarentegen ziet men bij ischemische afwijkingen veroorzaakt door trombo-embolieën veel eerder dan 24 h afwijkingen en deze afwijkingen zijn bovendien veel diffuser.

Recent werden met behulp van 'high-resolution T2-reversed' MRI (T2R-MRI) structurele afwijkingen (holtevorming) vastgesteld in de hippocampus bij alle 15 onderzochte TGA-patiënten.¹⁷ De frequentie van deze afwijkingen bij een heterogene controlegroep was significant lager, terwijl de afwijkingen bij TGA-patiënten groter waren en bovendien anders van vorm. De beperkte selectieve structurele afwijkingen in de hippocampus maken een trombo-embolische genese minder waarschijnlijk, omdat hierbij algehele, non-selectieve necrose optreedt, met andere MRI-beelden.¹⁸

De tijdelijke cerebrale ischemie door veneuze stuwung bij TGA veroorzaakt klaarblijkelijk klinisch passagere amnestische verschijnselen en structurele afwijkingen van mesiale temporale structuren, zoals de hippocampus. Er zijn aanwijzingen dat insufficiëntie van de kleppen van de V. jugularis interna bij TGA-patiënten vaker voorkomt dan bij controlepatiënten¹⁹⁻²¹ en dat de retrograde bloedstroom in de V. jugularis tijdens een valsalva-manoeuvre hoger is dan bij controlepatiënten.³ Bij een valsalva-manoeuvre kan door de insufficiënte kleppen een veneuze reflux optreden, met als gevolg ischemie in de mesiale temporale structuren. Voorbijgaande cerebrale veneuze stase opgewekt door een valsalva-manoeuvre met veneuze reflux is waarschijnlijk een onderdeel van een nog niet volledig begrepen multifactorieel mechanisme.¹⁹

Bij patiënt A en C ging een valsalva-achtige manoeuvre vooraf aan de TGA, respectievelijk braken en voorovergebukt strikken van veters met inhouden van de adem. Bij patiënt B was het niet bekend of er een uitlokkende factor was. 'Epileptische amnesie' is bij deze patiënt in theorie niet volledig uitgesloten. Het eeg was echter niet-afwijkend en patiënt was niet bekend wegens 'andere' epileptische aanvallen.

Er is overigens geen goede verklaring voor de waarne-

ming dat een uitlokkende factor bij dezelfde persoon meestal maar 1 maal een TGA ‘veroorzaakt’. Gebukt strikken van schoenveters is een dagelijkse bezigheid, braken bij griep of een andere infectie geen zeldzaamheid. Het lijkt daarom waarschijnlijk dat bij het optreden van een TGA meerdere mechanismen betrokken zijn, waarvan de Valsalva-achtige manoeuvre een van de factoren is. Bij onze 3 patiënten werd beperkt aanvullend technisch onderzoek verricht. De bovenbeschreven aanvullende onderzoeken, zoals het meten van de veneuze bloedstroom in de V. jugularis, DWI-MRI en T2R-MRI, werden niet verricht. Deze onderzoekstechnieken zijn voor researchprojecten van groot belang, maar hebben in de praktijk geen toegevoegde diagnostische waarde.

CONCLUSIE

Een plotseling opgetreden geheugenstoornis is voor patiënt en familie een alarmerende gebeurtenis. Het stellen van de diagnose is niet moeilijk wanneer men het syndroom kent, omdat de klinische kenmerken scherp omschreven zijn en nauwelijks te verwarren met andere neurologische syndromen. Aanvullend onderzoek is voor de klinische diagnose ‘TGA’ niet nodig. Uitleg geven over het benigne karakter van deze alarmerende gebeurtenis zal veel onrust bij patiënt en familie wegnemen. Omdat er geen aanwijzingen zijn voor een trombo-embolische pathogenese, is er geen reden voor behandeling met acetylsalicylzuur. Het ontstaansmechanisme van de TGA is waarschijnlijk multifactorieel bepaald, waarbij cerebrale veneuze stase een belangrijke rol lijkt te spelen.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 28 april 2006

Literatuur

- Gijn J van. ‘Wat doe ik hier?’; voorbijgaand geheugenverlies. Ned Tijdschr Geneesk. 1992;136:2105-7.
- Lewis SL. Aetiology of transient global amnesia. Lancet. 1998;352:397-9.
- Sander D, Winbeck K, Etgen T, Knapp R, Klingelhofer J, Conrad B. Disturbance of venous flow patterns in patients with transient global amnesia. Lancet. 2000;356:1982-4.
- Fisher CM, Adams RD. Transient global amnesia. Acta Neurol Scand. 1964;40 Suppl 9:1-83.
- Zorzon M, Antonutti L, Mase G, Biasutti E, Vitrani B, Cazzato G. Transient global amnesia and transient ischemic attack. Natural history, vascular risk factors, and associated conditions. Stroke. 1995;26:1536-42.
- Hodges JR, Warlow CP. The aetiology of transient global amnesia. A case-control study of 114 cases with prospective follow-up. Brain. 1990;113(Pt 3):639-57.
- Evers S, Frese A, Bethke F. Conducting without memory – a case report on transient global amnesia. Eur J Neurol. 2002;9:695-6.
- Caplan LR. Transient global amnesia. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, editors. Handbook of clinical neurology. Vol 45. Amsterdam: Elsevier Science; 1985. p. 205-18.
- Melo TP, Ferro JM, Ferro H. Transient global amnesia. A case control study. Brain. 1992;115(Pt 1):261-70.
- Zeman AZ, 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.
- Goldenberg G, Podreka I, Pfaffelmeyer N, Wessely P, Deecke L. Thalamic ischemia in transient global amnesia: a SPECT study. Neurology. 1991;41:1748-52.
- Jia J, Wang L, Yin L, Tang H. Contrast study on cognitive function with MRI and positron emission tomography imaging in transient global amnesia. Chin Med J (Engl). 2002;115:1321-3.
- Stillhard G, Landis T, Schiess R, Regard M, Sialer G. Bitemporal hypoperfusion in transient global amnesia: 99m-Tc-HM-PAO SPECT and neuropsychological findings during and after an attack. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1990;53:339-42.
- Tanabe H, Hashikawa K, Nakagawa Y, Ikeda M, Yamamoto H, Harada K, et al. Memory loss due to transient hypoperfusion in the medial temporal lobes including hippocampus. Acta Neurol Scand. 1991;84:22-7.
- Lamp I, Sadeh M, Lorberboym M. Transient global amnesia – not always a benign process. Acta Neurol Scand. 2004;110:75-9.
- Sedlaczek O, Hirsch JG, Grips E, Peters CN, Gass A, Wöhrle J, et al. Detection of delayed focal MR changes in the lateral hippocampus in transient global amnesia. Neurology. 2004;62:2165-70.
- Nakada T, Kwee IL, Fujii Y, Knight RT. High-field, T2 reversed MRI of the hippocampus in transient global amnesia. Neurology. 2005;64:1170-4.
- Graham DI, Lantos PL. Greenfield’s Neuropathology. 7th ed. New York: Arnold; 1997.
- Schreiber SJ, Doepp F, Klingebiel R, Valdeza JM. Internal jugular vein valve incompetence and intracranial venous anatomy in transient global amnesia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005;76:509-13.
- Maalikjy Akkawi N, Agosti C, Anzola GP, Borroni B, Magoni M, Pezzini A, et al. Transient global amnesia: a clinical and sonographic study. Eur Neurol. 2003;49:67-71.
- Nedelmann M, Eicke BM, Dieterich M. Increased incidence of jugular valve insufficiency in patients with transient global amnesia. J Neurol. 2005;252:1482-6.

Abstract

Transient global amnesia: indications for a syndrome involving cerebral venous stasis. – In 3 patients, a woman aged 58 and 2 men aged 61 and 58, respectively, who presented to the Emergency Clinic with sudden antegrade and retrograde amnesia, the diagnosis ‘transient global amnesia’ (TGA) was made. In the first and the last patient the TGA was preceded by a Valsalva-like manoeuvre, i.e. vomiting and tying the shoelaces while bending over and holding his breath, respectively. Until recently, TGA was assumed to have three possible causes: arterial ischaemia (transient ischaemic attack; TIA), migraine and epilepsy. A fourth and more recent hypothesis is cerebral venous stasis. This is in accord with the haemodynamic changes that have been described as a provoking factor in TGA. A Valsalva-like manoeuvre increases the intrathoracic pressure, followed by venous reflux in the internal jugular vein. The resultant cerebral venous congestion can cause temporary ischaemia of mesiotemporal structures, such as the hippocampus, and lead to transient cerebral dysfunction. Recent studies support this haemodynamic pathogenesis. The aetiology of TGA is probably multifactorial, with cerebral venous stasis probably playing an important role. There is still no good explanation for the observation that a causative factor usually leads to a TGA in the same person only once. Ned Tijdschr Geneesk. 2006;150:1685-8