

Kognitive Defizite bei Patienten mit alkoholbedingtem Korsakow-Syndrom

K. Labudda, M. Brand, H. J. Markowitsch

Physiologische Psychologie, Universität Bielefeld

Zusammenfassung

Durch langjährigen exzessiven Alkoholkonsum kann es zur Ausprägung des sogenannten Korsakow-Syndroms kommen, das gekennzeichnet ist durch deutliche kognitive und das Gedächtnis betreffende Beeinträchtigungen. Auf Hirnebene stellen verschiedene strukturelle und funktionelle Änderungen Korrelate der Symptome dar. Im vorliegenden Beitrag wird ein Überblick über die neuropsychologischen Hauptsymptome gegeben. Zudem werden die Ursachen des Korsakow-Syndroms sowie neuropathologische Änderungen beschrieben.

Schlüsselwörter: Korsakow-Syndrom, Alkohol, Gedächtnis, exekutive Funktionen

Cognitive deficits in patients with alcohol-related Korsakoff's syndrome

K. Labudda, M. Brand, H. J. Markowitsch

Abstract

Long lasting and excessive alcohol consumption can lead to the development of Korsakoff's syndrome characterised by severe mnemonic and cognitive deficits. Symptoms of Korsakoff's syndrome are associated with various structural and functional brain alterations. In this article we give an overview of the main neuropsychological deficits in patients with Korsakoff's syndrome. In addition, potential causations and neuropathological changes linked to the syndrome are summarised.

Key words: Korsakoff's syndrome, alcohol, memory, executive functions

© Hippocampus Verlag 2006

Einleitung

Das Korsakow-Syndrom (KS) tritt häufig in Zusammenhang mit langjährigem Alkoholabusus auf. 1887 beschrieb *Sergei Korsakow* dieses Syndrom, das – insbesondere früher – auch als amnestisches Syndrom bezeichnet wurde [46]. Heute wird das KS zusammen mit der 1881 erstmals von *Carl Wernicke* beschriebenen Wernicke-Enzephalopathie als eine Erkrankung gesehen, wobei die Wernicke-Enzephalopathie als akute Phase dem KS (als chronischem Zustand) vorausgeht. Die akute Phase ist gekennzeichnet durch eine Kombination aus Nystagmus (unkontrollierbare, rhythmische Augenbewegungen) sowie Stand- und Gangataxie. Nicht selten leiden Patienten mit Wernicke-Enzephalopathie unter Halluzinationen (»Delirium tremor«), Desorientiertheit sowie Antriebs- und Bewusstseinsstörungen. Nach einigen Wochen bis Monaten entwickeln etwa 80 % der Patienten ein KS [70]. Als Hauptsymptome des KS, auf die in den folgenden Abschnitten näher eingegangen wird, sind insbesondere Gedächtnisdefizite und Zeitgitterstörungen sowie Konfabulationen zu nennen (z. B. [3, 46, 48]). Psychopathologisch

werden häufig Änderungen des Affekts und des Antriebs berichtet (siehe unten).

In den gängigen Klassifikationssystemen wird der Begriff des KS nicht verwendet. Im DSM-IV wird diese Störung als »persistierende alkoholbedingte amnestische Störung« bezeichnet, während im ICD-10 der Begriff des »alkoholbedingten amnestischen Syndroms« zu finden ist.

Wie in Tabelle 1 zusammengefasst, sind in den Diagnosekriterien des DSM-IV insbesondere Gedächtnisdefizite, die sich auf das kurz-, mittel- und langfristige Gedächtnis beziehen, hervorgehoben. Zusätzlich wird die Beeinträchtigung von Alltagsfunktionen betont. Im ICD-10 werden neben Kurzzeitgedächtnisstörungen auch der Verlust des Zeitgefühls und eine Konfabulationsneigung beschrieben. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass mit Störungen des Kurzzeitgedächtnisses in den Diagnosekriterien eine Beeinträchtigung der Lernspanne bzw. ein reduzierter Lernzuwachs gemeint ist, nicht aber eine Behaltensleistung von wenigen Sekunden bis zu einer Minute, die in der Gedächtnisforschung (und dementsprechend auch in diesem Beitrag) als Kurzzeitgedächtnis definiert wird.

DSM-IV »persistierende alkoholbedingte amnestische Störung«	ICD-10 »alkoholbedingtes amnestisches Syndrom«
<ul style="list-style-type: none"> – Beeinträchtigungen des Gedächtnisses im Sinne einer Einschränkung der Fähigkeit, neue Informationen zu lernen, oder der Unfähigkeit, früher gelernte Informationen abzurufen – Die Störung des Gedächtnisses verursacht in bedeutsamer Weise Beeinträchtigungen in sozialen und beruflichen Funktionsbereichen und stellt eine bedeutsame Verschlechterung gegenüber einem früheren Leistungsniveau dar. – Die Gedächtnisstörung tritt nicht ausschließlich im Verlauf eines Delirs oder einer Demenz auf und hält über die übliche Dauer einer Intoxikation oder eines Entzugs an. – Es gibt Hinweise, dass die Störung in ätiologischem Zusammenhang mit den andauernden Folgen einer Substanzeinnahme steht. 	<ul style="list-style-type: none"> – Störungen des Kurzzeitgedächtnisses – Störungen des Zeitgefühls – Fehlende Störung des Immediatgedächtnisses, des Bewusstseins und fehlende allgemeine Beeinträchtigung kognitiver Funktionen – Obwohl Konfabulationen ausgeprägt sein können, werden sie nicht als Voraussetzung für die Diagnose angesehen. – Anamnestiche oder objektive Beweise für einen chronischen Missbrauch von Alkohol oder anderen psychotropen Substanzen

Tab. 1: Zusammenfassung der Diagnosekriterien nach DSM-IV und ICD-10 (modifiziert nach [70]).

In den folgenden Abschnitten werden zunächst die Ursachen des KS und neuropathologische Veränderungen beschrieben. Im Anschluss wird ausführlich auf die neuropsychologischen Beeinträchtigungen von Patienten mit alkoholbedingtem KS eingegangen.

Ursachen

Bislang sind die Ursachen des KS noch nicht eindeutig geklärt. Nicht nur nach langjährigem exzessivem Alkoholkonsum, sondern auch bedingt durch Fehl- oder Mangelernährung (z. B. bei Anorexia nervosa oder bei Hyperemesis) kann es zur Entwicklung eines KS kommen. In diesem Zusammenhang wird als wichtigster Entstehungsfaktor ein Mangel des Vitamins B1 (Thiamin) diskutiert. Auch bei alkoholabhängigen Personen kann es durch eine unausgewogene Ernährung zu einer nicht ausreichenden Aufnahme von Thiamin kommen, wie unlängst von *Stacey* und *Sullivan* [81] gezeigt wurde. Zum anderen kann die Resorption von Thiamin durch chronischen Alkoholkonsum reduziert sein, ebenso wie die Nutzung von Thiamin innerhalb der Nervenzelle beeinträchtigt sein kann [60]. Thiamin ist ein Nährstoff, der von allen Nervenzellen benötigt wird und der mit der Nahrung aufgenommen werden muss. Thiamin wird in der Zelle zu Thiamindiphosphat umgewandelt, ein Koenzym, welches zusammen mit anderen Enzymen (z. B. Transketolase) für den Abbau von Glukose wichtig ist.

Durch einen Thiaminmangel kann es innerhalb der Zellen des Nervensystems u. a. zu einer Schädigung der Mitochondrien kommen – ein Bestandteil der Zelle, der Energie für ihre Funktionsweise liefert. Eine Schädigung der Mitochondrien führt zum Zelltod. Ebenfalls kann es durch eine Störung des Glukosemetabolismus zu oxidativem Stress

kommen, bei dem sogenannte freie Radikale im Übermaß produziert werden, die ihrerseits die Zelle schädigen bzw. zerstören können (vgl. [13]).

Dennoch scheint neben dem chronischen Alkoholkonsum, der die Aufnahme und Nutzung von Thiamin beeinträchtigt, auch eine genetische Prädisposition von Bedeutung für die Entwicklung des KS zu sein. Beispielsweise weisen bis zu 80% der Alkoholabhängigen Thiamindefizite auf (z. B. [34]), aber weniger als ein Viertel der Alkoholabhängigen entwickeln das KS [33]. *Blass* und *Gibson* [2] fanden, dass die Transketolase bei KS-Patienten schlechter an Thiamindiphosphat bindet als bei gesunden Personen. Inwieweit ein genetisch bedingter Polymorphismus der Transketolase zur Entstehung des KS beiträgt, ist bislang jedoch nicht eindeutig geklärt (z. B. [59]).

Zusätzlich zu einer Schädigung der Nervenzellen durch Thiaminmangel werden auch direkte neurotoxische Wirkungen des Alkohols als Ursache für die Einbußen der KS-Patienten diskutiert (z. B. [62]). *Lishman* [51] stellte die Hypothese auf, dass direkte neurotoxische Effekte des Alkohols insbesondere zu Schädigungen des zerebralen Cortex (aber auch subkortikaler Hirnregionen) führen, während ein Thiaminmangel eine Schädigung basaler Hirnregionen nach sich ziehen würde. Eine Vulnerabilität für neurotoxische Wirkungen des Alkohols führt nach *Lishman* zu zerebraler Atrophie, einhergehend mit kognitiven Minderleistungen. Eine erhöhte Vulnerabilität für die Effekte des Thiaminmangels bedinge nur ein leichtes und vorübergehendes KS. Erst die Ausprägung beider Vulnerabilitäten prädisponiere für die Entwicklung eines chronischen KS. Diese Hypothese erklärt, warum nicht alle Personen mit langjähriger Alkoholabhängigkeit eine KS entwickeln. Eine Bestätigung dieser Annahme steht jedoch noch aus.

Neuropathologische Veränderungen

Aufgrund von *post-mortem* Studien und einigen Untersuchungen, in denen strukturell-bildgebende Methoden eingesetzt wurden, sowie wenigen Untersuchungen mit funktioneller Hirnbildgebung, lassen sich hirnorganische Veränderungen, die beim KS auftreten, beschreiben (Überblick in Abb. 1). Dennoch ist darauf hinzuweisen, dass die hier berichteten Ergebnisse zu neuropathologischen Veränderungen häufig aus Studien mit recht kleinen Patientengruppen resultieren, was bei der Generalisierbarkeit der Ergebnisse berücksichtigt werden muss.

Lange Zeit wurde davon ausgegangen, dass bei KS-Patienten vornehmlich Strukturen des Zwischenhirns (Diencephalon) geschädigt seien, vorrangig die Mammillarkörper, die anterioren Kerne und der mediodorsale Kern des Thalamus (z. B. [90]). Einige Autoren erachten insbesondere die Schädigung der Mammillarkörper als bedeutsam zur Erklärung der obligaten Gedächtnisdefizite beim KS (vgl. Abschnitt »Gedächtnis«), andere Autoren diskutieren in diesem Zusammenhang Läsionen anteriorer Thalamuskern als ausschlaggebend [4]. *Béracochéa* [1] geht davon aus, dass Schädigungen der Mammillarkörper bei KS-Patienten ursächlich sind für

Schwierigkeiten bei Arbeitsgedächtnisleistungen und bei Abrufprozessen von Inhalten aus dem episodischen Gedächtnis sowie für Änderungen der emotionalen Erregung. Ebenfalls wurden schon in frühen Arbeiten Anomalien der paraventriculären und periaquäduktalen grauen Substanz sowie des Kleinhirns und Erweiterungen des dritten und vierten Ventrikels beim KS beschrieben (z. B. [52, 87]).

Jüngere Arbeiten bestätigten zwar die Schädigung diencephaler Strukturen bei Patienten mit KS, fanden aber weitere strukturelle Änderungen, insbesondere in Regionen der Großhirnrinde (Cortex) [72]. Schädigungen im Bereich des Stirnhirns (präfrontaler Cortex) werden insbesondere in Zusammenhang gebracht mit den beobachtbaren Minderungen exekutiver Funktionen, Arbeitsgedächtnisbeeinträchtigungen, Schwierigkeiten bei zeitlichen Beurteilungen sowie bei Schätzleistungen und mit Motivations- und Antriebsdefiziten [49]. Andere Autoren stellten beispielsweise Veränderungen im basalen Vorderhirn [16, 74] heraus, die die Konfabulationsneigung bei KS-Patienten erklären könnten.

Strukturelle Schädigungen im Bereich des Hippocampus (einer im medialen Temporallappen gelegenen Struktur mit besonderer Bedeutung für Gedächtnisprozesse) konnten von *Harding et al.* [30] sowie von *Visser* und Mitarbeitern [89] gezeigt werden. *Reed et al.* [72] fanden zwar einen geminderten Stoffwechsel (Hypometabolismus), jedoch keine Atrophie im Bereich des medialen Temporallappens. Auch *Heiss et al.* [36] demonstrierten im Bereich der hippocampalen Formation mittels Positronenemissionstomographie einen geminderten Glukosestoffwechsel bei Patienten mit KS. Weitere hypometabole Regionen wurden im Bereich des oberen Hirnstamms, des Gyrus cinguli und des Thalamus demonstriert (vgl. auch [25]).

In einer aktuellen Arbeit haben *Caulo* und Mitarbeiter [14] bei einem 34-jährigen Patienten mit KS als Folge einer Mangelernährung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe eine reduzierte Aktivität im Bereich des Hippocampus bei der Einspeicherung, Wahrnehmung und Wiedererkennung von Gesichtern mittels funktioneller Kernspintomographie gefunden. Trotz deutlicher Beeinträchtigungen bei der Wiedererkennungslleistung der zuvor gelernten Gesichter unterschied sich die Hirnaktivierung im Bereich des Stirnhirns bei der Rekognition nicht von der der gesunden Probanden. Bei der Generalisierbarkeit dieses Ergebnisses auf Patienten mit alkoholbedingtem KS ist allerdings Vorsicht geboten, da es sich zum einen um eine Einzelfallstudie handelt und zum anderen bei dem Patienten keine alkoholbedingten Hirnveränderungen vorlagen.

Neurochemische Veränderungen bei KS-Patienten resultieren aus der Schädigung bestimmter Kerne im Bereich des Hirnstamms. Läsionen des Locus coeruleus sind assoziiert mit Dysfunktionen des noradrenergen Systems [28], während Veränderungen im Bereich der Raphé-Kerne zu serotonergen Funktionsminderungen führen [29].

In der Gesamtschau ist jedoch noch nicht eindeutig geklärt, welche der beschriebenen funktionellen und strukturellen Änderungen KS-spezifisch sind. Auch Alkoholabhängige ohne KS können eine Vielzahl hirnanatomischer Anomalien

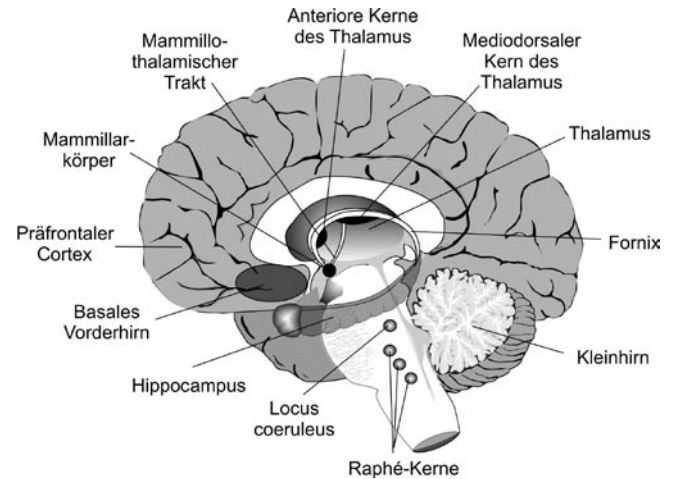


Abb. 1: In dieser Abbildung sind Hirnstrukturen dargestellt, die bei KS-Patienten typischerweise strukturellen oder funktionellen Veränderungen unterliegen (modifiziert nach Pritzel et al. [71]). Eine genauere Beschreibung der neuropathologischen Veränderungen ist dem Text zu entnehmen.

aufweisen, die sich zum Teil mit denen von KS-Patienten decken. Bei alkoholabhängigen Personen ohne KS scheint aber vor allem das Stirnhirn geschädigt zu sein, bei einer relativen Aussparung diencephaler Strukturen (vgl. z. B. [31, 32]). Bislang ist ebenso nicht eindeutig klar, welche der gefundenen Schädigungen auf ein Thiamindefizit zurückzuführen sind und welche aus der direkten neurotoxischen Wirkung des Alkohols resultieren (vgl. auch Abschnitt »Ursachen«). Einige Autoren gehen davon aus, dass kortikale Veränderungen direkt durch die Wirkung des Alkohols beeinflusst werden, während diencephale/subkortikale Schäden vor allem durch den Thiaminmangel verursacht werden [49, 51]. *Langlais* und *Savage* [50] hingegen finden Veränderungen im Zusammenhang mit einem Thiamindefizit sowohl in kortikalen als auch in subkortikalen Arealen.

Neuropsychologische Leistungen bei Patienten mit KS

In den folgenden Abschnitten werden die neuropsychologischen Symptome bei Patienten mit KS zusammengefasst. Den Schwerpunkt bildet dabei die Beschreibung von Gedächtnisstörungen, die das Kardinalsymptom des KS darstellen. In Abbildung 2 ist exemplarisch ein typisches – wenngleich vereinfachtes – neuropsychologisches Profil von KS-Patienten dargestellt. Dieses Profil soll einen ersten Überblick über Funktionseinbußen und intakte Leistungen bei Patienten mit KS geben.

Gedächtnis

Bei Patienten mit KS treten Minderleistungen sowohl im Bereich des anterograden Gedächtnisses (Neugedächtnis) als auch des retrograden Gedächtnisses (Altgedächtnis) auf, wenngleich Altgedächtnisdefizite im Vergleich zu Einbußen beim Erwerb neuer Informationen weniger stark ausgeprägt sind (vgl. z. B. [23]). In diesem Zusammenhang sollte dar-

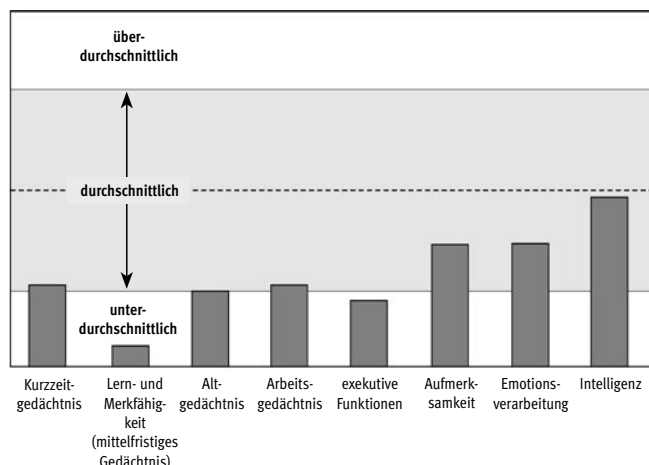


Abb. 2: Ein typisches Profil neuropsychologischer Leistungen eines KS-Patienten. Besonders deutlich ausgeprägt sind mnestiche Defizite, während die Leistungen in anderen Funktionen durchschnittlich oder allenfalls leicht unterdurchschnittlich sind.

auf hingewiesen werden, dass eine Einteilung in Neu- und Altgedächtnis bei KS-Patienten nicht unproblematisch ist, da kein distinkter Hirnschädigungszeitpunkt vorliegt, anhand dessen eine exakte Einteilung in Alt- und Neugeächtnis vorgenommen werden kann. Der Begriff Neugeächtnis bezieht sich im folgenden auf den Erwerb neuer Informationen, während unter Altgedächtnis Inhalte subsumiert werden, die in der Vergangenheit gelernt wurden. Ein Überblick über die anterograden und retrograden Gedächtnisleistungen von Patienten mit KS ist in Tabelle 2 zu finden.

Beim KS treten Lern- und Gedächtnisdefizite modalitätsspezifisch auf, d. h. die Patienten weisen nicht nur Lern- und Gedächtnisschwierigkeiten für verbales, sondern auch für visuelles Material und andere Modalitäten auf. Anterograde

Gedächtnisbereich	Ausprägung der Defizite
Anterogrades Gedächtnis	
verbal, kurzfristig	beeinträchtigt
verbal, mittelfristig	deutlich beeinträchtigt
visuell, kurzfristig	beeinträchtigt
visuell, mittelfristig	deutlich beeinträchtigt
räumlich-visuell, kurzfristig	beeinträchtigt
numerisch, kurzfristig	beeinträchtigt
Priming	unklar
prozedural	unklar, möglicherweise abhängig von Hinweisreizen
Retrogrades Gedächtnis	
autobiographisch-episodisch	beeinträchtigt ¹
semantisch	
– bekannte Namen	beeinträchtigt ¹
– bekannte Gesichter	beeinträchtigt ¹
– bekannte Ereignisse	beeinträchtigt ¹

Tab. 2: Überblick über anterograde und retrograde Gedächtnisleistungen von KS-Patienten; kurzfristig = Merkspanne von wenigen Sekunden bis zu einer Minute; mittelfristig = Erinnerungsleistung nach einer verzögerten Abfrage nach 15 bis 30 Minuten; ¹ je rezenter die Inhalte sind, desto schlechter die Abrufleistung

Gedächtnisleistungen, die bei Patienten mit KS besonders deutlich gemindert sind, lassen sich mit unterschiedlichen neuropsychologischen Verfahren untersuchen. So werden das kurzfristige verbale Gedächtnis und die mittelfristige Behaltensleistung für verbales Material häufig mit Wortlisten oder Paar-Assoziationsaufgaben untersucht. Bei diesen Aufgaben weisen KS-Patienten in einer Vielzahl von Studien deutlich unterdurchschnittliche Leistungen in der verbalen Merkspanne auf (kurzfristige Behaltensleistung von wenigen Sekunden bis zu einer Minute), aber auch im verzögerten Abruf (z. B. [7, 8, 11, 27, 35]). Die Gedächtnisbeeinträchtigungen lassen sich sowohl beim freien Abruf zuvor gelernten Materials (z. B. nach 30 Minuten) als auch in Rekognitionsbedingungen finden, wenngleich KS-Patienten – ähnlich wie Gesunde – in letzteren bessere Leistungen zeigen [40, 41, 56, 57]. Das anterograde Gedächtnis für visuelles Material wird häufig mit Aufgaben untersucht, bei denen geometrische Figuren gelernt und direkt und/oder nach einer Verzögerungsphase frei erinnert oder unter neuen geometrischen Figuren wiedererkannt werden müssen. Bereits beim kurzfristigen Behalten von visuellem Material scheinen KS-Patienten Einbußen aufzuweisen [37, 42]. Zur Erfassung der mittelfristigen figuralen Gedächtnisleistung haben Brand et al. [7, 8] die Rey-Osterrieth-Figur eingesetzt. Nachdem die Patienten die komplexe geometrische Figur abgezeichnet hatten, wurden sie nach einer halben Stunde gebeten, diese Figur aus dem Gedächtnis frei zu zeichnen. Die Leistung der KS-Patienten war bei dieser Aufgabe deutlich gemindert; viele Patienten konnten sich gar nicht an die Figur erinnern. Auch im Bereich des visuell-räumlichen anterograden Gedächtnisses sind Patienten mit KS defizitär. So war beispielsweise in der Studie von Kessels et al. [39] die Behaltensleistung für die Position von Objekten bei KS-Patienten im Vergleich zu Gesunden deutlich gemindert.

Patienten mit KS weisen Gedächtnisdefizite in verschiedenen Gedächtnissystemen auf. Nach Tulving und Markowitsch lässt sich das Gedächtnis in fünf hierarchisch geordnete Gedächtnissysteme unterteilen (für einen ausführlichen Überblick über die verschiedenen Gedächtnissysteme und -prozesse vgl. [10, 55, 58]). Das höchste dieser Systeme ist das sogenannte episodische Gedächtnis. In diesem sind Inhalte mit klarem Raum-, Zeit- und Situationsbezug gespeichert, d. h. man kann sich daran erinnern, wann, wie und wo ein Ereignis oder Erlebnis stattgefunden hat. Häufig sind die Inhalte des episodischen Gedächtnisses emotional gefärbt. Dies ist vor allem beim autobiographisch-episodischen Gedächtnis der Fall, welches Erlebnisse der eigenen Biographie enthält. Andere Informationen der Autobiographie sind hingegen im sogenannten semantischen Gedächtnis gespeichert, das hierarchisch unter dem episodischen Gedächtnis anzusiedeln ist. Fakten der Autobiographie, wie z. B. das eigene Geburtsdatum, gehören zum semantischen Gedächtnis, da hier ein klarer Raum-Zeit-Bezug fehlt (die meisten Personen können nicht angeben, wann und wo sie das Datum ihrer Geburt gelernt haben). Des weiteren enthält das semantische Gedächtnis auch nicht-autobiographische Fakten, d. h. Schul- und allgemeines Weltwissen, die ebenfalls

kontextfrei abgespeichert sind. Das nächst tiefere System ist das perzeptuelle Gedächtnis. Dieses ermöglicht das Erkennen von Objekten aufgrund von Bekanntheits- und Vertrautheitsgefühlen, ohne dass diese benannt werden müssen (= präsemantisch; z. B. erkennt man einen Apfel sicher als solchen, gleich welche Farbe er hat und gleichgültig, ob er intakt ist oder nicht; auch kann man ihn auf dieser präsemantischen Ebene schon sicher von ähnlich aussehendem Obst – z. B. Pfirsich, Orange – unterscheiden). Anschließend sind noch Priming und das prozedurale Gedächtnis zu nennen. Priming bezeichnet eine bessere Wiedererkennensleistung zuvor (unbewusst) wahrgenommener Reize, selbst aufgrund nur weniger Fragmente (das Wiedererkennen einer Melodie nach den ersten gehörten Tönen). Das prozedurale Gedächtnis beinhaltet motorische Prozeduren (wie z. B. Fahrradfahren) sowie Regelkenntnisse. Die Inhalte des prozeduralen Gedächtnisses sind nicht bewusst und deshalb häufig schwer oder gar nicht verbalisierbar.

Patienten mit KS weisen sowohl Einbußen beim Abruf von Faktenwissen (semantisches Gedächtnis) als auch beim Abruf autobiographisch-episodischer Informationen (episodisches Gedächtnis) auf. Beeinträchtigungen des semantischen Gedächtnisses für bekannte Namen und Gesichter sowie für markante Ereignisse des öffentlichen Lebens bei KS-Patienten wurden in einer Reihe von Studien berichtet (z. B. [61, 78]). *Kopelman* et al. [45] haben beispielsweise gezeigt, dass Patienten mit alkoholbedingtem KS sowohl weniger Inhalte des semantischen Gedächtnisses (Fakten der eigenen Autobiographie und bekannte Ereignisse) als auch weniger autobiographische Erlebnisse abrufen konnten als Gesunde. Zusätzlich konnten die Autoren zeigen, dass der Abruf von Erlebnissen und Ereignissen aus der Kindheit wesentlich weniger beeinträchtigt war als der Abruf rezenter Erinnerungen. Dieser zeitliche Gradient war bei den KS-Patienten deutlicher ausgeprägt als bei einer Patientengruppe mit retrograden Gedächtnisdefiziten nach Schädigungen des Temporallappens. Dass rezente Erinnerungen häufig schlechter abgerufen werden können als alte Erinnerungen, ist auch bei Gesunden feststellbar und wird als Ribot'sches Gesetz nach seinem Erstbeschreiber [73] oder auch als *first-in-last-out*-Phänomen bezeichnet.

Inwieweit KS-Patienten Einbußen beim Priming und beim Erwerb und Abruf prozeduraler Inhalte – zusammengenommen auch als implizites Gedächtnis bezeichnet – aufweisen, wird bislang kontrovers diskutiert. Einige Autoren fanden keine Beeinträchtigungen des impliziten Gedächtnisses, während andere Autoren auch beim Priming und bei prozeduralen Neugedächtnisaufgaben Minderleistungen aufdeckten [12, 15, 54, 82]. Die bisher inkonsistent erscheinende Befundlage resultiert möglicherweise aus den unterschiedlichen Testverfahren, die zur Erfassung dieser Gedächtnisleistungen eingesetzt wurden. *Fama*, *Pfefferbaum* und *Sullivan* [24] haben in ihrer Studie die Primingleistung von Patienten mittels der sogenannten Gollin-Bilder untersucht. Bei diesem Verfahren wird den Probanden eine sukzessiv zunehmende Anzahl von Fragmenten eines Bildes gezeigt, das sie 15 Minuten zuvor bereits gesehen haben. So kann überprüft

werden, welche Informationsmenge notwendig ist, damit eine Rekognition des zuvor gelernten Materials erreicht werden kann. Bei dieser Art des Primings wiesen die untersuchten KS-Patienten keine Defizite auf. In anderen Studien wurden jedoch zum Teil Einbußen bei verschiedenen Primingaufgaben gefunden [12, 86].

Bei einer prozeduralen Lernaufgabe, bei der ein bestimmter Bewegungsablauf erlernt werden sollte, zeigten KS-Patienten wiederum deutlich schlechtere Leistungen als eine gesunde Vergleichsgruppe [82]. Wurde den Patienten allerdings auf einem Computerbildschirm ein Feedback über ihre eigenen Bewegungen gegeben, waren sie beim Erwerb des Bewegungsablaufs und beim Abruf nach einer Woche deutlich besser als in den Bedingungen ohne Rückmeldung.

Während die Lern- und Merkfähigkeit und das Altgedächtnis bei Patienten mit KS meist beeinträchtigt sind, ist die Befundlage hinsichtlich möglicher Minderungen im Bereich des Arbeitsgedächtnisses uneindeutig. Einige Studien fanden Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses bei KS-Patienten, während andere Autoren diese Ergebnisse nicht bestätigen konnten. So berichten *Brand* et al. [6] und *Brokate* et al. [11] keine Defizite des numerischen Arbeitsgedächtnisses bei KS-Patienten. In einer kürzlich erschienenen Arbeit von *van Asselen* [84] fanden die Autoren hingegen Beeinträchtigungen des räumlichen Arbeitsgedächtnisses und des kurzzeitigen Behaltens für die Position eines Objekts. *Joyce* und *Robbins* [38] hingegen berichten nur leichte Einbußen im Bereich des räumlichen Arbeitsgedächtnisses. Eine Erklärung für diese inkonsistenten Befunde liegt möglicherweise in den unterschiedlich komplexen Anforderungen der verwendeten Aufgaben. *Joyce* und *Robbins* erfassten das Arbeitsgedächtnis mit einer Aufgabe, bei der eine vom Versuchsleiter vorgegebene Reihenfolge von Klötzchen auf einem Holzbrett in umgekehrter Reihenfolge angetippt werden muss (sogenannte Corsi-Aufgabe). *Van Asselen* und Mitarbeiter haben eine visuelle Suchaufgabe eingesetzt, bei der die Patienten aktiv eine geeignete Strategie zur Aufgabenbewältigung generieren mussten. Möglicherweise war diese Aufgabe komplexer als die von *Joyce* und *Robbins* eingesetzte. Dass der Komplexität der zu bearbeitenden Arbeitsgedächtnisaufgabe eine Bedeutung zukommt, wurde dadurch unterstrichen, dass die Leistung der Patienten in der Studie von *van Asselen* et al. schnell absank, wenn die Anzahl der abzusuchenden Positionen zunahm (dieser Abfall war bei den KS-Patienten deutlich stärker ausgeprägt als bei den gesunden Kontrollprobanden).

Zusammenfassend weisen Patienten mit KS modalitätsübergreifende Gedächtnisdefizite auf, die insbesondere das semantische und das episodische Gedächtnis betreffen. Inwieweit bei KS-Patienten das prozedurale Gedächtnis und Primingleistungen gemindert sind, wird bislang kontrovers diskutiert. Unterteilt man das Gedächtnis entlang einer zeitlichen Achse, lassen sich bei KS-Patienten Beeinträchtigungen in nahezu allen Bereichen finden. Das Kurzzeitgedächtnis im eigentlichen Sinne, d. h. eine Merkspanne im Bereich weniger Sekunden bis zu einer Minute, scheint bei Patienten mit KS jedoch wenig gemindert zu sein. Hingegen ist so-

wohl das mittelfristige als auch das Langzeitgedächtnis bei KS-Patienten defizitär. Einige Studien deuten darauf hin, dass auch das Arbeitsgedächtnis bei dieser Patientengruppe gemindert ist.

Konfabulationen

Konfabulationen sind ungenaue oder gänzlich falsche Erinnerungen an Erlebnisse und Fakten. Dieses fehlerhafte Erinnern erfolgt allerdings nicht willentlich und lässt sich somit vom intentionalen Lügen unterscheiden [76]. Bereits 1891 beschrieb *Korsakow* Konfabulationen als Symptom des KS und definierte sie als »... ‚eigentliche Pseudoreminiszenzen‘, wobei irgendein Ereignis, das der Kranke nie erlebt hat, das demselben nur einfach in den Sinn gekommen ist, ihm in Wirklichkeit einmal stattgefunden zu haben scheint.« ([47], S. 391). Auch später noch wurden Konfabulationen als charakteristisches Symptom des KS beschrieben [5, 19]. Bislang gibt es wenige Arbeiten, die eine Neigung zu Konfabulationen bei Patienten mit KS systematisch untersucht haben. *Kopelman* et al. [43] berichten den Fall einer 43-jährigen Frau mit alkoholbedingtem KS, bei der Konfabulationstendenzen systematisch mit einem Interview von *Dalla Barba* [20] erfasst wurden. Die Autoren stellten fest, dass die Patientin insbesondere im Bereich des episodischen Gedächtnisses konfabulierte, aber auch – wenngleich deutlich geringer – bei Fragen zum semantischen Gedächtnis (Fakten der Autobiographie und Allgemeinwissen) zu Konfabulationen neigte. In Anlehnung an das von *Dalla Barba* entwickelte Interview haben *Borsutzky* und Kollegen ein deutschsprachiges Interview zur Erfassung der Gedächtnisleistung und von Konfabulationstendenzen entwickelt, das auch an KS-Patienten erprobt wurde [5]. Das Interview enthält unter anderem Fragen zum autobiographisch-episodischen und zum semantischen Gedächtnis. Die 42 mit diesem Verfahren untersuchten Patienten mit alkoholbedingtem KS wiesen ähnlich wie die Patientin von *Kopelman* et al. die meisten Konfabulationen im Bereich des autobiographisch-episodischen Gedächtnisses auf. Im Bereich des semantischen Gedächtnisses war die Tendenz zu konfabulieren im Vergleich zu Gesunden nur leicht erhöht.

Zur theoretischen Erklärung der Konfabulationsneigung gibt es im wesentlichen zwei Ansätze. Zum einen wird davon ausgegangen, dass Konfabulationen eine Folge frontaler Dysfunktionen seien. Diese Vermutung wird von einigen Arbeiten gestützt, in denen sich ein deutlicher Zusammenhang mit exekutiven Teilleistungen finden ließ (z.B. [17, 65]). Exekutive Funktionen sind mit dem Stirnhirn assoziiert und werden als bedeutsam für die Organisation und den Abruf aus dem Langzeitgedächtnis angesehen. Durch eine Störung exekutiver Leistungen (siehe unten) und einem daraus resultierenden fehlerhaften Abruf von Gedächtnisinhalten kann es zu Erinnerungen kommen, die unwillentlich falsch oder verzerrt sind. Ein anderer Erklärungsansatz hebt eine Störung des temporalen Kontextes als Ursache für Konfabulationen hervor. Bei diesem Ansatz wird davon ausgegangen, dass Konfabulationen auf einer zeitlichen Verwechslung

von Informationen im Gedächtnis beruhen [85]. Hiervon ist insbesondere die »persönliche Chronologie« betroffen. Dies bedeutet, dass Erinnerungen bei der Produktion von Konfabulationen nicht nach ihrem zeitlichen Verlauf abgerufen werden, sondern bei der Frage nach Erinnerungen häufig die stabilsten Erinnerungselemente genannt werden [20].

KS-Patienten weisen häufig sowohl exekutive Einbußen als auch Störungen im Zeitgefühl auf (siehe unten). Möglicherweise tragen beide Defizite zur Entstehung von Konfabulationen bei.

Aufmerksamkeit und exekutive Leistungen

Aufmerksamkeit wird in der neuropsychologischen Forschung nicht als einheitliche Funktion gesehen, sondern lässt sich in verschiedene Formen untergliedern. Bei Patienten mit KS sind einige Aufmerksamkeitskomponenten defizitär, während andere unbeeinträchtigt sind. So ist die allgemeine Wachheit und Vigilanz (Daueraufmerksamkeit, bei der nur selten Reize zu detektieren sind) bei Patienten mit KS nicht gemindert [88]. Die selektive Aufmerksamkeit kann jedoch reduziert sein (z. B. [11]). Diese Form der Aufmerksamkeit umfasst das Hinwenden zu bestimmten Reizen und eine Reaktionsunterdrückung bei irrelevanten Stimuli und wird häufig auch als exekutive Teilleistung bezeichnet. Defizite der selektiven Aufmerksamkeit führen häufig auch zu schlechteren Leistungen in anderen neuropsychologischen Domänen, z. B. beim Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis.

Wenngleich nicht als Kardinalsymptom des KS beschrieben, weisen mittlerweile einige Studien auf Beeinträchtigungen exekutiver Funktionen bei KS-Patienten hin. Nach *Smith* und *Jonides* [79] werden unter dem Begriff »exekutive Funktionen« solche kognitiven Leistungen subsumiert, die zum Steuern, Kontrollieren, Ausführen und Modifizieren von komplexen Handlungen notwendig sind. Studien, die standardisierte Verfahren zur Erfassung exekutiver Teilleistungen, wie beispielsweise den Wisconsin Card Sorting Test oder Aufgaben zur Wortflüssigkeit, eingesetzt haben, fanden in diesem Bereich häufig Beeinträchtigungen bei KS-Patienten [6, 7, 44, 67]. Bislang wurden exekutive Minderleistungen bei Patienten mit KS meist als Folge frontaler Dysfunktionen gesehen, die auf eine alkoholbedingte Atrophie von Teilen des Stirnhirns zurückgeführt wurden. *Brokate* et al. [11] haben in ihrer Studie das neuropsychologische Profil von Patienten mit KS mit dem von Alkoholabhängigen ohne KS und von Gesunden verglichen. Bezüglich exekutiver Funktionen zeigten die KS-Patienten in den meisten untersuchten Bereichen schlechtere Leistungen als die neurologisch unauffälligen Alkoholabhängigen (z. B. bei der Wortflüssigkeit, im Bereich des Regelerkennens und der Regelanwendung). Auch die alkoholabhängigen Personen ohne KS wiesen in den meisten der untersuchten exekutiven Teilfunktionen schlechtere Leistungen auf als die Gruppe gesunder Kontrollprobanden. Hingegen wurden Gedächtnisdefizite nur bei KS-Patienten, nicht aber bei Alkoholabhängigen ohne KS gefunden. Geminderte Gedächtnisleistungen scheinen also spezifisch für Patienten mit KS zu sein.

Die Ergebnisse legen insgesamt nahe, dass exekutive Minderungen bei alkoholabhängigen Personen mit und ohne KS möglicherweise aus direkten neurotoxischen Wirkungen des Alkohols, insbesondere im Stirnhirn, resultieren, während die Gedächtnisdefizite ein genuines Merkmal von Patienten mit KS zu sein scheinen und möglicherweise durch die KS-spezifischen Schädigungen im Bereich des Zwischenhirns bedingt sind.

Auch wenn bei KS-Patienten häufig schlechtere neuropsychologische Leistungen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe Hirngesunder gefunden werden, stellt sich die Frage, ob die Einbußen auch klinisch relevant sind, d. h. im Vergleich zu einer großen und repräsentativen Stichprobe gesunder Probanden im unterdurchschnittlichen Bereich liegen. *Brand et al.* [7, 8] haben in ihren Studien mit KS-Patienten ebenfalls exekutive Funktionen erfasst und fanden im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden schlechtere Leistungen im Bereich der Interferenzanfälligkeit, der formal-lexikalischen Wortflüssigkeit sowie beim Regelerkennen und der kognitiven Flexibilität. Beim Regelerkennen und der kognitiven Flexibilität waren die Leistungen der Probanden an der Schwelle zur klinischen Beeinträchtigung, d. h. einige der Patienten wiesen Einbußen im Sinne einer klinisch relevanten Beeinträchtigung auf (Prozentrang <16), während die Leistungen anderer Patienten im Durchschnittsbereich lagen. Die Tendenz zur Perseveration war zwar größer als bei den Vergleichsgruppen der Studien, sie lag aber im Durchschnitt noch im Normalbereich. Die Interferenzanfälligkeit der Patienten – wenngleich signifikant höher als bei den Gesunden – war nicht klinisch relevant beeinträchtigt, während ihre Leistungen bei der formal-lexikalischen Wortflüssigkeit im unterdurchschnittlichen Bereich lagen.

Zusätzlich zu exekutiven Minderungen fanden *Brand et al.* [6] Beeinträchtigungen des Entscheidungsverhaltens unter Risiko bei KS-Patienten. Die Patienten sollten in einer Würfelspielaufgabe (*Game of Dice Task*) ein fiktives Startkapital vermehren. Die Gewinn- und Verlustwahrscheinlichkeiten waren explizit und über die Dauer der Aufgabe stabil. Die Patienten wählten besonders häufig die unvorteilhaften Alternativen, die zwar potentiell hohe Gewinne versprechen, bei denen jedoch hohe Verluste wahrscheinlicher sind. Gesunde hingegen präferierten die vorteilhaften Alternativen, bei denen die Gewinnsummen zwar geringer sind, die Gewinnwahrscheinlichkeit aber hoch ist. Die Defizite der Patienten waren deutlich korreliert mit exekutiven Teilleistungen, denen beim Entscheidungsverhalten unter Risiko zur Generierung und Umsetzung einer erfolgreichen Entscheidungsstrategie eine bedeutende Rolle zuzukommen scheint [9].

Zusammenfassend berichten nur wenige Arbeiten keine Beeinträchtigungen exekutiver Funktionen bei Patienten mit KS (z. B. [91]). Diese Defizite scheinen also neben den obligaten Gedächtniseinbußen ein charakteristisches Merkmal des KS darzustellen, wenngleich sie deutlich weniger stark ausgeprägt sind als Störungen des anterograden Gedächtnisses. Zusätzlich scheinen exekutive Teilleistungen mit anderen neuropsychologischen Funktionen zusammenzuhängen,

die bei KS-Patienten ebenfalls reduziert sind, wie z. B. Konfabulationstendenzen und Entscheidungsverhalten.

Zeitgefühl

Eine Beeinträchtigung des Zeitgefühls oder gar ein Verlust der zeitlichen Orientierung (Zeitgitterstörung) wird häufig als Symptom des KS beschrieben. Eine Zeitgitterstörung äußert sich im klinischen Alltag häufig dadurch, dass Patienten z. B. viel zu früh oder zu spät zu Terminen erscheinen oder das aktuelle Datum falsch einschätzen. Dennoch gibt es bislang wenige Studien, die dieses Symptom neuropsychologisch untersucht haben.

In der Studie von *Mimura* und Mitarbeitern [63] sowie in der von *Shaw* und *Aggleton* [77] wurden KS-Patienten gebeten, subjektive zeitliche Urteile abzugeben. Beispielsweise sollte die Länge eines 20-Sekunden-Intervalls abgeschätzt oder die Dauer eines gewissen zeitlichen Intervalls simuliert werden. In beiden Studien waren die Patienten deutlich schlechter als die gesunden Kontrollprobanden. In einer jüngeren Arbeit haben *Brand et al.* [8] die Schätzleistung von Patienten mit KS und Personen mit der Alzheimer'schen Erkrankung hinsichtlich vier verschiedener Dimensionen (Größe, Gewicht, Menge und Zeit) mit der von Gesunden verglichen. Während die Patienten mit KS bessere Schätzleistungen bei den Dimensionen Größe, Gewicht und Menge erbrachten als die Alzheimerpatienten, waren ihre Einschätzungen der Dauer verschiedener Ereignisse (z. B. »Wie lange dauert eine morgendliche Dusche?«, »Wie lange dauert ein Flug von Frankfurt nach New York?«) schlechter als die der Alzheimerpatienten. Bei Zeitschätzungen unterliefen den KS-Patienten auch sehr ausgeprägte Fehlschätzungen (bizarre Fehler). Die Falldauer eines Balls aus einer Höhe von 10 Metern wurde beispielsweise von einem Patienten auf sieben Minuten geschätzt. Ein anderer KS-Patient gab an, dass eine morgendliche Dusche lediglich 15 Sekunden dauern würde. Die Schätzleistungen der Patienten korrelierten deutlich mit dem Allgemeinwissen und die bizarren Schätzfehler ebenfalls mit exekutiven Teilfunktionen. *Brand et al.* gehen davon aus, dass exekutive Leistungen für die Überprüfung der Plausibilität der generierten Einschätzung von großer Bedeutung sind.

Zusammenfassend weisen Patienten mit KS häufig eine Zeitgitterstörung auf, die sich im Alltag der Patienten beobachten lässt. Zusätzlich zeigen sie auch in neuropsychologischen Studien Fehler in der Zeitschätzung. Auch in anderen Dimensionen (z. B. Mengen, Größe und Gewicht) sind die Schätzungen von KS-Patienten häufig fehlerhaft.

Affektive Verarbeitung

Patienten mit KS werden häufig als emotional verflacht und wenig aktiv beschrieben. Auch bei der Einschätzung des emotionalen Gehalts von Informationen scheinen sie Veränderungen aufzuweisen. So berichteten *Markowitsch et al.* [57] eine gestörte Verarbeitung von und Erinnerungsleistung für emotionale visuelle Reize. *Oscar-Berman* und

Mitarbeiter [66] verglichen die Wahrnehmung und Reaktionsleistung für emotionale Gesichtsausdrücke und emotionales verbales Material (Intonation) von KS-Patienten, alkoholabhängigen Personen und gesunden Probanden. Die KS-Patienten wiesen eine geminderte Verarbeitung für visuelles und für auditives emotionales Material auf, was darauf hinweist, dass Minderungen in der emotionalen Verarbeitung nicht modalitätsspezifisch sind. Auch *Montagne* et al. [64] haben in ihrer aktuellen Arbeit gezeigt, dass KS-Patienten Schwierigkeiten beim Erkennen bestimmter emotionaler Gesichtsausdrücke haben. In ihrer Studie haben sie 23 Gesunden und 23 KS-Patienten Gesichter gezeigt, die die Emotionen Ärger, Ekel, Angst, Freude, Trauer und Überraschung ausdrückten. Mittels eines Computerprogramms wurden die Gesichtsausdrücke hinsichtlich der Stärke der ausgedrückten Emotion von 0% (keine Emotion erkennbar) bis 100% (Emotionsausdruck voll ausgeprägt) variiert. Um in den gezeigten Gesichtern Ärger, Angst, Trauer und Überraschung erkennen zu können, musste die Emotion signifikant stärker ausgedrückt sein als bei den Kontrollprobanden. Bei einer differenzierten Analyse der Verarbeitung auditiver emotionaler Stimuli fanden *Snitz* und Mitarbeiter [80], dass Patienten mit KS insbesondere dann Schwierigkeiten hatten, affektive Prosodien zu identifizieren, wenn der semantische Gehalt eines Satzes neutral oder inkongruent zur affektiven Prosodie war. Bei der Diskrimination von affektiver und nicht-affektiver Prosodie und bei der Identifikation von affektiven Prosodien, die zum semantischen Inhalt passten, wiesen die Patienten keine Defizite auf. Auch eine aktuelle Studie von *Brand* et al. [7] gibt Grund zur Annahme, dass KS-Patienten Beeinträchtigungen bei der Einschätzung der Valenz emotionaler Wörter aufweisen. Dabei wiesen die Patienten eine Tendenz zur Positivierung auf, so wurden beispielsweise negative Wörter (z. B. »Husten«) häufig als positiv bewertet. *Douglas* und *Wilkinson* [21] untersuchten in ihrer Studie die Bewertungs- und Gedächtnisleistung für emotionales Material (Gesichter und Wörter) und verglichen diese mit der Bewertungs- und Gedächtnisleistung von neutralen Reizen. Die deutlichen Gedächtniseinbußen der KS-Patienten bei den verwendeten Aufgaben traten jedoch sowohl bei emotionalem als auch bei nicht-emotionalem Inhalt auf, so dass das emotionale Gedächtnis bei dieser Patientengruppe nicht relativ stärker von Minderungen betroffen zu sein scheint als die Gedächtnisleistung für nicht-emotionales Material.

Patienten mit KS weisen demnach Veränderungen der affektiven Verarbeitung auf, wenngleich nicht in allen Bereichen gleichermaßen. Des Weiteren scheinen Minderleistungen in der richtigen Einschätzung von emotionalem Material nicht modalitätsspezifisch zu sein.

Verlauf

Auch wenn einige Studien annehmen lassen, dass eine alkoholbedingte zerebrale Atrophie und damit einhergehende kognitive Minderleistungen zumindest teilweise reversibel sind [53, 83], sind die Prognosen weniger positiv, wenn es zu ei-

ner chronischen Ausprägung des KS kommt [69]. Dennoch gibt es eine starke Varianz hinsichtlich der Erholungsraten beim KS, die von 0% [52] bis 75% [88] variieren. *Cutting* [18] identifizierte unterschiedliche Subtypen des KS und beschrieb, dass die Abschwächung der Symptomatik (gemessen nach 6,5 Jahren) insbesondere bei denjenigen Patienten gegeben war, deren Krankheitsbeginn graduell war bzw. deren kognitive Defizite bereits den Kriterien einer »Alkoholdemenz« (siehe unten) entsprachen. In 64% der Fälle kam es zu einer Abschwächung der Symptome, dennoch lagen ihre kognitiven Leistungen deutlich unter denen der KS-Patienten mit akutem Beginn. Bei KS-Patienten mit akutem Krankheitsbeginn ergab sich nur in 14% der Fälle eine Verbesserung der Symptomatik. Bei dieser Studie wurden jedoch nicht konsistent standardisierte neuropsychologische Verfahren zur Erfassung des kognitiven Status eingesetzt, weswegen die Studie methodisch kritisierbar ist.

Unlängst haben *Fujiwara* et al. [26] gezeigt, dass nach einem zweijährigen Intervall keine Verschlechterungen der kognitiven Leistungen (verschiedene Gedächtnis-, Aufmerksamkeits- und exekutive Funktionen) bei einer Gruppe von 20 alkoholabstinenter KS-Patienten auftraten. In einigen der untersuchten Bereiche (Allgemeinwissen, visuelles Langzeitgedächtnis, Wortflüssigkeit) verbesserte sich die Leistung der Patienten leicht, lag allerdings im Vergleich zu hirngesunden Kontrollprobanden immer noch im unterdurchschnittlichen Bereich. Keiner der untersuchten Patienten erfüllte nach zwei Jahren die Kriterien für eine sogenannte Alkoholdemenz. Bei der Alkoholdemenz handelt es sich um eine Form der Demenz, die nach langjährigem Alkoholmissbrauch auftreten kann [68, 75]. Multiple kognitive sowie mnestiche Einbußen sind – wie bei anderen Formen der Demenz – Kennzeichen dieser Demenzform. Wie in den vorausgehenden Abschnitten beschrieben, weisen Patienten mit alkoholbedingtem KS ebenfalls vielfältige kognitive Defizite auf, allerdings mit einer deutlichen Akzentuierung mnesticher Einschränkungen. Wegen der Ähnlichkeit der Symptome des KS und der Alkoholdemenz wird seit vielen Jahren kontrovers diskutiert inwieweit sich das KS von der Alkoholdemenz abgrenzen lässt, oder ob beide Erkrankungen verschiedene Phasen einer Entität darstellen (vgl. z. B. [22]). Die Ergebnisse der Studie von *Fujiwara* et al. lassen darauf schließen, dass die Alkoholdemenz und das KS zwei voneinander unterscheidbare Krankheitsbilder sind. Wie bereits beschrieben, erfüllte keiner der untersuchten Patienten zum zweiten Messzeitpunkte die Kriterien für eine Demenz (was zu erwarten gewesen wäre, wenn das KS nur eine Vorstufe der Alkoholdemenz wäre). Des Weiteren sind beim KS die Gedächtnisdefizite im Vergleich zu weiteren kognitiven Einbußen dominant, während bei Patienten mit Alkoholdemenz multiple kognitive Beeinträchtigungen in ähnlicher Ausprägung vorliegen. Um der Frage nach dem Zusammenhang zwischen KS und Alkoholdemenz nachgehen zu können, wären neben weiteren Langzeitstudien mit ausreichend großen Patientenpopulationen Studien wünschenswert, die das neuropsychologische Profil dieser beiden Patientengruppen direkt miteinander vergleichen.

Zusammenfassung

Nach langjähriger Alkoholabhängigkeit kann es zur Entstehung des KS kommen. Die neuropsychologischen und neuropathologischen Veränderungen bei diesem Syndrom resultieren vermutlich sowohl aus einem Thiamindefizit als auch aus den direkten neurotoxischen Wirkungen des Alkohols. Strukturelle und funktionelle Hirnänderungen betreffen vornehmlich das Dienzephalon (z. B. Mammillarkörper und bestimmte Kerne des Thalamus), aber auch kortikale Bereiche z. B. des Stirnhirns. Neuropsychologisch ist das KS durch gravierende anterograde Gedächtnisdefizite gekennzeichnet. Auch der Abruf von Informationen aus dem Altgedächtnis ist gemindert. Eine Tendenz zu Konfabulationen sowie Störungen in der Zeitwahrnehmung werden ebenfalls als Kardinalsymptome beschrieben. Mittlerweile haben zahlreiche Studien mit KS-Patienten gezeigt, dass diese auch häufig weitere kognitive Einbußen aufweisen, wie geminderte exekutive Funktionen, Störungen der affektiven Verarbeitung und Defizite im Entscheidungsverhalten. Wenngleich es Hinweise darauf gibt, dass es mit der Zeit nicht zu einer Verschlechterung neuropsychologischer Leistungen kommt, muss der Verlauf des KS in weiteren Studien differenzierter untersucht werden.

Literatur

- Béracochéa D: Interaction between emotion and memory: importance of mammillary bodies damage in a mouse model of the alcoholic Korsakoff syndrome. *Neural Plast* 2005; 12: 275-287
- Blass JP, Gibson GE: Abnormality of a thiamine-requiring enzyme in patients with Wernicke-Korsakoff syndrome. *N Engl J Med* 1977; 297: 1367-1370
- Bonhoeffer K: Der Korsakowsche Symptomkomplex in seinen Beziehungen zu den verschiedenen Krankheitsformen. *Allg Z Psychiatr* 1904; 61: 744-752
- Bontempi B, Béracochéa D, Jaffard R, Destrade C: Reduction of regional brain glucose metabolism following different durations of chronic ethanol consumption in mice: A selective effect on diencephalic structures. *Neuroscience* 1996; 72: 1141-1153
- Borsutzky S, Fujiwara E, Markowitsch HJ: TEKT – Testbatterie zur Erfassung von Konfabulationstendenzen. Hogrefe, Göttingen 2006
- Brand M, Fujiwara E, Borsutzky S, Kalbe E, Kessler J, Markowitsch HJ: Decision-making deficits of Korsakoff patients in a new gambling task with explicit rules – associations with executive functions. *Neuropsychology* 2005; 267-277
- Brand M, Fujiwara E, Kalbe E, Steingass H-P, Kessler J, Markowitsch HJ: Cognitive estimation and affective judgments in alcoholic Korsakoff patients. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003; 25: 324-334
- Brand M, Kalbe E, Fujiwara E, Huber M, Markowitsch HJ: Cognitive estimation in patients with probable Alzheimer's disease and alcoholic Korsakoff patients. *Neuropsychologia* 2003; 41: 575-584
- Brand M, Labudda K, Kalbe E, Hilker R, Emmans D, Fuchs G, Kessler J, Markowitsch HJ: Decision-making impairments in patients with Parkinson's disease. *Behav Neurol* 2004; 15: 77-85
- Brand M, Markowitsch HJ: Frontalhirn und Gedächtnis im Alter. *Neurogeriatrie* 2004; 1: 9-20
- Brokate B, Hildebrandt H, Eling P, Fichtner H, Runge K, Timm C: Frontal lobe dysfunctions in Korsakoff's syndrome and chronic alcoholism: continuity or discontinuity? *Neuropsychology* 2003; 17: 420-428
- Brunfaut E, d'Ydewalle G: A comparison of implicit memory tasks in Korsakoff and alcoholic patients. *Neuropsychologia* 1996; 34: 1143-1150
- Calingasan NY, Chun WJ, Park LC, Uchida K, Gibson GE: Oxidative stress is associated with region-specific neuronal death during thiamine deficiency. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999; 58: 946-958
- Caulo M, Van Hecke J, Toma L, Ferretti A, Tartaro A, Colosimo C, Romani GL, Uncini A: Functional MRI study of diencephalic amnesia in Wernicke-Korsakoff syndrome. *Brain* 2005; 128: 1584-1594
- Cermak LS, Bleich RP, Blackford SP: Deficits in the implicit retention of new associations by alcoholic Korsakoff patients. *Brain Cogn* 1988; 7: 312-323
- Cullen KM, Halliday GM, Caine D, Kril JJ: The nucleus basalis (Ch4) in the alcoholic Wernicke-Korsakoff syndrome: Reduced cell number in both amnesic and non-amnesic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 315-320
- Cunningham JM, Pliskin NH, Cassisi JE, Tsang B, Rao SM: Relationship between confabulation and measures of memory and executive function. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997; 19: 867-877
- Cutting J: The relationship between Korsakoff's psychosis and alcoholic dementia. *Br J Psychiatry* 1978; 132: 240-251
- Dalla Barba G, Cipolotti L, Denes G: Autobiographical memory loss and confabulation in Korsakoff's syndrome: a case report. *Cortex* 1990; 26: 525-534
- Dalla Barba G, Mantovan MC, Cappelletti JY, Denes G: Temporal gradient in confabulation. *Cortex* 1998; 34: 417-426
- Douglas JJ, Wilkinson DA: Evidence of normal emotional responsiveness in alcoholic Korsakoff's syndrome in the presence of profound memory impairment. *Addiction* 1993; 88: 1637-1645
- Emsley R, Smith R, Roberts M, Kapnias S, Pieters H, Maritz S: Magnetic resonance imaging in alcoholic Korsakoff's syndrome: Evidence for an association with alcoholic dementia. *Alcohol Alcohol* 1996; 31: 479-486
- Fama R, Marsh L, Sullivan EV: Dissociation of remote and anterograde memory impairment and neural correlates in alcoholic Korsakoff syndrome. *J Int Neuropsychol Soc* 2004; 10: 427-441
- Fama R, Pfefferbaum A, Sullivan EV: Visuo-perceptual learning in alcoholic Korsakoff syndrome. *Alcohol Clin Exp Res* 2006; 30: 680-687
- Fellgiebel A, Scheurich A, Siessmeier T, Schmidt LG, Bartenstein P: Persistence of disturbed thalamic glucose metabolism in a case of Wernicke-Korsakoff syndrome. *Psychiatry Res* 2003; 124: 105-112
- Fujiwara E, Brand M, Borsutzky S, Steingass H-P, Markowitsch HJ: Cognitive performance of detoxified alcoholic Korsakoff syndrome patients remains stable over two years. *J Clin Exp Neuropsychol* in press
- Giovanello KS, Verfaellie M, Keane MM: Disproportionate deficit in associative recognition relative to item recognition in global amnesia. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2003; 3: 186-194
- Halliday GM, Ellis J, Harper C: The locus coeruleus and memory: A study of chronic alcoholics with and without the memory impairment of Korsakoff's psychosis. *Brain Res* 1992; 598: 33-37
- Halliday GM, Ellis J, Heard R, Caine D, Harper C: Brainstem serotonergic neurons in chronic alcoholics with and without the memory impairment of Korsakoff's psychosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993; 52: 567-579
- Harding A, Wong A, Svoboda M, Kril JJ, Halliday GM: Chronic alcohol consumption does not cause hippocampal neuron loss in humans. *Hippocampus* 1997; 7: 78-87
- Harper C: The neuropathology of alcohol-specific brain damage, or does alcohol damage the brain? *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57: 101-110
- Harper C, Dixon G, Sheedy D, Garrick T: Neuropathological alterations in alcoholic brains. Studies arising from the New South Wales Tissue Resource Centre. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27: 951-961
- Harper C, Rodriguez M, Gold J, Perdices M: The Wernicke-Korsakoff syndrome in Sydney – a prospective necropsy study (letter). *Med J Aust* 1988; 149: 718-720
- Heap LC, Pratt OE, Ward RJ, Waller S, Thomson AD, Shaw GK, Peters TJ: Individual susceptibility to Wernicke-Korsakoff syndrome and alcoholism-induced cognitive deficit: impaired thiamine utilization found in alcoholics and alcohol abusers. *Psychiatr Genet* 2002; 12: 217-224
- Heinrichs W: Performance on tests of diencephalic-hippocampal verbal memory function in schizophrenia, Korsakoff's syndrome and personality disorder. *Schizophr Res* 1994; 13: 127-132
- Heiss WD, Pawlik G, Holthoff V, Kessler J, Szeliess B: PET correlates of normal and impaired memory functions. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1992; 4: 1-27
- Jacobson RR, Acker CF, Lishman WA: Patterns of neuropsychological deficit in alcoholic Korsakoff's syndrome. *Psychol Med* 1990; 20: 321-334
- Joyce EM, Robbins TW: Frontal lobe function in Korsakoff and non-Korsakoff alcoholics: Planning and spatial working memory. *Neuropsychologia* 1991; 29: 709-723
- Kessels RPC, Postma A, Wester AJ, de Haan EHF: Memory for object locations in Korsakoff's amnesia. *Cortex* 2000; 36: 47-57

40. Kessler J, Irle E, Markowitsch HJ: Korsakoff and alcoholic subjects are severely impaired in animal tasks of associative memory. *Neuropsychologia* 1986; 24: 671-680
41. Kessler J, Markowitsch HJ, Bast-Kessler C: Memory of alcoholic patients, including Korsakoff's, tested with a Brown-Peterson paradigm. *Arch Psychol (Frankf)* 1987; 139: 115-132
42. Kixmiller JS, Verfaellie MM, Mather MM, Cermak LS: Role of perceptual and organizational factors in amnesics' recall of the Rey-Osterrieth complex figure: A comparison of three amnesic groups. *J Clin Exp Neuropsychol* 2000; 22: 198-207
43. Kopelman M, Ng N, van den Broeke O: Confabulation extending across episodic, personal and general semantic memory. *Cogn Neuropsychol* 1997; 14: 683-712
44. Kopelman MD: Frontal dysfunction and memory deficits in the alcoholic Korsakoff syndrome and Alzheimer-type dementia. *Brain* 1991; 114: 117-137
45. Kopelman MD, Stanhope N, Kingsley D: Retrograde amnesia in patients with diencephalic, temporal lobe or frontal lesions. *Neuropsychologia* 1999; 37: 939-958
46. Korsakoff SS: Disturbance of psychic function in alcoholic paralysis and its relation to the disturbance of the psychic sphere in multiple neuritis of non-alcoholic origin. In: Victor M, Adams RD, Collins GH (eds): *The Wernicke-Korsakoff Syndrome*, 1971. Blackwell, Oxford 1887
47. Korsakow SS: Erinnerungstäuschungen (Pseudoreminiscenzen) bei polyneuritischer Psychose. *Allg Z Psychiatr* 1891; 47: 390-410
48. Krauss S: Untersuchungen über Aufbau und Störung der menschlichen Handlung. I. Teil: Die Korsakowsche Störung. *Arch gesamte Psychol* 1930; 77: 649-692
49. Kril JJ, Halliday GM, Svoboda MD, Cartwright H: The cerebral cortex is damaged in chronic alcoholics. *Neuroscience* 1997; 79: 983-998
50. Langlais PJ, Savage LM: Thiamine deficiency in rats produces cognitive and memory deficits on spatial tasks that correlate with tissue loss in diencephalon, cortex and white matter. *Behav Brain Res* 1995; 68: 75-89
51. Lishman WA: Alcohol and the brain. *British Journal of Psychiatry* 1990; 156: 635-644
52. Malamud N, Skillicorn SA: Relationship between the Wernicke and Korsakoff syndrome. *Arch Neurol Psychiatry* 1956; 76: 585-596
53. Mann K, Mundle G, Strayle M, Wakat P: Neuroimaging in alcoholism: CT and MRI results and clinical correlates. *J Neural Transm Gen Sect* 1995; 99: 145-155
54. Markowitsch HJ: The neuroanatomy of memory. In: Halligan P, Wade P (eds): *The effectiveness of rehabilitation for cognitive deficits*. Oxford University Press, Oxford 2005, 105-114
55. Markowitsch HJ: Dem Gedächtnis auf der Spur: Vom Erinnern und Vergessen. Wissenschaftliche Buchgesellschaft und PRIMUS-Verlag, Darmstadt 2005
56. Markowitsch HJ, Kessler J, Bast-Kessler C, Riess R: Different emotional tones significantly affect recognition performance in patients with Korsakoff psychosis. *Int J Neurosci* 1984; 25: 145-159
57. Markowitsch HJ, Kessler J, Denzler P: Recognition memory and psychophysiological responses to stimuli with neutral or emotional content: a study of Korsakoff patients and recently detoxified and longterm abstinent alcoholics. *Int J Neurosci* 1986; 29: 1-35
58. Markowitsch HJ, Welzer H: *Das autobiographische Gedächtnis. Hirnorganische Grundlagen und biosoziale Entwicklung*. Klett, Stuttgart 2005
59. Martin PR, McCool BA, Singleton CK: Molecular genetics of transketolase in the pathogenesis of the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Metab Brain Dis* 1995; 10: 45-55
60. Martin PR, Singleton CK, Hiller-Sturmhofel S: The role of thiamine deficiency in alcoholic brain disease. *Alcohol Res Health* 2003; 27: 134-142
61. Mayes AR, Daum I, Markowitsch HJ, Sauter B: The relationship between retrograde and anterograde amnesia in patients with typical global amnesia. *Cortex* 1997; 33: 197-217
62. McIntosh C, Chick J: Alcohol and the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75 Suppl 3: iii16-21
63. Mimura M, Kinsbourne M, O'Connor M: Time estimation by patients with frontal lesions and by Korsakoff patients. *J Int Neuropsychol Soc* 2000; 6: 517-528
64. Montagne B, Kessels RP, Wester AJ, de Haan EH: Processing of emotional facial expressions in Korsakoff's syndrome. *Cortex* 2006; 42: 705-710
65. Nys GM, van Zandvoort MJ, Roks G, Kappelle LJ, de Kort PL, de Haan EH: The role of executive functioning in spontaneous confabulation. *Cogn Behav Neurol* 2004; 17: 213-218
66. Oscar-Berman M, Hancock M, Mildworf B, Hutner N, Altman Weber D: Emotional perception and memory in alcoholism and aging. *Alcohol Clin Exp Res* 1990; 14: 383-393
67. Oscar-Berman M, Kirkley SM, Gansler DA, Couture A: Comparisons of Korsakoff and non-Korsakoff alcoholics on neuropsychological tests of prefrontal brain functioning. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28: 667-675
68. Oslin DW, Cary MS: Alcohol-related dementia: validation of diagnostic criteria. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003; 11: 441-447
69. Parsons OA, Nixon SJ: Neurobehavioral sequelae of alcoholism. *Neurol Clin* 1993; 11: 205-218
70. Preuß UW, Soyka M: *Das Wernicke-Korsakow-Syndrom: Klinik, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze*. Fortsch Neurol Psychiatr 1997; 65: 413-420
71. Pritzel M, Brand M, Markowitsch HJ: *Gehirn und Verhalten. Ein Grundkurs der physiologischen Psychologie*. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg 2003
72. Reed LJ, Lasserson D, Marsden P, Stanhope N, Stevens T, Bello F, Kingsley D, Colchester A, Kopelman MD: FDG-PET findings in the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Cortex* 2003; 39: 1027-1045
73. Ribot T: *Diseases of memory*. D. Appleton and Co, New York 1882
74. Salmon DP, Butters N: The etiology and neuropathology of alcoholic Korsakoff's syndrome. Some evidence for the role of the basal forebrain. *Recent Dev Alcohol* 1987; 5: 27-58
75. Schmidt KS, Gallo JL, Ferri C, Giovannetti T, Sestini N, Libon DJ, Schmidt PS: The neuropsychological profile of alcohol-related dementia suggests cortical and subcortical pathology. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 20: 286-291
76. Schnider A, Bonvallat J, Emond H, Leemann B: Reality confusion in spontaneous confabulation. *Neurology* 2005; 65: 1117-1119
77. Shaw C, Aggleton JP: The ability of amnesic subjects to estimate time intervals. *Neuropsychologia* 1994; 32: 857-873
78. Shimamura AP, Janowsky JS, Squire LR: Memory for the temporal order of events in patients with frontal lobe lesions and amnesic patients. *Neuropsychologia* 1990; 28: 803-813
79. Smith EE, Jonides J: Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science* 1999; 283: 1657-1661
80. Snitz BE, Hellinger A, Daum I: Impaired processing of affective prosody in Korsakoff's syndrome. *Cortex* 2002; 38: 797-803
81. Stacey PS, Sullivan KA: Preliminary investigation of thiamine and alcohol intake in clinical and healthy samples. *Psychol Rep* 2004; 94: 845-848
82. Swinnen SP, Puttemans V, Lamote S: Procedural memory in Korsakoff's disease under different movement feedback conditions. *Behav Brain Res* 2005; 159: 127-133
83. Trabert W, Betz T, Niewald M, Huber G: Significant reversibility of alcoholic brain shrinkage within 3 weeks of abstinence. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 92: 87-90
84. Van Asselen M, Kessels RP, Wester AJ, Postma A: Spatial working memory and contextual cueing in patients with Korsakoff amnesia. *J Clin Exp Neuropsychol* 2005; 27: 645-655
85. Van der Horst L: *Über die Psychologie des Korsakowsyndroms*. Monatschr Psychiatr Neurol 1932; 83: 65-94
86. Verfaellie M, Keane MM, Cook SP: The role of explicit memory processes in cross-modal priming: an investigation of stem completion priming in amnesia. *Cogn Affect Beh Neurosci* 2001; 1: 222-228
87. Victor M, Adams RD, Collins GH: *The Wernicke-Korsakoff syndrome*. F.A. Davis Company, Philadelphia 1971
88. Victor M, Adams RD, Collins GH: *The Wernicke-Korsakoff syndrome*. 2 edn. F.A. Davis Company, Philadelphia 1989
89. Visser PJ, Krabbendam L, Verhey FRJ, Hofman PAM, Verhoeven WMA, Tuinier S, Wester A, Van Den Berg YWMM, Goessens LFM, Van Der Werf YD, Jolles J: Brain correlates of memory dysfunction in alcoholic Korsakoff's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 774-778
90. Weiskrantz L, Warrington EK: Conditioning in amnesic patients. *Neuropsychologia* 1979; 17: 187-194
91. Wieggersma S, de Jong E, van Dieren M: Subjective ordering and working memory in alcoholic Korsakoff patients. *J Clin Exp Neuropsychol* 1991; 13: 847-853

Korrespondenzadresse:

Dipl.-Psych. Kirsten Labudda
 Physiologische Psychologie
 Universität Bielefeld
 Postfach 100131
 33501 Bielefeld
 e-mail: kirsten.labudda@uni-bielefeld.de