

Der Alzheimer, der ein Addison war

NeuroGeriatric 2014; 11 (2): 91–93

© Hippocampus Verlag 2014

I. David¹, B. Johnson²

Zusammenfassung

Dargestellt wird eine Kasuistik aus der klinischen Praxis. Ein Patient lebte fast drei Jahre mit einer Alzheimer-Diagnose, bevor die behandelbare Grunderkrankung, ein sekundärer Morbus Addison, der für die kognitiven Einbußen ursächlich war, erkannt wurde. Anhand des Fallbeispiels wird die Wichtigkeit der Interdisziplinarität in der Demenzdiagnostik unterstrichen, um reversible Demenzformen zuverlässiger erkennen zu können.

Schlüsselwörter: kognitive Störung, Demenz, Kortikosteroide, Glukokortikoide, Kortisol, Morbus Alzheimer, Morbus Addison, Hypokortisolismus, Hypophysenvorderlappeninsuffizienz

Klinik Indersdorf, ¹Abteilung für Neuropsychologie, ²Abteilung für Akutgeriatrie

Kasuistik

März 2010: Der 64jährige Herr M. verlässt die Gedächtnissprechstunde mit der Diagnose »Alzheimer«. Er wurde dort vorstellig aufgrund zunehmender kognitiver Einbußen, einer Wesensänderung mit Antriebs- und Interessenlosigkeit sowie erheblichem Gewichtsverlust. Eine Depression war bereits seit längerem diagnostiziert. In der klinisch-neurologischen Untersuchung fielen eine ausgeprägte psychomotorische Verlangsamung sowie Störungen des Kurzzeitgedächtnisses und der Wortfindung auf. Im EEG fanden sich keine Hinweise auf epilepsietypische Potentiale. Im cMRT wurde eine Atrophie der Temporalpole beidseits deutlich, eine PET-Untersuchung zeigte hypometabole Areale beidseits in den frontalen, temporalen wie auch parietookzipitalen Bereichen. In der Liquordiagnostik fanden sich erhöhte Werte für Tau-Protein und Phospho-Tau, Beta-Amyloid war niedrig-normal. Die neuropsychologischen Untersuchungsergebnisse wiesen insgesamt auf mittelschwere bis schwere kognitive Defizite hinsichtlich des kurz- und mittelfristigen Behaltens von verbaler Information, der Benenn-Fähigkeit, der kognitiven Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, der Flexibilität und des Arbeitsgedächtnisses hin. In Zusammenschau aller Untersuchungsbefunde wurde die Diagnose Demenz vom Alzheimer Typ gestellt. Eine entsprechende Therapie initial mit Rivastigmin, im Verlauf mit Memantin wurde eingeleitet.

Die Jahre 2010 und 2011 vergingen mit rezidivierenden Aufnahmen in internistische und neurologische Abteilungen wegen mehrfachen Synkopen, Abgeschlagenheit und Elektrolytentgleisungen. Nach symptomatischer Behandlung stabilisierte sich der Zustand jeweils. Wiederholt wurden kognitive Defizite beschrieben sowie zusätzlich der Verdacht auf Morbus Parkinson geäußert.

Laborwerte und Bildgebung

Im September 2012 wurde Herr M. durch den Notarzt in die Abteilung für Akutgeriatrie unseres Hauses eingeliefert. Bei Schilderung von Kraftlosigkeit, Schwindel, Abgeschlagenheit und stark vermindertem Antrieb, insbesondere nach körperlicher Belastung und nach Stress, wurde laborchemisch neben der Routine (kl. BB, Na, K, Krea, Hst, Transaminasen, Retentionsparameter, Elektrolyte inkl. Ca, TSH, CRP) auch das Nüchtern-Kortisol um 8 Uhr bestimmt. Dieses zeigte sich maximal erniedrigt (<0,1 ng/ml)(Ref. 90–250 ng/ml). Das nachbestimmte ACTH lag mit 16 pg/ml im unteren Referenzbereich (7–63 pg/ml) und hätte bei einem derart niedrigen Kortisolwert wesentlich höher liegen müssen. MRT-bildmorphologisch zeigte sich das Bild einer Empty Sella sowie eine deutliche Atrophie der Temporalpole beidseits. Somit stellten wir nach ergänzenden Untersuchungen die Diagnose eines sekundären Morbus Addison (Nebennierenrindeninsuffizienz bei Hypophysenvorderlappeninsuffizienz).

Auch weitere Hormonachsen stellten sich auffällig dar. Neben grenzwertig auffälligen Schilddrüsenwerten zeigte sich das Bild eines hypogonadotropen Hypogonadismus.

Wir zogen die fachärztliche Unterstützung unseres Endokrinologen hinzu und haben letztlich eine Therapie mit Hydrokortison, Fludrokortison, L-Thyroxin und Testosteron eingeleitet.

Neuropsychologische Untersuchung

Eine Verlaufsuntersuchung wurde für Anfang 2013 vereinbart. Besonderes Augenmerk lag hierbei auf der neuropsychologischen Untersuchung, um die 2010 gestellte Diagnose Alzheimer Demenz zu überprüfen. Die aktuelle neuropsychologische Untersuchung zeigte nach erfolgreicher endokriner Substitutionstherapie lediglich noch eine leichte kognitive Störung in Form eines isolierten leichtgradigen verbalen Abrufdefizits im dekla-

The Alzheimer that turned out to be an Addison

I. David, B. Johnson

Abstract

The following case study describes a patient who lived for almost three years with the diagnosis Alzheimer's Disease before the treatable primary illness was recognized.

The patient was suffering from secondary Addison's disease which caused his cognitive deficits. The case history illustrates the importance of interdisciplinary cooperation in the diagnosis of dementia in order to recognize more reliably reversible forms of dementia.

Key words: cognitive impairment, dementia, corticosteroids, glucocorticoids, cortisol, Alzheimer's Disease, Addison's Disease, hypocortisolism, hypopituitarism

NeuroGeriatric 2014; 11 (2): 91 – 93

© Hippocampus Verlag 2014

rativen Gedächtnis. Der Patient war zu allen Qualitäten sicher orientiert und zeigte keinerlei anderweitigen alzheimer-typischen Einschränkungen. Benennungsfähigkeit, komplexe visuokonstruktive Leistungen, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, kognitives Schätzen und Arbeitsgedächtnis wie auch alltagsrelevante Inhalte, wie z. B. der Umgang mit Geld, stellten sich als völlig unauffällig dar. Erwähnenswert ist in dem Zusammenhang, dass der Patient subjektiv bereits seit ca. 30 Jahren unter Beeinträchtigungen des »Kurzzeitgedächtnisses« leidet. Seine kognitive Verfassung war nach eigenen Angaben von seinem Gesundheitszustand abhängig und Schwankungen unterworfen. Die Therapie mit Memantin wurde bei Ausschluss einer Demenz hieraufhin beendet und erneute ambulante Kontrollen vereinbart.

Ein Jahr später kam der Patient erneut zur neuropsychologischen Verlaufsuntersuchung. Die Testergebnisse entsprachen den damals erhobenen Werten mit einem fortbestehenden isolierten leichtgradigen Abrufdefizit für verbales Material. Hinweise auf eine Progredienz der kognitiven Defizite ergaben sich nicht.

In Zusammenschau mit allen verfügbaren Untersuchungsdaten war die Diagnose »Alzheimer« somit letztendlich nicht mehr haltbar. Die 2010 erfassten schweren kognitiven Defizite unterlagen nicht nur keiner Progredienz, sondern bildeten sich vielmehr nach suffizienter pharmakologischer Behandlung der verschiedenen Hormonstörungen mit dem im Vordergrund stehenden Hypokortisolismus nahezu vollständig zurück. Die Diagnose wurde somit in eine »leichte kognitive Störung vom amnestischen Typ« (»amnesic mild cognitive impairment«) verändert.

Kortisol und Kognition

Die Studienlage hinsichtlich der negativen Auswirkungen eines chronischen Hyperkortisolismus ist recht eindeutig und beschreibt kognitive und neuropsychiatrische Störungen, EEG-Veränderungen sowie neuroanatomische Veränderungen mit hippokampaler Degeneration, kortikaler Atrophie und Ventrikelvergrößerung (für eine Übersicht s. [4]). Demgegenüber sind die Aus-

wirkungen eines chronischen Hypokortisolismus, wie er im Rahmen eines (sekundären) Morbus Addison auftritt, weit weniger erforscht. Konsens scheint mittlerweile dahingehend zu bestehen, dass Kortikosteroide für Lern- und Konsolidierungsprozesse unerlässlich sind. Für eine erfolgreiche Konsolidierung ist eine effiziente Interaktion zwischen den Glukokortikoid- und den Mineralokortikoidrezeptoren erforderlich [12]. Angenommen wird, dass eine umgekehrte U-Kurve die Zusammenhänge zwischen Kortisolspiegel und Kognition am besten beschreibt. Dies bedeutet, dass die kognitive Leistungsfähigkeit ihr Optimum bei einem mittleren bzw. leicht erhöhten Kortisol-Level entfaltet, während ein dauerhaft deutlich verminderter oder dauerhaft stark erhöhter Spiegel zu kognitiven Einschränkungen unterschiedlichen Ausmaßes führen kann [11].

Für unseren Patienten lässt sich vermuten, dass Herr M. bereits seit Jahrzehnten an einem zunächst vermutlich latenten Hypokortisolismus litt, dieser aber erstmals im Rahmen einer Addison-Krise auffiel. Darauf deuten auch die subjektiv bereits jahrzehntelang vorliegenden Gedächtnisdefizite hin, die mit der temporal betonten Atrophie vereinbar sind. Die Temporalpole sind zusammen mit anderen limbischen Strukturen Teil eines anterioren temporalen Netzwerkes, das als besonders relevant für den Abruf von deklarativen Gedächtnisinhalten gilt, also eben jener Funktion, die bei Herrn M. gegenwärtig noch leicht beeinträchtigt ist [6]. Aufgrund reziproker Verbindungen innerhalb des limbischen Systems ist anzunehmen, dass auch der Hippokampus, in dem die höchste zerebrale Rezeptordichte für Kortikosteroide vorliegt, in seiner Funktion eingeschränkt wurde, sei es über einen direkten oder indirekten Wirkmechanismus. Insgesamt ist also davon auszugehen, dass es durch den fortwährenden Mangel an Kortisol zu einer Beeinträchtigung der limbischen Schaltkreise kam, mit Folge einer Beeinträchtigung der Gedächtnisfunktionen [1]. Aber auch darüber hinausgehende kognitive Defizite werden mit einem Mangel an Kortikosteroiden in Verbindung gebracht, insbesondere unter Beteiligung des präfrontalen Kortex, der ebenfalls eine besonders hohe Rezeptordichte für Kortisol aufweist und mit höheren kognitiven, sogenannten exekutiven Leistungen assoziiert ist [4, 10]. Die (fremd-)anamnestisch berichteten neuropsychiatrischen Symptome wie Depression und Antriebslosigkeit sind ebenfalls nicht zuletzt auf eine Dysregulation in den limbischen Strukturen zurückzuführen [2, 5].

Auch für Androgene und Schilddrüsenhormone sind in der Literatur Einflüsse auf die kognitive Leistungsfähigkeit beschrieben [3, 7], so dass auch diese Dysregulationen zu den kognitiven Auffälligkeiten des Patienten aggravierend beigetragen haben könnten.

Retrospektive und Perspektive

Alles in allem war zum Zeitpunkt der Diagnosestellung somit nicht eine Alzheimer-Pathologie ursächlich für die schweren kognitiven Defizite, sondern, retro-

spektiv gesehen, ein behandelbarer sekundärer Morbus Addison.

Die Frage, inwieweit die leichte kognitive Störung nun unter suffizienter endokriner Substitutionstherapie im Verlauf wird vollständig remittieren können, muss gegenwärtig unbeantwortet bleiben. Vor dem Hintergrund der Plastizität und der Möglichkeiten einer Neurogenese im Hippocampus des erwachsenen Gehirns scheint dies nicht ausgeschlossen [8], wenngleich es gegenwärtig noch keine gesicherten Aussagen gibt, inwieweit eine Neubildung von Neuronen tatsächlich zu einer Verbesserung der Gedächtnisfunktionen führen kann. Verlaufsuntersuchungen sollen im Weiteren darüber Aufschluss geben.

Durch die richtige Behandlung, nämlich eine Substitutionstherapie, remittierten die dramatischen kognitiven Symptome also nahezu vollständig. Der Patient konnte von der Schreckensdiagnose Alzheimer entlastet werden. Gegenwärtig führt er ein völlig selbständiges und seinem Alter entsprechendes Leben. An die Gedächtnisdefizite hatte er sich bereits über die Jahrzehnte gewöhnt und kompensiert diese entsprechend gut. Auch wenn dieser Einzelfall in der Masse der jährlich korrekt gestellten Alzheimer-Diagnosen keine Rolle spielen mag, so ist er doch für den einzelnen Betroffenen von großer Bedeutung.

Fazit

Dieser Fall stellt ein Plädoyer für eine verstärkte Interdisziplinarität in der Demenzdiagnostik mit einer Einbindung von internistischen Kompetenzen dar. Nicht jeder kognitiven Einschränkung liegt eine irreversible Demenz zu Grunde, sondern das Augenmerk sollte verstärkt auch auf die behandelbaren Formen gerichtet sein (für eine Übersicht s. [9]).

Literatur

- Aggleton JP, O'Mara SM, Vann SD, Wright NF, Tsanov M, Erichsen JT. Hippocampal-anterior thalamic pathways for memory: uncovering a network of direct and indirect actions. *Eur J Neurosci* 2010; 31(12): 2292-2307.
- Anglin RE, Rosebush PI, Mazurek MF. The neuropsychiatric profile of Addison's disease: revisiting a forgotten phenomenon. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006; 18(4): 450-459.
- Annerbo S & Lökk J. A Clinical Review of the Association of Thyroid Stimulating Hormone and Cognitive Impairment. *ISRN Endocrinol* 2013; 2013: 856017.
- Belanoff JK, Gross K, Yager A, Schatzberg AF. Corticosteroids and cognition. *J Psychiatr Res* 2001; 35(3): 127-145. Review.
- Brown ES, Rush AJ, McEwen BS. Hippocampal remodeling and damage by corticosteroids: implications for mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21(4): 474-484.
- Gour N, Ranjeva JP, Ceccaldi M, Confort-Gouny S, Barbeau E, Soulier E, Guye M, Didic M, Felician O. Basal functional connectivity within the anterior temporal network is associated with performance on declarative memory tasks. *Neuroimage* 2011; 58(2): 687-697.
- Jäckel, M. Einfluss von Androgenen auf kognitive Funktionen. *J Urol Urogynäkol* 1999; 6 (Sonderheft 2): 14-16.
- Koehl M, Abrous DN. A new chapter in the field of memory: adult hippocampal neurogenesis. *Eur J Neurosci* 2011; 33(6): 1101-1114.
- Lang CJG. Demenzen bei internistischen Grunderkrankungen. Reversible Ursachen klar erkennen. *Neurotransmitter* 2011; 7-8: 44-51.
- Mizoguchi K, Ishige A, Takeda S, Aburada M, Tabira T. Endogenous glucocorticoids are essential for maintaining prefrontal cortical cognitive function. *J Neurosci* 2004; 24(24): 5492-5499.
- Roozendaal B. Glucocorticoids and the regulation of memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology* 2000; 25: 213-238.
- Tytherleigh MY, Vedhara K, Lightman SL. Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors and their differential effects on memory performance in people with Addison's disease. *Psychoneuroendocrinology*. 2004; 29(6): 712-723.

Danksagung

Die Autoren danken Herrn Dr. Johannes Pichler für die fachlich-neurologische Unterstützung.

Interessenvermerk

Es besteht kein Interessenkonflikt. Die korrespondierenden Autoren versichern, dass das Thema unabhängig und produktneutral präsentiert wurde. Verbindungen zu einer Firma, die ein genanntes Produkt herstellt oder vertreibt, bestehen nicht.

Korrespondenzadressen

Dipl.-Psych. Irmgard David
Klinische Neuropsychologin (GNP)
Dr. med. Björn Johnson
CA Innere Medizin / Akutgeriatrie
Klinik Indersdorf
Maroldstr. 45
85229 Markt Indersdorf
E-Mail: Irmgard.David@amperkliniken.de
Bjoern.Johnson@amperkliniken.de