

Die Wernicke-Enzephalopathie

Ein vermeidbares interdisziplinäres Krankheitsbild

T. M. Glöckler¹, O. Wunderlich², B. Jabs¹, M. S. Braun³

Zusammenfassung

Hintergrund

Es gibt neue Erkenntnisse zur Wernicke-Enzephalopathie bei alkoholabhängigen und bei nicht-alkoholabhängigen Patienten. Wenngleich derzeit kaum evidenzbasierte Handlungsempfehlungen bezüglich der Thiamin-(Vitamin B1)-Substitution vorliegen, so scheinen die Prävention, die Diagnosestellung und vor allem die Therapie optimierungsbedürftig. Die Thiamin-Verordnung hinsichtlich Dosis, Frequenz und Dauer differiert im klinischen Alltag stark und ist häufig ineffizient (oral statt intravenös; Dosis zu niedrig). Insbesondere die Gruppe der von einem Thiamin-Mangel bedrohten nicht-alkoholabhängigen Menschen verdient mehr Beachtung.

Methoden

Selektive Literaturrecherche (PubMed, Google Scholar, Handsuche) mit Berücksichtigung von Cochrane-Analysen, der deutschen und der europäischen neurologischen Leitlinien.

Ergebnisse

Die verfügbare Evidenz ist nach der aktuellen Cochrane-Übersichtsarbeit am Beispiel der alkoholassozierten Wernicke-Enzephalopathie gering. Dennoch setzt sich in der Literatur und in einigen Leitlinien die Erkenntnis durch, dass Thiamin bislang zu wenig substituiert wird.

Schlussfolgerungen

Es empfiehlt sich eine großzügige klinische Diagnosestellung einer WE als medizinischer Notfall, auch bei unvollständigem Syndrom und bei vermuteter Mangelernährung jeder Art. Eine Substitution mit 3 x 200 mg Thiamin über mindestens drei Tage, zunächst intravenös, wird angeraten. Neben Alkoholabhängigkeit sind auch Glucose-Infusionen, hohes Alter, Stammzelltransplantation, parenterale Ernährung, sowie Diät- und Fastenprogramme aber auch ein Hungerstreik weitere Risikofaktoren für eine WE. Diese kann innerhalb von Tagen eintreten. Bei bereits diagnostizierter WE sollte Thiamin konsequent mindestens oral weiterverordnet und Rehabilitationsmaßnahmen eingeleitet werden, da hierunter positive Langzeiteffekte berichtet wurden.

Schlüsselwörter

Thiamin-Mangel, Vitamin-B1-Mangel, Thiamin, Vitamin-B1, Wernicke-Enzephalopathie, Vitamin-B1-Substitution

Die Bedeutung der Wernicke-Enzephalopathie

In der täglichen Arbeit mit Suchtpatienten sehen sich klinisch tätige Ärzte häufig mit den durch einen Thiamin-(Vitamin B1)-Mangel verursachten neuropsychiatrischen Folgeschäden konfrontiert. Hier ist zunächst die Wernicke-Enzephalopathie zu nennen, die sich akut manifestiert. Als Spätfolge eines Vitamin B1-Mangels ist das Korsakow-Syndrom (KS) bekannt.

Erstmalig wurde 1881 durch Carl Wernicke (1848 – 1905) das klinische Syndrom bestehend aus einem Verwirrheitszustand (Bewusstseinsstörung), einer Okulomotorikstörung und einer Stand-/Gangataxie am Beispiel dreier Betroffener, einer Näherin und zwei alkoholabhängigen Patienten, beschrieben (Männer sind 1,7-fach häufiger betroffen als Frauen), das im Verlauf als Wernicke-Enzephalopathie Eingang in die medizinische Terminologie fand [1] und heute zu der bekanntesten neuropsychiatrischen Komplikation des Thiamin-Mangels gehört [2, 3].

Bezüglich der Diagnosestellung sowie einer wirksamen Therapie besteht noch erheblicher Informationsbedarf [4, 5, 6]. In Autopsie-Studien wurden sowohl bei Alkoholassozierten Todesfällen (ca. 10 %) als auch in der Allgemeinbevölkerung (ca. 2 %) höhere Prävalenzen einer Wernicke-Enzephalopathie gefunden, als aus klinischen Studien zu vermuten wäre [7, 8]. Wir möchten daher anhand von Erfahrungen des Klinikalltages Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Behandlung geben. Wir beziehen uns hierbei auf die neuropsychiatrischen Folgeschäden. Andere Folgeschäden wie die feuchte Beriberi-Erkrankung (Herzinsuffizienz, Ödeme) werden nicht einbezogen.

Die Rolle des Thiamins

Das essentielle wasserlösliche und hitzeempfindliche Thiamin wurde durch Christiaan Eijkman entdeckt, der dafür 1929 den Nobelpreis erhielt. Es wird bei gesunden Menschen, die sich normal ernähren, mit täglich maximal 8 – 15 mg in ausreichender Menge aufgenommen, bei einem Bedarf von 1 – 2 mg/d [9]. Die aktive Form ist das Thiaminpyrophosphat oder -diphosphat, das als Cofaktor im Citratzyklus, Pentosephosphatzyklus und Pyruvatzyklus eine zentrale Stellung im Energiestoffwechsel hat. Allerdings können die Speicher bei unzureichender bis fehlender Zufuhr bereits nach zwei bis drei Wochen erschöpft sein, etwa im Gegensatz zu zum Beispiel Vitamin B12, bei dem die Speicher für Jahre reichen können [10, 11]. Klassischer Auslöser einer Mangelsituation ist der chronische Alkoholabusus und der zum Beispiel im Rahmen eines Alkoholentzuges oder eines medizinischen Eingriffs vorhandene Mehrbedarf. Es kann jedoch auch ohne Alkoholabhängigkeit zu einer Wernicke-Enzephalopathie kommen [12]. Zum Beispiel bei Mangelernährung im Alter, im Rahmen einer parenteralen Ernährung oder im Rahmen einer psychischen Erkrankung, bei Essstörungen [13], bei Hyperemesis gravidarum [14], nach bariatrischen Operationen (meist 1 – 8 Monate danach) in der Adipositas-

¹ Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Städtisches Klinikum Dresden-Neustadt

² Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Städtisches Klinikum Dresden-Neustadt

³ Internistisches Zentrum Helios Klinikum Pirna und MVZ Pirna

Wernicke-Enzephalopathie

Klassische Trias

- 1) Bewusstseinsstörungen (Verwirrtheit bis Koma)
- 2) Okulomotorikstörungen
(Nystagmus, bilaterale Abducensparese, konjugierte Blickparesen)
- 3) Stand-/Gangataxie

nach Caine

Klassische Trias + Mangelernährung

→ 2 von 4 Symptomen ausreichend

Kasten 1

Korsakow-Syndrom (organisch amnestische Störung)

- partieller Verlust des Altzeitgedächtnisses
- Merkfähigkeitsstörungen („Sekundengedächtnis“), erhaltenes Immediatgedächtnis
- Unfähigkeit neue Gedächtnisinhalte zu speichern

fakultativ

- Konfabulationen
- Mangel an Einsicht
- Desorientiertheit

Kasten 2

chirurgie [15], bei Morbus Crohn und bei Tumorerkrankungen (NHL, Magencarcinom), insbesondere nach Chemotherapien (zum Beispiel nach Ifosfamid) [16] bzw. bei Stammzelltransplantierten [17] aber auch bei AIDS [18] sowie im Rahmen einer Dialyse. Iatrogen kann bei prädisponierten Patienten in Notfallsituationen eine Glukose-Infusion eine Wernicke-Enzephalopathie hervorrufen, da bei hoher Glukose-Zufuhr der Thiamin-Bedarf plötzlich steigt [19]. **Thiamin-Mangel ist nicht nur eine Folge von Alkoholkonsum.**

Die Klinik der Wernicke-Enzephalopathie

Neben der meist raschen Entwicklung ist die Diagnosestellung häufig eine Herausforderung. Die Diagnose muss klinisch gestellt werden. Leider ist die klassische Trias (siehe Kasten 1) nur bei höchstens einem Drittel der Betroffenen zu finden. Das Fehlen eines der drei klassischen Symptome führt häufig dazu, dass die Wernicke-Enzephalopathie nicht diagnostiziert wird. Berichtet werden auch bis zu 20 % der Patienten ohne eines

der drei klassischen Symptome [20, 21]. Laut der operationalisierten Diagnosekriterien (für alkoholabhängige Patienten) von Caine sind zwei von vier Symptomen (Mangelernährung, Symptomtrias) ausreichend zur Diagnosestellung [22] (ENFS Level B für alkoholabhängige Patienten und EFNS Good practice point für nicht-alkoholabhängige Patienten). Von der klassischen Symptomtrias ist die Verwirrtheit (Bewusstseinsstörung) meistens vorhanden: Orientierungsstörung, Indifferenz und Unaufmerksamkeit (inattentiveness), gestörte Gedächtnisfunktion. Selten (unter 5 %) kommt es zu Vigilanzminderung bis hin zu Koma und Tod.

Das Korsakow-Syndrom, als organisch-amnestische Störung, unterscheidet sich von der klassischen Wernicke-Enzephalopathie in wesentlichen Symptomen (siehe Kasten 2), was bei der Diagnosestellung zu berücksichtigen ist.

Laboruntersuchungen und Bildgebung

Laboruntersuchungen und Schädel-CT helfen selten weiter: Der Thia-

min-Stoffwechsel lässt sich in der Akutsituation nicht gut messen, da er in der Regel nicht im Rahmen des Notfall-Labors zur Verfügung steht. Bestimmt werden sollte der direkte Thiamin-Spiegel mittels HPLC-Analyse, sofern verfügbar [23]. Hierzu sollten 2 ml EDTA Blut gewonnen und lichtgeschützt versandt werden. **Ein normaler Thiamin-Spiegel schließt jedoch die Diagnose nicht aus [24], daher hat die Laborbestimmung keinen Stellenwert für die Therapieentscheidung.**

Auch eine regelrechte Schädel-MRT kann eine Wernicke-Enzephalopathie nicht ausschließen, kann aber dennoch im Rahmen der Differenzialdiagnostik (zum Beispiel paramedianer Thalamusinfarkt, zerebrales Lymphom, vCJD) sinnvoll sein und sollte daher stets durchgeführt werden. Der typische MRT-Befund bei einer Wernicke-Enzephalopathie zeigt Hyperintensitäten in der T2-Wichtung um den Aquädukt, den 3. Ventrikel, innerhalb des dorsomedialen Thalamus und im Bereich der Corpora mamillaria [25]. In den beschriebenen Bereichen ist die T1-Wichtung hypointens und die Diffusionswichtung auffällig [26, 27, 28]. Im akuten Stadium kann es außerdem zu einer charakteristischen Kontrastmittelanreicherung in den Corpora mamillaria kommen [29]. Wichtig ist, dass die Auffälligkeiten in der T2-Wichtung sich unter suffizienter Substitution innerhalb von 48 Stunden zurückbilden können, so dass hier eine zügige Bildgebung sinnvoll ist. Diese darf aber keinesfalls zur Verzögerung der Therapie führen.

MRT-Veränderungen können sich unter prompter Therapie zurückbilden.

Die bei Bewusstseinsstörung häufig durchgeführte Lumbalpunktion kann eine Laktaterhöhung oder eine leichte Proteinerhöhung als einzigen Hinweis zeigen. Die Laktaterhöhung lässt sich auch im Serum messen und kann auch ohne Lumbalpunktion ein Baustein bei der Diagnosefindung sein.

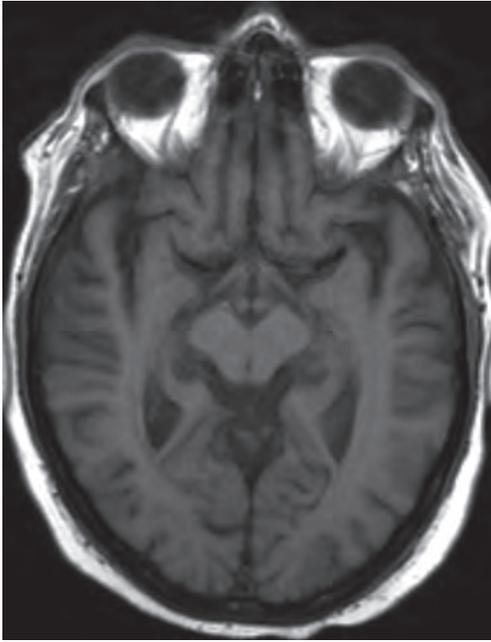


Abb. 1a
MRT-Aufnahmen: Beteiligung der Corpora mamillaria, die sich hier mit einer pathologischen Kontrastmittelaufnahme darstellt (Abb. 1b). T1-gewichtete transversale Sequenz vor (Abb. 1a) und nach i.v. (Abb. 1b) Kontrastmittelapplikation.

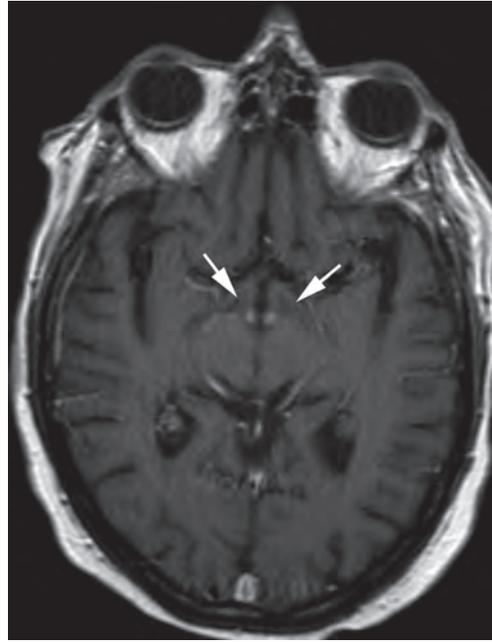


Abb. 1b
© Städtisches Klinikum Dresden-Neustadt, Radiologie

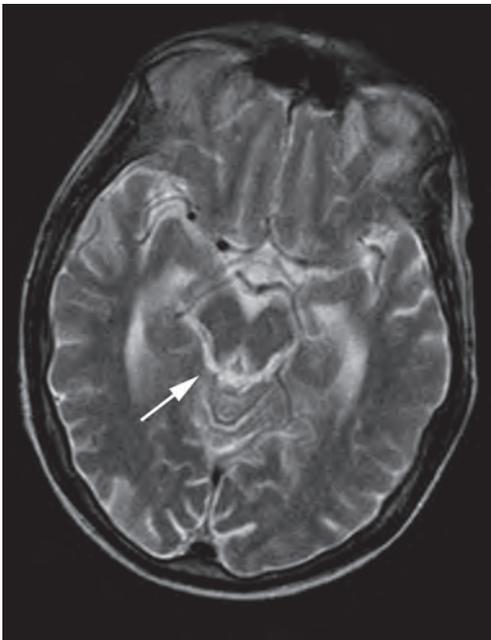


Abb. 2a
Typische Signalveränderungen periaquäduktal (Abb. 2a) und in der Vierhügelplatte (Abb. 2b). T2-gewichtete transversale Sequenz und FLAIR-Sequenz in sagittaler Schnittebene.

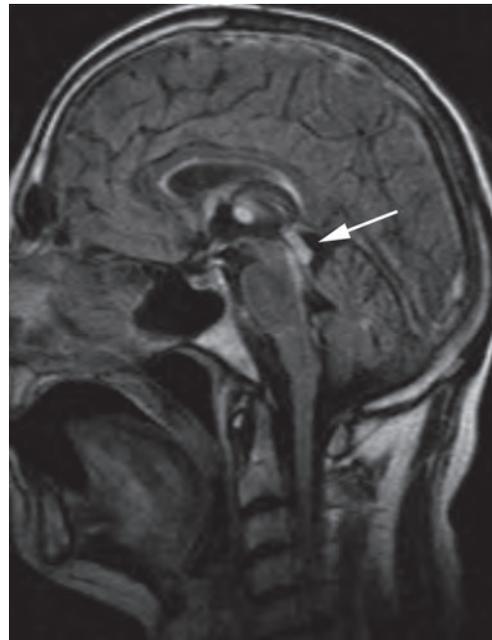


Abb. 2b
© Städtisches Klinikum Dresden-Neustadt, Radiologie

Sollten die Degenerationsmarker im Liquor mitbestimmt werden, so kann sich hier eine Erhöhung des Phospho-Tau als weiterer Hinweis zeigen [31, 32].

Es gibt Hinweise darauf, dass durch Thiamin-Mangel Laktatazidose und Ödembildung als auch Entzündungen und oxidativer Stress induziert

werden können und in Folge eine Neurodegeneration resultieren können [33].

Das bei Ophthalmoplegie und Ataxie differenzialdiagnostisch zu bedenkende Miller-Fisher-Syndrom (als Guillain-Barré-Variante) geht in der Regel mit einer zytoalbuminären Dissoziation (normale Zellzahl, hohes

Eiweiß) einher und hat therapeutische Konsequenzen (intravenöse Immunglobuline).

Die Laktaterhöhung im Liquor und Serum wird von einigen Autoren als Biomarker diskutiert [30].

Therapie der Wernicke-Enzephalopathie

Die Schwierigkeiten bei der Diagnostikstellung (klinische Diagnose) sollten jedoch nicht davon abhalten, bereits bei geringstem Verdacht und immer bei Risikopopulationen (zum Beispiel Alkoholabhängigkeit) mit einer suffizienten Substitution zu beginnen (EFNS Good practice point). Bei Verdacht sollte der Patient gemäß den europäischen Leitlinien (EFNS) hochdosiert (3 x 200 mg, das heißt 3 x 2 Ampullen/Tag bis zu 3 x 500 mg/d; EFNS Level C) intravenös behandelt werden [35]. Nur hierdurch ist eine ausreichend hohe Substitution sichergestellt, da die Bioverfügbarkeit oral eingenommenen Thiamins gering ist und die oral resorbierte Rate proportional zur eingenommenen Dosis abnimmt. Das Ansprechen auf die Therapie sollte die Diagnose bestätigen. Andernfalls, zum Beispiel bei ausbleibender Besserung der Okulomotorikstörung, ist die Diagnose zu revidieren bzw. eine erneute Differenzialdiagnostik zu veranlassen. In der Regel folgt das Ansprechen in dieser Reihenfolge: Zuerst die Okulomotorikstörung (Stunden bis wenige Tage), dann folgt die Gangataxie (Wochen) und zuletzt folgen die kognitiven Defizite (Wochen bis Monate). Residuelle Defizite sind die Regel [3]. Im Einzelfall (Kasuistiken) gibt es auch nach stark verzögerter Therapie noch nahezu vollständige Rückbildungen. Relevante Differenzialdiagnosen sind unter anderem andere akute Enzephalopathien, degenerative Erkrankungen und das bereits erwähnte Miller-Fisher-Syndrom als GBS-Variante.

Unverzögliche Vitamin B1-Substitution bereits bei Verdacht auf eine Wernicke-Enzephalopathie und immer vor Glucosegabe, ohne hierdurch jedoch die Glucosegabe zu verzögern.

Die optimale Dauer der intravenösen Substitution ist unklar. Man wird sich hier an den Symptomen und an den praktischen Gegebenheiten wie zum Beispiel der Länge des stationären Aufenthaltes orientieren müssen. Mindestens drei Tage sollten es in jedem Fall sein, manche Schemata verlaufen über sieben Tage. Die dreimalige Gabe pro Tag ist durch die kurze Halbwertszeit von Thiamin im Blut nötig. Eine subkutane Gabe ist nicht zugelassen. Die intramuskuläre Applikation ist zugelassen, wird aber aufgrund extremer Schmerzhaftigkeit nicht mehr empfohlen und erscheint daher bei drei Applikationen pro Tag nicht sinnvoll. Das Risiko eines Bronchospasmus und einer Anaphylaxie ist extrem gering (1:1 Million pro intravenöser Applikation). Die iv-Gabe wird als sicher angesehen (EFNS Level B).

Zu geringe Dosen von Thiamin (50 – 100 mg) sind mit einer Mortalität der Wernicke-Enzephalopathie bis 20 % assoziiert.

Anschließend sollte oral weiter behandelt werden mit ebenfalls 3 x 200 mg, da es noch unter einer Dosis von 200 mg/Tag bei Alkoholabhängigen zur Entwicklung einer Wernicke-Enzephalopathie kommen kann [35]. Alkoholabhängige Patienten scheinen mehr Thiamin zu benötigen als andere von einem Thiamin-Mangel bedrohte Patienten [36, 37]. Hier spielt sicher die unter Ethanol vorhandene transmembranöse Downregulation thiaminspezifischer Transportproteine intestinaler Schleimhautzellen eine Rolle. Andererseits konnte für Patienten mit Mangelzuständen gezeigt werden, dass im Vergleich zu Patienten ohne Mangel eine erhöhte Resorption von Vitamin B1 besteht. Ursächlich liegt offensichtlich eine Hoch-Regulation apika-

Konsequenzen für Klinik und Praxis

- großzügige Diagnosestellung bzw. niedrige Verdachtsschwelle bei typischen Symptomen und Mangelernährung
- Behandlung mit 3 x 200 mg Thiamin pro Tag intravenös bei vermuteter Wernicke-Enzephalopathie
- bei Mangelernährung durchgehend Prophylaxe mit 3 x 200 mg Thiamin per os solange Risikokonstellation besteht
- bei fortbestehender Wernicke-Enzephalopathie kontinuierliche Weiterverordnung von Thiamin, da in Einzelfallberichten gutes Outcome in bis zu 20 % berichtet wurde und Anregung von Rehabilitationsmaßnahmen

Kasten 3

ler Thiamintransporter in intestinalen Schleimhautzellen zu Grunde.

Die exakte Dosis und Dauer der Vitamin B1-Substitution ist noch unklar, sollte jedoch mindestens bei über 200 mg Vitamin B1 iv pro Tag liegen und mindestens drei Tage erfolgen.

Angesichts der großen therapeutischen Breite und der niedrigen Tages-therapiekosten von unter einem Euro sollte bei weiterhin bestehenden Risikofaktoren (höheres Lebensalter, alkoholabhängiger Patient etc.) dauerhaft substituiert werden bzw. mindestens so lange, wie mögliche Symptome einer Wernicke-Enzephalopathie vorliegen. Gegebenenfalls muss bei fortdauernder Risikokonstellation auch in regelmäßigen Abständen parenteral substituiert werden. Hierzu existieren jedoch keine Daten. Die Kosten-Nutzen-Rechnung dürfte insgesamt positiv ausfallen, wenn man bedenkt, welche pflegerische Versorgung Wernicke-Korsakow-Patienten durch die Immobilität (residuelle Stand-/Gangataxie) und/oder die kognitiven Defizite benötigen.

In anderen Ländern wie zum Beispiel Australien werden seit 1987 Nahrungsmittel wie Brot mit Thiamin angereichert. Berichtet wurde hier-

unter ein bis zu 40 prozentiger Rückgang der Wernicke- und Korsakow-Fälle [38, 39]. Die europäische neurologische Gesellschaft (EFNS) unterstützt diesen Ansatz, wenn gleich in Deutschland unserem Wissen nach keine Bestrebungen hierfür vorhanden sind.

Vereinzelt wird auch Benfotiamin, ein lipophiles Allithiamin, empfohlen, das wegen seiner fünf- bis zehnfach höheren Bioverfügbarkeit gegenüber Thiamin bevorzugt eingesetzt werden sollte. In Gewebeverteilungsstudien von Hilbig und Rahmann (1998) konnte gezeigt werden, dass insbesondere im Gehirn und der Muskulatur 5 – 25-fach erhöhte Konzentrationen vorliegen als unter Substitution mit Thiamin [40].

Die MRT-Bilder sind Eigentum des Städtischen Klinikums Dresden-Neustadt, Abteilung Radiologie. Dank geht an den Leiter der Abteilung Herrn Dr. med. Hänig.

Literatur bei der Verfasserin

Interessenskonflikte: keine

Korrespondierende Autorin:
Dr. med. Theresa M. Glöckler
Leiterin der Akutstation und
Psychotherapiestation
Städtisches Klinikum Dresden-Neustadt,
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Heinrich-Cotta-Str. 12, 01324 Dresden
Theresa.Gloeckler@khdn.de