

Diagnostik og behandling af Wernicke-Korsakovs syndrom hos alkoholmisbrugere kan optimeres

Maria Nilsson & Charlotte Sonne

STATUSARTIKEL

Psykiatrisk Center
Ballerup

Det er velkendt, at alvorlig tiaminmangel kan føre til Wernicke-Korsakovs syndrom (WKS) [1, 2]. Tiaminmangel hos alkoholmisbrugere behandles således dagligt både på somatiske og psykiatriske afdelinger. Alligevel er WKS ifølge post mortem-undersøgelser stadig underdiagnosticeret [3] og formentlig også underbehandlet [4, 5]. Formålet med denne statusartikel er at belyse de diagnostiske vanskeligheder og at gennemgå evidensen for de eksisterende behandlingsregimer. Optimering af udredning og behandling vil blive diskuteret på baggrund af den foreliggende litteratur.

DEFINITIONER

Wernickes encefalopati (WE) er en akut tilstand med bevidsthedsforstyrrelser, oftalmoplegi og ataksi [1, 2], hvilket ofte kaldes Wernickes triade og kan ledsages af blandt andet agitation, konfusion og hallucinationer [2].

Korsakovs psykose/Korsakovs syndrom (KP) er en kronisk tilstand med mere eller mindre permanente hukommelsesproblemer som følge af WE. Der ses amnesi og ofte konfabulationstendens, apati, eufori og manglende sygdomsindsigt [1, 2]. Patienterne er dog i stand til at gentage korte sætninger og er bevidsthedsklare. De kan fremtræde samlede og svare relevant på stillede spørgsmål til trods for udtalt hukommessvækkelse [1]. Ubehandlet fører 80-85% af WE-tilfældene til KP [1, 3].

Tilsammen kaldes de to tilstande WKS.

ÆTIOLOGI, PATOGENESE OG PRÆVALENS

WKS opstår ved insufficient tilførsel og/eller insufficient optagelse af tiamin. Tiamin er kofaktor til flere enzymer i Krebs' cyklus og har særligt stor betydning for energiforbruget i centralnervesystemet [3].

Alkoholmisbrugere får primært tiaminmangel på grund af vitaminfattig diæt i perioder med alkoholoverforbrug. Gentagne opkastninger kan mindske den mængde tiamin, der er til rådighed for absorptionen i mave-tarm-kanalen [2, 5], og den gastrointestinale absorption af tiamin mindskes ved alkoholindtagelse [3]. Menneskets tiamindepoter vil være tømte efter 18-30 dage, såfremt der ikke tilføjes nyt tiamin [2, 6]. Større alkoholindtagelse leder til et accelereret tiaminforbrug, da tiamin også indgår i selve metabolismen af alkohol [2], hvilket kan føre til hurtig udvikling af mangeltilstand ved alkoholoverforbrug. Patienter, der allerede har KP, har en reduceret alkoholtolerans og derfor øget risiko for gentagne episoder af WKS [1].

Obduktionsstudier viser en prævalens af WE på 6,3-58,6% hos alkoholmisbrugere sammenlignet med en post mortem-prævalens på 0,4-2,8% hos baggrundsbefolkningen [2, 5]. I *Damsgaard et al's* prospektive studie diagnosticeredes tilstanden hos 11% af de patienter, der blev behandlet for alkoholabstinenster på et psykiatrisk modtageafsnit [7]. Således ligger den gennemsnitlige post mortem-prævalens højere end prævalensen i det omtalte kliniske studie. I et studie fra 1991 konkluderede *Lindenstrøm et al* tillige, at underdiagnosticering kunne være årsag til, at man i det studie fandt en incidens, der var langt under den internationalt beskrevne [8].

DIAGNOSTIK

Den kliniske diagnose vanskeliggøres af, at symptomerne ofte er ukarakteristiske og forløbet atypisk [1, 2]. Kun 8-20% af patienterne med WE har den klassiske triade [1-4], og WE kan vise sig ved uspecifik svækkelse af kognitive funktioner alene [9]. KP efterfølger ikke altid en klassisk WE, og KP kan ses, uden at der har været tegn på akut WE [1, 3]. Derudover kompliceres diagnosen ofte af, at patienterne er alkoholpåvirkede, abstinensprægede og/eller medicinpåvirkede på diagnosetidspunktet [8, 10], hvilket i sig

Wernickes encefalopati underbehandles formentlig hos patienter med alkohol i anamnesen, både mht. tiamindosering og behandlingslængde.





TABEL 1

	Dosis	Administrationsvej	Daglige doser, n	Behandlingsvarighed
<i>Donnino et al</i> [3]	500 mg	i.v.	2-3	?
<i>Galvin et al</i> [5]	200 mg	i.v.	3	Fortsættes så længe der ses klinisk bedring
<i>McIntosh & Chick</i> [6]	500-750 mg	i.v.	3	Fortsættes så længe der ses klinisk bedring
<i>Thomson et al</i> [10]	500 mg × 3 i 2 dage, efterfulgt af 250 mg × 1 i 5 dage	i.v./i.m. (over 30 min, fortyndet i saltvand)	3/1	2 + 5 dage
<i>Cook et al</i> [12]	500 mg × 3 i 2 dage, ved observeret effekt fortsættes med 250 mg × 1 i 5 dage	i.v./i.m. (over 15-30 min, fortyndet i saltvand)	2-3/1	2 + 5 dage Alternativt så længe der ses klinisk bedring ved vedvarende ataksi, polyneurit eller hukommelses-påvirkning

i.v. = intravenøs; i.m. = intramuskulær.

Anbefalinger i litteraturen vedrørende behandling af manifest Wernickes encefalopati med tiamin.

selv kan give bevidsthedsforstyrrelse, usikker gang og øjetsymptomer. Store doser phenobarbital fører desuden hyppigt til nystagmus, hvorfor dette kriterium ikke er validt, såfremt der er behandlet med stoffet [7]. Ifølge et studie af *Sechi & Serra* overses 75-80% af WE-tilfældene ved klinisk undersøgelse [2].

Allerede i 1983 foreslog *Gade* en revision af de diagnostiske kriterier [9]. *Galvin et al* [5] foreslog en udvidelse af den diagnostiske triade med kriterier som mangelfuld diæt og lettere forringelse af hukommelsen. I andre studier har man foreslået, at måling af S-tiamin-niveau [3, 5, 11] og/eller magnetisk resonans (MR)-skanning blev implementeret som en del af udredningsprogrammet [5]. Ingen af disse metoder er dog, grundet henholdsvis usikre referenceintervaller og manglende adgang til MR-skannere, på nuværende tidspunkt mulige at implementere i en klinisk hverdag.

BEHANDLING

WE behandles med tiamin og er ved hurtigt indsættende behandling fuldt reversibel. Ubehandlet er både morbiditeten og mortaliteten høj [1, 2], da ubehandlet WE er dødelig hos 20%, og 85% af overleverne får KP [1]. Behandling med tiamin anses til gengæld for at være ganske sikker med få bivirkninger og lav risiko for allergiske reaktioner [5, 10].

I litteraturen er der enighed om, at behandling per os pga. den mangelfulde absorption ved alkoholoverforbrug ikke er tilstrækkelig til patienter, der er i risiko for at få WE eller har manifest WE [3, 6, 12]. Parenteral behandling sikrer endvidere et højt S-tiamin-niveau, hvilket muliggør sufficient transport over blod-hjerne-barrieren [10]. I litteraturen anbefales der derfor hovedsageligt intravenøs (i.v.) administration. I publikationer fra USA og England anbe-

fales desuden tiamin/saltvandsinfusion over op til en halv time for at mindske risikoen for allergiske reaktioner [2, 12]. Til trods for dette viser *Damsgaard et al's* kliniske studie, at ikke alle patienter med symptomer på WE får i.v.-behandling [7].

Den mest udbredte anbefaling af doseringsinterval er tre gange dagligt [3, 5, 6, 10, 12] pga. tiamins forholdsvis korte halveringstid på ca. 96 min [3, 5, 13]. Men med hensyn til dosis og behandlingsvarighed er det vanskeligere at finde entydige retningslinjer. Ved manifesterede symptomer på WE anbefales døgndoser på 500-2.250 mg givet i.v. fordelt på 2-3 daglige doseringer [3, 5, 6, 10, 12]. Nogle steder anbefales det at behandle så længe, at der ses en bedring af symptomerne [5, 6, 12], hvorimod man andre steder anbefaler behandling i et bestemt antal dage (**Tabel 1**) [10, 12]. De regionale fællesinstrukser for psykiatrien i Danmark giver ikke ensartede retningslinjer, men i alle regioner anbefales det at begynde med i.v.-behandling med døgndoser på 800-1.600 mg. Behandlingslængden varierer mellem en og fem dage, og efterbehandlingen per os varierer mellem ti og 21 dage [14-16].

DISKUSSION

Den højere prævalens af WE, der findes ved post mortem-undersøgelser, sammenlignet med, hvad der findes ved kliniske studier, tyder på, at tilstanden ofte overses i klinikken. Det er i den forbindelse væsentligt at henlede opmærksomheden på, at den klassiske triade kun sjældent ses i praksis, og at alkoholpåvirkning og abstinensbehandling giver differentialdiagnostiske udfordringer. Der er som nævnt også en række yderligere symptomer, der ved alkoholoverforbrug bør lede tanken hen på WE [5]. En udvidelse af de diagnostiske kriterier ville fange flere patienter til



FAKTABOKS

Diagnostiske udfordringer

- Patienter med Wernickes encefalopati har ofte ukarakteristiske symptomer og atypiske forløb.
- Kun 8-20% har den klassiske triade.
- Diagnosen kompliceres ofte af alkoholpåvirkning og abstinensbehandling.

Tiltag

- Udvidede diagnostiske kriterier.
- Parakliniske undersøgelser.

Behandling

- Tiaminbehandling er sikker, har få bivirkninger og lav risiko for allergiske reaktioner.
- Behandling med tiamin er kurativ (ved hurtigt indsættende behandling).
- Parenteral behandling er påkrævet.
- Optimal dosis og behandlingslængde er ikke kendt.

Tiltag

- Tiamin bør gives til alle patienter, der har alkoholoverforbrug i anamnesen.
- Intravenøs administration er at foretrække.
- Parenteral tiaminbehandling bør fortsætte, så længe der ses klinisk bedring.
- Randomiserede studier med højere doser og længere behandlingsvarighed er påkrævet.

trods for differentialdiagnostiske vanskeligheder, og fremtidig medinddragelse af parakliniske undersøgelser kunne yderligere styrke diagnosen. Indtil de parakliniske redskaber er til rådighed til sikker diagnosticering, bør man behandle alle indlagte patienter, der har alkoholoverforbrug i anamnesen, med parenteralt givet tiamin.

Til trods for at behandling af tiaminmangel ved alkoholmisbrug er velkendt, er der som anført stor forskel på, hvilke anbefalinger der gives vedrørende tiamindosis og behandlingsvarighed ved manifest WE. Denne forskel ses i både dansk og international litteratur. I det seneste Cochranereview på området konkluderer man, at der i høj grad mangler evidens med hensyn til både optimal dosering og behandlingslængde. I reviewet er der blot inkluderet to studier, hvoraf kun det ene indeholder en sufficient mængde data for statistisk analyse [17]. Den manglende kliniske evidens for højdosisbehandling fører til stor variation i behandlingsregimer og således også til, at nogle patienter med WE i dag formentlig behandles med insufficente doser. Da der ikke er gennemført studier med daglige doser større end 1.500 mg givet i.v., kan det heller ikke udelukkes, at selv patienter, der får denne dosis, underbehandles.

Dagens behandlingsregimer er fortrinsvis baseret på ukontrollerede forsøg og klinisk erfaring [7, 12]. At der ikke er flere kontrollerede studier på området, skyldes ifølge Galvin *et al* etiske problemer med at udføre randomiserede kontrollerede forsøg, når vi kender en effektiv behandling [5]. Da tiamin er atoksisk og forholdsvis let at administrere, ville det dog være

både praktisk muligt og etisk forsvarligt at foretage randomiserede studier med højere doseringer og længere behandlingsvarighed end hidtil gennemført.

KONKLUSION

Samlet set må det konkluderes, at WE hyppigt overses ved klinisk undersøgelse, at tilstanden har stor morbiditet og mortalitet, og at behandlingen er atoksisk og lettilgængelig. Det er derfor i tråd med konklusionen i Damsgaard *et al*'s studie anbefalelsesværdigt, at man påbegynder højdosis i.v.-tiaminbehandling hos samtlige patienter med alkoholoverforbrug i anamnesen ved indlæggelse [7]. Ved klinisk mistanke om WE bør parenteral højdosis tiaminbehandling fortsættes, så længe der ses klinisk bedring. En udvidelse af de diagnostiske kriterier og tilgængelige parakliniske undersøgelsesmetoder ville styrke diagnosen. Indtil der foreligger mere præcis evidensbaseret vejledning, må eventuel overbehandling være at foretrække frem for at risikere underbehandling, tilstandens alvorlige forløb taget i betragtning.

KORRESPONDANCE: Maria Nilsson, Dronningens Tværgade 50, 4., 3, 1302 København K. E-mail: n97marni@hotmail.com

ANTAGET: 22. august 2012

FØRST PÅ NETTET: 29. oktober 2012

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Kopelman MD, Thomson AD, Guerrini I *et al*. The korsakoff syndrome: clinical aspects, psychology and treatment. *Alcohol Alcohol* 2009;44:148-54.
2. advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2007;6:442-55.
3. Donnino MW, Vega J, Miller J *et al*. Myths and misconceptions of wernicke's encephalopathy: what every emergency physician should know. *Ann Emerg Med* 2007;50:715-21.
4. Agabio R. Thiamine administration in alcohol-dependent patients. *Alcohol Alcohol* 2005;40:155-6.
5. Galvin R, Bräthen G, Ivashynka A *et al*. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol* 2010;17:1408-18.
6. McIntosh C, Chick J. Alcohol and the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:iii16-iii21.
7. Damsgaard L, Ulrichsen J, Nielsen MK. Wernickes encefalopati hos patienter med alkoholabstinenssymptomer. *Ugeskr Læger* 2010;172:2054-8.
8. Lindenstrøm ES, Waage Christiansen L, Simonsen E. Wernicke-Korsakoff-syndromet på Rigshospitalet 1979-1988. *Ugeskr Læger* 1991;153:2819-22.
9. Gade A. Wernicke-Korsakoff-syndromet, er sygdommen underdiagnosticeret? *Ugeskr Læger* 1983;145:3889-93.
10. Thomson AD, Cook CCH, Touquet R *et al*. The royal college of physicians report on alcohol: guidelines for managing Wernicke's encephalopathy in the accident and emergency department. *Alcohol Alcohol* 2002;37:513-21.
11. Pitel AL, Zahr NM, Jackson K *et al*. Signs of preclinical Wernicke's encephalopathy and thiamine levels as predictors of neuropsychological deficits in alcoholism without Korsakoff's syndrome. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:580-8.
12. Cook CCH, Hallwood PM, Thomson AD. B vitamin deficiency and neuropsychiatric syndromes in alcohol misuse. *Alcohol Alcohol* 1998;33:317-36.
13. Tallaksen CME, Sande A, Bøhmer T *et al*. Kinetics of thiamin and thiamin phosphate esters in human blood, plasma and urine after 50 mg intravenously or orally. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;44:73-8.
14. <http://vip.regionh.dk/VIP/Admin/GUI.nsf/Desktop.html?open&openlink=http://vip.regionh.dk/VIP/Slutbruger/Portal.nsf/Main.html?open&unid=XA54C4C34D336C4EFC12579AB00382929&dbpath=/VIP/Redaktoer/RH.nsf/&windowwidth=1100&windowheight=600&windowtitle=%F8g> (4. mar 2012).
15. <http://ekstern.infonet.regionsyddanmark.dk/files/dokument90319.htm> (15. apr 2011).
16. <https://pri.rn.dk/pri/P/Sider/86e04b2d-0239-4b09-8bbd-58e7d315da3b.aspx> (15. apr 2011).
17. Day E, Bentham P, Callagan R *et al*. Thiamine for wernicke-korsakoff syndrome in people at risk from alcohol abuse. c2008. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD004033.