

# Wernicke-encefalopathie

M. DJELANTIK, D. BLOEMKOLK, J. TIJDINK

**SAMENVATTING** Wernicke-encefalopathie is een acute neuropsychiatrische aandoening met heterogene symptomen zoals bewustzijnsveranderingen, ataxie en afwijkende oogvolgbewegingen die onbehandeld een hoge morbiditeit en mortaliteit tot gevolg heeft. De behandeling is thiaminesuppletie. Wij zagen een 49-jarige man die agressief en verward was. Aanvankelijk werd gedacht aan een alcoholonthoudingsdelier. Vanwege ataxie, cognitieve stoornissen en fors alcoholgebruik rees het vermoeden van wernicke-encefalopathie. Nadat neurologisch onderzoek deze waarschijnlijkheidsdiagnose had bevestigd, werd gestart met toediening van thiamine en volgde herstel. Vanwege de heterogene symptomen en de hoge morbiditeit en mortaliteit zonder behandeling is het van groot belang dat de clinicus vroegtijdig bedacht is op wernicke-encefalopathie.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)3, 210-214

**TREFWOORDEN** neuropsychiatrie, thiamine, wernicke-encefalopathie



In deze gevalsbeschrijving illustreren wij dat de diagnose wernicke-encefalopathie bij een onrustige patiënt soms ten onrechte niet gesteld wordt en wat de gevolgen daarvan kunnen zijn. We bespreken de symptomen en de pathogenese en doen aanbevelingen voor differentiële diagnostiek en behandeling (Harper e.a. 1998; Sechi & Serra 2007).

## GEVALSBESCHRIJVING

Laat op de avond belde de huisartsenpost naar de dienstdoende psychiater voor advies over een agressieve en verwarde 49-jarige man. In overleg met de psychiater verwees de huisarts de patiënt naar de Spoedeisende Hulp (SEH-) afdeling van het ziekenhuis. De patiënt weigerde naar de SEH te gaan en verliet geagiteerd, samen met zijn vrouw, de huisartsenpost, waarop de politie werd ingeschakeld. Na een uur verscheen de patiënt alsnog op de SEH, geboeid door de politie. Hij verzette zich heftig en uitte zich achterdochtig en verward naar hulpverleners.

Tijdens het algemene lichamelijk onderzoek probeerde hij de poortarts te bijten. Vanwege de agressie werd de psychiater in consult gevraagd.

Bij het psychiatrisch onderzoek zag de psychiater een slecht verzorgde man die niet naar alcohol rook. Hij praatte onduidelijk en was breedspakig. Er was een gedaald bewustzijn met desoriëntatie in tijd, plaats en persoon. Het denken was incoherent met paranoïde

gekleurde wanen; patiënt prevelde dat er mensen achter hem aanzaten.

Bij het lichamelijk onderzoek dat volgde, waren er geen afwijkingen behoudens een verhoogde pols en bloeddruk. Er waren geen bijzonderheden wat betreft oogvolgbewegingen. De poortarts had bij binnenkomst van patiënt op de SEH niets bijzonders in het gangspoor waargenomen. Dit was op dat moment niet te beoordelen vanwege de 5-puntsfixatie.

Heteroanamnestisch vertelde zijn vrouw dat patiënt sinds enkele dagen verward en achterdochtig was. Daarnaast vermeldde ze dat hij een hoogopgeleide man was die sinds 10 jaar werkloos was. Hij dronk 10 eenheden alcohol per dag en had een blanco psychiatrische voorgeschiedenis. Echtgenote wist niet wanneer patiënt voor het laatst had gedronken. De psychiater stelde de diagnose alcoholonthoudingsdelier en besloot patiënt op te nemen op de afdeling Psychiatrie en te behandelen met haloperidol en lorazepam. Volgens het ziekenhuisprotocol bij vermoeden van alcoholonthoudingsdelier werd gestart met 2 dd 150 mg thiamine (i.m.).

De volgende dag werd bij een tweede beoordeling en lichamelijk onderzoek wederom een gedesorienteerde man met een wisselend bewustzijn gezien. Het denken was incoherent en patiënt vertelde over geheime missies, praatte met onzichtbare mensen en zag groene beestjes. Er werd uitgebreider lichamelijk en neurologische onder-

zoek gedaan. Patiënt had een houdingstremor en bij het lopen een atactisch gangspoor. Er was geen sprake van blikverlamming, nystagmus of dubbelzien. Het oriënterend bloedonderzoek toonde geen afwijkingen.

Bij extra navraag vertelde zijn vrouw dat het drankgebruik van patiënt niet was veranderd of gestaakt in de laatste dagen voor opname. Er werd in overleg met de neuroloog een cr-scan van de hersenen gemaakt om een infarct uit te sluiten. Deze liet geen afwijkingen zien.

Vanwege de ataxie, de cognitieve stoornissen en het forse alcoholgebruik van patiënt rees het vermoeden van wernicke-encefalopathie. Nadat de neuroloog deze waarschijnlijkheidsdiagnose had bevestigd, werd direct gestart met toediening van thiamine 500 mg iv.

Na enkele dagen waren de paranoïde wanen, de tremor en de ataxie verdwenen. De patiënt bleef echter bij vlagen confabuleren. Hierop werd diagnostiek naar het syndroom van Korsakov ingezet. In het neuropsychologisch onderzoek (NPO) werden vervolgens geen aanwijzingen gevonden voor inprentingsstoornissen en scoorde patiënt maximaal op de *Mini-Mental State Examination* (MMSE).

Patiënt was erg geschrokken van wat hem overkomen was en was gemotiveerd te stoppen met zijn alcoholgebruik. Zijn partner herkende patiënt weer als 'de oude' en hij werd in goede conditie ontslagen uit het ziekenhuis.

## DISCUSSIE

### Geschiedenis

In 1881 beschreef Carl Wernicke een syndroom met cognitieve stoornissen, oogvolgbewegingsstoornissen en ataxie bij twee patiënten die verslaafd waren aan alcohol. Deze patiënten overleden 2 weken na het ontstaan van dit syndroom, dat wordt veroorzaakt door een tekort aan thiamine (vitamine B<sub>1</sub>): de wernicke-encefalopathie (Sechi & Serra 2007).

### Pathogenese

Thiamine is een onderdeel van de enzymen pyruvaatdehydrogenase en alfa-ketoglutaatdehydrogenase die een belangrijke rol spelen in de glycolyse en de citroenzuurcyclus in het brein. Wanneer deze processen niet goed verlopen, ontstaan er op celniveau problemen in de ATP-synthese, vorming van myeline en de synthese van neurotransmitters.

Er ontstaat een cascade aan problemen, met uiteindelijk hersenoedeem als gevolg van verlies van osmose. Dit leidt tot neurologische uitval of in het ergste geval de dood (mortaliteit van 17%). Een tekort aan thiamine zorgt binnen 2-3 weken voor beschadiging van het brein (Martin e.a. 2003).

## AUTEURS

**MANIK DJELANTIK**, arts in opleiding tot psychiater, UMC Utrecht.

**DIENEKE BLOEMKOLK**, psychiater en opleider, Tergooi Ziekenhuis, Blaricum.

**JOERI TIJDINK**, psychiater, plv. opleider Tergooi Ziekenhuis, Blaricum, en onderzoeker afd. Interne Geneeskunde, Vumc, Amsterdam.

## CORRESPONDENTIEADRES

M. Djelantik, afd. Psychiatrie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Huispostnummer: A.01.126, Postbus 85.500 3508 GA Utrecht.

E-mail: m.djelantik@umcutrecht.nl

M. Djelantik leidde het zoeken naar de achtergrondinformatie en het schrijven van het artikel. J. Tijdink en D. Bloemkolk ondersteunden het zoeken en schreven mee aan het manuscript. Alle auteurs hebben bijgedragen aan het artikel en hebben het goedgekeurd.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 11-8-2014.

Zoals Carl Wernicke in 1881 beschreef, komt thiaminedeficiëntie niet alleen voor bij mensen met alcoholverslaving. Deze kan voorkomen door onvoldoende thiamine-inname (bijvoorbeeld ondervoeding), toegenomen verbruik (bijvoorbeeld infectie, kwaadaardige tumor), toegenomen verlies (bijvoorbeeld hemodialyse), of het ontbreken van de cofactor magnesium (ondervoeding) (Isenberg-Grzeda e.a. 2012). Ook is er sprake van enige genetische kwetsbaarheid (Martin e.a. 2003).

### Symptomen en incidentie

Wernicke-encefalopathie wordt beschreven als een klassieke trias van bewustzijnsveranderingen, oogbewegingsstoornissen en loopstoornissen. Post-mortemonderzoek toonde aan dat het gros van de patiënten, 83,5%, niet voldoet aan de klassieke trias. (Harper e.a. 1986; 1998; 1986). De symptomen blijken heterogeen te zijn. Zie **TABEL 1**. Van de patiënten die een wernicke-encefalopathie doormaken, krijgt 80% het syndroom van Korsakov, bijna altijd in combinatie met een cerebellaire of sensore ataxie. Bij het syndroom van Korsakov staat een stoornis in het inprentingsgeheugen centraal, met een relatief goed behoud van overige cognitieve functies. Verder wordt het gekarakteriseerd door weinig ziektebesef/inzicht en confabulatie.

Vanwege deze overlap wordt gesproken van een wernicke-korsakovsyndroom (wks) (Malamud & Skillcorn 1956; Sechi & Serra 2007).

Wat betreft epidemiologie worden in post-mortemonderzoek hogere prevalenties geconstateerd (0,8 tot 2,8%) dan in klinische studies (0,04-0,13%) (Harper e.a. 1998; Sechi & Serra 2007; Vasconcelose.a. 1999; Victor e.a. 1971). Ondanks de beperkingen van retrospectief post-mortemonderzoek tonen ook deze cijfers aan dat wks in de levende populatie minder vaak wordt gediagnosticeerd en behandeld.

### Diagnostiek en differentiaaldiagnose

Psychiaters kunnen veel morbiditeit voorkomen door vroege herkenning en behandeling van thiaminedeficiëntie bij patiënten met verhoogd risico (Isenberg-Grzeda e.a. 2012; Victor e.a. 1989). Er zijn echter verschillende redenen waarom de diagnostiek moeilijk is en adequate behandeling niet wordt gestart.

Ten eerste is een verwarde patiënt moeilijk te onderzoeken, zoals ook onze casus illustreert. Dit terwijl een uitgebreid lichamelijk onderzoek essentieel is voor de diagnose wernicke-encefalopathie.

Bovendien is vanwege de heterogene symptomen de differentiële diagnose uitgebreid. Er kan gedacht worden aan een cva, intracraniale bloeding, (alcohol)intoxicatie, (alcohol)onthouding, encefalopathie, meningitis of een delier op basis van een somatische aandoening. Alle ziektebeelden waarbij de symptomen overlappen met de trias van een wernicke-encefalopathie kunnen zuiver op basis van het klinische beeld niet worden uitgesloten (Donnino e.a. 2007).

Een complicerende factor daarbij is dat de diagnose een klinische diagnose blijft. Het is mogelijk om thiamine in het bloed te meten, maar er is geen consensus over de waarde van deze bepaling (Donnino e.a. 2007; Harper e.a. 1986). Daarnaast duurt het analyseren in een ziekenhuis vaak 2 weken waardoor het geen rol heeft in de acute situaties.

Ook zijn er in de literatuur afwijkingen beschreven in liquor, op de CT- of MRI-scan of in het eeg. Deze hebben echter (nog) geen duidelijke diagnostische waarde (Cerase e.a. 2011; Lough 2012) in de acute diagnostische fase en differentiële diagnostiek.

De klinische presentatie blijft de belangrijkste voorspeller in de diagnostiek. De diagnose kan later worden ondersteund door een snelle respons op thiaminetoediening (Sechi & Serra 2007).

### Behandeling

De behandeling van wernicke-encefalopathie bestaat uit directe thiaminesuppletie. Gezien de gestoorde resorptie van thiamine in de dunne darm is bij een belangrijk deel van de ondervoede patiënten met overmatig alcoholgebruik orale toediening geen optie en dient de thiamine intraveneus toegediend te worden. Een cochrane-review uit 2008 concludeert dat er onvoldoende bewijs is om wetenschappelijk onderbouwde richtlijnen te geven voor dosis, frequentie en duur van de thiaminetoediening (Day e.a. 2013). **TABEL 2** geeft de Nederlandse multidisciplinaire richtlijn Stoornissen in het gebruik van alcohol weer (blz 44, samenvatting; Landelijke Stuurgroep 2009).

**TABEL 1** Overzicht van meest voorkomende symptomen bij wernicke-encefalopathie (Sechi & Serra 2007)

Veelvoorkomende symptomen	Minder vaak voorkomende symptomen	Symptomen in de eindfase
Oogvolgbewegingsstoornissen	Stupor	Hyperthermie
Bewustzijnsveranderingen	Hypotensie en tachycardie	Spasticiteit
Incoördinatie en ataxie	Hypothermie	Choreatische dyskinesieën
	Bilaterale visuele stoornissen, papiloedeem	Coma
	Epileptische insulten	
	Gehooverlies	
	Hallucinaties, gedragsveranderingen	
Incidentie van klassieke trias oogvolgbewegingsstoornissen, ataxie en bewustzijnsveranderingen (Harper e.a. 1986)		
Aantal symptomen	Incidentie	
0	18,6%	
1	37,1%	
2	27,8%	
3	16,5%	

**TABEL 2** Richtlijn Stoornissen in het gebruik van alcohol bij vermoeden van wernicke-encefalopathie

Symptomen van wernicke-encefalopathie?	Duur	Medicatie
Verhoogd risico	3-5 dagen	250 mg thiamine i.m. of i.v. 1 dd vitamine B complex + vitamine C 500 mg
Vermoeden	3 dagen	3 dd 500 mg thiamine i.v. 3 dd vitamine B-complex + vitamine C 500 mg

Een comorbide delirant beeld kan behandeld worden met haloperidol en lorazepam. Preventief wordt een dagelijkse dosis van 100 mg (2 dd 50 mg) thiamine als voedingssupplement veilig geacht.

Een speciale vermelding geldt voor glucosetoediening. Plotse glucose-inname vergroot het verbruik van thiamine vanwege de belasting op de glycolyse en de citroenzuurcyclus. Bij patiënten met thiaminedeficiëntie kan zich hierdoor een wks ontwikkelen. Voordat glucose gegeven wordt, is het van belang thiamine i.m. of i.v. te suppleren. Er zijn weinig bijwerkingen bekend van thiamine, maar in zeldzame gevallen (1 : 250.000) is anafylaxie gerapporteerd (Donnino e.a. 2007).

### Terugblik op de casus

Wij willen graag een aantal leerpunten uitlichten uit deze casus. Ten eerste toont deze casus het belang aan van een gedegen lichamelijk onderzoek bij verwarde mensen. Mogelijk hadden wij, indien volledig lichamelijk onderzoek mogelijk was geweest, wks in een eerder stadium kunnen constateren. Daarnaast is het gezien de ernst van

de gevolgen van een wernicke-encefalopathie zaak om snel te handelen en te starten met thiaminesuppletie. In deze casus zijn wij pas een dag na presentatie op de SEH begonnen met intraveneuze toediening van thiamine. Dit hadden we eerder moeten starten onder het adagium 'baat het niet, dan schaadt het niet (of nauwelijks)'.

Bij deze casus kan achteraf worden bediscussieerd of er tevens een comorbide delirant beeld bestond naast de wks-symptomen. Opvallend is echter dat de psychotische symptomen snel verminderden na adequate toediening van thiamine.

### CONCLUSIE

De door ons beschreven casus is een goed voorbeeld van de problemen die kunnen ontstaan bij de diagnostiek van wernicke-encefalopathie. Onbehandeld heeft deze aandoening een hoge morbiditeit en mortaliteit en krijgt 80% van de patiënten het syndroom van Korsakov. Bij een klinisch vermoeden is het dus essentieel om snel en weinig terughoudend te behandelen met thiamine.

### LITERATUUR

- Cerase A, Rubenni E, Rufa A, Vallone I, Galluzzi P, Coratti G, e.a. CT and MRI of Wernicke's encephalopathy. *Radiol Med* 2011; 116: 319-33.
- Day E, Bentham PW, Callaghan R, Kuruvilla T, George S. Thiamine for prevention and treatment of Wernicke-Korsakoff syndrome in people who abuse alcohol. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 7: CD004033.
- Donnino MW, Vega J, Miller J, Walsh M. Myths and misconceptions of Wernicke's encephalopathy: what every emergency physician should know. *Ann Emerg Med* 2007; 50: 715-21.
- Harper CG, Giles M, Finlay-Jones R. Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: a retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 341-5.
- Harper CG, Sheedy DL, Lara AI, Garrick TM, Hilton JM, Raisanen J. Prevalence of Wernicke-Korsakoff syndrome in Australia: has thiamine fortification made a difference? *Med J Aust* 1998; 168: 542-5.
- Isenberg-Grzeda E, Kutner HE, Nicolson SE. Wernicke-Korsakoff-syndroom: under-recognized and under-treated. *Psychosomatics* 2012; 53: 507-16.
- Landelijke Stuurgroep Multidisciplinaire Richtlijnontwikkeling in de GGZ. Multidisciplinaire richtlijn Stoornissen in het gebruik van alcohol. Richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van volwassen patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol. Utrecht: Trimbos-instituut; 2009. p 16.
- Lough ME. Wernicke's encephalopathy: expanding the diagnostic toolbox. *Neuropsychol Rev* 2012; 22: 181-94.
- Malamud N, Skillcorn SA. Relationship between the Wernicke and the Korsakoff syndrome; a clinicopathologic study of seventy cases. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1956; 76: 585-96.

- Martin PR, Singleton CK, Hiller-Sturmhofel S. The role of thiamine deficiency in alcoholic brain disease. *Alcohol Res Health* 2003; 27: 134-42.
- Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2007; 6: 442-55.
- Vasconcelos MM, Silva KP, Vidal G, Silva AF, Domingues RC, Berditchevsky CR. Early diagnosis of pediatric Wernicke's encephalopathy. *Pediatr Neurol* 1999; 20: 289-94.
- Victor M, Adams RD, Collins GH. The Wernicke-Korsakoff syndrome. A clinical and pathological study of 245 patients, 82 with post-mortem examinations. *Contemp Neurol Ser* 1971; 7: 1-206.
- Victor M, Adams D, Collins A. The Wernicke-Korsakoff syndrome and related neurologic disorders due to alcoholism and malnutrition. *Quest Meridien Ltd*; 1989.

## SUMMARY

# Wernicke encephalopathy

M. DJELANTIK, D. BLOEMKOLK, J. TIJDINK

Wernicke encephalopathy is an acute neuropsychiatric disease with heterogeneous symptoms, including changes in mental status, ataxia and ocular abnormalities; if left untreated, these symptoms can lead to morbidity and even to mortality. The treatment is thiamine supplementation. Because of the heterogeneity of the symptoms and the high risk of morbidity and mortality if the symptoms are not treated, it is vitally important that on observing a patient's early symptoms the clinician immediately suspects that the symptoms could point to Wernicke encephalopathy.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)3, 210-214

**KEY WORDS** neuropsychiatry, thiamine, Wernicke encephalopathy