



Case Report Thiaminsubstitution

Thiaminsubstitution zur Prophylaxe einer Wernicke-Encephalopathie beim alkoholabhängigen Patienten

Die Wernicke-Encephalopathie (WE) ist eine neurologische Komplikation eines klinisch manifesten Thiaminmangels. Thiaminmangelerscheinungen unterschiedlicher Genese stellen eine relevante Ursache für akutes und subakutes Delir dar und haben verheerende Langzeitfolgen. Die Prävalenz von typischen Hirnläsionen bei Autopsiestudien in der Allgemeinbevölkerung liegt bei 0,4–2,8%, die Prävalenz bei Alkoholikern ist höher als bei Nichtalkoholikern. Die klassische Symptomtrias der WE umfasst Encephalopathie, Gangataxie sowie eine Okulomotorikstörung, tritt jedoch nur selten im Vollbild auf, weshalb es empfehlenswert ist, sich bei der Diagnose an Nebensymptomen, wie erstmals von Caine et al. popularisiert, zu orientieren. So stellen neben der Okulomotorikstörung, Ernährungsmangel, cerebelläre Dysfunktion sowie entweder Wesensveränderung oder leichte Gedächtniseinschränkung zusätzliche Kriterien zur klinischen Diagnose einer WE dar.

» Die klassische Symptomtrias der WE umfasst Encephalopathie, Gangataxie und Okulomotorikstörung

Ein besonderes Risiko, eine Wernicke-Encephalopathie zu entwickeln, weisen Personen mit einer Alkoholabhängigkeitserkrankung auf; so stellt in Österreich der chronische Alkohol-

konsum den wichtigsten Risikofaktor für einen Thiaminmangel dar. Aus einer Wernicke-Encephalopathie kann als chronische Form der Krankheit das Korsakoff-Syndrom (KS) werden. Das KS ist vor allem durch schweren Kurzzeitgedächtnisverlust gekennzeichnet und wird entsprechend auch oft Korsakoff-Demenz genannt. Wegen der engen Beziehung zwischen WE und KS wird oft auch vom Wernicke-Korsakoff-Syndrom (WKS) gesprochen. Der Mangel an Vitamin B1 bei Alkoholikern entsteht aus einer Kombination von mangelnder Zufuhr, schlechter Absorption und eingeschränkter Speicherung in der toxisch geschädigten Leber. Bei Patienten ohne Alkoholmissbrauch kann es durch Malabsorption, gesteigerten Bedarf, gesteigerte Ausscheidung oder inadäquate Zufuhr über die Ernährung zu Thiaminmangel kommen, beispielsweise bei jeder Form der Mangelernährung, Hyperemesis gravidarum, malignen Erkrankungen, Dialyse oder nach gastrointestinalen Eingriffen (v.a. Adipositaschirurgie). Allgemein kann es auch im Rahmen der intensivmedizinischen Behandlung bei verschiedensten Krankheitsbildern wie Sepsis oder großflächigen Verbrennungen zu einem Thiaminmangel kommen. Daher ist im Rahmen von stationären Aufenthalten zum Alkoholentzug eine konsequente Behandlung respektive Vorbeugung eines etwaigen Thiamindefizits wesentlich.

» Einigkeit herrscht über den klinischen Nutzen einer Thiaminbehandlung

Eine zeitgerechte Behandlung einer Wernicke-Encephalopathie kann für das

klinische Outcome entscheidend sein. Wenngleich seit Jahrzehnten Thiamin (im Volksmund auch Vitamin B1) in intravenöser oder intramuskulärer Darreichungsform Goldstandard der Behandlung und Prävention der Wernicke-Encephalopathie ist, fehlen bis heute einheitliche Vorgaben. So herrschen etwa in den Bereichen Dosierung und Behandlungsdauer im Rahmen unterschiedlicher Indikationen nach wie vor deutliche Diskrepanzen zwischen den Quellen: Dosierungen variieren in den Empfehlungen für Patienten mit einem hohen Risiko einer Wernicke-Encephalopathie zwischen 50 mg und >500 mg Tagesdosis; die Dauer einer empfohlenen parenteralen Gabe liegt in einer Spanne von 3–14 Tagen; einige Guidelines enthalten sich auch in Bezug auf Dosis oder Behandlungsdauer schlicht der Aussage. Einigkeit herrscht über den klinischen Nutzen einer Thiaminbehandlung.

Im Universitätsklinikum Tulln kommt zur Qualitätssicherung der Behandlung eine „standard operating procedure“ (SOP) zur Anwendung, erarbeitet von der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie. Diese soll, die aktuelle Evidenzlage zusammenfassend, eine klare Vorgabe zur Thiamingabe bei stationär aufgenommenen Patienten bilden. Im Rahmen der Rolle der Abteilung als Versorgungseinheit der Region werden regelhaft Patienten mit einer Ethanolabhängigkeit oder problematischem Konsum von Ethanol stationär aufgenommen sowie pharmakologisch beim körperlichen Entzug gestützt. Eine Säule der Behandlung, neben Benzodiazepinen, bildet hier die Thiaminsubstitution. Darüber hinaus wird eine Behandlung und Diagnostik etwaiger zugrunde liegender Probleme der psychischen Ge-

sundheit des Patienten erarbeitet und umgesetzt. Weiters steht den Patienten am Universitätsklinikum Tulln ein breitgefächertes, multimodales Therapieprogramm zur Verfügung, umfassend Psychotherapie, psychologische Einzel- und Gruppenbehandlungen, Physio- und Musik- sowie Ergotherapie. Abgerundet wird das Angebot durch eine professionelle Genesungsbegleitung sowie sozialarbeiterische Unterstützung.

Kasuistik

Wir erlauben uns über Herrn K., einen 49 Jahre alten, gelernten Maurer zu berichten, welcher für eine Dauer von 14 Tagen an der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie am Universitätsklinikum Tulln aufgenommen war. Die Aufnahme erfolgte zum körperlichen Entzug bei Alkoholabhängigkeit. Herr K. gibt hierzu an, seit seiner Scheidung zunehmend auch zu Hause alleine Alkohol getrunken zu haben. Bereits während seiner langjährigen Tätigkeit als Maurer ist anamnestisch ein chronischer, problematischer Ethanolkonsum erhebbar: So gibt der Patient an, stets abends nach der Arbeit mehrere Flaschen Bier getrunken zu haben. Herr K., welcher als Einzelunternehmer seine eigene kleine Baufirma betrieb, berichtete weiters über eine deutliche Verschlechterung im Rahmen der COVID-19-Pandemie, welche zu einem massiven Rückgang der Auftragslage geführt hatte, wobei er in der Folge als Copingstrategie deutlich mehr getrunken hätte. Herr K. hatte die progressive Trinkmengeneskalation der letzten Jahre bemerkt, als er jedoch zuletzt von Bier auf Wodka umgestiegen war, um seinen Bedarf einfach decken zu können sowie bei Abstinenz deutlichen Tremor entwickelte, erschien die Situation auch dem Patienten als so besorgniserregend, dass er sich für eine Behandlung zum Entzug im stationären Setting entschieden hat. Die Aufnahme an das Universitätsklinikum Tulln erfolgte zum stationären Aufenthalt im freiwilligen Modus. Aufgrund der aktuellen SARS-CoV-2-Pandemielage erfolgte am Morgen des Vortages der Aufnahme ein nasopharyngealer Abstrich zum Ausschluss einer vorliegenden SARS-CoV-

2-Infektion. Nachdem das Abstrichergebnis negativ ausgefallen war, erfolgte im Rahmen der Aufnahme eine Bestimmung des Atemalkohols, welche eine Alkoholintoxikation (2,4 ‰) bestätigte.

Im Aufnahmezustand fallen neben einer manifesten Schlafstörung, subdepressiver Stimmungslage, vermindertem Antrieb auch eine deutlich herabgesetzte Konzentrationsfähigkeit und verminderte Merkfähigkeit sowie eine Neigung zu Panikattacken auf, welche in Zeiten vor schwerem Alkoholkonsum nie bestanden hätten. Bei Abstinenz Tremor der oberen Extremität. In einer Laboruntersuchung fallen deutlich erhöhte Leberfunktionsparameter mit Aspartat-Aminotransferase (ASAT = GOT) von 488 U/L (Referenzbereich 5–50 U/L), Alanin-Aminotransferase (ALAT = GPT) von 300 U/L (Referenzbereich 5–50 U/L) sowie γ -Glutamyltransferase (gamma-GT) von 878 (Referenzbereich 10–60 U/L) auf, entsprechend einem De-Ritis-Quotienten von 1,6 (Referenzbereich 0,6–0,8).

Herr K. erhielt als Prophylaxe entzugsepileptischen Geschehens Levetiracetam 1 g TD (500 mg 1-0-1). Darüber hinaus wurden initial 200 mg Oxazepam TD zur Kupierung der körperlichen Entzugssymptomatik verabreicht. Zur Wernicke-Prophylaxe bei angenommenen Ernährungsmängeln sowie berichteter Wesensveränderung wurde nach SOP eine Thiaminsubstitution über 5 Tage mit Vitamin B1 ratiopharm, (Thiaminhydrochlorid, 2 ml Ampullen á 50 mg/ml) – 2 Ampullen 3 × täglich ad 250 ml NaCl 0,9 % i.v. durchgeführt. Die parenterale Vitaminsubstitution wurde am 6. Behandlungstag auf eine orale Therapie umgestellt, bestehend aus Neuronmultivit p.o. dreimal täglich (200 μ g Cyanocobalamin [Vitamin B12], 200 mg Pyridoxinhydrochlorid (Vitamin B6), 100 mg Thiaminhydrochlorid [Vitamin B1]).

Im Rahmen seines Aufenthalts nahm Herr K. am multimodalen Therapieprogramm, an klinisch-psychologischer Behandlung im Gruppensetting (Genussgruppe, Entspannungsgruppe), Musiktherapie sowie regelmäßigen, begleiteten Spaziergängen teil. Die flankierende Benzodiazepinbehandlung konnte

psychopraxis. neuropraxis 2021 · 24:53–56
<https://doi.org/10.1007/s00739-020-00690-0>
 © Springer-Verlag GmbH Austria, ein Teil von Springer Nature 2021

P. Michenthaler · W. Struhel · M. Aigner

Case Report Thiaminsubstitution

Zusammenfassung

Die Wernicke-Enzephalopathie (WE) ist eine neurologische Komplikation eines klinisch manifesten Thiaminmangels. Thiaminmangelerscheinungen stellen eine relevante Ursache für akutes und subakutes Delir dar und haben verheerende Langzeitfolgen.

In der vorliegenden Kasuistik berichten wir über Thiaminsubstitution im Falle eines 49-jährigen Patienten, welcher im Rahmen einer Alkoholabhängigkeitserkrankung zum körperlichen Entzug und psychischer Stabilisierung am Universitätsklinikum Tulln stationär aufgenommen wurde. Weiters besprochen werden Standards in der Wernicke-Prophylaxe, Diskrepanzen in Guidelines und Tipps für die Praxis.

Schlüsselwörter

Vitamin B1 · Thiaminmangel · Alkoholabhängigkeit · Wernicke-Enzephalopathie · Korsakoff-Syndrom

Thiamine Substitution

Abstract

Wernicke's encephalopathy is a neurological complication of clinically manifest deficiencies in thiamine. The occurrence of thiamine deficiencies is a relevant cause of acute and subacute delirium and has devastating long-term effects. In this case presentation, we report on a 49-year-old man who was admitted for inpatient treatment at the university clinic Tulln, in order to undergo medically assisted physical alcohol withdrawal and psychiatric treatment. Furthermore, we discuss standards in the treatment of Wernicke's encephalopathy, discrepancies in guidelines and practical tips.

Keywords

Vitamin B1 · Thiaminmangel · Alcohol dependency · Wernicke's encephalopathy · Korsakoff syndrome

Level der Evidenz (lt. EFNS/EAN):

Level A: Eine überzeugende „Klasse-I“-Studie oder zumindest 2 konsistente, überzeugende „Klasse-II“-Studien

Level B: Eine überzeugende „Klasse-II“-Studie oder überwältigende „Klasse-III“-Evidenz

Level C: Zumindest 2 überzeugende „Klasse-III“-Studien

GCP: Mangel an Evidenz, aber klarer Konsens als guter Praxispunkt

KKP: Klinischer Konsenspunkt

im Verlauf des Aufenthalts ausschließlich reduziert sowie anschließend beendet werden. Im Kontrolllabor nach 12 Tagen zeigen sich die Leberfunktionsparameter bereits deutlich gebessert mit ASAT 127 U/L (Referenzbereich 5–50 U/L), ALAT 312 U/L (Referenzbereich 5–50 U/L) sowie γ -Glutamyltransferase (gamma-GT) 435 (Referenzbereich 10–60 U/L).

Um dem Patienten eine gute Langzeitperspektive bieten zu können, wird ein weiterführender therapeutischer Aufenthalt im PSZW (Psychosomatisches Zentrum Waldviertel) Eggenburg ge-

plant. Dort soll Herr K. Im Anschluss an seinen stationären Aufenthalt im Universitätsklinikum Tulln eine psychotherapeutische Langzeittherapie zur Alkoholentwöhnung absolvieren. Schließlich kann Herr K. in deutlich gebesserem physischen und psychischen Zustand in sein häusliches Umfeld entlassen werden.

SOP-Vitamin-B-Substitution

Die klassische Symptomtrias (Encephalopathie, Gangataxie, Okulomotorikstörung) findet sich klinisch nur selten, was zu einer Unterdiagnose führt. Deswegen empfiehlt die European Federation of Neurological Societies (EFNS) zur klinischen Diagnosestellung die Caine-Kriterien (Level B).

Zwei von vier klinischen Zeichen:

- Ernährungsmangel
- Okulomotorikstörung
- cerebelläre Dysfunktion
- entweder Wesensveränderung oder leichte Gedächtniseinschränkung

Ernährungsmängel und Erbrechen zeigen sich häufiger bei Patienten ohne Alkoholabhängigkeit; Okulomotorikstörungen und cerebelläre Symptome finden sich häufiger bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit. Die Verwendung der Caine-Kriterien anstatt der klassischen Trias erhöht die Sensitivität der klinischen Diagnose von 22% auf 85%.

Normale Thiaminspiegel schließen eine Wernicke-Encephalopathie aber nicht aus. Die EAN (European Academy of Neurology) empfiehlt die Abnahme von Blut zur Thiaminspiegelbestimmung per HPLC („high performance liquid chromatography“, Hochleistungsflüssigkeitschromatographie) vor Beginn einer Substitutionstherapie bei klinischem Verdacht (GCP [„Good Clinical Practice“]).

Zur Unterstützung der Diagnose sollte ein cMRT durchgeführt werden (Level B). Die CCT (Computertomographie des Schädels) ist für die WE nicht zuverlässig. Die Sensitivität des MRT zur Abgrenzung von akuter WE bei Alkoholikern gegenüber Alkoholikern ohne WE

Hier steht eine Anzeige.

bzw. Kontrollen beträgt 53 % bzw. 93 %. Typische Läsionen finden sich symmetrisch periaquäduktal, im Thalamus und im Bereich der Corpora mamillaria sowie der Vierhügelplatte. Es zeigen sich ein verstärktes T2- und ein reduziertes T1-Signal, weiters ein abnormes DWI-Signal. Atypische Lokalisationen finden sich unter anderem im Cerebellum, den cranialen Hirnnervenkernen, dem Nucleus caudatus und auch dem Cortex. Sie treten, in Kombination mit typischen Läsionen, vor allem bei nicht alkoholbedingter WE auf.

Die Therapie der bestätigten oder vermuteten WE erfolgt mit Thiamin (Level C), entweder i.v. oder i.m. Die Verträglichkeit ist, unabhängig von der Verabreichungsform, sehr gut. Sehr selten kann es zu anaphylaktischen Reaktionen kommen. Bezüglich der Dosis und Therapiedauer gibt es keine eindeutigen Studiendaten. Die EAN empfiehlt die Applikation von 200 mg Thiamin 3 × täglich, bevorzugt i.v. (Level C). Thiamin sollte vor der Gabe von Kohlenhydraten erfolgen. Eine Kombination mit anderen B-Vitaminen sollte erfolgen. Die Therapie sollte fortgesetzt werden, bis keine klinische Verbesserung mehr zu bemerken ist (GPP).

Entsprechend kann dies am Universitätsklinikum Tulln wie folgt umgesetzt werden:

Vitamin B1 ratiopharm (Ampulle, 2 ml á 50 mg/ml) – 2 Ampullen 3 × täglich ad 250 ml NaCl 0,9 % über 30 min, für 5 Tage.

Im Anschluss wird eine orale Substitutionsphase über einen Monat empfohlen (KKP):

Neurobion forte: Neuromultivit (100 mg Vit. B1, 200 mg Vit. B6, 200 µg Vit. B12) 3 × täglich. Die Vitamin B6-Obergrenze für langfristige Einnahme (> 12 Monate) beträgt laut EFSA („European Food Safety Association“) 25 mg/dd bzw. laut FDA (U.S. Food and Drug Administration) 100 mg/d. Bei kurzzeitiger (< 3 Monaten) Einnahme sind keine neurotoxischen Schäden zu erwarten. Bei den geplanten Vitamin B1- und Vitamin-B12-Dosen sind keine toxischen Nebenwirkungen zu erwarten.

Fazit für die Praxis

Auch bei genauerem Hinsehen bleibt der Eindruck bestehen, dass, wenn gleich die klinische Erfahrung seit Dekaden über Erfolge der Thiaminbehandlung berichtet, die Evidenzlage, insbesondere in Bezug auf die Therapiedosierung und -dauer auch im ausgehenden Jahr 2020 als insgesamt dünn zu bewerten ist. Insbesondere fällt die niedrige Anzahl randomisierter klinischer Studien auf. Es herrscht jedoch weitgehend klinischer Konsensus über den Nutzen einer Thiaminsubstitution bei Wernicke-Encephalopathie bzw. auch bei Thiaminmangel zur Prävention eines solchen sowie, dass im Falle einer klinisch manifesten Wernicke-Encephalopathie eine initial parenterale Gabe (i.v. oder i.m.) in hohen Dosierungen durch zumindest 5 Tage durchgeführt werden sollte. Aufgrund der oft klinisch uneinheitlichen Präsentation besteht die Gefahr einer Unterversorgung von Patienten mit Thiaminmangelercheinungen. Aufgrund des günstigen Nutzen-Risiko-Profiles sowie des geringen Kostenfaktors und des erheblichen klinischen Werts für betroffene Patienten erscheint eine großzügige Indikationsstellung zur Thiaminsubstitution angezeigt.

Korrespondenzadresse

Prim. Assoc. Prof. PD Dr. Walter Struhal
Abteilung für Neurologie, Universitätsklinikum Tulln
Tulln, Österreich
walter.struhal@tulln.lknoe.at

Prim. Assoc. Prof. PD Dr. Martin Aigner
Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Tulln
Alter Ziegelweg 10, 3430 Tulln an der Donau, Österreich
martin.aigner@tulln.lknoe.at

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. P. Michenthaler, W. Struhal und M. Aigner geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Weiterführende Literatur

1. Antunez E, Estruch R, Cardenal C, Nicolas JM, Fernandez-Sola J, Urbano-Marquez A (1998) Usefulness of CT and MR imaging in the diagnosis of acute Wernicke's encephalopathy. *AJR Am J Roentgenol* 171(4):1131–1137. <https://doi.org/10.2214/ajr.171.4.9763009>
2. Arts NJ, Walvoort SJ, Kessels RP (2017) Korsakoff's syndrome: a critical review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 13:2875–2890. <https://doi.org/10.2147/NDT.S130078>
3. Caine D, Halliday GM, Kril JJ, Harper CG (1997) Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: identification of Wernicke's encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62(1):51–60. <https://doi.org/10.1136/jnnp.62.1.51>
4. Chandrakumar A, Bhardwaj A, 't Jong GW (2018) Review of thiamine deficiency disorders: Wernicke encephalopathy and Korsakoff psychosis. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 30(2):153–162. <https://doi.org/10.1515/jbcp-2018-0075>
5. Cook CC, Hallwood PM, Thomson AD (1998) B vitamin deficiency and neuropsychiatric syndromes in alcohol misuse. *Alcohol Alcohol* 33(4):317–336. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.alcal.a008400>
6. Doherty MJ, Watson NF, Uchino K, Hallam DK, Cramer SC (2002) Diffusion abnormalities in patients with Wernicke encephalopathy. *Neurology* 58(4):655–657. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.4.655>
7. EFSA Scientific Committee on Food, Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (2006) Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/efsa_rep/blobserver_assets/ndatolerableuil.pdf. Zugegriffen: 18.12.2020
8. Galvin R, Bräthen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone MA (2010) EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol* 17(12):1408–1418. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03153.x>
9. Latt N, Dore G (2014) Thiamine in the treatment of Wernicke encephalopathy in patients with alcohol use disorders. *Intern Med* 44(9):911–915. <https://doi.org/10.1111/imj.12522>
10. Pruckner N, Baumgartner J, Hinterbuchinger B, Glahn A, Vyssoki S, Vyssoki B (2019) Thiamine substitution in alcohol use disorder: a narrative review of medical guidelines. *Eur Addict Res* 25(3):103–110. <https://doi.org/10.1159/000499039>
11. Sinha S, Kataria A, Kolla BP, Thusius N, Loukianova LL (2019) Wernicke encephalopathy—clinical pearls. *Mayo Clin Proc* 94(6):1065–1072. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.02.018>
12. Thomson AD, Cook CC, Touquet R, Henry JA (2002) The Royal College of Physicians report on alcohol: guidelines for managing Wernicke's encephalopathy in the accident and Emergency Department. *Alcohol Alcohol* 37(6):513–521. <https://doi.org/10.1093/alcalc/37.6.513>
13. Zuccoli G, Pipitone N (2009) Neuroimaging findings in acute Wernicke's encephalopathy: review of the literature. *AJR Am J Roentgenol* 192(2):501–508. <https://doi.org/10.2214/AJR.07.3959>

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.