

Het syndroom van Wernicke-Korsakoff: doolhof voor de arts?

E. DRIJVER

Drijver E. Het syndroom van Wernicke-Korsakoff: doolhof voor de arts? Huisarts Wet 1993; 36(12): 420-3.

Samenvatting Aan de hand van een casus wordt in dit artikel aandacht besteed aan diagnostiek, behandeling en beloop bij het syndroom van Wernicke-Korsakoff. Uit recent onderzoek blijkt dat de presentatie van dit syndroom minder typisch is dan tot nu toe in de leerboeken staat vermeld. Daarom wordt ervoor gepleit dit syndroom vaker in de differentieële diagnose te betrekken, vooral omdat snel instellen van de juiste therapie van groot belang is.

E. Drijver, arts, Boumanhuis, afdeling Boerhaave, Boerhaavelaan 1-3, 3112 LA Schiedam.

Inleiding

Het syndroom van Wernicke-Korsakoff is de meest voorkomende oorzaak van chronische cognitieve functiestoornissen bij alcoholisten. Uit recente patholoog-anatomische onderzoeken blijkt dat de voor dit syndroom kenmerkende encephalopathie veel vaker voorkomt dan eerder werd aangenomen: bij 12,5 procent van de autopsieën bij alcoholisten en bij 0,8-2,5 procent van alle autopsieën in algemene ziekenhuizen.^{2,4} Uit retrospectief onderzoek naar aanleiding van dit autopsiemateriaal bleek voorts dat de symptomen weinig specifiek waren, en dat de diagnose syndroom van Wernicke-Korsakoff vaak niet tijdens het leven was gesteld. Het meest voorkomende symptoom (bij ruim 80 procent van de patiënten) was een verandering van psychische functies, zich uitend in één of meer van de volgende symptomen: apathie, verwardheid, desoriëntatie, geheugenstoornissen of coma.

Herkenning van het syndroom van Wernicke-Korsakoff is van belang, omdat een snel begin met de juiste therapie meestal tot herstel leidt, waardoor jarenlange opname in verpleeghuis of psychiatrisch ziekenhuis kan worden voorkomen. De op pag. 421 beschreven ziektegeschiedenis is een voorbeeld van de problemen bij diagnostiek en therapie bij deze patiënten. Naar aanleiding van deze casus worden in dit artikel het klinische beeld, de verdere diagnostiek, de therapeutische aanpak en het verdere beloop aan de orde gesteld.

Klinisch beeld

In recent onderzoek bleek de 'klassieke trias' van Wernicke de minst frequente presentatievorm van het ziektebeeld.^{2,3} Slechts 16 procent had alle drie de kernsymptomen, 28 procent had er twee, 37 procent één, en 19 procent had geen enkel kernsymptoom. Het meest voorkomende symptoom (bij ruim 80 procent aanwezig) was een stoornis in hogere cerebrale functies, die zich uitte in verwardheid, soms in combinatie met hallucinaties, desoriëntatie, concentratie- en aandachtsstoornissen en verlaging van het bewustzijn (*tabel*).

Tabel Voorkomen van klinische symptomen bij het syndroom van Wernicke-Korsakoff. Percentages (n=210)

Psychische veranderingen	82
Oogverschijnselen	29
Ataxie	23
'Klassieke' trias	10

De uitspraak van de neuroloog dat de patiënt aan het syndroom van Korsakoff en niet aan de ziekte van Wernicke zou lijden, is gebaseerd op een verouderd onderscheid. Volgens deze opvatting is de ziekte van Wernicke een acuut optredend neurologisch ziektebeeld, gekenmerkt door oogverschijnselen, ataxie en verwardheid. De ziekte kan snel progressief verlopen, met fatale afloop binnen enkele weken. Het syndroom van Korsakoff zou een chronisch ziektebeeld zijn, bestaande uit een amnestisch syndroom, waarbij andere cognitieve functies relatief gespaard zijn en het bewustzijn helder is. De klinische consequentie van deze opvatting is van groot belang, omdat het syndroom van Korsakoff vaak als onbehandelbaar wordt beschouwd, terwijl bij de ziekte van Wernicke het snel instellen van een therapie met parenteraal thiamine is aangewezen.

Patholoog-anatomisch onderzoek van hersenen bij patiënten die geleden hadden aan het syndroom van Korsakoff, toonden afwijkingen rond de derde ventrikel, thalamus, corpora mammillaria, aquaduct, hersenstam en cerebellum. Microscopisch was er een toename van gliacellen en kleine bloedvaatjes, naast verlies van myeline en neuronen. Karakter en plaats van deze afwijkingen waren hetzelfde als bij de encephalopathie van Wernicke. De laatste decennia worden de ziekte van Wernicke en het syndroom van Korsakoff dan ook als één ziektebeeld beschouwd met dezelfde etiologie (thiaminedeficiëntie) en patholoog-anatomische afwijkingen.¹ Wel worden twee stadia onderscheiden:

- Het acute (Wernicke) stadium, dat wordt gekenmerkt door een organisch psychosyndroom (verwardheid, apathie en desoriëntatie, soms bewustzijnsdaling), al of niet in combinatie met oogverschijnselen en/of ataxie.

Casuïstiek

Voorgeschiedenis

Mijnheer A, 47 jaar, werd door een collega thuisgebracht, omdat hij op het werk plotseling 'onwel' was geworden. Hij was gestruikeld en was wat 'afwezig'. Er was geen bewusteloosheid en er waren geen trekkingen. Thuis werd hij verzorgd door zijn moeder en zijn zuster. In het weekend, vier dagen later, belde zijn zuster een waarnemend huisarts, omdat zij vond dat haar broer zich vreemd gedroeg en het leek of hij zijn geheugen kwijt was. Ook had hij veel moeite met lopen en leek het of hij slechter kon zien. Zij vertelde ook dat haar broer tien jaar tevoren een beroerte had gehad en veel alcohol dronk.

De waarnemend huisarts constateerde lichte desoriëntatie, met duidelijke geheugenstoornissen en een lichte hemiparese rechts. Op intern gebied werden geen afwijkingen gevonden. De diagnose was nieuw CVA of Korsakoff-syndroom; besloten werd tot het voorschrijven van Ascal 100 mg 1 dd 1, en verpleging thuis.

Een dag later kwam de eigen huisarts langs. Deze interpreteerde de gedragsveranderingen als delirante verschijnselen; verder waren zijn bevindingen en diagnose conform die van de waarnemer. Het beleid werd gecontinueerd.

Een week later regelde de zuster van de patiënt via haar eigen huisarts een consult bij een specialist, omdat haar broer steeds meer in de war raakte, slechter ging zien en inmiddels volledig hulpbehoevend was: zo plaste hij naast het toilet en moest hij geholpen worden met eten. Op de polikliniek constateerde de neuroloog dat patiënt zelf niet goed onder woorden kon brengen wat er aan de hand was. Patiënt raakte steeds de draad van het verhaal kwijt en was 'afwezig'. Bij onderzoek werden inprentingsstoornissen, lichte dysartrie en de reeds bekende hemiparese gevonden. De conclusie was: Korsakoff-syndroom

ten gevolge van jarenlange alcoholabusus. Opname werd niet nodig geacht. De neuroloog schreef voor: Ascal 38 mg per dag, Librium 10 mg 3 dd 1 gedurende 5 dagen en vitamine B₁ 50 mg 3 dd 1 oraal. Verder werden poliklinische afspraken voor aanvullend onderzoek gemaakt.

Patiënt ging naar huis en werd dagelijks verzorgd door zijn familie en de wijkverpleegkundige. Weer een week later werd een waarnemend huisarts gebeld, omdat patiënt in toenemende mate suf werd. De waarnemend huisarts vroeg de neuroloog patiënt op te nemen; deze zag geen opname-indicatie, omdat het beeld duidelijk zou passen bij een Korsakoff-syndroom als gevolg van alcoholabusus, waarvoor behandeling reeds was ingesteld. Voor de ziekte van Wernicke zouden volgens de neuroloog geen aanwijzingen bestaan.

Opname

Daarna meldde de huisarts patiënt aan bij onze kliniek (afdeling Boerhaave van het Boumanhuis), waar hij dezelfde dag werd opgenomen.

Bij binnenkomst werd een volledig gesoriënteerde man gezien, die alleen met steun kon lopen. De anamnese werd door zijn zuster verteld, daar cliënt zelf niet wist waar hij was en waarvoor hij kwam. Naast de geheugenstoornissen en de desoriëntatie in tijd en plaats werd bij neurologisch onderzoek een gedaalde visus geconstateerd (VOD en VOS ongeveer 0,5 met correctie). De oogbewegingen waren onbeperkt; wel was er een rotatoire nystagmus bij omhoog kijken. Bij onderzoek van armen en benen werd de bekende hemiparese rechts gevonden met hyperreflexie en een pathologische voetzoolreflex. De kracht in de handen was normaal; die van de voetheffers rechts verminderd. De sensibiliteit was normaal. Patiënt liep wankelend met verbreed gangspoor. Bij algemeen intern onderzoek werden geen afwijkin-

gen gevonden.

Bij laboratoriumonderzoek bleek dat patiënt een nuchter bloedsuiker had van 10,4 mmol/l (verhoogd); zijn lever- en nierfunctiewaarden waren normaal. Bij een CT-scan van de hersenen (aanvullend onderzoek neuroloog) was sprake van diffuus te wijde liquorruimten en atrofie van het cerebellum.

Samenvattend: in drie weken ontstaan beeld met verwardheid, geheugenstoornissen, verminderde aandacht, ataxie en oogverschijnselen bij een 47-jarige man die bekend is met jarenlange alcoholabusus en die 10 jaar tevoren een CVA heeft doorgemaakt. De patiënt had dus alle componenten van de klassieke trias van het syndroom van Wernicke-Korsakoff: verwardheid, oogverschijnselen en ataxie.

Beloop

Bij opname in de Bouman-kliniek werd direct gestart met intramusculair toegediend Neurobion (bevat per ampul 100 mg vitamine B₁, 100 mg vitamine B₆ en 1 mg vitamine B₁₂) 1 dd 1 en vitamine-B-complex oraal 3 dd 1. In verband met zijn diabetes kreeg patiënt een caloriebeperkt dieet van 1500 kcal.

Patiënt was de eerste dagen erg verward en bleek in het groepsgesprek zeer snel af te leiden. Het lopen ging moeilijk en hij was incontinent voor urine en faeces. Na ongeveer een week toonde hij meer interesse voor zijn omgeving en wist hij waar hij was. Hij was nog wel gesoriënteerd in tijd, en er waren inprentings- en geheugenstoornissen. Patiënt liep beter en was nog slechts een enkele maal incontinent voor urine. Binnen zes weken was hij zo ver opgeknapt, dat zijn familie hem weer herkende als 'de oude'. De oriëntatie in tijd en plaats was goed, het korte-termijngeheugen was nog licht gestoord. De loopfunctie was verder verbeterd; wel was de koordansersgang nog afwijkend.

- Het chronische (Korsakoff) stadium, gekenmerkt door leer- en geheugenstoornissen. Vaak is er ook vervlakking van het gevoelsleven en achteruitgang van zintuiglijke waarnemingen. Uit recent neuropsychologisch onderzoek is gebleken dat achteruitgang van andere cognitieve functies wel degelijk kan voorkomen, waardoor het amnestisch syndroom niet altijd gemakkelijk is te onderscheiden van andere dementile ziektebeelden.

Verdere diagnostiek

Laboratoriumonderzoek, CT-scan en MRI bieden geen zekerheid voor de diagnose. Het klinische beeld en een goede reactie op thiaminesuppletie blijven de belangrijkste pijlers voor de diagnostiek.

Acute alcoholintoxicatie kan ook cognitieve functiestoornissen en symptomen behorende bij perifere zenuwbaanbeschadiging veroorzaken, hetgeen de diagnose bemoeilijkt. In zo'n geval hoort de patiënt na 8-12 uur abstinentie echter weer redelijk georiënteerd en helder te zijn; als er na die tijd nog sprake is van verwardheid en desoriëntatie in tijd en plaats, wijst dat in de richting van een organisch psychosyndroom.

Bij de differentiële diagnostiek dient men te denken aan de gevolgen van trauma capitis, intoxicatie met andere middelen, tumor en hepatische encefalopathie.

Therapeutische aanpak

Orale vitaminesuppletie is onvoldoende. *Baker & Frank* toonden in hun onderzoek aan dat een dagelijkse orale suppletie met 50 mg thiamine-HCL na zes uur niet leidt tot een significante verhoging van de spiegel van thiaminepyrofosfaat in de liquor cerebrospinalis, terwijl dit wel het geval is na parenterale toediening.⁵

Ook oogspierparesen bij Wernicke-Korsakoff-patiënten verbeterden niet binnen 48 uur, wanneer orale suppletie werd gegeven, terwijl parenterale suppletie binnen 6-8 uur tot verbetering leidde. Waarschijnlijk speelt de remming van resorptie van het water-oplosbare thiamine-HCL in

Kenmerken van het syndroom van Wernicke-Korsakoff

Voorgeschiedenis

- jarenlang alcoholisme
- perioden van braken en/of diarree
- verandering in gedrag

Klachten (vaak door omgeving van patiënt geuit)

- vaak géén ten gevolge van bagatelliseren en/of verwardheid met confabuleren
- concentratie- en geheugenstoornissen
- neurologische: tintelingen, krachtsverlies, evenwichtsstoornissen, dubbel-zien
- algehele moeheid; eventueel bedlegerigheid

Bevindingen bij onderzoek

- Psychisch:
 - verwardheid, soms hallucinaties
 - desoriëntatie
 - bewustzijnsdaling
 - apathie
 - geheugenstoornissen

• Somatisch:

- oogsymptomen: nystagmus; oogspierparesen; anisocorie, ptosis
- ataxie
- evenwichtsstoornissen (vestibulaire parese)
- rode atrofische tong
- stoornissen autonome zenuwstelsel: hyper/hypothermie, hyper/hypotensie, hartritmestoornissen (ook ten gevolge van cardiomyopathie), tekenen van polyneuropathie

Diagnostiek

- reactie op parenteraal thiamine
- calorische testen (vestibularisfunctie)
- neuropsychologisch onderzoek
- CT-scan
- MRI

de dunne darm door alcohol hierbij een grote rol. Alcohol remt zowel het transport van thiamine van het darmlumen naar de cel, als het transport van de cel naar het bloed.⁶ Dagelijkse orale suppletie met 50 mg (vet-oplosbare) allithiamine resulteerde wel in goede spiegels in bloed en liquor, en leidde ook tot verbetering van oogspierparese binnen 6-8 uur. Deze vet-oplosbare thiaminepreparaten zijn in Nederland echter niet verkrijgbaar, zodat hier parenterale suppletie eerste keus blijft.

Suppletie met thiamine is in het begin van het ziekteproces vaak effectiever dan in een later stadium. Dit betekent niet dat bij een alcoholicus die leer- en geheugenproblemen heeft zonder 'acute' verschijnselen (oogspierparesen, nystagmus, ataxie, tekenen van bewustzijnsverlaging), niet gestart hoeft te worden met parenterale thiaminesuppletie; men weet immers vrijwel nooit zeker in welk stadium van het ziektebeeld de patiënt zich presenteert, terwijl een betrouwbare

anamnese vaak niet beschikbaar is.

In de praktijk geeft men meestal dagelijks 100 mg thiamine-HCL intramusculair, totdat de patiënt zover is opgeknapt (vaak binnen enkele weken) dat op orale substitutie kan worden overgegaan, bijvoorbeeld thiamine-HCL 50 mg 3 dd en vitamine-B-complex 3 dd.

Naast thiamine kunnen andere vitamines zoals pyridoxine (B₆) en cobalamine (B₁₂) worden gegeven, die een belangrijke rol spelen in myelinisatie van zenuwbanen en DNA-vorming. Pyridoxine is bij ongeveer 50 procent van de alcoholisten verlaagd. Cobalaminespiegels zijn meestal normaal, doch suppletie is zeker geïndiceerd indien tegelijkertijd foliumzuur gegeven wordt wegens macrocytaire anemie. Door het cobalamineverbruik door erythrocytenaanmaak kan namelijk een tekort optreden, wat kan leiden tot de gecombineerde strengziekte. Hydroxocobalamine heeft de voorkeur boven cyanocobalamine bij neuritis retrobulbaris.⁷

Parenterale behandeling zou thuis kunnen geschieden, maar het is beter de patiënt op te nemen in een ziekenhuis in verband met dreigende complicaties, zoals ademhalingsdepressie, coma, verslikpneumonie en decompensatio cordis. Bovendien kan dan snel het aanvullend onderzoek worden verricht.

Verder beloop

Victor et al. hebben een uitgebreid onderzoek gedaan naar het beloop bij 186 patiënten met het syndroom van Wernicke-Korsakoff. Al deze patiënten werden opgenomen in een ziekenhuis en kregen parenterale thiaminesuppletie (100 mg dd). Verwardheid, concentratie- en aandachtsstoornissen, apathie en gestoorde zintuiglijke waarneming verbeterden meestal binnen dagen tot weken. Daarna bleek 84 procent een amnestisch syndroom te hebben. Bijna de helft van deze groep verbeterde – na maanden tot jaren – compleet (21 procent) of grotendeels (25 procent), waarna min of meer zelfstandig functioneren mogelijk was. Degenen die niet (26 procent) of weinig (28 procent) verbeterden, moesten later worden verzorgd in een verpleeghuis of APZ.

Er bestond geen relatie tussen de ernst van het amnestisch syndroom in het beginstadium en de kans op herstel. In deze groep overleed 17 procent aan de encephalopathie of aan secundaire interne complicaties.

Victor et al. veronderstellen dat de encephalopathie, veroorzaakt door het thiaminetekort, nooit leidt tot een amnestisch syndroom, indien op tijd gestart wordt met parenterale suppletie. Waarschijnlijk is er een 'point of no return', waarop de encephalopathie zover is gevorderd dat geen

volledige genezing meer mogelijk is. In feite hebben we dus te maken met een spoedeisend ziektebeeld.

Het beloop van het neurologisch beeld is als volgt:

- Oogspierparesen genezen binnen dagen tot weken totaal; de verbetering is vaak al na enkele uren waarneembaar, hetgeen een steun kan zijn bij het stellen van de diagnose.
- Ataxie verbetert bij ongeveer 75 procent binnen dagen tot weken. Compleet herstel (bij 35 procent) duurt langer (maanden). Een grote groep (65 procent) blijft wat onzeker lopen met een verbreed gangspoor.
- Polyneuropathie hoort niet tot de kernsymptomen van het syndroom van Wernicke-Korsakoff, maar komt bij 80 procent voor. Tijdens vitaminesuppletie verbeteren kracht, sensibiliteit en functie binnen weken tot maanden. De meeste patiënten houden lage tot afwezige beenreflexen als restverschijnsel (vooral APR blijft vaak afwezig).

Beschouwing

Het is duidelijk dat de diagnose syndroom van Wernicke-Korsakoff moeilijk kan zijn, en dat 'klassieke' symptomen als verwardheid, ataxie en oogspierparesen meestal niet tezamen voorkomen. Ook de specifieke leer- en geheugenstoornissen bij het amnestische syndroom zijn vaak minder specifiek dan in de meeste leerboeken staat vermeld. We hebben te maken met een ziekte die vaak niet wordt herkend. Tijdige onderkenning (of betrekken van dit syndroom in de differentiële diagnose) is van groot belang en dient gevolgd te worden door parenterale thiaminesuppletie. Zo is het mogelijk ernstige hersen-

schade te voorkomen. De patiënten 'at risk' zijn vooral alcoholisten, doch ook patiënten met voedingsproblemen of maag-darmziekten kunnen de ziekte krijgen.

Dankbetuiging

Met dank aan Prof.dr. M. Vermeulen, neuroloog in het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam, voor zijn kritische beoordeling van deze klinische les.

Literatuur

- 1 Victor M, Adams RD, Collins GH. The Wernicke-Korsakoff syndrome and related neurological disorders due to alcoholism and malnutrition. 2nd ed. Philadelphia: Davis, 1989.
- 2 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.
- 3 Cravioto H, Korein J, Siberman J. Wernicke's Encephalopathy, a clinical and pathological study of 28 autopsied cases. *Arch Neurol* 1961; 4: 510-8.
- 4 Torvik A, Lindboe CF, Rogde S. Brain lesions in alcoholics, a neuropathological study with clinical correlations. *J Neurol Sci* 1982; 56: 233-48.
- 5 Baker and Frank. Absorption, utilization and clinical effectiveness of allithiamines compared to water-soluble thiamines. *J Nutr Sci Vitaminol* 1976; 22(suppl): 63-8.
- 6 Gastaldi G, Casirolo D, Ferrari G, Rindi G. Effect of chronic ethanol administration on thiamin transport in microvillous vesicles of rat small intestine. *Alcohol Alcohol* 1989; 24: 83-9.
- 7 Freeman AG. Cyanocobalamin - a case for withdrawal. Discussion paper. *J R Soc Med* 1992; 85: 686-7. ■