

ABC OM

# Wernickes encefalopati

**Wernickes encefalopati är en akut** neuropsykiatrisk rubbning till följd av tiaminbrist (vitamin B<sub>1</sub>). Syndromet identifierades först av neurologen Carl Wernicke, som utan kännedom om bakomliggande orsak beskrev tre fall av akut hemorragisk encefalit vid Charité-sjukhuset i Berlin 1876-1878 [1, 2]. Alla tre patienterna avled inom 2 veckor.

Obehandlat kan tillståndet vara livshotande eller medföra Korsakoffs syndrom, en demens kännetecknad av irreversibel anterograd minnesstörning. För att inte missa tillståndet räcker således en stark misstanke för att påbörja behandling tidigt. Wernickes encefalopati förknippas mest med alkoholberoende men kan även uppkomma i samband med olika svälttillstånd.

Syftet med denna ABC-artikel är att ge en klinisk genomgång av syndromet, att utifrån patofysiologin förklara sjukdomsbild och behandling och att öka medvetenheten om tiaminbrist och dess konsekvenser.

## ETIOLOGI

Tiamin är ett vattenlösligt B-vitamin som spelar en viktig roll bla i glukosmetabolismen. Höga koncentrationer finns lagrade i muskler, lever, hjärta, njurar och hjärna. Tiamin absorberas till största delen i tolvfingertarmen, men det finns även en aktiv mekanism för upptag i tunntarmen. Tiamin återupptas av njurarna, lagras i levern och utsöndras vid behov [3].

**Tiaminbehovet.** Tiamin finns i många livsmedel, t ex kött (framför allt fläsk), grönsaker, solrosfrön och fullkorn eller berikade spannmålsprodukter [3]. Rekommenderat dagligt intag av tiamin varierar med kön och ålder: mellan 31 och 61 års ålder rekommenderas ett dagligt intag av ca 1,1 mg för kvinnor och ca 1,3 mg för män [4].

Tiaminbehovet är även beroende av absolut kalori- och kolhydratintag och varierar individuellt. Tumregeln är ca 0,4-0,5 mg per 1000 kalorier. Det relativa behovet av tiamin per kaloriintag är högre vid tillstånd med accelererad ämnesomsättning, t ex graviditet, amning eller allvarliga akuta sjukdomar [5-7].

Om tiaminintaget sjunker under 0,2 mg per 1000 kalorier uppträder kliniska symtom [6]. Om tiaminnivåerna i hjärnan minskar till under 20 procent av det normala kan katastrofala skador uppstå [8].

**Orsaker till tiaminbrist.** Tiaminbrist kan utvecklas långsamt eller snabbt. Lindrig till måttlig tiaminbrist som utvecklas långsamt leder till neuropati och beriberi.

**Leith Ajob**, underläkare, psykiatri

**Ingrid Brännström**, klinisk apotekare; båda Sunderby sjukhus, Luleå

**Michael Ott**, med dr, överläkare, enheten för medicin, institutonen för folkhälsa och klinisk medicin

**Ursula Werneke**, docent, Fellow of the Royal College of Psychiatrists (FRCPsych), enheten för psykiatri, institutonen för klinisk vetenskap; Sunderby forskningsenhet, Luleå; de båda sistnämnda medicinska fakulteten, Umeå universitet

• [ursula.werneke@norrbottn.se](mailto:ursula.werneke@norrbottn.se)

## CARL WERNICKES FÖRSTA FALL 1876 [1, 2]

Patienten var en 20-årig sömmerska med pylorusstenos efter svavelsyraförgiftning. Fem veckor efter det att hon hade blivit utskriven för vård för den akuta förgiftningen återinlades hon på grund av tilltagande kräkningar.

**SYM TOM.** Före inläggning: sömnhet, synstörningar, ljuskänslighet, vacklande gång och yrsel.

Efter återinläggning: blekhet, tydlig viktnedgång, isokora pupiller med förlångsammad direkt ljusreaktion, vänstra ögat följer inte med över medellinjen vid blick till vänster, högra ögat följer inte med över medellinjen vid blick till höger, högtersidig ansiktspares, svag, apati med tilltagande sömnhet, desorientering, rastlöshet nattetid, oftalmoskopisk optikusneurit bilateralt med remsformiga blödningar.

**UTFALL.** Kvinnan avled 4 dagar efter inläggning.

**OBDUKTION.** Vid obduktionen sågs många små punktförmiga blödningar bilateralt omkring 3:e ventrikeln och en knappålsstor blödning i posteriora quadrigeminusgangliet på vänster sida.

## ETIOLOGI VID ICKE-ALKOHOLRELATERAT SYNDROM

**Etiologin vid icke-alkoholrelaterad Wernickes encefalopati kan vara svälttillstånd av olika skäl [9, 10]**

**MINSKAT TIAMININTAG PÅ GRUND AV**

- svälttillstånd, i samband med t ex
  - anorexia nervosa, systemisk sjukdom
  - gastrointestinal obstruktion
  - cytostatikabehandling
  - aids.
- dålig näringstillförsel eller nutritionsbrist vid t ex
  - ensidiga dieter som högt intag av kolhydrater eller polerat ris
  - obesitaskirurgi
  - näringsbrister hos äldre
  - allvarliga psykiska sjukdomar
  - parenteral nutrition eller återuppfödningssyndrom (refeeding syndrome) utan tiamintillskott.

- kräkningar i samband med t ex
  - hyperemesis gravidarum
  - cytostatikabehandling
  - pankreatit
  - obesitaskirurgi
  - gastrointestinal obstruktion.

**MINSKAT TIAMINUTNYTTJANDE PÅ GRUND AV T EX**

- malabsorption vid t ex Crohns sjukdom
- brist av kofaktorer som magnesium
- cytostatikabehandling
- cancer.

**ÖKAT TIAMINBEHOV PÅ GRUND AV T EX**

- tyreotoxikos
- graviditet
- infektion eller sepsis
- systemiska sjukdomar
- högt kolhydratintag
- snabbt växande tumörer och blodcancer.

**ÖKAD TIAMINUTSÖNDRING PÅ GRUND AV T EX**

- hemodialys.

Akut allvarlig tiaminbrist leder till Wernickes encefalopati [5]. Sådan tiaminbrist kan uppstå på grund av olika orsaker:

- bristande tiaminintag
- bristande tiaminabsorption
- om tiamin inte metaboliseras till sin aktiva form
- om tiamin elimineras i större utsträckning.

Tiaminbrist kan uppstå i samband med olika svält- och malabsorptionstillstånd, inklusive tillstånd efter obesitaskirurgi [9,10].

I höginkomstländer förekommer Wernickes encefalopati främst i samband med alkoholberoende. Detta beror inte enbart på att alkoholberoende är mycket vanligare än svälttillstånd utan också på att alkoholberoende påverkar tiamin på olika sätt. Alkohol påverkar samtidigt tiaminintag, absorption och omsättning. Därför kan intag av öl, som innehåller betydande mängder tiamin, inte skydda mot alkoholrelaterad tiaminbrist. Endast en del av alkoholberoende individer med tiaminbrist utvecklar dock Wernickes encefalopati, vilket tyder på en genetisk sårbarhet [5, 10].

Obesitaskirurgi är en annan viktig bakomliggande orsak. Antalet ingrepp förväntas stiga betydligt i framtiden, vilket sannolikt kommer att leda till ökade fall av obesitaskirurgiskt relaterade fall av syndromet. Ihållande kräkningar efter ingreppet har identifierats som den viktigaste riskfaktorn [11].

**Tiaminets roll i ämnesomsättningen.** Tre viktiga enzymer involverade i glukosmetabolismen är transketolas, pyruvatdehydrogenas och alfa-ketoglutaratdehydrogenas.

Tiaminpyrofosfat, som också kallas tiamindifosfat, är en kofaktor till ovan nämnda enzymer och spelar därmed en stor roll i metabolismen av glukos.

Tiaminpyrofosfat är dessutom den mest aktiva formen av tiamin i det centrala nervsystemet. I neuroner och gliaceller bidrar tidigare nämnda enzymer i syntesen av nukleinsyror, signalsubstanser, myelin och adenosintrifosfat (ATP) eller liknande energifyllda föreningar. Tiamin skyddar celler från den oftast negativa effekten av oxidation. Tiamin bidrar till nervmembranets funktion i form av tiamintrifosfat [10].

Vid tiaminbrist kan ovan nämnda enzymer inte utöva sina funktioner, vilket leder till inflammation, ökad oxidativ stress och nervcellsdegeneration. Dessutom leder den minskade funktionen hos alfa-ketoglutaratdehydrogenas till ökad mängd glutamat, vilket främjar nervcellsexcitation. Påverkan på pyruvatdehydrogenas förhindrar att pyruvat tas upp i mitokondrier [3].

**Magnesium – en viktig kofaktor.** Magnesium är en väsentlig kofaktor vid omvandlingen av tiamin till tiaminpyrofosfat. Således kan ett underskott av magnesium leda till sämre eller utebliven effekt av tiamin innan magnesium tillförts [3]. Magnesiumbrist kan uppstå i samband med minskat intag. Exempelvis har det rapporterats att bara 40 procent av befolkningen i USA intar den rekommenderade dygnsdosen av magnesium [12]. Minskad absorption, ökad renal utsöndring och ökat flöde från extracellulära till

## ETIOLOGI VID ALKOHOLRELATERAT SYNDROM

Etiologin vid alkoholrelaterad Wernickes encefalopati kan vara en samverkan av många faktorer [5, 10]

FAKTORER SOM FÖRMEDLAR TIAMINBRIST VID KRONISKT ALKOHOLBRUK

- minskat tiaminintag och ökat kolhydratintag
- minskad tiaminabsorption från tunntarmen i samband med akut alkoholintag
- minskad förmåga hos levern att lagra tiamin
- minskad aktivitet av tiaminpyrofosfokinase, ett enzym som överför tiamin till sin aktiva form, tiaminpyrofosfat
- minskad absorption av bakteriellt tiamin i tjocktarmen
- minskad magnesiumtillgänglighet: magnesium är en nödvändig kofaktor i tiaminutnyttjandet
- ökad tiaminförlust från njuren
- ökad tiaminomsättning i samband med abstinens.

## ETIOLOGI VID MAGNESIUMBRIST [12, 13]

MINSKAT MAGNESIUMINTAG PÅ GRUND AV

- näringsvanor
- ålder
- kräkningar, t ex hyperemesis gravidarum.

MINSKAD MAGNESIUMABSORPTION PÅ GRUND AV

- kroniskt alkoholberoende
- inflammatoriska tarmsjukdomar
- behandling med protonpumpshämmare.

ÖKAD MAGNESIUMUTSÖNDRING PÅ GRUND AV

- volymexpansion
- osmotisk diures i samband med diabetes mellitus
- njursjukdomar, t ex interstitiell nefrit, Gitelmans syndrom och Fanconis syndrom
- behandling med loop- och tiaziddiuretika
- behandling med läkemedel som kan medföra tubulär skada, t ex cisplatin, amfotericin, aminoglykosider
- behandling med kalcineurinhämmare, t ex ciklosporin och takrolimus
- förhöjd halt joniserat kalcium.

OMDISTRIBUERING FRÅN EXTRACELLULÄRA TILL INTRACELLULÄRA RUMMET PÅ GRUND AV

- återuppfödningssyndrom (refeeding syndrome)
- »hungry bone syndrome«

## PREVALENS [5, 14]

- Obduktionsstudier visar 0,0–2,8 procents prevalens.
- Prevalensen är högre i obduktionsstudier än i kliniska studier.
- I industriländer är prevalensen högre för alkoholrelaterade än för icke-alkoholrelaterade tillstånd. En obduktionsstudie visade en prevalens på 12,5 procent för alkoholrelaterade tillstånd.
- Wernickes encefalopati är 2–4 gånger vanligare hos män på grund av högre prevalens av alkoholberoende. Kvinnor verkar vara mer sårbara.

intracellulära rummet är andra orsaker till magnesiumbrist [13].

## EPIDEMIOLOGI

Uppgifter om prevalensen av Wernickes encefalopati varierar mycket. Obduktioner har visat en högre incidens än vad man har uppskattat i kliniska studier [5, 14]. Diskrepansen kan bero på att syndromet faktiskt missas eller att kliniska symtom inte överensstämmer med patologiska fynd.

## DIAGNOS

**Symtom.** Wernickes encefalopati börjar akut, men tidiga ospecifika prodromalsymtom såsom huvudvärk, trötthet, irritation och magbesvär kan förekomma. Den fullständiga klassiska triaden med konfusion, ögonsymtom (framför allt nervus abducens-pares) och ataxi har låg sensitivitet och verkar förekomma oftare vid alkoholinducerat än icke-alkoholinducerat syndrom [9].

Tillämpning av de så kallade Caine-kriterierna, som även tar hänsyn till nutritionsbrist, ökar sensitiviteten [5, 15].

För att inte missa tillståndet räcker det således med en stark misstanke för att påbörja behandling tidigt.

**Neuropatologiska och neuroradiologiska fynd.** Lesioner som uppstår i samband med Wernickes encefalopati lokaliseras framför allt i diencefalon och mesencefalon. Neuropatologiskt noteras cytotoxiskt ödem och punktformiga blödningar i de drabbade strukturerna som ger neurologiska symtom [5, 16].

Datortomografiundersökning kan vara indicerad för att snabbt utesluta t ex hjärntrauma, blödning eller stroke. Datortomografi har dock inte något diagnostiskt värde vid Wernickes encefalopati. Magnetkameraundersökning har relativt låg sensitivitet, 53 procent. Ett normalt fynd på magnetkamera utesluter inte Wernickes encefalopati [17].

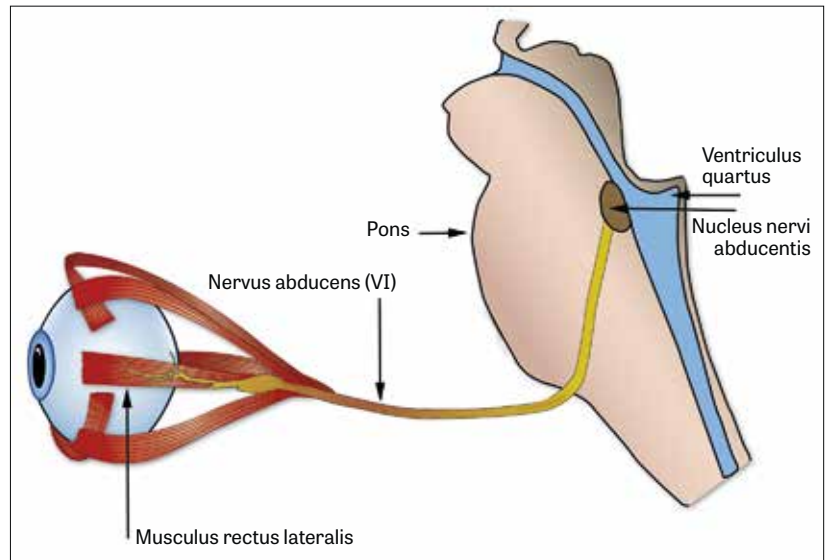
**Laboratorieprov.** Tiaminnivån kan bestämmas på två olika sätt: indirekt via erytrocytär transketolasaktivitet eller direkt via högtrycksvätskekromatografi (HPLC). Tiaminmätning inför behandling ingår inte i svenska riktlinjer.

**Differentialdiagnos.** I praktiken är Wernickes encefalopati en klinisk diagnos. Eftersom den kliniska bilden ofta kan vara diffus måste man beakta möjliga differentialdiagnoser [10, 18]. Exempelvis kan ett akut förvirringstillstånd uppträda i samband med delirium tremens, glukos- eller elektrolytrubbningar, infektioner eller hjärntrauman.

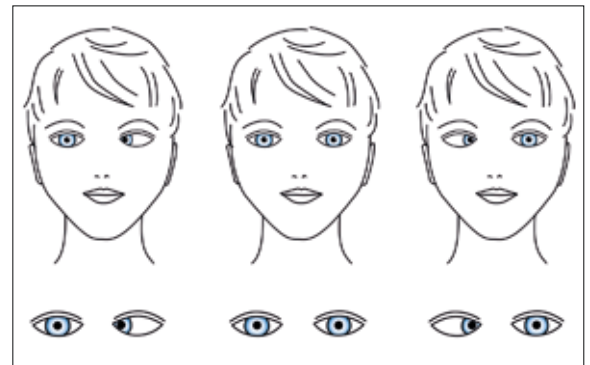
Utebliven effekt av tiaminbehandling kan utöver magnesiumbrist bero på brist av andra B-vitaminer, t ex niacin och vitamin B<sub>12</sub> [5, 18].

## PROFYLAX OCH BEHANDLING

**Profylax.** Wernickes encefalopati kan förebyggas om profylaktisk behandling påbörjas promptly vid misstanke. Någon exakt riktlinje finns ännu inte. Syndromet utvecklas som ett kontinuum med smygande sjukdomsdebut. Peroral tiamintillförsel är otillräcklig om patienten har hög risk för att utveckla syndromet.



Nervus abducens (VI) innerverar musculus rectus lateralis.



Störning av ögonmuskulärrörelse vid bilateral pares av musculus rectus lateralis.

## KLINISKA SYMTOM

KLASSISKA TRIADEN (SENSITIVITET 16–22 PROCENT) [5, 14, 15]:

- konfusion: 82 procent
- ögontecken: 29 procent
- ataxi: 23 procent.

CAINE-KRITERIERNA (SENSITIVITET 85 PROCENT) [5, 15]. MINST TVÅ AV FÖLJANDE:

- näringsbrister
- ögonrörelsestörningar
- cerebellär dysfunktion
- alternerat psykiskt status eller lindriga minnesstörningar.

Sensitiviteten minskar till 50 procent i närvaro av hepatisk encefalopati.

»I praktiken är Wernickes encefalopati en klinisk diagnos.«

Parenteral behandling ska då ges för att tillföra adekvata mängder tiamin snabbast möjligast.

Vissa riktlinjer poängterar vikten av att avvakta med glukostillförsel till dess att patienten har fått tiamin, eftersom tillståndet kan förvärras om enbart glukos ges [9, 19-25].

**Behandling.** Vid misstanke om akut Wernickes encefalopati rekommenderas betydligt högre doser tiamin än vad som gäller för profylaktisk behandling. Det finns en chans att tillståndet går i regress, men endast om tillräckligt höga doser tiamin ges och om behandlingen påbörjas omedelbart. Men inte heller här finns några enhetliga rekommendationer om tiamindos och tillförselsätt [9, 19-25].

Flera internationella riktlinjer rekommenderar att man ger tiamin i form av infusion i stället för långsam injektion. Tiamin kan spädas i antingen natriumklorid eller glukos. Om det inte föreligger skäl för att undvika natriumklorid är detta mer lämpligt, eftersom tiaminbehovet ökar vid glukostillförsel.

Baserat på tiamins korta halveringstid (1,5 timme efter intravenös och 3 timmar efter peroral tillförsel) rekommenderas flera doser per dygn [26]. Flera riktlinjer rekommenderar peroral behandling efter avslutad parenteral behandling.

Rekommendationer gällande administration av magnesium varierar också. Eftersom kliniska studier saknas motiveras magnesiumbehandling på grund av patofysiologin. Eftersom 99 procent av kroppens magnesium är intracellulärt utesluter normala värden inte magnesiumbrist. Lättlösligt magnesiumcitrat och magnesiumlaktat har bättre förutsättningar för att absorberas än svåröslig magnesiumhydroxid [27].

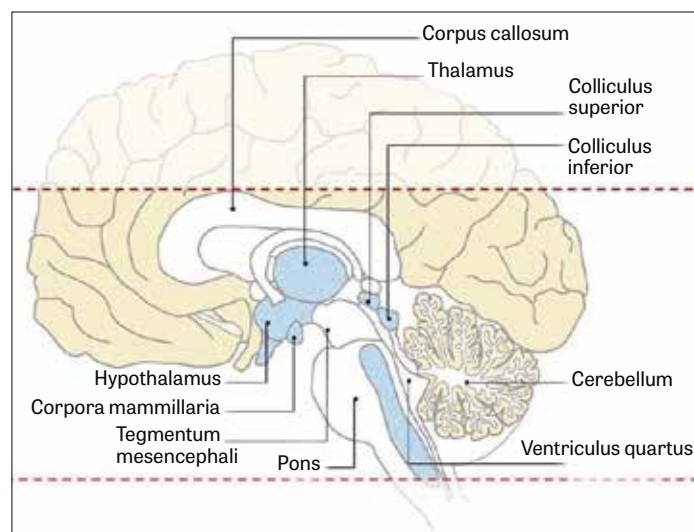
**Risker med behandlingen.** Rädsla för överkänslighet och anafylaktisk chock har möjligtvis begränsat den parenterala tillförseln av tiamin. Dock är risken för allvarlig överkänslighet med parenteralt tiamin lägre än risken med flera andra parenterala läkemedel som saknar specifik varning. Intramuskulär tillförsel innebär lägre risk än intravenös tillförsel [24]. I en prospektiv studie av 1 070 intravenösa doser fanns 1 fall av allvarlig reaktion i form av generaliserad pruritus och 11 fall av lokala irritationer. I en retrospektiv studie av 300 000 patienter behandlade med parenteralt tiamin identifierades inte någon betydelsefull allergisk reaktion [5, 28, 29].

För att undvika hematombör intramuskulär tillförsel av tiamin undvikas till patienter med förhöjd blödningsrisk, t ex vid trombocytopeni ( $<100 \times 10^9/l$ ), nedsatt koagulationsförmåga (PK/INR  $>1,5$ ) eller behandling med perorala antikoagulantia som warfarin eller direktverkande antikoagulantia (NOAK) [20].

Enligt Fass bör parenteralt magnesium användas med försiktighet vid nedsatt njurfunktion, störd hjärtfunktion med retledningsrubbingar eller avancerad respiratorisk insufficiens [30].

## PROGNOS

Obehandlad Wernickes encefalopati kan leda till koma och död. Upp till 80 procent som överlever utan behandling kan drabbas av Korsakoffs syndrom; ett demenstillstånd ofta kännetecknat av minnesrubbingar ▶



Typiska hjärnlesioner vid Wernickes encefalopati.

## TYPISKA HJÄRNLESIONER [5, 16].

Anatomisk region	Möjliga symtom
Talamus: paraventrikulär/medial region	Medvetandesänkning, koma, episodisk minnesförlust, hörselnedsättning, vestibulär optisk nystagmus
Hypotalamus	Hypo-/hypertermi, hormonell dysreglering
Corpora mammillaria	Anterograd minnesförlust (episodiskt minne)
Periakveduktal region och 4:e ventrikelns golv	Ataxi, nystagmus, ögonrörelsestörningar (nervus abducens-pares), dubbelseende, yrsel (rotatorisk och obalans), hörselnedsättning, tinnitus, huvudvärk, cerebellära tecken som tremor, dysmetri och inkoordination
Cerebellära medellinjen (vermis)	Obalans, trunkal ataxi (positivt Rombergs tecken), nystagmus, okulär dysmetri, svårigheter att fokusera eller följa föremål
Corpus callosum	Nedsättning av korttidsminne, påverkan av informationsöverföring mellan båda hjärnhalvorna

## DIFFERENTIALDIAGNOSER [5, 10, 18].

Tillstånd	Exempel
Andra aspekter av alkoholabstinens	Delirium tremens
Intoxikationer och allvarliga läkemedelsbiverkningar	Litiumintoxikation, serotoninerg syndrom
Infektioner	Sepsis, hyperpyrexia
Metabola störningar	Hyper- och hypoglykemi
Elektrolytrubbingar	Natrium-, kalcium-, magnesium- och fosfatrubbingar
Andra CNS-sjukdomar eller psykiska störningar	Stroke, encefalit, meningit, psykos, cerebellära ataxier
Akut eller kronisk organsvikt	Njursvikt, leversvikt
Andra vitaminbrister	Vitamin B <sub>12</sub> -brist, niacinbrist (pellagra)
Fysisk påverkan	Brännskada, skalltrauma
Andra nutritionsbrister kopplade till alkoholberoende	Perifer polyneuropati, cerebellär degeneration, amblyopi, Marchiafava-Bignamis sjukdom, central pontin myelinolys
Andra nutritionsbrister kopplade till tiaminbrist	Neurologisk (torr) beriberi Kardiologisk (våt) beriberi

## PROFYLAX.

Källa	Patientgrupp	Regim
<b>Svenska rekommendationer</b>		
Läkemedelsverket: Läkemedelsboken 2016 [19]	Svår abstinens, heldygnsvård, med riskfaktorer för abstinenskramp eller delirium tremens	100–200 mg tiamin långsamt im eller iv. Bör om möjligt upprepas 2–3 gånger under de följande dagarna beroende på patientens näringsstatus
	Medelsvår abstinens, heldygns- eller öppenvård, med eller utan riskfaktorer för abstinenskramp eller delirium tremens	Tiamin parenteralt enligt ovan
	Lätt abstinens, öppenvård, med oro eller sömnproblem som dominerande symtom	Tiamin parenteralt enligt ovan eller peroralt, t ex tiamin 39,3 mg: 1 tablett × 3  Intramuskulärt alternativ: tiaminkombinationspreparat som innehåller 100 mg tiamin. Observera: innehåller även 100 mg pyridoxin (vitamin B <sub>6</sub> ) och 1 mg cyankobalamin (vitamin B <sub>12</sub> ), vilket bör beaktas då höga doser av tiamin måste ges
Internetmedicin.se 2016 [20]	Patienter med kronisk alkoholism där patienten är i abstinensfas, undernärda äldre, kakektiska cancersjuka m fl	Minst 200 mg tiamin dagligen iv eller im under 3–5 dygn eller tiaminkombinationspreparat
		Tiaminkombinationspreparat enligt ovan × 1 im under 3–5 dygn. Efter parenteral tillförsel tiamin ges peroralt 39,3 mg: 1 tablett × 2 under minst 1 månad
Stockholms läns landsting via Janusinfo 2015 [21]	Patienter med kronisk alkoholism, undernärda äldre, kakektiska cancersjuka, patienter med anorexi m fl	Tiamin 100 mg iv eller im under 1–3 dagar. Därefter tiamin peroralt 39,3 mg: 1 tablett × 2 under minst 1 månad, men ej tillsvidare
Fass 2016 [22]	Poliklinisk avgiftning	Tiamin 200 mg im under 5 dagar vid poliklinisk behandling, följt av peroral behandling
	Patienter med risk för Wernickes encefalopati	Tiamin 200–250 mg parenteralt × 3 under 3–5 dagar <sup>3</sup>
<b>Internationella rekommendationer</b>		
UpToDate 2016 [23]	Patienter inlagda för behandling av alkoholabstinens	100–250 mg tiamin dagligen beroende på patientens nutritionsstatus och risk för att utveckla Wernickes encefalopati
NICE <sup>1</sup> Guidelines 2010 [24]	Låg risk: ● alkoholberoende patienter som äter normalt och som inte har andra alkoholrelaterade problem	Ingen
	Hög risk (alkoholberoende patienter där minst ett av följande uppfylls): ● alkoholrelaterad leversjukdom ● oplinerad eller planerad avgiftning ● akut abstinens ● malnutrition eller risk för malnutrition ● inlagd för akut sjukdom ● inlagd för samsjuklighet eller en annan relaterad sjukdom	Tiamin peroralt 10–25 mg dagligen
	Mycket hög risk: ● allvarlig abstinens eller tillstånd som kan maskera Wernickes encefalopati ● patienter med allvarlig nutritionsbrist och allvarlig abstinens som kräver inläggning ● patienter med skadligt eller farligt bruk av alkohol som har en risk för nutritionsbrist och som söker akut av vilken anledning som helst	Engångsdos av tiamin iv följt av tiamin peroralt eller tiamin iv under flera dagar, följt av tiamin peroralt  Låg tröskel för övergång till behandling (se tabell »Behandling« nästa sida)
EFNS <sup>2</sup> Taskforce 2010 [9]	Alla patienter på akuten med tillstånd som innebär risk för Wernickes encefalopati	200 mg tiamin iv eller im före intag av kolhydrater
	Patienter efter obesitaskirurgi	Parenteral substitution (ospecificerad)
BMJ Best Practice 2016 [25]	Patienter med dåligt nutritionsstatus och/eller kroniskt alkoholberoende	Öppenvård: 100–200 mg tiamin peroralt eller 100 mg tiamin im per dag tillsammans med multivitamin som kosttillskott
		Slutenvård: 100 mg tiamin im per dag. Tiamin ska ges inför kolhydrattillförsel

<sup>1</sup> National Institute for Health and Care Excellence, Storbritannien.

<sup>2</sup> European Federation of Neurological Societies.

<sup>3</sup> Oklart om det är behandling som avses.

## BEHANDLING.

Källa	Tiamin	Magnesium
<b>Svenska rekommendationer</b>		
Läkemedelsverket: Läkemedelsboken 2016 [19]	400–500 mg tiamin iv under 3 dagar, därefter 200 mg/dag im eller iv under 5 dagar	
Internetmedicin.se 2016 [20]	400–1500 mg tiamin iv uppdelat i 2–3 doser per dygn under ca 3 dygn eller till dess tydlig klinisk förbättring noteras, därefter minst 200 mg/dygn under 5 dygn. Kan ges som infusion med natriumklorid 9 mg/ml	Magnesium 20 mmol i 500–1000 ml natriumklorid 9 mg/ml vid uttalad nystagmus, ataxi eller konfusion, även innan analys svar om magnesium föreligger
Stockholms läns landsting via Janusinfo 2015 [21]	Tiamin 50 mg/ml 10 ml iv (500 mg) följt av 500 mg × 3 iv under minst 2 dagar eller till dess tydlig förbättring noteras, sedan minst 200 mg/dag under ytterligare 5 dagar. Vitamin B-komplex samt vitamin C: 1 tablett × 2	Magnesium 20 mmol i 500–1000 ml natriumklorid under 5–10 timmar, även vid normal nivå av plasmamagnesium
Fass 2016 [22]	Se tabell »Profylax« föregående sida	
<b>Internationella rekommendationer</b>		
UpToDate 2016 [23]	500 mg tiamin iv infusion under 30 minuter × 3 under 2 dagar, sedan 250 mg iv/im dagligen under ytterligare 5 dagar. Därefter 100 mg tiamin dagligen peroralt till dess risken inte längre finns	Magnesium tillsammans med peroralt tiamin och andra vitaminer
NICE <sup>1</sup> Guidelines 2010 [24]	Tiamin minst 5 dagar parenteralt, följt av tiamin peroralt	
EFNS <sup>2</sup> Taskforce 2010 [9]	200 mg × 3, företrädesvis iv i stället för im	
BMJ Best Practice 2016 [25]	250–500 mg tiamin i 100 ml NaCl under 30 minuter iv infusion × 3 under 3 dagar	2–4 g magnesium iv samt multivitamin som kosttillskott

<sup>1</sup>National Institute for Health and Care Excellence, Storbritannien.

<sup>2</sup>European Federation of Neurological Societies.

ningar, framför allt anterograd amnesi [3], där det episodiska minnet påverkas i varierande utsträckning. Det episodiska minnet är »hjärnans lagerutrymme för episoder och händelser man själv varit involverad i« [31]. I svåra fall förekommer konfabulationer, då patienten oavsiktligt utfyller minnesluckor med upp-diktat material.

## MISSAS OCH UNDERBEHANDLAS OFTA

Trots att Wernickes encefalopati är ett allvarligt tillstånd missas och underbehandlas det ofta [5, 32]. Möjligen får tillståndet mindre uppmärksamhet eftersom alkoholberoende, trots betydande komplikationsrisker, ofta inte prioriteras medicinskt i samma utsträckning som andra sjukdomar.

Att sjukdomsbilden ofta är ospecifik och att det inte finns något indikativt diagnostiskt test kan också bidra.

En tredje möjlighet kan vara att det finns missuppfattningar om tiamins metabolism och att tiamins betydelse för hjärnans funktion underskattas eller att risken för allvarliga överkänslighetsreaktioner med parenteral tillförsel överskattas. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Vid utbildningsaktiviteter som Ursula Werneke har samordnat 2014–2016 (Masterclass Psychiatry 2014, 2015 och/eller EAPM 2016) har följande företag varit utställare, i enlighet med LIF-reglerna: AstraZeneca, Janssen, Lilly, Lundbeck, Novartis, Otsuka, Servier och Shire.

Citera som: *Läkartidningen*. 2017;114:ELZT

## KONSENSUS

### De flesta är ense om att

- Wernickes encefalopati är en akut neuropsykiatrisk rubbning till följd av tiaminbrist (vitamin B<sub>1</sub>)
- tiaminbrist kan uppstå i samband med alkoholberoende men även vid svält- eller malabsorptionstillstånd
- Wernickes encefalopati är en klinisk diagnos, men symtomen ofta är mycket diffusa och den klassiska symptomtriaden förekommer hos endast en liten andel av de drabbade patienterna
- Wernickes encefalopati kan förebyggas om profylaktisk tiaminbehandling påbörjas promptly vid misstanke om att risk föreligger
- betydligt högre doser av tiamin ska ges intravenöst vid misstanke om akut Wernickes encefalopati
- obehandlad Wernickes encefalopati kan leda till Korsakoffs syndrom och död.

### Åsikterna går isär vad gäller

- prevalensen
- dosering och tillförselsätt av tiamin vid profylax och behandling
- tillägg av magnesium till tiamin vid behandling.

## REFERENSER

- Wernicke C. Lehrbuch der Gehirnkrankheiten für Aerzte und Studierende. Band II. § 47. Die acute, hämorrhagische Poliencephalitis superior. Kassel, Berlin: Verlag von Theodor Fischer; 1881. p. 229-46.
- Thomson AD, Cook CC, Guerrini I, et al. Wernicke's encephalopathy revisited. Translation of the case history section of the original manuscript by Carl Wernicke »Lehrbuch der Gehirnkrankheiten für Aerzte und Studierende« (1881) with a commentary. Alcohol Alcohol. 2008;43(2):174-9.
- Frank L. Thiamin in clinical practice. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2015;39(5):503-20.
- Livsmedelverket. Tiamin, vitamin B1. 29 jan 2016 [citerat 3 okt 2016]. <http://www.livsmedelverket.se/livsmedel-och-innehall/naringsamne/vitaminer-och-antioxidanter/tiamin/3>
- Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. Lancet Neurol. 2007;6(5):442-55.
- Thiamine deficiency and its prevention in major emergencies. Geneva: World Health Organization; 1999. WHO/NHD/99.13. [http://www.who.int/nutrition/publications/emergencies/WHO\\_NHD\\_99.13/en/](http://www.who.int/nutrition/publications/emergencies/WHO_NHD_99.13/en/).
- Sauberlich HE, Herman YF, Stevens CO, et al. Thiamine requirement of the adult human. Am J Clin Nutr. 1979;32(11):2237-48.
- Spector R, Johanson CE. Vitamin transport and homeostasis in mammalian brain: focus on vitamins B and E. J Neurochem. 2007;103(2):425-38.
- Galvin R, Bräthen G, Ivashynka A, et al; EFNS. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. Eur J Neurol. 2010;17(12):1408-18.
- Isenberg-Grzeda E, Kutner E, Nicolson SE. Wernicke-Korsakoff-syndrom: under-recognized and under-treated. Psychosomatics. 2012;53(6):507-16.
- Milone M, Di Minno MN, Lupoli R, et al. Wernicke encephalopathy in subjects undergoing restrictive weight loss surgery: a systematic review of literature data. Eur Eat Disord Rev. 2014;22(4):223-9.
- Volpe SL. Magnesium in disease prevention and overall health. Adv Nutr. 2013;4(3):378-83S.
- Musso CG. Magnesium metabolism in health and disease. Int Urol Nephrol. 2009;41(2):357-62.
- Harper C, Fornes P, Duyckaerts C, et al. An international perspective on the prevalence of the Wernicke-Korsakoff syndrome. Metab Brain Dis. 1995;10(1):17-24.
- Caine D, Halliday GM, Kril JJ, et al. Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: identification of Wernicke's encephalopathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1997;62(1):51-60.
- Kim TE, Lee EJ, Young JB, et al. Wernicke encephalopathy and ethanol-related syndromes. Semin Ultrasound CT MR. 2014;35(2):85-96.
- Antunez E, Estruch R, Cardenal C, et al. Usefulness of CT and MR imaging in the diagnosis of acute Wernicke's encephalopathy. AJR Am J Roentgenol. 1998;171(4):1131-7.
- Cresce ND, McManus KA, Sifiri CD, et al. Encephalopathy despite thiamine repletion during alcohol withdrawal. Cleve Clin J Med. 2014;81(6):350-2.
- Läkemedelsboken. Franck J, Hedberg C. Alkohol - riskmissbruk, missbruk och beroende. [https://lakemedelsboken.se/pdf/filer/t2\\_ber\\_alkohol\\_2013fm10.pdf](https://lakemedelsboken.se/pdf/filer/t2_ber_alkohol_2013fm10.pdf)
- Internetmedicin.se. Söderberg M. Wernicke-Korsakoffs syndrom. 20 okt 2016 [citerat 30 dec 2016]. <http://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=1374>
- Janusinfo, Stockholm läns landsting. Akut intermedicin 2015 [citerat 13 okt 2016]. <http://www.janusinfo.se/behandling/akut-intermedicin/>
- Fass. Produktinformation. Tiacur [citerat 3 okt 2016]. <http://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20131219000216>
- UpToDate. So YT. Wernicke encephalopathy. 30 aug 2016 [citerat 3 okt 2016]. [http://www.uptodate.com/contents/wernicke-encephalopathy?source=search\\_result&search=wernicke&selectedTitle=1%7E42](http://www.uptodate.com/contents/wernicke-encephalopathy?source=search_result&search=wernicke&selectedTitle=1%7E42)
- National Institute for Health and Care Excellence. Alcohol-use disorders: diagnosis and management of physical complications. NICE Clinical Guideline CG100. June 2010 (updated April 2017) [citerat 6 juni 2017]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg100/chapter/Recommendations>
- BMJ Best Practice. Wernicke's encephalopathy. 1 apr 2016 [citerat 3 okt 2016]. <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/405.html>
- Tallaksen CM, Bohmer T, Bell H. Blood and serum thiamin and thiamin phosphate esters concentrations in patients with alcohol dependence syndrome before and after thiamin treatment. Alcohol Clin Exp Res. 1992;16(2):320-5.
- National Institute for Health, Office of Dietary Supplements. Magnesium. Fact sheet for health professionals. 11 feb 2016 [citerat 30 dec 2016]. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Magnesium-Health-Professional/>
- Wrenn KD, Slovis CM. Is intravenous thiamine safe? Am J Emerg Med. 1992;10(2):165.
- Wrenn KD, Murphy F, Slovis CM. A toxicity study of parenteral thiamine hydrochloride. Ann Emerg Med. 1989;18(8):867-70.
- Fass. Produktinformation. Addex-Magnesium [citerat 3 okt 2016] <http://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=19660112000039>
- Svenskt demenscentrum. Minne. 23 apr 2013 [citerat 19 dec 2016]. <http://www.demenscentrum.se/Fakta-om-demens/Symtom/Kognitiv-symtom/Minnesproblem/>
- Mathiasson Rinblad E, Blomström L, Anevret O, et al. Wernickes encefalopati missas och underbehandlas ofta. Läkartidningen. 2012;109:2162-3.