

## Wernicke entsefalopaatia – unustatud vana

Svetlana Seeman<sup>1</sup>, Ülle Krikmann<sup>2</sup>, Andres Kulla<sup>3</sup> – TÜ Kliinikumi <sup>1</sup>anestesioloogia- ja intensiivravi kliinik, <sup>2</sup>närvikliinik, <sup>3</sup>patoloogiateenistus ja TÜ patoloogilise anatoomia ja kohtuarstiteaduse instituut

### Wernicke entsefalopaatia, alkohol, tiamiini defitsiit

Artiklis on selgitatud Wernicke entsefalopaatia (WE) põhjuseid, diagnoosiks vajalikke kriteeriumeid ja ravi võimalusi. WE diagnoosimine põhineb kliinilise leiu klassikalisel triaadil: tasakaalu- ja koordinatsioonihäired, silmaliigutajalihaste halvatus ning segasusseisund. Kõige sagedamini esineb WE kroonilise alkoholismi foonil. Ägeda kulu korral, kiiresti areneva teadvushäirega haigetel on oluline magnetresonantstomograafia, kus on nähtav tüüpiline T2-signaali intensiivsuse suurenemine III vatsakese ümbruses ja talamuse piirkonnas. Näidetena esitatud haigusjuhud on Tartu Ülikooli Kliinikumi praktikast 2005. aastal.



Foto. Dr Karl Wernicke (1848–1905)

1881. aastal kirjeldas saksa neuroloog ja psühhiaater Karl Wernicke (1848–1905) alkohoolikutel esinevaid kesknärvisüsteemihäireid triaadina: tasakaalu- ja koordinatsioonihäired, silmaliigutajalihaste halvatus ning segasusseisund (1). Hiljem nimetati seda sündroomide kompleksi Wernicke entsefalopaatiks (WE) ning segasusseisundit Korsakoffi psühhoosiks. Liigne alkoholarbimine võib viia toitumisvaeguseni ning põhjustada nimetatud haigusnähte. Seetõttu tasub meenutada haiguse kliinilist pilti, patogeneesi ja diagnoosikriteeriume. Käesolev artikkel annab ülevaate Wernicke entsefalopaatias haigusjuhtude abil.

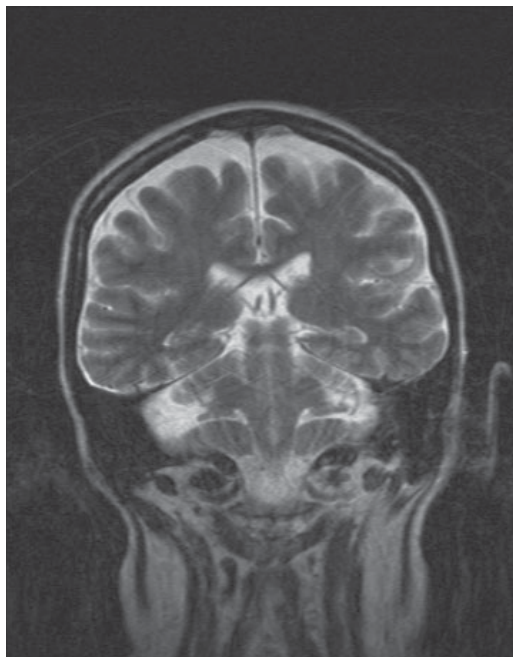
### Haigusjuht nr 1: 45aastane naine

Viimasel 4–5 aastal tarvitas naine rohkesti alkoholi, põhiliselt valget viina ja jäi seetõttu koduseks. Alates 2004. aastast ta enam ei tegelenud koduse majapidamisega, sest kõndimine muutus pikkamööda vaevalisemaks. Aeglaselt halveneva tervise tõttu pöördus ta uuringutele, tal diagnoositi polüneuropaatilist sündroomi ning määrati töövõimekaotus. Naisele selgitati, et jalgade nõrkus ja kõnniraskus on seotud alkoholi kuritarvitamisega.

Patsient haigestus ägedalt märtsis 2005 tasakaaluhäirete ja oksendamisega. Sellele eelnes viimastel kuudel nn *long drink*'i tarvitamine. Hospitaliseerimisel oli naine somnolentne, apaatne, passiivne, ebaselge jutuga, neuroloogilise koldeleiuata. Paari päeva pärast muutus ta rahutuks, ilmsesid hallutsinatsioonid. Peaaju kompuutertomograafilise (KT) uuringuga välistati ekspansiivsed protsessid (tuumor, krooniline subduraalne hematoom jt). Lumbaalpunktsioonil saadud liikvor oli patoloogiat. Analüüsides esinev amülaasi aktiivsuse tõus nii vereseerumis kui ka uriinis ning maksa funktsionaalsete analüüsides näitajate suurenemine võimaldas diagnoosida ägedat pankreatiiti ja haige hospitaliseeriti gastroenteroloogia osakonda. Järgnevate päevade jooksul esinesid pidevad konfabulatsioonid, tasakaaluhäired, osaline vaetahvatus. Toetudes anamneesile (rohke alkoholi tarvitamine), diagnoositi orgaanilist hallutsinooosi ja

Wernicke entsefalopaatiat, alkoholset pankreatiiti, alkoholset polüneuropaatiat. Naine suunati edasiseks raviks ja hoolduseks elukohajärgsesse haiglasse, kuhu ta ravile ei jäänud. Tervise halvenemise tõttu nädal hiljem hospitaliseeriti ta uuesti, seekord neuroloogiaosakonda, kus adekvaatset kontakti haigega ei saadud, kuid järgmisest päevast ta orienteerus isikus ja kohas; haigusteadvus puudus; aeg-ajalt hallutsineeris, oli agressiivne.

Neli nädalat hiljem esines järgmine neuroloogiline leid: dementsuse sündroom nägemis- ja kuulmismeelepõetega, desorienteeritus kohas ja ajas, haigusteadvuse puudumine. Lihtsamaid korraldusi täitis ettenäitamisel, ei istunud, ei pööranud end ise, ei osanud ise süüa, ei pidanud puhtust. Aktiivselt liigutas käsi ja jalgu, pareese ei esinenud. Polüneuropaatiline sündroom oli varem diagnoositud, esines labajalgade ja säärelihaste atroofia, kannarefleksid ei vallandunud. Tundlikkus polnud hinnatav kognitiivse häire tõttu. Ekstrapüramidaalse süsteemi häirele viitas parema käe rahutremor, mõningane hüper-



Joonis 1. Haigusjuht nr 1. MRT-uring peast: mõõduka ajatroofia.

kineetiline liigutus küünar- ja õlavarres, üldine lihasriigisus.

Silmade liikuvuse häiret oli raske täpsustada kognitiivse häire tõttu, eelmisel hospitaliseerimisel kaks nädalat varem oli kirjeldatud vaatehalvatust. Liikvor oli endiselt põletikutunnusteta, valk 0,66 g/l. Magnetresonantstomograafia (MRT) peaaugust ei toonud nähtavale koldelisi muutusi ajukoos, esines mõõdukas ajuatroofia (vt jn 1), seetõttu, arvestades haiguse anamneesi ja kulgu, oli tegemist alaägeda alkoholist tingitud peaaugu degeneratsiooniga. Sündroomide kompleks – orgaaniline hallutsinoos, tasakaaluhäired, osaline vaatehalvatus ning varasemast polüneuropaatia sündroom – võimaldab diagnoosida Wernicke entsefalopaatiat.

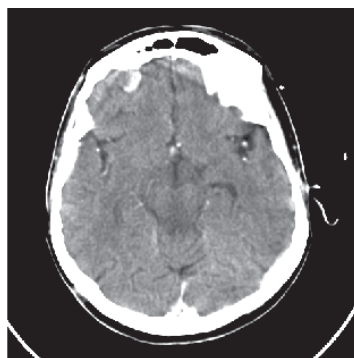
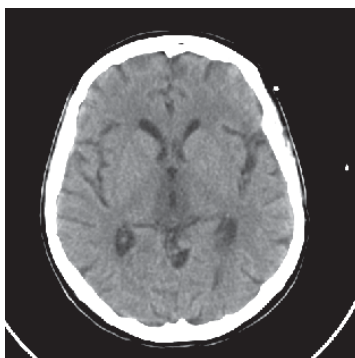
### Haigusjuht nr 2: 40aastane naine

Kahe kuu jooksul oli naine kuritarvitanud alkoholi, viimasel nädalal oli korduvalt kukkunud tasakaaluhäirete tõttu. Varasemast oli teada, et mõnikord seoses alkoholi tarvitamisega esinesid tal provotseeritud epileptilised hood.

Seekordne haigestumine algas tasakaaluhäirega, apaatiaga; naine ise ei söönud ega joonud, lisandusid epileptilised krambid 2–3 korda päevas ning teadvusseisundi halvenemise tõttu suunati ta haiglasse. Hospitaliseerimisel hinnati teadvushäiret Glasgow' koomaskaala (GKS) järgi 5 pallile (reageerib üksikute sõnadega ebaadekvaatselt, korraldusi ei täida, valule äratõmme on külguhtlane). Jätkuva teadvushäire tõttu patsient intubeeriti ja toodi üle Tartusse neuroanestesioloogia osakonda. Saabumisel esines püsiv teadvushäire, GKS oli 5 palli, esines raskesti kupeeritav krambisündroom. Neuroloogilise leid oli järgmine: pupillid keskmise külguhtlase laiussega, valgusele ei reageeri, lihastoonus on lõtv, patoloogilisi reflekse ei vallandu.

Biokeemilistes analüüsides eluohlikke nihkeid ei esinenud. EEGs ilmnes üldine aeglustumine, mis viitab väljendunud fokaalsele (aju süva- ja keskstruktuurides) või difuussele ajukahjustusele.

KT-uring peast neli päeva pärast haigestumist tõi esile WE-le tüüpilised muutused ajutüve piirkon-



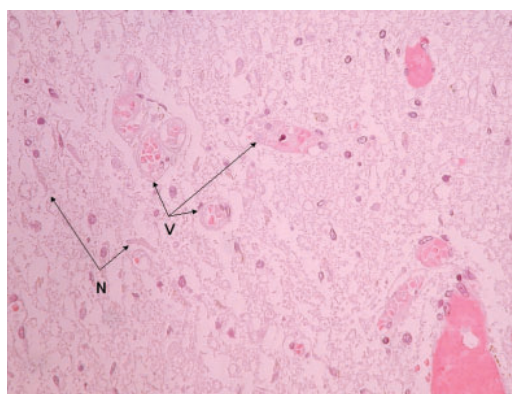
**Joonis 2. Haigusjuht nr 2. KT-uuring peast: III ajuvatsakest ja ajuveejuha ümbritseva koe tiheduse vähenemine on iseloomulik Wernicke entsefalopaatialle.**

nas (vt jn 2). Seisund halvenes progresseeruvalt ning haige suri.

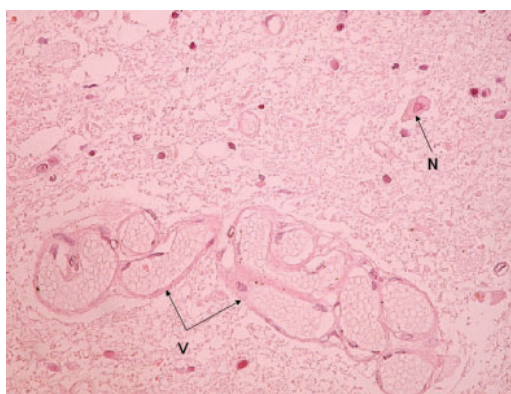
Peaaju lahangul ilmnes, et praktiliselt kõikjal kortikaalses hallaines olid neuronid hävinud, veresooneid laienuvad ning ajukude nekrotiseerumas. Olid välja kujunenud mamillaarkehade ja periventriculaarse alade (ajuveejuha ja IV vatsake) raskekujulised ja ulatuslikud Wernicke tüüpi kahjustused (nekroos ja veresoonte proliferatsioon, vt jn 3 ja 4) koos kogu peaaju raskekujulise isheemilise kahjustuse tunnustega (sisuliselt oli tegemist kogu peaaju infarktiga). Eespool toodud muutused on iseloomulikud ägedale Wernicke tüüpi entsefalopaatialle. Lisaks esines alkoholne steatohepatiit.

### Arutelu

Wernicke entsefalopaatiat (mõnikord kirjanduses ka Wernicke-Korsakoffi sündroom) iseloomustab dementsus psühhoosiga, tserebellaarne sündroom ning oftalmopleegia (1). Raskused tekivad diagnoosimisel siis, kui ei ole klassikalist triadi. WEd kirjeldatakse akuutse vormina (haigusjuht nr 2) ja alaägeda või kroonilisena (haigusjuht nr 1). Toodud näidetest esimene oli klassikalise triaadiga ja alaägeda kuluga. Teisel juhul oli haigus ägeda kuluga, mil esmaseks sümptomiks oli kiiresti süvenev teadvushäire ning teised sümptomid ei tulnud esile raske üldseisundi tõttu. Kirjanduse andmetel on WE esinemissagedus ilmselt suurem, kui seda kliiniliselt diagnoositakse.



**Joonis 3. Patohistoloogiline uuring. Wernicke entsefalopaatialle iseloomulikud muutused mamillaarkehades: nekroos (N – hävinud neuronite varjud) ja prominentsed veresooned (V); hematoksüliin-eosiin x 200.**



**Joonis 4. Patohistoloogiline uuring. Wernicke entsefalopaatialle iseloomulikud muutused ajuveejuha ümbruses: hävinud neuron (N); proliferunud veresooned (V); hematoksüliin-eosiin x 200.**

Täiskasvanutel diagnoositakse WE 2,2% juhtudest alles lahingul (2).

Diferentsiaaldiagnostiliselt vajab haige, kellel esineb kiirelt progresseeruv dementsussündroom ja meelepetted, abiuuringuid, selleks et nende abil kindlaks teha võimalik põhjus. Eelkõige tuleb välistada järgmiste kliiniliste seisundite olemasolu: krooniline subduraalne hematoom, peaajukasvaja, demüeliniseerivad haigused (polüskleroos). Harvem esinevatest haigustest vajavad täpsustamist tsentraalne pontiinne müelinolüüs, talamuse piirkonna kahepoolne infarkt, Lyme'i tõbi, Creutzfeldt-Jakobi tõbi jt. Kirjeldatud haigusjuhtude puhul teostatud uuringute abil välistati eespool nimetatud põhjused. WE diagnoosimine põhineb seega anamneesil, kliinilise leiu ning piltidiagnostika interpreteerimisel.

### Piltidiagnostika

WE iseloomulikud muutused KT- või MRT-uuringul tulevad esile ajutüve piirkonnas (2). Kirjanduse andmetel esinevad MRTs tüüpilised muutused: T2-sekvenssides signaali intensiivsuse tõus III vatsakese ümbruses ja talamuse posteromediaalses osas nii ägedas kui ka alaägedas faasis ja seda enamasti kõigil haigetel (3). MRT-uuringu spetsiifilisus on 50–58%, samal ajal KT-leiu spetsiifilisus ulatub kuni 13%-ni (4). Esitatud teise haigusjuhu puhul ilmestusid KTs iseloomulikud hüpodenssed alad kesk- ja vaheaju piirkonnas, IV ja III ajuvatsakese ning ajuveejuha ümbritsevas ajukoos (vt jn 2). Alaäge WE kulgeb aeglasemalt, põhjustades kas perifeerse ja/või tsentraalse närvisüsteemi kahjustuse ja MRT-uuringul võib näha ajuatroofiat (vt jn 1), vatsakeste süsteemi laienemist ning mamillaarkehade atroofiat (2).

Peaju **lahangul** on kirjeldatud haigusprotsessi periventrikulaarsetes piirkondades: taalamuses, III vatsakese põhjas ning mamillaarkehakeses. Mitmes artiklis on rõhutatud, et mamillaarkehakeste muutused esinevad kõigil juhtudel (2). Ägeda vormi puhul on näha mikrohemorraagiaid, rakuturset, nekroosi, neuronite kadu, kapillaarsete veresoonte proliferatsiooni koos makrofaagide infiltratsiooniga

ja demüelinisatsiooni. Kroonilise (alaägeda) vormi puhul esinevad spongioossed muutused, neuronite kadu ja gliosis (2, 5). Haigusjuhus nr 2 esinesid iseloomulikud muutused mamillaarkehades, ajuveejuha, III ja IV vatsakese ümbruses, kus oli ulatuslik neuronite häving, esines vaskulaarne proliferatsioon ja makrofaagide reaktsioon (vt jn 3 ja 4).

Haigusjuhtude diagnoosi hüpoteesi oluliseks osaks olid haigete täpne eluviisi kirjeldus nende alkoholi tarvitamise harjumustest, kaasnenud alkoholne pankreatiit, polüneuropaatia, provotseeritud epileptilised hood. Ägeda kulu puhul oli diagnoosi püstitamisel otsustavaks KTs esinev iseloomulik ajutüvekahjustus.

### WE võimalikud põhjused

Teadaolevalt on WE tingitud B<sub>1</sub>-vitamiini (tiamiini) defitsiidist. B<sub>1</sub>-vitamiin on bioaktiivne ühend, mis eraldati riisikliidest 1926. aastal. Kirjanduse andmetel on terves organismis vitamiinivaru keskmiselt 18 päevaks (2).

Tiamiin osaleb rasvhapete ja aminohapete lõhustamisel ning süsivesikute ainevahetuses. Vitamiini defitsiit põhjustab glükoosi ainevahetuse häire. Arvatakse, et B<sub>1</sub>-vitamiin osaleb rakumembraani osmootse rõhu säilitamisel, seega võib vitamiinipuudlikkus põhjustada intra- ja ekstratsellulaarruumi turse (6). Uuringud on esile toonud kahjustatud piirkondades laktaadi kontsentratsiooni suurenemise (7) ja koliini vähenemise (8).

WEd ei kirjeldata mitte ainult kroonilise alkoholismi, vaid ka teiste raskete haiguste ja seisundite puhul. Pikaajaline immuunsuppressioonravi (neeru- ja verehaigused, elundisiirdamine), mõningatel juhtudel ka türeotoksikoos, raske nälgimine (3), kõhulahtisus ja rasedate profuusne oksendamine võivad esile kutsuda tiamiinidepoode kiire tühenemise ning haigusseisundi väljakujunemise. WEd kirjeldatakse ka intensiivraviosakonna haigetel, keda on pikka aega parenteraalselt toidetud või kellele on rakendatud dialüüsravi (1–3).

### Ravi

Avaldatud artiklid toovad välja seisukoha, kus rõhutatakse vajadust, et WE diagnoosimisel tuleb

kohe koos üldseisundi stabiliseerimisega alustada tiamiinravi, manustades vitamiini kas veeni või suu kaudu. Kiire tegutsemine võib parandada segasus- seisundit, nägemishäireid, lihasrigiidsust. Üldiselt arvatakse, et mälu ja intellektihäire jääb püsima ravist hoolimata (9, 10).

### Kokkuvõte

Wernicke entsefalopaatia on teada ja tuntud juba sadakond aastat ning sel on praktiline tähendus ka tänapäeval. Igapäevases kliinilises praktikas kohtab seda sündroomi siiski harva, kuid rohke

alkoholitarbimine võib selle esinemist suurendada, sest kõige sagedamini esineb WEd kroonilise alkoholismi foonil. Tuleb meeles pidada, et WE on tõsine, potentsiaalselt eluohtlik äge või krooniline neuroloogiline patoloogia, mida võib kohata nii neuroloogiaosakonnas, psühhiaatrikliinikus kui ka intensiivravi osakonnas. WE ei esine üksiku neuroloogilise sündroomina, vaid koos teiste elundi- süsteemide häiretega, mis on tingitud põhihaigusest (nt alkoholismist). WE diagnoosimisel on oluline täpne anamnees, iseloomulik kliiniline pilt koos uurimistulemustega ja tiamiinravi rakendamine.

### Kirjandus

1. Victor M, Ropper AH. Adams and Victor's principles of neurology. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
2. 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* 1971;7:1-206.
3. Unlu E, Cakir B, Asil T. MRI findings of Wernicke encephalopathy revisited due to hunger strike. *Eur J Radiol* 2006;57:43-53.
4. Antunez E, Estruch R, Cardenal C, Nicolas JM, Fernandez-Sola J, Urbano-Marquez A. Usefulness of CT and MR imaging in the diagnosis of acute Wernicke's encephalopathy. *Am J Roentgenol* 1998;171:1131-7.
5. Suzuki S, Ichijo M, Fujii H, Matsuoka Y, Ogawa Y. Acute Wernicke's encephalopathy: comparison of magnetic resonance images and autopsy findings. *Intern Med* 1996;35:831-4.
6. Harter SB, Nokes SR, Gadolinium-enhanced MR findings in a pediatric case of Wernicke encephalopathy. *Am J Neuroradiol* 1995;16:700-2.
7. Rugilo CA, Uribe Roca MC, Zurrú MC, Capizzano AA, Pontello GA, Gatto EM. Proton MR spectroscopy in Wernicke encephalopathy. *Am J Neuroradiol* 2003;24:952-5.
8. Lee H, Holburn GE, Price RR. In vivo and in vitro proton NMR spectroscopic studies of thiamine-deficient rat brains. *J Magn Reson Imaging* 2001;13:163-6.
9. Rugilo CA, Roca MC, Zuru MC, Gatto EM. Diffusion abnormalities and Wernicke encephalopathy. *Neurology* 2003;60:727-8.
10. Shin RK, Galetta SL, Imbesi SG. Wernicke encephalopathy. *Arch Neurol* 2000;57(3):405.

### Summary

#### Wernicke encephalopathy – a forgotten disorder of old

Wernicke encephalopathy (WE) is characterized by nystagmus, abducens and conjugate gaze palsies, as well as by unsteadiness of stance and gait, confusion, and apathy. In many cases, however, clinical presentation is incomplete. WE remains somewhat difficult to diagnose because not all cases display the classical triad of symptoms, or because these symptoms can be masked by coma. To diagnose WE, the clinical picture and typical MRI are important, which demonstrate symmetrical

damage of the mesencephalic tegmentum, mamillary bodies, medial thalamus, periaqueductal region, floor of the fourth ventricle, and midline cerebellum. WE is a subacute or acute neurological disorder caused by thiamine (vitamin B<sub>1</sub>) deficiency. This paper presents two cases of WE, one an acute disorder with rapid unconsciousness status and the other with subacute clinical presentation. Both patients were chronic alcoholics.

Svetlana.Seeman@kliinikum.ee