

Ein besonderer Schlaganfall

Stefan Kipfer^a, Friedrich Gönner^b, Marwan El-Koussy^b, Bernhard Morell^c, Damian Rüsge^c, Marcel Arnold^a

Inselspital Bern

^a Universitätsklinik für Neurologie

^b Universitätsklinik für Neuroradiologie

^c Universitätsklinik für Allgemeine Innere Medizin

Fallbeschreibung

Ein 63-jähriger Patient wird Anfang März 2010 mit Verdacht auf einen subakuten Schlaganfall dem Neurologischen Notfall des Inselspitals Bern zugewiesen, bei gemäss Angaben des zuweisenden Arztes seit sechs Tagen bestehender progredienter motorischer Hemisymptomatik links.

Bei Ankunft im Inselspital berichtet der Patient, er habe in den letzten Tagen unter Fieber, Erbrechen und Unwohlsein gelitten. Dabei entwickelte er zunehmend eine Gangunsicherheit und Doppelbilder. Fremdanamnestisch (Tochter) ist zu erfahren, dass der Patient wegen einer Zunahme einer aufgrund eines Hirninfarktes seit 12/2007 vorbestehenden Schwäche der linken Körperseite an einer Gangunsicherheit leide. Zudem wirke er teilweise verwirrt und wolle z.B. Dinge erledigen, welche in Wirklichkeit nicht geplant seien.

Vorgeschichte

In der persönlichen Anamnese sind ein zerebrovaskulärer ischämischer Insult im Medialstromgebiet rechts mit erfolgreicher intraarterieller Lysetherapie 12/2007 und eine chronische Alkoholkrankheit zu erwähnen. Bezüglich des Schlaganfalls im Jahre 2007 hat sich der Patient nach Abschluss der ambulanten neuropsychologischen Rehabilitation bis auf ein leichtgradiges motorisches Hemisyndrom (M4-Paresen der linksseitigen Extremitäten) und eine leichte Störung der Aufmerksamkeit gut erholt. Hinsichtlich der chronischen Alkoholkrankheit erfolgte im Frühjahr 2009 ein stationärer Alkoholentzug. Nach eigenen Angaben konsumierte er einige Wochen vor der aktuellen Notfallkonsultation wiederum einen Liter Wein pro Woche. Bis zum jetzigen Zeitpunkt wohnte er alleine und war nicht auf Hilfsmittel angewiesen.

Untersuchungsergebnisse

Während der notfallmässigen Erhebung des NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale)-Scores zur Abschätzung der neurologischen Defizite fallen als Leitsymptome eine schwere beidseitige horizontale Blickparese, ein Blickrichtungsnystagmus, eine Extremitätenataxie, eine fluktuierende örtliche, zeitliche und situative Desorientiertheit sowie eine psychomotorische Verlangsamung auf (in der Nachuntersuchung zudem eine ausgeprägte Stand- und Gangataxie). Zum

Zeitpunkt der Untersuchung bestehen keine Hinweise auf neu aufgetretene fokale Muskelparesen oder sensible Defizite. Es bestehen keine Anhaltspunkte für eine qualitative Bewusstseinsstörung. Die Vitalzeichen bei Eintritt sind normal. Der kardiopulmonale Auskultationsbefund ist ohne pathologischen Befund und abdominal besteht keine Druckdolenz.

Die Routinelaboruntersuchung fördert ein makrozytäres hyperchromes Blutbild, eine leichtgradige CRP-Erhöhung und deutlich erhöhte Leber- und Pankreaswerte zutage: MCV 107 (80–98 fl), MCH 36 (27–33 pg), CRP 12 (<5 mg/dl), ASAT 85 (10–41 U/l), ALAT 121 (5–41 U/l), GGT 329 (<60 U/l), Pankreas-Amylase 258 (13–53 U/l) und Lipase 939 (7–60 U/l). Vor der Durchführung der notfallmässigen Schädel-MRI-Untersuchung wird bereits eine i.v.-Vitamin-Substitutionstherapie (s.u.) appliziert.

Diagnose

Die klinisch präsentierte Symptomatik entspricht nicht dem typischen Bild eines ischämischen zerebrovaskulären Insultes, allerdings muss eine subakute Ischämie im vertebrobasilären Stromgebiet, insbesondere eine pontine Läsion, in die Differentialdiagnose einbezogen werden. Die durchgeführte zerebrale Kernspintomographie kann eine zerebrovaskuläre Genese der Störung weitgehend ausschliessen; es findet sich keine territorial oder lakunär angeordnete Diffusionsstörung (Abb. 1 )

Die persönliche Anamnese zusammen mit der klinisch präsentierten klassischen Symptomtrias (Gangstörung, Bewusstseinsstörung und Ophthalmoplegie) implizieren die klinische Verdachtsdiagnose einer Wernicke-Enzephalopathie, weshalb bereits bei Eintritt mit einer Thiamintherapie begonnen wurde. Dieser Verdacht wurde anschliessend durch die kernspintomographischen Befunde in eindrücklicher Weise bestätigt (Abb. 1).

Verlauf

Die bereits bei Eintritt etablierte Thiamintherapie wurde ausgebaut und in einer Dosierung von 3×500 mg i.v. pro Tag appliziert. Ferner erfolgten weitere Abklärungen hinsichtlich der erhöhten Leber- und Pankreaswerte. Innert einer Woche erholte sich der Patient beinahe vollständig; es konnten nur noch ein Blickrichtungsnystagmus ohne Ophthalmoplegie und eine deutlich regrediente Ataxie sowie Verwirrtheit objektiviert

Kommentar

«Verdacht auf CVI (zerebrovaskulärer Insult)» lautet einer der häufigsten Zuweisungsgründe in unsere Neurologische Notfallstation. Ca. 10–15% der mit dieser Verdachtsdiagnose zugewiesenen Patienten erhalten im Anschluss an die Notfallkonsultation und nach Abschluss der weiterführenden Abklärungen eine anderslautende Diagnose. Mögliche sogenannte *Stroke mimics* sind der iktale oder postiktale Zustand im Rahmen eines epileptischen Anfalls, die Hypoglykämie oder andere metabolische Störungen, ein infektiöses Geschehen (z.B. ein Hirnabszess), psychogene Störungen oder Tumoren.

In der Notfallsituation braucht es zur Bestätigung der Diagnose «Hirnschlag» und zum Ausschluss einer Hirnblutung sowie zum Nachweis allfälliger *Stroke mimics* eine kraniale Bildgebung mittels Computer- oder Kernspintomographie. Im Anschluss wird über die Indikation einer intravenösen Lyse- oder intraarteriellen Intervention entschieden.

Die Wernicke-Enzephalopathie (WE) stellt eine lebensbedrohliche Folge eines Thiaminmangels in spezifischen Hirnregionen dar. Der natürliche Verlauf der WE ist dramatisch. 20% der Patienten versterben und 75% erleiden ein erhebliches neurologisches Defizit, meist in Form einer persistierenden Störung des Kurzzeitgedächtnisses im Rahmen eines Korsakoff-Syndroms [1]. Die komplette klinische oben genannte Symptomtrias findet sich nur in ca. 10% der WE-Patienten [2]. Als Ursache der WE kommen neben dem Alkoholismus u.a. auch gastrointestinale Erkrankungen, parenterale Ernährung und Essstörungen in Betracht. Der tägliche Thiaminbedarf beträgt ca. 1–2 mg. Die Speichervorräte des Körpers betragen 30–50 mg, sodass eine Thiamindepletion innerhalb von wenigen Wochen möglich ist. Sowohl ein chronischer Alkoholkonsum als auch eine Malnutrition können zu einem Thiaminmangel führen und interferieren mit der enteralen Thiaminabsorption. Als typisches Frühsymptom eines Thiaminmangels kommt es, wie im vorliegenden Fall, zu Appetitlosigkeit, Nausea, Vomitus, Müdigkeit und erst im weiteren Verlauf zu Doppelbildern, Ataxie sowie zu neuropsychiatrischen Symptomen [3]. Weit häufiger als eine vollständig ausgeprägte Ophthalmoplegie findet sich lediglich ein Nystagmus.

Thiamin ist ein Kofaktor mehrerer Schlüsselenzyme im Krebs- und im Pentosephosphat-Zyklus und spielt damit eine wichtige Rolle im zerebralen Energiemetabolismus. Neben einer Störung desselben werden als Ursache der Neurotoxizität des Thiaminmangels eine Vielzahl von Mechanismen diskutiert, u.a. eine fokale Laktatakkumulation, eine Störung der Blut-Hirnschranke, eine vermehrte Produktion von freien Radikalen und Stickstoffoxid sowie eine N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA-) Rezeptor vermittelte Toxizität. Die erhöhte Vulnerabilität gewisser Hirnregionen bleibt unklar. Die hier demonstrierten MRI-Befunde zeigen exemplarisch die bei WE typischerweise betroffenen Hirnregionen (Abb. 1). Dies sind der dorsomediale Thalamus, die periventrikulären Regionen des dritten und vierten Ventrikels, die Corpora mamillaria sowie das Tectum [4]. Ferner kann oft auch

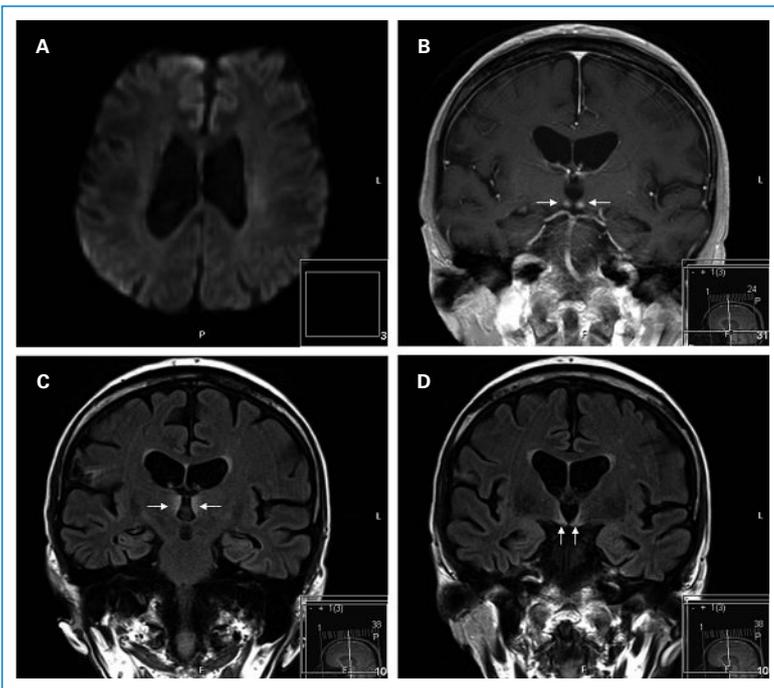


Abbildung 1

A: Diffusionsgewichtete Sequenz ohne Nachweis einer akuten Ischämie. **B:** Punktförmige Kontrastmittelaufnahme im Bereich der Corpora mamillaria beidseits (Pfeile). **C:** FLAIR-Sequenz mit hyperintensens Signal im Bereich des medialen Thalamus beidseits (Pfeile) und der Corpora mamillaria (**D**, Pfeile).

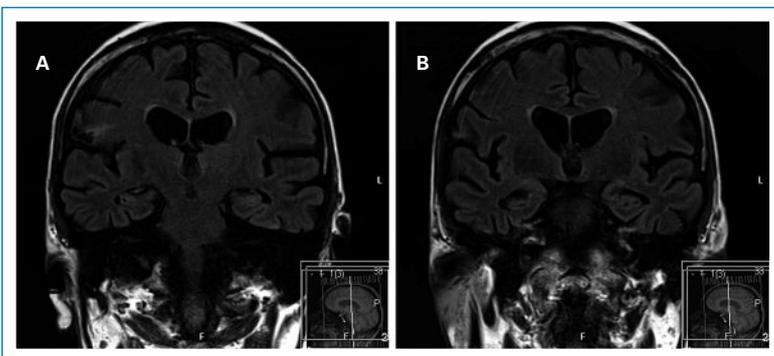


Abbildung 2

FLAIR-Sequenz mit im Vergleich zu Abb. 1 deutlich regredienter Signalstörung im Bereich des medialen Thalamus (**A**) und der Corpora mamillaria (**B**).

werden. Das eine Woche nach Symptombeginn durchgeführte Schädel-MRI zeigte eine praktisch vollständige Regredienz der Befunde (Abb. 2). Die Pankreas- und Leberwerte waren im Verlauf und auch ohne Nahrungskarenz spontan deutlich regredient. Klinisch und bildgebend (Abdomen-Sonographie und -CT) präsentierte der Patient nicht das klassische Bild einer Pankreatitis. Allerdings wurde computertomographisch eine leichte ödematöse Auftreibung des Pankreaschwanzes beschrieben, weshalb trotzdem von einer milden äthyltoxischen Pankreatitis ausgegangen wurde. Der Patient wurde nach 15-tägiger Hospitalisation in eine Neurologische Rehabilitationsklinik verlegt.

eine Affektion der Fornices, der Colliculi superiores und inferiores, septaler Regionen, der motorischen Augenmuskelkerne, der Vestibulariskerne, des Cerebellums und des Hippocampus nachgewiesen werden.

Die Prognose einer WE hängt unmittelbar von der Latenz der korrekten Diagnosestellung und des Beginns der intravenösen hochdosierten Thiaminsubstitution ab. Bezüglich der Dosis und Dauer der Vitamingabe existiert derzeit kein Konsens; keine randomisierte verblindete Multizenterstudie hat sich diesem Thema angenommen. Aufgrund der Halbwertszeit des Thiamins (ca. 1,5 h) empfiehlt sich eine Applikationsfrequenz von 2–3/die in einer Dosierung von je 100 bis 500 mg. Die Diagnose kann rein klinisch und somit ohne aufwendige Zusatzdiagnostik wie Messung des Thiaminpyrophosphatpiegels oder Schädel-MRI gestellt werden. Bei suggestiver Anamnese, klinisch jedoch eher geringem Verdacht auf das Vorliegen einer WE empfiehlt es sich, Thiamin in einer Dosierung von 100 mg/die intravenös zu verabreichen. Relevante Nebenwirkungen der Thiamintherapie sind selten. Zu einer anaphylaktischen Reaktion kommt es in ca. 1:250 000 Gaben [5]. Durch frühzeitiges Etablieren der hochdosierten Thiamintherapie wird die Überlebensrate entscheidend verbessert und der Übergang in eine Korsakoff-Psychose kann meistens verhindert werden.

Nach erfolgreicher Thiaminsubstitution bessern sich in der Regel zuerst die Augenmotilitätsstörung, die Ataxie und die Verwirrtheit, als Letztes normalisiert sich die Gedächtnisstörung. Bei unserem Patienten kommt als Ursache für die gastrointestinalen Symptome und das Fieber neben einer milden Pankreatitis allenfalls zusätzlich auch eine zentrale Affektion im Rahmen der WE in Betracht. Allerdings wird im Rahmen zentraler Thermoregulationsstörungen bei WE weit häufiger eine Hypothermie beobachtet.

Bei rascher Entwicklung einer Bewusstseinsstörung in Kombination mit den oben dargestellten kernspintomographischen Befunden muss als Differentialdiagnose auch ein Verschluss der Percheron-Arterie (thalamoperforante Arterie) einbezogen werden. Die Differentialdiagnose bilateraler Thalamusläsionen beinhaltet des Weiteren infektiöse und entzündliche Ursachen sowie die Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung. Die kernspintomographischen Befunde gingen jedoch bei unserem Patienten über das Versorgungsgebiet der Arteria thalamoperforata hinaus.

Fazit

Die Wernicke-Enzephalopathie ist eine häufige, lebensbedrohliche, jedoch unterdiagnostizierte Folge eines Thiaminmangels. Prädisponierend hierfür ist neben dem chronischen Alkoholkonsum auch eine Malnutrition. Im akuten Stadium ist die Erkrankung häufig monosymptomatisch, und die klassische klinische Symptomtrias wird selten beobachtet. Bei diagnostischer Unsicherheit können Zusatzuntersuchungen wie Schädel-MRI und Messung des Thiaminpyrophosphatpiegels weiterhelfen. Aufgrund der ungünstigen Prognose bei verzögertem Therapiebeginn sollte bei entsprechendem klinischem Verdacht unverzüglich eine parenterale Thiaminsubstitutionstherapie eingeleitet werden. Über die genaue Dosierung besteht kein Konsens. Die meisten Autoren empfehlen in den ersten Tagen eine Dosierung von 3x500 mg/die. Die frühzeitige Thiamintherapie hat einen positiven Einfluss auf das Überleben und kann persistierende neuropsychologische Defizite verhindern.

Korrespondenz:

Dr. med. Stefan Kipfer
Universitätsklinik für Neurologie
Inselspital
CH-3010 Bern
stefan.kipfer@insel.ch

Literatur

- 1 Thomson AD, Marshall EJ. The natural history and pathophysiology of Wernicke's Encephalopathy and Korsakoff Psychosis. *Alcohol Alcohol*. 2006;41:151–8.
- 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 De Wardener HE, Lennox B. Cerebral Beriberi (Wernicke's encephalopathy); review of 52 cases in a Singapore prisoner-of-war hospital. *Lancet*. 1947;1(1):11–7.
- 4 Zuccoli G, Gallucci M, Capellades J, Regnicolo L, Tumiati B, Giadás TC, et al. Wernicke Encephalopathy: MR Findings at clinical presentation in twenty-six alcoholic and nonalcoholic patients. *Am J Neuroradiol*. 2007;28:1328–31.
- 5 Thomson AD, Cook CC. Parenteral thiamine and Wernicke's encephalopathy: the balance of risks and perception of concern. *Alcohol Alcohol*. 1997;32:207–9.