

# Wernicke-Korsakoff-syndromet

## Er sygdommen underdiagnosticeret?

Af mag. art. ANDERS GADE

Wernicke-Korsakoff-syndromet skyldes tiaminmangel og modvirkes effektivt af tiamin profylaktisk eller ved indgift i store doser i sygdommens begyndelsesstadier. Den diagnosticeres relativt sjældent herhjemme, men måske erkendes kun de sværeste og mest karakteristiske tilfælde.

WERNICKE beskrev i 1881 (1) et akut sygdomsbillede karakteriseret ved konfusion, bevidsthedsforstyrrelser, ataksi og oftalmoplegi hos tre patienter. To af patienterne var alkoholikere, den tredje en kvinde med kroniske opkastninger. De tre tilfælde frembød ensartede patologiske fund: talrige petechier symmetrisk placeret i den grå substans omkring tredje og fjerde ventrikel og aquaeductus cerebri.

KORSAKOFF beskrev sit sygdomsbillede i 1887 og 1889 (2) på baggrund af et patientmateriale, hvor  $\frac{2}{3}$  var alkoholikere. Han fandt sammenhængen mellem psykiske forstyrrelser og tegn på degenerativ perifer neuropati karakteristisk. De psykiske forstyrrelser blev beskrevet som en hyppigst gradvis indsættende konfusionstilstand med svær forstyrrelse af hukommelsen for det nyligt skete. Mens amnesien blev beskrevet som det mest karakteristiske og konstante, kunne de øvrige psykiske ændringer i den initiale sygdomsperiode forløbe mere varieret, fra ekstrem rastløshed til svær apati. Gangforstyrrelser, oftalmoplegi og nystagmus blev beskrevet som ledsagesymptomer i nogle tilfælde.

De to sygdomsbilleder blev hurtigt accepteret som to separate nosologiske enheder, og hverken WERNICKE, KORSAKOFF eller flertallet i næste generation af forfattere så sammenhængen mellem de to. I Wernicke-encefalopati blev af andre lagt vægt på degenerative forandringer i også thalamus og corpora mamillare (3, 4), og den tiltagende forståelse af et ernæringsdeficit som den patofysiologiske baggrund førte i 1930'erne til behandling med tiamin, som viste sig særdeles effektivt mod oftalmoplegi og konfusion (5). Den karakteristiske amnesitilstand beskrevet af KORSAKOFF blev længe opfattet som betinget af kortikale forandringer. Termen Korsakoff's psykose blev af nogle anvendt synonymt med en svær amnesi med konfabulationstendens uanset ætiologi, af andre som betegnelse for hukommelsesdefekterne hos alkoholikere; ved begge anvendelser er der dog tale om en kronisk tilstand. Erkendelsen af en sammenhæng mellem Wernicke's encefalopati og den kroniske Korsakoff-psykose er sket gradvist. Patienter, som efter tiaminindgift overlevede en Wernicke-encefalopati, viste sig permanent amnestiske (6), og de patologiske forandringer ved Korsakoff-psykosen viste sig nærmest identiske med forandringerne ved Wernicke-encefalopati, idet de blot afveg i graden af kronicitet (6, 7). Efter VICTOR ET AL'S monografi fra 1971 (6) har det været almindeligt at

opfatte de to tilstande som forskellige stadier af samme sygdom, Wernicke-Korsakoff-syndromet.

Efter denne opfattelse optræder Wernicke-encefalopati akut med oftalmoplegi, nystagmus, gangataksi, konfusion og tegn på polyneuropati. Med tiaminbehandling svinder øjesymptomerne hurtigt, og konfusionen afløses af en permanent amnestisk-konfabulatorisk Korsakoff-psykose.

Wernicke-Korsakoff-syndromet er for nylig beskrevet af CHRISTENSEN (8) og SKAUSIG (9). Her skal med udgangspunkt i de to sygehistorier diskuteres, hvorvidt en udvidelse af den traditionelle kliniske forståelse af Wernicke-encefalopati kan være hensigtsmæssig.

## SYGEHISTORIER

1. 53-årig kvinde indlagt på fysiurgisk afdeling i september 1980 med forværring af mangeårige smerter i venstre lumbalregion. Familien oplyste om tidligere stort alkoholforbrug, som havde medført skilsmisse. Patienten var nylig kommet hjem fra udlandet, havde igen haft et alkoholproblem og havde kun spist lidt. Der forelå oplysninger om tiltagende demens gennem de seneste måneder.

Ved neurologisk undersøgelse blev beskrevet en hidtil uerkendt let horisontal nystagmus. Gangen kunne ikke vurderes sikkert på grund af dårlig Kooperation. Ved neuropsykologisk undersøgelse fandtes patienten usikkert orienteret i tid og lettere agiteret. Såvel klinisk som på grundlag af psykologiske tests vurderedes patienten som middelsvært demens. Massiv indprentningsvækkelse med bevaret korttidshukommelse (hukommelsesspændvidde) rejste mistanke om et amnestisk syndrom i forbindelse med en Wernicke-encefalopati, og patienten blev foreslået overflyttet til neuromedicinsk afdeling til nærmere undersøgelse og behandling.

Eeg var normalt. CT-scanning viste kortikal og central atrofi. Otoneurologisk undersøgelse: horisontal nystagmus, kranienervfunktioner i øvrigt intakte.

Patienten blev behandlet med tiamin 300 mg  $\times$  3 daglig uden nogen umiddelbar klinisk effekt, hvorfor tilfældet stadig blev anset for diagnostisk uafklaret. Den neuropsykologiske undersøgelse blev gentaget 14 dage efter begyndelse af tiaminbehandling. Patienten var nu fuldt orienteret, og der konstateredes en klar bedring i det generelle kognitive funktionsniveau, mens hukommelsesforstyrrelserne var lige udtalte, således at patienten fremtrådte mere klart amnestisk.

Patienten blev udskrevet til hjemmet med fortsat tiaminbehandling, hjemmehjælp og kommunal madordning. Patienten er ikke mødt til senere ambulans kontrol.

II. 40-årig mand med mangeårigt stort alkoholforbrug indlagt på neuromedicinsk afdeling i januar 1981 til observation for cerebral lidelse. Patienten havde 3 måneder tidligere været indlagt på lokalt sygehus, hvor man fandt let nedsat kraft i venstre hånd. Patientens alkoholforbrug var øget på det sidste i forbindelse med sociale og familiære problemer, men ophørt 2 måneder før indlæggelse på neuromedicinsk afdeling. Patientens spisevaner har formentlig været noget tilfældige, men sikre oplysninger herom findes ikke.

Ved indlæggelsen var patienten klar og fuldt orienteret og syntes ikke umiddelbart sværere reduceret. Gangen fandtes usikker med let ataktisk føring af venstre ben. Der var ukonjungerede øjenbevægelser og intermitterende blikparese opad. Den tidligere beskrevne venstresidige kraftnedsættelse blev genfundet. Patienten klagede over hukommelsessvækkelse og andre demenssymptomer udviklet gennem flere år. Ved øjenlægeundersøgelse blev beskrevet konvergens ved blik opad, men ingen sikkert abnorme fund. Eeg og CT-scanning viste intet abnormt. Spinalvæskeundersøgelse var normal. Ved neuropsykologisk undersøgelse 10 dage efter indlæggelsen var patienten let usikkert orienteret i tid, men fuld bevidsthedsklar. Patienten fandtes generelt reduceret med langsom og dårlig funktion på alle undersøgte områder, dog med specielt dårlige

Fra Rigshospitalet, København, neuromedicinsk afdeling, og Aalborg sygehus, neuromedicinsk afdeling.

præstationer i alle hukommelsesprøver. På mistanke om Wernicke-Korsakoff-syndrom anbefalede tiaminbehandling. Ved genundersøgelse efter 12 dages behandling med inj. Benerva 1 ml og inj. B-combin 2 ml hver anden dag fandtes uændret svært defekte hukommelsesfunktioner (uændret defekt funktion på 9 prøver, let bedret på 1). Derimod var den generelle intellektuelle reduktion markant remitteret (uændret normal funktion på 2 prøver, uændret konstruktionsdyspraksi, væsentlig bedring på 6 prøver). I enkelte af prøverne konstateredes normalisering af funktionsniveauet.

Ved kontrol 4 måneder senere var tilstanden uændret. Patienten har ikke kunnet genoptage sit arbejde, og 2 år senere er der blevet søgt om invalidepension.

### Pato-anatomi

De patologiske forandringer ved Wernicke-Korsakoff-syndromet er beskrevet mest indgående af VICTOR ET AL (6), som udførte autopsiundersøgelser i 82 tilfælde. Det er vigtigt at erindre sig, at næsten alle disse patienter blev diagnosticeret på det kliniske billede, langt overvejende med akut indsættende Wernicke-encefalopati. Forandringer findes både i det perifere og det centrale nervesystem.

I CNS findes de væsentligste og mest typiske læsioner bilateralt i den grå substans periventrikulært fra diencefalon til medulla oblongata samt i cerebellum. Kerneområder med specielt hyppig affektion er nucleus medialis dorsalis og pulvinar i thalamus, dorsale kerner og corpora mamillare i hypothalamus, kerner i mesencefalon (hyppigst omkring akvædukten), samt nuclei vagus, abducens og vestibularis i hjernestammen under 4. ventrikel. I cerebellum ses forandringerne i lobus anterior og i vermis.

Makroskopisk kan ses dilatation af ventriklernes og brunlig misfarvning samt evt. affladning af prominente strukturer som f.eks. corpora mamillare. Petechier som beskrevet af WERNICKE (1) ses kun hos ca. 15 %.

Mikroskopisk er læsionerne karakteriseret ved løshed i vævet, gliareaktioner og ødelæggelse af parenkymelementer. Myeliniserede fibre angribes mere udtalt end cellelegemer, blandt hvilke typisk nogle er

intakte og andre ændrede eller væk. I områder med parenkymtab er gliavævet præget af udtalt proliferation af astrocytter, og ved akutte og subakutte læsioner er karrene ofte prominente på grund af proliferation af histiocytter med forøgelse af endotel og adventitia. Ændringer i glia og kar er typisk mere udtalte end neuronændringer. Kriterier for skellen mellem akutte, subakutte og kroniske læsioner er angivet (6, 10).

Forandringernes lokalisation og art er så karakteristisk og specifik, at diagnosen kan stilles med sikkerhed ved autopsiundersøgelse med mikroskopi.

### Patologiske fund og kliniske tegn hos patienter diagnosticeret ved autopsi

I fire undersøgelser (10-13) er diagnosen stillet ved fund af de karakteristiske læsioner i store autopsimaterialer med retrospektiv opgørelse af det kliniske billede. I Tabel 1 er anført de fundne lokalisationer sammenstillet med VICTOR ET AL'S (6) opgørelse. Overensstemmelsen i hyppigheden af læsioner omkring tredje ventrikel er slående, mens specielt cerebellum-forandringerne, som antages at være ansvarlig for ataksien (6), er relativt sjældne.

Hyppigheden af Wernicke-encefalopati er angivet til 1,7 % af de totale autopsimaterialer i to undersøgelser (10, 12). VICTOR ET AL (6) angav, at ca. 0,05 % af alle indlagte patienter på Massachusetts General Hospital diagnosticeredes som tilfælde af Wernicke-encefalopati. Kun få af autopsiundersøgelse patienter var diagnosticeret i levende live, og hyppigheden af kroniske læsioner eller en kombination af kroniske og akutte læsioner var større end i VICTOR ET AL'S materiale.

Det ældste materiale fra 1934-43 (11) er atypisk med kun 18 alkoholikere blandt de 42 patienter, men alle patienterne viste enten klare tegn på malnutrition eller sygdom, som ville bidrage hertil. Der var påfaldende mange yngre sorte kvinder, og akut infektion og hyppige opkastninger skønnedes at være væsentlige præcipiterende faktorer. I ingen af tilfældene optrådte den »klassiske triade« bevidsthedsforstyrrelser, oftal-

	Reference				
	(6)	(11)	(12)	(13)	(10)
Number of patients .....	53	42	28	24	51
Mamillary body .....	47/47	21/23	28/28	22	50
Hypothalamus .....				13	
ventromedial n. ....	13/32	23/29			
dorso-medial n. ....	23/32	14/29			
Thalamus .....	40/45		22/22	13	25
medio-dorsal n. ....	38/43	23/27		13	
anterior n. ....	13/37			3	
pulvinar .....	17/20	10/14		2	
Midbrain .....	33/43				31
sup. colliculus .....	6/34	8/18		1	
periaqueductal grey .....	22/40	9/14	10/28	8	
n. oculomotor .....	20/36				
Pons and medulla .....	37/46				
locus coeruleus .....	19/28				
vestibular n. ....	27/38	14/20		5	25
dorsal vagus n. ....	18/38	20/29		10	
inferior olives .....		11/29		7	
abducens n. ....	10/16				
Cerebellum .....	15/27	3/29	5/10	1	29
Cerebral cortex .....	17/62 b)		0 b)		11 a)
Cerebral cortex .....	29/51 c)	11/28 c)	14/26 c)		

a) »significant atrophy« b) gross examination c) microscopical examination

Table 1. Localization of CNS-changes in the series reported by VICTOR ET AL (6) and in patients with the Wernicke-Korsakoff syndrome diagnosed at autopsy.

moplegi og ataksi, hvorfor »the clinical syndrome described by Wernicke was found to be of little value as a criterion of diagnosis« (p. 362). Konfusion eller andre psykiske forstyrrelser optrådte hos alle, sædvanligvis som første symptom, men var hos 70 % associeret med andre neurologiske tegn. Hyppigheden af individuelle tegn er angivet i Tabel 2.

CRAVIOTO ET AL (12) rapporterede 28 overvejende akutte tilfælde (heraf 27 alkoholikere) af Wernicke-encefalopati blandt 1.600 autopsier på Bellevue Hospital i 3 år (ca. 1957-60). »The so-called »typical triad«, consisting of disturbances of consciousness, ophthalmoplegia, and ataxia, was the most unusual form in which the disease manifested itself clinically in this study« (p. 510), og forfatterne foreslog en revurdering af kriterierne for diagnosticeringen af Wernicke-encefalopati. Det hyppigste enkelte fund var et organisk mentalt syndrom med konfusion, desorientering og hukommelsesdefekt. Seks patienter præsenterede delirium tremens ved indlæggelsen, og ikke mindre end 20 havde ved eller under indlæggelsen arteriel hypotension. Diskrepansen mellem de kliniske fund i denne undersøgelse og i undersøgelser baseret på kliniske kriterier blev kommenteret: »This would suggest that, clinically, many patients with the described lesions remain undiagnosed because of the limitations of the clinical criteria, which, therefore, should be revised« (p. 518).

GRUNNET (13) fandt 24 tilfælde af Wernicke-encefalopati, heraf 20 alkoholikere, i 3 års (1965-68) autopsimateriale fra Philadelphia General Hospital. På baggrund af de histologiske forandringer skelnedes mellem 15 akutte og 9 kroniske tilfælde. Akutte og kroniske læsioner viste ensartet lokalisation, dog med tendens til mindre udbredelse af de kroniske. Kun få havde fået den kliniske diagnose Wernicke-encefalopati. Hos 17 af de 24 var registreret konfusion og desorientering, og der havde hos flertallet været neurologiske tegn (se Tabel 2), men i ingen tilfælde den klassiske symptomtriade.

Det seneste materiale er HARPER'S (10), som blandt 3.000 undersøgte hjerner i perioden 1973-76 fandt 51 tilfælde af Wernicke-encefalopati på Royal Perth Hospital, Australien. Femogfyrre af patienterne var alkoholikere. Fireogfyrre af patienterne havde været undersøgt på et af de store universitetshospitaler i Perth, men diagnosen Wernicke-encefalopati havde kun været stillet i syv tilfælde før døden indtraf. Femogtyve af tilfældene blev af histopatologen klassificeret som kroniske, og i alt 37 havde kroniske læsioner enten alene eller associeret med akutte eller subakutte forandringer. HARPER rejste spørgsmålet, hvorfor så få tilfælde med dette syndrom diagnosticeredes klinisk, og overvejede muligheden af udvikling af en kronisk form på baggrund af gentagne episoder af subklinisk encefalopati.

I tre af de fire neuropatologiske undersøgelser (10, 12, 13) fandtes tilfælde med karakteristiske læsioner ved mikroskopisk undersøgelse og normalt makroskopisk udseende af hjernen. Makroskopiske forandringer i corpora mamillare, hvor de observeres hyppigst, fandtes hos ca. halvdelen.

### Revurdering af det kliniske begreb?

Hos Wernicke-Korsakoff patienterne diagnosticeret ved autopsi (10-13) har det kliniske billede således mere lighed med det subakutte forløb beskrevet af KORS-

Table 2. Neurological findings in patients with a diagnosis of Wernicke encephalopathy at autopsy.

	Reference			
	(11)	(12)	(13)	(10)
Number of patients .....	42	28	24	51
Clinically diagnosed .....				7
Classical »triad« .....	0	4	0	
Organic mental syndrome/confusion/ agitated psychosis .....	23	26	17	
Confabulation .....		5	5	
Hallucinations .....			3	
Lethargy .....		14		
Delirium tremens .....		12		
Alteration of consciousness .....	13			7
Epileptic seizures .....	6			4
Peripheral neuropathy .....	15	6	3	6
Abnormal eye movements .....	10	9		
Nystagmus .....	5	6	5	
Ophthalmoplegia .....	5		4	
Ataxia .....	3	5	3	
Dysarthria .....	3		1	

KOFF i 1889 (2) end med Wernicke's symptomtriade. Da de patologiske fund er de samme, kan det vel tænkes, at tilfælde af Wernicke-encefalopati med bevidsthedsændringer, oftalmoplegi og ataksi er de sværeste (evt. mest akut indsættende?) tilfælde af den sygdom, som i milde (hyppigere?) tilfælde alene manifesterer sig med lettere demens og amnesi eller usikre neurologiske udfaldssymptomer. HARPER'S (10) histologiske resultater er i overensstemmelse med en hypotese om, at læsionerne kan udvikles gradvis eller trinvis. Ifølge LISHMAN (14) er den kliniske erfaring i England, at mange tilfælde af kronisk Korsakoff-psykose giver amnesi uden en identificeret Wernicke-episode, men snigende på baggrund af kronisk ebriering. De to refererede sygehistorier er naturligvis til støtte for det fremførte synspunkt.

Den kroniske tilstands dominerende symptom, amnesi, antages at have forbindelse med bilateral læsion af enten corpora mamillare (7, 15, 16), nucleus medialis dorsalis i thalamus (6), eller begge kombineret, (16, 17). Disse strukturer er samtidig blandt de hyppigst og sværest afficerede (jf. Tabel 1). En hypotese om en mild »subklinisk« form med gradvis udvikling af amnesi kan tvangfrnit forstås i sammenhæng med de neuropatologiske fund.

Såfremt det godtages, at Wernicke-Korsakoff-syndromet er hyppigere, end det diagnosticeres klinisk, og at der måske findes en »subklinisk« form af samme sygdom, vil det medføre differentialdiagnostiske problemer over for den alkoholiske demens på baggrund af kortikal atrofi, som under alle omstændigheder må antages at være mere hyppig (18, 19, 20). Det er ukendt, på hvilke kliniske kriterier differentialdiagnosen i givet fald skulle stilles, da de potentielt reversible aspekter ved en »subklinisk« Wernicke-Korsakoff tilstand må antages at være netop demens. Eventuel tiaminmangel vil også hos et meget betydeligt antal alkoholister udspille sig i en i forvejen atrofisk hjerne (17, 18). Selektiv bedring af ekstra-amnestiske demenstegn som det forekommer i de to sygehistorier er en mulighed.

Med LISHMAN (14, p. 5): »The issue is not of academic interest alone. If a thiamine-dependent pathology can develop in the Wernicke location long before we suspect it, high potency vitamin replacement should be more often given.«

## Profylakse

Risikogruppen omfatter formentlig ikke blot svære alkoholister, for hvem øl og spiritus er den eneste eller langt overvejende kilde til kulhydrater. Patienter med klinisk dokumenteret Korsakoff's psykose har abnormiteter i et tiaminafhængigt enzym, transketolase (21). Disse abnormiteter synes genetisk betinget, og det er sandsynligt, at sygdommen skyldes en kombination af mangel på tiamin og genetisk nedsat tolerans for tiaminmangel.

Lovbæfalet tilsætning af tiamin til alle dansk fremstillede alkoholiske drikke ville effektivt begrænse lidelsens opståen. En analyse af udgifter hertil og samfundsmæssige besparelser, baseret på incidensen af klinisk diagnosticerede tilfælde af Wernicke-Korsakoff-syndromet med varigt plejebæhov i staten New York (22), antyder, at en sådan tilsætning ville være økonomisk fordelagtig også i Danmark.

## Behandling og profylakse

Behandlingsprincipper er anført af CHRISTENSEN (8) og refereres her. Terapien består i at tilføje organismen den manglende tiamin i doser på 50-100 mg daglig i.m. eller i.v. Det er vigtigt at behandle på mistanke, idet chancen for fuld restitution er størst, jo lettere angrebet er, og udvikling af intraktabel Korsakoff-psykose kan forhindres ved tidligt indsættende behandling.

Det anbefales at supplere med de øvrige B-vitaminer af hensyn til neuropatien.

Det er af afgørende betydning ikke at udsætte organismen for kulhydratbelastning, før der er enzymer til forbrænding, da en provokation eller progression ellers kan blive følgen.

Den profylaktiske behandling med tiamin til patienter, der er i dårlig ernæringstilstand og derfor udgør en risikogruppe med hensyn til udvikling af Wernicke-Korsakoff-syndrom, er i stand til helt at forhindre opståen af lidelsen.

## Forløb og prognose

En akut indsættende Wernicke-encefalopati med klassisk symptomtriade kan være fatal med en registreret letalitet på op til 17 % (6). Ved hurtig behandling med tiamin bedres bevidsthedsforstyrrelser, eventuelle hallucinationer og øjenmuskelpareser allerede efter få timer eller dage, og remitterer oftest fuldstændigt. Ataksien og nystagmus bedres over uger og måneder, men efterlader vedvarende gangbesvær og diskret horisontal nystagmus hos over halvdelen. Også den globale konfusion responderer hurtigt på behandling, men med denne remission afdækkes hos hovedparten en mere eller mindre ren amnesi, som er vedvarende hos ca. 80 %. Der kan ses delvis remission af amnesien de første få måneder, hvorefter tilstanden forbliver stationær hos flertallet.

Forløb og prognose hos patienter med samme sygdom uden det fuldt udviklede kliniske billede behandlet med tiamin afhænger formentlig af, hvor tidligt behandlingen sættes ind, men er i øvrigt ikke kendt. I en britisk undersøgelse (23) er antydnet, at prognosen er bedre ved gradvis indsættende Korsakoff-syndrom behandlet med tiamin end ved det akutte, klassiske billede.

## RESUMÉ

Der refereres to sygehistorier, hvor mistanke om Wernicke-Korsakoff syndrom først blev rejst ved neuropsykologisk undersøgelse, og hvor der efter tiaminbehandling blev konstateret delvis remission af demens.

Wernicke-encefalopati beskrives almindeligvis som karakteriseret ved symptomtriaden oftalmoplegi, gang-ataksi og psykisk ændring. De cerebrale degenerative læsioner er karakteristiske med symmetrisk lokalisation i kerner omkring tredje og fjerde ventrikel. I autopsimaterialer er forekomsten af de karakteristiske læsioner imidlertid hyppig hos alkoholikere, hos hvem der ikke har været observeret oftalmoplegi eller ataksi, og hvor der ikke har været klinisk mistanke om Wernicke-encefalopati.

En øget anvendelse af tiaminbehandling af alkoholikere uden hele Wernicke-encefalopatiens klassiske symptomtriade er måske indiceret.

## SUMMARY

### ANDERS GADE: The Wernicke-Korsakoff syndrome. Is the disease underdiagnosed?

Ugeskr Læger 1983; 145: 3889-93.

In two abstinent alcoholic patients, neuropsychological examinations showed evidence of combined amnesia and dementia. Mild subacute Wernicke-Korsakoff syndrome was suggested, although this had not been suspected clinically. Thiamine therapy was followed by improvement of the extra-amnesic impairments.

The literature on clinical symptoms in patients with the diagnosis of Wernicke encephalopathy at autopsy is reviewed. These patients rarely present the full classical triad of confusion, ophthalmoplegia and ataxia, and few have been clinically diagnosed. It is suggested that thiamine therapy may be indicated in alcoholics more often than commonly realized.

Send reprint requests to ANDERS GADE, neuromedicinsk afdeling N 2081, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.

## Litteratur:

- 1) Wernicke C. Lehrbuch der Gehirnkrankheiten. Berlin: Kassel, 1881; 2: 229-42.
- 2) Victor M, Yakovlev PI. S. S. Korsakoff's psychic disorder in conjunction with peripheral neuritis. A translation of Korsakoff's original article with brief comments on the author and his contribution to clinical medicine. Neurology 1955; 5: 394-406.
- 3) Gudden H. Klinische und anatomische Beiträge zur Kenntnis der multiplen Alkoholneuritis. Arch Psychiatr Nervenkr 1896; 28: 643-741.
- 4) Bonhoeffer K. Klinische und anatomische Beiträge zur Kenntnis der Alkoholdelirien. Monatsschr Psychiatr Neurol 1897; 1: 229-51.
- 5) Jolliffe N, Wortis H, Fein HD. The Wernicke syndrome. Arch Neurol Psychiatry 1941; 46: 569-97.
- 6) Victor M, Adams RD, Collins GH. The Wernicke-Korsakoff syndrome. A clinical and pathological study of 245 patients, 82 with postmortem examinations. Oxford: Blackwell, 1971.
- 7) Gamper E. Zur Frage der Polioencephalitis der chronischen Alkoholiker. Anatomische Befunde bei alkoholischen Korsakow und ihre Beziehungen zum klinischen Bild. Dtsch Z Nervenheilkd 1928; 102: 122-9.

## Forebyggelse af forgiftning med organofosforforbindelser

Af mag. scient. H. K. HANEL

Der optræder hvert år her i landet såvel lette som svære forgiftninger med organofosforforbindelser (OF). Disse stoffer benyttes som insekticider, og deres virkning beror på en hæmning af organismens kolinesteraser. Formålet med denne artikel er primært at informere om anvendelse af S-kolinesteraseaktivitetsmåling med henblik på tidlig erkendelse af forgiftninger med OF, specielt hos personer der professionelt kommer i berøring med disse forbindelser.

Kemisk drejer det sig om derivater af paration (diætyl p-nitrofenyl tiofosfat). Som eksempler kan nævnes forbindelser, der sælges under følgende kommercielle betegnelser: Bladan, Parathion, Methylparathion, Malathion, Sulfotepp, Dimethoat, Diazinon, Dichlorvos.

### Udsatte personer

Forgiftning med OF kan ske ved peroral indtagelse, absorption gennem hud og conjunctivae samt inhalation. Eksponeringsrisikoen kan især være stor hos personer, der er beskæftiget ved fremstilling, blanding, fortynding og påfyldning af OF. En anden gruppe udsatte personer er forbrugere, der spreder OF: gartnere, landmænd, traktorførere og flyvende personale med spredeanlæg. Ligeledes kan frugtplukkere og personer beskæftiget ved høst af grøntsager være udsat for OF.

### Forgiftnings symptomer

I den humane organisme findes acetylkolinesterase (E.C.3.1.1.7) og S-kolinesterase (E.C.3.1.1.8.). Acetylkolinesterase er et intracellulært enzym, der forekommer i nervevæv og i erythrocytter. Enzymet medvirker ved neurotransmissionen.

S-kolinesterase er et ekstracellulært enzym, der dannes hovedsagelig i leveren og secerneret i blodet. Enzymets fysiologiske funktion er uopklaret.

Efter optagelse i organismen af toksiske doser af OF vil der i løbet af få timer foreligge en irreversibel hæmning af begge kolinesteraser. Ved gentagne optagelser af subtoksiske doser af OF kan der påvises en kumulativ effekt (1).

OF omdannes i leveren til parokson-derivater, der er betydelig giftigere end OF. Det sluttelige nedbrydningsprodukt af OF er p-nitrofenol, der udskilles i urinen. På grund af kolinesterasehæmningen sker der en endogen akkumulation af acetylkolin, der giver anledning til forgiftningssymptomer.

De dominerende symptomer forårsages af en stimulation af de kolinergt innerverede organer, den såkaldte »muskarinlignende effekt«, og en blokade af impuls-transmissionen ved de præganglionære synapser og motoriske endeplader, den såkaldte »nikotinlignende effekt«. Hertil kommer symptomer fra centralnervesystemet.

I tilfælde af *let forgiftning* kan symptomerne være: appetitløshed, kvalme, opkastning, abdominale smerter og øget sved- og spyttsekretion. På dette stadium kan

Fra Bispebjerg hospital, København, klinisk kemisk afdeling.

- 8) Christensen P. Wernicke-Korsakoff-syndrom på basis af malnutrition og med mulig iatrogen provokation. Ugeskr Læger 1977; 139: 1465-9.
- 9) Skausig OB. B-vitaminmangel hos alkoholikere. Ugeskr Læger 1982; 144: 151-3.
- 10) Harper C. Wernicke's encephalopathy: A more common disease than realised. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1979; 42: 226-31.
- 11) Riggs HE, Boles RS. Wernicke's disease. A clinical and pathological study of 42 cases. Quart J Stud Alcohol 1944; 5: 361-70.
- 12) Cravioto H, Korein J, Silberman J. Wernicke's encephalopathy. A Clinical and pathological study of 28 autopsied cases. Arch Neurol 1961; 4: 510-9.
- 13) Grunnet ML. Changing incidence, distribution, and histopathology of Wernicke's polioencephalopathy. Neurology 1969; 19: 1135-9.
- 14) Lishman WA. Cerebral disorder in alcoholism. Syndromes of impairment. Brain 1981; 104: 1-20.
- 15) Brierley JB. Neuropathology of amnesic states. I: Whitty CWM, Zangwill OL, eds. London: Butterworths, 1977; 199-223.
- 16) Mair WGP, Warrington EK, Weiskrantz L. Memory disorder in Korsakoff's psychosis. A neuropathological and neuropsychological investigation of two cases. Brain 1979; 102: 749-83.
- 17) Butters N, Cermak LS. Alcoholic Korsakoff's syndrome. An information-processing approach to amnesia. New York: Academic Press, 1980.
- 18) Ron MA, Acker W, Shaw GK, Lishman WA. Computerized tomography of the brain in chronic alcoholism. Brain 1982; 105: 497-514.
- 19) Ron, MA. Brain damage in chronic alcoholism. A neuropathological, neuroradiological and psychological review. Psychol Med 1977; 7: 103-12.
- 20) Lee K, Møller L, Hardt F, Haubak A, Jensen E. Alcohol-induced brain damage and liver damage in young males. Lancet 1979; II: 759-61.
- 21) Blass JP, Gibson GE. Abnormality of a thiamine-requiring enzyme in patients with Wernicke-Korsakoff syndrome. N Engl J Med 1977; 297: 1367-70.
- 22) Centerwall BS, Criqui MH. Prevention of the Wernicke-Korsakoff syndrome. A cost-benefit analysis. N Engl J Med 1978; 299: 285-9.
- 23) Cutting J. The relationship between Korsakoff's syndrome and »alcoholic dementia« Br J Psychiatry 1978; 132: 240-51.