

Aus der Abteilung für Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor Prof. Dr. med. Nikolaus Haas



***Einfluss von Vitamin B1 auf den klinischen Verlauf kritisch
kranker Kinder mit V.a. Meningoenzephalitis unklarer Genese in
Bhutan***

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Christoph Matthias Funk

aus

München

2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Erster Gutachter:	Prof. Dr. med. Nikolaus Haas
Zweiter Gutachter:	Prof. Dr. Sebastian Michel
Dritter Gutachter:	Priv. Doz. Dr. Günther Fröschl
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Matthias Hermann
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 19.01.2024

Dies diem docet

Publius Syrus (um 85 - 43 v.Chr.)

Dem Land Bhutan

und

Dem interessierten Leser gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	5
Zusammenfassung.....	7
Abstract.....	9
Abbildungsverzeichnis	11
Tabellenverzeichnis	12
Abkürzungsverzeichnis	13
1. Einleitung.....	14
1.1 Ein besonderes Land im Himalaya – das Königreich Bhutan.....	15
1.2 Ernährung in Bhutan	18
1.3 Medizin in Bhutan	18
2. Stand der Forschung.....	20
2.1 Meningoenzephalitis	20
2.2 Index Patient	22
2.3 These	22
2.3 Thiamin / Vitamin B1	24
2.4 Vitamin-B1-Mangel	26
2.5 Wernicke Enzephalopathie	26
2.6 Beriberi.....	26
2.6 Beriberi in Bhutan	28
2.6 Pulmonaler Hypertonus	28
3. Material und Methode	29
3.1 Patientenkollektiv	29
3.1.1 Eingeschlossene Patienten.....	29
3.1.2 Ausgeschlossene Patienten.....	30
3.2 Protokoll	30
3.3 Daten.....	30
3.4 Beobachtung.....	31
3.5 Beobachtungskriterien und Dokumentation.....	31
3.6 Statistik.....	32
3.7 Ethik	32
4. Ergebnisse.....	33
4.1 Anzahl der eingeschlossenen Patienten.....	33
4.1.1 Retrospektiv	33
4.1.2 Prospektiv	33
4.1. Alter / Geschlecht / Geburtstermin / Nahrungsaufnahme	34
4.2 Diagnosekriterien	34
4.2.1 Allgemeine Symptome	35
4.2.2 Meningoenzephalitische / Neurologische Symptome	35
4.2.3 Weitere Untersuchungen	36

4.3	Zerebrale Bildgebung.....	38
4.4	Therapie	39
4.5	Verlauf und Morbidität.....	40
4.6	Mortalität	41
5.	Diskussion	42
5.1	Wernicke Enzephalopathie	44
5.2	Pulmonaler Hypertonus	47
5.3	Metabolische Azidose	47
5.4	Pseudomeningitis.....	48
5.5	Schwächen der Arbeit.....	50
6.	Zusammenfassende Beurteilung und Ausblick auf die Zukunft.....	52
6.1	Gegenwärtig.....	53
	Literaturverzeichnis	54
	Danksagung	60
	Affidavit	61
	Lebenslauf	61
	Publikationsliste.....	62

Zusammenfassung:

Seit der Inbetriebnahme der Pediatric Intensive Care Unit (PICU) im Jigme Dorji Wangchuck National Referral Hospital (JDWNRH) in Thimphu im Jahr 2008 wurden dort regelmäßig, besonders in den Regenmonaten Juni bis Oktober, Patienten mit der Verdachtsdiagnose Meningoenzephalitis behandelt. Deren Anamnese mit meist banaler Infektion der oberen Atemwege, klinische Präsentation mit Krampfanfällen und Verlauf mit einer sehr hohen Mortalität, zeigte sehr große Gemeinsamkeiten in der klinischen Präsentation sowie der Bildgebung mittels cCT. Eine Ätiologie (besonders hinsichtlich einer Infektion) konnte jedoch nicht isoliert werden.

Im Jahr 2018 kam es dann im Rahmen der Untersuchung und Behandlung eines Patienten zu einem entscheidenden Durchbruch. Dieser Patient wies neben klinischen Zeichen, die auch bei einer „Meningoenzephalitis“ gesehen wurden, einen pulmonalen Hypertonus (PHT) und eine ausgeprägte metabolische Azidose auf. Da die Durchführung einer Blutgasanalyse vor Ort eine Rarität darstellt, erhielt dieser Patient zunächst nicht die Diagnose „Meningoenzephalitis“, sondern wurde bei dem Verdacht auf einen angeborenen Stoffwechseldefekt mit einer Vielzahl von stoffwechselrelevanten Substanzen behandelt, unter welchen auch eine hohe Dosis Thiamin war. Innerhalb nur eines Tages besserte sich das klinische Bild, der PHT war nicht mehr messbar und die Blutgasanalyse zeigte sich ausgeglichen. Da zu dieser Zeit bereits ein vager Verdacht auf einen Zusammenhang zwischen Thiamin und „Meningoenzephalitis“ bestand, war dies der Start für die hier beschriebene Untersuchung.

Für die vorliegende Arbeit wurden daher die Daten aller Patienten aus dem Jahr 2018 gesammelt, welche die Diagnose „Meningoenzephalitis“ erhielten und die Patienten wurden in zwei Gruppen aufgeteilt: eine retrospektive Gruppe, die kein Thiamin erhalten hatte und eine prospektive Gruppe, welche ab August 2018 Thiamin erhielt. Diese beiden Gruppen wurden nach den oben beschriebenen Kriterien verglichen. Hierbei zeigte die Hälfte der Patienten die beschriebene Pathologie im Bereich der Basalganglien mittels cCT, was unter der Annahme eines Thiaminmangels auf eine Wernicke Enzephalopathie schließen ließ. Bei beinahe allen Patienten ließ sich eine pseudomeningitische Klinik finden und es zeigte sich bei einem großen Anteil der Patienten ein pulmonaler Hypertonus. Somit wird diese Trias, besonders bei ausgesprochen gutem Ansprechen auf Thiamingaben, als die klinische Präsentation eines infantilen Thiaminmangels gewertet.

Bei beinahe 85 % aller Patienten, welche eine kraniale Bildgebung erhalten hatten, konnten die typischen Veränderungen im Bereich der Basalganglien gesehen werden und somit die Diagnose einer Wernicke-Enzephalopathie gestellt werden. Zudem konnte nachgewiesen werden, dass die Mortalität bei den Patienten mit Pathologien im Bereich der Basalganglien bei 60 % liegt. Dies zeigt, dass die Wernicke Enzephalopathie das vielleicht höchste Risiko hinsichtlich der Mortalität dieser Patienten mit sich bringt. Zudem konnte gezeigt werden, dass es sich, zumindest in dem kurzen Zeitraum der Untersuchung, um einen irreversiblen Befund zu handeln scheint.

In dieser Arbeit konnten daher sowohl die verschiedenen klinischen Erscheinungen des Thiaminmangels bei Kleinkindern als auch die hohe Mortalität des schweren infantilen Thiaminmangels aufgezeigt werden. Allein durch die Gaben von Thiamin konnte mit der Senkung der Mortalität von 73,7 % auf 0 % ein beeindruckender Erfolg erreicht werden. Hier sei auf die risikoarme Anwendung, die breite Verfügbarkeit und die niedrigen Kosten von Thiamin hingewiesen.

Das klinisch erhobene Krankheitsbild der „Meningoenzephalitis“ mit seinem vielseitigen, aber im Kern einheitlichen Krankheitsbild, ließ sich somit auf einen Thiaminmangel zurückführen und muss daher dementsprechend auch als solcher betrachtet werden. Daher sollten die drei häufigsten klinischen Präsentationen dieser Patienten (Pseudomeningitis, Enzephalopathie und pulmonaler Hypertonus), welche auch isoliert auftreten können, nicht wie bisher als „Meningoenzephalitis“ zusammengefasst werden, sondern als klinische Präsentation der infantilen Beriberi. Dies ermöglicht, Patienten mit Thiaminmangel frühzeitig zu erkennen und somit den fulminanten Verlauf des infantilen Thiaminmangels zu verhindern.

Eine breite Aufklärung der Öffentlichkeit sowie eine mögliche Prophylaxe mit Substitution von Thiamin in der Bevölkerung könnten die Anzahl der Patienten mit infantilem Thiaminmangel deutlich reduzieren oder in Zukunft sogar in Gänze verdrängen. Besonders wichtig ist dabei, dass in der Bevölkerung nicht der Eindruck entsteht, dass das Stillen an sich eine Ursache für das Krankheitsbild darstellt. Die hohe Anzahl der vollgestillten Säuglinge im Patientenkollektiv der vorgestellten Studie spiegelt lediglich die gute Quote der in Bhutan vollgestillten Säuglinge wider. Der Gedanke, dass Stillen die Säuglinge krank machen könne, wäre ein falsches Signal und könnte die seit Jahren sich bessernde gesundheitliche Situation von Säuglingen in Bhutan um Jahre zurückwerfen.

Abstract:

Since 2008, the opening year of the PICU at JDWNRH in Thimphu, there were a lot of patients with the assumed diagnosis „meningoencephalitis“. A common cause for the disease or an infectious organism was however not yet detected.

Patients presented with minor symptoms of upper respiratory tract infection which resulted in severe neurological impairment such as seizures and/or apathy. They quickly developed respiratory failure, kidney failure and other „shock-like“ clinical signs. Neurological imaging like cCT showed hypodense basal ganglia regions. Most of these patients did not survive the following week.

In July 2018 one patient with „meningoencephalitis“ also had metabolic acidosis and pulmonary hypertension. As an inborn error of metabolism was suspected, the patient was treated with several amino acids, vitamins, enzymes and co-enzymes including a high dose of thiamin. That resulted in dramatic clinical improvement. This was the first patient for the subsequent clinical investigation.

We collected all the data from patients admitted in 2018 which had the diagnosis „meningoencephalitis“. Patients from the first seven months were enrolled retrospectively and made up the group which did not receive thiamin. From August 2018 onwards every patient with the diagnosis „meningoencephalitis“ was given thiamin after protocol. We compared the clinical presentation on admission and during hospital stay by vital signs, blood samples, urinary output, cerebral spinal fluid, respiration (including mandatory ventilation), echocardiography, cCT and cMRI if done.

In total fifty-one patients were enrolled in the study out of which 32 received thiamin and 19 did not receive thiamin. Mean age was 3 months (2-7 months), 51% were females and 74,5% were fully breastfed. On admission most common neurologic signs were irritability (56,9%), seizures (43,1%) and signs of decortication (41,2%). Lumbar puncture was performed in 70,6% and always came back negative. 64,7% of all patients received cCT of which 84,8% showed basal ganglia hypo intensities.

During the course of hospital stay 49,0% showed signs of shock, 58,8% respiratory failure and 29,6% acute kidney failure. In 25,5% metabolic acidosis was seen (not every patient did get tested due to lack of availability), 35,3% showed anemia and 13,7% showed signs of liver involvement. 27,5% were diagnosed with pulmonary hypertension.

Overall mortality was 27,5%. The mortality in the non-treated group was 73,7% and 0% in the Thiamin group. 57,9% in the non-treated group underwent cCT-

Scan and 90,9% of them showed pathological findings in the area of the basal ganglia. Mortality of these patients was 54,5%.

We could demonstrate a direct correlation with positive outcome for patients with „meningoencephalitis“ and thiamin administration, which makes thiamin deficiency the most likely cause of this disease despite missing blood level concentrations. The infantile form of severe thiamin deficiency presented here as Wernicke Encephalopathy and multiorgan failure.

Unfortunately the evaluation of the thiamin concentrations before, during and after treatment was not possible because of low income settings and high costs to do so. Also, a formal ethical committee statement was not obtained, the change in management was initiated by the pediatric ICU team and implicated by the hospital representatives.

More clinical investigation towards this etiology should be done including measurements of thiamin status of sick patients on admission, after administration of thiamin and even broad testing of the healthy population. Also, a long term follow-up of patients after discharge seems to be necessary to monitor any neurological sequelae in patients with Wernicke Encephalopathy.

Broad Thiamine supplementation of the population at risk as well as broad education concerning this problem should decrease the number of cases on the PICU if not completely vanish the disease in the population of interest.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Geographische Lage des Landes Bhutan.....	49
Abbildung 2: Traditionelle Kleidung in Bhutan	49
Abbildung 3: cCT in Transversalebene auf Höhe der Stammganglien.....	21
Abbildung 4: Sonographischer Koronarschnitt durch die Vorderhörner und Seitenventrikel.....	49
Abbildung 5: Graphische Darstellung der Todesfälle auf der PICU von 2015 bis 2017	23
Abbildung 6: Beteiligung von Thiamin (Vitamin B1) am Glukosestoffwechsel.....	25
Abbildung 7: Verteilung der Patienten auf die Gruppen "mit Thiamin" und "ohne Thiamin"	33
Abbildung 8: Screenshot der PubMed Veröffentlichungen von 1958-2022.....	44
Abbildung 9: Screenshot der PubMed Veröffentlichungen von 2010-2022.....	45
Abbildung 10: Verteilung der hier genannten klinischen Erscheinungen.....	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verteilung von Alter, Geschlecht, Geburtszeitpunkt und Ernährung	34
Tabelle 2: Verteilung von resp.- und gastroent. Symptomen sowie Fieber und Trinkleistung	35
Tabelle 3: Verteilung der neurologischen Symptome Irritabilität, Bewusstlosigkeit, Bewusstseinseintrübung, Krampfanfälle und Dekortikationszeichen.	36
Tabelle 4: Anzahl der durchgeführten Lumbalpunktionen sowie dem resultierenden Ergebnis hinsichtlich Zellen, Eiweiß und Glukose.	37
Tabelle 5: Verteilung durchgeführter cCTs	37
Tabelle 6: Anzahl der gesehenen Pathologien im cCT und cMRT und deren Verteilung	37
Tabelle 7: Bildgebung ohne Thiamin.....	38
Tabelle 8: Bildgebung mit Thiamin.....	38
Tabelle 9: Verteilung der Therapie (antibiotisch, antiviral, antiepileptisch).....	39
Tabelle 10: Verteilung von Anzahl der beatmeten Patienten sowie die Beatmungstage.	39
Tabelle 11: Auflistung und Verteilung der gesehenen Morbidität	40
Tabelle 12: Vergleich der Mortalität	41
Tabelle 13: Studien (prospektiv/retrospektiv) zur Untersuchung von Thiaminmangel im Kindesalter.....	42
Tabelle 14: Arbeiten betreffend Wernicke Enzephalopathie.....	43
Tabelle 15: Arbeiten betreffend Pulmonaler Hypertonus und Thiamin	43

Abkürzungsverzeichnis

ATP	Adenosintriphosphat
BCKDH	Branched-chain alpha-ketoacid dehydrogenase
GNH	Gross National Happiness
GNI	Gross National Income
HDI	Human Development Index
HDU	High Dependent Unit
JDWNRH	Jigme Dorji Wangchuck National Referral Hospital
KDIGO	Kidney Diseases Improving Global Outcome
ME	Meningoenzephalitis
MMS	Multivitamin- und Mineraliensupplement
NICU	Neonatal Intensive Care Unit
NO	Stickstoffmonoxid
PHT	Pulmonale Hypertension
PICU	Pediatric Intensive Care Unit
RR	Riva-Rocci = Blutdruck
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
TD	Thiamine Deficiency = Thiaminmangel
TMP	Thiaminmonophosphat
TPP	Thiaminpyrophosphat
TRAPH	Thiamine Responsive Acute Pulmonary Hypertension
TTP	Thiamintriphosphat
UN	United Nations
UNDP	United Nations Development Programme
UNICEF	United Nations International Children's Emergency Fund
WE	Wernicke Enzephalopathie

1. Einleitung

Im Jahr 2018 wurden am Jigme Dorji Wangchuck National Referral Hospital (JDWNRH) in Thimphu 51 Patienten in einer retrospektiv und prospektiv angelegten Kohortenstudie mit der Fragestellung untersucht, ob die Gabe von Thiamin den Verlauf einer vor Ort vorkommenden Meningoenzephalitis unklarer Genese, positiv beeinflussen kann. Diese Untersuchung ergab sich vor Ort ex juvantibus nach gutem Ansprechen auf Thiamin Gaben von Patienten mit der Verdachtsdiagnose „Meningoenzephalitis“.

In dieser Arbeit wird zunächst auf das Land Bhutan und die vor Ort herrschenden Verhältnisse eingegangen. Es wird die medizinische und gesundheitliche Lage in Bhutan beschrieben. Hiernach folgt der Stand der Forschung und das Krankheitsbild „Meningoenzephalitis“ in Bhutan wird erläutert. Im Weiteren wird der Entstehungsprozess der Zielsetzung und Forschungsfrage dieser Arbeit erklärt. Die statistische Ausarbeitung befasst sich mit der Frage ob Thiamin den Verlauf und das Outcome dieser Patienten positiv beeinflusst. Dem schließt sich ein Überblick der vorliegenden Literatur zu diesem Thema an.

Angemerkt sei, dass aus Gründen der besseren Lesbarkeit in der vorliegenden Arbeit das generische Maskulinum verwendet wird. Es sind jedoch explizit alle Geschlechter mitgemeint

1.1 Ein besonderes Land im Himalaya – das Königreich Bhutan

Das Königreich Bhutan ist eines der kleinsten Länder der Welt. Es schmiegt sich an den östlichen Himalaya und wird im Norden von Tibet (China), im Westen von den indischen Bundesstaaten Darjeeling und Sikkim und im Süden von Westbengalen, Assam im Westen und Arunachal Pradesh im Osten begrenzt. Herkunft und Bedeutung des Landesnamens sind unklar. Anzunehmen ist, dass sich der Name von „Bhot-anta“ ableitet. Zusammengesetzt aus den zwei archaischen Wörtern Bhot und Anta. Wobei „Bhot“ Tibet bedeutet und „Anta“ für das Ende steht. Die Bhutaner selbst jedoch nennen ihr Land schon seit dem 13. Jahrhundert „Druk Yul“, das Land des friedlichen Donnerdrachen.

Kaum ein asiatisches Land blieb, so wie Bhutan, verschont vom europäischen Kolonialismus und wurde auch sonst zu keinem Zeitpunkt von einer fremden Macht besetzt. Zudem befindet sich Bhutan auch geografisch in einer Art David/Goliath-Lage. Eingeschlossen zu sein von zwei der größten Länder der Welt, Indien und China, sowie nie fremdregiert gewesen zu sein, hat bis heute die Geschichte dieses winzigen Landes geprägt und ist hauptsächlich dafür verantwortlich, dass Bhutan sich seine Unabhängigkeit weitestgehend bewahren konnte. (1,2)

Bhutan ist mit 38.394 qkm nur unwesentlich kleiner als die Schweiz, hat jedoch lediglich 733.643 Einwohner (3). Auf diesem kleinen Raum umfasst Bhutan allerdings drei Klimazonen. Die Hochgebirgsregion im Norden mit dem Berg Gangkhar Puensum mit 7570 m Höhe über dem Meeresspiegel (3), die mittlere Region mit gemäßigttem Klima (für die Entwicklung von Geschichte und Kultur die wichtigste Region) und die südliche subtropische Tieflandregion, die zu den Ausläufern des Ganges-Brahmaputra-Tieflandes gehört, mit nur 97 Metern über dem Meeresspiegel. (3)



Abbildung 1: Bhutan. Politische Karte mit Hauptstadt Thimphu, Landesgrenzen, wichtige Städte, Flüsse und Seen. Binnenstaat Königreich. Quelle: Peter Hermes Furian / Alamy Stock Foto.

Amtierender König von Bhutan ist Jigme Khesar Namgyel Wangchuck. Er ist seit der Abdankung seines Vaters im Jahr 2006 Amtsinhaber und wurde im Jahr 2008 von seinem Vater zum „Drachenkönig“ gekrönt (1). Bhutan ist seit dem 18.07.2008 eine konstitutionelle Monarchie.

Die Amtssprache von Bhutan ist Dzongkha, welche die Sprache der Druk Pa ist, die die größte ethnische Gruppe des Landes stellen und so viel wie „die Bewohner des Drachenlandes“ bedeutet. Mit steigendem Anteil an Schulbildung in den letzten Jahren ist auch die englische Sprache eine Art zweite Landessprache geworden.

Bhutans Gesellschaft unterscheidet nicht in festen sozialen Gruppen. Aufstiegsmöglichkeiten sind prinzipiell für jeden gleich, unabhängig von der Erziehung, dem sozialen Rang oder der Geburt. Bhutanische Frauen und Männer haben in jeder Hinsicht gleiche Rechte. (4)

Bis zum heutigen Tage spielt der buddhistische Glaube eine fundamentale Rolle in der kulturellen, ethischen und gesellschaftlichen Entwicklung Bhutans und seiner Menschen. Er durchdringt alle Bereiche des alltäglichen Lebens und bewahrt dadurch auch den Schutz der natürlichen Umgebung im Bewusstsein der Menschen. (1,2,3,4).



Abbildung 2: Traditionelle Kleidung in Bhutan. Alltagsfoto. Links und rechts im Bild der klassische Gho. Mitte links die Kira. Mitte rechts die klassische Kleidung eines buddhistischen Mönchs. Quelle: ibiene/bhutantours

Eine weitere Besonderheit des Landes ist das Bruttonationalglück (Gross National Happiness, GNH). Dieser Begriff wurde 1979 geprägt und soll zum Ausdruck bringen, dass sich Bhutan einer Wirtschaftsentwicklung verpflichtet fühlt, die seiner einzigartigen Kultur und seiner buddhistischen Werten gerecht wird. Dem herkömmlichen Bruttonationaleinkommen, einem ausschließlich durch Geldflüsse bestimmten Maß, wird ein ganzheitlicherer Bezugsrahmen gegenübergestellt werden. Zu diesem Zweck wurde sogar eigens eine Staatskommission eingesetzt, dessen Aufgabe es ist, die kulturellen Werte zu fördern und zu bewahren, die Umwelt zu schützen und gute Regierungs- und Verwaltungsstrukturen zu integrieren (1,2,3).

Im Jahr 2005 wurde das erste Mal der Human Development Index (HDI), ein Messwert der menschlichen Entwicklung oder auch Wohlstandsindikator genannt, vom United Nations Development Programme (UNDP) für Bhutan erhoben. Der HDI setzt sich aus Lebenserwartung bei Geburt, Bildung (durchschnittliche Anzahl an Jahren, welche in der Schule verbracht wurden, in der Bevölkerung 25 Jahre und älter, sowie die zu erwartende Anzahl an absolvierten Schuljahren bei Kindern im Einschulalter) und Lebensstandard (Gross National Income / GNI) zusammen. Lag der HDI für Bhutan im Jahr 2005 bei 0,52, so stieg er bis 2019 um 25 % auf 0,671. Somit belegt Bhutan aktuell Platz 127 von 191 Ländern und ist Platz 10 der 37 Länder mit einer mittleren

Entwicklungskategorie, in welche auch die benachbarten Länder wie Indien, Bangladesch, Nepal und Pakistan fallen (5).

1.1.1 Ernährung in Bhutan

Reis macht bis zu 80 % des Energiebedarfs in Entwicklungsländern aus und wird meist als polierter Reis aufgenommen (6). Zudem stellt in vielen Länder des asiatischen Kontinents, so auch in Bhutan, der Reis den wesentlichsten Bestandteil der Nahrung dar (7). Eine spezielle, sehr lokale Form ist der rote Reis (Red Rice), welcher zusammen mit Ema Datshi (einem Gemisch aus scharfen Chillies und Käse) das Nationalgericht stellt. Da Bhutan weiterhin sehr buddhistisch geprägt ist, ist die vegetarische Ernährung sehr weit verbreitet. Zudem ist der lang zurückgehende Einfluss Indiens anhand der vor Ort herrschenden Teekultur nicht zu übersehen (3). Der Konsum von Alkohol ist, wenn auch nicht verboten, nur zu einem gewissen Grad sozial akzeptiert, wohingegen der Konsum von Tabak strengstens verboten ist. Eine beliebte und sozial akzeptierte Form des Rausches ist die Betelnuss (Doma), die Frucht der Betelpalme. Das Kauen der Nuss zusammen mit gelöschtem Kalk hat eine leichte Wirkung des Rausches, hilft gegen Müdigkeit und hemmt den Appetit (3).

1.1.2 Medizin in Bhutan

Die heutige Hauptstadt von Bhutan ist Thimphu im westlichen Landesinneren. Thimphu liegt auf 2334 m Höhe, zählt 99.000 Einwohner (2011) und ist zudem Bhutans größte Stadt (3). Hier befindet sich auch das größte Krankenhaus des Landes, das Jigme Dorji Wangchuck National Referral Hospital (JDWNRH). Dieses Krankenhaus wurde 1974 gegründet und weist heute über 350 Betten auf (8). Die Kinderklinik verfügt über eine Allgemeine Pädiatrische Station (33 Betten), eine Pädiatrische Intensivstation (PICU / 7 Betten), eine Neonatologische Intensivstation (NICU / 7 Betten), eine Phototherapie-Einheit (PU / 12 Betten), eine Känguru-Station (7 Betten) sowie über eine High-Dependent-Unit (HDU / 10 Betten) und somit über insgesamt 76 pädiatrische Betten. (8)

In den 1960er-Jahren unterschieden sich die Bedingungen in Bhutan im Vergleich zu heute sehr. Lag die Lebenserwartung bei der Geburt 1960 noch bei 34,5 Jahren, stieg sie bis in das Jahr 2000 auf 58,6 und lag 2019 bei 71,5 Jahren. Parallel dazu sank die Sterblichkeitsrate von Neugeborenen (16,6/1000 [2019]), Säuglingen (23,8/1000 [2019]) und den unter Fünfjährigen (28,5/1000 [2018]).

Mittlerweile haben zudem über 90 % der Bevölkerung Zugang zum Gesundheitssystem; investierte das Land im Jahr 2000 noch 31 US-Dollar pro Kopf in die Gesundheit, so waren es 2018 bereits 103 US-Dollar (65,71,72). Dadurch war es Bhutan auch möglich, eines der Millennium-Entwicklungsziele der United Nations (UN Ziel Nr. 4) zu erfüllen, indem es seine Sterblichkeitsrate in den Jahren 1990 bis 2015 um 50 % senken konnte. Auch die extreme Armut konnte kontinuierlich reduziert werden. So lag diese im Jahr 2007 bei 8 % der Bevölkerung und 2017 nur noch bei 1,4 %. (9).

2. Stand der Forschung

2.1. Pädiatrische Intensivstation (PICU) des JDWNRH

Die PICU wurde am 8. September 2012 gegründet, hat sieben Betten und behandelt im Durchschnitt zweihundertzwanzig Patienten im Jahr (2013–2017). Für das Jahr 2017 wurden vonseiten des Krankenhauses die folgenden Daten veröffentlicht: Zweihundertfünfundsechzig Kinder wurden stationär auf der PICU behandelt. Die Gesamtmortalität wird mit 37 % angegeben (39,4 % für das Jahr 2016). Von den Patienten sind 92 % pädiatrisch-internistische Patienten 8 % chirurgisch. Die häufigste Todesursache auf der PICU ist Meningoenzephalitis und septischer Schock (8). Auf der PICU werden die Patienten von erfahrenen Assistenzärzten unter Supervision des examinieren medizinischen Fachpersonals und dem spezialisierten Pflegepersonal versorgt.

Etwa 20 % der auf der PICU behandelten Patienten erhalten die Diagnose „Meningoenzephalitis“. Bei einer Mortalität von ca. 70 % in dieser Gruppe haben diese Patienten einen großen Anteil an der PICU-Gesamtmortalität (10).

2.1.1 Meningoenzephalitis

Meningoenzephalitis ist definiert als Entzündung der Meningen und des Parenchyms des Gehirns. Es ist eine schwere Erkrankung welche meist durch Bakterien, Viren oder Pilze verursacht wird aber auch nichtinfektiöse Ursachen haben kann. Die Diagnose der „Meningoenzephalitis“ ergibt sich im Krankenhaus JDWNRH aus einem klinisch definierten Krankheitsbild, welches zumeist Kleinkinder betrifft und eine große Gemeinsamkeit an klinischen Symptomen, vor allem neurologischen Symptomen, aufweist, sowie einer scheinbar nicht erklärbaren Ätiologie. Gemeinsam ist den Kindern, neben dem Alter von wenigen Monaten, der Krankheitsbeginn mit meist banalen Zeichen einer Infektion der oberen Atemwege. In wenigen Tagen entwickelt sich hieraus ein zunehmend schlechter Allgemeinzustand. Hierauf folgen Apathie und Krampfanfälle sowie ein oft gesehener pulmonaler Hypertonus mit Rechtsherzversagen. Im weiteren Verlauf von nur wenigen Tagen entwickelt sich ein Multiorganversagen und ein Großteil dieser Patienten weist infarktähnliche Areale im cCT im Bereich der Stammganglien auf (Abb. 3,4). Lumbalpunktionen blieben beinahe immer ohne Ergebnis hinsichtlich einer nachweisbaren Infektion. Dieses Krankheitsbild für sich hat eine Sterblichkeit von beinahe 70 %. (10). Des Weiteren scheint sich eine Häufung dieser Fälle in den Monaten der Regenzeit zu finden (Juni bis Oktober).

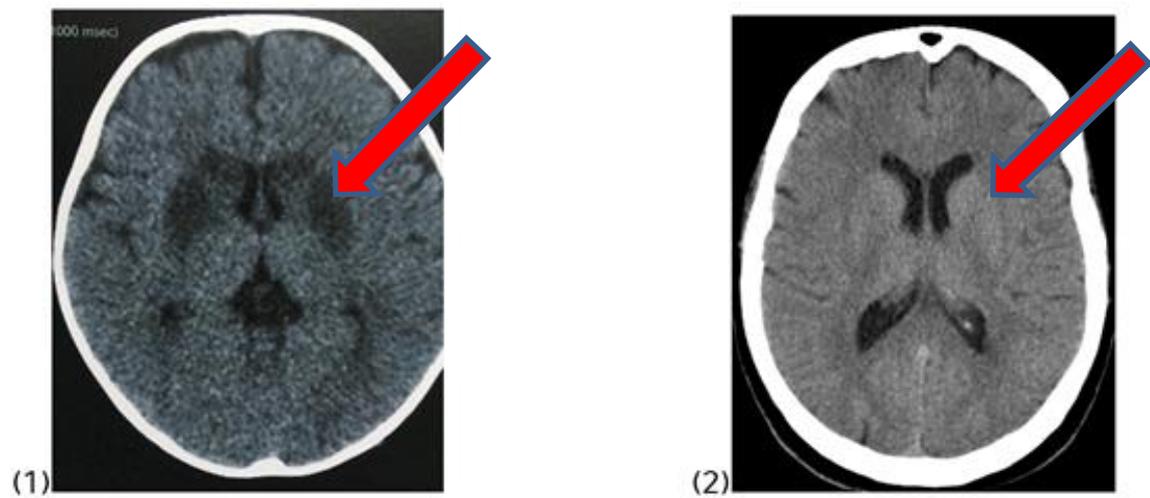
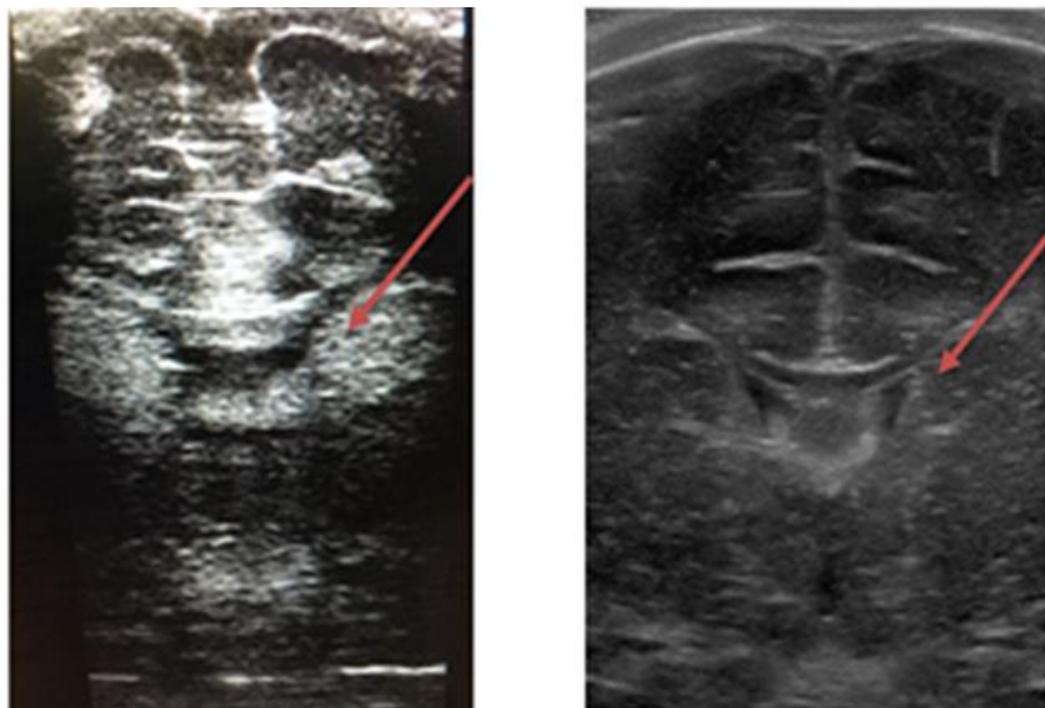


Abbildung 3: cCT in Transversalebene auf Höhe der Stammganglien. (1) Meningoenzephalitis: bilaterale Hypointensitäten im Bereich des Putamen (roter Pfeil) (JDWNRH). (2) Normalbefund (uni-heidelberg.de Normalbefunde).



(1) (2)
Abbildung 4: Sonographischer Koronarschnitt durch die Vorderhörner und Seitenventrikel. Darstellung mit linearem Schallkopf aus Gründen der Verfügbarkeit. (1) Meningoenzephalitis: Hyperechogenitäten im Bereich der Stammganglien (roter Pfeil) (Funk 2018) (2) Normalbefund (Funk 2022).

2.1.2 Index-Patient

Im Juli 2018 wurde ein wenige Monate alter Patient auf die PICU des JDWNRH aufgenommen. Dieser zeigte sich initial mit Trinkschwäche, Agitation und Dyspnoe. Echokardiographisch fiel ein oft gesehener leichter pulmonaler Hypertonus mit Zeichen einer Rechtsherzbelastung auf. Zu diesem Zeitpunkt war es für kurze Zeit möglich, Blutgasanalysen auf der PICU als Bed-Side-Test durchzuführen. Eine hier gesehene ausgeprägte metabolische Azidose veranlasste zur intravenösen Gabe eines vitamin- und aminosäurehaltigen Gemischs, welches vor Ort bei Verdacht auf eine angeborene Stoffwechselerkrankung initial verabreicht wird. Nach nur wenigen Stunden stellte sich eine klinische Besserung des Patienten ein und bereits am Abend des Aufnahmetages zeigte sich eine deutliche Besserung der initial echokardiographisch gesehenen Rechtsherzbelastung. Eine zu diesem Zeitpunkt bereits laufende Literaturrecherche sowie die Tatsache, dass sich 100 mg Thiamin in dem oben erwähnten Gemisch befinden, lenkte den Fokus auf Thiamin.

Dem Index-Patienten folgten weitere Patienten auf der PICU, die bei der Verdachtsdiagnose „Meningoenzephalitis“ Thiamin erhielten. Auch hier konnte ein sehr gutes Ansprechen beobachtet werden und Todesfälle wurden nicht mehr gesehen.

2.1.3 These

Eine hauptsächlich auf poliertem Reis basierende Ernährung, der ausgeprägte Konsum von Schwarztee, der Gebrauch von Betelnüssen sowie die Einstufung als Land mit geringem Einkommen, machen die Bevölkerung von Bhutan zu einer Risikobevölkerung für Thiaminmangel. Denn der Thiaminanteil von poliertem Reis wird als 0,1 g / 100 g betitelt. Das Kochen von Reis reduziert diesen Anteil nochmals auf ungefähr 0,01 g / 100 g (11,12). Schwarztee und die Betelnuss enthalten Anti-Thiamin-Faktoren (ATF), welche das Thiamin inaktivieren (13). Das gehäufte Auftreten der „Meningoenzephalitis“ mit einer Mortalität von 70 % und einem Anteil von 35 % an der Gesamtsterblichkeit auf der PICU in Thimphu, das generalisierte klinische Erscheinungsbild mit einer großen Anzahl an Gemeinsamkeiten zwischen den jeweiligen Patienten sowie die schnelle klinische Besserung des Index-Patienten ließen den Gedanken zu, es könne bei der beschriebenen „Meningoenzephalitis“ ein Zusammenhang mit einem Thiaminmangel bestehen. Aus Gründen der Verfügbarkeit ist es vor Ort nicht möglich, den Thiaminspiegel im Blut von Patienten mit vermutetem Mangel zu

bestimmen. Allerdings legt das gute Ansprechen auf Thiamin in einer Gruppe von Patienten mit einem vermuteten Mangel bereits den Nachweis eines solchen nahe (14).

Laut der World Health Organisation (WHO) muss ein Thiaminmangel angenommen werden, wenn in einer Risikobevölkerung eine hohe Anzahl an Todesfällen im zweiten bis fünften Lebensmonat auftritt (14). Pathognomisch ist dann, dass die Säuglingssterblichkeit nach dem ersten Lebensmonat nicht abnimmt, sondern hoch bleibt oder sogar weiter ansteigt mit einem Höhepunkt um den dritten Lebensmonat (14).

Nach Zusammentragen der Daten aller auf der PICU verstorbenen Kinder zwischen dem ersten und zwölften Lebensmonat in den Jahren 2015 bis 2017 konnte der von der WHO beschriebene Verlauf der Sterblichkeit dargestellt werden (siehe Abb. 6).

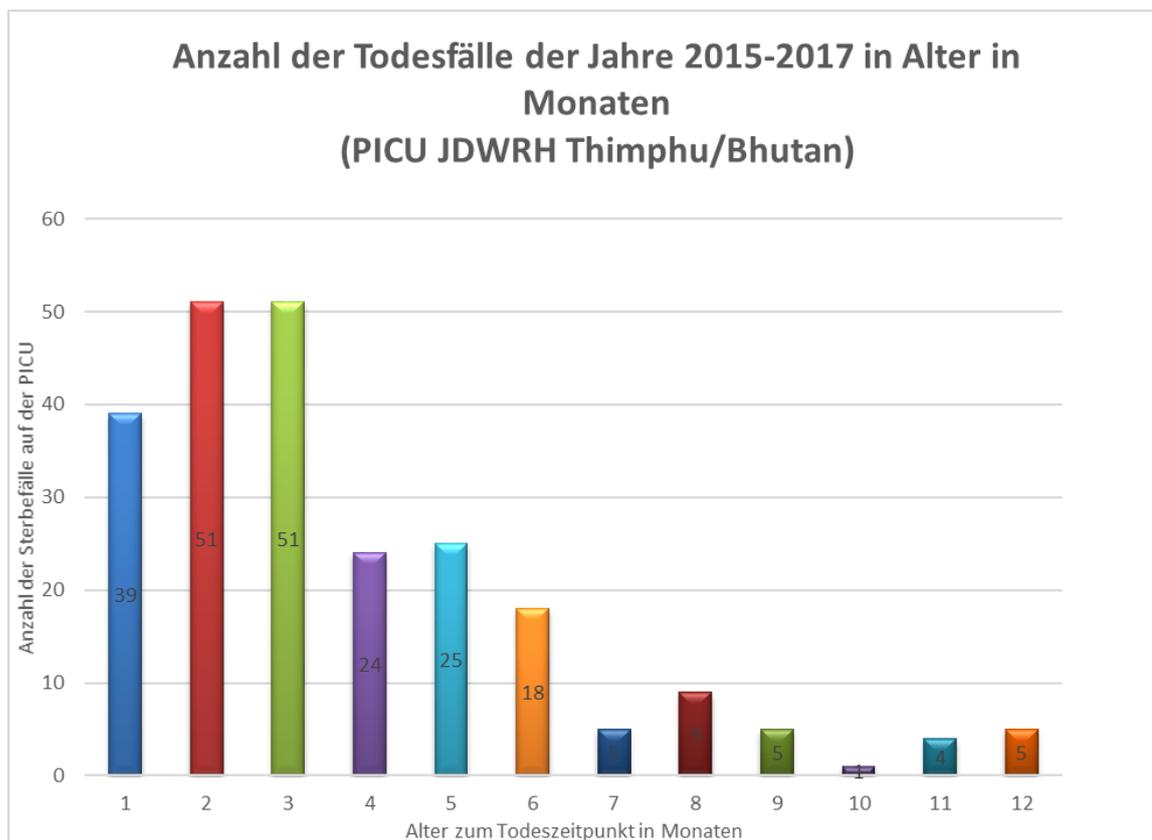


Abbildung 5: Grafische Darstellung der Todesfälle auf der PICU von 2015 bis 2017. Dargestellt werden die Gesamttodeszahlen, aufgeteilt auf den Lebensmonat (1-12) zum Todeszeitpunkt. Deutlich zu sehen ist der Anstieg der Todeszahlen im 2. und 3. Lebensmonat. (13)

Die vorliegende Risikobevölkerung, das vielseitige Krankheitsbild der „Meningoenzephalitis“ mit der hohen Sterblichkeit, der dargestellte Verlauf der Säuglingssterblichkeit sowie das gute Ansprechen des Index-Patienten führten

schließlich zu der Hypothese, dass es sich bei der beschriebenen Krankheit um eine infantile Form des Thiaminmangel handeln müsste. Zudem könnte es sich um ein bisher wenig beschriebenes Bild einer Enzephalopathie ähnlich der Wernicke-Enzephalopathie bei Kleinkindern handeln.

Wenn es sich in der beschriebenen Gruppe an erkrankten Kindern um einen ursächlichen Thiaminmangel handelt, so kann postuliert werden, dass frühzeitige Gaben von Thiamin den Verlauf dieser Krankheit mildern, wenn nicht sogar stoppen können.

Bei dem gehäuften Auftreten der „Meningoenzephalitis“ mit einer Sterblichkeit von fast 70 % könnte eine Therapie dieser Erkrankung einen enormen Durchbruch darstellen. Die Gabe von Thiamin ist zudem ohne potenziellen Schaden. Daher bestand bei allen Beteiligten der Konsens, diese Behandlung umgehend einzuführen. Darüber hinaus könnte es den weiteren Weg zur Erfüllung und Einhaltung der UN-Millenniumsziele festigen und den HDI-Ranglistenplatz von Bhutan verbessern.

2.2. Thiamin/Vitamin B1

Vitamin B1, oder auch Thiamin, ist ein essenzielles wasserlösliches Vitamin, welches eine wichtige Rolle in der Energiegewinnung des Körpers spielt. Die Summenformel von Thiamin ist $C_{12}H_{17}N_4O_4S$ und enthält zwei stickstoffhaltige Ringsysteme. Es kann in nativer oder in phosphorylierter Form (Thiaminmonophosphat [TMP], Thiaminpyrophosphat [TPP] und Thiamintriphosphat [TTP]) im Körper vorliegen. Es wird über das Jejunum aktiv aufgenommen und zu Thiaminpyrophosphat aktiviert (15). Vitamin B1 ist Bestandteil der Coenzyme von 2-Oxosäure-Dehydrogenasen, Transketolasen und Decarboxylasen. Besonders hervorzuheben ist hier die Funktion als Coenzym der Pyruvat-Dehydrogenase. Diese katalysiert die oxidative Decarboxylierung von Pyruvat zu Acetyl-CoA und bindet damit die Glykolyse an den Citrat-Zyklus an. Es ist also essenziell für den Kohlenhydratstoffwechsel, die Entstehung von Adenosintriphosphat (ATP) und somit für die Energiegewinnung des Körpers. Über die Transketolasen spielt es zudem eine bedeutende Rolle im Pentosephosphat-Zyklus (16,17)

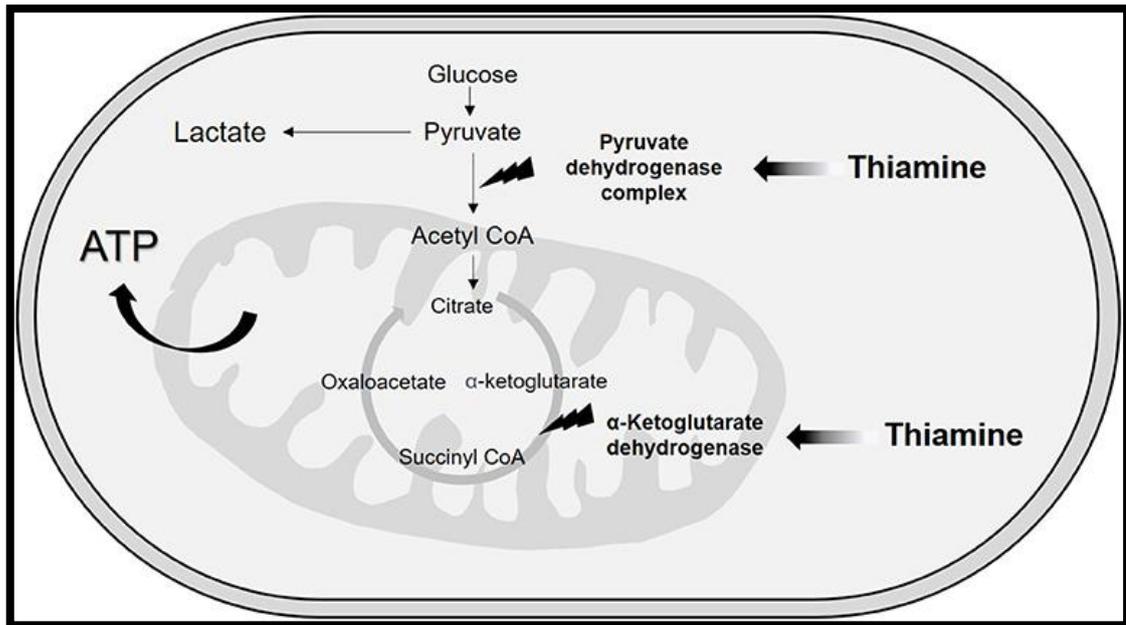


Abbildung 6: Beteiligung von Thiamin (Vitamin B1) am Glukosestoffwechsel und somit an der zellulären Energiegewinnung. (Copyright © 2022 Costa, Pereira, Sugizaki, Vieira, Garcia, Paiva, Zornoff, Azevedo, Polegato and Minicucci) (52)

Decarboxylasen spielen zusätzlich eine wichtige Rolle im Metabolismus der verzweigt-kettigen Aminosäuren Valin, Leucin und Isoleucin. Diese werden durch den BCKDH-Komplex (Branched-chain alpha-ketoacid dehydrogenase complex) katalysiert, in welchem Thiamin eine entscheidende Rolle einnimmt. Zudem ist Thiamin am Aufbau von Neurotransmittern, von Myelin sowie von Nukleinsäure beteiligt. Auch gibt es Hinweise auf eine Rolle im menschlichen Immunsystem, auf anti-inflammatorische Eigenschaften sowie auf eine Beteiligung an der Generegulation. (18,19)

Als essenzielles Vitamin ist die Verfügbarkeit von Vitamin B1 für den menschlichen Körper von der Aufnahme über die Nahrung abhängig. Die Speicherkapazität, primär in der Leber, ist gering und der Speicher nach ungefähr 18 Tagen aufgebraucht (20,21). Diese Tatsache, in Kombination mit dem hohen täglichen Bedarf birgt die Gefahr eines Thiaminmangels mit entsprechender Klinik innerhalb weniger Wochen, sofern keine kontinuierliche Aufnahme von ungefähr 1 mg pro Tag gewährleistet ist (20,21,22). Zudem ist Thiamin wasserlöslich und wird somit kontinuierlich über die Nieren ausgeschieden. Dies trägt nochmals zu einer Neigung eines potenziellen Mangels bei. (22)

Angeborene Stoffwechselerkrankungen, welche Defekte in den Enzymen mit Thiamin-Beteiligung haben, sind gut bekannt. Der Klinik dieser Erkrankungen, wie zum Beispiel Ahornsirupsyndrom oder Isovalerienazidämie, liegt die ausgeprägte metabolische Azidose zugrunde (23,24). Somit birgt auch ein Mangel an Thiamin

die Gefahr, ein solches klinisches Bild zu entwickeln, wenn auch nicht so fulminant.

2.2.1 Vitamin-B1-Mangel

Die zwei bekanntesten Formen des in der Literatur beschriebenen Thiamin-Mangels sind Beriberi und die Wernicke-Enzephalopathie mit dem Korsakoff-Syndrom. Beriberi ist eine Erkrankung des Nerven-, Muskulatur- und/oder Herz-Kreislaufsystems, welches auf einen Vitamin-B1-Mangel zurückzuführen ist (14). Der niederländische Arzt Christiaan Eijkman erhielt 1929 den medizinischen Nobelpreis, nachdem er Vitamin B1 als erster beschrieb und es mit Beriberi in Zusammenhang brachte (25). Carl Wernicke zeigte 1881 erstmals Veränderung in den Corpora mamillaria bei Alkoholikern, was später auf einen Vitamin-B1-Mangel zurückgeführt werden konnte (26). Sergei Korsakoff beschrieb 1887 eine Form der Amnesie bei Alkoholikern, welche später ebenfalls auf einen Vitamin-B1-Mangel zurückzuführen war (27).

2.2.2 Wernicke-Enzephalopathie

Die Wernicke-Enzephalopathie mit dem oft resultierenden Wernicke-Korsakoff-Syndrom ist eine Form des Vitamin-B1-Mangels, welche besonders unter Alkoholkranken zu finden ist und sich als degenerative enzephaloneuropathische Erkrankung des Gehirns auf Grund von Mangelernährung zeigt. Pathognomisch sind die von Carl Wernicke beschriebenen hämorrhagischen Veränderungen der Corpora mamillaria. (26,27).

2.2.3 Beriberi

Ein länger andauernder Mangel an der Aufnahme von Thiamin und/oder der erhöhte Bedarf des Körpers sind die zugrundeliegenden Ursachen für das Krankheitsbild Beriberi (22,23,28). Besonders bekannt wurde dieses Krankheitsbild im 19. Jahrhundert, als es sich stark im asiatischen Raum ausbreitete (28). Die zu diesem Zeitpunkt eingeführten Reismühlen lösten die Schale von dem Reiskorn und machten so den begehrten „weißen Reis“ in großen Mengen verfügbar. Da sich das Thiamin hauptsächlich in der Schale des Reiskorns befindet, führte der Verzehr von weißem Reis zu einem hohen Angebot an Kohlenhydraten bei einem Mangelangebot an Thiamin (28). Diese

Kombination aus hohem Bedarf und niedrigem Angebot führte zu einem damals sehr weit verbreiteten Auftreten von Beriberi im asiatischen Raum. Bis heute sind Bevölkerungen, welche sich zum größten Teil von weißem Reis ernähren, einem erhöhten Risiko ausgesetzt, an Beriberi zu erkranken.

Diese Erkrankung unterteilt sich in eine „trockene“ und eine „feuchte“ Form. Bei der „trockenen Beriberi“ ist vor allem das Nervensystem betroffen (29). Es kommt zu einem Miss- und Schmerzempfinden in den Extremitäten. Im weiteren Verlauf leiden Betroffene unter Leistungsschwäche, Muskelschwäche und Gehstörungen bis hin zu Erbrechen, Apathie und Bewusstseinsstörungen. Bei der „feuchten Beriberi“ dagegen ist vor allem das Herzkreislaufsystem betroffen. Es kommt zu einer globalen Herzinsuffizienz mit ausgeprägten Ödemen. Eine seltenere, aber umso schwerere Form, ist die Shoshin-Beriberi, eine akute fulminante Form der Beriberi (30,31). Hier kommt es zu Laktatazidose und Hypotonie bei stark erniedrigtem peripherem Gefäßwiderstand durch Vasodilatation (32,33,34). Diese Form führt unbehandelt in sehr kurzer Zeit zum Tod durch Rechtsherzversagen. Das schwere Rechtsherzversagen scheint ein Resultat der Vasodilatation mit folgender Volumenlast sowie eines Myokardschadens zu sein. Beachtet man die Wichtigkeit von Thiamin im Citratzyklus, scheint es sehr unwahrscheinlich, dass das Myokard nicht auch primär betroffen ist (32). Zudem ist eine infantile Beriberi beschrieben, welche bei gestillten Kleinkindern auftritt, deren Mütter unter einem Thiaminmangel leiden. Diese Kinder zeigen sich meist mit Trinkschwäche und Unruhe, gefolgt von pseudomeningitischen Verläufen mit septischem Erscheinungsbild und lebensbedrohlicher Herzinsuffizienz (35).

Obwohl seit Mitte des 19ten Jahrhunderts bekannt, tritt die Beriberi bis heute, wenn auch nur noch endemisch, auf. So kam es 1999 in einem Internierungslager in Taiwan zu einem Ausbruch von Beriberi (36). Im Jahr 2007 waren die hohen Todeszahlen in einem haitianischen Gefängnis auf einen Thiaminmangel zurückzuführen (37). Und auch Populationen, welche unter hohem Stress leiden, stellen eine Risikogruppe für Beriberi dar. Somit sind Vertriebene und Flüchtlinge eine Risikogruppe, in welcher Beriberi bis heute gefunden wird (38). In Israel wurden 2003 Fälle von infantiler Beriberi bekannt, welche auf einen Mangel an Thiamin in der verabreichten Säuglingsnahrung zurückzuführen waren (39). Im Jahr 2017 beschrieben Javeed Iqbal Baht et al. eine Serie von Fällen von schwerer pulmonaler Hypertension bei vollgestillten Säuglingen als Resultat eines anhaltenden Thiaminmangels (40).

2.2.4 Beriberi in Bhutan

Auch in Bhutan sind Fälle von Beriberi in der heutigen Zeit bekannt. So konnten Dzed Laigden et al. im Jahr 2015 zeigen, dass aufgetretene periphere Neuropathien unter Schulkindern auf einen Thiaminmangel zurückzuführen waren (41).

Die auf Reis basierende Ernährung, der Schwarztee und die Betelnuss ergeben für Bhutan insgesamt ein erhöhtes Risiko, an Beriberi zu erkranken. Hinzu kommt, dass Schwangere in Ländern mit niedrigem Einkommen oft an einem Mangel an Mikronährstoffen und Spurenelementen leiden (42). Lander et al. konnten 2019 zeigen, dass mehr als 80 % der Frauen in Ländern mit niedrigem Einkommen eine inadäquate Aufnahme an Folsäure, Vitamin B12 und Cholin (Bestandteil des Lecithinkomplexes) hatten und dass über 80 % der Frauen in Indien eine mangelnde Aufnahme an Kalzium, Thiamin, Riboflavin und Vitamin B6 aufwiesen (42).

2.2.5 Pulmonaler Hypertonus

Thiaminmangel als Ursache für einen pulmonalen Hypertonus und akutes Rechtsherzversagen ist ein bekanntes und beschriebenes Krankheitsbild (31,39,40,43,44). Es steht pathophysiologisch eng mit der „feuchten Beriberi“ sowie der Shoshin-Beriberi in Zusammenhang (40). Bereits 1931 beschrieb Albert J. dieses Krankheitsbild bei Säuglingen zum ersten Mal (45,46). Zusammenfassend führt der Thiaminmangel zu einer vermehrten Produktion von Stickstoffmonoxiden (NO) und hat somit einen großen Einfluss auf den Gefäßwiderstand (33,34,43,47). Die folgende Gefäßdilatation kann so zu einer hämodynamischen „High-flow“-Situation führen und den systolischen rechtsventrikulären Druck anheben. Scherkräfte am Endothel der Lungengefäße führen zur Ausschüttung lokal wirkender vasokonstruktiver Substanzen, was den rechtsventrikulären Druck weiter erhöht und zu einer Rechtsherzinsuffizienz führt.

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Vom 01.01.2018 bis 31.12.2018 untersuchte der Verfasser der vorliegenden Arbeit mit seinem Team eine Kohorte von einundfünfzig Patienten am Jigme Dorji Wangchuck National Referral Hospital (JDWNRH) in Thimphu/Bhutan auf der dortigen Kinderintensivstation (PICU) unter der Leitung von Dr. Mimi Lhamu Mynak, Chefärztin der Kinderklinik, welche die Aufnahmediagnose „Meningoenzephalitis“ erhielten.

Dafür wurden zunächst alle Patientenakten der PICU vom 01.01.2018 bis 31.07.2018 der Patienten gesichtet, die zum Zeitpunkt des Aufenthaltes weniger als zwölf Monate alt waren. Diese Patientengruppe wurde nach den untenstehenden Einschlusskriterien kohortiert. Damit wurde eine Gruppe an Patienten mit dem oben gestellten Verdacht auf einen Thiaminmangel, die nicht mit Thiamin behandelt wurden, generiert.

Thiamin für die intravenöse Anwendung ist in Bhutan gut verfügbar, es ist einfach anzuwenden, hat keine beschriebenen Nebenwirkungen und die Kosten sind sehr gering. Somit ergeben sich für die intravenöse Anwendung von Thiamin praktisch keine Einschränkungen. Daher wurde beschlossen, allen Kindern mit der Diagnose „Meningoenzephalitis“ sowie allen Kindern mit pulmonalem Hypertonus und echokardiographischen Zeichen einer Rechtsherzbelastung Thiamin nach vorher festgelegtem Protokoll zu verabreichen. Ein gesondertes Ethikvotum war aus den genannten Gründen nicht notwendig. Dies ergibt sich aus den kaum beschriebenen Nebenwirkungen bei intravenösen Gaben von Thiamin und aufgrund des ausbleibenden Versterbens der behandelten Patienten. Ab 01.08.2018 erhielten daher alle Patienten mit der Verdachtsdiagnose „Meningoenzephalitis“ Thiamin intravenös. Die Erhebung der Daten erfolgte anhand der üblichen ethischen Standards.

3.1.1 Eingeschlossene Patienten

Eingeschlossen wurden Patienten in einem Alter von einem Monat bis sechsunddreißig Monate, welche sich zum Zeitpunkt der Aufnahme mit akuten neurologischen Symptomen wie Krampfanfälle, Opisthotonus, Bewusstseinsbeeinträchtigung oder Dekortikationszeichen zeigten. Ebenfalls eingeschlossen wurden Patienten mit akutem respiratorischem Versagen und/oder klinischem Zeichen von Schock ohne zugrundeliegende Infektion.

3.1.2 Ausgeschlossene Patienten

Ausgeschlossen wurden alle Patienten mit eindeutiger bakterieller oder viraler Meningitis, bereits bestehender neurodegenerativen Erkrankung oder Schädel-Hirn-Trauma (SHT).

3.2 Protokoll

Die prospektiv eingeschlossenen Patienten ergaben sich aus zwei Gruppen, welche sich in der Dosierung der Thiamin-Substitution unterschieden. Dies ergab sich aus der klinischen Präsentation bei der Aufnahme. Besonderes Augenmerk lag dabei auf PHT, Metabolischer Azidose, Lethargie, Irritabilität, Atemnot sowie einer typischen Anamnese für Meningoenzephalitis und/oder dem Verdacht auf Thiaminmangel der Kindesmutter.

In Gruppe 1 waren die bei Aufnahme kritisch kranke Patienten. Diese erhielten 100 mg Thiamin in 50 ml NaCl 0,9 % intravenös als Kurzinfusion über 30 Minuten im Rahmen der Aufnahme auf die PICU. Verabreicht wurde ein handelsübliches Thiaminchloridhydrochlorid (Vitamin B1) gelöst in Wasser für Injektionszwecke. In der Folge erhielten die Patienten 25 mg Thiamin einmal täglich, wenn möglich oral, ansonsten intravenös für weitere 14 Tage oder bis zur Entlassung. Mit Entlassung dann 10 mg Thiamin oral für vier Wochen.

In Gruppe 2 waren die bei Aufnahme klinisch stabilen Patienten. Diese erhielten 50 mg Thiamin in 50 ml NaCl 0,9 % intravenös als Kurzinfusion über 30 Minuten im Rahmen der Aufnahme. In der Folge erhielten die Patienten 10 mg Thiamin einmal täglich oral für weitere 14 Tage oder bis zur Entlassung. Mit Entlassung dann 5 mg Thiamin oral für vier Wochen.

Entwickelt wurde das Protokoll vor Ort im Kollektiv der gesamten Kinderklinik und unter Einbezug der Daten von Bhat et al. (40) sowie dem Harriet Lane Handbuch des John-Hopkins-Krankenhauses (48).

3.3 Daten

Dokumentiert wurden die demografischen Daten Geschlecht (männlich/weiblich), Schwangerschaftswoche bei Geburt (termingerecht/Frühgeburt), Ernährung seit Geburt (gestillt/nicht gestillt) und Alter der Patienten bei Aufnahme (null bis 12 Monate).

Analysiert wurden die klinischen Symptome Krampfanfall, Überstreckung, Bewusstlosigkeit oder Bewusstseinsbeeinträchtigung bei Aufnahme. Paraklinisch

hielten wurde Blutbild, Blutgasanalyse (sofern verfügbar) und Liquor Befund nach Lumbalpunktion festgehalten. Die abhängig von der Verfügbarkeit erfolgte Bildgebung (cCT/cMRT und/oder Röntgen Thorax a.p. und/oder Echokardiographie) floss ebenfalls in die Datengewinnung ein.

3.4 Beobachtung

Im weiteren Verlauf konnten anhand vergleichbarer Parameter der Krankheitsverlauf der Patienten beobachtet werden. Hierfür wurden die paraklinischen Daten Blutbild, klinische Chemie und Blutgasanalyse (sofern verfügbar) genutzt. Klinisch erfolgten eine Beobachtung und Einteilung nach den Komplikationen bzw. Morbidität während des Aufenthaltes. Hierzu gehören Schock, akutes Nierenversagen, respiratorisches Versagen/ARDS, metabolische Azidose und pulmonale Hypertonie.

3.5 Beobachtungskriterien und Dokumentation

Schock definierte sich als gemessener systolischer Blutdruck (RR) unter der 5ten Perzentile und/oder verlängerter Rekapillierungszeit (> 2 Sekunden). Pulmonaler Hypertonus ergab sich echokardiographisch bei einem Druckgradienten von >35 mmHg über der Trikuspidalklappe plus ZVD und/oder einer pathologischen Septumstellung (D-Shaped Ventricle, Septumverlagerung nach Links) (49). Akutes Nierenversagen wurde nach Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) definiert als Anstieg des Serum Kreatinin über 0,3 mg/dl vom Ausgangswert innerhalb von 48 Stunden, 1,5-fachem Anstieg innerhalb von sieben Tagen und/oder Urinproduktion von weniger als 0,5 ml/kgKG/h für mindestens sechs Stunden. Respiratorisches Versagen wurde anhand von klinischen Zeichen sowie der Notwendigkeit einer Intubation bestimmt. ARDS wurde mittels Röntgen-Thorax a.p. definiert bei neu aufgetretenen, diffusen Infiltraten im Parenchym ohne erklärbare Ursache wie ein Zuviel an Flüssigkeit oder Linksherzversagen. Die metabolische Azidose definierte sich, sofern verfügbar, via Blutgasanalyse mit einem pH unter 7,3 und einem Bikarbonat weniger als 20.

Antibiotische, antivirale sowie antiepileptische Therapien wurden ebenso erfasst. Zuletzt wurden die Sterblichkeit und Verweildauer der Patienten in beiden Gruppen dokumentiert.

3.6 Statistik

Für die statistische Auswertung wurde Epidata Version 3.1 genutzt, für die Analyse der vorher erfassten und verarbeiteten Daten wurde Epidata Analysis Version 2.2.2.183 (Epidata Association, Odense, Denmark 2015) genutzt.

Die Darstellung der Statistik erfolgte schließlich deskriptiv mittels Häufigkeiten und Prozentangaben. Standardabweichung und Median (Interquartilsabstand) wurden für die Zusammenfassung und zum Vergleich dieser Daten genutzt. Um Assoziationen zwischen Risikofaktoren, Mortalität und Komplikationen herzustellen, wurden Chi-Quadrat-Tests mit einem Konfidenzintervall von 95 % verwendet. Um Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu untersuchen, wurden Mann-Whitney-Tests angewendet.

In der Auswertung wurden schließlich beide Gruppen miteinander verglichen, um darzustellen, ob sich statistisch signifikante Unterschiede darstellen lassen.

3.7 Ethik

Eine Ethikkommission wurde vorab nicht einberufen, denn der Beginn der Studie ergab sich *ex juvantibus* aus dem ersten behandelten Patienten als klinisch lebensrettende Maßnahme. Nachdem die Behandlung des folgenden Patienten ähnlich erfolgreich war, war es im Konsens mit dem gesamten pädiatrischen Team sowie der Klinikleitung ethisch nicht vertretbar, diese Therapiemöglichkeit weiteren Patienten aufgrund einer Randomisierung vorzuenthalten. Bei kaum bekannten Nebenwirkungen von Thiamin, geringem Kostenaufwand, weit verbreiteter guter Verfügbarkeit und vor allem eindrucksvollem klinischem Erfolg wurden die Gaben ohne Ethikkommission fortgeführt. Das Unterbrechen dieser Therapieoption, um ein Ethikvotum abzuwarten, war daher keine Option mehr.

4. Ergebnisse

4.1 Anzahl der eingeschlossenen Patienten

Vom 01.01.2018 bis 31.12.2018 erfüllten insgesamt 51 Patienten die Einschlusskriterien aus Abschnitt 2.1.1.

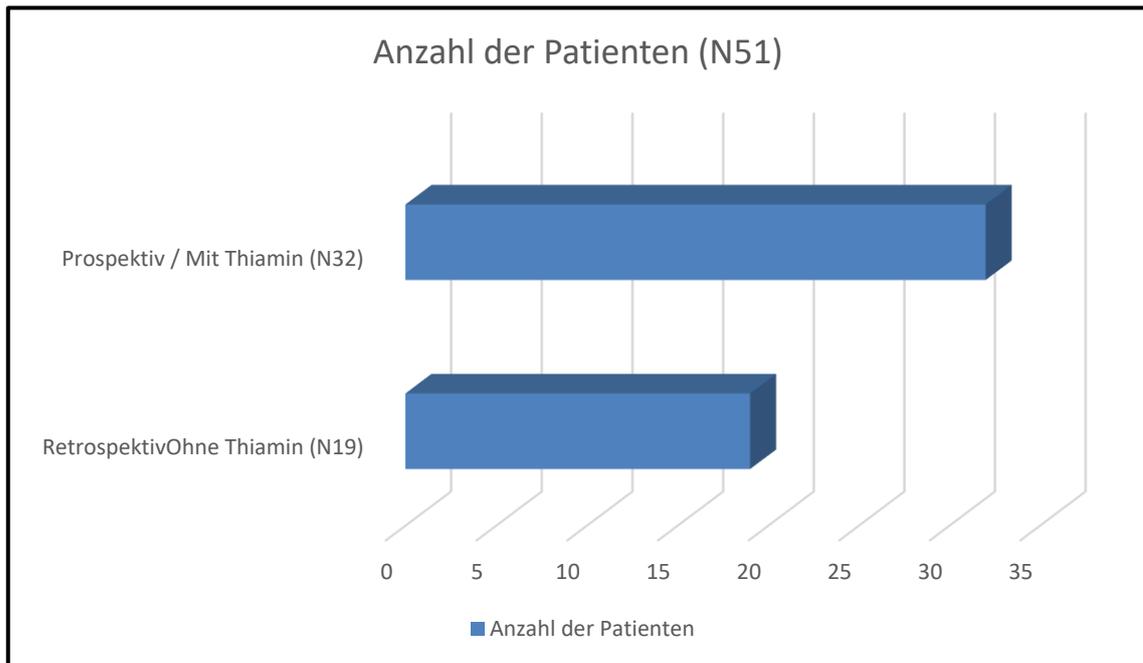


Abbildung 7: Verteilung der 51 Patienten auf die zwei Gruppen „mit Thiamin“ und „ohne Thiamin“

4.1.1 Retrospektiv

Es wurden 19 Patienten vom 01.01.2018 bis 31.07.2018 retrospektiv eingeschlossen (37 %). Einige Patienten konnten nicht eingeschlossen werden, da Daten hinsichtlich der Einschlusskriterien nicht eindeutig dokumentiert worden waren (Abb.7)

4.1.2 Prospektiv

Es wurden 32 Patienten vom 01.08.2018 bis 31.12.2018 prospektiv eingeschlossen (63 %). Hier konnten 13 Patienten mehr eingeschlossen werden als in der retrospektiv gebildeten Kohorte, was auf besser definierbare Einschlusskriterien sowie eine erhöhte Awareness gegenüber dem Krankheitsbild zurückzuführen ist (Abb.7)

4.1.3 Alter / Geschlecht / Geburtstermin / Nahrungsaufnahme

In der gesamten Patientengruppe konnten eine ausgewogene Verteilung zwischen Geschlecht, Alter, Geburtstermin sowie Art der Nahrungsaufnahme erzielt werden, sodass die beiden Gruppen diesbezüglich gut vergleichbar sind (Tab. 1). Von den insgesamt 51 Patienten waren 50 zum Termin geboren, hiervon fielen 19 Patienten in die Gruppe ohne Thiamin und 31 Patienten in die Gruppe mit Thiamin (Abb.7). Von den 51 Patienten waren 38 vollgestillt (74,5%). In den jeweiligen Gruppen war der prozentuale Anteil mit 68,4 % und 78,1 % vergleichbar. Das Geschlechterverhältnis ist mit insgesamt 26 weiblichen Patienten ausgeglichen. Ebenso stellt sich die Verteilung in den jeweiligen Gruppen dar (57,9 % bzw. 46,9 %). Das Alter bewegt sich insgesamt zwischen 3 und 36 Monaten, mit einem Mittel von 5,2 Monaten. In der Gruppe mit Thiamin-Gabe war das mittlere Alter 4,2 Monate, in der Gruppe ohne Thiamin-Gabe 7,1 Monate.

Tabelle 1: Verteilung von Alter, Geschlecht, Geburtszeitpunkt und Ernährung auf die beiden Gruppen

Patienten Anzahl	Gesamt (N=51)	Ohne Thiamin (N=19)	Mit Thiamin (N=32)	P-Wert
Mittleres Alter in Monaten, (IQR)	5,29 (2-7)	7,11 (2-7)	4,22 (2-5)	0,31
Weiblich, n (%)	26 (51,0)	11 (57,9)	15 (46,9)	0,45
Termingeburt, n (%)	50 (98,9)	19 (100)	31 (96,9)	1,00
Vollgestillt, n (%)	38 (74,5)	13 (68,4)	25 (78,1)	0,44

4.2 Diagnosekriterien

Die Diagnosekriterien beziehen sich auf alle klinischen Symptome, welche bei den 51 Patienten differenziert werden konnten. Bei der Analyse der einzelnen Charakteristika beider Gruppen zeigten sich insgesamt keine signifikanten Unterschiede. Somit kann von einer guten Vergleichbarkeit beider Gruppen ausgegangen werden.

4.2.1 Allgemeine Symptome

Die bei Aufnahme festgehaltenen klinischen Symptome der Patienten sind in den Tabellen 2–8 dargestellt. Tabelle 2 stellt die Verteilung der allgemeinen klinischen Symptome der Patienten bei Aufnahme dar. Respiratorische Symptome wie Husten, Dyspnoe und Tachypnoe wurden bei insgesamt 45,1% der Patienten beobachtet. Hierbei fielen 42,1 % in die Gruppe ohne Thiamin-Gabe und 46,9 % in die Gruppe mit Thiamin-Gabe. Eine ähnliche Verteilung zeigte sich auch bei gastrointestinalen Symptomen wie Durchfall und Erbrechen. Diese waren mit 68,4 % in der einen und 62,5 % in der anderen Gruppe vertreten, bei einem Anteil von 64,7 % an allen Patienten. Fieber verteilte sich mit 57,9 % auf die Gruppe ohne Thiamin und 31,4 % auf die Gruppe mit Thiamin bei insgesamt 41,2 %. In nur 29,4 % der Fälle war eine verringerte Nahrungsaufnahme / Trinkschwäche zu verzeichnen. Diese verteilte sich gleichwertig auf beide Gruppen mit 21,1 % und 34,4 %.

Tabelle 2: Verteilung von respiratorischen und gastroenterologischen Symptomen sowie Fieber und Trinkleistung auf die beiden Gruppen.

Allgemeine Krankheitszeichen,		Gesamt	Ohne Thiamin	Mit Thiamin	P-Wert
Anzahl		(N=51)	(N=19)	(N=32)	
Respiratorisch	n (%)	23 (45,1)	8 (42,1)	15 (46,9)	0,74
Gastrointest.	n (%)	33 (64,7)	13 (68,4)	20 (62,5)	0,67
Fieber	n (%)	21 (41,2)	11 (57,9)	10 (31,3)	0,06
Schlechte					
Trinkleistung	n (%)	15 (29,4)	4 (21,1)	11 (34,4)	0,32

4.2.2 Meningoenzephalitische/neurologische Symptome

Bei der Aufnahmediagnose „Meningoenzephalitis“ waren neurologische Symptome von großer Bedeutung. Irritabilität wurde bei 56,9 % aller Patienten beobachtet, bei 63,2 % in der Gruppe ohne Thiamin-Gabe und 53,1 % in der Gruppe mit Thiamin-Gabe. Bewusstlosigkeit fand sich insgesamt bei nur zwei Patienten. Hier fiel jedoch jeweils ein Patient in eine der jeweiligen Gruppen.

Tabelle 3: Verteilung der neurologischen Symptome Irritabilität, Bewusstlosigkeit, Bewusstseinsintrübung, Krampfanfälle und Dekortikationszeichen auf beide Gruppen.

Neurologische Symptome bei Aufnahme, Anzahl	Gesamt (N=51)	Ohne Thiamin (N=19)	Mit Thiamin (N=32)	P-Wert
Irritabilität n (%)	29 (56,9)	12 (63,2)	17 (53,1)	0,48
Bewusstlosigkeit n (%)	2 (3,9)	1 (5,3)	1 (3,1)	1,00
Bewusstseinsintrübung n (%)	20 (39,2)	9 (47,4)	11 (34,4)	0,36
Krampfanfälle n (%)	22 (43,1)	10 (52,6)	12 (37,5)	0,29
Dekortikationszeichen n (%)	21 (41,2)	8 (42,1)	13 (40,6)	0,92

4.2.3 Weitere Untersuchungen

Die Patienten beider Gruppen erhielten, entsprechend der klinischen Präsentation sowie der Verfügbarkeit von technischen Ressourcen, eine Lumbalpunktion sowie eine Bildgebung mittels cCT. In der Auswertung der Lumbalpunktionen konnte in beiden Gruppen kein Hinweis für ein infektiöses Geschehen gefunden werden. Somit konnte eine Meningitis ausgeschlossen werden (Tab. 4). Bei der in etwas mehr als der Hälfte der Patienten durchgeführten Bildgebung mittels cCT konnten in mehr als 80 % der Fälle klar umschriebene Hypointensitäten im Bereich der Basalganglien dargestellt werden. Auch hier zeigte sich kein relevanter Unterschied in den beiden gebildeten Gruppen (Tab. 5/6).

Tabelle 4: Anzahl der durchgeführten Lumbalpunktionen sowie der resultierenden Ergebnisse hinsichtlich Zellen, Eiweiß und Glukose.

Liquordiagnostik	Gesamt (N=51)	Ohne Thiamin (N=19)	Mit Thiamin (N=32)	P-Wert
Durchführung, n (%)	36 (70,6)	14 (73,7)	22 (68,8)	0,71
Zellen/mm ³ , mittel (IQR)	1,39 (0-0)	2,88 (0-0)	0,45 (0-0)	0,68
Glukose, mg/dl, mittel IQR	87,9 70,0-90	99,6 70,0-110	77,7 65,0-89,0	0,20
Eiweiß, mg/dl, mittel IQR	63,4 23,0-51,0	30,86 19,0-45,0	91,87 46,0-68,0	0,02

Tabelle 5: Verteilung durchgeführter cCTs auf beide Gruppen.

Bildgebung	Gesamt (N=51)	Ohne Thiamin (N=19)	Mit Thiamin (N=32)
Anzahl			
cCT, n (%)	30 (58,8)	9 (47,4)	21 (65,6)
cMRT, n (%)	3 (5,9)	2 (10,5)	1 (3,1)

Tabelle 6: Anzahl der gesehenen Pathologien im cCT und cMRT und deren Verteilung auf beide Gruppen.

Pathologischer Befund	Gesamt (N=33)	Ohne Thiamin (N=11)	Mit Thiamin (N=22)	P-Wert
Pathologie im Bereich der Basalganglien im cCT/cMRT, n (%)	30 (90,9)	10 (90,9)	20 (90,9)	1,0

4.3 Zerebrale Bildgebung

Tabelle 7 stellt die Anzahl der pathologischen Befunde in der kranialen Bildgebung in der Gruppe, welche kein Thiamin erhalten hatte, dar. Hier zeigt sich, dass bei nahezu allen Patienten (90,9 %) eine typische Pathologie im Bereich der Basalganglien gesehen werden konnte. Zudem stellt sich dar, dass über die Hälfte der Patienten (54,5 %), die eine Bildgebung erhalten hatten, später im Verlauf verstarben. Damit ergibt sich eine Mortalität von 55 % bei pathologischem Befund. Aufgeführt wurde hier nur die Gruppe, welche kein Thiamin erhalten hatte. Dem liegt die Sterblichkeit von 0 % in der Gruppe, welche Thiamin erhalten hatte, zugrunde.

In Tabelle 8 ist die Bildgebung in der Gruppe, welche Thiamin erhalten hatte, aufgeführt und somit jener aus Tabelle 7 gegenübergestellt. Hier stellt sich eine gute Vergleichbarkeit der Patienten mit kranialer Bildgebung dar. Dass doppelt so viele Patienten in der prospektiven Kohorte eine Bildgebung erhalten hatten, lässt sich durch die erhöhte Awareness zu diesem Zeitpunkt erklären. Die Häufigkeit der gesehenen Pathologien in beiden Gruppen ist gut vergleichbar.

*Tabelle 7: Verteilung von pathologischen Befunden im Bereich der Basal Ganglien sowie die Mortalität der Patienten welche eine kraniale Bildgebung erhielten. Hier nur die Gruppe **ohne Thiamin***

	Gesamt	Pathologisch	Mortalität
Kraniale Bildgebung n (%)	11	10 (90,9)	6 (54,5)

*Tabelle 8: Verteilung von pathologischen Befunden im Bereich der Basal Ganglien sowie die Mortalität der Patienten welche eine kraniale Bildgebung erhielten. Hier nur die Gruppe **mit Thiamin***

	Gesamt	Pathologisch	Mortalität
Kraniale Bildgebung n (%)	22	18 (81,8)	0 (0)

4.4 Therapie

Unterschiede hinsichtlich der initial eingeleiteten Therapie sind in Tab. 9 dargestellt. Hier konnte ein geringer Unterschied aufgezeigt werden. Die Gruppe der Patienten, die Thiamin erhielten, wurde um ca. 10 % weniger mit antibiotischen-, antiviralen und antiepileptischen Medikamenten behandelt. Dies ist darauf zurückzuführen, dass sich im Verlauf der Untersuchung immer öfter Patienten zeigten, welche sehr schnell und sehr gut auf die Gabe von Thiamin ansprachen. Mit Häufung dieser Patienten stellte sich immer häufiger keine Indikation mehr für eine Hinzunahme von weiteren Medikamenten. Auch mussten die Patienten in der Thiamin-Gruppe im Verlauf weniger oft invasiv beatmet werden, da auch hier ein rasches und gutes Ansprechen auf die Thiamin-Gaben zu verzeichnen war (Tab. 10).

Tabelle 9: Verteilung der Therapie (antibiotisch, antiviral, antiepileptisch) auf beide Gruppen.

Medikation, Anzahl	Gesamt (N=51)	Ohne Thiamin (N=19)	Mit Thiamin (N=32)	P-Wert
Antibiotika n (%)	49 (96,1)	19 (100)	30 (93,8)	0,52
Antivirale Therapie n (%)	23 (45,1)	11 (57,9)	12 (37,5)	0,22
Antiepilept. Ther. n (%)	27 (52,9)	13 (68,4)	14 (43,8)	0,09

Tabelle 10: Verteilung von Anzahl der beatmeten Patienten sowie die jeweiligen Beatmungstage auf beide Gruppen.

	Gesamt (N=51)	Ohne Thiamin (N=19)	Mit Thiamin (N=32)	P-Wert
Invasive Beatmung, n (%)	30 (58,8)	15 (78,9)	15 (46,9)	0,02
Beatmungstage, mittel (SD)	4,07 (3,0-5,0)	4,80 (3,0-7,0)	3,33 (2,0-5,0)	0,34

4.5 Verlauf und Morbidität

In den Tabellen 11 und 12 wird veranschaulicht, inwieweit die initial gestellte Hypothese eingetroffen ist. Es wird ein eindeutiger Unterschied zwischen beiden Gruppen sichtbar. In der Gruppe, welche mit Aufnahme Thiamin nach Protokoll erhielt, konnte eine signifikante Besserung bezüglich der Morbidität gesehen werden.

Tabelle 11: Auflistung und Verteilung der gesehenen Morbidität in beiden Gruppen

Morbidität Anzahl	Gesamt (N=51)	Ohne Thiamin (N=19)	Mit Thiamin (N=32)	P-Wert
Schock n (%)	25 (49,0)	15 (78,9)	10 (31,3)	<0,001
Metabolische Azidose n (%)	13 (25,5)	7 (36,8)	6 (18,8)	0,192
Akut. Nierenversagen n (%)	10 (19,6)	8 (42,1)	2 (6,3)	0,003
Resp. Versagen n (%)	30 (58,8)	15 (78,9)	15 (46,9)	0,02
ARDS n (%)	3 (5,9)	2 (10,5)	1 (3,1)	0,547
PHT n (%)	14 (27,5)	3 (15,8)	11 (34,4)	0,15
Anämie n (%)	18 (35,3)	9 (47,4)	9 (28,1)	0,16
Thrombozytopenie n (%)	5 (9,8)	1 (5,3)	4 (12,5)	0,639
Leberbeteiligung n (%)	7 (13,7)	5 (26,3)	6 (18,8)	0,087

4.6 Mortalität

Die Mortalität konnte von 73,7 % auf 0 % gesenkt werden.

Tabelle 12: Vergleich der Mortalität in beiden Gruppen

	Gesamt (N=51)	Ohne Thiamin (N=19)	Mit Thiamin (N=32)	P-Wert
Anzahl				
Mortalität, n (%)	14 (27,5)	14 (73,7)	0 (0,0)	< 0,001

Diese Ergebnisse bestätigen die eingangs gestellte Frage, ob mit Gaben von Thiamin in einer Patientengruppe mit vermutetem Thiaminmangel eine Verbesserung hinsichtlich Morbidität und Mortalität erreicht werden kann.

5. Diskussion

In der Tabelle 13 sind die für diese Arbeit wichtigsten Veröffentlichungen zusammengefasst, die sich mit dem Thema „Thiaminmangel im Kindesalter“ befassen. Tabelle 13 führt prospektive und retrospektive Arbeiten auf, während die Tabellen 14 und 15 Fallbeschreibungen zu den speziellen Krankheitsbildern „Wernicke Enzephalopathie“ und „Pulmonaler Hypertonus“ aufführen. Literaturbeschreibungen, insbesondere Übersichtsarbeiten wie die von Matt Lallas und Jay Desai (49) sind in den Tabellen nicht enthalten. Ziel der tabellarischen Aufführung ist es, die Kernpunkte der zitierten Arbeiten hervorzuheben und diese mit der hier beschriebenen Arbeit zu vergleichen.

*Tabelle 13: Studien (prospektiv/retrospektiv) zur Untersuchung von **Thiaminmangel** im Kindesalter. Angezeigt ist das Jahr der Veröffentlichung, das betreffende Land, die Anzahl der eingeschlossenen Patienten und deren Alter in Monaten. Die Ergebnisse sind nach aufgezeigtem Thiaminmangel (TD), klinischen Erscheinungsformen (Allgemeine neurologische Symptome, Wernicke Enzephalopathie, metabolische Azidose, pulmonaler Hypertonus, Erfolg nach Gabe von Thiamin) sowie der ausgemachten Risikogruppe angezeigt.*

Autor	Jahr	Land	Anzahl	Alter (Monate)	TD	Neur. Symp.	WE	Met. Az.	PHT	Therapie-erfolg	Risiko
Khounn. et al.	2011	Laos	778	0-12	13,4 %	-	-	-	-	-	Gesellschaft Sgl.Vollgest
Laigden et al.	2015	Bhutan	448	158- 223	78 %	-	-	-	-	-	Ernährung
Javeed et al.	2017	Indien	29	1,5-3,5		-	-	27	29	25	Sgl. Vollgest.
Pradham et Funk	2018	Bhutan	51	0-12	-	20	28	9	14	32	Gesellschaft Sgl. Vollgest.
Sastry et al.	2019	Indien	250	2,0-4,5	-	-	-	-	250	231	-
Qureshi et al.	2020	Indien	189	0-12	22,7 %	-	5	30	5	-	-

Tabelle 14: Arbeiten betreffend **Wernicke Enzephalopathie**. Sortiert nach Autoren, Jahr der Publikation, Anzahl der eingeschlossenen Patienten und deren Alter in Monaten. Aufgelistet sind die wichtigsten Gemeinsamkeiten (Nachgewiesener Thiaminmangel = TD, erfolgte Bildgebung cCT/cMRT, allgemeine neurologische Symptome, WE = Wernicke Enzephalopathie, Metabolische Azidose, Erfolg nach Gabe von Thiamin, ausgemachte Risikogruppen)

Autor	Jahr	Land	Anzahl	Alter (Monate)	TD	Bildgebung	Neur. Sympt.	WE	Met. Az.	Therapie-erfolg	Risiko-gruppe
Vasconcelos et al.	1998	Brasilien	31	54-210	2	7	10	31		-	Onk., Gastr.
Fattal-Valevski et al.	2003	Israel	9	2-12	8	2	6	3	3	9	Ernährung
Kornreich et al.	2004	Israel	6	2-10	6	6	6	6	5	6	Ernährung
Qureshi et al.	2015	Indien	3	3-7	3	3	3	3	2	3	Sgl. Vollgest.
Pradham et Funk	2018	Bhutan	51	0-12	-	33	20	28	9	32	Gesellschaft, Sgl. Vollgest.

Tabelle 15: Arbeiten betreffend **Pulmonaler Hypertonus** und Thiamin. Sortiert nach Autoren, Jahr der Publikation, betreffendes Land, Anzahl der eingeschlossenen Patienten und deren Alter in Monaten. Aufgelistet sind die wichtigsten Gemeinsamkeiten (Nachgewiesener Thiaminmangel = TD, allgemeine neurologische Symptome, WE = Wernicke Enzephalopathie, Metabolische Azidose, Pulmonaler Hypertonus, Erfolg nach Gabe von Thiamin, ausgemachte Risikogruppen).

Autor	Studien-design	Jahr	Land	Anzahl	Alter (Monate)	Met. Az.	PHT (%)	Therapie-erfolg	Risiko
Bhat et al.	Prospektiv/ retrospektiv	2016	Indien	29	1,5-3,5	27	29 (100)	25	Sgl. Vollgest.
Pradham et Funk	Prospektiv/ retrospektiv	2018	Bhutan	51	0-12	9	14 (27,5)	32	Gesellschaft, Sgl. Vollgest.
Sastry et al.	Prospektiv/ retrospektiv	2019	Indien	250	2,0-4,5	-	250 (100)	231	-
Panigrahy et al.	Case Report	2020	Indien	4	2-3	2	4 (100)	4	Sgl. Vollgest.
Qureshi et al.	Prospektiv/ retrospektiv	2020	Indien	189	0-12	30	5 (2,6)	-	-

5.1 Wernicke-Enzephalopathie

Die Wernicke-Enzephalopathie ist ein in der Kinderheilkunde nur wenig beschriebenes Krankheitsbild. In der Literatur der westlichen Welt wird die Wernicke-Enzephalopathie meist nur als Krankheit des chronischen Alkoholabusus im Erwachsenenalter gelehrt (50,51). Dies ist sicherlich dem eher seltenen Vorkommen einer Beriberi in der westlichen Welt geschuldet. Jedoch zeigen auch hier die neueren Veröffentlichungen wie von Akhouri et al. 2022, von Vasan et al. 2022 und Polegato et al. 2019, dass der Thiaminmangel mit seinen vielseitigen klinischen Erscheinungsbildern auch bei uns an Bedeutung gewinnt (50,51,52). Die in PubMed enthaltenen Veröffentlichungen zum Thema „Wernicke-Enzephalopathie“ und „Pädiatrie“ belaufen sich auf 127 Veröffentlichungen von 1958 bis ins Jahr 2022 (53). Von diesen Veröffentlichungen stammen 93 (knapp 75 %) aus den Jahren 2010 bis 2022 (53). Somit lässt sich ein steigendes Interesse im Bereich der Veröffentlichungen in den letzten 12 Jahren vermuten (Abb. 8,9).

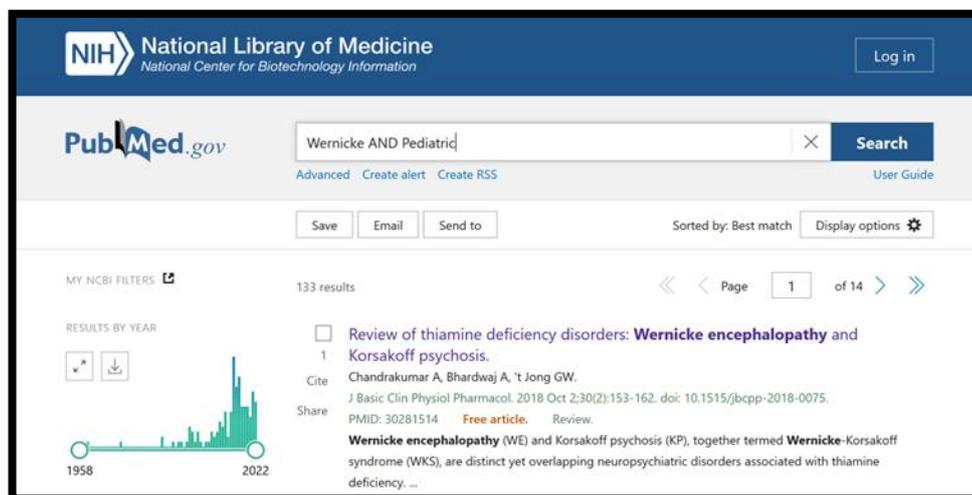


Abbildung 8: Screenshot der PubMed Veröffentlichungen von 1958-2022 (08.09.2022, Funk)

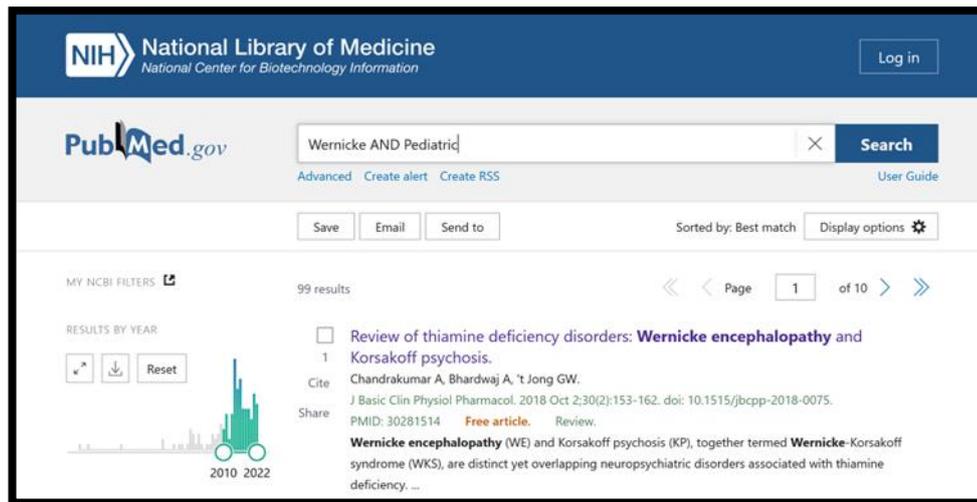


Abbildung 9: Screenshot der PubMed Veröffentlichungen von 2010-2022 (08.09.2022, Funk)

In der Literaturzusammenfassung von Matt Lallas und Jay Desai 2014, welche die Veröffentlichungen auf PubMed bis in das Jahr 2014 umfasst, wird darüber berichtet, dass die Wernicke-Enzephalopathie des Kindes- und Kleinkindesalters nicht nur die vor hundert Jahren beschriebene klassische Trias, bestehend aus Enzephalopathie, oculomotorischer Dysfunktion und Gangataxie, aufzeigt. Vielmehr scheint es sich um ein sehr diverses Krankheitsbild zu handeln. Kinder und Jugendliche mit Tumorerkrankungen, Kinder auf Intensivstationen und Kinder nach chirurgischen Interventionen bei Adipositas werden in dieser Arbeit als Risikopatienten für einen Thiaminmangel und eine Wernicke-Enzephalopathie zusammengefasst (50).

Vasconcelos et al. fanden 1998 in der Literatur aus 33 Jahren 31 beschriebene Fälle von Wernicke-Enzephalopathie im Kindesalter (Tab. 14). In den 31 beschriebenen Fällen seit dem Jahr 1966 fanden sich oftmals identische Pathologien in der kranialen Bildgebung bzw. in der Obduktion, wie sie auch bei den Patienten der vorliegenden Studie gesehen wurden. Hervorzuheben ist hier, dass bei 41 % der beschriebenen Patienten die Diagnose erst post mortem gestellt wurde (54). Die Arbeit von Qureshi et al. aus dem Jahr 2015 (Tab. 13) beschreibt drei Fälle von vollgestillten Säuglingen, welche sich mit einer neurologischen Klinik ähnlich der Klinik bei den Patienten der vorliegenden Studie präsentierten (10,55). Die cMRT-Untersuchung ergab identische Befunde im Bereich der Basalganglien und ebenfalls gleich war das ausgesprochen gute Ansprechen auf die Gaben von Thiamin. Auch Kornreich et al. fanden in einer Untersuchung 2005 Pathologien im cMRT von Kindern mit Thiaminmangel, die den hier beschriebenen entsprechen (56). Im Gegensatz zum vorliegenden Patientenkollektiv konnte bei Qureshi et al. 2015 ein Thiaminmangel

laborchemisch nachgewiesen werden (55). Somit sind die in der vorliegenden Arbeit gefundenen Befunde mit hoher Wahrscheinlichkeit ebenfalls auf einen Thiaminmangel zurückzuführen.

Diese Beispiele zeigen, dass die Wernicke-Enzephalopathie im Kindesalter bei einem schweren Thiaminmangel keine Randerscheinung ist, vielmehr scheint es sich um ein bisher wenig beschriebenes, weil oft nicht erkanntes Krankheitsbild zu handeln. Bedenkt man, dass sich die Untersuchung der vorliegenden Arbeit auf einen Zeitraum von nur zwölf Monaten bezieht und die Patienten aus nur einem Krankenhaus stammen, wird die Anzahl der insgesamt in Bhutan aufgetretenen Fälle einer infantilen Wernicke-Enzephalopathie mit hoher Wahrscheinlichkeit noch höher liegen. Nochmals sei zudem darauf hingewiesen, dass die klassische Trias der Wernicke-Enzephalopathie, bestehend aus Enzephalopathie, oculomotorischer Dysfunktion und Gangataxie sowohl bei der Mehrzahl der Patienten als auch in den oben beschriebenen Publikationen nicht gesehen wurde. Dies sollte bedacht werden bei der klinischen Untersuchung sowie der Anamnese von Kleinkindern mit akut aufgetretener neurologischer Pathologie unklarer Genese. Zu erwähnen sei hier jedoch, dass es sich oftmals, in dieser Arbeit ausschließlich, um Patienten in einem Alter handelt, in welchem die Fähigkeit zu laufen noch nicht erlernt wurde. Somit ist das Bild der Gangataxie hier nur der Formalität halber mit aufgeführt.

Die in der hier beschriebenen Arbeit im cCT gesehenen Veränderungen im Bereich der Basalganglien ähneln sehr stark den Veränderungen, welche bei einer Wernicke-Enzephalopathie beobachtet werden (29). Eben diese Veränderungen wurden auch in den Arbeiten von Vasconcelos et al. 1999 (56) und Qureshi et al. 2015 beschrieben (55). Auch hier wird die hohe Mortalität dieses Krankheitsbildes nochmals hervorgehoben. Vasconcelos et al. beschreiben 1999, dass bei 41 % ihrer beschriebenen Fälle die Diagnose erst post mortem gestellt wurde, was bereits eine hohe Mortalität vermuten lässt (54). In der vorliegenden Arbeit konnte eine Gesamtmortalität von über 70 % bei den Patienten ohne Substitution von Thiamin aufgezeigt werden. In dieser Gruppe erfolgte bei 58 % eine Bildgebung, welche zu 90 % Pathologien in den Basalganglien aufzeigte. Hier lag die Mortalität bei 55 %, was eine Korrelation zwischen Pathologien in der kranialen Bildgebung und einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko hervorhebt.

5.2 Pulmonaler Hypertonus

Qureshi et al. (58), Javeed Iqbal Bhat (40) und Sastry et al. (44) beschreiben in ihren Arbeiten auch den in der vorliegenden Studie gesehenen pulmonalen Hypertonus im Rahmen eines Thiaminmangels (Tab. 13). Die Fallberichte von Panigrahy et al. 2020 (31) kommen zu demselben Ergebnis (Tab. 15). In allen Arbeiten wird ein ausgeprägter pulmonaler Hypertonus beschrieben, welcher allein durch die Gaben von Thiamin reversibel war. Zwar wurde in den oben genannten Publikationen meist ein Gradient von über 50 mmHg über die Trikuspidalklappe als Diagnosekriterium festgelegt, im Gegensatz zu den 40 mmHg (35 mmHg + ZVD) in unserer Untersuchung, jedoch ist die beschriebene Klinik sowie der Verlauf nach Gabe von Thiamin den unsrigen Patienten entsprechend. Ebenfalls übereinstimmend ist, dass es sich um eine bevorzugte klinische Präsentation des infantilen Thiaminmangels bei vollgestillten Säuglingen zu handeln scheint (Tab. 13, Tab. 15).

In der Erwachsenenmedizin sind die „nasse Beriberi“ (Ödeme und Herzinsuffizienz) sowie die Shoshin-Beriberi ein ebenfalls bekanntes Krankheitsbild mit der in diesem Verlauf der Beriberi dazugehörigen kardialen Dekompensation (59). Jedoch ist die isolierte Form des pulmonalen Hypertonus bei Thiaminmangel im Erwachsenenalter ein sehr selten beschriebenes Krankheitsbild. Lediglich Rachana Bhat et al. beschreiben 2021 bei acht Patienten das „Thiamine Responsive Acute Pulmonary Hypertension (TRAPH) Syndrome“ als Differenzialdiagnose in der Notaufnahme (59).

5.3 Metabolische Azidose

Qureshi et al. (58) beschreiben eine isoliert azidotische Form besonders bei jungen Kindern in einem mittleren Alter von 65 Tagen. Auch Javeed Iqbal Bhat (40), Sastry et al. 2021 (44) berichten in ihren Arbeiten von teils schwerer metabolischer Azidose ihrer beschriebenen Patienten (Tab. 13, Tab. 14, Tab. 15). In allen Arbeiten inklusive der vorliegenden scheint es sich hierbei um eine besonders im ersten Lebensjahr auftretende klinische Präsentation zu handeln. Somit kann der Metabolischen Azidose in diesem Fall der zugrunde liegende Thiaminmangel ursächlich zugeschrieben werden.

5.4 Pseudomeningitis

In der vorliegenden Studie konnten 20 Patienten mit Krampfanfällen und weiteren Symptomen einer Meningitis isoliert werden (Tab. 3, Abb. 13). Pseudomeningitische Verläufe bei Kleinkindern mit zugrundeliegendem Thiaminmangel sind ein in der Literatur beschriebenes Krankheitsbild. So charakterisieren die Arbeiten von Laurent Hiffler und Whitfield et al. (35,8) die klinische Trias mit Agitation, Meningismus und Krampfanfällen unter Thiaminmangel. Beide Arbeiten fassen dies als „Pseudomeningitis“ zusammen. Somit können die 20 Patienten der vorliegenden Studie ebenfalls als „pseudomeningitisch“ beschrieben werden. Dies erklärt auch das hohe Vorkommen von Lumbalpunktionen im Patientenkollektiv (Tab. 4) sowie die allgemeine Diagnose „Meningoenzephalitis“.

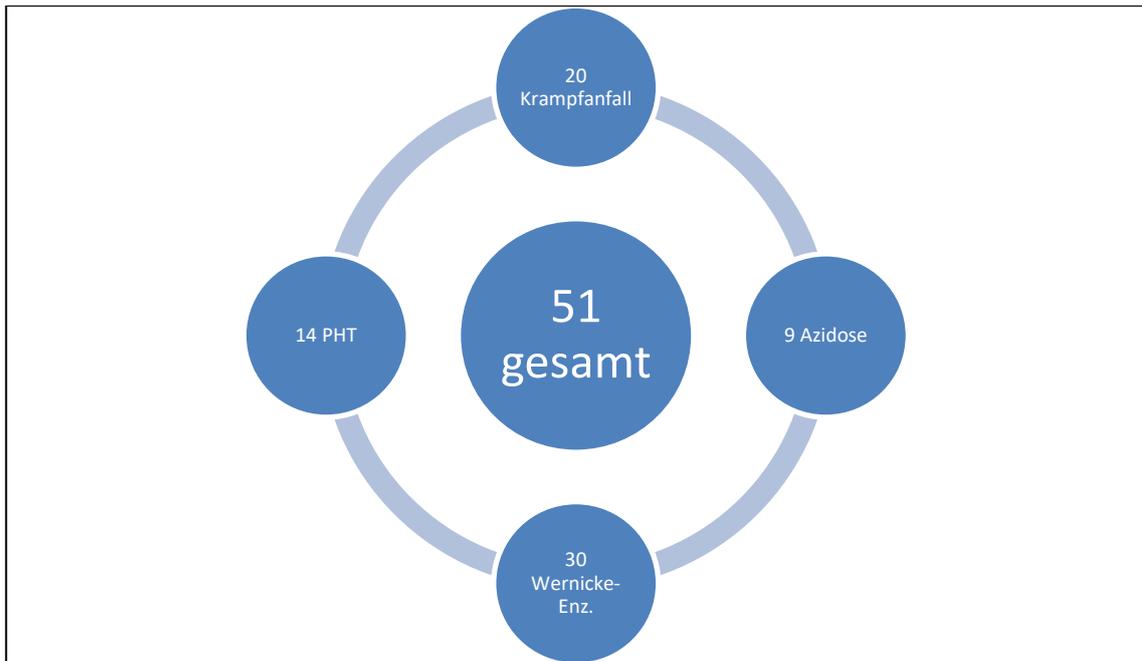


Abbildung 10: Verteilung der hier genannten klinischen Erscheinungen in vorliegendem Patientenkollektiv (teilweise Mischformen).

Im Jahr 2021 publizierten Qureshi et al. 43 Fälle von Thiaminmangel aus dem Jahr 2016 im GB Pant Hospital in Kashmir (Tab. 13). Es wiesen 30 dieser Patienten eine azidotische Form auf, fünf Patienten einen pulmonalen Hypertonus, fünf Patienten eine Wernicke Enzephalopathie und weitere drei Patienten eine Mischung aus allen drei (55).

Der Verfasser der Arbeit konnte bei der Hälfte der einbezogenen Patienten eine Enzephalopathie nachweisen (Tab. 6, Abb. 10). Ebenso zeigten sich isoliert azidotische Verläufe (Abb. 10) sowie Verläufe mit einem pulmonalen Hypertonus (Abb. 10). Jedoch wurden im Kollektiv der vorliegenden Studie weitaus öfter Überschneidungen dieser klinischen Präsentationen gesehen, was mit der teils etwas lückenhaften Datenerfassung im Bereich der Paraklinik zusammenhängen kann.

Die erfassten klinischen Daten zeigen auf, wie vielseitig sich ein infantiler Thiaminmangel äußern kann. Diese Aussage wird durch die in Tabellen 13-15 zusammengefassten Arbeiten unterstützt. Hervorzuheben ist, dass es sich um meist vollgestillte Säuglinge handelt. Daten aus Indien zeigen, dass ungefähr 30 % der Bevölkerung dort rein vegetarisch leben (61). Reis macht bis zu 80 % des Energiebedarfs in Entwicklungsländern aus und wird meist als polierter Reis aufgenommen (6). So auch in Bhutan. Dies zeigt auf, dass eine Unterversorgung

an Thiamin unausweichlich scheint. Der Verfasser der Arbeit vermutet daher einen subklinischen Thiaminmangel in einem großen Teil der bhutanischen Bevölkerung. Somit wären insbesondere Frauen im gebärfähigen Alter betroffen. Lander et al. konnten 2019 zeigen, dass schwangere Frauen in Entwicklungsländern häufig unter einem subklinischen Mangel an Mikronährstoffen und somit auch an Thiamin leiden (42). Dieser Mangel nimmt im Laufe der Schwangerschaft und den ersten postpartalen Monaten, also im Rahmen des höheren Stoffwechselbedarfs der stillenden Mutter, weiter zu. Somit erhält ein gestillter Säugling in diesen Fällen zu wenig Thiamin. Anzunehmen ist, dass die Menge an Thiamin, welche über die Muttermilch aufgenommen wird, gerade noch ausreichend ist, um den Stoffwechselansprüchen des Säuglings zu genügen, sodass die Kinder keine klinischen Mangelerscheinungen aufzeigen. Im Rahmen einer banalen Infektion der oberen Atemwege (gehäuftes Vorkommen in der Regenzeit), benötigt der Stoffwechsel der Kinder dann das entscheidende Mehr an Thiamin bei jedoch leeren Thiamin-Speichern (20,21). In der Folge kommt es zur klinischen Manifestation des infantilen Thiaminmangels. Dieser Ansatz der Ätiologie wird von Sastry et al. 2021 geteilt und durch eine Untersuchung von Khounnarth et al. 2011 unterstützt, welche eine relevante Prävalenz eines subklinischen Thiaminmangels bei hospitalisierten Kleinkindern in Vietnam aufzeigen konnten (44,62).

Die in dieser Untersuchung erhaltenen Ergebnisse beschreiben deutlich den positiven Einfluss von Thiamin auf Kinder mit der Diagnose „Meningoenzephalitis“ und bestätigen somit den Verdacht, dass es sich um das klinische Bild eines infantilen Thiaminmangels handelt. Ein laborchemischer Nachweis hinsichtlich eines Mangels konnte aus Gründen der Verfügbarkeit zwar nicht erfolgen, jedoch bestätigt, wie bereits erwähnt, dass ausgesprochen gute Ansprechen auf Thiamin einen vorliegenden Mangel (14).

5.5 Limitationen der Arbeit

Da bei den Patienten, welche mit dem Verdacht auf einen Thiaminmangel in die vorliegende Arbeit eingeschlossen wurden, die Bestimmung der Blutkonzentration von Thiamin und somit der Nachweis eines Mangels nicht erfolgen konnte, bleibt es eine rein klinische Diagnosestellung auf dem Boden des sehr guten Ansprechens auf Thiamingaben bei kritisch kranken Kindern. Dieser Weg der Diagnosestellung wird allerdings durch die WHO gestützt (14), ein eindeutiger Nachweis, dass ein Thiaminmangel vorlag, konnte jedoch laborchemisch nicht erbracht werden. Somit ist die geschilderte Ätiologie eines subklinischen Thiaminmangels in der Bevölkerung, besonders der der Mütter,

eher eine sehr gut begründete Annahme, als dass es laborchemisch zu beweisen war. Zwar stützen Untersuchungen wie die von Lander et al. (42), die von Khounnarth et al. (62) oder die Untersuchung in Bhutan aus dem Jahr 2015, in welcher der niedrige Thiaminstatus von Schulkindern aufgezeigt werden konnte (41), diese These, ein Nachweis eines Thiaminmangels bei den Müttern und/oder der Muttermilch, konnte aber nicht erbracht werden. Auch ein Nachweis, dass es zu einem relevanten Anstieg des Thiaminspiegels nach Verabreichung kam, liegt nicht vor. Dies ist jedoch Gegenstand aktueller Untersuchungen vor Ort.

In der Kohortierung der Patienten und der dazugehörigen Datenerfassung liegen ebenfalls Limitationen vor. So waren die Datenerfassung und Dokumentation der retrospektiv eingeschlossenen Patienten teils sehr lückenhaft, Patienten konnten so möglicherweise nicht erfasst werden oder es konnten Befunde nicht in die Statistik einfließen. Dies spiegelt die Dokumentation und somit die Schwierigkeit wissenschaftlicher Datenerhebung in Entwicklungs- und Schwellenländern wider. Andererseits war die „Awareness“ bei den prospektiv eingeschlossenen Patienten sehr hoch. Somit konnten mehr Patienten isoliert werden und die hier erhobene Statistik ist weniger lückenhaft. Dies bringt eine gewisse Limitation im Vergleich der beiden Datensätze mit sich.

6. Zusammenfassende Beurteilung und Ausblick auf die Zukunft

Die in der vorliegenden Arbeit aufgearbeiteten Fälle von „Meningoenzephalitis“ in Bhutan haben aufgezeigt, wie hoch die Mortalität und die Morbidität dieses endemischen Krankheitsbildes sind. Zudem konnte aufgedeckt werden, dass es sich um einen Mangel an Thiamin handelt, welcher vermutlich in der gesamten Bevölkerung zu finden ist und in den hier beschriebenen Fällen die seltene und bedeutsame klinische Präsentation der infantilen Beriberi im Säuglingsalter darstellt. Besonders jedoch konnte verdeutlicht werden, wie hoch die Mortalität unter den betroffenen Säuglingen ist und wie beziehungsweise mit welchem geringen Aufwand diese Mortalität gesenkt werden kann. Eine weitere Aufarbeitung der Fälle von „Meningoenzephalitis“ in Bhutan könnte ein immer differenzierteres Bild des Thiaminmangels bei Säuglingen aufzeigen. Das Etablieren einer Prophylaxe sollte, in der Annahme der oben beschriebenen Ätiologie, die „Meningoenzephalitis“ verdrängen können und die Gesundheit der Bevölkerung, besonders aber die der Säuglinge, weiter voranbringen.

Das beschriebene hohe Vorkommen eines Thiaminmangels in Bhutan birgt paradoxerweise eine enorme Chance für das Land. Länder wie Bhutan werden mitunter an dem Human Development Index (HDI) gemessen, um die Entwicklung eines Landes darstellen zu können. Ein sehr wichtiger Faktor in der Berechnung des HDI ist die Säuglings- und Kleinkindsterblichkeit. Nimmt man nun die beschriebenen 51 Patienten aus nur 12 Monaten (2018), welche ohne die Gabe von Thiamin eine Sterblichkeit von 70 % haben, sind es geschätzte 35 Kinder weniger, die in die Sterblichkeitsstatistik einfließen (63). Die Dunkelziffer liegt mutmaßlich noch höher, da unter den vor Ort herrschenden Gegebenheiten viele Kinder nicht bis in das Krankenhaus in Thimphu gelangen. Gezeigt werden konnte zudem, dass mit wenig Aufwand und hoher Sicherheit Thiamin verabreicht werden kann. Somit ist es denkbar, langfristig eine Thiamin-Prophylaxe in der Bevölkerung zu etablieren, welche der bereits bewährten Vitamin-D-Prophylaxe in Deutschland entspricht. Dies könnte das beschriebene Krankheitsbild weitestgehend verdrängen, die Sterblichkeit langfristig senken und somit einen großen Beitrag für die weitere Entwicklung des Landes leisten (63).

Die Anreicherung von Reis mit Thiamin scheint ebenfalls eine naheliegende Lösung zu sein, jedoch sind die Gegebenheiten vor Ort meist diesem Vorhaben nicht gewachsen. Zudem ist das hierfür verfügbare Thiamin-Derivat nur wenig hitzestabil und verändert den Geschmack von Reis. Diese Lösung könnte daher

nur wenig Anklang in der Bevölkerung finden. Genetische Veränderungen von Reis mit dem Ziel, eine höhere Thiaminkonzentration pro 100 g zu erreichen, scheint ein möglicher Weg der Zukunft zu sein (12,13,64,65,66,67). Bis dahin scheint jedoch der Weg der Aufklärung und der Substitution ähnlich der Vitamin-D-Prophylaxe der richtige zu sein, da er rasch umsetzbar ist und somit zeitnah bei der Risikobevölkerung ankommt.

Ein besonders wichtiger Aspekt ist der der Aufklärung. Bhutan weist 2015 mit 51,4 % vollgestillten Säuglingen in den ersten sechs Monaten (68) eine hervorragende Statistik bezüglich des Stillens von Säuglingen auf. Dies wird durch die „Breast-Is-Best“-Kampagnen der UNICEF Bhutan sowie der Regierung von Bhutan unterstützt und stabilisiert (69) und soll auf 56,8 % im Jahr 2023 ansteigen (68). Da es sich in der vorliegenden Untersuchung fast ausschließlich um vollgestillte Kinder handelt, darf auf keinen Fall in der Bevölkerung der Eindruck entstehen, dass das Stillen der Säuglinge an sich das Problem sei. Eine reine Formula-Nahrung für Säuglinge könnte das Problem zwar beheben, es würde allerdings der Eindruck entstehen, Stillen könnte die Kinder krank machen. Dies wäre ein verheerendes Signal und könnte die stetige Verbesserung der Gesundheit von Säuglingen und Kleinkindern in Bhutan um Jahre zurückwerfen (70). Es sollte eine breite Prophylaxe der Risikobevölkerung etabliert werden, zusammen mit einer gut strukturierten Aufklärung.

6.1 Gegenwärtig

Bis zum jetzigen Zeitpunkt konnte die Anzahl der Patienten, die mit dem oben beschriebenen Krankheitsbild auf der PICU in Thimphu versterben, anhaltend drastisch gesenkt werden. Genaue Zahlen diesbezüglich sind Gegenstand aktuell vor Ort laufender Untersuchungen.

Ebenfalls wurde im September 2022 in Bhutan entschieden, ein Ernährungsprogramm in die Tat umzusetzen, in welchem Risikogruppen ein Multivitamin- und Mineraliensupplement (MMS) erhalten sollen, welches 13–15 Mikronährstoffe enthalten wird (Thiamin eingeschlossen). Dies solle schon in naher Zukunft in einer nationalen Leitlinie festgehalten werden. Grundlage für diese Entscheidung sei sowohl die hier aufgezeigte Untersuchung zu Thiaminmangel sowie ein anhaltend hohes Vorkommen an Anämie in der Bevölkerung.

Literaturverzeichnis

- 1 Nestroy H. Bhutan- Königreich des Donnernden Drachens im Himalaja. Edition Panorama 2012. ISBN 978-3-89823-289-0. Seiten 12-146.
- 2 Pfannmüller G. Bhutan. Frederking & Thaler, München 2006. ISBN 978-3-89405-646-9. Seiten 57-109.
- 3 vHeßberg A. Bhutan: Unterwegs im Himalay-Königreich. Tresher Verlag 1. Auflage 2016. ISBN 978-3-89794-350-6. Seiten 20-151.
- 4 Schwarz auf Weiss, das Reisemagazin. Bhutan. Menschen. www.schwarzaufweiss.de/bhutan/bevoelkerung1.htm [10.12.2022]
- 5 UNDP (United Nations Development Programme). Human Development Report 2020: The Next Frontier: Human Development and the Anthropocene. New York. Human Development Report 2020, pp. 41-59.
- 6 Sautter, C., Poletti, S., Zhang, P. Biofortification of essential nutritional compounds and trace elements in rice and cassava. Proceedings of the Nutrition Society 2006. Vol. 65, pp. 153–159.
- 7 Chemnitz C., Becheva, S. Facts and Figures About the Animals We Eat. Meat Atlas, Heinrich Böll Foundation, Berlin, Germany. 2014 Jan. Vol. 1 pp. 56-57.
- 8 Jigme Dorji Wangchuck National Referral Hospital (JDWNRH) in Thimphu/Bhutan.2017. <https://www.jdwnrh.gov.bt/departments/clinical/paediatrics/>. [17.05.2022].
- 9 Kubota A., Tschogpoen W.N. Bhutan National Human Development Report Ten Years of Democracy in Bhutan. United Nations Development Programme Bhutan & Parliament of the Kingdom of Bhutan 2019. ISBN: 978-99936-27-32-6. Chapter 2, p. 30-46.
- 10 Pradham D., Funk C. Vergleich von Morbidität und Mortalität in Patienten mit akuter Enzephalopathie nach Verabreichung von Thiamin (Vitamin B1) mit der These einer infantilen Form der Wernicke-Enzephalopathie. Monatsschrift Kinderheilkunde Online 2019 May 20. Vol. 167, Seite 61.
- 11 Minhas A.P., Tuli R., Puri S. Pathway Editing Targets for Thiamine Biofortification in Rice Grains. Frontiers in Plant Science 2018, Jul 10. Vol. 9, Art. 975.
- 12 Mohd F., M. N., Norhayati, M. K., Zaiton, A., Norliza, A. H., Rusidah, S., Aswir A.r. Nutrient content in selected commercial rice in Malaysia: an update of Malaysian food composition database. International Food Research Journal 2015. Vol. 22, Issue 2, pp. 768–776.

- 13 Polegato B.F., Pereira A.G., Azevedo P.S., Costa N.A., Zornoff L.A.M., Paiva S.A.R., Minicucci M.F. Role of Thiamin in Health and Disease. *Nutrition in Clinical Practice* 2019 Jan 15. Vol. 34, Issue 4, pp. 558-564.
- 14 World Health Organization. Thiamine deficiency and its prevention and control in major emergencies. World Health Organization 1999. WHO/NHD/99.1352p. Nr. WHO/NHD/99.13
- 15 Ittner KP et al. Die Bedeutung von Thiamin (Vitamin B1) in der Notfallmedizin. *Thieme, Notarzt* 2020; Vol. 36. pp. 253–256.
- 16 Bettendorff L., Wins P. Biological functions of thiamine derivatives: Focus on non-coenzyme roles. *Open Access Biochemistry* 2013 May 01.
- 17 Dhir S. Tarasenko M., Napoli E., Giulivi C. Neurological, Psychiatric, and Biochemical Aspects of Thiamine Deficiency in Children and Adults. *Frontiers in Psychiatry* 2019 Apr 04. Vol. 10, Art. 207
- 18 Manzetti S., Zhang J., van der Spoel D.I. Thiamine function, metabolism, uptake, and transport. *Biochemistry* 2014 Feb 11. Vol. 53, pp. 821-35.
- 19 Singleton C.K., Martin P.R. Molecular mechanisms of thiamine utilization. *Current Molecular Medicine* 2001 May. Vol. 1, Issue 2, pp. 197-207.
- 20 Hoyumpa A.M. Jr. Mechanisms of thiamin deficiency in chronic alcoholism. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1980 Dec. Vol. 33 pp. 2750-2761.
- 21 Osiezagha K., Ali S., Freeman C., Barker N.C., Jabeen S., Maitra S., Olagbemiro Y., Richie W., Bailey R.K. Thiamine deficiency and delirium. *Innovations in Clinical Neuroscience* 2013 Apr. Vol. 10, No. 4, pp. 26-32.
- 22 Golden M. Diagnosing Beriberi in Emergency Situations. *Aberdeen University Field Exchange* 1, May 1997. p17. www.enonline.net/fex/1/diagnosing. [07.07.2022].
- 23 April O. B., Maria L.M. Neurosensory disorders. *Nelson Essentials of Pediatrics*, 8th Edition. ISBN: 978-0-323-51145-2. Section 6. Chapter 31, pp. 113-116.
- 24 David Dimmock. *Metabolic Disorders*. Nelson Essentials of Pediatrics, 8th Edition. ISBN: 978-0-323-51145-2. Section 10, pp 191-216.
- 25 Eijkman C. Report of the investigations carried out in the laboratory of pathology and bacteriology, Weltevreden, during the year 1895. VI. Polyneuritis in chickens. New contributions to the etiology of the disease. *Nutrition Classics* 1890, pp. 294-334.
- 26 Wernicke C.: Die acute, hämorrhagische Poliencephalitis superior. In: Carl Wernicke: *Lehrbuch der Gehirnkrankheiten für Aerzte und Studierende*. Band 2. Verlag von Theodor Fischer, Berlin 1881, S. 229–242.

- 27 Kopelman M.D., Thomson A.D., Guerrini I., Marshall E.J. The Korsakoff syndrome: clinical aspects, psychology and treatment. Alcohol and Alcoholism, Oxford University Press 2009 Jan. 16. Vol. 44, pp. 1-7.
- 28 Arnold D. British India and the "Beriberi Problem", 1798-1942. Medical History 2010. Vol 54 pp 295-314.
- 29 Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. Lancet Neurology 2007. Vol. 6, pp. 442-55.
- 30 Imamura T. Shoshin Beriberi With Low Cardiac Output and Hemodynamic Deterioration Treated Dramatically by Thiamine Administration. International Heart Journal 2015 Sept. 4. Vol. 56, No. 5, pp. 568-570.
- 31 Panigrahy N., Chirla D.K., Shetty R., Shaikh F.A.R., Kumar P.P., Madappa R., Lingan A., Lakshminrusimha S. Thiamine-Responsive Acute Pulmonary Hypertension of Early Infancy (TRAPHEI)-A Case Series and Clinical Review. Children 2020 Oct 28. 7(11):199.
- 32 Cardiovascular Beriberi. Lancet. 1982 Jun 5. Vol. 319, Issue 8284, p. 1287.
- 33 Kruse M, Navarro D., Desjardins P., Butterworth R.F. Increased brain endothelial nitric oxide synthase expression in thiamine deficiency: relationship to selective vulnerability. Neurochemistry International 2004 July. Vol. 45, pp. 49-56.
- 34 Rao S.N., Chandak G.R. Cardiac beriberi: often a missed diagnosis. Journal of Tropical Pediatrics 2010 Aug. Vol. 56, No. 4, pp. 284-285.
- 35 Hiffler L. Rakotoambinina B., Lafferty N., Martinez Garcia D. Thiamine Deficiency in Tropical Pediatrics: New Insights into a Neglected but Vital Metabolic Challenge. Frontiers in Nutrition 2016 Jun 14. Vol. 3, Art. 16.
- 36 Chen K.T., Twu S.J., Chiou S.T., Pan W.H., Chang H.J., Serdula M.K. Outbreak of beriberi among illegal mainland Chinese immigrants at a detention center in Taiwan. Public Health Report 2003 Jan-Feb. Vol. 118, pp. 59-64.
- 37 Sprague J., Eunida A. HAITI: Mysterious Prison Ailment Traced to U.S. Rice. IPS News Jan 17, 2007. Global Research, Centre for Research and Globalization Jan 18, 2007.
- 38 Weise Prinzo Z, de Benoist B. Meeting the challenges of micronutrient deficiencies in emergency-affected populations. Proceedings of the Nutrition Society 2002 May. Vol. 61, pp. 251-7.
- 39 Siegel-Itzkovich J. Police in Israel launch investigation into deaths of babies given formula milk. BMJ 2003 Nov 15. 327(7424):1128.
- 40 Bhat J.I., Rather H.A., Ahangar A.A., Qureshi U.A., Dar P., Ahmed Q.I., Charoo B.A., Ali S.W. Shoshin beriberi-thiamine responsive pulmonary

- hypertension in exclusively breastfed infants: A study from northern India. *Indian Heart Journal* 2017. Vol. 69, Issue 1 pp. 24-27.
- 41 Laigden D., Tandin D., Dorji Pe., Guru P. D., Pemba Y., Kinley W. Status of Thiamin deficiency in boarding school children from seven districts in Bhutan with previous history of peripheral neuropathy outbreaks: a cohort study. *Public Health Report* 2015. Vol. 1, Issue 1 pp. 36-41.
- 42 Lander R.L., Hambidge K.M., Westcott J.E., Tejada G., Diba T.S., Mastiholi S.C., Khan U.S., Garcés A., Figueroa L., Tshetu A., Lokangaka A., Goudar S.S., Somannavar M.S., Ali S.A., Saleem S., McClure E.M., Krebs N.F., Group OBOTWFPNT. Pregnant Women in Four Low-Middle Income Countries Have a High Prevalence of Inadequate Dietary Intakes That are Improved by Dietary Diversity. *Nutrients* 2019 Jul 10. Vol. 11, 1560.
- 43 Akbarian M., Yankopoulos N.A., Abelman W.H. Hemodynamic studies in beriberi heart disease. *American Journal of Medicine* 1966 Vol. 41 pp. 197-212.
- 44 Sastry U.M.K., M J, Kumar R.K., Ghosh S, A P B, Subramanian A, Managuli A, Gangadhara M, Manjunath C.N. Thiamine-responsive acute severe pulmonary hypertension in exclusively breastfeeding infants: a prospective observational study. *Archive of Disease in Childhood* 2021 Mar. Vol. 106, Issue 3, pp. 241-246.
- 45 Albert J. The treatment of infantile beriberi with the extract Tiqui-Tiqui. *Philippine Journal of Science* 1915 Vol. 10 No.1 pp. 81-85.
- 46 Albert J. Studies on infantile beriberi based on five hundred fourteen cases. *Philippine Journal of Science* 1931. Vol. 45 No. 2 pp. 297-319.
- 47 Alcázar-Leyva S., Zapata E., Bernal-Alcántara D., Gorocica P., Alvarado-Vásquez N. Thiamine pyrophosphate diminishes nitric oxide synthesis in endothelial cells. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 2021 91:5-6, pp. 491-499.
- 48 Carlton K.K. Lee, Pharm D, MPH. Drug Dosages. *Harriet Lane Handbook* 21st ed 2018. Part IV, Chapter 29, Thiamine, pp 1078.
- 49 Jone P.-N., Ivy D.D. Echocardiography in Pediatric Pulmonary Hypertension. *Frontiers in Pediatric* 2014, Nov 12. Vol. 2, Art. 124.
- 50 Lallas M, Desai J. Wernicke encephalopathy in children and adolescents. *World Journal of Pediatrics* 2014, Nov 15. Vol. 10, No. 4, pp. 293-298.
- 51 Akhouri S., Kuhn J., Newton E.J. Wernicke-Korsakoff Syndrome. *StatPearls Publishing*. 2022 Jun 27.
- 52 Vasan S., Kumar A. Wernicke Encephalopathy. *StatPearls Publishing* 2022 Apr 30.

- 53 National Library of Medicine. Wernicke AND Pediatric, PubMed.gov 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Wernicke+AND+Pediatric&filter=years.2010-2022>. [21.03.2022].
- 54 Vasconcelos M., Silva K.P., Vidal G., Silva A F., Domingues R C., Berditchevsky C R. Early diagnosis of pediatric Wernicke's encephalopathy. *Pediatric Neurology* 1999 Apr. Vol. 20, No. 4, pp. 289-294.
- 55 Qureshi U.A., Wani N.A., Ahmad K., Irshad M., Ali I. Infantile Wernicke's encephalopathy. *Archives of Disease in Childhood*, Jul 2015. Vol. 7, p. 648.
- 56 Kornreich L, Bron-Harlev E., Hoffmann C., Schwarz M., Konen O., Schoenfeld T., Straussberg R., Nahum E., Ibrahim A.K., Eshel G., Horev G. Thiamine deficiency in infants: MR findings in the brain. *American Journal of Neuroradiology* 2005 Aug. Vol. 26, pp. 1668-1674.
- 57 Vasconcelos M., Silva K.P., Vidal G., Silva A F., Domingues R C., Berditchevsky C R. Early diagnosis of pediatric Wernicke's encephalopathy. *Pediatric Neurology* 1999 Apr. Vol. 20, No. 4, pp. 289-294.
- 58 Qureshi U.A., Bhat A.S., Qureshi U., Ahmad K., Wani N.A., Bashir A., Akram M. Infantile thiamine deficiency: Redefining the clinical patterns. *Nutrition* 2021 Apr. Vol. 84, Art. 111097.
- 59 Bhat R., Tirlangi P.K., Ravindra P., Balakrishnan J.M. The conundrum of Thiamine Responsive Acute Pulmonary Hypertension (TRAPH) syndrome in the Emergency Department. *American Journal of Emergency Medicine* 2021. Vol. 49 pp. 185-188.
- 60 Whitfield K.C., Bourassa M.W., Adamolekun B., Bergeron G., Bettendorff L., Brown K.H., Cox L., Fattal-Valevski A., Fischer P.R., Frank E.L., Hiffler L., Hlaing L.M., Jefferds M.E., Kapner H., Kounnavong S., Mousavi M.P.S., Roth D.E., Tsaloglou M.N., Wieringa F., Combs G.F. Jr. Thiamine deficiency disorders: diagnosis, prevalence, and a roadmap for global control programs. *Annals of the New York Academy of Science* 2018 Oct. Special Issue: Global Prevalence and Disease Burden of Thiamine and Vitamin D Deficiencies. Vol.1430, Issue 1, pp. 3-43.
- 61 Nils-Gerrit Wunsch. Share of vegetarians worldwide in 2021, by select country. Statista. Aug5,2022. <https://www.statista.com/statistics/1280079/global-country-ranking-vegetarian-share/>. [18.07.2022]
- 62 Khounnorath S., Chamberlain K., Taylor A.M., Soukaloun D., Mayxay M., Lee S.J., Phengdy B., Luangxay K., Sisouk K., Soumphonphakdy B., Latsavong K., Akkhavong K., White N.J., Newton P.N. Clinically

- inapparent infantile thiamine deficiency in Vientiane, Laos. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2011 Feb 22. Vol. 5, Issue 2, e969.
- 63 Choki W. Bhutan rises five places in UN's Human Development Index. Kuenzel 2021 Jan 27. <https://kuenselonline.com/bhutan-rises-five-places-in-uns-human-development-index/>. [20.07.2022].
- 64 Swaminathan S., Thomas T., Kurpad A.V. B-vitamin interventions for women and children in low-income populations. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2015 May. Vol. 18(3), pp. 295-306.
- 65 Mayer, J. E., Pfeiffer, W. H., and Beyer, P. (2008). Biofortified crops to alleviate micronutrient malnutrition. *Current Opinion in Plant Biology* 2008. Vol. 11, pp. 1-5.
- 66 Steiger, G., Muller-Fischer, N., Cori, H., and Conde-Petit, B. (2014). Fortification of rice: technologies and nutrients. *Annals of the New York Academy of Science* 2014. Vol. 1324, pp. 29-39.
- 67 Zhu, C., Naqvi, S., Gomez-Galera, S. Transgenic strategies for the nutritional enhancement of plants. *Trends in Plant Science* 2007. Vol. 12, No. 12, pp. 548-555.
- 68 United Nations Children's Fund, Division of Data, Analysis, Planning and Monitoring 2021. *Global UNICEF Global Databases: Infant and Young Child Feeding: Exclusive breastfeeding*. New York, September 2021.
- 69 Department of Public Health Bhutan. *Bhutan every newborn action plan (2016-2023)*. Ministry of Health Bhutan, UNICEF and WHO 2017 Nov. Page 11-22.
- 70 National Statistics Bureau. Bhutan. www.nsb.gov.bt. [06.07.2022]

Danksagung

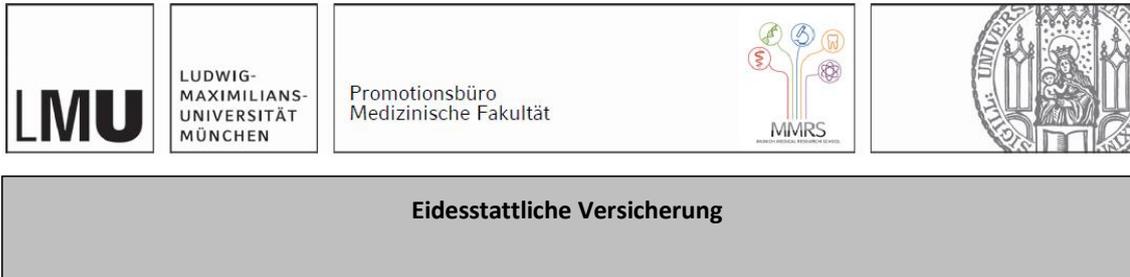
Für den bisherigen mir ermöglichten Weg bedanke ich mich ganz besonders bei meinen Eltern Gabriele und Wolfgang Funk. Zudem bedanke ich mich bei meinen Geschwistern und bei meiner Partnerin, die mich immer bestärkt und unterstützt haben. Bedanken möchte ich mich bei Health Volunteers Overseas, die es mir ermöglicht haben, in Bhutan tätig zu sein, Dr. Armbrust, welcher mich für diese Zeit freigestellt hat und Prof. Dr. Haas, welcher mich während der Doktorarbeit unterstützt und ermutigt hat. Zudem möchte ich dem gesamten Team der Kinderheilkunde im JDWNRH Thimphu, insbesondere der PICU und der Chefärztin Dr. Mimi Lhamuk meinen Dank aussprechen.

Ein besonderer Dank gilt meinen dort gewonnen Freunden und Kollegen, ganz besonders Dr. Dinesh, Dr. Sonam und Dr. Leila Srour.

Kadrin chhe la

(Dzongkha: Vielen Dank)

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

MUDr Christoph Matthias Funk

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Einfluss von Vitamin B1 auf den klinischen Verlauf kritisch kranker Kinder mit V.a. Meningoenzephalitis unklarer Genese in Bhutan

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 01.03.2024
Ort, Datum
Doktorand

Christoph Funk
Unterschrift Doktorandin bzw.

Publikationsliste

- 1: Vergleich von Morbidität und Mortalität in Patienten mit akuter Enzephalopathie nach Verabreichung von Thiamin (Vitamin B1) mit der These einer infantilen Form der Wernicke-Enzephalopathie. Monatsschrift Kinderheilkunde 2019 · 167: pp. 53–S196
- 2: Pradham, D., Funk, C. Infantile Beriberi presenting as acute infantile encephalopathy at National Referral Hospital of Bhutan: an observational study. 2022 In submission to Paediatrics and International Child Health.