

Wernicke-sjúkdómur meðal áfengissjúkra

Ágrip

Wernicke-sjúkdómur hlýst af skorti á þíamín (B1 vítamín) og er algengastur hjá einstaklingum með langvinna áfengissýki og vannæringu. Algengustu einkenni eru breytingar á hugarástandi, truflun á augnhreyfingum og stöðu- og göngulagstruflun. Sjúkdómurinn virðist mjög vangreindur en töf á réttri meðferð getur leitt til dauða eða Korsakoff-minnstruflunar. Einstaklingum með líklegan Wernicke skal tafarlaust gefið þíamín í stórum skömmtum. Ekki skal bíða staðfestingar á greiningu áður en meðferð er hafin. Magnesíumskort ætti að leiðrétta samhliða. Áfengissjúkum einstaklingum sem eru í hættu á að fá sjúkdóminn skal ávallt gefa fyrirbyggjandi meðferð þíamíns í vöðva eða æð við innlögn á sjúkrahús.

Inngangur

Wernicke-sjúkdómur (*Wernicke'sencephalopathy*) stafar af skorti á þíamín (B1-vítamín). Sjúkdómurinn sést við næringarskort af ýmsum ástæðum og er algengastur hjá einstaklingum með langvinna áfengissýki. Hann er vangreindur, helstu einkenni eru bráð og hann getur valdið varanlegum minnstruflunum eða dauða ef fullnægjandi meðferð er ekki beitt tímanlega. Þíamínskortur getur einnig valdið hrörnun á hnykli (*cerebellum*) og úttaugameini (*peripheral neuropathy*).¹

Wernicke var fyrst lýst árið 1881 af þýska læknum Carl Wernicke (1848-1905), sem bráðum veikindum tveggja áfengissjúkra karlanna og ungrar konu með langvarandi uppköst eftir að hafa drukkið brennisteinssýru í þeim tilgangi að stytta sér aldur. Einkennin voru brátt ruglástand, skert meðvitund, augnvöðvalömun, augnatin (*nystagmus*) og óstöðugt göngulag. Sjúklingarnir dóu eftir skammvinn veikindi. Við krufningu sáust punktblæðingar umhverfis þriðja og fjórða heilahólf ásamt smugu (*aqueductus mesencephali*). Wernicke nefndi sjúkdóminn „acute superior hemorrhagic polyencephalitis“.^{2, 3} Á árunum 1887-1889 lýsti rússneski læknirinn Sergei S. Korsakoff (1853-1900) svipuðum sjúkdómi í stærri hópi sjúklinga með

brátt ruglástand og úttaugamein. Þeir sem lifðu af fengu langvarandi truflun á skammtímaminni og varð illmögulegt að leggja nýja atburði á minnið. Sjúkdómurinn nefndi hann „polyneuritic psychosis“.⁴ Á fyrri hluta 20. aldar varð almennt viðurkennt að þíamínskortur orsakaði bráðan Wernicke og að Korsakoff-minnstruflun (*Korsakoff amnestic syndrome*) væri langvinnur skaði af hans völdum. Allur sjúkdómsferillinn kallast Wernicke-Korsakoff-heilkenni, komi einkenni Korsakoff fram eftir bráð veikindi Wernicke.¹

Faraldsfræði

Upplýsingar um tíðni Wernicke byggjast einkum á krufningum. Lífsalngengi (*lifetime prevalence*) hans á Vesturlöndum er líklegast í kringum 1,0% (0,4-2,8% í mismunandi rannsóknnum).^{1, 5-9} Oftast er skýr saga um vannæringu og 77-90% sjúklinganna hafa lengi verið með áfengissýki.^{6, 10} Við heilakrufningu hafa merki um Wernicke fundist hjá 8,9-12,5% einstaklinga með langvinna áfengissýki.^{5, 11} Sjúkdómurinn sést einnig við vannæringu óháð áfengissýki, svo sem langvarandi svelti,¹² mikil uppköst á meðgöngu^{13, 14} og í kjölfar megrunarskurðaðgerða eða annarra aðgerða á meltingarvegi.¹⁵ Gjóf glúkósa¹⁶ eða langvarandi næringargjöf í æð¹⁷ án fullnægjandi þíamínjafar getur einnig valdið Wernicke. Hann hefur greinst hjá sjúklingum í blóð- og kviðskilun,^{18, 19} hjá sjúklingum með ýmis krabbamein eða eftir beinmergsskipti²⁰⁻²² og á meðal alnæmissjúkra.^{23, 24}

Meinalífeðlisfræði

Þíamín er vatnsleysanlegt vítamín, frásogast í smágirni og finnst í margs konar fæðu. Dagsþörf fullorðinna er um 1 mg og heildarþörf líkamans eru 25-30 mg. Alvarlegur skortur verður á þremur vikum ef neysla þíamíns stöðvast.²⁵ Þíamínvífosfat (TDP) er hið virka form þíamíns innan frumna og er það nauðsynlegur hjálparþáttur (*cofactor*) transketólasa (TK), pýrúvat dehydrógenasa (PDH) og α -ketóglútarat

Björn Logi Þórarinnsson¹
almennur læknir

Elías Ólafsson¹
taugalæknir

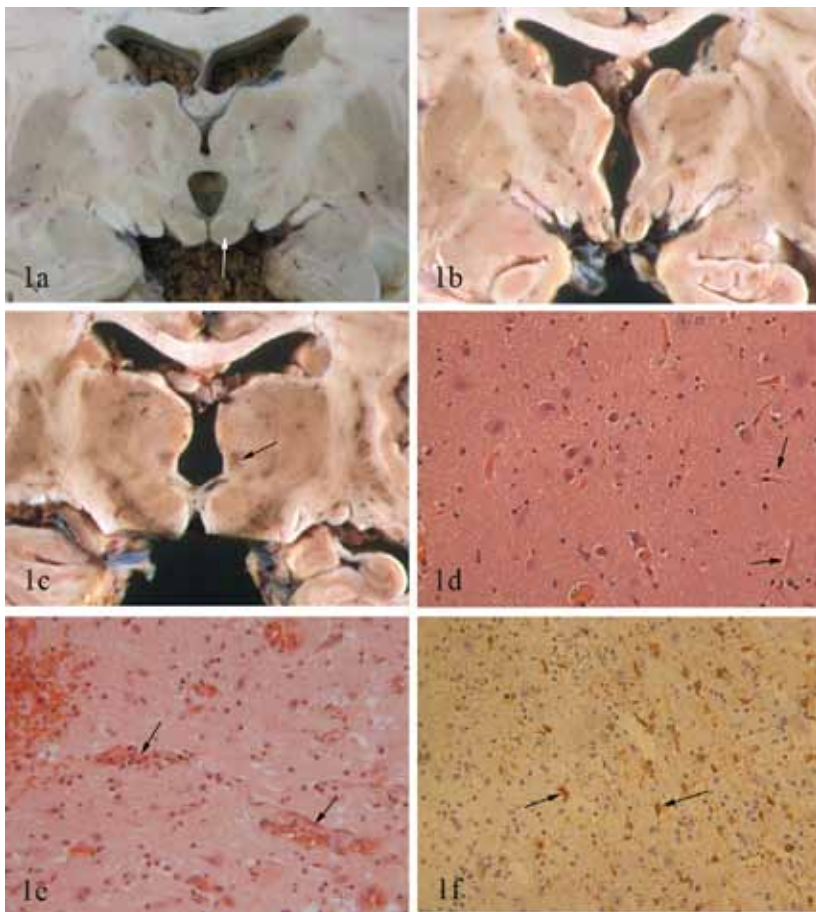
Ólafur Kjartansson²
röntgenlæknir

Hannes Blöndal³
taugameinalæknir,
prófessor emeritus

Lykilorð: Wernicke-sjúkdómur, Korsakoff-minnstruflun, þíamín, þíamínskortur, magnesíumskortur, vannæring, áfengissýki.

¹Taugalækningadeild, ²röntgendeild, ³meinafræði Landspítala.

Fyrirspurnir og bréfaskriftir:
Björn Logi Þórarinnsson,
bjornlth@hive.is



Mynd 1. Eðlilegir vörtukjarnar (ör) (1a). Vörtukjarnar í Wernicke. Smáblæðingar (dökkir blettir) og upplausn í vefnum (1b). Smáblæðingar jafnhliða í undirstúku (sjá ör) í sama sjúklingi (1c). Eðlilegur vörtukjarni (ljóssmásjá, hematoxylín-eosín, HE). Örvar benda á háráðar (1d). Vörtukjarni í Wernicke (sama tilfelli og 1b og 1c) með ferski smáblæðingu, óeðlilegum háráðum (örvar) og losung (bjúgur) í taugaló (HE, 1e). Vefjaónæmislitun gegn stjarnfrumum (glial fibrillary acidic protein) lítar stjarnfrumuviðbrögð brún (örvar) (1f)

*Þegar þíamín er flutt inn í frumur líkamans myndast TDP fyrir tilstilli þíamín pírófosfókínasa. Magnesium er nauðsynlegur hjálparþáttur ensímans og virkni þess tengist styrk magnésíums. Auk þess þarf bæði TDP og magnésíum til að mynda starfhæf heildarensím (holoenzyme) TK, PDH og α -KGDH, því þau eru öll samsett úr ensímkjörnum (apoenzyme) sínum ásamt TDP og magnésíum. Magnesiumskortur getur valdið minnkaðri bindingu TDP við ensímkjarnana og dregið úr virkni ensímanna. Þess má geta að aukinn styrkur magnésíums dregur úr NMDA-viðtaka miðluðum frumudaða í dýratilraunum og mikill skortur eykur hann.

dehýdrógenasa (α -KGDH) sem eru lykilensím í glúkósa- og aminosýrufrumslu líkamans. Þíamínþörfin eykst við aukinn hraða efnaskipta, til dæmis við sýkingar.²⁵

Hjá áfengissjúkum er lægra hlutfall þíamíns á virku formi (TDP) og minni aukning TDP verður við þíamíngjöf. Því þurfa áfengissjúkir stærri skammt af þíamíni en aðrir til þess að sýna sömu svörun við gjöf þess.²⁶ Auk þess er magnésíum nauðsynlegur hjálparþáttur við myndun TDP og magnésíumskortur, sem er algengur hjá áfengissjúkum, virðist auka skaða á taugakerfi við þíamínskort.^{27-30*} Svörun við þíamíngjöf getur verið verri ef magnésíumskortur er einnig til staðar.³¹⁻³³ Því getur verið nauðsynlegt að leiðrétta magnésíumskort samfara þíamíngjöf hjá sjúklingum með Wernicke.

Það eru margar ástæður fyrir hærri tíðni Wernicke við langvinna áfengissýki. Næringarskortur með minnkaðri inntöku þíamíns, uppköst eða niðurgangur eru algeng í langvinnri áfengissýki.³⁴ Við vannæringu skerðist geta

meltingarveggar til að frásoga tiltekinn skammt þíamíns. Það lagast fyrst að fullu eftir sex til átta vikur á næringarríku fæði.³⁵⁻³⁷ Stór hluti þíamínbergða líkamans eru í lifrinni og geymslugeta hennar skerðist við lifrarsjúkdóma.^{34, 37} Áfengisfráhvarf, tituróræði (*delerium tremens*) og sýkingar auka efnaskiptahraða og þörf fyrir þíamín.^{1, 25} Myndun starfhæfra ensíma (TK, PDH og α -KGDH) er tregari í áfengissjúkum vegna verri nýtingar þíamíns (lægra hlutfall er á virku formi (TDP) og magnésíumskortur er algengur). Langvarandi áfengisdrykkja veldur fjölgun (up-regulation) á NMDA-viðtökum sem virðist auka taugaskaða við þíamínskort fyrir tilstilli NMDA-viðtaka miðlaðs frumuskaða.^{28, 29, 39}

Meinavefjabreytingar í heila

Vefjabreytingum við Wernicke má skipta í bráðar breytingar og langvarandi eða varanlegar breytingar.

Bráðar breytingar sjást fyrst og fremst í vörtukjörnum (*corpora mammillaria*), umhverfis þriðja og fjórða heilahólf og smugu. Þær eru mest einkennandi og sjúkdómsgreindandi fyrir Wernicke.^{1, 10} Smáblæðingar í vörtukjörnum (10%) eða umhverfis þriðja heilahólf geta sést með berum augum en útlit heilans er eðlilegt í um 30% tilfella (mynd 1a-1c).^{1, 10} Smásjárskoðun er nauðsynleg til sjúkdómsgreiningar og sýnir nær undantekningarlaust vefjabreytingar í vörtukjörnum og langoftast víðar í undirstúku (*hypothalamus*), stúku (*thalamus*), einkum í bak- og miðlægum kjörnum (*nuclei dorsomediales*), umhverfis smugu (*periaqueductal gray matter*) í augnhreyfikjörnum (*nuclei nn. oculomotorii*), baklægum kjarna skreyjtaugar (*nucleus dorsalis n. vagi*), í andarkjörnum (*nuclei vestibulares*), í kjarna fráfarandataugar (*nucleus nervi abducentis*) og víðar.^{1, 10, 40} Smásæju breytingarnar á bráðastiginu taka fyrst og fremst til æða og taugalóar (*neuropil*). eru þær óeðlilega áberandi háráðar vegna stækkunar þelfrumna (*endothelial cells*) og hugsanlega háráðanýmyndunar, bjúgs, blóðkornaleka og smáblæðinga umhverfis þær. Stjarnfrumuviðbrögð (*astrocytic reaction*) verða fljótlega áberandi og skemmd á mýli og taugasímum (*axons*) en fækkun taugafrumna er oft ekki áberandi í vörtukjörnum (mynd 1d-1f).^{1-3, 7, 10, 41}

Varanlegar (langvarandi) breytingar einkennast af eyðingu taugavefjar á fyrrnefndum svæðum og taugatróðsmyndun (gliosis) í hans stað. Með berum augum geta sést rýrir vörtukjarnar og víkkuð þriðja og fjórða heilahólf og smuga. Við smásjárskoðun sést fjölgun stjarnfrumna, eyðing á taugavef og útbreidd taugatróðsmyndun í

vefnum. Hins vegar hefur þel háræða eðlilegt útlit og ekki sjást ferskar blæðingar í utanæðabili.^{1, 10, 40, 41} Varanlegu breytingarnar hafa takmarkaðri útbreiðslu en þær bráðu og eru oftast bundnar við vörtukjarna og bak- og miðlæga kjarna stúku.⁴²

Hjá einstaklingum með meinavefjabreytingar Wernicke í heila er jafnframt algengt að finna hrörnun í fremri- og efri hluta hnykilorms (*vermis cerebelli*). Slík hrörnun sést hjá rúmlega þriðjungu tilfella með berum augum og nær helmingi við smásjárskoðun (mynd 2).^{1, 10}

Sjúkdómseinkenni

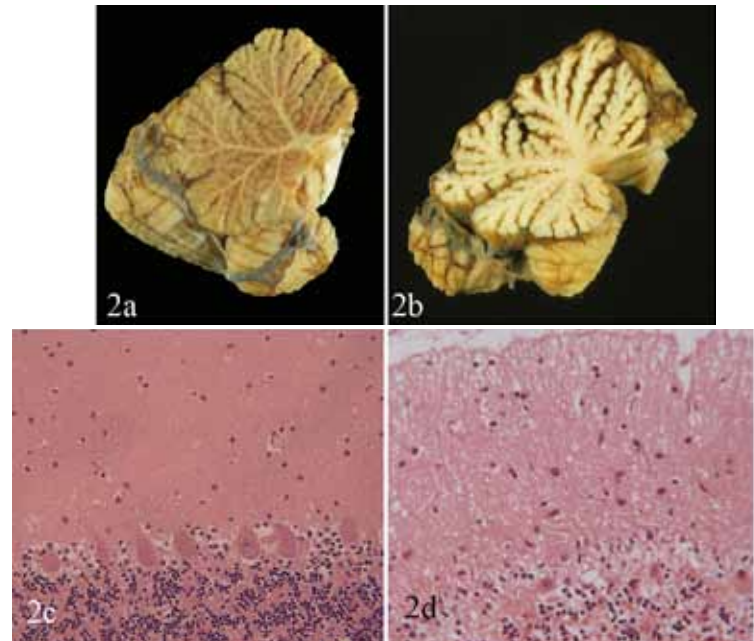
Klínísk einkenni Wernicke (tafla I) koma fram með bráðum hætti eða á örfáum dögum. Megineinkenningin eru: 1) breytingar á hugarástandi (*mental status*) eða ruglástand, 2) truflun á augnhreyfingum, 3) óstöðugt göngulag eða stöðu- og göngulagstruflun (*stance and gait ataxia*). Vanalega sjást eitt eða tvö af megininkennum við skoðun og öll þrjú sjást aðeins hjá þriðjungu sjúklinga.¹

Breyting á hugarástandi: Algengast er almennt ruglástand með þreytu og sinnuleysi, oft án áberandi óróleika. Athygli, einbeiting og minni eru skert. Í alvarlegri tilfellum getur sést tituróråd, meðvitundarskerðing eða meðvitundarleysi.¹

Truflun á augnhreyfingum: Lárétt augnatin (*horizontal nystagmus*) er algengast og margir eru líka með lóðrétt augnatin (*vertical nystagmus*). Oft sést veiklun á hliðlæga réttivöðva augnhnattar (*m. rectus lateralis bulbi oculi*) eða ósamhæfð augnstaða (*dysconjugate gaze*). Önnur sjaldgæfari augneinkenni geta sést: Misvið sjáöldur, minnkuð ljóssvörun, blæðingar í sjónhimnu, sig á efra augnloki (*ptosis*), sjónsviðsskerðing eða bjúgur í sjóntaug (*optic disc*).¹ Í alvarlegum veikindum getur sést algjör lömun augnhreyfinga og ekki er hægt að framkalla augnhreyfingar með því að snúa höfðinu (*doll's eyes*) eða með því að dæla ísvatni í eyru. Þá getur sést lækkaður líkamshiti og lágþrýstingur.⁴³

Óstöðugt göngulag sést hjá langflestum í mismiklum mæli. Slíkt getur verið allt frá vægu óöryggi við gang með erfiðleikum við að ganga eftir beinni línu (*tandem, heel-to-toe walking*) til göngulags sem er breiðspora og mjög óöruggt. Í alvarlegustu tilfellum getur sjúklingur hvorki setið uppi, staðið né gengið þrátt fyrir mikla hjálpu.¹

Í bráðum veikindum getur sést stjórnsleysi eða óregluhreyfingar (*ataxia*) á útlimum, oftast við hælhné próf. Sjaldnast er sjúklingur þvoglumæltur (*ataxic speech*).¹ Jafnvægisleysi við að sitja, standa og ganga í bráðum Wernicke er talið vera vegna alvarlegrar vanstarfsemi í andarkjörnum. Tvær



Mynd 2. Eðlilegur hnykilormur (2a). Veruleg rýrnun hnykilorms (2b). Eðlilegur hnykilbörkur (ljóssmásjá, HE, 2c). Rýrnun og þynning hnykilbarkar. Purkinje-frumna eru að mestu horfnar, mikil fækkun kornfrumna (*granular cells*) en fjölgun taugatróðsfrumna í baunalagi (*stratum moleculare*) (2d).

Tafla I. Klínísk einkenni Wernicke-sjúkdóms.

Sjúkdómseinkenni eða teikn	Nánari lýsing
Breyting á hugarástandi	Almennt ruglástand. Skerðing á meðvitund, stundum meðvitundarleysi. Tituróråd (delirium tremens).
Truflun á augnhreyfingum	Lárétt eða lóðrétt augnatin (horizontal/vertical nystagmus). Veiklun eða lömun á hliðlæga réttivöðva augnhnattar (lateral rectus palsy, n. abducens). Ósamstæð augnstaða (dysconjugate gaze). Sjaldgæfari teikn: Misvið sjáöldur, minnkuð ljóssvörun, blæðingar í sjónhimnu, sig á efra augnloki (ptosis), sjónsviðsskerðing eða bjúgur í sjóntaugardiski.
Stöðu- og göngulagstruflun	Væg: Óeðlilega erfitt að ganga eftir beinni línu (tandem walk). Meðalslæm: Gengur breiðspora og óöruggt án hjálpar. Slæm: Getur aðeins gengið og staðið með hjálpu. Sjaldgæfari teikn: Stjórnsleysi í fótum eða höndum og þvoglumælggi (ataxic speech).
Fjöldaugamein	Brátt úttaugamein getur verið fyrirboði Wernicke. Minnkuð eða horfin sinaviðbrögð. Minnkaður vöðvakraftur. Verkir eða minnkað skyn, byrjar í tám, skríður upp fætur og síðan fingur og hendur.
Önnur eða sjaldgæfari teikn	Andlitslömun beggja vegna. Mænukylfulömun (bulbar paralysis): Kyngingarerfiðleikar, þvoglumælggi. Raddbreyting (hás eða veik rödd). Lágur líkamshiti. Stöðubundinn lágþrýstingur. Þvagtreða.

rannsóknir hafa sýnt að slík vanstarfsemi í þeim er nær undantekningarlaust til staðar í Wernicke. Slíkt má staðfesta með því að sprauta ísvatni í hlustir eða með svipuðum prófum á „vestibulo-ocular“ svörun. Í Wernicke sést skert eða engin

Tafla II. Greiningarskilmærki líklegs Wernicke-sjúkdóms. Allir sjúklingar með líklegan Wernicke ættu að fá tafarlausa meðferð með stórum skömmtum af þíamíni.

Greining líklegs Wernicke-sjúkdóms meðal áfengissjúkra krefst bæði 1) og 2):

- 1) Saga eða teikn um langvinna áfengissýki.
- 2) Eitthvert eitt eftirtalinnna óútskýrðra einkenna:
 - Brátt ruglástand (ekki vegna ölvunar) eða tituróráð (delerium tremens).
 - Skert meðvitund.
 - Minnistrufun.
 - Augnvöðvalömun eða augnatin (nystagmus).
 - Stjórnleysi í útlimum (ataxia, ekki vegna ölvunar) (*).
 - Óútskýrð lækkun á líkamshita ásamt lækkun á blóðþrýstingi.

(*) Þess má geta að stjórnleysi (ataxia) í Wernicke einkennist af óstöðugleika eða óregluhreyfingum sjúklings er hann situr uppi, stendur eða gengur. Það er talið orsakast af bráðri vanstarfsemi beggja vegna í andarkjörnum (hægt er að meta slíkt með kalórísku prófi á starfsemi þeirra), oft með litlum eða engum óregluhreyfingum í útlimum við hæl-hné eða fingur-nef próf.

svörun þegar ísvatni er sprautað í hlustir. Í kjölfar þíamínmeðferðar líða allt að tveir mánuðir þar til svörunin verður eðlileg að nýju.^{44, 45} Hins vegar er talið að langvinn göngulagstrufun sem getur sést eftir að bráðum Wernicke lýkur (og er oft einnig til staðar hjá áfengissjúkum án fyrri Wernicke) orsakist af hrörnun í hnykilormi (sé því ekki tengd starfsemi andarkjarna).¹

Fjöldaugamein (polyneuropathy) finnst hjá 60-82% einstaklinga með Wernicke og getur sést í neðri útlimum (57%) eða bæði neðri og efri útlimum (25%).^{1, 46} Brátt fjöldaugamein er algengur undanfari sjúkdómsins.^{4, 47} Korsakoff lýsti því þannig að hjá meirihluta sjúklinganna hefðu veikindin hafist með fjöldaugameini („psychosis polyneuritica“).⁴ Úttaugameinið einkennist af minnkuðum eða horfnum sinaviðbrögðum, minnkuðu skyni og vöðvakrafti eða verkjum. Skynturflanir og máttleysi byrjar í tám, skríður upp fætur og síðan frá fingrum upp hendur.¹

Taugamein í sjálfráða taugakerfinu er sjaldgæfara við Wernicke. Það getur komið fram í semjuhluta (*sympathetic*) sjálfráða taugakerfisins með stöðubundnum lágþrýstingi eða hjásemjuhluta (*parasympathetic*) þess með þvagtreðdu. Einnig geta breytingar í skreyjtauginni (*n. vagus*) valdið kyngingarerfiðleikum eða raddbreytingu en þá verður röddin veik eða hás.⁴⁸

Sjaldgæfari einkenni og teikn: Lágur líkamshiti sést sjaldan (1-4%) og er talinn stafa af skemmd í afturhluta undirstúku.^{1, 10, 49} Lágþrýstingur sést hjá 2% tilfella. Sjaldgæft er að sjá andlits-, mænukylfulömun (*bulbar paralysis*)¹ eða lömun í útlimum með auknum sinaviðbrögðum og Babinski-svörun.⁵⁰

Skaði í kjölfar Wernicke-sjúkdóms

Ef einstaklingur með bráðan Wernicke fær ekki þíamín með fæðu eða öðru móti deyr hann. Jafnvel þó hann sé meðhöndlaður er algengt

að hann nái sér ekki að fullu.¹ **Korsakoff-minnistrufun** getur orðið í kjölfar bráðs Wernicke. Þá man einstaklingurinn ekki atburði sem gerðust á tilteknu tímabili fyrir veikindin (afturvirk minnistrufun) né það sem gerist eftir þau (framvirk minnistrufun). Sjúklingar með Korsakoff-minnistrufun eru með skert minni (*episodic memory*) og geta illa eða ekki lært eða munað nýja hluti eða atburði í kjölfar bráðra veikinda. Þeir hafa lítið innsæi í fötlun sína og eru frumkvæðisminni og jafnvel skeytingarlausir um nánasta umhverfi sitt.^{1, 4} Í stærstu rannsókninni til þessa á bráðameðferð og skaða Wernicke var sjúklingum gefinn mun minni skammtur af þíamíni (50-100 mg daglega) en nýlega hefur verið ráðlagt (600-1500 mg daglega). Horfur voru mjög slæmar því 24% sjúklinga létust og 81% þeirra sem lifðu af fengu Korsakoff-minnistrufun.¹ Á fyrstu mánuðunum varð einhver bati á minnistrufuninni hjá flestum. Hann gat verið fullkominn (21%), umtalsverður (25%), vægur (28%) eða enginn (26%).¹ Flestir fengu **langvarandi göngulagstrufun** (62%) í kjölfar bráðs Wernicke. Einkennist hún af hægu, breiðspora göngulagi eða skertri getu til að ganga línugang.¹ Í kjölfar þíamíngjafar gengu augnvöðvalamanir hins vegar mjög hratt til baka, oftast sást bati innan nokkurra klukkustunda. **Augnatin** var lengur að lagast og í 60% tilfella hvarf það aldrei að fullu.¹

Greining

Bráður Wernicke-sjúkdómur er mjög vangreindur. Rannsókn sýndi að einungis 20% tilfella greindust klínískt fyrir andlátíð, jafnvel þótt flestir hafi verið skoðaðir af lækni á sjúkrahúsi skömmu áður.⁵¹ Í klínískum rannsóknum er einungis þriðjungur sjúklinga með öll þrjú meginteikn til staðar¹ og í afturskyggnum rannsóknum á meinafræðilega greindum tilfellum eru einungis 16% tilfella með öll þrjú meginteiknin skráð í sjúkraskýrslu.⁵¹ Hugsanlega er taugaskoðun áfengissjúkra með Wernicke ábótavant. Þannig greina sjúkraskýrslur oftast frá breyttu hugarástandi en sjaldnar frá einkennum sem krefjast taugaskoðunar, eins og trufun á augnhreyfingum, óregluhreyfingum eða göngulagstrufunum.^{5, 6, 11, 51}

Nauðsynlegt er fyrir lækna að þekkja vel einkenni sjúkdómsins og hugleiða greininguna hjá áfengissjúkum sem eru í bráðu ruglástandi eða með göngulagstrufun, taugaskoða sjúklinga til að greina sértækari einkenni og hafa í huga að einungis minnihluti sjúklinga með Wernicke er með öll þrjú meginteikn sjúkdómsins við skoðun. Einnig er mikilvægt að hafa hugfast að mörg einkennanna geta líkst ölvunaráhrifum

áfengis eða lyfja, áhrifum sýkingar, brenglunar á blóðsöltum og svo framvegis.

Taugaskoðun og mat: Leggja þarf mat á hugarástand sjúklings: vökustig, áttun og hvort til staðar sé ruglástand. Einnig þarf að athuga hvort til staðar sé augnvöðvalömun eða augnatin og hvort sjúklingurinn getur setið uppi í rúmi, staðið og gengið eðlilega án hjálpar, þar með talið línugang. Eftir skoðun er rétt að velja rannsóknir á sjúklingi með líklegar mismunagreiningar og fylgikvilla í huga. Þannig á við minnsta tilefni á að fá bráða tölvusneiðmynd af heila og segulómrannsókn með skuggaefni ætti að taka brátt eða fljótlega. Einnig ætti að mæla magnesíumstyrk í sermi.

Greining líklegs Wernicke: Gagnlegar leiðbeiningar um greiningu og meðhöndlun á slysa- og bráðamóttökum voru gefnar út árið 2001 af Bresku læknasamtökunum (Royal College of Physicians).⁵² Mikilvæg viðbót við þær leiðbeiningar eru ráðleggingar frá Thomson og Marshall um meðferð sjúklunga utan sjúkrahúsa sem eru í hættu á að fá Wernicke.⁵³ Samkvæmt þeim þarf einstaklingur einungis að vera með líklegan Wernicke eða vera talinn vera með sjúkdóminn til að fá tafarlausa meðhöndlun með stórum skömmtum af þíamíni. Einstaklingar sem eru með vísbendingar um langvinna áfengissýki eru líklega með sjúkdóminn ef til staðar er eitthvert eftirtalinnna einkenna sem ekki er hægt að skýra með öðru móti: Brátt ruglástand (ekki vegna ölvunar), tituróráð, minnistruflun, skert meðvitund, augnvöðvalömun eða augnatin, stjórnleysi (ekki vegna ölvunar) eða óútskýrð lækkan á líkamshita ásamt lækkuðum blóðþrýstingi (tafla II).^{52, 53} Þess má geta að stjórnleysi sjúklings með Wernicke einkennist af óstöðugleika eða óregluhreyfingum sjúklings er hann situr uppi, stendur eða gengur. Það er talið orsakast af bráðri vanstarfsemi beggja vegna í andarkjörnum, oft með litlum eða engum óregluhreyfingum í útlimum við hæl-hné eða fingur-nef próf.¹

Greiningarskilmerki fyrir Wernicke og Korsakoff hjá áfengissjúklingum birtust 1997 (tafla III). Markmið þeirra var að auka næmi klínískrar greiningar. Þau byggja á að tvö af fjórum skilmerkjum séu til staðar: 1) næringarskortur, 2) augnhreyfitruflun (*eye signs*), 3) klínísk truflun í starfsemi hnykils (*cerebellar signs*), 4) breyting á hugarástandi eða væg minnisferðing. Korsakoff-minnistruflun er greind ef sjúklingur uppfyllir greiningarskilmerki fyrir Wernicke og er auk þess með minnisleysi og óáttun án bráðs rugls. Sjúklingur hefur þá eðlilega skynjun og meðvitund og minnistruflun lagast ekki við meðferð þíamíns. Greiningarskilmerkin voru sannreynd með afturskyggnri rannsókn á 106

Tafla III. Greiningarskilmerki Wernicke-sjúkdóms. Greining krefst tveggja af fjórum skilmerkjum.

Skilmerki	Nánari lýsing
Næringarskortur	Saga um verulega skerta fæðuinntöku. Líkamsþyngdarstuðull (BMI) tveim staðalfrávikum undir eðlilegu gildi. Staðfestur þíamínskortur samkvæmt mælingu í blóði.
Augnhreyfitruflun (<i>eye signs</i>)	Augnvöðvalömun. Augnatin (<i>nystagmus</i>). Ósamstæð augnstaða (<i>gaze palsy</i>).
Klínísk truflun í starfsemi hnykils (<i>cerebellar signs</i>)	Óstöðugleiki við að sitja, standa eða ganga (*). Stjórnleysi útlíma (<i>ataxia</i>) við hæl-hné próf, <i>past pointing</i> eða <i>dysdiadokokinesis</i> .
Breyting á hugarástandi eða væg minnisferðing	Breyting á hugarástandi: Ruglástand. Óáttun í 2/3 (eigin persóna, staður eða stund). Skert meðvitund eða meðvitundarleysi. Skert geta við talnarunupróf (<i>digit span test</i>) Væg minnisferðing: Getur ekki munað tvö eða fleiri orð í fjögurra atriða minnisprófi (<i>four item memory test</i>). Væg minnistruflun við taugasálfræðilega prófun.

(* Þess má geta að ójafnvægi í bráðum Wernicke er líklega vegna bráðrar vanstarfsemi beggja vegna í andarkjörnum (hægt að meta slíkt með kalórísku prófi á starfsemi þeirra) en hér er það flokkað undir truflun í starfsemi hnykils.

látnum áfengissjúklingum. Sjúkraskýrslur voru skoðaðar og bornar saman við niðurstöður krufninga. Næmið reyndist 85% og sértæki 100% fyrir greiningu Wernicke og fyrir greiningu Korsakoff var næmið 88%. Hins vegar reyndist það aðeins 50% við greiningu Wernicke ef einnig var til staðar lifrarheilakvilla. Líkleg skýring er að það er mikil skörun á klínískum einkennum milli sjúklunga með heilakvilla vegna lifrarsjúkdóms og Wernicke.⁵⁴ Greiningarskilmerkin hafa ekki verið sannreynd á framsæjan hátt og líklegt er að þau séu mjög ósértæk við greiningu bráðs Wernicke frá öðrum ástæðum heilakvilla (*encephalopathy*) meðal áfengissjúkra, sérstaklega hjá þeim sem eru með langvinnan skaða í formi göngulagstruflunar eða augnatins eftir fyrri veikindi af sjúkdómnum. Hins vegar er ótvíræður kostur þeirra fólgin í því að flestir sem þurfa á meðferð að halda fá hana og hljóta því síður alvarlegan miðtaugakerfisskaða. Vafalaust fá margir ónaúðsynlega stóran skammt af þíamíni án þess að vera með Wernicke en meðferðin er ódýr og hefur afar sjaldan alvarlegar aukaverkanir.

Mæling á þíamínskort: Hægt er að sýna fram á þíamínskort með mælingu á virkni transketólása (TK) í rauðkornarofnu (*hemolysed*) blóði. Við þíamínskort er virkni TK verulega minnkuð og eykst óeðlilega mikið (>25%) þegar ofgnótt af TDP er bætt út í heilblóðið (aukun TDP áhrif).^{55, 56} Einnig er hægt að mæla styrk þíamíns, þíamínfosfats og TDP í blóði eða rauðum blóðkornum á beinan hátt með litskiljunaraðferð (*chromatography*).⁵⁷ Þessar

Tafla IV. Staðfesting á líklegum Wernicke-sjúkdómi. Dæmigerð sjúkdómsþróun, breytingar á segulómun eða niðurstöður krufningar geta staðfest klíniska greiningu. Mikilvægt er að meðhöndla án tafar alla sjúklinga með líklegan Wernicke með stórum skömmtum af þíamini, ekki skal bíða staðfestingar á greiningu áður en meðferð er hafin.

Þættir sem staðfesta greiningu	Nánari lýsing
Dæmigerðar breytingar á segulómun í bráðum Wernicke-sjúkdómi	Dæmigerðar samhverfar segulskinsbreytingar umhverfis þriðja heilahólfið, í vörtukjörnum, miðlægum stúkum (medial thalami) og umhverfis smugu.
Dæmigerður bati á augnvöðvalömun eða augnatini í kjölfar þíamínmeðferðar	Fullkominn bati á augnvöðvalömun sést vanalega innan 10 daga. Bati á augnatini getur tekið allt að 12 vikur og hjá hluta sjúklinga hverfur það aldrei að fullu.
Dæmigerð eftirköst í kjölfar bráðra veikinda	Nýtilkomin (eða versnun) þrálát framvirk minnistruflun (Korsakoff-minnistruflun), göngulagstruflun eða augnatini í kjölfar líklegs bráðs Wernicke-sjúkdóms.
Dæmigerðar hrömunarbreytingar sjást við segulómrannsókn í kjölfar Wernicke	Nokkrum vikum til mánuðum eftir bráðan Wernicke getur segulómun sýnt marktækt minnkaða vörtukjarna, nýtilkomna hrömun á hnykilormi eða greinilega vikkun á þriðja heilahólfi eða smugu.
Sjúkdómsgreinandi meinvefjabreytingar	Krufning á heila getur sýnt bráðar eða langvinnar/varanlegar vefjabreytingar sem eru sjúkdómsgreinandi.

*Til að meta minnkun á vörtukjörnum er hægt að mæla rúmmál þeirra á segulómmyndum. Það er áætlað samkvæmt jöfnunni: $V \propto (a^2b)$ þar sem a er stysti og b lengsti radius vörtukjarna. Eðlileg samantöl stærð vörtukjarna hjá fullorðnum er $63,5 \pm 17,6 \text{ mm}^3$ en í kjölfar WS verður langofast umtalsverð minnkun á þeim eða: $24,3 \pm 11,1 \text{ mm}^3$, $21,3 \pm 5,8 \text{ mm}^3$ og $20,7 \pm 14,8 \text{ mm}^3$, samkvæmt þremur rannsóknnum. Hins vegar er ekki marktæk minnkun við krufningu á vörtukjörnum hjá einstaklingum með langvinna áfengissýki sem ekki hafa fengið Wernicke. Að lokum eru vörtukjarnar minni en 23 mm^3 hjá 64,5% einstaklinga í kjölfar Wernicke, 2,3% áfengissjúkra án Wernicke og einungis 1,2% viðmiða.

mælingar hafa þó takmarkað gildi við greiningu og eru ekki framkvæmdar á Íslandi.

Segulómrannsókn af heila: Greining Wernicke er klínísk og byggir á dæmigerðri sögu, skoðun og svörun við þíamíngjöf ásamt einkennandi sjúkdómsgangi. Segulómun er mjög mikilvæg við greininguna, einkum ef erfitt er að koma við fullnægjandi taugaskoðun eða ef sjúkdómsmyndin er ódæmigerð. Segulómun getur einnig sýnt aðrar ástæður sem skýra einkenni sjúklings.

Dæmigerðar segulómbreytingar í bráðum Wernicke eru samhverfar segulskinsbreytingar (aukning í segulskini á T2 og minnkað segulskin á T1) umhverfis þriðja heilahólfið, í vörtukjörnum, miðlægum stúkum og umhverfis smugu (sömu staðir og taugameinafræðilegar skemmdir).^{50, 58, 59} Breytingar á fyrrgreindum svæðum geta

einnig sést á FLAIR myndröðum eða diffusion myndröðum (*Diffusion-weighted imaging*) (myndir 3-4).^{59, 60} Skuggaefnisupphleðsla sést í 63-67% tilfella sem eru með breytingar sem benda til Wernicke. Hún er oftast bundin vörtukjörnum og er stundum eina sjáanlega breytingin við segulómrannsókn.^{50, 59} Tvær rannsóknir á notkun segulómunar við greiningu bráðs Wernicke hafa lýst næmi sem er 53-58% og sértæki 93%.^{61, 62} Þannig er algengt að segulómun sé eðlileg við bráðan Wernicke og því útilokar eðlileg segulómun ekki sjúkdóminn.

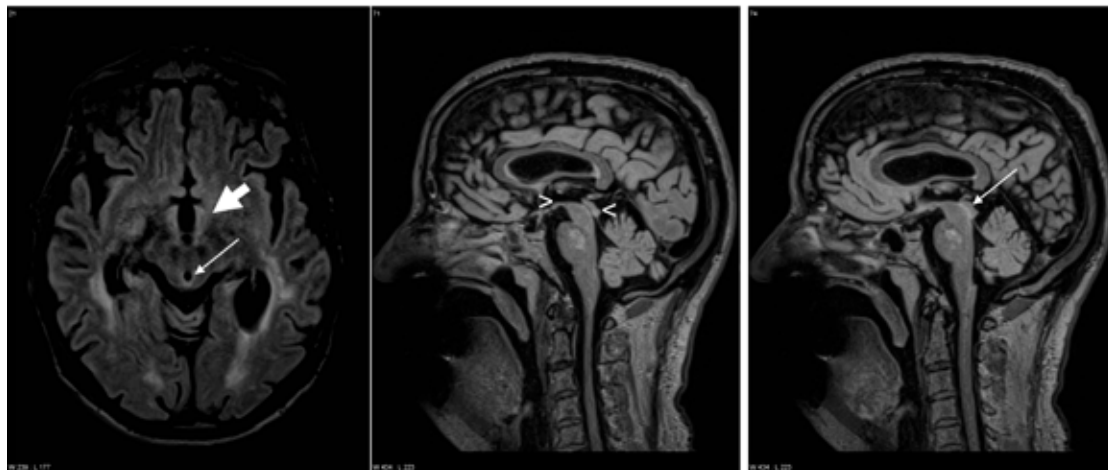
Þegar frá liður (vikur til mánuðir) sýnir segulómun oft hrömunarbreytingar í heila í kjölfar sjúkdómsins (minnkun á vörtukjörnum, stækkun á þriðja heilahólfi, vikkun á smugu og jafnvel hrömun á hnykilormi) (mynd 5).⁶³ Tilkoma slíkra breytinga á segulómun í kjölfar bráðra veikinda styður sterklega eða staðfestir klíniska greiningu.^{64-68 *}

Staðfesting á líklegum Wernicke: Svörun við þíamíngjöf, sjúkdómsþróun og mögulegur skaði í kjölfar bráðra veikinda eru mjög einkennandi eða sértæk við sjúkdóminn og slíka klíniska þætti má nota ásamt mögulegum breytingum á segulómun til að staðfesta greiningu líklegs Wernicke (tafla IV).

Mismunagreiningar

Ölvunaráhrif áfengis og lyfja geta valdið öllum megineinkennum sjúkdómsins. Auk þess geta aðrir sjúkdómar líkst honum, bæði klínískt og við myndgreiningu og eru þessir helstir: 1) Drep í miðlægum hluta stúku beggja vegna (*bilateral paramedian thalamic infarct*) líkist klínískt bráðum Wernicke,⁶⁹⁻⁷¹ 2) Drep í fremri hluta stúku eða í vörtustúkubraut (*tractus mammillothalamicus*) getur líkst klínískt Korsakoff,^{69, 72, 73} 3) Heilabólga af völdum cytómegalóveiru (CMV) getur valdið

Mynd 3. FLAIR myndir í axial og sagittal plani sýna teikn um Wernicke-sjúkdóm. Aukið segulskin sést umhverfis III. heilahólf og miðlægt í stúku báðum megin (breið ör) ásamt auknu segulskini umhverfis smugu (grönn ör). Einnig sést aukið segulskin í súðarþynnmu (lamina tectalis) (<) og smár vörtukjarni (>).

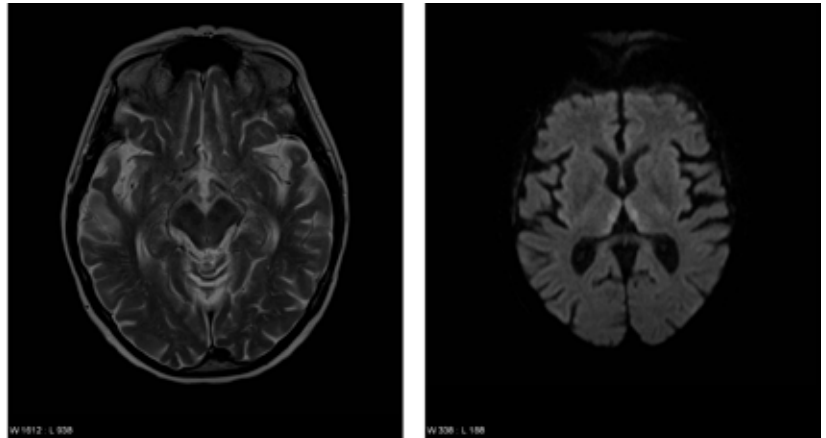


sömu sjúkdómseinkennum og breytingum við myndgreiningu og Wernicke og er þekkt í alnæmi,^{74, 75} 4) Afmýlandi sjúkdómar, Behçets-sjúkdómur í miðtaugakerfi og heilabólga vegna herpes simplex veiru (HSV) þarf að hafa í huga í mismunagreiningu, 5) Heilakvilla vegna lifrarsjúkdóms (*hepatic encephalopathy*) getur verið mjög erfitt að greina klínískt frá bráðum Wernicke.⁵⁴ Slíkt er sérlega erfitt hjá áfengissjúkum sem hafa áður fengið sjúkdóminn eða áfengistengda hrörnun í hnykli (*alcoholic cerebellar degeneration*) og hafa ætíð óstöðugt göngulag eða augnatin.

Bráðameðferð við líklegum Wernicke

Meðhöndla á alla áfengissjúka einstaklinga sem eru líklega með bráðan Wernicke. Þannig á að meðhöndla alla sem eru taldir hafa bráðan Wernicke (tafla II og III), hafa alvarlegan höfuðáverka eða aðrar ástæður sem torvelda taugaskoðun þannig að ekki er hægt að útiloka Wernicke með vissu.⁵² Einnig ættu læknar að vera vakandi fyrir sjúkdómnum hjá áfengissjúklingum með heilakvilla vegna lifrarsjúkdóms, jafnvel að meðhöndla þá með þíamíni og meta klíníska svörun.⁵⁴ Aldrei ætti að gefa þíamín um munn sem meðferð við Wernicke eða sem fyrirbyggjandi meðferð því frásög þíamíns úr meltingarvegi er lítið og óáreiðanlegt hjá áfengissjúkum. Einungis á að gefa meðferð í bláæð eða vöðva.^{36, 52, 76}

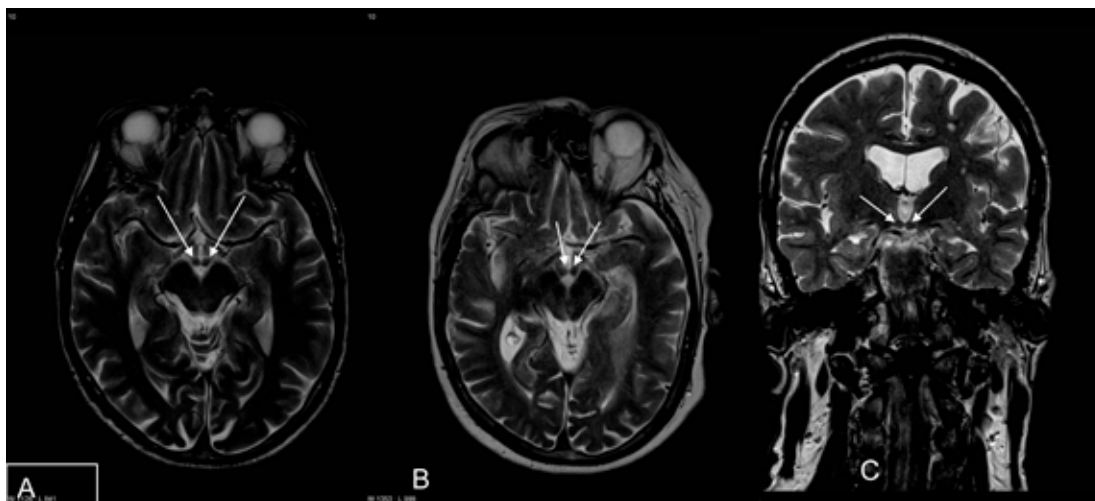
Ráðlögð meðferð þíamíns: Ekki eru til samanburðarrannsóknir eða aðrar áreiðanlegar rannsóknir sem ákvarðað hafa besta skammt þíamíns við Wernicke til að lágmarka skaða.⁷⁷ Nýlegar leiðbeiningar varðandi viðeigandi skammt þíamíns byggja á nokkrum þáttum sem allir styðja mun stærri skammt af þíamíni en áður tíðkaðist að gefa: 1) þekkingu á slæmum horfum sjúklinga við gjöf minni skammta af þíamíni



Mynd 4. T2 mynd sýnir hlutfallslega smáa vörtukjarna (mynd A). Diffusion mynd (DWI) sýnir minni diffusion sem segulskært svæði miðlægt og aftan til í thalamus báðum megin (mynd B). Sjúkdómssgreining snemma í sjúkdómsferli Wernicke er nauðsynleg til að koma í veg fyrir varanlegan heilaskaða. DWI er næmasta aðferðin til að sýna aukinn bjúg í frumu. Með DWI má lækka greiningarþröskuld fyrir Wernicke og DWI myndröðin er því mikilvæg við mat á sjúklingum sem eru taldir vera með sjúkdómnum.

(50-100 mg daglega) sem áður tíðkuðust, 2) betri þekkingu á lyfjahvörfum þíamíns í einstaklingum með þíamínskort, 3) mismun í lyfjahvörfum þíamíns milli áfengissjúkra og annarra, 4) birtum tilfellum og klínískri reynslu (einnig okkar reynslu af íslenskum tilfellum sem stendur til að birta) sem benda til minni eftirkasta við notkun stærri skammta af þíamíni og 5) lágri tíðni alvarlegra aukaverkana við þíamínmeðferð en bráðaofnæmi er afar fátíð aukaverkun við gjöf þíamíns í vöðva eða bláæð.^{35, 39, 52, 78-81}

Nýlega hafa verið birtar tvennar leiðbeiningar um meðferð þíamíns við Wernicke. Í öðrum þeirra er ráðlagt að gefa þíamín hýdróklóríð 500 mg þrisvar á dag í þrjá daga í bláæð. Ef jákvæð svörun sést er skammtur minnkaður í 500 mg einu sinni á dag í fimm daga til viðbótar, gefið í bláæð eða vöðva. Ef engin svörun sést er frekari meðferð stöðvuð eftir fyrstu þrjá dagana og annarra skýringa leitað á einkennum sjúklings.⁵² Í hinum er ráðlagt að gefa þíamínhýdróklóríð 200 mg



Mynd 5. Breytingar á vörtukjörnum í Wernicke-Korsakoff-sjúkdómi. Vörtukjarnar sjást jafnan best á T2 myndum (mynd A). Í bráðum Wernicke-sjúkdómi getur sést skuggaefnisupphleðsla í vörtukjörnum á T1 myndum (ekki sýnt á mynd). Hjá sjúklingum með Wernicke sjúkdóm (eða í kjölfar sjúkdómsins) geta sést hlutfallslega smáir vörtukjarnar (myndir B og C) samanborið við eðlilega vörtukjarna hjá heilbrigðum einstaklingi (mynd A).

þrisvar á dag í bláæð þar til einkenni eru horfin.⁸² Hægt er að gefa þíamín óblandað hægt í bláæð^{80,81} en báðar leiðbeiningar ráðleggja blöndun þíamíns við 100 ml af venjulegri saltvatnslausn eða 5% glúkósalausn sem síðan er gefin sem dreypi í bláæð á 30 mínútum.

Leiðrétting á magnesíumskorti með magnesiúmsúlfatdreypi í bláæð virðist skynsamlegt við bráðum Wernicke. Magnesíumskortur virðist auka skaða á taugakerfi við þíamínskort²⁷⁻³⁰ og svörun við þíamínkjöf getur verið verri ef verulegur magnesíumskortur er einnig til staðar.³¹⁻³³ Frekari rannsóknir á hlutverki magnesíumskorts í Wernicke og skaða á taugakerfi við langvinna áfengissýki er spennandi möguleiki. Leiðrétting magnesíumskorts með magnesíum í inntöku á ekki við um sjúklinga með bráðan sjúkdóminn vegna hættu á skertu frásogi og nauðsyn á hraðri leiðréttingu. Þess má geta að það tekur nokkra daga að leiðrétta magnesíumskort innan frumna með magnesíumdreyphi.^{83,84}

Fyrirbyggjandi meðferð

Þegar við innlögn á að gefa fyrirbyggjandi þíamín öllum áfengissjúklingum sem eru í verulegri hættu að fá sjúkdóminn, þar með öllum áfengissjúklingum sem þurfa afeitrun með lyfjum, hafa merki um vannæringu eða þurfa glúkósagjöf í æð. Almennt lystarleysi, ógleði og uppköst geta verið fyrstu teikn þíamínskorts.⁸⁵ Það er algjörlega ófullnægjandi að gefa þíamín um munn til að fyrirbyggja sjúkdóminn hjá áfengissjúklingum sem leggjast inn á sjúkrahús. Þeim ætti að gefa þíamínhydróklóríð, 200-250 mg á dag í þrjá til fimm daga í vöðva, til að minnka hættu á sjúkdómnum.^{53,79,86}

Ráðleggja ætti sjúklingum með virka langvinna áfengissýki að taka daglega vítamíntöflur sem innihalda að minnsta kosti 15 mg af þíamíni (sterkar B-kombíntöflur). Slík gjöf dregur úr líkum á þíamínskorti hjá áfengissjúklingum en þíamínskortur veldur mörgum af þeim langvinnu skemmdum á taugakerfi sem áfengissýki getur valdið.^{1,26} Skynsamlegt er setja töflurnar í lyfjaskömmun frá apóteki eða að nánir ættingjar sjái um innkaup þeirra til að auka meðferðarheldni.

Pakkir

Pakkir fá lækarnir Andrés Magnússon, Ari Jóhannesson, Bjarni Össurason, Kristinn Sigvaldason, Valgerður Rúnarsdóttir og Þórarinn Tyrfingsson fyrir gagnlegar ábendingar.

Heimildir

- Victor M, Adams R, Collins G. The Wernicke-Korsakoff syndrome and related disorders due to alcoholism and malnutrition. 2 ed. F.A. Davis Company, Filadelfíu 1989.
- Wernicke C. Die acute, hämorrhagische Polioencephalitis superior. In: Lehrbuch der Gehirnkrankheiten für Aerzte und Studierende, vol 2. Theodor Fischer, Berlin, Kassel 1881: 229-42.
- Thomson AD, Cook CCH, Guerrini I, Sheedy D, Harper C, Marshall EJ. Wernicke's encephalopathy revisited. Translation of the case history section of the original manuscript by Carl Wernicke 'Lehrbuch der Gehirnkrankheiten für Aerzte und Studierende' (1881) with a commentary. Alcohol Alcohol 2008; 43: 174-9.
- Victor M, Yakovlev PI. S.S. Korsakoff's psychic disorder in conjunction with peripheral neuritis; a translation of Korsakoff's original article with comments on the author and his contribution to clinical medicine. Neurology 1955; 5: 394-406.
- Torvik A, Lindboe CF, Rogde S. Brain lesions in alcoholics. A neuropathological study with clinical correlations. J Neurol Sci 1982; 56: 233-48.
- Lindboe CF, Loberg EM. Wernicke's encephalopathy in non-alcoholics. An autopsy study. J Neurol Sci 1989; 90: 125-9.
- Cravioto H, Korein J, Silberman J. Wernicke's encephalopathy. A clinical and pathological study of 28 autopsied cases. Arch Neurol 1961; 4: 510-9.
- Victor M, Laureno R. Neurologic complications of alcohol abuse: Epidemiologic aspects. In: Schoenberg BS, ed. Advances in Neurology, Vol 19. Raven Press, New York 1978: 603-17.
- Harper C, Fornes P, Duyckaerts C, Lecomte D, Hauw JJ. An international perspective on the prevalence of the Wernicke-Korsakoff syndrome. Metab Brain Dis 1995; 10: 17-24.
- Harper C. The incidence of Wernicke's encephalopathy in Australia—a neuropathological study of 131 cases. J Neurol, Neurosurg Psychiatr 1983; 46: 593-8.
- Lindboe CF, Loberg EM. The frequency of brain lesions in alcoholics. Comparison between the 5-year periods 1975-1979 and 1983-1987. J Neurol Sci 1988; 88: 107-13.
- Doraiswamy PM, Massey EW, Enright K, et al. Wernicke-Korsakoff syndrome caused by psychogenic food refusal: MR findings. Am J Neuroradiol 1994; 15: 594-6.
- Selitsky T, Chandra P, Schiavello HJ. Wernicke's encephalopathy with hyperemesis and ketoacidosis. Obstet Gynecol 2006; 107: 486-90.
- Chiossi G, Neri I, Cavazzuti M, Basso G, Facchinetti F. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke encephalopathy: background, case report, and review of the literature. Obstet Gynecol Surv 2006; 61: 255-68.
- Singh S, Kumar A. Wernicke encephalopathy after obesity surgery: a systematic review. Neurology 2007; 68: 807-11.
- Koguchi K, Nakatsuji Y, Abe K, Sakoda S. Wernicke's encephalopathy after glucose infusion. Neurology 2004; 62: 512.
- Francini-Pesenti F, Brocadello F, Famengo S, Nardi M, Caregato L. Wernicke's encephalopathy during parenteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2007; 31: 69-71.
- Jagadha V, Deck JH, Halliday WC, Smyth HS. Wernicke's encephalopathy in patients on peritoneal dialysis or hemodialysis. Ann Neurol 1987; 21: 78-84.
- Barbara PG, Manuel B, Elisabetta M, et al. The suddenly speechless florist on chronic dialysis: the unexpected threats of a flower shop? Diagnosis: dialysis related Wernicke encephalopathy. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 223-5.
- Boniol S, Boyd M, Koreth R, Burton GV. Wernicke encephalopathy complicating lymphoma therapy: case report and literature review. South Med J 2007; 100: 717-9.
- Onishi H, Kawanishi C, Onose M, et al. Successful treatment of Wernicke encephalopathy in terminally ill cancer patients: report of 3 cases and review of the literature. Support Care Cancer 2004; 12: 604-8.
- Bleggi-Torres LF, de Medeiros BC, Werner B, et al. Neuropathological findings after bone marrow transplantation: an autopsy study of 180 cases. Bone Marrow Transplant 2000; 25: 301-7.
- Alcaide ML, Jayaweera D, Espinoza L, Kolber M. Wernicke's encephalopathy in AIDS: a preventable cause of fatal neurological deficit. Int J STD AIDS 2003; 14: 712-3.
- Butterworth RF, Gaudreau C, Vincelette J, Bourgault AM, Lamothe F, Nutini AM. Thiamine deficiency and Wernicke's encephalopathy in AIDS. Metab Brain Dis 1991; 6: 207-12.
- Butterworth RF. Thiamin. In: Shils ME, M S, C RA, B C, J CR, eds. Modern Nutrition in Health and Disease: Lippincott Williams & Wilkins; 2005: 426-33.