

# Die perioperative Bedeutung von alkoholinduzierten Krankheiten am Beispiel der Wernicke-Enzephalopathie\*

## Fallbericht und Literaturübersicht

### Impact of alcohol-induced diseases in the perioperative setting: Wernicke's encephalopathy – A case report and review of literature

**C. F. Hoffmann, M.D. Frank und T. Koch**

Klinik und Poliklinik für Anaesthesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden (Direktorin: Prof. Dr. T. Koch)

► **Zusammenfassung:** Alkohol ist die am häufigsten konsumierte Droge weltweit. Die unmittelbaren als auch die mittelbaren Folgeerscheinungen von exzessivem Gebrauch sind vielgestaltig und können alle Organsysteme betreffen. Eine Folgeerkrankung mit hoher Morbidität und Mortalität ist die Wernicke-Enzephalopathie (WE), die durch einen Thiaminmangel bei exzessivem Alkoholkonsum verursacht wird.

Bei 4-7% aller im Krankenhaus aufgenommenen Patienten kann eine Wernicke-Enzephalopathie vermutet werden. Bei 80-90% der verstorbenen Patienten mit einem irreversiblen Hirnschaden durch Thiaminmangel ist dieser Thiaminmangel vor dem Tode nicht diagnostiziert worden.

Die klassische Symptomtrias (Nystagmus/Ophthalmoplegie, Psychosyndrom, Ataxie) tritt nur bei 10% der Betroffenen auf, oftmals ist die Symptomatik unspezifisch und die Diagnosefindung daher schwierig. Wird die Therapie frühzeitig durchgeführt, sind die Symptome der WE reversibel. Durch Behandlung mit Vitamin B1 (Thiamin) in hohen Dosen (täglich 1.500 mg i.v. in 2-3 Einzeldosen) kann in vielen Fällen eine rasche Besserung erzielt werden. Die Nebenwirkungen sind gering.

Ziel muss es sein, schon beim Verdacht einer Wernicke-Enzephalopathie Thiamin zu substituieren und damit eine Exazerbation zu vermeiden.

► **Schlüsselwörter:** Wernicke-Enzephalopathie – Alkoholismus – Delir – Anästhesie.

► **Summary:** Alcohol is one of the most commonly used drugs worldwide and when consumed excessively it has deleterious effects on almost every organ system. Wernicke's encephalopathy (WE), a well-known complication of thiamine deficiency, is a misuse of alcohol associated with a neuropsychiatric disorder of high morbidity and mortality.

Wernicke's encephalopathy may be anticipated to occur in 4-7% of all patients admitted to hospital. 90% of the patients who showed neuropathological

correlates of WE post-mortem were not diagnosed with Wernicke's encephalopathy prior to death.

Wernicke's encephalopathy is difficult to diagnose because the classical triad of signs (ophthalmoplegia, confusion and ataxia) occurs in only 10% of cases. If therapy is initiated early, a high dose of thiamine will attenuate symptoms, in many cases within one to four days. Side effects are rare.

It is crucial to administer thiamine to patients suspected to have Wernicke's encephalopathy in order to prevent an exacerbation of the disease.

► **Keywords:** Wernicke's Encephalopathy – Alcoholism – Delirium – Anaesthesia.

## Einleitung

Die Wernicke-Enzephalopathie (WE) ist eine neuropsychiatrische Erkrankung, die infolge des mit exzessivem Alkoholkonsum einhergehenden Thiaminmangels auftritt und potentiell letal ist. Immer wieder zeigt sich in Studien zur Evaluation der Behandlungsstrategien, dass die WE in ihrer Prävalenz und Mortalität deutlich unterschätzt wird [1]. Die Autopsiebefunde legen offen, dass in 90% der Fälle die Diagnose WE nicht gestellt wird bzw. diagnostizierte Patienten nicht therapiert werden.

Bei zunehmender Inzidenz der Alkoholabhängigkeit [2] sollte das Krankheitsbild der WE auch im operativen Bereich rasch diagnostiziert und adäquat therapiert werden können.

Wird die Therapie frühzeitig durchgeführt, ist die WE durchaus umkehrbar [3]. Erfolgt keine Therapie, wandeln sich die initial reversiblen biochemischen Hirnläsionen in irreversible strukturelle Veränderungen um und münden im Verlust des Kurzzeitgedächtnisses (Korsakow-Syndrom) und Tod durch massiven Neuronenuntergang.

\* Rechte vorbehalten

## ► Kasuistik

Wir berichten über einen 67jährigen Patienten, der uns zur Narkoseführung bei dringlicher operativer Versorgung einer erstgradig offenen dislozierten Unterarmschaftfraktur vorgestellt wurde.

Bei Anästhesievorstellung sahen wir einen verwahrlosten und vorgealterten Patienten, desorientiert zu Ort und Zeit, psychomotorisch unruhig, ataktisch, nestelnd und produktiv psychotisch. Es fielen sowohl visuelle als auch taktile Halluzinationen auf.

Unter der Verdachtsdiagnose eines chronischen Alkoholabusus mit akutem Abstinenzsyndrom erfolgte neben der laborchemischen Blutuntersuchung von Routineparametern eine Bestimmung von Blutethanol, Carboanhydrase-defizientem Transferrin (CDT), mittlerem korpuskulärem Volumen (MCV), gamma-Glutamyl-Transpeptidase sowie dem Verhältnis von Alaninaminotransferase zu Aspartataminotransferase (ALAT:ASAT). Dabei imponierte ausschließlich eine Hyponatriämie (127 mmol/l). Alle anderen Parameter zeigten Werte im Normbereich, Ethanol war im Blut nicht nachweisbar.

Bei der orientierenden neurologischen Untersuchung des Patienten fielen zusätzlich zu Ataxie und Desorientiertheit ein horizontaler Blickrichtungsnystagmus und eine internukleäre Ophthalmoplegie beim Blick sowohl nach rechts als auch nach links auf.

Es wurde die Verdachtsdiagnose einer Wernicke-Enzephalopathie gestellt.

Unmittelbar und präoperativ erfolgte die intravenöse Substitution von 200 mg Thiamin.

Die Anlage eines externen Fixateurs fand unter ultraschallgestützter axillärer Plexusanästhesie (fraktionierte Applikation von 400 mg Mepivacain perineural der Nn. radialis, ulnaris, medianus und musculocutaneus) statt. Die Operationsdauer betrug 35 Minuten. Anschließend wurde der Patient in den Aufwachraum verlegt.

45 Minuten nach Thiaminsubstitution waren sowohl die pathologischen Befunde der Okkulomotorik als auch Halluzinationen und Ataxie nicht mehr nachweisbar. Der Patient war zur Person orientiert. Nach 30 minütiger postoperativer Überwachung erfolgte die Verlegung auf Normalstation.

Während der postoperativen Visite 10 Stunden nach Substitution war der Patient zugewandt und zu Person und Ort orientiert. Den operativen Eingriff konnte er nicht erinnern, Aufmerksamkeit, Konzentration und zeitliche Orientierung waren eingeschränkt. Im Kurzzeitgedächtnis zeigten sich Ein-

bußen, der Score des unspezifischen Demenz-Tests Mini Mental Status (MMST) [4] lag mit 17 Punkten im unterdurchschnittlichen Bereich.

Störungen der Okkulomotorik, psychomotorische Unruhe oder Halluzinationen waren nicht nachweisbar.

In der Nacht (ca. 16 Stunden nach Substitution) wurde der Patient unruhig und war zu allen Qualitäten nicht orientiert. Zuvor hatte er auf der chirurgischen Station im Rahmen der Verdachtsdiagnose des chronischen Alkoholabusus Alkohol zur oralen Aufnahme erhalten. Es traten erneut eine psychomotorische Unruhe und visuelle Halluzinationen auf. Der Patient wurde zur weiteren Therapie auf die anästhesiologische Intensivstation verlegt. Nach Korrektur einer vorliegenden Hyponatriämie und anschließender Thiaminsubstitution (2 mal 200 mg i.v.) konnte der Patient am nächsten Tag bei vollständiger Regredienz der psychopathologischen Befunde auf Normalstation verlegt werden. Zur weiterführenden Therapie der WE wurde der Patient am Folgetag konsiliarisch in der neurologischen Klinik vorgestellt und betreut. Die Entlassung aus dem Krankenhaus erfolgte am 10. postoperativen Tag.

## Diskussion

### Ätiologie der Wernicke-Enzephalopathie

Die WE (alt: Polioencephalopathia haemorrhagica superior) wurde 1887 von Carl Wernicke und Sergej Sergejewitsch Korsakow erstmals beschrieben. Es handelt sich um ein Syndrom, das bei verschiedenen Krankheiten auftreten kann. Dabei steht der chronische Alkoholismus an erster Stelle. Andere Ursachen der WE sind Magenkarzinom und chronisches Magenulkus, Hyperemesis gravidarum, Mangelernährung, Leberzirrhose, perniziöse Anämie und schwere Infektionskrankheiten. Wernicke hatte das Syndrom bei einem Fall von Pylorusstriktur nach Schwefelsäurevergiftung 1886 erstmals beobachtet.

### Inzidenz

Bei 80-90% der verstorbenen Patienten mit einem irreversiblen Hirnschaden durch Thiaminmangel ist dieser Thiaminmangel vor dem Tode nicht diagnostiziert worden [5,6]. Dabei ist zu beachten, dass in der westlichen Welt der Alkoholmissbrauch die bei weitem häufigste Ursache für einen Thiaminmangel darstellt [7]. Bei histologischen Untersuchungen des Hirngewebes im Rahmen der Autopsie verstorbener alkoholkranker Patienten zeigten sich in 34% der Fälle morphologische Korrelate einer WE [5]. In deutschen Krankenhäusern liegt die Prävalenz der Alkoholabhängigkeit bei 10 bis 20% (für 18 bis 64jährige!) [6,8]. Damit kann also bei 4-7% aller aufge-

► nommenen Patienten eine WE vermutet werden. 17% der Patienten mit WE sterben im frühen Stadium der Erkrankung (1-21 Tage nach Beginn) [9].

### Klinische Symptome

Die klinische Symptomatik ist durch Somnolenz sowie die nur bei 10% der Patienten mit WE komplett vorliegende [10,11] klassische Trias (Tab. 1) aus Psychosyndrom (kognitive und mnestiche Störungen), ophthalmologischen Symptomen (Blick- und Augenmuskelparesen sowie Nystagmus) und Ataxie charakterisiert. Die Symptome können kombiniert oder einzeln auftreten. Die Symptomatik eines Thiaminmangels entwickelt sich erst, wenn die Konzentration von Thiamin im Gehirn unter 20% der Norm abgesunken ist [12].

Eine isolierte Ataxie weisen 23% der Patienten auf, die Ophthalmoplegie findet sich bei 29% der Patienten [11]. Oftmals imponieren nur sehr unspezifische Symptome wie psychomotorische Erregtheit und Desorientiertheit [10,13], die sich auch bei Patienten mit akuter Alkoholintoxikation oder Abstinenzsyndrom finden lassen [3], was häufig zu falschen Verdachtsdiagnosen führt. Oftmals ist eine Differenzierung zum Alkoholentzug schwierig (Tab. 2). Der akute Alkoholentzug ist eine Ausschlussdiagnose. Mögliche Differenzialdiagnosen (Tab. 4) müssen durch eine ausführliche klinische und orientierende neurologische Untersuchung, ein Basislabor (Blutbild, Elektrolyte, Leberscreening) und ggf. apparative Diagnostik (Computertomographie) ausgeschlossen werden.

Im geschilderten Fall wurden bei Aufnahme ein akutes Abstinenzsyndrom oder eine Alkoholintoxikation bei chronischem Alkoholabusus vermutet. Ethanol war im Blut nicht nachweisbar. Eine Alkoholintoxikation lag nicht vor. Bei einer CDT im Normbereich musste ein regelmäßiger Alkoholkonsum in den letzten 15 Tagen ausgeschlossen werden, ein akutes Abstinenzsyndrom war daher nicht wahrscheinlich. Die grob orientierende neurologische Untersuchung zeigt neben der Ataxie eine neuropathologische Okkulomotorik. Hieraus ergab sich der Verdacht auf eine WE. Bestätigt wurde diese Verdachtsdiagnose

Tab. 1: Kardinalsymptome der Wernicke-Enzephalopathie.

- <b>Augenmotilitätsstörungen</b>
• N. abducens-, N. oculomotorius-Lähmungen und auch eine internukleäre Ophthalmoplegie und Nystagmus
- <b>Psychische Störungen</b>
• Apathie, Hypersomnie, Konzentrationsmangel, Somnolenz, symptomatische Psychosen
- <b>Cerebellare Ataxie</b>
- <b>Polyneuropathien</b>

Tab. 3: Therapieempfehlung bei Thiaminmangel nach [2,6].

Prophylaxe	250 mg Thiamin i.v. täglich für 3 - 5 Tage
(Verdachts)Diagnose	500 mg Thiamin i.v. 3-mal täglich für 3 Tage, dann täglich 250 mg i.v. für 5 Tage

durch die Besserung der Symptomatik nach erfolgter Thiaminsubstitution.

### Pathophysiologie

Ursache der WE ist eine Vitamin-B1-Hypovitaminose (Thiaminmangel).

Thiamin kommt in allen pflanzlichen und tierischen Nahrungsmitteln vor, allerdings nur in geringer Konzentration. Wie die meisten wasserlöslichen Vitamine kann auch Thiamin nicht in größeren Mengen gespeichert werden, weshalb der Mensch auf die regelmäßige Zufuhr angewiesen ist. Die größten Mengen finden sich in ungemahlten Getreidesorten und magerem Schweinefleisch. Beim Kochen geht das Vitamin verloren. Durch Anreicherung von Mehl, Brot, Getreide und Nudelprodukten mit Thiamin hat das Vitaminangebot durch die Nahrung beträchtlich zugenommen. In den meisten Nahrungsmitteln liegt Thiamin in der biologisch aktiven Form (Thiaminpyrophosphat) vor.

Da die Resorption in dieser Form nicht möglich ist, muss der Pyrophosphatrest durch die im Darm befindlichen Pyrophosphatasen abgespalten werden. Anschließend erfolgt durch die in den Lebermitochondrien lokalisierte Thiaminkinase die Rückumwandlung in die biologisch aktive Form. Durch den Alkohol werden Resorption [14], Stoffwechsel [15] ►

Tab. 2: Symptomüberblick Delirium tremens vs. Wernicke-Enzephalopathie.

Alkoholentzugssyndrom	Delirium Tremens (Alkoholdelir)	Wernicke-Enzephalopathie
- Tremor der vorgehaltenen Hände	- optische, taktile, akustische Halluzinationen bei <b>klarem Bewusstsein</b>	- <b>Ataxie</b>
- Schwitzen	- mnestiche Störungen	- <b>Ophthalmoplegie, Nystagmus</b>
- Übelkeit, Erbrechen	- Desorientiertheit, Verwirrung	- <b>Psychosyndrom</b>
- Tachykardie oder Hypertonie	- Erregungszustände	- Kognitive und mnestiche Einbußen
- Psychomotorische Unruhe	- Vegetative Symptome	- Desorientiertheit
- Kopfschmerzen	- Grand-mal-Anfälle	- Bewusstseinsstörungen
- Schlafstörungen		- Erregungszustände
- Schwäche		- Koma

Tab. 4: Differentialdiagnose psychomotorische Unruhe.

- Elektrolytentgleisung
- Hypoglykämie/Hyperglykämie
- Zerebrale Blutungen/Ischämie
- SHT
- Hypoxie
- Medikamentenintoxikation/Nebenwirkungen
- Wernicke-Enzephalopathie
- ZAS
- Porphyrie
- Psychosen
- Mangelzustände
- Mb. Parkinson
- Demenz vom Alzheimertyp, vaskuläre Demenz

► und Aktivierung [15,16] des Thiamins beeinträchtigt, so dass zur Vermeidung von Mangelsymptomen eine deutlich erhöhte Thiaminzufuhr berücksichtigt werden muss.

Spezifische Laborparameter zur Diagnose der WE existieren zurzeit nicht, die Diagnosefindung basiert allein auf der klinischen, neurologischen und psychosozialen Beurteilung und bestätigt sich erst durch eine rückläufige Symptomatik nach Thiaminsubstitution.

Thiamin ist Coenzym für drei Enzyme, welche im Gehirn zur Glukoseoxidation benötigt werden. Daraus resultiert bei Thiaminmangel ein eingeschränkter Glukosestoffwechsel im Gehirn.

Diese Enzyme sind der Pyruvatdehydrogenasekomplex (PDHK), die  $\alpha$ -Ketoglutaratdehydrogenase ( $\alpha$ KGDH) und die Transketolase (TK) [17]. Die Transformation von Thiamin in Thiaminpyrophosphat durch die Thiaminkinase in den Lebermitochondrien wird durch Alkohol direkt gehemmt [15]. Ebenso sinkt die Aktivität der Thiaminkinase im Gehirn durch chronischen Alkoholkonsum [16]. Damit ist verständlich, dass wie bei dem berichteten Patienten ein metabolischer Stressor wie Erkrankung, Trauma oder Aufnahme kohlenhydratreicher Nahrung oder Alkohol häufig der Entwicklung einer WE vorausgeht [18].

Im vorgestellten Fall wurde nach initial richtiger Diagnosestellung die notwendige Substitutionstherapie nicht konsequent weitergeführt, sondern stattdessen Ethanol gegeben. Dies führte zur Exazerbation der bestehenden WE, da durch den Alkohol der Thiaminstoffwechsel erneut kompromittiert wurde. Durch umgehende Verlegung auf die Intensivstation und erneute Thiaminsubstitution konnte diese Exazerbation beherrscht werden. Das Unterbrechen der Thiaminsubstitution ist unter Umständen auf eine nicht ausreichende Kommunikation und auf das Fehlen von Standards zur Therapie und Pflege von Patienten mit ethyltoxischen Folgeerkrankungen in der perioperativen Phase zurückzuführen.

In den 1930er Jahren zeigte die Arbeitsgruppe um Peters, dass der bei Tauben durch Thiaminmangel hervorgerufene Opisthotonus auf eine selektiv verminderte Oxidation von Pyruvat und Laktat im Hirnstamm zurückgeführt werden konnte [19]. Durch Zugabe von Thiamin zu dem avitaminen Hirngewebe der Tauben konnte in vitro die Reparatur des Defektes in der Atmungskette nachgewiesen werden. 1953 wurde Thiaminpyrophosphat als Coenzym erstmals beschrieben [20].

Die  $\alpha$ KGDH ist der limitierende Faktor der Glukoseoxidation im Gehirn, und so führen schon geringe Aktivitätsverluste zu einer eingeschränkten zerebralen Energiegewinnung [21]. Die neurologischen Symptome wie Nystagmus und Okkulomotorikstörungen, die prompt auf Thiaminsubstitution rückläufig sind, lassen sich auf eine reversible Aktivitätsminderung der  $\alpha$ KGDH zurückführen [22].

Die mnестischen Störungen bleiben trotz Thiamingabe oft bestehen. Die Aktivität der Transketolase war bei thiaminmangelernährten Mäusen ebenfalls reduziert. Diese Aktivitätsverminderung konnte durch Thiaminsubstitution nicht aufgehoben werden. Daher wird dieser Aktivitätsverlust als Ursache für die irreversiblen mnестischen Störungen bei WE diskutiert [22]. Klinisch-neuropathologische Studien machen für die bleibenden mnестischen Störungen einen irreversiblen Neuronenverlust im Thalamus verantwortlich [9]. Wenngleich die Ataxie und die pathologische Okkulomotorik des Patienten nach Substitution rückläufig waren, erreichte er im MMST nur unterdurchschnittliche Punktwerte. Vor allem die Fragen zum Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis konnte er nur ungenügend beantworten, was eindrucksvoll die oben beschriebene Pathophysiologie klinisch bestätigt.

Bei Thiaminmangel wurden außerdem reduzierte Konzentrationen von GABA in verschiedenen Hirnarealen gefunden [23-27]. Allerdings werden GABAerge und auch cholinerge Neurone nicht selektiv irreversibel geschädigt. Vielmehr kann davon ausgegangen werden, dass diese Läsionen funktioneller Natur sind und ursächlich auf die verminderte Synthese ihrer Neurotransmitter zurückgeführt werden können [21,27]. Die reversibel reduzierte Aktivität der  $\alpha$ KGDH resultiert nämlich ebenfalls in einer eingeschränkten Synthese der glukoseabhängigen Neurotransmitter wie Acetylcholin und GABA [22]. Die Gabe eines zentralen Acetylcholinesteraseinhibitors führte zu einer deutlichen Verbesserung der Neurologie bei thiaminmangelernährten Ratten [22].

Neuropathologisch ist ein Neuronenuntergang im Bereich der Corpora mamillaria, des Cerebellums und des Thalamus charakteristisch [9].



► Da im Gehirn die Corpora mamillaria über die höchste Transketolaseaktivität verfügen, sind sie immer, andere Lokalisationen (Umgebung des dritten Ventrikels, mediodorsale Thalamuskern, Corpora geniculata, Umgebung des Aquäduktes und Boden des vierten Ventrikels) dagegen weniger konstant betroffen [9]. Bei chronischer WE erfolgt eine Atrophie der Corpora mamillaria mit kompensatorischem Hydrozephalus des dritten Ventrikels. Bei akutem Verlauf finden sich petechiale Einblutungen.

### Therapie

Mit Hinblick auf die hohe Morbidität und Mortalität der WE muss es oberstes Ziel sein, die zerebrale Imbalance umgehend durch eine Vitamin-B1-Substitution zu korrigieren [12]. Die enterale Resorption des Thiamins wird durch direkte Wirkung des Alkohols negativ beeinflusst [14,28], was dazu führt, dass bei alkoholkranken Patienten die Thiaminaufnahme nur 30% der maximalen Resorption bei Gesunden entspricht. Eine enterale Applikation erscheint somit im akuten Regime ineffektiv [12]. An der Blut-Hirn-Schranke erfolgt der Thiamintransport zum einen über einen aktiven Mechanismus, zum anderen auch passiv über Diffusion [29]. Dazu ist ein möglichst hoher Gradient an der Blut-Hirn-Schranke erforderlich [30], der ausschließlich mit parenteraler Applikation erzielt werden kann [12]. Da die Thiaminlevel im Blut innerhalb von 6h bis 24h wieder auf Ausgangsniveau absinken [31], sollte die Gabe zweibis dreimal täglich erfolgen. Einzeldosen sollten, je nach Ausprägung der Symptome, zwischen 200 mg und 1.000 mg i.v. betragen [32,33].

Die Substitution erfolgte im geschilderten Fall unmittelbar nach Stellung der Verdachtsdiagnose parenteral, aber in niedriger Dosierung (200 mg i.v.). Mit der Dosierung hielten wir uns an die Herstellerempfehlung zum Medikament Vitamin B1 inj. ratiopharm® von Ratiopharm®.

Eine Folgedosis erhielt der Patient erst nach erneuter Exazerbation und Verlegung auf die Intensivstation. Es bleibt zu diskutieren, ob eine initial höhere Dosierung der Substitution und eine zeitlich unmittelbare Folgedosis eine erneute Exazerbation trotz oralen Alkoholkonsums hätten vermeiden können.

Eine weiterführende Thiaminsubstitution ist also notwendig. In Australien wurde beispielsweise Thiamin dem Brot beigegeben und damit eine Inzidenzreduktion der WE um 40% erzielt [34]. Die Autoren schlugen schlussfolgernd eine Beigabe von Thiamin zu Bier vor [34].

Die Nebenwirkungen der Thiamingabe sind gering. Es gibt Einzelfallbeschreibungen für anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen nach Bolusapplikation [3,12]. Es wird daher empfohlen, zwei bis drei-

mal täglich 200 mg bis 500 mg über 30 Minuten als Kurzinfusion zu applizieren [3,12]. Selbst bei Bolusapplikation traten in Denver, USA, über einen Zeitraum von 15 Jahren und einer Fallzahl größer 10.000 pro Jahr keine Nebenwirkungen auf [35].

### Literatur

1. Hope LC, Cook CCH, Thomson AD. A survey of the current clinical practice of psychiatrists and accident and emergency specialists in the UK concerning vitamin supplementation for chronic alcohol misusers. *Alcohol and alcoholism* 1999;862-867.
2. Crum RM, Chan YF, Chen LS, Storr CL, Anthony JC. Incidence rates for alcohol dependence among adults: prospective data from the Baltimore Epidemiologic Catchment Area Follow-Up Survey, 1981-1996. *J Stud Alcohol* 2005;66(6):795-805.
3. Thomson AD, Cook CCH, Touquet R, Henry JA. The Royal College of Physicians (London) report on Alcohol: Guidelines for managing Wernicke's Encephalopathy in the Accident and Emergency Department. *Alcohol and Alcoholism* 2002;37(6):513-521.
4. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12(3):189-198.
5. Hinze-Selch D, Weber MM, Zimmermann U, Pollmacher T. Die Thiaminbehandlung in der Psychiatrie und Neurologie. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2000;68(3):113-120.
6. John U, Rumpf HJ, Hapke U. Estimating prevalence of alcohol abuse and dependence in one general hospital: an approach to reduce sample selection bias. *Alcohol and alcoholism* 1999;34(5):786-794.
7. Moss M, Burnham EL. Alcohol abuse in the critically ill patient. *The Lancet* 2006;online Oct 11, 2006.
8. Rumpf HJ, Hapke U, Meyer C, John U. Motivation to change drinking behavior: comparison of alcohol-dependent individuals in a general hospital and a general population sample. *Gen Hosp Psychiatry* 1999;21(5):348-353.
9. Victor M, Adams RD, Collins GH. The Wernicke-Korsakoff syndrome. A clinical and pathological study of 245 patients, 82 with post-mortem examinations. *Contemp Neurol Ser* 1971;7:1-206.
10. Meier S, Daepfen JB. Prevalence, prophylaxis and treatment of Wernicke encephalopathy. Thiamine, how much and how do we give it? *Rev Med Suisse* 2005;1(26):1740-1744.
11. Harper CG, Giles M, Finlay-Jones R. Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: a retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49(4):341-345.
12. Cook CC, Hallwood PM, Thomson AD. B Vitamin deficiency and neuropsychiatric syndromes in alcohol misuse. *Alcohol and alcoholism* 1998;33(4):317-336.
13. Zubarán C, Fernandes JG, Rodnight R. Wernicke-Korsakoff syndrome. *Postgrad Med J* 1997;73(855):27-31.
14. Thomson AD. Alcohol-related structural brain changes. *Br Med Bull* 1982;38(1):87-91.
15. Rindi G, Comincioli V, Reggiani C, Patrini C. Nervous tissue thiamine metabolism in vivo. III. Influence of ethanol intake on the dynamics of thiamine and its phosphoesters in different brain regions and sciatic nerve of the rat. *Brain Res* 1987;413(1):23-35.
16. Rindi G, Imarisio L, Patrini C. Effects of acute and chronic ethanol administration on regional thiamin pyrophosphokinase activity of the rat brain. *Biochem Pharmacol* 1986;35(22):3903-8.
17. Abe T, Itokawa Y. Effect of ethanol administration on thiamine metabolism and transketolase activity in rats. *Int J Vitam Nutr Res* 1977;47(4):307-314.
18. Thomson AD. Mechanisms of vitamin deficiency in chronic alcohol misusers and the development of the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcohol Alcohol Suppl* 2000;35(1):2-7.
19. Kinnersley HW, Peters RA. Carbohydrate metabolism in birds: Brain localisation of lactic acidosis in avitaminosis B, and its relation to the origin of symptoms. *Biochem J* 1930;24(3):711-722. ►

- **20. Horecker BL.** Mechanism of enzyme action. *Science* 1953; 118(3058):152-3.
- 21. Gibson GE, Ksiezak-Reding H, Sheu KF, Mykytyn V, Blass JP.** Correlation of enzymatic, metabolic, and behavioral deficits in thiamin deficiency and its reversal. *Neurochem Res* 1984;9(6):803-814.
- 22. Butterworth RF, Kril JJ, Harper CG.** Thiamine-dependent enzyme changes in the brains of alcoholics: relationship to the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcohol Clin Exp Res* 1993;17(5): 1084-1088.
- 23. Gubler CJ, Peterson JW, Turpin KK, Crane LW, Turner LG, Bennion M.** Effects of thiamin deficiency and thiamin antagonists on serum and liver cholesterol levels and on cholesterol biosynthesis in rats. *J Nutr* 1974;104(12):1690-5169.
- 24. Gaitonde MK, Fayein NA, Johnson AL.** Decreased metabolism in vivo of glucose into amino acids of the brain of thiamine-deficient rats after treatment with pyridoxamine. *J Neurochem* 1975;24(6):1215-1223.
- 25. Butterworth RF, Hamel E, Landreville F, Barbeau A.** Amino acid changes in thiamine-deficient encephalopathy: some implications for the pathogenesis of Friedreich's ataxia. *Can J Neurol Sci* 1979;6(2):217-222.
- 26. Hamel E, Butterworth RF, Barbeau A.** Effect of thiamine deficiency on levels of putative amino acid transmitters in affected regions of the rat brain. *J Neurochem* 1979;33(2):575-577.
- 27. Heroux M, Butterworth RF.** Reversible alterations of cerebral gamma-aminobutyric acid in pyridoxamine-treated rats: implications for the pathogenesis of Wernicke's encephalopathy. *J Neurochem* 1988;51(4):1221-1226.
- 28. Thomson AD, Baker H, Leevy CM.** Patterns of 35S-thiamine hydrochloride absorption in the malnourished alcoholic patient. *J Lab Clin Med* 1970;76(1):34-45.
- 29. Greenwood J, Pratt OE.** Comparison of the effects of some thiamine analogues upon thiamine transport across the blood-brain barrier of the rat. *J Physiol* 1985;369:79-91.
- 30. Baker H, Frank O.** Absorption, utilization and clinical effectiveness of allithiamines compared to water-soluble thiamines. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1976;22 SUPPL:63-68.
- 31. Thomson AD.** The consequences of alcohol abuse. *Practitioner* 1983;227(1383):1427-1439.
- 32. Nakada T, Knight RT.** Alcohol and the central nervous system. *Med Clin North Am* 1984;68(1):121-131.
- 33. Lindberg MC, Oyler RA.** Wernicke's encephalopathy. *Am Fam Physician* 1990;41(4):1205-1209.
- 34. Rolland S, Truswell AS.** Wernicke-Korsakoff syndrome in Sydney hospitals after 6 years of thiamin enrichment of bread. *Public Health Nutr* 1998;1(2):117-122.
- 35. Wrenn KD, Slovis CM.** Is intravenous thiamine safe? *Am J Emerg Med* 1992;10(2):165.

### Korrespondenzadresse:

Dr. med. Christine F. Hoffmann  
 Klinik und Poliklinik für Anaesthesiologie und  
 Intensivtherapie  
 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus  
 Technische Universität Dresden  
 Fetscherstraße 74  
 01307 Dresden  
 Deutschland  
 Tel.: 0351 458 2785  
 Fax: 0351 458 4336  
 E-Mail: christine.hoffmann@uniklinikum-dresden.de