

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
---	--	---

Wernicke encephalopathy: a literature review

Matas Nasvytis¹, Urtė Stankevičiūtė²

¹*Vilnius University, Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania*

²*Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

Abstract

Background. Wernicke encephalopathy (WE) is an acute neurological syndrome caused by thiamine deficiency. First described by Karl Wernicke in 1881, the disease is characterized by a triad of symptoms—encephalopathy, ataxia, and ocular disturbances. WE is underdiagnosed (80 % of cases identified post-mortem) and inadequately treated (20 % mortality rate in the acute phase). Poor treatment and diagnostic outcomes necessitate better education on this topic.

Aim. This article aims to comprehensively review and summarize the scientific literature on WE, according to the latest diagnostic and treatment recommendations.

Materials and methods. A literature review was conducted, searching PubMed, ClinicalKey, Cochrane Library, and UpToDate databases using English keywords "Wernicke encephalopathy," "Wernicke-Korsakoff syndrome," and "thiamine deficiency". Thirty-four English-language publications were analysed.

Results. Alcohol abuse is the main cause of thiamine deficiency resulting in WE however, up to 26 % of cases have non-alcoholic origins. Various conditions including hyperemesis gravidarum, anorexia nervosa, oncological diseases, bariatric surgery, or hypermetabolic states, can cause WE. The classic triad rarely occurs in its entirety; various autonomic dysregulations accompany typical symptoms with Korsakoff's syndrome developing later. Diagnosis is clinical, based on the Caine criteria, with magnetic resonance imaging recommended for confirmation. Treatment for WE is based on intravenous thiamine replacement therapy. The prognosis is poor, with 17-20 % mortality in the acute phase and 85% experiencing severe residual symptoms.

Conclusions. Inadequate diagnosis of WE is often attributed to its atypical presentation and varied etiological factors. Better education on this topic is crucial for improving outcomes by ensuring timely diagnosis and adequate treatment.

Keywords: Wernicke encephalopathy, Wernicke-Korsakoff syndrome, thiamine deficiency.

Wernicke encefalopatija: literatūros apžvalga

Matas Nasvytis¹, Urtė Stankevičiūtė²

¹Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva

²Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Wernicke encefalopatija (WE) — tai ūminis neurologinis sindromas, sukiamas tiamino stokos. Liga, charakterizuojamą simptomų triados — encefalopatijos, ataksijos ir akių judesių sutrikimų, pirmasis aprašė Karl Wernicke dar 1881 metais. Vis dėlto ši liga vis dar nepakankamai diagnozuojama (80% atvejų nustatoma tik pomirtinių tyrimų metu) ir nepakankamai gydoma (mirštamumas ūmioje fazėje siekia iki 20%). Prasti gydymo ir diagnostikos rezultatai reikalauja geresnio medicinos bendruomenės švietimo šia tema.

Tikslas. Šiuo straipsniu siekiama nuodugniai apžvelgti ir apibendrinti mokslinę literatūrą WE tematika, aprašant naujausias diagnostikos ir gydymo rekomendacijas.

Metodika. Tyrimo metodas – literatūros apžvalga. Mokslinių publikacijų paieška atlikta PubMed, ClinicalKey, Cochraine Library ir UpToDate duomenų bazėse, naudojant angliškus raktažodžius „Wernicke encefalopatija“, „Wernicke-Korsakovo sindromas“ ir „tiamino stoka“. Atrinktos ir analizuotos 34 mokslinės publikacijos anglų kalba, prioritetą teikiant naujausioms publikacijoms.

Rezultatai. WE sukelianti tiamino stoka, dažniausiai sukelia piktnaudžiavimo alkoholiu, tačiau net iki 26% atvejų WE yra nealkoholinės kilmės, sukelia tokių būklių kaip hiperemesis gravidarum, nervinė anoreksija, onkologinės ligos, bariatrinė chirurgija ar hipermetabolinės būklės. Pilna klasikinė triada pasireiškia retai, ligai būdingi įvairūs autonominiai reiškiniai bei vėliau išsivystantis Korsakovo sindromas. Diagnozė nustatoma remiantis klinikiniais Caine kriterijais, patvirtinimui rekomenduojama magnetinio rezonanso tomografija. Gydymas grindžiamas intravenine pakaitine tiamino terapija. Ligos išeitys blogos, nulemtos nepakankamos diagnostikos ir gydymo: tinkamai negydant 17-20% pacientų miršta ūmioje ligos fazėje, o 85% išgyvenusiųjų patiria sunkius liekamuosius reiškinius: Korsakovo sindromą ir eisenos sutrikimus.

Išvados. Nepakankamą WE diagnostiką lemia dažnai netipinis ligos pasireiškimas ir ne visada būdingi etiologiniai faktoriai. Geresnis švietimas šia tema itin svarbus siekiant pagerinti ligos išeitis užtikrinant savalaikę diagnostiką ir pakankamą gydymą.

Raktažodžiai: Wernicke encefalopatija, Wernicke-Korsakovo sindromas, tiamino stoka.

1. Įvadas

Wernicke encefalopatija (WE) yra ūminis neurologinis sindromas, sukeliamas tiamino (vitamino B1) stokos organizme (1). Tai gana reta, kliniškai sudėtinga ir katastrofiškus padarinius galinti turėti liga, reikalaujanti greitos ir tikslios diagnozės bei gydymo (2,3). WE pavadinta Karl Wernicke garbei, kuris pirmasis aprašė šią ligą dar 1881 m. savo veikale „Lehrbuch der Gehirnkrankheiten: für Aerzte und Studierende“ („Smegenų ligų vadovėlis: gydytojui ir studentui“). Šioje knygoje aprašyti trys pacientai, kuriems pasireiškė charakteringa triada, tapusi WE vizitine kortele, — encefalopatija, akių judesių sutrikimai ir ataksija (4).

Pagrindinis WE predisponuojantis faktorius yra piktnaudžiavimas alkoholiu. Vis dėlto net tarp pirmųjų trijų aprašytų atvejų vienas buvo nealkoholinės kilmės: aprašyta jauna moteris, kuri išgėrė sios rūgšties bandydama nusižudyti. Sios rūgštis sukėlė smarkų ir ilgalaikį vėmimą, sukėlusį tiamino stoką, ir pacientei pasireiškė klasikinė simptomų triada (4). Taigi WE etiologija neapsiriboja piktnaudžiavimu alkoholiu ir gali būti labai įvairi. Be to, modernių klinikinių tyrimų duomenimis, pilna triada pasireiškia retai, o atskiri jos komponentai dažnai lydimi netipinių simptomų. Ligos gydymas yra etiologinis ir labai paprastas — pakaitinė tiamino terapija.

Nors WE kaip nozologinis vienetas žinoma jau beveik 150 metų, ir yra gana plačiai paplitusi (kai kurių autorių duomenimis sergamumas bendrojoje populiacijoje siekia beveik 3% (6)), ši liga vis dar labai retai diagnozuojama, beveik 80% jos atvejų nustatoma tik pomirtinio tyrimo metu. Net ir esant etiologinio gydymo galimybei, ligos išeitis taip pat labai prastos, o didelis mirtingumas (ūmioje fazėje miršta iki 20 % pacientų) ir didelis liekamųjų reiškinių dažnis (iki 85 % išgyvenusiųjų patiria

sunkius liekamuosius reiškinius) yra sąlygoti nepakankamo gydymo.

Tokie prasti diagnostikos ir gydymo rezultatai nurodo reikiamybę šviesti medicinos specialistus šia tema. Nors liga minima daugumoje neurologijos vadovėlių, iki šiol lietuvių kalba nėra nuodugnios apžvalgos, susisteminančios informaciją apie šią ligą.

Šios apžvalgos tikslas — išnagrinėti mokslinę literatūrą ir nuodugnai aprašyti WE epidemiologiją, etiologiją, patogenezę, klinikos ir diagnostikos subtilybes, naujausias gydymo ir prevencijos rekomendacijas bei galimas ligos išeitis ir prognozę.

2. Metodika

Pasirinktas tyrimo metodas – literatūros apžvalga. Mokslinių straipsnių paieška atlikta PubMed, ClinicalKey, Cochrane Library ir UpToDate duomenų bazėse, naudojant angliškus raktažodžius „Wernicke encefalopatija“ (angl. Wernicke encephalopathy), „Wernicke-Korsakovo sindromas“ (angl. Wernicke-Korsakoff syndrome) ir „tiamino stoka“ (angl. thiamine deficiency). Atrinktos publikacijos anglų kalba, prioritetas teiktas naujesnėms publikacijoms. Analizuotos 34 mokslinės publikacijos.

3. Rezultatai

3.1. Epidemiologija

Didžioji dauguma duomenų apie WE paplitimą bendrojoje populiacijoje gauta iš autopsijų tyrimų įvairiose šalyse. Didžiausias šiai ligai būdingų pataloginių smegenų pakitimų dažnis nustatytas Australijoje atlikto autopsijų tyrimo metu 1989 m. ir siekė 2,8 % visų tirtųjų (6). Vėlesnių histologinių post mortem studijų duomenimis, vakarietiškoje populiacijose WE dažnis svyruoja tarp 0,4 % ir 2,8 %, o vidutiniškai siekia 1,3 % (2,3,5,7–10). Liga labiau paplitusi tarp vyrų ($\sigma:\text{♀} = 1,7:1$) (1,2,5,9). Daugumos autorių teigimu, tai lemia didesnis

piktnaudžiavimo alkoholiu paplitimas tarp vyrų. Kai kurių studijų duomenimis, piktnaudžiavimo alkoholiu sukeltos WE (AWE) paplitimas didesnis tarp vyrų ($\text{♂}:\text{♀}$ = nuo 1,69:1 iki 6:1), o nesusijusios su alkoholio vartojimu WE (NAWE) paplitimas didesnis tarp moterų ($\text{♂}:\text{♀}$ = nuo 1:1,43 iki 1:1,84) (1,11). Panašūs pasiskirstymo ypatumai stebimi ir kalbant apie susirgimo amžių: vidutinis pirmą kartą AWE susirgusiųjų amžius buvo 55,1 metų, tuo tarpu NAWЕ — 50,7 metų (11). Ligos paplitimo skirtumų tarp skirtingų rasių atstovų nenustatyta (5,9).

WE yra retai diagnozuojama liga. Autopsijų studijų metu nustatomas WE dažnis yra gerokai didesnis nei klinikinių tyrimų metu (2,3,8,9,12). Keleto pomirtinių tyrimų metaanalizių duomenimis, WE buvo kliniškai įtarta tik maždaug trečdaliu su alkoholiu susijusių ir tik 6 % su alkoholiu nesusijusių šios ligos atvejų, nustatytų po mirties (3). Kitų studijų duomenimis, tik apie 20 % visų nustatytų WE atvejų diagnozuojama dar pacientui esant gyvam, tuo tarp 80 % atvejų diagnozė buvo nustatyta po mirties (8,9,12,13). Taip pat paminėtina, kad pomirtiniai tyrimai atliekami tik neaiškiais atvejais, taigi tikėtina, kad nediagnozuotų ligos atvejų skaičius yra dar didesnis (3).

3.2 Etiologija

Pagrindinis ir bene vienintelis etiopatogenetinis veiksnys, sukeliantis WE, yra tiamino (vitamino B1) trūkumas (1–3,5,7,8,10,14,15). Žmogaus organizmui reikia 1-2 mg tiamino per dieną, o sveiko žmogaus organizme paprastai būna sukaupta tarp 30 ir 50 mg šio vitamino atsargų. Negaunant pakankamai tiamino, šios atsargos išnaudojamos per 18 dienų – 6 savaitių laikotarpį (1). Išskiriami 5 pagrindiniai tiamino stokos išsivystymo mechanizmai: 1) sumažėjęs tiamino prieinamumas mityboje; 2) sumažėjęs tiamino pasisavinimas iš virškinimo trakto (VT); 3) sutrikęs tiamino transportas organizme ir atsargų kaupimas; 4)

sutrikęs viduląstelinis tiamino panaudojimas; 5) padidėjęs tiamino suvartojimas arba pašalinimas.

3.2.1 Piktnaudžiavimo alkoholiu sukeliama tiamino stoka

WE tradiciškai siejama su piktnaudžiavimu alkoholiu (3,11,15), o tai, kad piktnaudžiavimas alkoholiu išlieka pagrindiniu WE etiologiniu veiksniumi, patvirtina ir moksliniai tyrimai. Skirtingų autorių duomenimis, nuo 50 iki 92,2 % visų WE atvejų susiję su piktnaudžiavimu alkoholiu (11,15). Nustatyta, kad tarp turinčiųjų priklausomybę nuo alkoholio autopsijų metu pakitimai būdingi WE aptinkami ženkliai dažniau nei bendroje populiacijoje: nuo 12,5 iki 35 % tirtųjų (1,3,16), o tarp tirtųjų, kurių mirtys buvo susijusios su alkoholio vartojimu, siekia net 29 – 59 % (1). Taip pat dauguma mirusiųjų, kuriems nustatyti WE būdingi pakitimai, buvo piktnaudžiaujantys alkoholiu (2).

Tokio tvirto ryšio tarp piktnaudžiavimo alkoholiu ir WE priežastis yra paprasta: alkoholio vartojimas dalyvauja visuose penkiuose minėtuose tiamino stokos vystymosi mechanizmuose.

1) *Sumažėjęs tiamino prieinamumas mityboje*
Sunkią priklausomybę nuo alkoholio turintys asmenys didžiąją dalį organizmui reikalingos energijos gauna iš vartojamo alkoholio. Tai lemia skurdžią mitybą, stokojančią visų vitaminų ir mikroelementų. Be to, apsinuodijimo alkoholiu sukeltas pykinimas ir vėmimas sukelia tiamino praradimą su skrandžio turiniu ir dar labiau riboja jo pasisavinimą (1,5,7,8,15).

2) *Sumažėjęs tiamino pasisavinimas iš VT*
Žarnos spindyje su maistu gautas tiaminas fosfatazių hidrolizuojamas į laisvą tiaminą. Laisvas tiaminas plonosios žarnos gleivinės fermento difosfokinazės konvertuojamas į tiamino pirofosfatą (aktyvią tiamino formą), per gleivinę rezorbuojamas į kraujotaką ir nugabenamas saugoti į kepenis,

skersaruožius raumenis, širdį, inkstus, smegenis ir kitus didelį energijos poreikį turinčius organus (1). Alkoholis sutrikdo laisvo tiamino rezorbciją ir aktyvų transportą per žarnos sienelę bei inaktyvuoja difosfokinazę, sutrikdydamas aktyvios tiamino formos susidarymą ir rezorbciją į kraujotaką (1,2,8,9,15). Be to, alkoholio sukeltas kepenų funkcijos nepakankamumas pasireiškia vėmimu, steatorėja ir viduriavimu, kurie dar labiau trikdo tiamino rezorbciją iš VT (8).

3) *Sutrikęs tiamino transportas organizme ir atsargų kaupimas*

Didžioji dalis tiamino atsargų kaupiama kepenyse. Alkoholio sukelta kepenų pažeidima mažina šio organo galimybes kaupti tiamino atsargas (1,5,8,9,15). Alkoholis taip pat sutrikdo tiamino pernašą per hematoencefalinį barjerą (HEB) ir taip sutrikdo šio gyvybiškai svarbaus vitamino patekimą į smegenis (8). Tai patvirtina ir gyvūnų modelis, kurio metu ilgalaikis alkoholio skyrimas lėmė tiamino atsargų sumažėjimą tiek kepenyse, tiek smegenyse (1).

4) *Sutrikęs viduląstelinis tiamino panaudojimas*

Kaip jau minėta, alkoholis trikdo aktyvios tiamino formos — tiamino pirofosfato — susidarymą, slopindamas fermentą difosfokinazę. Šis procesas svarbus, nes tik aktyvi tiamino forma gali dalyvauti gyvybiškai svarbių metabolizmo reakcijų katalizavime. Be to, tiamino pirofosfatui jungiantis prie fermentų reikalingas magnis, kurio trūkumą taip pat sukelia ilgalaikis alkoholio vartojimas (8,11,15). Ilgalaikis piktnaudžiavimas alkoholiu taip pat lemia transketolazės (vieno svarbiausių tiamino aktyvuojamų fermentų) nuolatinę sąveiką su etilaldehidu (alkoholio metabolizmo produktu), kuri sukelia šio fermento struktūrinį nestabilumą (8).

5) *Padidėjęs tiamino suvartojimas*

Tiaminas yra etanolį skaidančių fermentų kofaktorius, taigi jis gyvybiškai reikalingas etanolio

metabolizmui. Tokiu būdu dažnas alkoholio vartojimas didina tiamino sunaudojimą ląstelėse (2,3,7).

3.2.2 Kiti etiologiniai veiksniai

Nors piktnaudžiavimas alkoholiu yra pagrindinė WE išsivystymo priežastis, tai ne vienintelis etiologinis šios ligos veiksnys (1). Kai kurių studijų duomenimis, net 23 % visų WE atvejų pacientai nebuvo piktnaudžiaujantys alkoholiu (2). Su alkoholio vartojimu nesusijusios būklės veikia per visus 5 tiamino stokos vystymosi mechanizmus.

1) *Sumažėjęs tiamino prieinamumas mityboje*
Sumažėjusio tiamino prieinamumo mityboje pagrindinės priežastys yra nevisavertė mityba, badavimas ar būklės, sukeliančios ilgalaikį pykinimą ar vėmimą.

Tiamino trūkumas gali išsivystyti badaujant: religinio pasninkavimo, bado streikų metu bei badaujant dėl nervinės anoreksijos ar kitų psichiatrinių sutrikimų. Terapinis badavimas gydant pankreatitą taip pat gali sukelti tiamino stoką ir WE, ypač atsižvelgiant, kad pankreatitas dažnai susijęs su piktnaudžiavimu alkoholiu (9,10,17).

Tiamino trūkumas dėl nevisavertės mitybos dažnas ir tarp asmenų, gyvenančių žemiau skurdo ribos, ar senyvo amžiaus pacientų. Aprašyta WE išsivystymo atvejų, kai mitybos racionas buvo ribojamas dėl atopinio dermatito ar celiakijos (15). WE taip pat gali išsivystyti ilgalaikės parenterinės mitybos metu, esant nepakankamam mišinių praturtinimui tiaminu (1–3,5,9–11,14,15).

Pykinimą ir vėmimą sukeliančios būklės taip pat sutrikdo tiamino patekimą į VT. Hyperemesis gravidarum nėštumo metu yra plačiai aprašyta kaip būklė sukelianti WE (1–3,5,9–11,15). Bariatrinė ir kita VT chirurgija dažnai lemia pooperacinį pykinimą ir vėmimą bei ilgalaikį sumažėjusį maisto suvartojimą dėl pakitusios VT anatomijos ir fiziologijos (1–3,5,7,9–11,14,15). Onkologinės

ligos ir jų gydymas taip pat dažnai mažina apetitą bei sukelia pykinimą, mažindamos suvartojamo maisto ir su juo gaunamo tiamino kiekį (3,5,8–11,15).

2) *Sumažėjęs tiamino pasisavinimas iš VT*
Mitybinių medžiagų rezorbciją trikdančios ligos, tokios kaip uždegiminės žarnų ligos, pylorostenozė, peptinės opos, pankreatitas, malabsorbcijos sindromas ar lėtinis viduriavimas taip pat mažina tiamino pasisavinimą (1–3,9,11,14).

VT chirurgija gydant onkologines ligas, peptines opas, uždegimines žarnyno ligas ir panašias būkles taip pat siejama su tiamino trūkumu. Rezekuojuot skrandžio ar žarnų dalis sumažėja rezorbcijos paviršius, taigi ir tiamino pasisavinimas iš VT (1–3,7–9,11,14,15).

AIDS taip pat sukelia tiamino trūkumą. Šiuo atveju pagrindinės priežastys yra prasta mityba ir malabsorbcija, kurią sukelia lėtinis viduriavimas, oportunistinės žarnyno infekcijos ir kai kurie antiretrovirusiniai vaistai (2,3,5,7,9–11,15,18).

Genetinių mutacijų sukeltos ligos taip pat gali būti sutrikusio tiamino pasisavinimo priežastis. Pavyzdžiui, SLC19A3 geno mutacija, sukelianti tiamino apykaitos disfunkcijos sindromą-2, lemia žmogaus tiamino transporterio-2 funkcijos sutrikimą, sutrikdantį tiamino rezorbciją žarnyne (15,19).

3) *Sutrikęs tiamino pasiskirstymas organizme ir atsargų kaupimas*

Žmogaus organizme daugiausia tiamino sukaupta kepenyse. Ligos, pažeidžiančios kepenų parenchimą, kaip kepenų cirozė, nealkoholinis kepenų suriebėjimas ir kepenų onkologiniai procesai, siejamos su nepakankamomis tiamino atsargomis ir WE išsivystymu (1,5).

Jau minėtos žmogaus tiamino transporterį-2 koduojančio geno mutacijos sutrikdo ne tik šio vitamino rezorbciją žarnyne, bet ir pernašą į audinius, ypač smegenis, nulemdamos normalų jo

kiekį kraujo serume, tačiau nepakankamą kiekį smegenyse (3,19).

4) *Sutrikęs viduląstelinis tiamino panaudojimas*

Tiamino panaudojimą viduląstelinuose procesuose gali sutrikdyti įvairios mutacijos. Šiuo metu geriausiai ištirtinėti paveldimi fermento transketolazės funkcijos sutrikimai ir jų vaidmuo WE patogenezėje. Būtent prie šio pentozų kelio fermento jungiasi pirofosfatas jį aktyvuodamas. Tikėtina, kad mutacijos pakeičia transketolazės erdvinę struktūrą. Tai sutrikdo pirofosfato prisijungimą prie fermento ir transketolazės aktyvumas mažėja. Pacientams turintiems šiuos sutrikimus papildomas tiamino skyrimas gali būti neefektyvus (1,2).

Kaip kurie chemoterapijoje naudojami preparatai, tokie kaip 5-fluorouracilas, fedratinibas, erbulozolas ir fosfamidai, taip pat sutrikdo viduląstelinis metabolizmo procesus, kuriems reikalingas tiaminas, taip sukeldami WE (8,9,15).

5) *Padidėjęs tiamino suvartojimas arba pašalinimas*

Kadangi tiaminas yra svarbus angliavandenių metabolizme dalyvaujančių fermentų kofaktorius, padidėjęs jo suvartojimas viduląstelinuose procesuose taip pat gali sukelti trūkumą (1). Didelis angliavandenių, gaunamų su maistu ar infuzine forma, krūvis skatina tiamino suvartojimą ląstelėse (1,3,5,9).

Hipermetabolinės būklės, tokios kaip hipertirozė, ūmi infekcija (kuri yra vienas dažniausiai WE išprovokuojančių veiksnių), sisteminės uždegiminės ligos, nėštumas ar laktacija labai padidina tiamino poreikį organizme (1–3,5,11,14,15). Greitai augantys navikai ar išplitęs onkologinis procesas taip pat sekina tiamino atsargas, nes vėžinės ląstelės pasižymi dideliu metaboliniu aktyvumu ir sunaudoja daug šio vitamino (1–3,5,8,11).

Didelėmis dozėmis skiriamas intraveninis nitroglicerinas taip pat susijęs su sumažėjusiomis tiamino koncentracijomis (8). Tikėtinas šio fenomeno mechanizmas — žarnyno kraujagyslių dilatacija ir dėl pagerėjusios kraujotakos suintensyvėjęs metabolizmas bei suprastėjusi maisto medžiagų rezorbcija.

Kita būklė susijusi su WE vystymusi — atkaitinimo (angl. *refeeding*) sindromas. Vystantis šiam sindromui, naujai gautos mitybinės medžiagos ir išsiskyręs insulinas paskatina glikogeno, riebalų bei baltymų sintezę — didelio energijos kiekio reikalaujančius procesus. Siekiant patenkinti šį naujai atsiradusį energijos poreikį, suaktyvėja metabolizmas, sunaudojama daug tiamino, kurio atsargos organizme būna išsekę dėl ilgo badavimo. Ši veiksnų kombinacija veda prie staigaus tiamino koncentracijos serume sumažėjimo ir WE išsivystymo (1,3,11,14,20).

Tiamino trūkumą sukelia ir padidėjusi jo ekskrecija. Hemodializė, peritoninė dializė ar kilpinių diuretikų vartojimas didina vandenyje tirpių vitaminų, tarp jų ir tiamino, praradimą (1–3,9,10,15,21).

Su tiamino stoka ir dėl jos besivystančia WE susijusios būklės apibendrintai pateiktos 1 lentelėje.

3.3 Patogenezė

Šiuo metu vyrauja kelios teorijos, kaip tiamino trūkumas sukelia WE:

1) *Energetinė ląstelių krizė dėl sutrikusio angliavandenių metabolizmo*

Fosforilinta tiamino forma, tiamino pirofosfatas, yra gyvybiškai svarbus kofermentas, dalyvaujantis viduląstelinio metabolizmo reakcijose. Jis aktyvuoja pentozų fosfatų kelio fermentą transketolazę ir Krebso ciklo fermentus piruvato dehidrogenazę bei alfa-ketoglutarato dehidrogenazę (1,8). Alfa-ketoglutarato dehidrogenazė yra kertinis fermentas angliavandenių metabolizme. Šis fermentas katalizuoja Krebso ciklo reakciją, kurios greitis yra

visą metabolinį srautą per Krebso ciklą ribojantis veiksnys (22). Esant tiamino trūkumui šios reakcijos greitis mažėja lemdamas sumažėjusį srautą per Krebso ciklą ir padidėjusią laktato produkciją. Šie pokyčiai sukelia mitochondrinio aerobinio kvėpavimo reakcijų apimtį sumažėjimą, sumažėjusią ATP gamybą ir deguonies suvartojimą bei padidėjusią laktato produkciją, kuri lemia laktatacidozę (5,9,10,15,23,24). Tokia ląstelių metabolizmo disreguliacija lemia ląstelių žūtį dėl energetinės ląstelės krizės, ypač nerviniame audinyje, pasižyminčiame dideliu energijos poreikiu, kuriam patenkinti būtinas efektyvus aerobinis kvėpavimas mitochondrijose (1,5,9,10,24).

2) *Metabolinė laktatacidozė*

Sumažėjęs alfa-ketoglutarato dehidrogenazės aktyvumas lemia Krebso ciklo reakcijų lėtėjimą ir piruvato kaupimąsi. Ląstelių citozolyje piruvatas verčiamas laktatu dalyvaujant laktato dehidrogenazei. Laktato kaupimasis sukelia metabolinę laktatacidozę, vedančią prie ląstelių žūties (1,5,15,23,24).

3) *Glutaminerginis ekscitotoksiškumas*

Energetinę krizę patiriantys neuronai depoliarizuojasi ir išskiria neuromediatorių glutamatą. Tiamino trūkumas siejamas ir su glutamato transporterių astrocituose, kurie turėtų pašalinti glutamatą iš ekstraląstelinio skysčio, sumažėjusiu aktyvumu. Šie procesai lemia ekstraląstelinį glutamato koncentracijų padidėjimą tam tikruose smegenų regionuose, ypač gumbure. Padidėjusi ekstraląstelinio glutamato koncentracija sukelia N-metil-D-aspartato (NMDA) receptorių hiperaktyvaciją, kuri veda prie ekscitotoksinės neuronų žūties (1,9,10,15,24,25).

4) *Oksidacinis stresas*

Kai kurių tyrimų duomenimis metabolizmo sutrikimus dėl tiamino trūkumo patiriantys neuronai sukelia mikroglijos aktyvaciją. Aktyvuotos

mikroglijos ląstelės išskiria uždegiminius citokinus ir reaktyvias deguonies formas, sukeliančias oksidacinį stresą bei uždegimą, sąlygojančius neuronų žūtį (8,11,15,24).

5) *Citotoksinė edema*

Sumažėjęs energijos kiekis ląstelėje sutrikdo vandens ir elektrolitų homeostazę astrocituose ir, vandeniui plūstant į ląsteles, sukelia citotoksinę edemą. Dėl sutrikusio gliukozės metabolizmo ir osmotinių gradientų ląstelės viduje suvra mitochondrijos, kurių viduje esantys baltymai sukelia citotoksiškumą ir užprogramuotą ląstelių žūtį (8,9,11,15).

6) *Vazogeninė edema*

Tiamino trūkumas sutrikdo ir HEB funkciją. HEB formuoja kapiliarų endotelio ląstelės, pericitai ir astrocitų galinės atšakos, sudarančios standžiąsias jungtis. Visi iki šiol paminėti procesai sukelia astrocitų žūtį taip pažeisdami ir HEB. HEB pažeidimai sukelia petechines hemoragijas nerviniame audinyje, leidžia į jį patekti didelės molekulinės masės baltymams, kurie gali turėti toksinį efektą, bei lemia vazogeninę edemą, vedančią prie tolesnės nervinio audinio pažaidos (1,8,9,11,15).

Mokslinėje literatūroje šiuo metu vyrauja nuomonė, kad tiamino trūkumo sukeltą neuronų pažaidą sąlygoja ne kažkuris vienas, o keli ar net visi minėti mechanizmai vienu metu (1,5,8–11,15,23–25).

3.4 Klinikinis pasireiškimas

WE charakterizuoja simptomų triada: encefalopatija, oftalmoplegija ir ataksija (2,5,8–10,15,26). Vis dėlto toks klinikinis pasireiškimas labiau išimtis nei taisyklė, kadangi visi trys simptomai vienu metu pasireiškia tik 16–33 % pacientų (2,8,9,12,15). Manoma, kad vieno, kelių ar net visų (kai kurių autorių duomenimis 19 % WE atvejų nepasireiškia nė vienas iš klasikinių simptomų (2)) klasikinės triados elementų nebu-

vimas ir lemia, kad dauguma WE atvejų lieka nenustatyti (2). Iš klasikinės triados dažniausiai pasireiškia encefalopatija (82 %), o akių judesių sutrikimai ir ataksija yra retesni (2,8). Jei pasireiškia, ataksija dažnai būna pirmasis simptomas, pasireiškiantis keliomis dienomis ar savaitėmis anksčiau nei kiti (2). Pilna triada dažniau stebima AWE atvejais negu NAWЕ atvejais (3).

3.4.1 Encefalopatija

Encefalopatija gali pasireikšti ūmiais sąmonės sutrikimais ir/ar kognityviniais sutrikimais (2,5,9–11,13,27). Sąmonės sutrikimai apima tiek kokybinius, tiek kiekybinius. Iš kokybinių sąmonės sutrikimų dažniausi sumišimas ir delyras (2,5,9–11,13,27). Delyras gali pasireikšti hiperaktyvumu, lengvai išblaškomu dėmesiu, perdėtu budrumu aplinkai (angl. hypervigilance) ir sujaudinimu — reiškiniais, sietiniais su dažnai WE lydinčiu alkoholio nutraukimo sindromu (2,5,11). Be to, delyro metu galima stebėti dizartrišką kalbą, kai sakinyss pradėdamas artikuliuotai, tačiau žodžiai ilgainiui tampa nesuprantami. Galimas šio fenomeno paaiškinimas — neurotransmiterių, tokių kaip acetilcholinas, išsekvojimas pažeistuose neuronuose (11). Kiekybiniai sąmonės sutrikimai būna įvairaus sunkumo laipsnio nuo mieguistumo ir apatijos iki stuporo ir komos. Sunkūs sąmonės sutrikimai išsivysto tik nesant savalaikio gydymo, todėl pasitaiko gana retai, mažiau nei 5% visų WE atvejų, ir dažniausiai baigiasi mirtimi (2,5,9,10,27). Sąmonės sutrikimai siejami su retikulinio gumburo branduolio pažeidimu (15).

Kognityvinių funkcijų deficitas pasireiškia atminties, dėmesio sutrikimais ir dezorientacija vietoje (2,5,9,10,13,27). Atminties sutrikimai ūmioje fazėje apima darbinę ir trumpalaikę atmintį. Kai kurių autorių teigimu, atminties sutrikimus lemia ūmus sumišimas, kai atsiminimai nesiformuoja pacientui negalint sukaupti dėmesio (10). Visgi dauguma autorių sutaria, kad atminties

pažeidimai yra mediodorsalinio gumburo branduolio ir speninių kūnų pažeidimo pasekmė (9,15). Dėmesio sutrikimai siejami su retikulinei sistemai priklausančių gumburo branduolių pažeidimu (9,10,15). Kognityvinius sutrikimus lemia gumburo branduolių ir speninių kūnų pažeidimai (9).

Sąmonės ir kognityviniai sutrikimai rečiau pasitaiko NAWE atvejais bei tarp jaunesnių pacientų. Galima to priežastis — priklausomybių neturintys, jauni pacientai rečiau ignoruoja savo simptomus ir anksčiau kreipiasi pagalbos (8,11).

3.4.2 Akių judesių sutrikimai

Akių judesių sutrikimai pasireiškia nistagmu, tiesiojo šoninio raumens ir kitų akių judinančių raumenų paralyžiumi, konjuguoto žvilgsnio paralyžiumi bei kitais akių simptomais (2). Šie sutrikimai retai pasitaiko pavieniui, dažniausiai įvairiomis kombinacijomis (2,8). Akių judesių ir regos sutrikimų dažnis įvairiose studijose nurodomas labai skirtingas: kai kurių autorių duomenimis, tai gana retas reiškinys (17 % (13); 29 % (2)), kiti teigia, kad tai dažniausiai pasitaikantis simptomas (iki 85 % sergančiųjų (10,11,27)). Akių simptomai dažnesni AWE negu NAWE atvejais (3).

Dauguma autorių sutaria, kad sergant WE dažniausiai aptinkamas akių judesių sutrikimas yra nistagmas (2,5,8–10,13,15,27). Nistagmas dažniausiai būna horizontalus, abipusis, provokuojamas žvilgsnio (2,8–10,15,27). Pasitaiko ir rotacinio ar vertikalaus nistagmo atvejų, tačiau jis retai būna izoliuotas, dažniausiai lydi horizontalų nistagmą. Vertikalus nistagmas ligos pradžioje dažniausiai nukreiptas aukštyn, vėliau gali pereiti į nukreiptą žemyn (2).

WE būdingi įvairių tilto struktūrų — akies judinamojo, atitraukiamojo ir vestibulinio nervų branduolių bei tilto dangčio — pažeidimai ir skirtingas jų laipsnis lemia įvairių akių judinančių

raumenų disfunkciją (2,5,8,9,15). Šie sutrikimai apima: tiesiojo šoninio raumens paręžę arba paralyžių, kuris beveik visada yra abipusis; konjuguoto žvilgsnio paralyžių; vertikalaus žvilgsnio paralyžių, kuris retai pasitaiko izoliuotas; internuklearinę oftalmoplegiją (2,5,8–10,13,15,27). Pažengusiose ligos stadijose galima visiškai oftalmoplegija (2,9,15).

Taip pat paminėtina, kad sergant WE neretai stebima lėta vyzdžių reakcija į šviesą, anizokorija (2,5,8,9,27). Pažengusiose ligos stadijose vyzdžiai tampa miotiški ir visiškai nereaguoja į šviesą (2,10). Gana dažnai išnyksta vestibulookuliniai refleksai, įskaitant ir reakciją į kalorinius mėginius, — WE ypač specifiška spontaninio nistagmo ir neigiamų kalorinių mėginių kombinacija (2,10). Taip pat pasitaiko tinklainės hemoragijų (9,27), papildema (9), ptozė (9), diplopija (9,15) ir susilpnėjęs regos aštrumas, nulemtas tiamino trūkumo sukeltos optinės neuropatijos (9,11,15).

3.4.3 Ataksija

Ataksija sergant WE tradiciškai siejama su smegenėlių kirmino viršutinės ir priekinės dalies bei vestibulinių branduolių pažeidimu (2,8,10,15,27). Vis dėlto naujausioje literatūroje pripažįstama ir didelė polineuropatijos komponento svarba (2,8,9). Kadangi dažniau pažeidžiamas smegenėlių kirminas, o ne smegenėlių pusrutuliai, šiai ataksijai būdingesni pusiausvyros ir eisenos, o ne koordinacijos sutrikimai (2). Eisenos sutrikimas varijuoja nuo labai lengvo, pastebimo tik tandeminės eisenos metu iki visiškai negebėjimo vaikščioti ar net stovėti (5,9,15). Daugumos pacientų eiseną bradikinetiška, kojos statomos plačiai, velkamos, o žingsniai maži ir lėti (2,5,8). Kai kurie autoriai aprašo ir galimus galūnių (ypač apatinių) koordinacijos sutrikimus bei dizatriją (8–10), tačiau, kadangi tokia simptomatika nebūdinga WE sukeliamiems smegenėlių pažeidimams, tikėtina, kad šie radiniai tarp piktnaudžiaujančių

alkoholiu yra WE lydinčios alkoholinės smegenėlių degeneracijos padarinys (2). Ataksija yra dažniau AWE atvejais pasitaikantis radinys (3,11,15).

3.4.4 Korsakovo sindromas

Tinkamai negydant WE, esant pažengusiai ligai ar kartotiniams jos epizodams, praėjus ūmiai ligos fazei, pacientams vystosi Korsakovo sindromas (KS), kai kurių autorių dar vadinamas Korsakovo psichoze. Šis neuropsichiatrinis sindromas visada išsivysto kaip ūmios WE pasekmė dėl ilgalaikės, negrįžtamos įvairių smegenų struktūrų pažaidos, todėl kai kurie autoriai šias ligas apjungia ir vadina Wernicke-Korsakovo sindromu (1,5,7–11,13,15, 27,28). Literatūros duomenimis, KS išsivysto maždaug pusei WE pacientų (1,7).

Korsakovo sindromą charakterizuoja atminties sutrikimai, pasireiškiantys retrogradine ir anterogradine amnezija bei konfabuliacijomis. Retrogradinė amnezija šiuo atveju pasireiškia netolimos praeities atsiminimų praradimu, tuo tarpu senesni prisiminimai išlieka (5,8,9,13,15). Anterogradinė amnezija pasireiškia ryškiau ir sutrikdo paciento gebėjimą formuoti naujus prisiminimus (5,8,9,13,15,27). Atminties tarpus pacientai dažnai užpildo konfabuliacijomis — išgalvotais atsiminimais, kurie paciento manymu yra tikri (5,9,15). Šias konfabuliacijas lydi anozognozija, pacientams nesuvokiant savo ligos, atminties sutrikimo ir prisiminimų netikrumo (8,13). KS sukelia negrįžtami pažeidimai mediodorsaliniame gumburo branduolyje, speniniuose kūnuose ir limbinėje žievėje (hipokampe) (8,9,13,15,27). Nors, kai kurių autorių teigimu, KS yra stabili ir negerėjanti būklė (8), šiuo metu manoma, kad gydant tiaminu ir nutraukus žalojančius faktorius (kaip piktnaudžiavimą alkoholiu), įmanomas dalinis ar net visiškas pasveikimas (5,13).

2 lentelėje pateikiami kiti klinikiniai reiškiniai, susiję su WE.

3.5 Diagnostika

3.5.1 Klinikinė diagnozė

Nors kai kurie laboratoriniai ar vaizdiniai tyrimai gali būti naudingi tikslinant diagnozę ar atmetant alternatyvias diagnozes, WE iš esmės yra klinikinė diagnozė, nustatoma remiantis detaliam anamneze ir nuodugniu klinikiniu ištyrimu (2,5,9,10,15).

WE turėtų būti įtariama visiems pacientams esant būklėms, aptartoms skiltyje „Epidemiologija“ (ypač piktnaudžiaujantiems alkoholiu ir nevisavertiškai besimaitinantiems), kuriems pasireiškia bent vienas būdingas klinikinis reiškinys (encefalopatija, akių judesių sutrikimai, ataksija, delyras ar hipotermija) (2,5,10,15). Pabrėžtina, kad stacionare gydomiems pacientams ūmi WE dažnai išprovokuojama infuzinių gliukozės tirpalų skyrimo, atkaitinimo sindromo ar atnaujintos mitybos (1–3,5,9,10).

Didžiausius sunkumus diagnostikoje kelia nespecifinis ligos pasireiškimas, ypač tarp nepiktnaudžiaujančių alkoholiu pacientų, kuriems liga pasireiškia atipiškai, dažniausiai nesant pilnos klasikinės triados, o neretai ir nė vieno iš jai priskiriamų simptomų (2,10,15). Tarp piktnaudžiaujančių alkoholiu pacientų, WE diagnozę apsunkina tai, kad didelė dalis simptomų persidengia arba yra maskuojami toksinio alkoholio poveikio ar alkoholio nutraukimo sindromo apraiškų (8).

3.5.2 Caine kriterijai

Atsižvelgiant į mažą klasikinės triados, kaip diagnostinio įrankio jautrumą, ir siekiant palengvinti klinikinę ligos diagnostiką, 1997 metais Caine et al. suformulavo naujus diagnostinius kriterijus, alkoholinės kilmės WE diagnozuoti, kurie buvo validuoti retrospektyvinėmis klinikinių ir neuropatologinių duomenų studijomis (7,29). Pagal šiuos kriterijus diagnozė nustatoma esant bent 2 iš šių 4 požymių: 1) nevisavertė mityba, 2) akių judesių simptomai, 3) sutrikusi smegenėlių funkcija, 4) sąmonės/kognityvinis sutrikimas arba lengvas

atminties sutrikimas. 2010 metais rengiant Europos neurologų draugijų federacijos (angl. European Federation of Neurologic Societies — EFNS) gaires WE diagnostikai ir gydymui šie kriterijai buvo peržiūrėti. Įvertinus šių kriterijų reproduktabilumą ir validumą, nustatyta, kad šių kriterijų jautrumas, siekiantis 85 %, yra daug didesnis lyginant su klasikine triada, kurios jautrumas tik 23%, (2,3,15). Nepaisant kai kurių autorių kritikos dėl poreikio patvirtinti kriterijus perspektyvinėmis studijomis (7) ar dėl jų pritaikymo NAWC atvejais (2), 2010 metų EFNS gairėse bei daugumoje kitų mokslinės literatūros šaltinių šie kriterijai pateikiami kaip pagrindinis diagnostinis įrankis (2,3,5,8,15,29). Be to, 2010 metų EFNS gairėse pabrėžiama, kad, nors originalūs kriterijai buvo suformuluoti AWE diagnostikai, jie taikytini ir pacientams, neturintiems piktnaudžiavimo alkoholiu istorijos (3,15). Detalizuoti Caine kriterijai pateikiami 3 lentelėje (29).

3.5.3 Laboratoriniai tyrimai

Nėra pakankamai jautrių ir specifiskų laboratorinių tyrimų, kurie galėtų būti pripažinti diagnostiniais WE (2,5). Tiamino koncentracijos kraujo serume ar eritrocitų transketolazės aktyvumo nustatymas gali paremti klinikinę diagnozę, tačiau pavieniui šie tyrimai stokoja specifiskumo (2,9,15). Kitas jų trūkumas yra tas, kad tiamino kiekis kraujyje ne visada atspindi jo koncentraciją audiniuose, taigi šių tyrimų jautrumas taip pat nepakankamas (2). Be to, minėtų tyrimų atlikimas yra techniškai sudėtingas ir prieinamas ne visose laboratorijose (9,15). Idealiu atveju kraujo mėginys turėtų būti paimtas prieš pradedant gydymą pakaitine tiamino terapija, tačiau daug svarbiau, kad gydymas būtų pradedamas iš karto nustatius klinikinę diagnozę ir nebūtų atidedamas, norint atlikti šiuos tyrimus ar laukiant jų rezultatų (1–3).

1) Tiamino kiekio kraujo serume tyrimai

Tiesioginis tiamino kiekio kraujo serume tyrimas gali būti naudingas patvirtinant WE diagnozę (1). Atliekant šį tyrimą tiamino ir jo fosfatinių esterių (tiamino monofosfato ir tiamino pirofosfato) kiekis kraujo serume nustatomas didelio efektyvumo skysčių chromatografijos metodu. Šis tyrimo metodas pripažįstamas patikimiausiu nustatant tiamino kiekį kraujyje. EFNS gairėse nurodomos tiamino koncentracijos kraujo serume normos ribos yra 60–220 nmol/l, žemiausiai aptinkamai tiamino koncentracijai esant 3–35 nmol/l (3). Kitų autorių teigimu, derėtų vadovautis vietinės laboratorijos nurodomomis normos ribomis, kurios atsižvelgia į tam regionui būdingą mitybą ir kitus aplinkos faktorius (1). Labai svarbu paminėti, kad nustatytas normalus tiamino kiekis kraujo serume neatmeta WE diagnozės, nes neatspindi tiamino koncentracijos smegenyse (2,3,11). Žemesnė tiamino koncentracija smegenyse gali būti alkoholio sutrikdytos pernašos per HEB (8) arba tiamino baltymus-transporterius koduojančių genų mutacijų pasekmė (3).

Netiesioginis būdas ištirti tiamino kiekį kraujyje yra eritrocitų transketolazės aktyvumo (EKA) matavimas. Kadangi tiaminas yra šio fermento kofaktorius, sumažėjęs transketolazės aktyvumas rodo tiamino stoką (1,5,10,15). Vis dėlto šis tyrimo metodas yra labiau istorinis ir šiuo metu beveik visais atvejais yra pakeistas tikslesnio ir patikimesnio tiesioginio tiamino koncentracijos plazmoje matavimo (1,3). Šio tyrimo metodo modifikacija — pradinio EKA matavimas kartu su tiamino stimuliacijos mėginiu. EKA padidėjimas > 25% patikimai nustato tiamino stoką, tačiau toks sudėtingas laboratorinis tyrimas yra gana sunkiai prieinamas (2). Kitas netiesioginis būdas nustatyti tiamino stoką yra išmatuoti piruvato ir laktato koncentracijas. Šių organinių rūgščių koncentracijos kraujo serume esant tiamino stokai padidėja, kadangi tiaminas yra jas skaidančių fermentų

kofaktorius. Visgi šie tyrimai stokoja specifiškumo (5,10).

2) *Kiti tyrimai*

Bendras kraujo tyrimas ir nuodugnus biocheminis laboratorinis ištyrimas gali padėti atmesti kitas delyro, sąmonės ir kognityvinio sutrikimų bei ataksijos priežastis (2,5). Labai svarbu iširti elektrolitų koncentracijas kraujo serume. Ypač AWE atvejais tiamino stoką dažnai lydi hipomagnezemija ar kitų elektrolitų trūkumas. Hipomagnezemijos nustatymas svarbus kliniškai, kadangi jos nekoregavus net ir tinkamas gydymas tiaminu gali būti neefektyvus (2,5,8,11,15). Esant karščiavimui (WE sukeltai hipertermijai) ar kitiems centrinės nervų sistemos infekcijos požymiams pacientams turėtų būti atlikta liumbalinė punkcija. Sergant WE vienintelis galimas likvoro pakitimas yra nedidelis baltymo koncentracijos padidėjimas. Pleocitozė ar baltymo koncentracija $> 1 \text{ g/l}$ atmets WE diagnozę (2).

3.5.4 **Vaizdiniai tyrimai**

Dauguma ūmios WE atvejų nustatomi pakitimais magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) ir/ar kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimuose (2). Nors šie tyrimai negali nei patvirtinti, nei atmesti WE diagnozės, jų nauda atmetant alternatyvias diagnozes dauguma autorių neabejoja (2,5,7–10,15). Vis dėlto, kadangi vaizdiniai tyrimai nėra pagrindinis diagnostinis įrankis, gydymas niekada neturėtų būti atidedamas laukiant šių tyrimų rezultatų (2).

1) *Kompiuterinė tomografija*

Pagrindiniai radiniai KT sergant WE yra sumažėjusio tankio zonos smegenų vandentiekį supančioje pilkojoje medžiagoje, tarpinėse smegenyse (ypač medialinėje gumburo dalyje) ir vidurinėse smegenyse (2,9,15). Šie pakitimai išryškėja atlikus intraveninį kontrastavimą (2). Kadangi tokie pokyčiai nebūdingi kitiems sutrikimams, jų aptikimas smarkiai paremia WE

diagnozę (2). Vis dėlto dauguma atvejų šie pokyčiai neišryškėja ūmioje WE fazėje (9,15). EFNS gairėse pripažįstama mokslinėje literatūroje susiformavusi nuomonė, kad KT yra nepatikimas vaizdinis tyrimas WE diagnostikoje ir pirmenybė turėtų būti teikiama MRT (2,3,8,9,15).

2) *Magnetinio rezonanso tomografija*

Šiuo metu pripažįstama, kad MRT dėl savo aukšto specifiškumo yra pranašiausias vaizdinis tyrimas WE diagnostikoje (2,3,7–9,15). Retrospektyvinių studijų metu nustatytas MRT jautrumas buvo 53 %, specifiškumas 93 %, o teigiama prognostinė vertė 89 % (2,3,8,15).

Nors vieno autorių duomenimis MRT atliktas FLAIR (angl. fluid-attenuated inversion recovery) ar DWI (angl. diffusion-weighted imaging) režimais nesuteikė reikšmingos papildomos informacijos lyginant su konvencine MRT (3), kiti autoriai tam prieštarauja teigdami, kad DWI režimas, kontrastavimas gadoliniu ar ypač FLAIR režimas padidina tyrimo jautrumą ir sumažina klaidingai neigiamų rezultatų dažnį (9,10,15). Pagrindinė to priežastis — FLAIR režimas slopina hiperintensinį likvoro, bet ne edemiškų audinių signalą taip leisdamas dar geriau aptikti citotoksinę edemą, kuri yra būdingiausias WE pažeidimas fiksuojamas MRT (3,15). Vis dėlto EFNS gairėse nenurodomas kurio nors MRT režimo pranašumas prieš kitus (3). NAWF atvejais pokyčiai MRT stebėti beveik dviem trečdaliais atvejų, tuo tarpu AWE atvejais MRT pokyčiai stebėti daug dažniau: 97 % DWI režimu, 99 % konvencinė MRT ir 100 % FLAIR režimu (3). Be to pastebėta, kad AWE atvejais MRT pakitimai dažniausiai yra tipiniai, o NAWF atvejais pakitimai dažnesni netipinėse smegenų zonose (3,9). Kontrastuojant išryškėjantys gumburo ar speninių kūnų pažeidimai taip pat dažniau sietini su AWE (3,8,15). Būtent kontrasto išryškinami pokyčiai speniniuose kūnuose gali būti vienintelis MRT fiksuojamas WE požymis asmenims, ilgą laiką

piktnaudžiaujantiems alkoholiu, ir kartu su vidurio linijos gumburo branduolių pažeidimu yra prasto sąmonės lygmens ir kognityvinių funkcijų atsistatymo požymis (2,9,15). Dažnai AWE atvejais greta tipinių MRT pakitimų stebima ir speninių kūnų bei smegenėlių kirmino atrofija — kartotinių WE epizodų padarinys. Šie radiniai nebūdingi alkoholiu nepiktnaudžiaujantiems pacientams, kuriems tai būna pirmasis WE epizodas (2,9).

Tipiniai MRT pokyčiai sergant WE yra tarpinių smegenų (dažniausiai gumburo), speninių kūnų, vidurinių smegenų pamato ir pilkosios medžiagos, supančios trečią, ketvirtą skilvelius ir smegenų vandentiekį (ypač ketvirto skilvelio apatinės sienos) simetriški, hiperintensiniai pakitimai, fiksuojami T2, FLAIR ir DWI režimais (2,3,5,7–10,15). Manoma, kad šiose smegenų srityse ląstelių osmosinio slėgio palaikymas tiesiogiai priklauso nuo tiamino kiekio, todėl jo trūkumas pirmiausia sukelia šių sričių citotoksinę edemą (9). Vaikų populiacijoje WE sukelti pakitimai dažniausiai stebimi pamato branduolių ir kiauto srityse — tai lemia intensyvus, nuo tiamino priklausomas šių sričių neuronų metabolizmas (9,15).

Atipiniams MRT pokyčiams sergant WE priskiriami dorzalinės pailgųjų smegenų dalies, smegenų tilto, smegenėlių (ypač jų kirmino), juodosios medžiagos, galvinių nervų (VI, VII, VIII, XII) branduolių, raudonųjų ir dantytųjų branduolių, kiauto, uodeguotojo branduolio galvos, didžiosios smegenų jungties (ypač jos stormens), smegenų skliauto ir smegenų žievės (daugiausiai frontalinės ir parietalinės) hiperintensiniai signalo pokyčiai (2,3,9,15). Paminėtina, kad šie atipiniai pokyčiai beveik visada yra lydimi tipinių pakitimų MRT (9,15).

Uodeguotojo branduolio pažeidimai dažniausiai stebimi komoje esantiems WE pacientams ir yra didelio ligos sunkumo požymis (15). Tuo tarpu

žievės pakitimai rodo negrįžtamą pažeidimą ir yra blogos prognozės požymis (9,15).

Nors radiniai MRT yra specifiški WE, jų nebuvimas negali atmesti ligos, taigi šis metodas nėra patikimas diagnostinis įrankis ir turėtų būti naudojamas tik diagnozės patvirtinimui (2,3,7,9).

3) *Elektroencefalografija*

Padidėjęs glutamato išsiskyrimas smegenyse sergant WE gali sukelti elektrinio smegenų lauko pakitimus, kurie užfiksuojami atliekant elektroencefalografiją (EEG). EEG pokyčiai dažniausiai pasireiškia mažo-vidutinio intensyvumo difuzinėmis lėtomis bangomis. EEG nėra geras diagnostinis įrankis, kadangi pokyčiai yra nespecifiški WE ir pasireiškia tik maždaug pusei pacientų (2,8).

3.5.5 Diagnostikos apibendrinimas

Nors WE yra klinikinė diagnozė, dažnai tenka derinti keletą diagnostinių įrankių norint laiku ir sėkmingai nustatyti šią ligą. Kartais net keletu skirtingų tyrimų ar jų kombinacijų nepakanka patikimai nustatyti šiai diagnozei, taigi neretai gydymas pradedamas dar prieš ją patvirtinant. Teigiamas atsakas į gydymą išnykstant klinikiniam ligos požymiams klinikinėje praktikoje dažnai vertinamas kaip diagnozę patvirtinantis reiškinys (1–3,13).

1) *Diferencinė diagnostika*

Daugeliu atvejų WE nuo kitų ligų gali būti diferencijuojama patikslinus anamnezę, esant skirtingiems klinikiniam požymiams bei atlikus laboratorinius kraujo, likvoro ir vaizdinius galvos smegenų tyrimus. WE diagnozė turėtų būti diferencijuojama su:

- Hepatine encefalopatija, esant sunkiam ūminiam ar lėtiniam kepenų pažeidimui (5,9);
- Ūmiai smegenų kraujotakos sutrikimais, ypač paminėtini rostralinės smegenų kamieno dalies infarktas (angl. top-of-the-basilar syndrome — TOBS) ir giliųjų smegenų venų trombozė (2,5,9);

- Intrakranijiniu kraujavimu (9);
- Alkoholio nutraukimo sindromu (5);
- Lėtine hipoksija (5);
- Postanoksine encefalopatija (2);
- Normalaus slėgio hidrocefalija (5);
- Meningitu (9);
- Virusiniu encefalitu, meningoencefalitu ar encefalomielitu, įskaitant sukeltus influenza A, Vakarų Nilo ar Herpes simplex virusų (2,9);
- Atipinės eigos Creutzfeldt-Jakob liga (9);
- Pirminė smegenų limfoma (9);
- Smegenų navikais, ypač trečio skilvelio ependimomomis (2,9);
- Smegenėles pažeidžiančiomis ligomis (9);
- Apsinuodijimu toksinais (9);
- Marchiafava-Bignami liga (9);
- Metronidazolio sukelta encefalopatija, nes ilgą laiką ir didelėmis dozėmis skiriamas metronidazolis gali sukelti periferines neuropatijas ir smegenėlių pažeidimą. Metronidazolio neurotoksiškumą lemia tai, kad vienas jo metabolizmo produktų yra tiamino analogas ir veikia antagonistiskai (9).

3.6 Gydyimas

WE yra laikoma gyvybei pavojinga, tačiau grįžtama būkle, todėl gydymas turėtų būti pradedamas nedelsiant, vos tik įtarus šią ligą, nelaukiant diagnozei palankių laboratorinių ar vaizdinių tyrimų rezultatų (1,2,5,8,11,13,15). Negydant šios ligos paciento būklė gali progresuoti iki komos ir mirties, o tiamino trūkumo sukelta neuronų pažeidimai gali tapti negrįžtama ir sukelti išliekančius neurologinius padarinius (2,8,9,13,15).

1) Tiamino terapija

Pagrindinis ir vienintelis WE gydymas yra pakaitinė tiamino terapija, siekiant koreguoti tiamino trūkumą visuose organizmo audiniuose, bet ypač — smegenyse. Tai efektyvus, nebrangus ir svarbiausia, saugus gydymo metodas (2,3,5,8–10,13,15). Šiuo

metu nėra studijų, kurios būtų nustačiusios optimalią tiamino dozę, skyrimo būdą, gydymo trukmę ar skyrimo schemą, taigi dauguma autorių literatūroje savo rekomendacijas grindžia atvejų aprašymų duomenimis ar gera klinicine praktika (1–3,8,9,30).

2) Skyrimo būdas

Įvairių tyrimų duomenys parodė, kad peroraliai skiriamas tiamino hidrochloridas yra neefektyvus bandant padidinti šio vitamino koncentracijas kraujyje ir gydant WE (1–3,5). Taip yra dėl sutrikusios tiamino rezorbcijos iš žarnyno alkoholiu piktnaudžiaujantiems ir nevisavertiškai besimaitinantiems pacientams (1,2,11).

Rekomenduojamas tiamino skyrimo būdas yra intraveninis. Pasirinktą vienkartinę tiamino hidrochlorido dozę rekomenduojama praskiesti 100 ml 0,9% NaCl, 5% gliukozės ar 5% dekstrozės tirpalu ir skirti infuzija per 30 min. Toks skyrimo būdas padeda išvengti skausmingų didelio tūrio intraraumeninių injekcijų ir galimų alerginių reakcijų į tiaminą (1,3,5,8,15).

3) Dozavimas

2010 išleistose EFNS gairėse rekomenduojama tiaminą WE gydymui skirti intraveniškai 200 mg dozėmis tris kartus per dieną (3). Nesant klinikinių tyrimų, šis siūlymas pateikiamas kaip geros klinikinės praktikos rekomendacija (angl. good practice point - GPP) (3). Tokiai rekomendacijai pritaria ir keletas kitų autorių (1,8,9,28). Tiamino skyrimas tris kartus per dieną grindžiamas tuo, kad šio vitamino pusinis eliminacijos laikas yra tik 96 minutės, taigi skiriant vaistą du ar tris kartus dienoje galima pasiekti geresnį audinių įsotinimą (3,8). Visgi, yra duomenų, kad 200 mg tris kartus per dieną yra nepakankama dozė AWE atvejais. AWE gydymui rekomenduojama skirti 500 mg tiamino tris kartus per dieną (3,5,8,30). Dėl šios priežasties, kai kurie autoriai rekomenduoja iš karto skirti 500 mg tiamino 3 kartus per dieną nediferencijuojant WE kilmės (1,2,5,7,11). Priežastis, kodėl alkoholio

sukeltos WE gydymas reikalauja didesnių dozių tiamino, nėra aiški. Manoma, kad alkoholiu piktnaudžiaujantys asmenys būna patyrę ankstesnių subklinikinių WE epizodų, sukėlusių negrįžtamą smegenų pažeidimą. Kita teorija — kartu su WE patiriamas alkoholio nutraukimo sindromas lemia perteklinį glutamato išskyrimą smegenyse, taip jas pažeisdamas (3,8).

4) *Gydymo trukmė*

Gydymo trukmė, kaip ir dozavimas, išlieka diskusijos klausimu. Pagal EFNS gaires, gydymas intraveniškai skiriamu tiaminu turėtų būti tęsiamas tol, kol nebėra pastebimo tolesnio klinikinių WE požymių gerėjimo (3,9). Tuo tarpu kiti autoriai rekomenduoja tiaminą intraveniškai skirti 2-3 dienas, o vėliau pereiti prie 250 mg injekcijų į raumenis vieną kartą per dieną dar 5 dienas (1,2,8,11). Kai kurie autoriai taip pat rekomenduoja praėjus ūmiai ligos fazei ir baigus parenterinį gydymą tiaminu, tęsti gydymą peroraliniais 100 mg per dieną iki išrašymo iš ligoninės arba tol, kol išlieka rizika WE išsivystyti (žr. 1 lentelę) (2,8,10).

5) *Gydymo sekimas*

Šiuo metu terapinė tiamino koncentracija kraujyje gydant WE nėra nustatyta (3). Vis dėlto tiamino kiekio kraujyje dinamika įvairiose gydymo stadijose gali padėti įvertinti, ar tuo metu skiriamos dozės yra pakankamos, o skyrimo kelias — tinkamas (8).

6) *Gydymo saugumas*

Gydymas skiriant intraveninę tiaminą laikomas itin saugiu (1,2,8). Nežymios alerginės reakcijos, tokios kaip pruritas ar infuzijos vietos iritacija neviršija neabejotinos gydymo naudos (8). Sunkios nepageidaujamos reakcijos į tiaminą, tokios kaip anafilaksija ar bronchospazmas, yra labai retos, skirtingų autorių duomenimis, jų dažnis 1-4/1 000 intraveniškai skiriamų dozių (1,2). Siekiant išvengti šių reakcijų, rekomenduojama skiriamą tiamino tirpalą skiesti (žr. Skyrimo būdas).

7) *Gydymas kitais preparatais*

Pakaitinė tiamino terapija taip pat turėtų būti papildoma kitais B grupės vitaminais bei mikroelementais, ypač kaliumi ir magniu (2,8,11,13,28). Tiamino trūkumas leidžia numanyti nevisavertę mitybą, kurios neabejotina pasekmė yra ir kitų B grupės vitaminų trūkumas. Kalis ir magnis yra gyvybiškai svarbūs tiamino katalizuojamų fermentų kofaktoriai, taigi esant jų trūkumui, net ir tinkamas gydymas tiaminu gali būti neefektyvus. Ypač svarbu koreguoti hipomagnezemiją, kuri dažna alkoholiu piktnaudžiaujantiems pacientams ir gali lemti nepilną pasveikimą nuo WE (2,5,8,11,15). Gydant WE taip pat svarbu skirti papildomą tiamino dozę prieš kiekvieną gliukozės tirpalų infuziją, kadangi yra pastebėta, kad būtent gliukozės tirpalų infuzijos dažnai išprovokuoja WE esant tiamino trūkumui (2,3,9).

Žmogaus tiamino transporterio-2 geno mutacijų sukeltos WE atvejais kartu su pakaitine tiamino terapija rekomenduojama parenteriškai skirti ir biotiną (15).

3.7 Mitybos atstatymo svarba

WE tyrinėjantys autoriai spekuliuoja, kad esant padidėjusiam metaboliniam aktyvumui ar piktnaudžiaujant alkoholiu, organizme sutrinka tiamino atsargų kaupimas. Tokiais atvejais net ir didelės apimties pakaitinė tiamino terapija gali nepadėti atstatyti tiamino rezervų organizme, jei tuo pat metu nebus atnaujinta visavertė ir subalansuota paciento mityba. Taigi EFNS gairėse nurodoma, kad mitybos normalizavimas yra svarbus faktorius ne tik WE atkryčių prevencijoje, bet ir aktyvios WE gydyme (3). Be to, mityboje svarbu užtikrinti pakankamus ir kitų vitaminų (ypač B grupės) bei mikroelementų (ypač magnio) kiekius (2).

3.8 Profilaktika

Kadangi WE išsivysto tik esant tiamino stokai, kuri yra lėtinė būklė, nulemta gyvensenos būdo ir mitybos, natūraliai iškyla profilaktinio gydymo ir ligos prevencijos klausimai.

Šiuo metu nemažai pasaulio valstybių taiko maisto praturtinimą tiaminu (1). Pavyzdžiui, Australijoje priėmus įstatymus, reikalaujančius praturtinti miltus tiaminu, autopsijų tyrimuose ženkliai sumažėjo WE atvejų (2,31). Remiantis šiais ir panašiais duomenimis, EFNS savo gairėse rekomenduoja maisto praturtinimą tiaminu kaip prevencinę priemonę (3). Nors yra buvę siūlymų tiaminu praturtinti ir alkoholinius gėrimus, siekiant pasiekti tikslinę asmenų grupę — piktnaudžiaujančius alkoholiu asmenis, nėra įrodymų, kad tokia priemonė sumažintų WE dažnį (2,3).

Intraveninio tiamino skyrimas skubios pagalbos skyriuose prieš skiriant infuzinę terapiją gliukozės tirpalais daugelyje šalių jau yra tapęs įprastine taktika (1–3,5). Ši nebrangi profilaktinė priemonė padeda išvengti jatrogeninės WE, išprovokuotos krūvio angliavandenių. Šią praktiką patvirtina ir EFNS gairės, rekomenduodamos skirti 200 mg tiamino intraveniškai prieš bet kurią infuzinę terapiją angliavandenių tirpalais WE rizikos grupėms priklausantiems pacientams (žr. 1 lentelę) (3).

Taip ir ligoninėse gydomiems pacientams, kurie patenka į WE rizikos grupes (piktnaudžiaujantiems alkoholiu, išsekusiems dėl nevisavertės mitybos ar esantiems hipoglikemijoje), rekomenduojamas profilaktinis gydymas tiaminu (1,2,11). Rekomenduojama profilaktinio gydymo schema: 250 mg tiamino parenteriškai (intraveniškai ar injekcija į raumenis) vieną kartą per dieną 3-5 dienas (2,11).

Pacientai po bariatrinės chirurgijos operacijų yra kita didelė rizikos grupė, kuriai reikalingas profilaktinis WE gydymas dėl sumažėjusios tiamino rezorbcijos iš VT (1,3,8,11). Dauguma autorių šiems pacientams rekomenduoja peroralinius polivitaminų

papildus, kuriuose tiamino dozės turėtų siekti 50-100 mg tris kartus per dieną, nes tai pigus, nesudėtingas ir daug kam prieinamas metodas (1,8). Vis dėlto EFNS gairės dėl dažno šių pacientų vėmimo ir sutrikusios rezorbcijos iš žarnyno rekomenduoja parenterinį tiamino skyrimą, tačiau nenurodo efektyvaus dozavimo schemos (3). Nors dauguma autorių sutaria, kad visiems pacientams po bariatrinės chirurgijos reikalingas tiamino koncentracijos sekimas, nuomonės dėl šio sekimo ir paties profilaktinio gydymo trukmės išsiskiria. Vienų autorių duomenimis sekimas ir profilaktinis gydymas reikalingas bent 6 mėnesius po operacijos (3,5), tačiau kiti autoriai teigia, kad šios priemonės turėtų būti taikomos visą gyvenimą (8).

Taip pat labai svarbu paminėti, kad visi minėti gydymo būdai bus neefektyvūs, jei pacientas nenutrauks žalojančio veiksnio, kuris dažniausiai yra alkoholio vartojimas. Taigi gydant AWE labai svarbus vaidmuo tenka šios priklausomybės fiziniui ir psichologiniam gydymui (8).

3.9 Prognozė, liekamieji reiškiniai

3.9.1 Bendra WE išeičių prognozė

Duomenų apie WE prognozę mokslinėje literatūroje nėra daug dėl žemo šios ligos diagnostikos dažnio (beveik 80% ligos atvejų nustatoma autopsijų metu) (7). Vis dėlto dauguma autorių iš esamų duomenų daro išvadą, kad ligos prognozė yra prasta (1,7,15). Spekuliuojama, kad negydant ar gydymo intensyvumui esant nepakankamam, 17-20 % WE pacientų miršta ūmioje ar poūmėje ligos fazėje, o 75-85 % išgyvenusiųjų pasireiškia ilgalaikės ligos komplikacijos, įskaitant ir Korsakovo sindromą (1,7–10,15). Net ir gydant tinkamai liekamieji reiškiniai pasireiškia 50 % visų sirgusiųjų WE (1,8). AWE atvejų prognozė dar prastesnė — apie 80 % pacientų išsivysto KS, o maždaug 40 % miršta dėl įvairių WE ir KS komplikacijų (1). Net tarp NAWE pacientų visiškas pasveikimas stebimas tik maždaug

20 % atvejų, o su komplikacijomis susijusi mirtis ištinka taip pat 20 % pacientų (1).

3.9.2 Ligos sunkumo, išeičių vertinimas

Mokslinės literatūros duomenimis, smegenų žievės pažeidimas, stebimas MRT tyrime, rodo negrįžtamą neuronų pažeidimą ir yra prastos prognozės požymis (9,15). Vis dėlto aprašytas vienas 47 metų moters atvejis, kai išsivysčius WE buvo stebimi žievės pažeidimai, tačiau pacientė nubudo po 45 dienas trukusios vegetacinės būklės. Šis NAWE atvejis buvo sukeltas ilgo terapinio badavimo sergant pankreatitu (17).

Uodeguotųjų branduolių pažeidimai, stebimi MRT, rodo ligos sunkumą, o signalo intensyvumo pokyčiai, ypač išryškinami kontrastuojant, speniniuose kūnuose ir medialiniuose gumburo branduoliuose leidžia prognozuoti, kad paciento pasveikimas nebus visiškai (15).

3.9.3 Simptomų išnykimas

Pradėjus savalaikį gydymą (per pirmąsias valandas nuo ligos pradžios) intraveniniu tiaminu tinkamomis dozėmis, galima tikėtis dalinio ar visiško klinikinių WE reiškinių išnykimo (2,3,7,8,10,15). Retais atvejais pasveikimas įmanomas net ir pradėjus gydymą kelios dienos po ligos pradžios (7). Toks geras ir greitas atsakas į gydymą tiaminu leidžia spekuliuoti, kad dauguma WE simptomų yra biocheminės, o ne struktūrinės neuronų pažeidimo padarinys. Biocheminė pažeida yra grįžtama ir išnyksta atstačius normalius neuronų metabolizmo procesus, priešingai nei struktūrinė pažeida, kuri išsivysto užsitęsęs metabolinei pažeidai (2,8,9).

Akių judesių simptomai sušvelnėja ir išnyksta pirmiausiai, dažniausiai per pirmąsias gydymo dienas ar net valandas (2,5,8,13,15,30). Keleto autorių teigimu, akių simptomų atsako į gydymą tiaminu nebuvimas per pirmąsias dienas turėtų nurodyti alternatyvią diagnozę (2,15). Nors dauguma akių judesių simptomų išnyksta visiškai (5,10,13), horizontalus nistagmas gana dažnai gerėja

pamažu ir net iki 60 % atvejų gali išlikti keletą mėnesių ar iš viso neišnykti (2,9,15,30).

Ataksija, gerėjant vestibulinei funkcijai, išnyksta kiek vėliau, per pirmąsias dvi savaites (2,5,8,15,30). Dažnai įvairaus stiprumo eisenos sutrikimai yra liekamasis reiškinys persirgus WE ir tik apie 40% pacientų ataksija išnyksta visiškai (2,9,15).

Sąmonės sutrikimai, tokie kaip sumišimas ir dezorientacija, ima gerėti per pirmąsias valandas nuo gydymo tiaminu pradžios ir išnyksta per keletą dienų (2,5,13,15,30). Vis dėlto esant toli pažengusiai ligai, jei pacientas yra komoje ar vegetacinėje būklėje, dažniausia išeitis yra mirtis ir tik itin retais atvejais galima tikėtis sąmonės būklės pagerėjimo (17).

Tuo tarpu kognityviniai simptomai, tokie kaip atminties ir mokymosi sutrikimai, regresuoja lėtai ir dažnai visiškai atsistatymas nepasiekiamas — išsivysto KS (2,13,15,27). Mokymosi ir atminties sutrikimai visiškai išnyksta tik maždaug 20 % visų pacientų (1,2).

Vis dėlto, nors pirminis pagerėjimas pastebimas greitai, visiškai ūmių simptomų išnykimas dažniausiai užtrunka 1-3 mėnesius (9). Pakitimų, stebimų MRT, regresija koreliuoja su klinikinių simptomų gerėjimu (2,8,9), kai kurių autorių duomenimis, šie pokyčiai gali išnykti net per 48 val. nuo gydymo intraveniniu tiaminu pradžios (2).

3.9.4 Liekamieji reiškiniai

Pagrindinis ir dažniausiai pasitaikantis liekamasis reiškinys persirgus WE yra KS, kurio požymius jau aptarėme klinikinių reiškinių skiltyje (žr. 3.4.4. *Korsakovo sindromas*) (1,2,5,7–10,15). KS išsivysto 75-85 % tinkamai negydytų pacientų (8,10,15), tačiau net ir tinkamai gydant šis sindromas išsivysto apie 50 % visų pacientų (1,7). AWE pacientams šio sindromo išsivystymo rizika ženkliai didesnė (apie 80 %) nei NAWE atvejais (apie 13-20 %). Taip yra, nes alkoholiu piktnaudžiaujantys pacientai per gyvenimą patiria

ne vieną kartotinį WE ar subklinikinės tiamino stokos epizodą, kurių sukelta neuronų pažeidimai akumuluojasi (1,2,8,9).

Labai nedaug žinoma apie pacientus, kuriems persirgus WE neišsivysto KS (7). Viena nedidelė autopsijų studija ištyrė 5 tokius pacientus ir nustatė, kad 4 iš jų kentėjo nuo nedidelių atminties ar psichinių sutrikimų (32). Taigi galima spėti, kad net neišsivysčius KS, didžioji dalis persirgusiųjų WE, ypač AWE, kenčia nuo didesnių ar mažesnių mokymosi ir atminties funkcijų sutrikimų (2,5,7,15,32).

Kiti galimi WE liekamieji reiškiniai:

- mitybinė smegenėlių degeneracija (angl. nutritional cerebellar degeneration) (7);
- horizontalus nistagmas: išlieka net iki 60 % visų persirgusiųjų (2);
- eisenos ataksija: didesni ar mažesni eisenos sutrikimai išlieka net iki 60 % persirgusiųjų WE. Tokiems pacientams būdinga eisena plačiai į šonus statant ir velkant kojas, žengiant lėtai ir mažais žingsneliais. Dalis pacientų gebėjimą vaikščioti praranda visiškai (2,5,10,15);
- oftalmoplegija: retas liekamasis reiškinys, dažniausiai išnyksta su savalaikiu gydymu tiaminu (5).

4 Išvados

WE yra retai diagnozuojamas sindromas, net iki 80 % atvejų nustatomas tik po mirties. Piktnaudžiavimas alkoholiu yra dažniausias, tačiau ne vienintelis tiamino stoką sukeliančios WE rizikos veiksnys, net iki 26 % atvejų WE yra nealkoholinės kilmės. NAWЕ sukeliami skirtingų būklių iš kurių svarbiausios: hyperemesis gravidarum, nervinė anoreksija, onkologinės ligos, VT chirurgija ir hipermetabolinės būklės. Ligą charakterizuoja klasikinė triada: encefalopatija, akių simptomai ir ataksija. Vis dėlto visi trys simptomai kartu pasireiškia retai, juos lydi įvairūs autonominiai

reiškiniai, o negydant liga progresuoja iki komos ir mirties. Praėjus ūmiai ligos fazei dažnai vystosi sunkią negalią sukeliantis KS, kurį charakterizuoja retrogradinė ir anterogradinė amnezija, lydimi konfabuliacijų. Ligos diagnostika paremta klinikiniais Caine et al. kriterijais. Tinkamiausias tyrimas diagnozei patvirtinti yra MRT. WE gydymas grindžiamas pakaitine tiamino terapija, kuri turėtų būti skiriama intraveniškai, svarbų vaidmenį gydant vaidina elektrolitų disbalanso, ypač hipomagnezijos, korekcija. Ligos išieitys blogos, nesant tinkamo gydymo 17-20 % pacientų miršta ūmioje ar poūmėje ligos fazėje, o 85 % išgyvenusiųjų patiria sunkius liekamuosius ligos reiškinius, iš kurių dažniausi — KS, persistuojantis horizontalus nistagmas ir eisenos sutrikimai.

Prastas ligos išieitis lemia du faktoriai: nepakankama, vėlyva diagnostika bei nepakankamas gydymas. Prastos diagnostikos priežastys yra daugiau nei ketvirtadalis ligos atvejų turi netipinė, su piktnaudžiavimu alkoholiu nesusijusi etiologija ir netipinis klinikinis pasireiškimas nesant pilnos klasikinės triados. Kadangi WE diagnozė yra klinikinė, tokia klaidinanti etiologija ir klinika lemia vėlyvą ligos diagnostiką ir gydymą. Be to, net ir laiku skiriamas gydymas dažnai nepakankamas, kadangi ilgą laiką nebuvo tvirtų gydymo rekomendacijų.

Vis dėlto autoriai tikisi, kad ši detali apžvalga, aprašanti didelę dalį WE sukeliančių būklių ir susisteminti diagnostikos bei gydymo rekomendacijas, paremtas EFNS gairėmis, prisidės prie švietimo apie šią ligą. Esame įsitikinę, kad medicinos bendruomenės švietimas yra raktas į sėkmingesnius šios ligos diagnostiką ir gydymą bei gerėjančias išieitis ir prognozę.

1 lentelė. *Su tiamino stokos ir WE išsivystymu susijusios būklės*

Mechanizmas		Būklė
Sumažėjęs tiamino prieinamumas mityboje	Nevisavertė mityba	Nevisavertė mityba dėl piktnaudžiavimo alkoholiu (1,2,5,7–11,15)
		Nevisavertė mityba dėl skurdo (1–3,5,10,15)
		Ilgalaikė parenterinė mityba (1–3,5,9,10,15)
		Nevisavertė senyvų žmonių mityba (1,3,10,15)
		Raciono ribojimas dėl atopinio dermatito ar celiakijos (15)
	Badavimas	Nervinė anoreksija (1–3,5,7,9,11,15)
		Terapinis badavimas sergant pankreatitu (9,10,17)
		Bado streikai (1–3,9,10,15)
		Religinis pasninkavimas (1–3,9–11,15)
	Būklės sukeliančios vėmimą ir pykinimą	Hyperemesis gravidarum (1–3,5,7,9–11,14,15)
		Onkologinės ligos (2,3,5,8–11)
		Chemoterapijos sukeltas pykinimas (1,8,9,15)
		Bariatrinė ir kita VT chirurgija (1–3,7–11,14,15)
Sumažėjęs tiamino pasisavinimas iš virškinimo trakto		Piktnaudžiavimas alkoholiu (1,2,8,9,15)
		Uždegiminės žarnų ligos (1–3,7,11)
		Pylorostenozė (1–3,7)
		Peptinės opos (1–3,7)
		Gastroenteritas (1–3,7)
		Lėtinis viduriavimas (1–3)
		Malabsorbcijos sindromas (2,3,14)
		Pankreatitas (9,10)
		Bariatrinė ir kita VT chirurgija (1–3,7–11,14,15)
		Tiamino transporterius koduojančių genų mutacijos (pavyzdžiui, SLC19A3 geno mutacija)(15,19)
		Intraveninio nitroglicerino skyrimas (8)
		AIDS (2,3,5,7,9–11,15,18)
Sutrikęs tiamino pasiskirstymas organizme ir atsargų kaupimas	Sutrikęs tiamino atsargų kaupimas	Piktnaudžiavimas alkoholiu (1,5,8,9,15)
		Kepenų cirozė (1,5,8,9)
		Onkologiniai kepenų procesai (1,15)
		Nealkoholinis kepenų suriebėjimas (1)
	Sutrikęs pasiskirstymas organizme	Tiamino transporterius koduojančių genų mutacijos (pavyzdžiui, SLC19A3 geno mutacija) (3,19)
Sutrikęs viduląstelinis		Piktnaudžiavimas alkoholiu (8,11,15)
		Hipomagnesemija (8,11)

tiamino panaudojimas		Genų mutacijų nulemtas įvairių viduląstelių fermentų (pavyzdžiui, transketolazės) neaktyvumas (1,2)
		Chemoterapijos preparatai (8,9,15)
Padidėjęs tiamino suvartojimas ir/ar pašalinimas	Padidėjęs suvartojimas	Krūvis angliavandeniais (1,3,5,9,10)
		Piktnaudžiavimas alkoholiu (2,3,7)
		Hipertirozė (1,3,5,14,15)
		Nėštumas (14,15)
		Laktacija (14)
		Ūmi infekcija (3,5,11,15)
		Sisteminės uždegiminės ligos (2,3)
		Greitai augantys navikai ar išplitusi onkologinė liga (1–3,5,9)
		Intraveninio nitroglicerino skyrimas (8)
		Atmaitinimo sindromas (1–3,11,14)
	Padidėjusi ekskrecija	Hemodializė, peritoninė dializė (1–3,9,10,14,15,21)
		Kilpinių diuretikų vartojimas (14,21)

2 lentelė. Kiti su WE susiję klinikiniai reiškiniai

Klinikinis reiškinys	Komentaras
Distalinė polineuropatija (2,5,10)	Dažniausiai apima tik apatines galūnes. Pasireiškia raumenų silpnumu, parestezijomis, distaline hipestezija, neuropatiniu skausmu ir susilpnėjusiais sausgysliniais (ypač Achilo sausgyslės) refleksais (2,5,8).
Hipotermija ar hipertermija (2,5,9,10,15)	Nulemta užpakalinės ir užpakalinės šoninės pagumburio dalies pažaidos (2,8–10,15). Kai kurie autoriai būtent hipotermiją sieja su į šviesą nereaguojančiais vyzdžiais, kadangi šis radinis nebūdingas normotermiškiems WE pacientams (2).
Kurtumas (9,15)	Nulemtas gumburo pažeidimų (9).
Epilepsija (9,15)	Nulemta perteklinio energetinę krizę patiriančių neuronų glutamato išskyrimo ir dėl jo sutrikusios glutamato – GABA pusiausvyros (8,9).
Hipotenzija ir sinkopė (2,9,10)	Nulemta pagumburio ir smegenų kamieno pažaidos (8,10).
Tachikardija (2,9,11)	Nulemta smegenų kamieno pažaidos (8). Praeina skiriant tiaminą (2).
Kvėpavimo funkcijos nepakankamumas (2)	Nulemtas pagumburio, dorsalinio klajoklio nervo branduolio ir smegenų kamieno pažaidos (8,27). Praeina skiriant tiaminą (2).
Širdies nepakankamumas (2,9)	Sukeltas tachikardijos, aritmijų (2,9,27).
EKG pokyčiai (2,27)	Dažniausiai aritmijos (27). Praeina skiriant tiaminą (2).
Disfagija (10)	Nulemta dorzalinio klajoklio nervo branduolio pažaidos. Sutrunka ankstyva orofaringinė fazė, praeina skyrus gydymą tiaminu (10).
VT simptomai (9,11)	Pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas ir apetito praradimas (9,11)

Šlapimo susilaikymas (11)	
Hipomagnezemia (3,8,11)	Dažnai lydi alkoholinės kilmės WE. Nekoreguota hipomagnezemia gali neigiamai paveikti atsistatymą po WE net tinkamai gydant tiaminu (3,8,11).
Hiponatremija (11)	Dažnesnė tarp alkoholinės kilmės WE sergančių pacientų (11).

3 lentelė. Caine kriterijai klinicinei WE diagnozei nustatyti (būtinai bent 2 iš 4)

Kriterijus	Kriterijų tenkinančios sąlygos
Nepakankama ar nevisavertė mityba	Nepakankama mityba (kūno masės indeksas mažesnis nei 2 standartiniai nuokrypiai žemiau normos ribos).
	Ženklus maitinimosi sutrikimas anamnezėje (dažnas vėmimas, malabsorbcija ir panašiai).
	Mažas tiamino kiekis mityboje, žinomas iš anamnezės: nevisavertė mityba, skurdus maisto racionas.
Akių judesių simptomai	Oftalmoplegija.
	Nistagmas.
	Konjuguoto, vertikalaus ar horizontalaus žvilgsnio paralyžius.
Sutrikusi smegenėlių funkcija	Pusiausvyros sutrikimai arba ataksija.
	Negebėjimas atlikti specifinio piršto-piršto mėginio (angl. past pointing test).
	Disdiadokokinezija.
	Sutrikęs kulno-blauzdos mėginys.
Sąmonės/kognityvinis sutrikimas	Dezorientacija 2 iš 3 kategorijų (laike, vietoje, savyje).
	Sumišimas.
	Negebėjimas pakartoti 3 iš eilės pasakytų skaičių.
	Koma.
ARBA	
Lengvas atminties sutrikimas	Negebėjimas prisiminti 2 ar daugiau žodžių 4 objektų atminties teste.
	Nustatytas atminties funkcijos sutrikimas atliekant neuropsichologinį ištyrimą.

Šaltiniai

- Kohnke S, Meek CL. Don't seek, don't find: The diagnostic challenge of Wernicke's encephalopathy. Ann Clin Biochem [Internet]. 2021 Jan 1;58(1):38.
- So YT. Wernicke encephalopathy. In Wilterdink JL. (Ed.) UpToDate [Internet]. 2024 Feb 14.
- Galvin R, Bråthen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone MA. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. Eur J Neurol [Internet]. 2010 Dec;17(12):1408–18.
- 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 [Internet]. 2008;43(2):174–9.

5. Sarayu Vasan, Anil Kumar. Wernicke Encephalopathy. In: StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470344/>

6. Harper C, Gold J, Rodriguez M, Perdices M. The prevalence of the Wernicke-Korsakoff syndrome in Sydney, Australia: a prospective necropsy study. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. 1989 Feb 1; 52(2):282–5.

7. Arts NJM, Pitel AL, Kessels RPC. The contribution of mamillary body damage to Wernicke’s encephalopathy and Korsakoff’s syndrome. Handb Clin Neurol. 2021 Jan 1; 180:455–75.

8. Chandrakumar A, Bhardwaj A, T’Jong GW. Review of thiamine deficiency disorders: Wernicke encephalopathy and Korsakoff psychosis. J Basic Clin Physiol Pharmacol [Internet]. 2019 Mar 1; 30(2):153–62.

9. Manzo G, De Gennaro A, Cozzolino A, Serino A, Fenza G, Manto A. MR imaging findings in alcoholic and nonalcoholic acute Wernicke’s encephalopathy: A review. Biomed Res Int. 2014;2014.

10. Young GB. Nutritional Disorders. Handb Clin Neurol. 2008 Jan 1; 90:167–74.

11. Wijnia JW. A Clinician’s View of Wernicke-Korsakoff Syndrome. J Clin Med [Internet]. 2022 Nov 1;11(22).

12. Harper C. The incidence of Wernicke’s encephalopathy in Australia-a neuropathological study of 131 cases [Internet]. Vol. 46, Neurosurgery, and Psychiatry. 1983.

13. Kelly JF, Renner JA. Alcohol-Related Disorders. Massachusetts General Hospital

Comprehensive Clinical Psychiatry. 2008 Jan 1;337–54.

14. Wiley KD, Gupta M. Vitamin B1 (Thiamine) Deficiency. StatPearls [Internet]. 2023 Jul 17; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537204>.

15. Ota Y, Capizzano AA, Moritani T, Naganawa S, Kurokawa R, Srinivasan A. Comprehensive review of Wernicke encephalopathy: pathophysiology, clinical symptoms and imaging findings. Jpn J Radiol [Internet]. 2020 Sep 1; 38(9):809–20.

16. Torvik A, Torp S. The prevalence of alcoholic cerebellar atrophy. A morphometric and histological study of an autopsy material. J Neurol Sci [Internet]. 1986; 75(1):43–51.

17. Cui HW, Zhang BA, Peng T, Liu Y, Liu YR. Wernicke’s encephalopathy in a patient with acute pancreatitis: unusual cortical involvement and marvelous prognosis. Neurol Sci [Internet]. 2012 Jun; 33(3):615–8.

18. Schwenk J, Gosztonyi G, Thierauf P, Iglesias J, Langer E. Wernicke’s encephalopathy in two patients with acquired immunodeficiency syndrome. J Neurol [Internet]. 1990 Nov; 237(7):445–7.

19. Kono S, Miyajima H, Yoshida K, Togawa A, Shirakawa K, Suzuki H. Mutations in a thiamine-transporter gene and Wernicke’s-like encephalopathy. N Engl J Med [Internet]. 2009 Apr 23; 360(17):1792–4.

20. Mehanna HM, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. BMJ : British Medical Journal [Internet]. 2008 Jun 6; 336(7659):1495.

21. Attaluri P, Castillo A, Edriss H, Nugent K. Thiamine Deficiency: An Important Consideration in Critically Ill Patients. Vol. 356, American Journal of the Medical Sciences. Elsevier B.V.; 2018. p. 382–90.

22. Hansford RG, Castro F. Effects of micromolar concentrations of free calcium ions on the reduction of heart mitochondrial NAD(P) by 2-oxoglutarate. *Biochemical Journal* [Internet]. 1981 Sep 9; 198(3):525.
23. Alabduladhem TO, Bordoni B. Physiology, Krebs Cycle. *StatPearls* [Internet]. 2022 Nov 23; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556032/>
24. Desjardins P, Butterworth RF. Role of mitochondrial dysfunction and oxidative stress in the pathogenesis of selective neuronal loss in Wernicke's encephalopathy. *Mol Neurobiol*. 2005;31(1-3):17-25.
25. Hazell AS, Rama Rao K V., Danbolt NC, Pow D V., Butterworth RF. Selective down-regulation of the astrocyte glutamate transporters GLT-1 and GLAST within the medial thalamus in experimental Wernicke's encephalopathy. *J Neurochem*. 2001;78(3):560-8.
26. Ota Y, Capizzano AA, Moritani T, Naganawa S, Kurokawa R, Srinivasan A. Comprehensive review of Wernicke encephalopathy: pathophysiology, clinical symptoms and imaging findings. *Jpn J Radiol* [Internet]. 2020 Sep 1; 38(9):809-20.
27. Weis S, Büttner A. Alcohol-related diseases. *Handb Clin Neurol*. 2018 Jan 1; 145:175-80.
28. Dingwall KM, Delima JF, Binks P, Batey R, Bowden SC. What is the optimum thiamine dose to treat or prevent Wernicke's encephalopathy or Wernicke-Korsakoff syndrome? Results of a randomized controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 2022 Jun 1; 46(6):1133.
29. Caine D, Halliday GM, Kril JJ, Harper CG. Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: identification of Wernicke's encephalopathy [Internet]. Vol. 62, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1997.
30. Day E, Bentham PW, Callaghan R, Kuruvilla T, George S. Thiamine for prevention and treatment of Wernicke-Korsakoff Syndrome in people who abuse alcohol. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2013 Jul 1; 2013(7).
31. Harper CG, Sheedy DL, Lara AI, Garrick TM, Hilton JM, Raisanen J. Prevalence of Wernicke-Korsakoff syndrome in Australia: has thiamine fortification made a difference? *Med J Aust* [Internet]. 1998 Jun 1; 168(11):542-5.
32. Harding A, Halliday G, Caine D, Kril J. Degeneration of anterior thalamic nuclei differentiates alcoholics with amnesia. *Brain*. 2000; 123:141-54.