

## Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί και παθολογοανατομικές βλάβες στην εγκεφαλοπάθεια Wernicke

Θ. Κυζιρίδης

Γ' Ψυχιατρική κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η εγκεφαλοπάθεια Wernicke είναι οξύ νευροψυχιατρικό σύνδρομο απότοκο της έλλειψης θειαμίνης. Παρά το γεγονός πως πολλοί αιτιολογικοί παράγοντες μπορούν να οδηγήσουν στην εκδήλωση του συνδρόμου, η κατάχρηση αλκοόλ αποτελεί την πιο συχνή αιτία στις αναπτυγμένες χώρες. Η έγκαιρη διάγνωση μπορεί να αποσοβήσει σοβαρές, συχνά απειλητικές επιπλοκές για τη ζωή των ασθενών.

Η θειαμίνη έχει πολλούς σημαντικούς βιολογικούς ρόλους και η έλλειψή της, που συνεπάγεται την εμφάνιση νευρολογικών βλαβών εντός 2-3 εβδομάδων, οδηγεί σε διαταραγμένο οξειδωτικό μεταβολισμό, ελαττωμένη σύνθεση ATP στον εγκέφαλο, ελαττωμένη παραγωγή ενέργειας και εκπόλωση των νευρώνων και, ακολούθως, κυτταροτοξικότητα και νευροεκφύλιση.

Αν δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα, η έλλειψη θειαμίνης οδηγεί σε δομικές βλάβες σε συγκεκριμένες, ευάλωτες περιοχές του εγκεφάλου, όπως στα μαστία, στον θάλαμο, στην παρεγκεφαλίδα, στο κάτω διδύμιο του μεσεγκεφάλου, στην κάτω ελαία του εγκεφαλικού στελέχους και στους αιθουσαίους πυρήνες. Οι μακροσκοπικές και οι μικροσκοπικές βλάβες στον εγκέφαλο των ασθενών με EW εξαρτώνται από το στάδιο και τη βαρύτητα της νόσου και εξελίσσονται σε τρία στάδια: οξύ, υποξύ και χρόνια.



**Λέξεις ευρετηρίου:** Εγκεφαλοπάθεια, Νευροπαθολογία, Παθοφυσιολογία, Wernicke



Θ. Κυζιρίδης. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί και παθολογοανατομικές βλάβες στην εγκεφαλοπάθεια Wernicke. *Επιστημονικά Χρονικά* 2019; 24(2): 132-140

eoι: <http://eoι.citefactor.org/10.11212/exronika/2019.2.1>

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εγκεφαλοπάθεια Wernicke (EW) περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1881 ως ανώτερη αιμορραγική πολυογκεφαλίτιδα σε δύο άνδρες που έκαναν κατάχρηση αλκοόλ και σε μία νεαρή γυναίκα με συνεχείς εμέτους λόγω πυλωρικής στένωσης [1]. Η συσχέτισή

της με την έλλειψη θειαμίνης, ως αιτιολογικού παράγοντα, ακολούθησε περίπου έξι δεκαετίες αργότερα [2].

Η EW αποτελεί οξύ νευροψυχιατρικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από νυσταγμό, οφθαλμοπληγία, ψυχιατρικές

εκδηλώσεις και αστάθεια βάρδισης [3]. Είναι πιο συχνή στους άνδρες [4] και οφείλεται στην έλλειψη θειαμίνης, της οποίας η βιολογικά δραστική μορφή είναι απαραίτητο συνένζυμο σε πολλές βιοχημικές οδούς στον εγκέφαλο [5].

Στις αναπτυγμένες χώρες, οι περισσότερες περιπτώσεις EW συναντώνται σε άτομα που κάνουν κατάχρηση αλκοόλ παρότι δεν υπάρχει εμφανής συσχέτιση μεταξύ του επιπολασμού της EW και της κατά κεφαλή κατανάλωσης αλκοόλ [6]. Η κατάχρηση αλκοόλ από μόνη της δεν επαρκεί για να εκδηλωθεί EW αν είναι επαρκής η πρόσληψη θειαμίνης με τη διατροφή [7]. Παρ' όλα αυτά, οι αλκοολικοί ασθενείς βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εκδήλωσης EW για μια σειρά από λόγους: παραμέληση διατροφής, χαμηλή περιεκτικότητα αλκοολούχων ποτών σε βιταμίνες, ελαττωμένη ικανότητα ήπατος για αποθήκευση βιταμινών, αυξημένες απαιτήσεις θειαμίνης σε σύγκριση με μη αλκοολικά άτομα [8, 9].

Στην EW, η αρχική δυσλειτουργία σε περιοχές-κλειδιά του μεταχιακού συστήματος μπορεί να οδηγήσει ταχέως σε δομικές βλάβες και, κατά συνέπεια, να έχει σαν αποτέλεσμα σοβαρές και, συχνά, απειλητικές επιπλοκές για τη ζωή [10]. Η εργασία αποτελεί μία βραχεία αναφορά αυτών των παθοφυσιολογικών διεργασιών και των ανατομικών βλαβών σε ασθενείς με EW.

## ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η θειαμίνη απορροφάται στο δωδεκαδάκτυλο και η μεταφορά της στον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό γίνεται με

ενεργητικούς και παθητικούς μηχανισμούς [11]. Στους νευρώνες και στα κύτταρα της γλοίας, η θειαμίνη μετατρέπεται σε πυροφωσφορική θειαμίνη που είναι η βιολογικά δραστική μορφή. Αυτή είναι απαραίτητη για μεταβολικές οδούς όπως τον διάμεσο μεταβολισμό των υδατανθράκων, τον μεταβολισμό των λιπιδίων και την παραγωγή αμινοξέων και νευροδιαβιβαστών, όπως το γλουταμινικό και το γ-αμινοβουτυρικό οξύ [5].

Η θειαμίνη διαδραματίζει επιπλέον πιθανώς ρόλο στη χολινεργική και στη σεροτονινεργική συναπτική διαβίβαση καθώς και στην αγωγιμότητα των νευραξόνων [12]. Οι χολινεργικοί νευρώνες είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στην έλλειψη θειαμίνης σε αντιδιαστολή με τους GABA-εργικούς νευρώνες [13] - μετά από παρατεταμένη έλλειψη θειαμίνης, υπάρχει απώλεια χολινεργικών νευρώνων στον πρόσθιο εγκέφαλο [14] και απώλεια των χολινεργικών ινών που νευρώνουν τον υπόκαμπο [15]. Επιπλέον, τα χολινεργικά κύτταρα έχουν υψηλότερες απαιτήσεις σε ενέργεια και είναι πιο ευαίσθητα στην έλλειψη γλυκόζης [16].

Καθώς η θειαμίνη είναι απαραίτητη για την αποκαρβοξυλίωση κατά τον μεταβολισμό της γλυκόζης, η έλλειψή της οδηγεί σε διαταραγμένο οξειδωτικό μεταβολισμό [17], ελαττωμένη σύνθεση ATP στον εγκέφαλο [18], ελαττωμένη παραγωγή ενέργειας και εκπόλωση των νευρώνων [19], και, ακολούθως, κυτταροτοξικότητα από γλουταμινικό και νευροεκφύλιση [20]. Ο διαταραγμένος οξειδωτικός μεταβολισμός οδηγεί σε σοβαρές λειτουργικές διαταραχές περιλαμβανομένων της χρήσης της γλυκόζης, διαταραχών στους νευροδιαβιβαστές, οξειδωτικού στρες, γαλακτικής οξέωσης,

κυτταροτοξικότητας και δυσλειτουργίας του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού [10].

Η έλλειψη θειαμίνης οδηγεί σε νευρολογικές βλάβες εντός 2-3 εβδομάδων [21] καθώς τα αποθέματα θειαμίνης στον οργανισμό επαρκούν συνήθως για περίπου 18 ημέρες [22]. Μετά από 3 εβδομάδες έλλειψης θειαμίνης, τα επίπεδά της στο αίμα επίσης πέφτουν [23] οδηγώντας σε διατάραξη της λειτουργίας των ενζύμων που χρειάζονται την πυροφωσφορική θειαμίνη σαν συνένζυμο [21, 22].

Μετά από περίπου 4 ημέρες έλλειψης θειαμίνης, εμφανίζονται οι πρώτες βιοχημικές διαταραχές που συνίστανται σε ελάττωση της δραστηριότητας της αφυδρογονάσης του α-κετογλουταρικού στα αστροκύτταρα [24, 25]. Αυτό επιβεβαιώνεται τόσο από πειραματικές μελέτες όσο και από ευρήματα σε ασθενείς με EW: σε αμφοτέρως τις περιπτώσεις έλλειψης θειαμίνης ανευρίσκονται βλάβες σε κύτταρα της γλοίας αλλά χωρίς να βλάπτονται οι νευρώνες [26, 27].

Μετά από 7 ημέρες έλλειψης θειαμίνης ελαττώνεται η δραστηριότητα της τρανσακετολάσης και μετά από περίπου 10 ημέρες παρατηρείται μεταβολή στη δραστηριότητα της πυρουβικής αφυδρογονάσης [24]. Αυτές οι μεταβολές έχουν σαν συνέπεια την ελάττωση της χρήσης γλυκόζης στον εγκέφαλο και, κατά συνέπεια, τη σοβαρή διαταραχή του ενεργειακού μεταβολισμού σε κυτταρικό επίπεδο [28]. Έτσι, παραβλάπτονται λειτουργίες όπως ο έλεγχος των ενδοκυττάρων και εξωκυττάρων συγκεντρώσεων γλουταμινικού (που είναι ο κυριότερος διεγερτικός νευροδιαβιβαστής στο κεντρικό νευρικό σύστημα), η διατήρηση της ιοντικής

ισορροπίας εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης και η διαπερατότητα του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού [29].

Στο συμπτωματικό στάδιο της EW, οι νευρώνες και τα αστροκύτταρα υπερπαραγάγουν γαλακτικό οξύ το οποίο συσσωρεύεται μέσα στα κύτταρα ελαττώνοντας το pH και οδηγώντας σε εστιακή οξέωση [30]. Μετά από περίπου 14 ημέρες έλλειψης θειαμίνης, παρατηρείται κατακερματισμός του DNA στους νευρώνες του θαλάμου με συνέπεια τον αποπτωτικό θάνατο των κυττάρων [31]. Επιπλέον, παρατηρούνται δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων και των ενδοθηλιακών κυττάρων, ενδοκυττάρια οξειδωτική στρες, παραγωγή ελεύθερων ριζών και κυτταροκινών και αυξημένη παραγωγή οξειδίου του αζώτου [32]. Όλες αυτές οι μεταβολές οδηγούν σε απώλεια της οσμωτικής ισορροπίας εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης, σε κυτταροτοξικό οίδημα και σε προοδευτική αύξηση του όγκου των κυττάρων (αρχικά των αστροκυττάρων και αργότερα των νευρωνικών κυττάρων) [33, 34] (Γράφημα 1).

Σε πειραματικά μοντέλα με μύες, διαίτα χωρίς θειαμίνη έχει οδηγήσει σε μόλις 9 ημέρες σε διαταραχές της νευρογένεσης του υποκάμπου χωρίς να έχει επηρεαστεί σημαντικά η ανατομική δομή ή η φυσιολογία του [14]. Μετά από την πάροδο 30 ημερών, διαπιστώθηκαν σημαντικά ελαττωμένα επίπεδα ακετυλοχολίνης στον φλοιό και στον υποκάμπο [35]. Μελέτες σε πρωτεύοντα έδειξαν ότι και μία μόνο περίοδος έλλειψης θειαμίνης μπορεί να οδηγήσει σε δομικές εγκεφαλικές βλάβες και ότι η χρονική διάρκεια αυτής της περιόδου στέρησης μπορεί να είναι πιο σημαντική από τον



**Γράφημα 1.** Παθοφυσιολογικές διεργασίες στην εγκεφαλοπάθεια Wernicke [34].

αριθμό αυτών των περιόδων. Οι επιδράσεις της έλλειψης θειαμίνης είναι αθροιστικές και το αλκοόλ προκαλεί μόνιμες δομικές βλάβες σε εγκεφαλο που έχει έλλειψη θειαμίνης σε μεγαλύτερο βαθμό από την έλλειψη θειαμίνης μόνο [36].

Αν αντιμετωπιστεί έγκαιρα η EW, οι προαναφερθείσες διαταραχές είναι αναστρέψιμες: πρόκειται για το στάδιο των αναστρέψιμων βιοχημικών βλαβών [29]. Σε διαφορετική περίπτωση, το αποτέλεσμα μπορεί να είναι μόνιμες δομικές βλάβες του εγκεφάλου και λειτουργικά νευρολογικά επακόλουθα ή ακόμη και θανατηφόρος έκβαση [27]: η έλλειψη θειαμίνης οδηγεί σε δομικές βλάβες σε συγκεκριμένες, ευάλωτες περιοχές του εγκεφάλου, όπως στα μαστία, στον θάλαμο, στο κάτω διδύμιο του μεσεγκεφάλου, στην κάτω ελαία του εγκεφαλικού στελέχους και στους αιθουσαίους πυρήνες [37].

## ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ

Οι μακροσκοπικές και οι μικροσκοπικές βλάβες στον εγκέφαλο των ασθενών με EW εξαρτώνται από το στάδιο και τη βαρύτητα της νόσου [38] και εξελίσσονται σε τρία στάδια: οξύ, υποξύ και χρόνιο [39].

Σχεδόν οι μισοί ασθενείς παρουσιάζουν συμμετρικές, στικτές αιμορραγίες στη φαιά ουσία περί τον υδραγωγό, στα μαστία και στη μέση μοίρα του θαλάμου [40]. Οι ραχιαίοι πυρήνες της μέσης μοίρας του θαλάμου προσβάλλονται σε πρακτικά όλους τους ασθενείς και το άνω τμήμα του σκώληκα της παρεγκεφαλίδας στο 1/3 [40].

Κατά την ιστολογική εξέταση, οι οξείες βλάβες από την ταχεία εξάλειψη της θειαμίνης περιλαμβάνουν συμμετρικές, πολλαπλές, μικρές, νέες αιμορραγίες στο στέλεχος και στον θάλαμο χωρίς να υπάρχει διήθηση από μακροφάγα ή σημαντική τριχοειδική υπερπλασία [41]. Συνοπάρχουν

απομυελίνωση, υπερπλασία της γλοίας και υπερτροφία του ενδοθηλίου [42].

Οι χρόνιες βλάβες περιλαμβάνουν οίδημα των αστροκυττάρων, ελάττωση των εμύελων ινών και αντιδραστική αστρογλοίωση [38, 40], νέκρωση, δευτεροπαθώς στο έδαφος της γλοίωσης, και απώλεια νευρώνων [43].

Σε κυτταρικό επίπεδο, η EW μπορεί να θεωρηθεί ως πρωτοπαθής παθολογική κατάσταση των αστροκυττάρων. Ο κυρίαρχος μηχανισμός σχετίζεται με μεγάλο βαθμού προς τα κάτω ρύθμιση των μεταφορέων γλουταμινικού των αστροκυττάρων EAAT1 και EAAT2 (η αντίστοιχη προς τα κάτω ρύθμιση των ίδιων υποδοχέων συμβαίνει στη νόσο *beri beri*, που αποτελεί μια μορφή διαιτητικού ελλείμματος θειαμίνης) [44].

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η EW αποτελεί οξεία κατάσταση που οφείλεται σε αρχικά αναστρέψιμη βιοχημική εγκεφαλική βλάβη που είναι αποτέλεσμα των ελαττωμένων ενδοκυττάρων επιπέδων

θειαμίνης. Αυτή η ανισορροπία οδηγεί σε έλλειμμα κυτταρικής ενέργειας, εστιακή οξέωση, τοπική αύξηση του γλουταμινικού (που είναι διεγερτικός νευροδιαβιβαστής) και κυτταρικό θάνατο [11]. Παρά το γεγονός πως διάφορες παθολογικές καταστάσεις μπορεί να οδηγήσουν σε EW, στις βιομηχανικές χώρες, η κατάχρηση αλκοόλ ευθύνεται για τη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων του συνδρόμου [9].

Οι μακροσκοπικές νευροπαθολογικές μεταβολές της EW περιλαμβάνουν ατροφία του εγκεφάλου, αιμορραγίες, οίδηματώδη νέκρωση, βλάβες της λευκής ουσίας, πυρήνων του στελέχους και της παρεγκεφαλιδας, γλοίωση και σημαντική νευρωνική απώλεια [45].

Η κατανόηση των παθοφυσιολογικών διεργασιών και των ανατομικών βλαβών που μπορούν να επιφέρουν στον εγκέφαλο των ασθενών είναι σημαντική. Μπορεί να αυξήσει την κλινική επαγρύπνηση ώστε να υπάρχει αυξημένη υποψία για τη διάγνωση και πιο έγκαιρη αντιμετώπιση με στόχο την υποστροφή των βλαβών όταν αυτό είναι εφικτό.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wernicke C. Die akute haemorrhagische polioencephalitis superior. In: Lehrbuch der Gehirnkrankheiten für Aerzte und Studierende, Bd II, Fisher Verlag, Kassel, 1881:p.229-242.
2. Campbell ACP, Russel WR. Wernicke's encephalopathy: the clinical features and their probable relationship to vitamin B deficiency. Q J Med. 1941;10:41-64.
3. 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;49:341-345.

4. Victor M. The Wernicke-Korsakoff syndrome. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds) Handbook of clinical neurology, vol 28, part II. Amsterdam: North-Holland Publishing Company; 1976:p.243-270.
5. Manzo L, Locatelli C, Candura SM, Costa LG. Nutrition and alcohol neurotoxicity. *Neurotoxicology*. 1994;15:555-565.
6. Harper C, Fornes P, Duyckaerts C, Lecomte D, Hauw JJ. An international perspective on the prevalence of the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Metab Brain Dis*. 1995;10:17-24.
7. Zimitat C, Kril JJ, Harper CG, Nixon PF. Progression of neurological disease in thiamin-deficient rats is enhanced by ethanol. *Alcohol*. 1990;7:493-501.
8. Their P. Acute and chronic alcohol related disorders. In: Brandt T, Caplan LR, Dichgans J, Diever HC, Kennard C (eds) *Neurological Disorders. Course and treatment*. London: Academic Press; 1998: p.677-693.
9. Thomson AD. Mechanisms of vitamin deficiency in chronic alcohol misusers and the development of Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcohol Alcohol Suppl*. 2000;35:2-7.
10. Abdou E, Hazell AS. Thiamine deficiency: an update of pathophysiologic mechanisms and future therapeutic considerations. *Neurochem Res*. 2015;40(2):353-361.
11. Thomson AD, Cook CCH, Touquet R, Henry JA. The Royal College of Physicians report on alcohol: guidelines for managing Wernicke's encephalopathy in the accident and emergency department. *Alcohol Alcohol Suppl*. 2002;37:513-521.
12. Iwata H. Possible role of thiamine in the nervous system. *Trends Pharmacol Sci*. 1982;4:171-173.
13. Roland JJ, Savage LM. The role of cholinergic and GABAergic medial septal/diagonal band cell populations in the emergence of diencephalic amnesia. *Neuroscience*. 2009;160 (1):32-41.
14. Zhao N, Zhong C, Wang Y, Zhao Y, Gong N, Zhou G, Xu T, Hong Z. Impaired hippocampal neurogenesis is involved in cognitive dysfunction induced by thiamine deficiency at early pre-pathological lesion stage. *Neurobiol. Dis*. 2008;29 (2):176-185.
15. Nakagawasai O, Tadano T, Hozumi S, Tan-No K, Nijima F, Kisara K. Immunohistochemical estimation of brain choline acetyltransferase and somatostatin related to the impairment of avoidance learning induced by thiamine deficiency. *Brain Res Bull*. 2000;52(3):189-196.
16. Szutowicz A, Bielarczyk H, Gul S, Ronowska A, Pawełczyk T, Jankowska-Kulawy A. Phenotype-dependent susceptibility of cholinergic neuroblastoma cells to neurotoxic inputs. *Metab Brain Dis*. 2006;21(2-3):149-161.
17. Witte KK, Clark AL, Cleland JG. Chronic heart failure and micronutrients. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1765-1774.

18. Aikawa H, Watanabe IS, Furuse T, Iwasaki Y, Satoyoshi E, Sumi T, Moroji T. Low energy levels in thiamine-deficient encephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1984;43:276-287.
19. Hazell AS, Hakim AM, Senterman MK, Hogan MJ. Regional activation of L-type voltage-sensitive calcium channels in experimental thiamine deficiency. *J Neurosci Res.* 1998;52:742-749.
20. Beal MF. Mitochondria, free radicals, and neurodegeneration. *Curr Opin Neurobiol.* 1996;6:661-666.
21. Schenker S, Henderson GI, Hoyumpa AM Jr, Mc Candless DW. Hepatic and Wernicke's encephalopathies: current concepts of pathogenesis. *Am J Clin Nutr.* 1980;33:2719-2726.
22. Tanphaichitr V. Thiamin. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC (eds) *Modern Nutrition in Health and Disease.* 9th ed. Baltimore MD: Williams and Wilkins; 1999:p.381-389.
23. Leevy CM. Thiamine deficiency and alcoholism. *Ann N Y Acad Sci.* 1982;378:316-326.
24. Butterworth RF. Cerebral thiamine-dependent enzyme changes in experimental Wernicke's encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 1986;1:165-175.
25. Hazell AS, Pannunzio P, Rama Rao KV, Pow DV, Rambaldi A. Thiamine deficiency results in down-regulation of the GLAST glutamate transporter in cultured astrocytes. *Glia.* 2003;43:175-184.
26. Collins GH. Glial cell changes in the brain stem of thiamine-deficient rats. *Am J Pathol.* 1967;50:791-814.
27. Victor M, Adams RD, Collins GH. *The Wernicke-Korsakoff syndrome (WKS) and related neurologic disorders due to alcoholism and malnutrition.* 2nd ed. Philadelphia: FA Davie; 1989:p.61-110.
28. Hakim AM, Pappius HM. Sequence of metabolic, clinical, and histological events in experimental thiamine deficiency. *Ann Neurol.* 1983;13:365-375.
29. Hazell AS, Todd KG, Butterworth RF. Mechanisms of neuronal cell death in Wernicke's encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 1998;13:97-122.
30. Navarro D, Zwingmann C, Hazell AS, Butterworth RF. Brain lactate synthesis in thiamine deficiency: a re-evaluation using <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C nuclear magnetic spectroscopy. *J Neurosci Res.* 2005;79:33-41.
31. Matsushima K, MacManus JP, Hakim AM. Apoptosis is restricted to the thalamus in thiamine-deficient rats. *Neuroreport.* 1997;8:867-870.
32. 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;31:17-25.

33. Chan F, Butterworth RF, Hazell AS. Primary cultures of rat astrocytes respond to thiamine deficiency-induced swelling by down-regulating aquaporin-4 levels. *Neurosci Lett*. 2004;366:231-234.
34. Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2007;6:442-455.
35. Pires RGW, Pereira SRC, Oliveira-Silva IF, Franco GC, Ribeiro AM. Cholinergic parameters and the retrieval of learned and re-learned spatial information: a study using a model of Wernicke-Korsakoff Syndrome. *Behav Brain Res*. 2005;162(1):11-21.
36. Thomson AD, Jane Marshall E. The natural history and pathophysiology of Wernicke's encephalopathy and Korsakoff's psychosis. *Alcohol Alcohol*. 2006;41(2):151-158.
37. Troncoso JC, Johnston MV, Hess KM, Griffin JW, Price DL. Model of Wernicke's encephalopathy. *Arch Neurol*. 1981;38:350-354.
38. Harper C, Butterworth R. Nutritional and metabolic disorders. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds) *Handbook of Clinical Neurology*, vol 28. Amsterdam: Elsevier; 1997:p.243-270.
39. Graham DI, Lantos PL (eds) *Greenfield's neuropathology*. 7th ed. London: Arnold; 2002:p.610-618.
40. 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.
41. Vortmeyer AO, Hagel C, Laas R. Haemorrhagic thiamine deficient encephalopathy following prolonged parenteral nutrition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:826-829.
42. 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;17:1084-1088.
43. Kril JJ. Neuropathology of thiamine deficiency disorders. *Metab Brain Dis*. 1996;11:9-17.
44. Verkhatsky A, Parpura V. Astroglipathology in neurological, neurodevelopmental and psychiatric disorders. *Neurobiol. Dis*. 2016;85:254-261.
45. Jhala SS, Hazell AS. Modeling neurodegenerative disease pathophysiology in thiamine deficiency: Consequences of impaired oxidative metabolism. *Neurochem Int*. 2011;58(3):248-260.



## *Pathophysiologic mechanisms and pathological lesions in Wernicke's encephalopathy*

**T. Kyziridis**

3rd Department of Psychiatry, AUTH Medical School, AHEPA University Hospital of Thessaloniki, Greece

### ABSTRACT

Wernicke's encephalopathy is an acute neuropsychiatric syndrome resulting from thiamine deficiency. Despite the fact that multiple etiological factors can give rise to this syndrome, alcohol abuse remains the commonest cause in developed countries. Proper diagnosis can prevent serious and frequently threatening complications for the life of the patients.

Thiamine has various important biological roles and its deficiency, which can lead to neurological manifestations within 2-3 weeks, leads to disordered oxidative metabolism, decreased ATP synthesis in the brain, decreased energy production and neuronal depolarization and, consequently, excitotoxicity and neurodegeneration.

If not properly treated, thiamine deficiency leads to structural lesions in particular, vulnerable parts of the brain, such as the mamillary bodies, thalamus, cerebellum, inferior colliculus in midbrain, inferior olive of brainstem and vestibular nucleus. Macroscopic and microscopic brain lesions in patients with Wernicke's encephalopathy depend on the stage and the severity of the syndrome and evolve in three stages: acute, subacute and chronic.



**Keywords:** Encephalopathy, Neuropathology, Pathophysiology, Wernicke



Citation

T. Kyziridis. Pathophysiologic mechanisms and pathological lesions in Wernicke's encephalopathy. *Scientific Chronicles* 2019; 24(2): 132-140

eoi: <http://eoi.citefactor.org/10.11212/exronika/2019.2.1>