

den patientoplevede kvalitet i et totalt billede af den til indgrebet knyttede kvalitet. Dette giver således den enkelte bruger af sundhedsvæsenet – patienten – indflydelse på fremtidige kvalitetstiltag. Litteraturen antyder, at kvaliteten i relation til ambulant tonsillektomi vil forbedres over tid på et dokumenteret grundlag.

KORRESPONDANCE: Therese Ovesen, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Øre-næse-halskirurgisk Afdeling, 8000 Århus C. E-mail: theroves@rm.dk.

ANTAGET: 27. oktober 2009

FØRST PÅ NETTET: 1. marts 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

- Mainz J, Krogh BR, Bjørnshave B et al. Nationwide continuous quality improvement using clinical indicators: Danish National Indicator Project. *Int J Qual Health Care* 2004;16:Suppl 1:i45-50.
- Mainz J, Hansen A-M, Palshof T et al. Nationwide Quality Measurement using Clinical Indicators. *J Surg Oncol* 2009;99:500-504.
- Peeters A, Claes J, Saldien V. Lethal complications after tonsillectomy. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2001;55:207-13.
- Rungby JA, Römeling F, Borum P. Tonsillectomy: assessment of quality by consultation rate after discharge. *J Laryngol Otol* 1999;113:135-139.
- Rakover Y, Almong R, Rosen G. The risk of postoperative haemorrhage in tonsillectomy as an outpatient procedure in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1997;41:29-36.
- Truy E, Merad F, Robin P et al. Failures in outpatient tonsillectomy policy in children: a retrospective study in 311 children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1994;29:33-42.
- Hozmann D, Kaufmann T, Boesch M. On the decision of outpatient adenoidectomy and adenotonsillectomy in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000;53:9-16.
- Hellier WPL, Knight J, Hern J et al. Day case paediatric tonsillectomy: a review of the three years experience in a dedicated day case unit. *Clin Otolaryngol* 1999;24:208-12.
- Lloydfaulconbridge RV, Fowler S, Horrocks J et al. Comparative audit of tonsillectomy 2000;25:110-17.
- Kubba H, Messersmith R. Is day case tonsillectomy suitable for children in Cumbria? *Clin Perform Qual Health Care* 1999;7:130-33.
- Lalakea ML, Marquez-Biggs J, Messner AH. Safety of pediatric short-stay tonsillectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:749-52.
- Gabalski EC, Mattucci KF, Setzen M et al. Ambulatory tonsillectomy and adenoidectomy. *Laryngoscope* 1996;106:77-80.
- Drake-Lee A, Stokes M. A prospective study of the length of stay of 150 children following tonsillectomy and/or adenoidectomy. *Clin Otolaryngol* 1998;23:491-5.
- Ghufoor K, Frosh A, Sandhu G et al. Post-tonsillectomy patient care in the community. *Int J Clin Pract* 2000;54:420-3.
- Schloss MD, Tan AKW, Schloss B et al. Outpatient tonsillectomy and adenoidectomy: complications and recommendations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1994;30:115-22.
- Kuo M, Hegarty D, Johnson A et al. Early post-tonsillectomy morbidity following discharge; do patients and GPs know what to expect? *Health Trends* 1995;27:98-100.
- Krishna P, Lee D. Post-tonsillectomy bleeding: a metaanalysis. *Laryngoscope* 2001;111:1358-61.
- Johannesen J, Bjerken J, Haahr P et al. Tonsillektomi i speciallægepraksis i Vejle og Fyns amter i perioden 1994-1997. *Selskabsforhandling 1998-1999*, DSOHH:61.
- Paaske PB. Tonsillektomi i ørelægepraksis. *Selskabsforhandling 1998-1999*, DSOHH:61-2.
- Myssiorek D, Alvi A. Post-tonsillectomy hemorrhage: an assessment of risk factors. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1996;37:35-43.
- Letts M, Davidson D, Splinter W et al. Analysis of the efficacy of pediatric day surgery. *Can J Surg* 2001;44:193-8.
- Kontiniemi LH, Ryhänen PT, Valanne J et al. Postoperative symptoms at home following day-case surgery in children: a multicentre survey of 551 children. *Anaesthesia* 1997;52:963-9.
- Warnock FF, Lander J. Pain progression, intensity and outcomes following tonsillectomy. *Pain* 1998;75:37-45.
- Anand VT, Phillipps JJ, Allen D et al. A study of postoperative fever following paediatric tonsillectomy. *Clin Otolaryngol* 1999;24:360-4.
- Walsh RM, Kumar BN, Tse A et al. Post-tonsillectomy bacteraemia in children. *J Laryngol Otol* 1997;111:952-9.
- Wolfesberger M, Hauri JA, Linder T. Parent satisfaction 1 year after adenotonsillectomy of their children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000;56:199-205.
- Pringle MB, Cosford E, Beasley P et al. Day case tonsillectomy – Is it appropriate? *Clin Otolaryngol* 1996;21:504-11.
- Ingeman A, Pedersen L, Hundborg H et al. Quality of care and mortality among patients with stroke. A nationwide follow-up Study. *Med Care* 2008;46:63-9.
- Palnum K, Petersen P, Sørensen H et al. Older patients with acute stroke in Denmark: quality of care and short-term mortality. A nationwide follow-up study. *Age and Ageing* 2008;37:90-5.
- Mainz J. Quality measurement can improve the quality of care – when supervised by health professionals. *Acta Psychiatrica* 2008;117:321-2.

Wernickes encefalopati hos patienter med alkoholabstinenssymptomer

Reservelæge Line Damsgaard, overlæge Jakob Ulrichsen & afdelingslæge Mogens Kai Nielsen

ORIGINALARTIKEL

Region Hovedstadens Psykiatri, Psykiatrisk Center Gentofte

RESUME

INTRODUKTION: Wernickes encefalopati (WE) er en sygdom, der skyldes mangel på tiamin. I Danmark forekommer WE specielt hos alkoholikere. I det aktuelle studie ønskede vi at undersøge hyppigheden af WE hos patienter, der var indlagt til alkoholabstinensbehandling på et psykiatrisk modtageafsnit.

MATERIALE OG METODER: Prospektiv registrering af symptomer og behandling hos alle patienter, der var indlagt til alkoholabstinensbehandling i perioden 22.02.2007-31.08.2008.

RESULTATER: Symptomer på WE forekom hos 52 ud af i alt 497 patienter (11%). Gangataksi var det hyppigste symptom, dernæst kognitive forstyrrelser, mens øjenmuskelparese var sjælden. Patienter med WE fik i gennemsnit ca. 50% mere phenobarbital end de øvrige patienter uden symptomer på WE ($p < 0,01$), formentlig som udtryk for en kraftigere abstinensreaktion. For 21 af de 52 patienter med WE (41%) var den forudgående periode med alkoholindtag på under 14 dage.

DISKUSSION: WE er hyppigt forekommende blandt patienter, der alkoholabstinensbehandles på psykiatriske modtageafsnit.

En mulig patogenetisk faktor er abstinensreaktionen, hvor den cerebrale hyperaktivitet måske kan føre til øget tiaminforbrug og dermed depotudtømmning. For at undgå underbehandling bør man overveje rutinemæssig administration af store doser intravenøs tiamin til alle, der indlægges til alkoholabstinensbehandling.

Wernickes encefalopati (WE) og Korsakoffs psykose (KP) er kendt som et kontinuum af samme sygdoms-
enhed, kaldet Wernicke-Korsakoff-syndrom (WKS); en alvorlig neuropsykiatrisk tilstand med betydelig morbiditet og mortalitet [1, 2]. Årsagen er intracerebral mangel på tiamin (vitamin B1), der er en vigtig kofaktor ved metaboliske processer i hjernen, herunder ved glukoseomsætning og ved dannelse af myelinsker og neurotransmittere [3].

WE er en akut og hurtigt indsættende tilstand, der klassisk er karakteriseret ved triaden:

- 1) Okulære symptomer: øjenmuskelparese, nystagmus.
- 2) Gangataksi.
- 3) Kognitive forstyrrelser: desorientering, konfusion, læderet korttidshukommelse, bevidsthedspåvirkning.

Det er initialt en reversibel tilstand, mens der i svære tilfælde er beskrevet en mortalitet på op til 20% og udvikling af KP hos op til 85% af de overlevende patienter [1]. KP er et syndrom med svære irreversible anamnesticke forstyrrelser, konfabulering, tab af korttidshukommelse og indlæringssevne, men med relativt bevarede øvrige kognitive funktioner [2, 4]. Tiaminmangel er i den vestlige verden ofte associeret med alkoholoverforbrug, men kan også have andre årsager, f.eks. universel underernæring. Flere faktorer bidrager til udviklingen af tiaminmangel hos alkoholkere. I perioder med stort alkoholindtag (drikkeperioder) baseres kalorieindtaget hovedsageligt på alkohol, hvilket medfører nedsat indtagelse af tiaminholdige fødeemner som kød og kornprodukter. Endvidere er der hos en del en nedsat tarmabsorption under alkoholpåvirkning lokalt og systemisk, ligesom atrofi af hjerte, lever, nyre og hjerne må antages at spille en patofysiologisk rolle, da tiamindepoterne findes i disse organer. Normalt er menneskets tiamindepot på 25-30 mg, og da den daglige omsætning hos raske er ca. 1 mg, må man alt andet lige forvente, at en mangeltilstand hurtigst kan udvikles efter 20-30 dage [1].

WE og KP er de eneste psykiatriske sygdomme med velbeskrevne patologiske forandringer. Hos både mennesker og i dyremodeller ses ved WE atrofi, blødninger og nekroser i periventrikulære områder

inklusive corpora mamillaria, mediale dele af thalamus og hypothalamus, i hjernestammen og i cerebellum [1, 3-5]. Hvor man tidligere havde en konservativ tilgang og forlangte, at alle triadens symptomer skulle være til stede, har nyere undersøgelser peget på vigtigheden af en liberal diagnostisk tilgang, da kun 5-20% af de patologisk verificerede tilfælde har været påvist præmortalt [4-7].

Forekomsten af WKS varierer i forskellige autopsimaterialer med en gennemsnitlig værdi på 1,5% i baggrundsbefolkninger i Australien, Vesteuropa og USA [1], og lidelsen er påvist hos 13% af alkoholmisbrugere [6]. I Danmark er der hidtil foretaget en undersøgelse af prævalensen af WKS i form af en klinisk retrospektiv undersøgelse på Rigshospitalet, hvor WKS-diagnoserne tilsammen udgjorde 0,05‰ af alle indlæggelser [8].

Formålet med denne undersøgelse var at bestemme hyppigheden af symptomer på WE blandt patienter, som var indlagt til alkoholabstinensbehandling på en psykiatrisk skadestue samt at beskrive den iværksatte behandling.

MATERIALE OG METODER

Alle patienter, som i perioden fra 22. februar 2007 til 31. august 2008 blev indlagt i skadestuen på Psykiatrisk Center Gentofte med henblik på alkoholafrusning og -abstinensbehandling, indgik i denne deskriptive undersøgelse. Som led i afdelingens normale rutine blev de alle undersøgt af vagthavende læge, som optog anamnese og lavede objektiv somatisk og psykiatrisk undersøgelse. Efterfølgende ordinerede lægen i henhold til afdelingens instruks tabletformig phenobarbital 200 mg ved behov pga. fysiske abstinenssymptomer, idet personalet hver time lavede en global bedømmelse af, om der var abstinenssymptomer til stede eller ej. Beslutningen blev taget på baggrund af symptomerne tremor, sved, takykardi (puls > 90), psykomotorisk uro og patientens subjektive oplevelse af indre uro. Når patientens kumulerede phenobarbitaldosis var 1.200 mg, skulle en læge revurdere og reordinere phenobarbitalbehandlingen, hvilket også var tilfældet for hver gang, der kumuleret var givet yderligere 600 mg. Ved phenobarbitalallergi fik patienterne i stedet diazepam 20 mg os pro necessitate (pn). Dette skete i ti tilfælde, og her blev diazepamdosis efterfølgende omregnet til den ækvivalente phenobarbitaldosis ved at multiplicere med ti.

Alle patienter skulle i henhold til instruks have tiamin parenteralt. Hvis der var enten diskrete eller manifesterede symptomer på WE i form af blot et af symptomerne nystagmus, øjenmuskelparese, gangataksi eller kognitive forstyrrelser, skulle der gives 400 mg

tiamin intravenøst (i.v.) tre gange i døgnet (et hospitalsdøgn er defineret som tidsrummet kl. 08.00-07.59). Ellers skulle patienten have en engangsdosis tiamin på 200 mg intramuskulært (i.m.). På dag to i tidsrummet kl. 08.30-12.00 blev alle patienterne gennemgået af bagvagt i skadestuen, som normalt var speciallæge eller 1. reservelæge under uddannelse til speciallæge (normalt en af artiklens to forfattere (MN, JU)). Her blev der specifikt lagt vægt på, om der på baggrund af patientens kliniske tilstand og de anamnesticke oplysninger inklusive journalnotat ved indlæggende læge samt observationer fra sygeplejepersonalet var tegn på WE defineret ved tilstedeværelse af blot et af WE-triadens symptomer; kognitive forstyrrelser (desorientering, konfusion, læderet korttidshukommelse), gangataksi eller øjenmuskelparese. Symptomerne skulle være nyttilkomne og ikke kunne forklares ved alkohol- eller phenobarbitalforgiftning. Ved delirium tremens (DT), hvor der per definition er kognitive forstyrrelser, kunne diagnosen WE kun stilles, hvis patienten havde gangataksi eller øjenmuskelparese. I journal og på et skema, der blev udarbejdet med henblik på den aktuelle undersøgelse, blev det anført, om der var WE og DT. Ved WE skulle bagvagten anføre de symptomer, der lå til grund for diagnosen, samt om patienten havde nystagmus. Da nystagmus er hyppigt forekommende ved store phenobarbitaldoser, kunne dette symptom ikke i sig selv føre til WE-diagnosen. Inden for 1-3 uger blev alle journaler og bagvagtens optegnelser vurderet af artiklens seniøre forfatter (JU), som var afdelingens overlæge. Herefter blev patienterne af denne endeligt kategoriserede som enten:

1. »Symptomer forenelige med WE« eller
2. »Ingen WE«.

I disse to grupper registrerede vi alder, indlæggelsestid (påbegyndte hospitalsdøgn), alkoholpromille

TABEL 1

Alder, alkoholpromille ved ankomst, indlæggelsestid og total phenobarbitaldosis hos patienter med og uden Wernickes encefalopati (middel ± standardafvigelse).

	Wernickes encefalopati	
	ja	nej
Alder, år	52,0 ± 7,1	51,4 ± 9,7
Alkoholpromille, g/l	1,35 ± 1,2	1,51 ± 1,0
Indlæggelsestid, døgn	1,9** ± 0,9	1,3 ± 0,5
Phenobarbitaldosis, mg	1.438** ± 886	1.013 ± 637

***) Signifikant forskel i forhold til patienter uden Wernickes encefalopati (p < 0,01, t-test).

ved ankomst og ækvipotent phenobarbitaldosis. For patienter med WE registrerede vi desuden, om der var givet tiamin samt i hvilken form (i.v., i.m., eller per os).

I løbet af dette prospektive studie blev vi overraskede over, at nogle af patienterne blev genindlagt med symptomer på WE relativt hurtigt efter udskrivelse. Efter de kliniske observationer var overstået (august 2008), foretog vi derfor en retrospektiv gennemgang af alle journaler fra patienter med WE for at undersøge, hvor længe de havde drukket alkohol før indlæggelsen. Ud fra teorien om, at tiamindepoterne burde række til mindst 15-20 dage uden tiamintilførsel [1], blev patienterne placeret i tre grupper, hvor drikkeperioden var:

1. Uoplyst i journalen.
2. Kortere end 14 dage.
3. Længere end 14 dage.

For de patienter med WE, der i løbet af forsøget blev genindlagt, kunne vi let, som led i den prospektive registrering, konstatere hvornår de sidst havde været indlagt. Hvis drikkeperioden var angivet til under 14 dage, registrerede vi, om patienten havde været indlagt inden for de forudgående to uger før den aktuelle henvendelse med henblik på at validere disse oplysninger.

Patienter med DT blev som hovedregel flyttet til en lukket afdeling, og indgik da ikke i undersøgelsen.

STATISTIK

Gruppesammenligning af parametriske data blev foretaget med t-test. En p-værdi på mindre end 0,05 blev anset for signifikant. Data er opgivet som middel ± standardafvigelse.

RESULTATER

Der var i alt 497 indlæggelser til abstinenbehandlingen, heraf 305 mænd og 192 kvinder. I 52 tilfælde (11%) var der symptomer forenelige med WE (31 mænd, 21 kvinder). Indlæggelserne var fordelt på 237 forskellige patienter, og det absolutte antal patienter med WE var 34, dvs. 14% af patienterne. Der var uoverensstemmelse mellem bagvagtens og overlægens vurdering i to tilfælde.

Patienter med WE havde signifikant længere indlæggelsestid og signifikant større kumuleret phenobarbitaldosis end de, der ikke havde WE (Tabel 1).

Gangataksi var langt det hyppigste symptom på WE efterfulgt af kognitive forstyrrelser, mens øjenmuskelparese var sjælden og aldrig forekom som enkeltstående symptom (Figur 1). Fordelingen af symptomer var således, at ca. to tredjedele af patienterne

havde et symptom (n = 33), en tredjedel havde to symptomer (n = 17), og kun to opfyldte hele triaden. To af patienterne med WE udviklede i det første døgn DT. Begge havde ved ankomsten ataktisk gang og tegn på øjenmuskelparese, mens der ikke var beskrevet tegn på kognitive forstyrrelser i journalen ved indlæggelsen. Yderligere 23 patienter med DT blev indlagt på lukket afdeling og indgik ikke i undersøgelsen. Hyppigheden af DT var således 4,8% (25 ud af 520).

Kun 42 af de 52 patienter med WE (81%) fik tiamin i.v., mens fem fik tiamin i.m., tre fik tiamin per os og to fik ingen tiamin.

Omtrent lige mange af patienterne med WE angav en drikkeperiode på over og under 14 dage (Figur 2). Oplysningerne var valide hos seks af de 21 patienter, der angav den korte drikkeperiode, da disse havde været til abstinensbehandling og modtaget IM tiamin mindre end 14 dage forinden aktuelle indlæggelse.

DISKUSSION

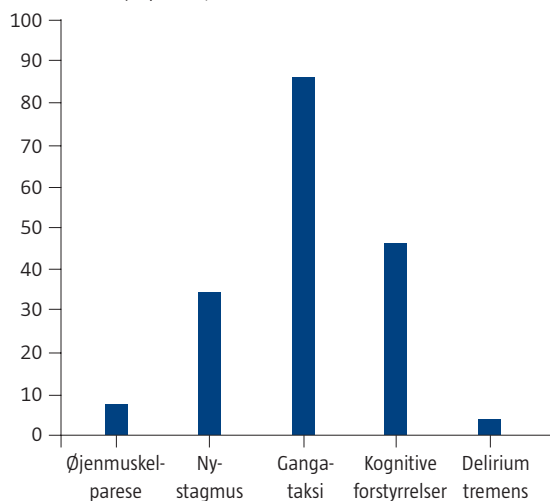
Denne deskriptive undersøgelse viste hyppig forekomst af WE hos patienter, der abstinensbehandles i psykiatrisk regi, idet tilstanden blev diagnosticeret i 11% af indlæggelserne. Da diagnosen udelukkende stilles på det kliniske billede, kan forhold som alkohol- og phenobarbitalpåvirkning, DT og demens have ført til en overrapportering af tilstanden. Imidlertid er vores fund fuldt foreneligt med, at der i sektionsstudier af alkoholikere er påvist en hyppighed af WKS på 13% [6], hvorfor vi aktuelt må anse dem som valide. Følgelig må vi stærkt anbefale klinikere at stille diagnosen, når blot et af WE symptomerne gangataksi, øjenmuskelparese eller kognitive forstyrrelser er til stede. Patienter med nystagmus ved indlæggelsen bør efter vores mening også betragtes som tiamininsufficente.

Vi fandt, at den kumulerede phenobarbitaldosis var signifikant øget (med ca. 50%) hos de 52 patienter med WE. Således må vi konkludere, at WE-patienterne som gruppe havde en kraftigere abstinensreaktion, hvilket kan have haft en patofysiologisk betydning. Den metaboliske aktivitet i hjernen stiger ved svære abstinensstilstande, og da tiamin er en kofaktor ved glukoseforbrænding, er de aktuelle fund i overensstemmelse med teorien om, at tiaminforbruget stiger med sværhedsgraden af abstinensreaktionen [1]. Foreneligt med denne hypotese har vi i et retrospektivt studie af DT på afdelingen fundet en væsentlig større hyppighed af WE (på 37%) [9] end i den aktuelle undersøgelse. Man kan dog ikke helt afvise, at patienterne med tiamininsufficiens i her-værende studie blev mere intensivt behandlet med phenobarbital som en direkte følge af WE, f.eks. via

FIGUR 1

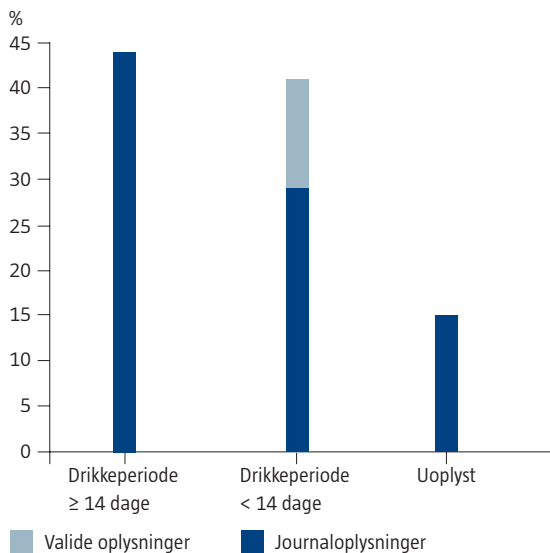
Forekomst af symptomerne øjenmuskelparese, nystagmus, gangataksi, kognitive forstyrrelser samt af delirium tremens hos patienter med Wernickes encefalopati (n = 52).

Forekomst af symptomer, %



FIGUR 2

Oplysninger om længde af drikkeperiode.



en mere intensiv pleje og tættere lægekontakt (i.v.-behandlingen blev givet af vagthavende læge) snarere end pga. øget abstinensreaktion.

En mulig kausal sammenhæng mellem abstinenssymptomer og tiamininsufficiens kan forklare, at vi fandt, at WE kunne udvikle sig på overordentlig kort tid – under to uger. Der kan også være andre forklaringer på den korte drikkeperiode, f.eks. at de seks patienter, der højst havde været udskrevet i 14 dage,



burde have fået større mængder tiamin ved den forrige indlæggelse. De havde dog alle fået 200 mg tiamin i.m., hvilket teoretisk set skulle være tilstrækkeligt, da man regner med en depotstørrelse på 25-30 mg [1]. En anden mulighed er, at disse patienter pga. organatrofi – især leveratrofi – har en nedsat kapacitet til at deponere tiamin, da dette er påvist hos andre alkoholikere [10, 12].

Der foreligger ikke randomiserede, kontrollerede forsøg med tiaminbehandling [13], hvorfor behandlingsstrategier må bygge på deskriptive studier som det aktuelle og på klinisk erfaring. Der foreligger solid evidens for, at mange alkoholikere i aktive drikkeperioder ikke er i stand til at absorbere peroralt indtaget tiamin [1]. Derfor må vi stærkt anbefale, at man i hospitalsregi kun behandler alkoholikere med parenteralt administreret tiamin. Den høje hyppighed af WE, der blev fundet i det aktuelle studie og i neuropatologiske undersøgelser samt det forhold, at tiamindepoterne hos mennesker er relativt små, gør, at man må anbefale, at alle som minimum får en høj tiamindosis i.m. (f.eks. 100-200 mg), også hvis de er symptomfri [1, 6]. Ved mistanke om WE anbefaler vi, at der altid gives i.v. tiamin.

Transporten af tiamin over blod-hjerne-barrieren foregår dels via aktiv transport dels via passiv transport. Den aktive transport synes at være relativt beskeden, mens der ved indgift af store doser tiamin IV fremkommer en massiv koncentrationsgradient fra blod til hjernevæv, der anses at kunne fremme transporten af tiamin ind til nervecellerne [1, 12]. Dette kan være afgørende i en situation med cerebralt underskud, hvis KP skal undgås. Det er tankevækkende, at kun 81% af de indlagte patienter med WE i den aktuelle undersøgelse fik i.v. tiamin på trods af, at der på afdelingen i en årrække har været meget fokus på aggressiv i.v. tiaminbehandling ved mindste mistanke om WE. Man kunne derfor overveje rutinemæssigt at behandle alle alkoholikere, der indlægges på hospital, med store doser i.v. tiamin, da behandlingen stort set er uden bivirkninger.

KORRESPONDANCE: Jakob Ulrichsen, Psykiatrisk Center Gentofte – Region Hovedstadens Psykiatri, 2900 Hellerup. E-mail: JAUL@geh.regionh.dk

ANTAGET: 22. november 2009

FØRST PÅ NETTET: 8. marts 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Cook CC, Hallwood PM, Thomson AD. B Vitamin deficiency and neuropsychiatric syndromes in alcohol misuse. *Alcohol Alcohol* 1998;33:317-36.
2. 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.
3. Thomson AD, Marshall EJ. The natural history and pathophysiology of Wernicke's Encephalopathy and Korsakoff's Psychosis. *Alcohol Alcohol* 2006;41:151-8.
4. 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;49:341-5.
5. Harper C. The incidence of Wernicke's encephalopathy in Australia – a neuropathological study of 131 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:593-8.
6. Torvik A, Lindboe CF, Rogde S. Brain lesions in alcoholics. A neuropathological study with clinical correlations. *J Neurol Sci* 1982;56:233-48.
7. Caine D, Halliday GM, Kril JJ et al. Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: identification of Wernicke's encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:51-60.
8. Lindenstrom ES, Christiansen LW, Simonsen E. [Wernicke-Korsakoff syndrome at the Rikshospitalet in 1979-1988]. *Ugeskr Læger*. 1991;153:2819-22.
9. Lutzen L, Poulsen LM, Ulrichsen J. [Respiratory depression in delirium tremens patients treated with phenobarbital]. *Ugeskr Læger*. 2008;170:2018-22.
10. Hoyumpa AM, Jr. Mechanisms of thiamin deficiency in chronic alcoholism. *Am J Clin Nutr* 1980;33:2750-61.
11. Leevy CM, Baker H, Tenhove W et al. B-Complex vitamins in liver disease of the alcoholic. *Am J Clin Nutr* 1965;16:339-46.
12. Butterworth RF. Pathophysiology of alcoholic brain damage: synergistic effects of ethanol, thiamine deficiency and alcoholic liver disease. *Metab Brain Dis* 1995;10:1-8.
13. Day E, Bentham P, Callaghan R et al. Thiamine for Wernicke-Korsakoff syndrome in people at risk from alcohol abuse. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1): CD004033.