

일 대학병원에 입원하는 알코올 의존 환자에서 동반되는 베르니케 뇌병증의 선별 및 치료

연세대학교 의과대학 정신과학교실,¹ 의학행동과학연구소,²
관동대학교 의과대학 제일병원 정신과학교실³

이서정^{1,2} · 이수영³ · 하라연^{1,2} · 김어수^{1,2} · 정영철^{1,2} · 남궁기^{1,2}

Screening and Treating Wernicke's Encephalopathy among Alcoholic Patients in a University Hospital

Seojung Lee, MD^{1,2}, Su Young Lee, MD³, Ra Yeon Ha, MD^{1,2},
Eosu Kim, MD^{1,2}, Young-Chul Jung, MD^{1,2} and Kee Namkoong, MD^{1,2}

¹Department of Psychiatry, ²Institute of Behavioral Science in Medicine,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

³Department of Psychiatry, Cheil General Hospital and Women's Healthcare Center,
Kwandong University College of Medicine, Uiwang, Koeea

Objectives The purpose of this study was to investigate the prevalence and clinical characteristics of Wernicke's encephalopathy (WE) patients in alcoholics and to evaluate the utility of Caine's criteria as a screening test.

Methods We made an admission note including Caine's criteria and applied it to patients who were admitted to an alcohol treatment unit. Demographic, clinical, and laboratory data were collected on 204 alcoholics. Our alcoholics who met more than one of Caine's criteria were considered at risk for WE and were given high-dose thiamine IV therapy.

Results WE was diagnosed in 15.2% of the alcoholic patients. Age and head trauma history were risk factors of WE. The sensitivity of Caine's criteria was 97% and specificity was 54%. High-dose thiamine IV therapy appeared to be a safe and cost-effective method to prevent the serious complications of WE.

Conclusion Caine's criteria is useful as a screening test for WE among alcoholic patients. High-dose thiamine IV therapy is cost-effective for alcoholic patients who are considered to be at risk for WE.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2011;50:323-328

KEY WORDS Wernicke encephalopathy · Caine's criteria · Alcohol dependence · Thiamine deficiency.

Received March 24, 2011
Revised May 24, 2011
Accepted July 11, 2011

Address for correspondence

Young-Chul Jung, MD
Department of Psychiatry,
Yonsei University College of Medicine,
Severance Mental Health Hospital, 119
Gyeongchung-daero 1926 beon-gil,
Gwangju 464-100, Korea
Tel +82-31-760-9405
Fax +82-31-761-7582
E-mail eugenejung@yuhs.ac

서론

Wernicke's encephalopathy(이하 WE)는 thiamine(vitamin B1) 결핍으로 발생하는 급성, 신경정신과적 증후군으로 다른 신경학적 질환에 비해 상대적으로 흔한 질환이다.¹⁾ WE의 발생의 주 원인에는 단백질 부족 식이, 지속되는 구토, 만성 신 질환 등이 있으며 그 중에서도 만성 알코올 중독이 여러 나라에서 WE의 가장 흔한 원인으로 알려져 있다.¹⁻³⁾ 만성 알코올 중독은 알코올 섭취로 인한 thiamine 요구량 증가에 비해 불충분한 공급, 알코올로 인한 소화기계의 thiamine 흡수 능력 저하, 간의 저장력 저하 및 활성형 변환 기능 저하 등으로 인해 WE를 유발한다.¹⁾ WE의 대표 증상에는 안구진탕, 눈근육마비 등의 안구 증상, 조화운동 불능, 의식 저하 및 인

지 기능 저하^{1,4)}가 있으며 이를 WE clinical triad라고 불린다. WE는 가역적인 상태이지만 치료가 불충분할 경우, Korsakoff psychosis로 이환 되어 불가역적인 심한 단기 기억장애를 보이는 만성질환이 될 수 있다.^{1,2)} 이러한 연관성때문에 때로는 하나의 질병(Wernicke Korsakoff syndrome)처럼 명명하기도 하지만, 적절한 치료를 통해서 이환되는 것을 예방할 수 있다.^{2,3)}

국내에서는 Park 등⁵⁾의 증례 보고에서 채식이 지장절제술 후 발생한 WE 환자에게 thiamine을 경구와 혈관으로 투여한 후 mini mental status examination 점수의 상승과 신경학적 증상이 호전되는 결과가 나타났다. 그러므로 WE시기에 신속히 진단하여 적절한 치료를 충분히 공급하는 것이 중요하다. 아직까지는 WE 진단에 유용하게 사용할 수 있는 특이적,

객관적 지표가 부재하기 때문에¹⁾ WE는 임상적인 판단을 통해 진단이 이루어지는데, 실제 임상에서 WE clinical triad가 전부 나타나는 경우는 16%에 불과하고, 19%에서는 증상이 전혀 나타나지 않는다.^{6,7)} 이러한 한계를 극복하기 위해서 몇몇 연구에서는 MRI를 이용한 WE 진단특이적인 소견들을 찾으려고 하는 시도들이 계속되고 있다.⁸⁾ 본 연구팀에서도 functional MR connectivity를 WE 환자에 적용하여, 유두 시상로(mammillothalamic tract)와 인지기능의 상관관계를 보고한 바 있다.^{9,10)}

하지만, 아직까지 임상에서 MRI의 WE에 대한 진단적 sensitivity와 specificity는 각각 53%, 93% 수준으로 specificity는 높지만 sensitivity가 낮기 때문에 WE 선별검사(screening test)로서는 분명한 한계를 가지고 있다.¹⁾ 이밖에 혈중 thiamine level을 진단 도구로서 활용하고자 하는 가능성이 모색되고 있으며, 최근에는 high performance liquid chromatography를 이용하여 thiamine, thiamine monophosphate, thiamine diphosphate를 보다 정확하고 신속하게 측정하는 방법이 개발되었지만, 아직 임상 현장에서 널리 이용되지 못하고 있는 실정이다.¹¹⁾

기존의 WE의 치료 역시 문제점을 가지고 있다. 현재 국내 타 병원에서 통상적으로 알코올 중독 입원 환자에게 thiamine 30~300 mg/day 경구 투여하고 있지만 Sechi 등¹⁾이 언급한 것처럼 WE가 의심되는 환자에게는 IV thiamine 1,000~1,500 mg/day을 수일간 공급해야 효과적인 치료가 가능하다는 것이 여러 연구들을 통해 제기되고 있다. 일부에서는 WE의 임상진단의 어려움과 치료의 중요성 때문에 중증의 알코올 의존 환자에게 예방적 고용량 thiamine therapy를 하는 제안도 있었다.¹²⁾

Caine 등¹³⁾은 이러한 문제점을 극복하기 위해서 임상적으로 사용할 수 있는 기준을 제안하였다. 이는 Caine's criteria로 기존의 clinical triad인 1) 안구 증상 2) 조화운동불능 3) 의식 저하 및 인지기능 저하 항목에 WE의 위험 인자로 알려진 4) 식이 불량 항목을 추가하여 4개의 항목 중에서 2개의 항목만 만족하면 WE라고 진단할 것을 주장하였으며, 이후 연구자들은 이 개념을 확장하여 1개의 항목만 만족하여도 고위험군(at risk for WE)으로 선별하여 WE에 준하여 치료할 것을 주장하고 있다.^{12,14)} 본 연구에서는 일 대학병원에서 입원치료를 받았던 알코올 의존 환자들을 대상으로 1) WE가 동반하는 비율 및 임상적 특징을 알아보고 2) Caine's criteria를 실제 적용하여, 선별 도구로서의 효용성을 평가하고 3) WE 환자에게 고용량 thiamine IV therapy를 시행했을 때 결과에 대해 알아보려고 하였다.

방 법

대 상

연구대상은 2009년 3월 2일부터 2010년 3월 31일까지 세브란스정신건강병원에서 입원하였던 환자 중 DSM-IV의 진단기준에 의해 알코올 의존으로 진단 받았던 환자들을 대상으로 하여 의무기록을 조사하였다. 타 병원에서 증상이 호전된 이후에 본원으로 전원되었던 경우에는 연구대상에서 제외하였다.

방 법

WE 선별 항목 개발

본 연구팀은 2008년 12월부터 2009년 2월까지 WE을 선별할 수 있는 항목을 개발하기 위하여 문헌을 고찰하였다. 정신과 전문의 2명과 전공의 2명이 토의하여 Caine Criteria를 알코올 입원기록지에 포함시키기로 최종 결정하였다.

WE 선별 항목 적용 및 고용량 IV thiamine therapy

Caine's criteria의 4가지 항목들은 본원 입원기록지에 포함시켜 2009년 3월 2일부터 2010년 3월 31일까지 세브란스정신건강병원에 입원한 모든 알코올 의존 환자들에게 필수적으로 확인하도록 하였다. 입원 당시 Caine's Criteria의 4가지 항목 중에서 1개 이상을 만족하는 경우, CC(+)로 선별하여 고용량 IV thiamine therapy를 적용하였다. CC(+) 중에서 입원 당시 clinical sign이 있는 경우 IV thiamine 1,500 mg를 하루 3회에 나누어 투여하였고, 2~3일마다 재평가하여 식사 상태가 양호할 경우 IV thiamine 500 mg 하루 1회로 감량한 후 경구 300 mg로 전환하였다. CC(+) 중에서 입원 당시 clinical sign은 없이 식사 불량만 있을 경우 IV thiamine 500 mg를 하루 1회로 투여하였고, 2~3일 마다 재평가하여 식사 상태가 양호하고 clinical sign이 나타나지 않으면 경구 300 mg로 전환하였다. 입원 당시 Caine's Criteria의 4가지 항목을 하나도 만족하지 않는 경우 CC(-), 경구 thiamine 300 mg를 투여하였으며, 2~3일마다 재평가하여 식사 상태가 불량하거나 clinical sign이 나타나면 IV 500 mg를 시작했다. 본 연구에서는 thiamine 정맥 주사로 인한 과민증 혹은 작열감(burning sensation)을 줄이기 위해 10분 이상에 걸쳐 천천히 주입하였다.¹²⁾

입원기록지를 포함한 의무기록 조사

연구기간이 종료된 이후, 연구기간 중에 입원한 229명의 알코올 의존 환자들의 입원기록지를 포함한 경과기록, 투약

기록, 임상병리검사결과 등 의무기록을 조사하였다. 환자들의 나이, 성별, 체중과 키를 조사하였고, 음주력, 알코올 금단 증후 척도(Revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for alcohol, 이하 CIWA-A), 알코올 의존 척도(Alcohol Dependence Scale, 이하 ADS), 과거 입원력, 금단섬망 과거력, 두부외상 과거력 등을 조사하였다. 임상적 특징으로는 입원 당일의 임상병리검사 결과, 입원 기간 동안 사용한 벤조디아제핀 및 티아민 투여량 및 투여기간에 대해 조사하였다. 총 229명의 환자 중에서 기질성 정신장애가 진단된 경우 및 의무기록 정보가 불충분한 경우를 제외하여 총 204명의 기록을 연구대상으로 포함시켰다. WE의 최종 진단은 고용량 thiamine therapy 이후 2주 동안의 치료경과를 종합하여 임상적으로 확진 하였다.^{1,15)} 본 연구는 IRB 승인을 받았으며, informed consent 면제 사유를 승인 받았다.

자료 분석

최종 진단명을 기준으로 알코올 의존 환자들을 WE가 동반된 군(WE군)과 동반되지 않은 군(non-WE군)으로 나누고 두 집단의 인구학적 변인, 음주력, 알코올 금단 증후 등을 t-test 또는 chi-square test로 비교하였다. 모든 통계 수준의 유의 수준은 0.05이었으며, SPSS 16.0 for windows를 사용하였다. 이후에는 ROC 분석을 이용하여 WE 고위험(high risk)과 연관이 있는 변인들과 그의 cutoff point를 계산하여, WE 고위험군 subgroup을 분석하였다. ROC분석을 이용한 subgroup 분석은 Sierra-Pacific MIRECC software(<http://www.mirecc.stanford.edu>)를 이용하였으며, 2×2 chi-square p값이 0.05 이상이면 분석을 정지하였다.

결 과

WE의 유병율과 임상적 특징(표 1)

알코올 의존 환자 중 WE군은 204명 중 31명으로 15.2%에 해당하였다. WE군은 non-WE군에 비해 나이가 많았고($p=0.002$), 여성의 비율이 높았다($p=0.04$). BMI는 WE군이 non-WE군보다 낮았으나, 통계적으로 유의하지 않았다($df=93$, $p=0.28$). WE군은 non-WE군에 비해 두부외상 과거력이 더 많았다($\chi^2=18.56$, $p<0.001$). AST, ALT, r-GT, total bilirubin 수치는 두 군간의 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았고, ammonia 수치는 non-WE군에서 더 높았다($df=61.51$, $p<0.001$). WE군에서 벤조디아제핀의 사용량이 더 많고, 사용기간이 길었으나 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다.

WE 고위험 subgroup 분석(그림 1)

ROC 분석 결과 첫 번째 위험 요인은 연령이었으며, cutoff point는 67세였다. 67세 이상이었던 환자 중에서 WE로 진단된 경우는 57.1%이었던데 반해, 67세 미만이었던 환자 중에서 WE로 진단된 경우는 10.4%에 불과했다($\chi^2=31.963$, $p<0.001$). 67세 이상이었던 그룹에서는 더 이상 통계적으로 유의미한 위험 요인이 없었고, 67세 미만이었던 그룹에서 위험 요인은 두부외상 과거력이었다. 67세 미만이면서

Table 1. Clinical characteristics of alcoholic patients with Wernicke's encephalopathy

Variables	AD with WE (n=31)	AD without WE (n=173)	t/ χ^2	p
Age	57.71±12.80	49.56±9.71	36.43	0.002
Sex (male/female)	24/7	156/17	4.12	0.04
BMI	21.94±1.80	22.89±2.69	93	0.28
ADS	22.87±7.84	22.24±7.35	202	0.67
CIWA-A	7.81±6.78	6.94±6.01	202	0.47
Lifetime drinking amount (years×bottles)	21.90±11.36	21.25±16.69	56.26	0.79
History of psychiatric admission (≥4 times/<4 times)	13/18	105/68	3.79	0.05
History of delirium tremens (yes/no)	15/16	71/102	0.58	0.45
History of head trauma (yes/no)	9/22	9/164	18.56	<0.001
AST (IU/L)	64.65±72.56	79.10±100.30	202	0.44
ALT (IU/L)	33.42±33.94	51.43±68.89	202	0.16
r-GT (IU/L)	132.87±163.19	191.99±273.94	202	0.25
Total Bilirubin (mg/dL)	0.84±0.56	1.04±0.66	202	0.11
Ammonia (μg/dL)	95.63±25.75	134.15±42.13	61.51	<0.001
Total amount of benzodiazepine use (mg)*	40.44±26.65	34.83±37.68	202	0.43
Duration of benzodiazepine use (days)	13.26±9.31	9.80±10.85	202	0.10

Data represent mean±standard deviation. * : Amount of benzodiazepine was presented by equivalent dose of lorazepam. ADS : Alcohol Dependence Scale, CIWA-A : Revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for alcohol, AST : Aspartate aminotransferase, ALT : Alanine aminotransferase, rGT : Gamma-glutamyltranspeptidase

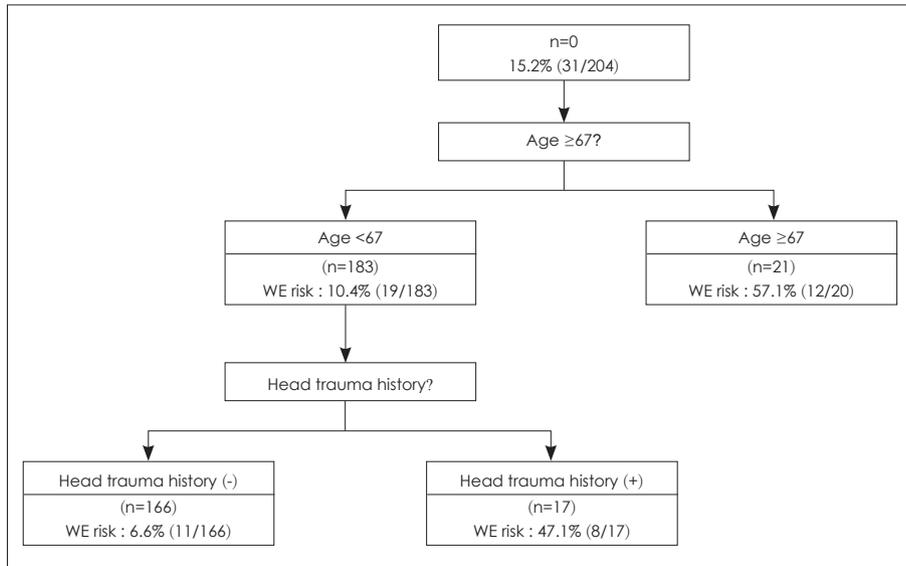


Fig. 1. ROC derivation of subgroups at differential risk for Wernicke's encephalopathy.

Table 2. Compare screening and final diagnosis

Screening	Final diagnosis	Final diagnosis	
		WE (-)	WE (+) [†]
CC (-)		93	1
CC(+)*		80	30

* : Case who met more than one of Caine's criteria at admission, † : Case who were clinically confirmed as Wernicke's encephalopathy according to clinical course at HD 14 (Sechi and Serra, 2007)

두부외상 과거력이 있었던 환자 중에서 WE로 진단된 경우는 47.1%이었던데 반해, 두부외상 과거력이 없었던 환자 중 WE로 진단된 경우는 6.6%에 불과했다(chi-square=27.094, p<0.001). 이후에는 더 이상 통계적으로 유의미한 위험요인은 없었다.

Caine's criteria의 선별 진단적 효용성(표 2)

입원 당시 Caine's criteria 1가지 이상 만족하는 것을 WE 선별기준으로 사용한 결과, WE로 최종 진단된 31명 중에서 CC(+)가 30명으로 sensitivity는 97%였으며, WE로 최종 진단되지 않은 173명 중에서 CC(-)가 93명으로 specificity는 54%였다. 입원 당시 CC(-)였지만 나중에 WE로 진단된 경우(위 음성)는 1명뿐이었다. 이 경우는 69세된 여환으로 입원 당시에는 증상이 뚜렷하지 않았지만, 입원 3일째부터 조화운동불능과 의식저하가 악화되어 곧바로 고용량 thiamine IV therapy를 시작하였다. 입원 당시 CC(+)이었지만 나중에 WE로 진단되지 않은 경우(위양성)는 총 80명이었다. 이 중에서 Caine's criteria의 식이불량 항목을 만족했던 경우가 72명으로 가장 많았으며, 조화운동불능 항목을 만족했던 경우가 7명, 의식 저하 및 인지기능 저하 항목을 만족했던 경우가 6명, 안구 증상 항목을 만족했던 경우가 5명이었다.

WE를 동반한 환자의 고용량 thiamine IV therapy와 치료 경과

연구대상 중 WE로 진단된 환자는 총 31명이었으며, 그 중 2명이 치료를 거부하여 자의퇴원을 하고, 총 29명이 고용량 thiamine IV therapy를 시행받았다. 치료를 시작한지 4일 이내에 치료를 중단한 환자는 5명이었다. 고용량 thiamine IV 평균 투여 기간은 9.6일이었고 평균 총 투여 용량은 8,567 mg이었다. 4일 이상 고용량 thiamine IV therapy를 받은 환자 중 12명은 입원 기간 중에는 thiamine 용량을 감량하지 않았고 1명이 치료 2일째에, 5명이 3일, 2명이 4일, 3명이 5일째, 1명이 7일째, 그리고 1명이 12일 만에 감량하고 경구 투여 단계로 넘어갔다. 고용량 thiamine IV therapy로 인한 과민증 발생 또는 다른 부작용을 호소하는 환자는 없었다.

고찰

본 연구에서는 WE가 동반되는 알코올 환자들의 임상적 특성 및 치료경과를 조사하였으며, 실제 임상에서 WE 선별도구로서의 Caine's Criteria의 효용성을 분석하였다. 본 연구에서는 알코올 의존 환자들의 15.2%에서 WE를 동반하였다. 이는 사후부검을 통해 알코올 의존 환자에서의 WE 유병률을 추정했던 과거 연구의 12~14%와 유사하다.⁶⁾ 이처럼 알코올 의존 환자에서 WE가 동반되는 경우가 적지 않음에도 불구하고, 기존 연구들에 따르면 사후부검으로 확진된 WE 환자 중에서 75~80%은 임상에서 진단되지 못했다고 한다.¹⁾ 비록 입원 당시에는 정확하게 선별하는 것이 쉽지 않지만, 본 연구에 따르면 입원을 한 이후에도 2~3일 간격으로 임상증상 및 식사상태 등을 관찰하면 고용량 thiamine IV therapy를 시행하는 것이 어렵지 않은 것으로 나타났다. 중간에 부작용

으로 인해 치료를 중단해야 하는 경우가 없었으며, 설사 1~2 주 후에 위 양성(false positive)으로 판별된다고 해도 thiamine의 치료 비용이 상대적으로 저렴하였다(1주 20,000~55,000원) 이처럼 WE의 치료가 비교적 저렴하고 손쉬운데 비해, WE를 제대로 치료하지 않았을 때 나타나는 후유증이 심각하다는 것을 고려한다면 알코올 의존 환자에서의 WE 선별 및 치료에 대한 보다 적극적인 노력이 임상에서 필요하다. ROC 분석을 이용한 결과, 높은 연령이 WE의 첫 번째 고위험 요인으로 나타났다. 본 연구에서 WE군의 평균 나이는 57세였으며, 이는 이전의 연구결과들(Victor, 1989 ; Harper, 1979)에서 WE가 40~50대에 가장 높은 발생률을 보인 것과 일치하는 결과였다. ROC 분석에서는 67세를 cutoff point로 제시하였다. 이전 동물을 대상으로 한 연구에서 연령이 높아지는 것이 WE 발생 위험 요인이라는 것이 증명 되었고, 기전으로는 만성적 음주로 인한 노화 촉진과 이에 따른 신경병리의 증폭이 가능성으로 제기 되었다.¹⁶⁾ 이에 대한 정확한 기전과 위험요소 추후 사람을 대상으로 한 연구를 통해 밝혀져야 할 것이다. 두 번째 위험 요인은 두부외상 과거력이었다. WE군이 평생 음주량, 알코올 의존 척도와 금단 척도, 벤조디아제핀 사용량 등에서 유의미한 차이를 보이지 않았던 점을 고려할 때 이는 알코올로 인한 두부 손상이 아니라 독립된 두부외상이 WE 이환에 취약성을 높였을 가능성이 있다. 두부외상에 의한 전향적 기억장애는 알코올 의존과 thiamine deficiency로 인해 유발된 기억장애가 임상적으로 구분이 어렵기 때문에 이를 Post-traumatic Korsakoff syndrome이라고 일컫는다.¹⁷⁾ 이는 두부 손상으로 인한 뇌 손상이 thiamine deficiency로 인한 WE와 유사한 병변을 가질 가능성을 시사하고, 이 경우 두부 손상이 독립적으로 WE의 발병의 위험 요소가 될 수 있을 것이다.

본 연구에서 Caine's criteria 중 한 가지 이상 해당되는 것을 선별 기준으로 적용했을 때, sensitivity는 97%, specificity는 54%로 나타났다. 우울증의 선별 도구로 흔히 사용되고 있는 Hamilton Depression Rating Scale의 경우 sensitivity 45~88%(평균 76%), specificity 75~100%(평균 91%)¹⁸⁾임을 비교해볼 때 상대적으로 높은 sensitivity와 낮은 specificity를 나타내었다. 본 연구에서는 한 명의 환자가 위 음성(false negative)에 해당하였는데 이는 입원 당시 알코올 중독(intoxication) 및 금단 증상과 WE의 증상이 구별되지 않아 진단하지 못했던 것으로 추정된다. 의무기록상에 따르면 입원 이후 2~3일 이후에도 의식이 명료하지 않고 보행 증상이 지속되고 식이가 불량하여 WE 의증하에 곧바로 고용량 thiamine IV therapy를 시작하였다고 기록되어 있다. 한편, 총 80명의 환자가 위 양성(false positive)으로 분류되었는데, Caine's cri-

teria 중 식이 불량 항목이 specificity를 낮추는데 가장 큰 영향을 미쳤다. 본 연구에는 이전 연구⁴⁾를 참고하여 '최근 식사를 거른 빈도'와 '최근 마지막 식사 시간'을 토대로 판단하였는데 이를 보완할 수 있는 항목을 개발하여 추가한다면 진단 specificity가 높일 수 있을 것으로 보인다. 아울러 thiamine의 결핍 정도뿐만 아니라 유전적인 요인이 WE 증상의 발현에 관여할 가능성에 대해서도 연구가 필요할 것이다. 본 연구의 한계점으로는 첫째, 일개 대학병원의 환자들을 대상으로 하였기 때문에 선택오류의 위험성으로 인해 연구결과를 일반화하기에는 제한이 있다. 둘째, Caine's criteria를 적용할 때 전적으로 임상가의 판단에 의존하였기 때문에 평가자 간 신뢰도가 낮아졌을 가능성이 있다.

결 론

베르니케 뇌병증은 알코올 의존 입원 환자들의 15.2%에서 동반되었으며, 고위험 요인은 고령 및 두부외상과거력이었다. 입원 당시 임상에서 WE를 선별하기 위해서 Caine's criteria는 효과적인 도구가 될 수 있으며, WE가 의심되는 경우 고용량 thiamine IV therapy를 시행하는 것이 비용 대비 효과가 크다.

중심 단어 : 베르니케 뇌병증 · Caine criteria · 알코올 의존 · 티아민 결핍.

Acknowledgments

이 논문은 2009년도 연세대학교 학술연구비(6-2009-0117) 재원으로 지원받아 수행된 연구임.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2007; 6:442-455.
- 2) Thomson AD, Cook CC, Guerrini I, Sheedy D, Harper C, Marshall EJ. Wernicke's encephalopathy: 'Plus ça change, plus c'est la même chose'. *Alcohol Alcohol* 2008;43:180-186.
- 3) Thomson AD, Marshall EJ. The natural history and pathophysiology of Wernicke's Encephalopathy and Korsakoff's Psychosis. *Alcohol Alcohol* 2006;41:151-158.
- 4) Sgouros X, Baines M, Bloor RN, McAuley R, Ogundipe LO, Willmott S. Evaluation of a clinical screening instrument to identify states of thiamine deficiency in inpatients with severe alcohol dependence syndrome. *Alcohol Alcohol* 2004;39:227-232.
- 5) Park WY, Kim SW, Lee SY, Shin IS, Kim JM, Park KH, et al. Wernicke encephalopathy in a patient with long-standing vomiting after pancreatoduodenectomy. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2007;46:267-270.
- 6) 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.
- 7) Naidoo DP, Bramdev A, Cooper K. Wernicke's encephalopathy and alcohol-related disease. *Postgrad Med J* 1991;67:978-981.
 - 8) Sullivan EV, Pfefferbaum A. Neuroimaging of the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcohol Alcohol* 2009;44:155-165.
 - 9) Kim E, Ku J, Namkoong K, Lee W, Lee KS, Park JY, et al. Mammillothalamic functional connectivity and memory function in Wernicke's encephalopathy. *Brain* 2009;132:369-376.
 - 10) Kim E, Ku J, Jung YC, Lee H, Kim SI, Kim JJ, et al. Restoration of mammillothalamic functional connectivity through thiamine replacement therapy in Wernicke's encephalopathy. *Neurosci Lett* 2010;479:257-261.
 - 11) Mancinelli R, Ceccanti M, Guiducci MS, Sasso GF, Sebastiani G, Attilia ML, et al. Simultaneous liquid chromatographic assessment of thiamine, thiamine monophosphate and thiamine diphosphate in human erythrocytes: a study on alcoholics. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2003;789:355-363.
 - 12) Thomson AD, Cook CC, Touquet R, Henry JA; Royal College of Physicians, London. The Royal College of Physicians report on alcohol: guidelines for managing Wernicke's encephalopathy in the accident and Emergency Department. *Alcohol Alcohol* 2002;37:513-521.
 - 13) Caine D, Halliday GM, Kril JJ, Harper CG. Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: identification of Wernicke's encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:51-60.
 - 14) Pitel AL, Zahr NM, Jackson K, Sassoon SA, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A, et al. Signs of preclinical Wernicke's encephalopathy and thiamine levels as predictors of neuropsychological deficits in alcoholism without Korsakoff's syndrome. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:580-588.
 - 15) Antunez E, Estruch R, Cardenal C, Nicolas JM, Fernandez-Sola J, Urbano-Marquez A. Usefulness of CT and MR imaging in the diagnosis of acute Wernicke's encephalopathy. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:1131-1137.
 - 16) Pitkin SR, Savage LM. Age-related vulnerability to diencephalic amnesia produced by thiamine deficiency: the role of time of insult. *Behav Brain Res* 2004;148:93-105.
 - 17) Brion S, Plas J, Mikol J, Jeanneau A, Brion F. [Post-traumatic Korsakoff's syndrome: clinical and anatomical report]. *Encephale* 2001;27:513-525.
 - 18) Bagby RM, Ryder AG, Schuller DR, Marshall MB. The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight? *Am J Psychiatry* 2004;161:2163-2177.