

Wernicke ensefalopatisi: Olgu sunumu

Wernicke's encephalopathy: a case report

Demet Sergin, İlkın Çankayalı, Kubilay Demirağ, Ali Reşat Moral

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

B₁ vitamini (tiamin) eksikliği nedeniyle oluşan Wernicke ensefalopatisi (WE), okülomotor bozukluk, ataksi ve mental durum değişikliği ile karakterize nöropsikiyatrik bir sendromdur. Mortalite oranı %17-20 olan bu hastalığın tanı konduğu anda acil olarak tedavi edilmesi gerekmektedir. Tanı için spesifik bir laboratuvar testi bulunmamasıyla birlikte, kraniyal manyetik rezonans (MR) görüntüleme günümüzde WE tanısını desteklemede en etkin tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir. Hastalığa yönelik klinik araştırmalar artmasına rağmen, hala hem erişkin hem de çocuk hastalarda kesin tanının kısa sürede konması oldukça güçtür. Bu yazıda, uzun süre kesin tanısı konamamış, solunum yetmezliği tablosunda ve Glasgow Koma Skoru 3 (E₁M₁V₁) olarak yoğun bakım kliniğimize yatırılan, öykü, fizik muayene ve özellikle kraniyal MR görüntüleme bulguları ışığında alkole ilişkili olmayan Wernicke ensefalopatisi tanısı konan 34 yaşında gebe bir olgu sunuldu. Geciken tanı nedeniyle tiamin tedavisine başlandıktan sonra hastanın nörolojik durumunda iyileşme olmamış ve hasta kaybedilmiştir.

Anahtar sözcükler: Bilinç bozuklukları/etyoloji; hiperemesis gravidarum/komplikasyon; manyetik rezonans görüntüleme; gebelik; tiamin eksikliği/komplikasyon; Wernicke ensefalopatisi/tanı.

Wernicke's encephalopathy (WE) is a neuropsychiatric syndrome caused by vitamin B₁ (thiamine) deficiency, characterized by oculomotor disorders, ataxia, and mental status changes. It has a high mortality rate of 17% to 20% and requires urgent treatment after diagnosis. While there is no specific laboratory test for the diagnosis of WE, cranial magnetic resonance imaging (MRI) is considered to be the most effective method in supporting the diagnosis of WE. Despite increasing number of clinical investigations for WE, a definitive diagnosis of the syndrome in a short time is quite difficult in both adults and children. In this presentation, we reported a 34-year-old pregnant woman who was admitted to our reanimation clinic due to respiratory failure and with a Glasgow Coma Score (E₁M₁V₁) of 3, and whose definitive diagnosis was considerably delayed. The diagnosis of nonalcoholic WE was based on anamnesis, physical examination and, in particular, cranial MRI findings. Due to delayed diagnosis, initiation of thiamine therapy did not improve the patient's neurological deterioration and the patient died.

Key words: Consciousness disorders/etiology; hyperemesis gravidarum/complications; magnetic resonance imaging; pregnancy; thiamine deficiency/complications; Wernicke encephalopathy/diagnosis.

Başvuru tarihi (Submission): 19.01.2010 *Düzeltilme sonrası kabul tarihi (Accepted after revision):* 25.03.2010
Yazışma (Correspondence): Dr. Demet Sergin. 1820/2 Sok., No: 33 A-Blok, Daire: 11, 35540 Karşıyaka, İzmir.
Tel: 0232 - 336 44 80 e-posta: dsergin@hotmail.com

Wernicke ensefalopatisi (WE) tiamin eksikliği nedeniyle oluşan, okülomotor bozukluk, ataksi ve mental durum değişikliği ile karakterize, ciddi mortalite ve morbiditeye neden olabilen nöropsikiyatrik bir sendromdur. Santral sinir sistemi, glukoz metabolizmasının sürdürülmesi, miyelinin devamlılığının sağlanması, asetilkolin, gama-aminobütirik asit ve glutamat sentezi için suda eriyen bir vitamin olan tiamine ihtiyaç duyar.

Sağlıklı erişkin bir birey tiamine bağlı fonksiyonların sürdürülebilmesi için diyetteki her 1000 kcal için 0.5 mgr tiamin almalıdır. Çocuklarda, yoğun bakımda tedavi gören durumu kritik hastalarda, gebelikte ve laktasyonda tiaminin günlük alımı artırılmalıdır.^[1]

Tiamin eksikliği en sık alkolizmle birlikte görülmekle birlikte, kemoterapinin neden olduğu hiperemesis, Crohn hastalığı, gastrointestinal sistemle ilgili cerrahi işlemler, AIDS, aç kalma, bariyatrik cerrahi ve uzun süreli parenteral beslenmeye bağlı olarak da gelişebilmektedir.^[2,3] Bakımevlerinde yaşayan geriyatrik hastalarda, yalnız yaşayan ve sınırlı diyetle beslenen yaşlılarda olduğu gibi çocuklarda da WE gelişme riski vardır.^[4,5]

Gebelikte hiperemesis gravidarum nedeniyle gelişen tiamin eksikliği ve bunun sonucunda ortaya çıkan WE genellikle tanınamamaktadır.^[6-8] Wernicke ensefalopatisi tanısını koyduran spesifik rutin bi

laboratuvar testi bulunmamakla birlikte, kraniyal manyetik rezonans (MR) görüntüleme klinik WE tanısını desteklemede güçlü bir araçtır.

Bu yazıda, tanısı uzun süre konulamamış, solunum yetmezliği ve koma tablosunda reanimasyon kliniğimize yatırılan ve öykü, fizik muayene ve kraniyal MR görüntüleme bulguları ışığında WE tanısı konan bir olgu sunuldu.

Olgu sunumu

Otuz beş yaşında, 14 haftalık gebeliği olan ve son bir ayda şiddetlenen bulantı, kusma, epigastrik ağrı yakınmalarıyla gastroenteroloji kliniğine başvuran hastanın tetkiklerinde aspartat transaminaz (AST) 314 U/l, alanin aminotransferaz (ALT) 807 U/l, gamma-glutamil transferaz (GGT) 138 U/l, total bilirubin 2.42 mgr/dl, direkt bilirubin 2.01 mgr/dl bulunuyor, otoimmün ve viral belirteçlerin negatif olduğu görülüyor. Batın ultrasonografisinde safra kesesinde genişleme, safra çamuru ve splenomegali izleniyor. Karaciğer biyopsisi sonucunun sentrolobüler kanaliküler kolestazla uyumlu bulunması üzerine, hastaya gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz ve toksik hepatit öntanısı ile medikal tedaviye (kortikosteroid ve ursofalk) başlanıyor. Tedavi ile karaciğer enzimlerinde ılımlı bir düzelme (AST 110 U/l, ALT 356 U/l, GGT 115 U/l) olan hasta izlem ve kontrol önerilerek taburcu ediliyor. Taburculuğu sonrasında bulantı-kusmanın devam etmesi ve hastaneden çıkışının 20. gününde ajitasyon, apati, bilinç bulanıklığı gelişmesi ve karaciğer fonksiyon testlerinin yüksek bulunması (AST 242 U/l, ALT 411 U/l) nedeniyle, hasta hepatik ensefalopati öntanısı ile ileri tetkik ve tedavi amacıyla ikinci kez gastroenteroloji kliniğine yatırılıyor.

Gastroenteroloji kliniğine yatışının birinci gününde bilinç durumu giderek kötüleşen ve subfebril ateşi olan hasta, 45 saniye süren tonik-klonik jeneralize konvülsiyon geçiriyor. Bilinç kapanıklığının ve konvülsiyonun hepatik ensefalopati ile açıklanamaması üzerine, hasta nöroloji kliniği tarafından değerlendiriliyor. Kraniyal MR görüntüleme ile tetkik edilen ve ensefalit öntanısı konan hasta, bilincinin kapanması ve solunumunun düzensizleşmesi üzerine tarafımızca da değerlendirildi. Glasgow Koma Skoru 3 ($E_1M_1V_1$), pupilleri normoizokorik (NİK), ışık reaksiyonu (IR) iki tarafta pozitif (++) ve solunum yetmezliği tablosunda olan hasta orotrakeal entübasyon sonrası ileri tetkik ve tedavi amacıyla Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Yoğun Bakım Kliniği'ne yatırıldı.

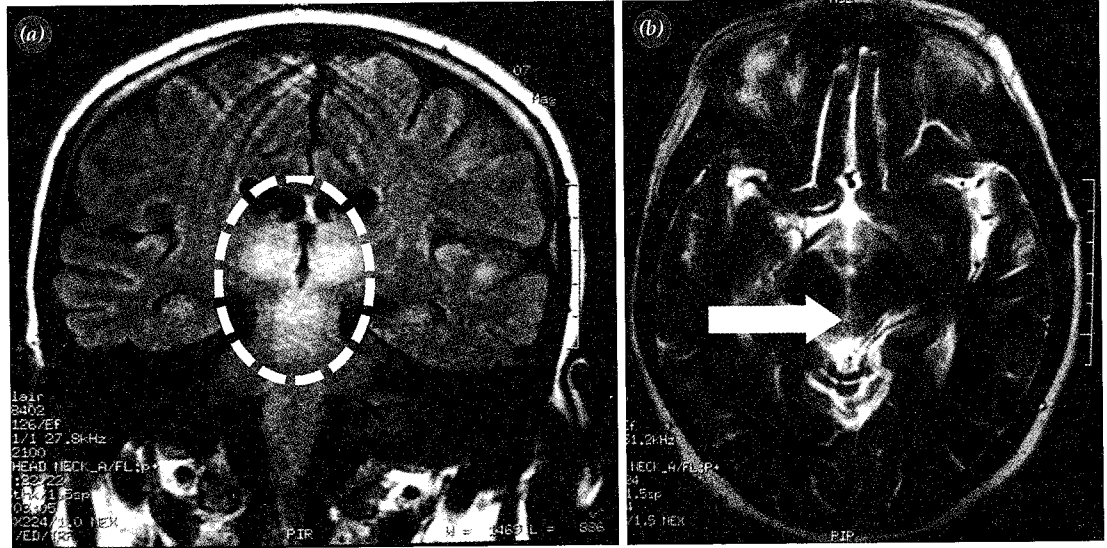
Yoğun bakıma yatışında hastanın arteriyel kan basıncı 114/56 mmHg, kalp atım hızı 130/dk, $E_1M_1V_E$,

pupiller NİK, IR +/+, vücut ısısı 39 °C idi. Mekanik ventilatör desteğine alınan hastanın birinci günde yapılan nörolojik muayenesinde $E_1M_3V_E$, pupilleri NİK, IR +/+, Babinski refleksinin sağda ilgisiz olduğu görüldü. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği tarafından yapılan değerlendirmede hastanın gebelik seyri ve fetal ultrasonografi bulguları normal bulundu. İzlemi boyunca $E_1M_{2-5}V_E$, pupiller NİK, IR +/+, kuadriparetik, Babinski refleksi iki taraflı ilgisiz olan hasta, kliniğimizdeki üçüncü gününde Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği tarafından tekrar değerlendirildi ve inutero mort fetal geliştiği, ancak gebelik tahliyesinin elektif koşullarda yapılmasının uygun olduğu sonucuna varıldı.

Santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonu öntanısı ile yoğun bakım kliniğimize yatışı yapılan hastanın kontrol amaçlı çekilen kraniyal tomografisinde sağ temporal lob inferiorunda 4 mm çaplı subdural hematoma görüldü; ancak, yapılan nöroşirürjik değerlendirmede ameliyat endikasyonu olmadığı bildirildi. Beyin omurilik sıvısında (BOS) herhangi bir üreme olmaması üzerine viral ensefalit tanısı konarak antiviral tedaviye başlandı. Beyin omurilik sıvısı incelemesinde, görünümü ksantakromik, direkt bakıda lökosit 10/mm³, eritrosit 80/mm³, glukoz 68 mgr/dl, sodyum 165 mEq/l, potasyum 3.5 mEq/l, klorür 164 mEq/l, protein 127.5 mgr/l idi; Gram ve Ziehl-Neelsen boyamalarında mikroorganizma görülmedi. Herpes simpleks virüs polimeraz zincir reaksiyon (PCR) testi ve diğer serolojik testler negatif bulundu.

Glasgow Koma Skoru ve nörolojik değerlendirmesinde düzelme olmayan hastanın yoğun bakıma yatış öncesinde çekilmiş olan kraniyal MR görüntüleri tekrar değerlendirildi. Ventromediyal talamik ve mamiller cisim seviyesinde, beyin sapında pontomedüller yerleşimli, periakuaduktal alanda ensefalopatiye bağlı sinyal artışları ve her iki serebral hemisferde fokal kortikal alanda ve solda eksternal kapsüller düzeyde parenkimal sinyal değişiklikleri görüldü (Şekil 1). Kraniyal MR bulgularının alkolle ilişkili olmayan WE için spesifik olması nedeniyle, hastaya öykü, fizik muayene ve kraniyal MR bulguları ışığında alkolle ilişkili olmayan WE tanısı konarak B_1 vitamini ile tedaviye başlandı.

Tiamin tedavisine başlanmış olmasına rağmen, hastanın izlemi sırasında bilinç durumunda ve nörolojik muayene bulgularında düzelme olmadı; ek olarak, yoğun bakım sürecinde sepsis tablosu gelişti. Yatışının yedinci gününde $E_1M_2V_E$, minimal pupil asimetrisi (sol>sağ), IR +/+ tablosunda olan, inotrop ve vazopresör desteğine rağmen hipotansif olan has-



Şekil 1. (a) Ventromediyal talamik seviyede ve beyin sapında pontomedüller yerleşimde ve (b) periaquaduktal beyaz cevherde ensefalopatiye bağlı sinyal artışları.

tada kardiyak arrest gelişti ve uygulanan kardiyopulmoner resüsitasyona yanıt alınamadı.

Tartışma

Genellikle alkolizm, malignite, gastrointestinal hastalıklar, kronik peritoneal diyaliz, hemodiyaliz ve kronik hastalıklarla ilişkili olduğu bilinen WE, özellikle üç hafta ve üzerinde devam eden aşırı bulantıkusma sonrası hiperemesis gravidarumlu gebelerde de görülebilmektedir.^[9] Bildirilen hastalarda klinik bulguların, olgumuza benzer şekilde, gebeliğin 14-20. haftaları arasında ortaya çıktığı görülmektedir.

Alkole ilişkili olmayan WE klinik bulgularının spesifik olmaması nedeniyle genellikle tanınmaması, WE tanısının geç dönemde konmasına neden olabilmektedir.^[6-8] Günümüzde koma nedeni açıklanamayan ve bilinç kaybı ile seyreden olgularda tiamin eksikliğinin ve buna bağlı gelişen WE'nin ayırıcı tanıda önemli bir yer alması gerektiği ve tanı aşamasında tiamin tedavisine başlanması üzerinde durulmaktadır.^[6]

Lana-Peixoto ve ark.^[6] tanısı belirlenememiş ve nedeni bulunamayan koma sonrası ölüm gelişen 36 olgunun otopsi sonuçlarını incelediklerinde, 11 olgunun tanı konamamış WE olduğunu bildirmişlerdir. On bir olgunun yedisinde alkol bağımlılığı, üçünde malnutrisyon, birinde de hiperemesis gravidarum öyküsü olduğu görülmüştür.

Wernicke ensefalopatisi tanısı konan hastalarda oluşan nöropatolojik ve nöroradyolojik değişikliklerde tiamin anahtar rol oynamaktadır. Tiamin eksikliği tamamen geliştikten sonraki ilk dört günde

astrositlerde sitotoksik ödem gelişmekte, 7-10 gün sonra transketolaz aktivitesi azalarak nitrik oksit ve ekstraselüler glutamat artmakta, bu durum hücrelerde osmotik gradient kaybına yol açmaktadır. Serbest radikallerin ve sitokinlerin üretiminin artması sonucunda nöron hücrelerinde sitotoksik ve vazojenik ödem oluşarak kan-beyin bariyeri yıkılmaktadır. On dört gün sonra ise, nöronlardaki DNA parçalanması sonucu nöronlarda laktat düzeyi armakta, pH düşmekte ve asidoz meydana gelerek beynin spesifik bölgelerinde geri dönüşümsüz yapısal değişiklikler oluşmaktadır.^[10]

Bu yapısal değişikliklere ait kranial MR görüntüleme bulguları WE tanısında oldukça önemlidir ve spesifik olarak kabul edilmektedir. Mamiller cisimciklerin en sık etkilenen yapılar olduğu; talamus, hipotalamus ve periaquaduktal gri cevherin de sıklıkla tutulduğu ve akut dönemde T2 ağırlıklı görüntüler ve FLAIR sekansında medial talamusta ve periaquaduktal gri cevherde yoğunluk artışı görüldüğü, kronik olgularda mamiller cisimciklerde atrofi geliştiği bildirilmektedir. Konu ile ilgili yapılan araştırmalar, anormal hiperintensitenin replasman tedavisiyle tamamen gerileyebileceğini ya da kaybolabileceğini, fakat mamiller cisimcikler, superior serebellar vermis ve korteksteki atrofının kalıcı olabileceğini göstermektedir.^[11-13]

Santral sinir sistemi enfeksiyonu öntanısı ile yoğun bakımımıza yatırılıp ileri tetkik ve tedavi altına alınan, BOS bulguları ve klinik bulgular ile birlikte değerlendirildiğinde viral ensefalit tanısı ile tedaviye başlanan hastada BOS'da PCR yöntemiyle HSV1+2 DNA'nın negatif saptanması, hastamızın kliniğinde

ense sertliğinin ve Kernig-Brundzinski bulgularının negatif olması viral ensefalit tanısından uzaklaşılmasına neden olmuştur. Bu aşamada kraniyal MR görüntüleme kesitlerinin tekrar yorumlanmasının gerekli olduğuna karar verilmiş ve sonuç olarak ventromediyal talamik ve mamiller cisim seviyesinde, beyin sapında pontomedüller yerleşimli, periakuaduktal alanda ensefalopatiye bağlı sinyal artışlarının olduğu ve her iki serebral hemisferde fokal kortikal alanda ve solda eksternal kapsüller düzeyde parenkimal sinyal değişiklikleri görülmüştür.

Pfister ve ark.^[14] endometriyum kanseri nedeniyle kemoterapi ve radyoterapi tedavisi uygulanan, tümör metastazı nedeniyle kolorektal cerrahi geçiren 59 yaşındaki kadın hastanın mental durumunun değişmesi üzerine çekilen kraniyal tomografide masif periventriküler hemoraji saptadıklarını ve WE tanısı konan olguların %20'den fazlasında periventriküler alanda genellikle peteşiyel kanama bulunduğunu bildirmişlerdir. Hastanın ölümü sonrasında nekropski bulgularında üçüncü ventrikül duvarında ve mamiller cisimlerde hemoraji saptanması, mikropski bulgularında ise üçüncü ve dördüncü ventrikülde periventriküler alanda reaktif astrositlerin görülmesiyle WE tanısı koyabildiklerini, alkolik olmayan hastalarda WE'den şüphe edilmediği için hastalığın klinik tanısının genellikle gözden kaçtığını vurgulamışlardır.^[14]

Benzer şekilde, malnütrisyonu bulunan 29 yaşındaki bir kadın hastanın bilincinin kapanması sonrasında çekilen kraniyal tomografide üçüncü ventrikül ve periakuaduktal alanda intraserebral hemoraji olabileceği bildirilmiştir.^[15] Wernicke ensefalopatisi tanısı konan hastalarda üçüncü ventrikül duvarında peteşiyel hemoraji tespit edilmiş ve genellikle ayırıcı tanıda düşünülmemesi nedeniyle WE'nin klinik tanısının konmasının zor olduğu, bu nedenle etyolojisi açıklanamayan bilinç kapanıklığı durumunda tiamin verilmesi gerektiği bildirilmiştir.^[6]

Olgumuzda kraniyal MR görüntüleme bulgularının yanı sıra kraniyal tomografide bulunan temporal lobdaki subdural hematoma da literatürde bildirilen olgularla uyumlu olduğu görülmektedir. Olgumuzun kraniyal MR görüntülerinde ventromediyal talamik ve mamiller cisim seviyesinde, beyin sapında pontomedüller yerleşimde, periakuaduktal alanda ensefalopatiye bağlı sinyal artışlarının olması ve her iki serebral hemisferde fokal kortikal alanda ve solda eksternal kapsüller düzeyde parenkimal sinyal değişikliklerinin saptanması sonucunda, öykü, fizik muayene ve kraniyal MR görüntüleme bulguları ışığında alkolle ilişkili olmayan WE tanısı konmuş ve B₁ replasman tedavisine başlanmıştır. Ancak, tiamin

tedavisine başlandıktan sonra AST ve ALT değerlerinde belirgin olarak gerileme olmasına rağmen, hastanın nörolojik durumunda iyileşme olmamıştır. Glasgow Koma Skoru ve nörolojik durumunda düzelme olmaması, SSS hasarının geri dönüşsüz hale gelmiş olduğunu düşündürmektedir.

Tiamin eksikliğinde sinir hücrelerinde endotelial nitrik oksit sentazın artması nedeniyle nitrik oksit üretimi artmakta, alfa-ketoglutarat dehidrogenaz aktivitesi azalarak mitokondri fonksiyonları bozulmakta, hücrelerin yeterli enerji sağlayamaması reaktif oksijen türlerinin üretilmesine yol açmakta ve lipit peroksidasyonu-apoptoz sonucu sinir hücreleri geri dönüşsüz hasarlanarak hücre ölümünün gerçekleştiği bilinmektedir.^[16,17] Olgumuzda da kraniyal MR bulgusu olarak beyin sapında pontomedüller yerleşimde periakuaduktal alanda ensefalopatiye bağlı sinyal artışlarının saptanması SSS hasarının ileri düzeyde olduğunu göstermektedir. Ağır SSS hasarının yanı sıra yoğun bakım sürecinde sepsis gelişiminin, hastanın hemodinamik ve metabolik stabilitesinin bozulmasını tetiklediğini düşünmekteyiz. Yoğun bakıma yatış öncesindeki dönemde ve yoğun bakıma yatış sonrasında sepsis gelişiminden önce hastanın vücut ısısının (SSS enfeksiyonu dışlanmasına rağmen) yüksek seyretmesinin beyin sapında talamik ve mamiller bölge tutulumu nedeniyle olabileceği kanısındayız. Sonuç olarak hastanın ölüm nedeninin ağırlıklı olarak alkolle ilişkili olmayan WE olduğunu, yoğun bakım sürecinde tabloya sepsisin de eklenmesinin bu sonucu hızlandırdığını düşünmekteyiz. Ayrıca, olgumuzdaki bulgulara benzer şekilde, alkolle ilişkili olmayan WE tanısı konan hiperemesis gravidarumlu bazı olgularda da karaciğer enzim yüksekliklerine rastlandığı bildirilmektedir. Wilson ve ark.^[18] 19 haftalık gebeliğinin sekiz haftasını kusma şikayetiyle geçiren ve 16.8 kg kaybeden 17 yaşındaki kadın hastada ALT (80 U/l) ve AST (56 U/l) değerlerini yüksek bulmuşlardır. Benzer şekilde, Rotman ve ark.^[19] 18 haftalık gebeliğinin 11 haftasını kusma şikayetiyle geçiren ve 21 kg kaybeden 27 yaşındaki kadın hastada karaciğer enzimlerinde ılımlı yükseklik saptadıklarını, tiamin tedavisine yanıt alındığını, fakat fetusun kaybedildiğini bildirmişlerdir. Hiperemesis gravidarum nedeniyle en az dört haftayı kusarak geçiren hastaların %40'ında AST değerinin 100 U/l'den yüksek olduğu bildirilmiştir.^[19]

Wernicke ensefalopatisinde en sık karşılaşılan bulgular okülomotor bozukluk, ataksi ve mental durum değişikliği olmasına rağmen, bu bulguların hiçbirisi hastalığa özgü değildir. Bununla birlikte, WE'nin özellikle uzun süren bulantı ve kusma gö-

rülen hiperemesis gravidarumlu olgularda da ortaya çıktığı görülmektedir.^[7,8] Tiamin eksikliği olan gebelerde büyüyen fetus risk altındadır ve fetal kayıp görreceli olarak sıktır.^[7,8] Olgumuzda da yoğun bakıma yatışı sırasında yapılan tetkiklerde fetüsün hayatta olduğu, ancak izlem sırasında inutero mort fetal geliştiği görülmektedir. Bu nedenle, gebeliğe bağlı tekrarlayan kusması olan hastalarda bilinç durumunda değişiklik oluştuğunda, ayırıcı tanıda alkolle ilişkili olmayan WE'nin ilk sıradaki nedenlerden biri olarak kabul edilmesi ve tiamin replasmanına erken dönemde başlanması ile nörolojik hasarların engellenebileceği veya azaltılabileceği kanısındayız.

Sonuç olarak, öykü ve fizik muayene bulgularında hastalığa ait klasik triadın sadece birinin görüldüğü olgularda bile alkolle ilişkili olmayan WE'den şüphe edilmesi ve bu hastalarda ayırıcı tanıda ilk olarak kraniyal MR görüntüleme faydalanılması kanısındayız. Olgumuzda olduğu gibi, tanının geciktiği durumlarda tiamin tedavisinin hastanın nörolojik durumunu iyileştirmediği, serebral hasarın geri dönüşsüz olabileceği ve yoğun bakım sürecinde eklenen sepsis benzeri sorunlarla hastalığın seyrinin kötüleştiği hatırlanmalıdır. Sekelleri oldukça ağır olan ve yüksek oranda ölümcül seyreden bu hastalıkta erken tanı ve tedavinin önemi açıktır.

Kaynaklar

1. Davis RE, Icke GC. Clinical chemistry of thiamin. *Adv Clin Chem* 1983;23:93-140.
2. Baek JH, Sohn SK, Kim DH, Kim JG, Lee HW, Park SP, et al. Wernicke's encephalopathy after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:829-30.
3. Kaineg B, Hudgins PA. Images in clinical medicine. Wernicke's encephalopathy. *N Engl J Med* 2005;352:18.
4. Lee DC, Chu J, Satz W, Silbergleit R. Low plasma thiamine levels in elder patients admitted through the emergency department. *Acad Emerg Med* 2000;7:1156-9.
5. Vasconcelos MM, Silva KP, Vidal G, Silva AF, Domingues RC, Berditchevsky CR. Early diagnosis of pediatric Wernicke's encephalopathy. *Pediatr Neurol* 1999;20:289-94.
6. Lana-Peixoto MA, Dos Santos EC, Pittella JE. Coma and death in unrecognized Wernicke's encephalopathy. An autopsy study. *Arq Neuropsiquiatr* 1992;50:329-33.
7. Togay-Işııkay C, Yiğit A, Mutluer N. Wernicke's encephalopathy due to hyperemesis gravidarum: an under-recognized condition. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001;41:453-6.
8. Chioffi G, Neri I, Cavazzuti M, Basso G, Facchinetti F. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke encephalopathy: background, case report, and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61:255-68.
9. Gárdián G, Vörös E, Járđánházy T, Ungureán A, Vécsei L. Wernicke's encephalopathy induced by hyperemesis gravidarum. *Acta Neurol Scand* 1999;99:196-8.
10. Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2007;6:442-55.
11. Ducreux D, Petit-Lacour MC, Benoudiba F, Castelain V, Marsot-Dupuch K. Diffusion-weighted imaging in a case of Wernicke encephalopathy. *J Neuroradiol* 2002;29:39-42.
12. Halavaara J, Brander A, Lyytinen J, Setälä K, Kallela M. Wernicke's encephalopathy: is diffusion-weighted MRI useful? *Neuroradiology* 2003;45:519-23.
13. White ML, Zhang Y, Andrew LG, Hadley WL. MR imaging with diffusion-weighted imaging in acute and chronic Wernicke encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:2306-10.
14. Pfister HW, von Rosen F, Bise K. Severe intraventricular haemorrhage shown by computed tomography as an unusual manifestation of Wernicke's encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:555-6.
15. Helbok R, Beer R, Engelhardt K, Broessner G, Lackner P, Brenneis C, et al. Intracerebral haemorrhage in a malnourished patient, related to Wernicke's encephalopathy. *Eur J Neurol* 2008;15:99-100.
16. Hazell AS, Butterworth RF. Update of cell damage mechanisms in thiamine deficiency: focus on oxidative stress, excitotoxicity and inflammation. *Alcohol* 2009;44:141-7.
17. Hazell AS. Astrocytes are a major target in thiamine deficiency and Wernicke's encephalopathy. *Neurochem Int* 2009;55:129-35.
18. Wilson RK, Kuncl RW, Corse AM. Wernicke's encephalopathy: beyond alcoholism. *Nat Clin Pract Neurol* 2006;2:54-8.
19. Rotman P, Hassin D, Mouallem M, Barkai G, Farfel Z. Wernicke's encephalopathy in hyperemesis gravidarum: association with abnormal liver function. *Isr J Med Sci* 1994;30:225-8.