

Derleme / Review

doi: 10.5606/phhb.dergisi.2015.04

Toksik Metabolik Serebellar Ataksiler

Toxic Metabolic Cerebellar Ataxias

Beril DÖNMEZ ÇOLAKOĞLU

*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye***ÖZ**

Serebellum, özellikle de serebellumun Purkinje nöronları, intoksikasyon ve zehirlenmelerden belirgin şekilde etkilenir. Birçok ilaç ve toksik faktör serebellar hasar oluşturabilir. Bunlardan en önemlisi alkoldür. Alkolik serebellar dejenerasyon kronik serebellar ataksinin en sık nedenlerinden biridir ve edinilmiş toksik ataksilerin en sık görülenidir. Klinik bulgular genellikle orta yaşlı erkeklerde ortaya çıkar ve alkol kullanım bozukluğu öyküsü alınır. En önemli klinik bulgu yürüme ataksisidir. İlaça bağlı ataksiler genellikle akut veya subakut başlar (nadiren kronik de olabilir) ve çoğu zaman ilacın kesilmesi ile düzelir. Bu özellikler, sinisi başlangıçlı ve progresif herediter/dejeneratif serebellar ataksilerden ayırmada önemlidir. Ataksili bir hastanın kullandığı ilaçları sorgulamak oldukça önemlidir. Bu durumda zaman kaybetmeden ilacın kesilmesi ile tablo geri döndürülebilir. Ayrıca, böylece daha fazla araştırma ve invaziv tanısal testlere gerek kalmayabilir. Bu yazıda fenitoin, karbamazepin ve lityum kullanımı ile oluşan ve nöroloji pratiğinde sık karşılaştığımız ataksiden söz edildi. Metabolik bozukluklardan ataksiye neden olan en önemli hastalık B1 vitamini eksikliğinde ortaya çıkan Wernicke ensefalopatisidir. Wernicke ensefalopatisi akut veya subakut gelişen, oküler bulgular, ataksi ve mental durum değişikliği klinik bulguları veren, nadir görülen ancak önemli bir tablodur. Wernicke ensefalopatisi tedavi edilmezse Korsakoff sendromuna dönüştüğü, kalıcı sekeller bıraktığı ve hatta ölümcül olabildiği için erken tanı konulması ve zamanında tedavi uygulanması gerektiği unutulmamalıdır.

Anahtar Sözcükler: Alkol; ataksi; metabolik; toksik.**ABSTRACT**

Cerebellum and particularly Purkinje neurons of cerebellum are significantly affected from intoxication and poisoning. Many drugs and toxic factors may cause cerebellar damage. Of these, alcohol is the most significant. Alcoholic cerebellar degeneration is one of the most frequent causes of chronic cerebellar ataxia and the most frequently observed of acquired toxic ataxias. Clinical findings generally occur in middle-aged males and a history of alcohol use disorder is obtained. The most significant clinical finding is gait ataxia. Drug-dependent ataxias generally have acute or subacute onset (rarely chronic) and usually improve with drug withdrawal. These characteristics are significant in terms of differentiation from insidious onset and progressive hereditary/degenerative cerebellar ataxias. It is considerably important to question the drugs used by a patient with ataxia. In such case, the picture may be reversed by immediate drug withdrawal. Also, by this way, further investigations and invasive diagnostic tests may not be required. In this article, we discussed the ataxia occurring due to use of phenytoin, carbamazepine, and lithium and which we frequently encounter in neurology practice. Among metabolic disorders, the most significant disease leading to ataxia is Wernicke encephalopathy which is caused by vitamin B1 deficiency. Wernicke encephalopathy is a rare but significant disease with acute or subacute onset, presenting with ocular findings and clinical findings of ataxia and mental state changes. It should be kept in mind that Wernicke encephalopathy should be diagnosed early and administered timely treatment since it may evolve to Korsakoff syndrome, cause permanent sequelae, or even be fatal when not treated.

Keywords: Alcohol; ataxia; metabolic; toxic.

TOKSİK NEDENLİ ATAKSİLER

Serebellum, özellikle de serebellumun Purkinje nöronları, intoksikasyon ve zehirlenmelerden belirgin şekilde etkilenir. Birçok ilaç ve toksik faktör serebellar hasar oluşturabilir.

Alkolik serebellar dejenerasyon

Alkolik serebellar dejenerasyon kronik serebellar ataksinin en sık nedenlerinden biridir ve edinilmiş toksik ataksilerin en sık görülenidir.^[1,2] Klinik bulgular genellikle orta yaşlı erkeklerde ortaya çıkar ve alkol kullanım bozukluğu öyküsü alınır. Muayenede en belirgin nörolojik bulgu yürüme ataksisidir. Ataksi genellikle haftalar, aylar içinde gelişir, ancak bazen daha yavaş progresyon olabilir. Ataksi nedeniyle kişi ayaklarını açarak, dayanak yüzeyini genişleterek yavaş yürütür, adımlar düzensiz ve kısadır. Dönme, ani durma, engelden kaçınma özellikle güçtür. Yürüme ataksisine trunkal ataksi eşlik edebilir. Hafif olgularda ise tandem yürüyüş bozukluğu tek anormalliktir. Diz topuk testi bozulabilir, ancak üst ekstremiteler etkilenmesi nadirdir ve yalnızca çok ağır olgularda saptanır. Hafif ya da orta derecede dizatri saptanabilir ve ataksiye genellikle polinöropati eşlik eder. Hipotoni, oküler dismetri ve kinetik tremor oldukça nadirdir.^[3,4]

Tablonun, hem alkolün serebelluma -özellikle de Purkinje hücrelerine direkt toksik etkisi- hem de B1 vitamini eksikliği sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Beyin görüntüleme bulgularında serebellar atrofi izlenir, özellikle anterior superior serebellar vermis atrofi karakteristiktir bulgudur.^[1,5] Klinikopatolojik çalışmalardan elde edilen veriler de serebellar atrofi ve dejenerasyonun superior vermisten başladığını ve serebellar hemisferlerin daha az etkilendiğini göstermektedir.^[1,6] Hastalığın şiddetine bağlı olarak, orta hat atrofi serebellumun anterior lobunun paramedian bölümüne uzanabilir, flocculi etkilenebilir. Genellikle görüntüleme çalışmalarındaki serebellar hasar ile denge bozukluğu arasında güçlü korelasyon saptanır.

Alkolik serebellar dejenerasyonun en önemli tedavisi alkolün bırakılmasını içerir. Tiamin desteği verilmesinin de önemli olduğu vurgulanmıştır.^[6] Tedaviye yanıt değişkendir, bazı has-

talarda atakside belirgin şekilde düzelme olur, bazı hastalarda semptomlar stabil hale gelir ve progresyon olmaz, küçük bir bölüm hastada ise ataksi yavaş progresif şekilde kötüleşir. Alkolün kısa süreli bırakılmasının (6-15 hafta), uzun süreli bırakılması (en az 18 ay, ortalama: 7 yıl) ile karşılaştırıldığı bir çalışmada alkol bırakma süresi arttıkça ataksinin daha da düzeldiği saptanmıştır.^[7] Alkol alımının sürdüğü olgularda ise ataksi progresyon gösterir.^[3]

Diğer toksik nedenlere bağlı ataksiler

Birçok ilaç ve toksik madde ataksiye yol açabilir. Toksik ve ilaca bağlı ataksilerin insidans ve prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte bu tablonun nadir olmadığı düşünülmektedir. İlaça bağlı ataksiler genellikle akut/subakut başlar (nadiren kronik) ve genellikle ilacın kesilmesi ile düzelir. Bu özellikler, sinsiz başlangıç ve progresif seyirli olan herediter/dejeneratif serebellar ataksilerden ayırımında önemlidir. İlacın zaman kaybetmeden kesilmesi ile tablo geri dönüşümlü olduğundan, ataksili hasta ile karşılaşıldığında ilaçları akla getirip sorgulamak oldukça önemlidir. Ayrıca böylece daha fazla gereksiz araştırma ve invaziv tanısal testlerden uzaklaşmış olur. Bu yazıda nöroloji pratiğinde sık karşılaştığımız fenitoin, karbamazepin ve lityum ile oluşan ataksiden söz edilecektir.

Fenitoin: Fenitoin toksisitesi genellikle hastalar kronik tedavi altındayken ortaya çıkar.^[8,9] Toksikite görülme riskini artırabilecek faktörler; hasta fizyolojisindeki değişiklikler (gebelik, malignite, malnutrisyon gibi), ilaç dozunun yükseltilmesi ve çoklu ilaç kullanımınıdır. Fenitoinle birlikte sitokrom P450 enzimini inhibe eden ilaçların kullanımı fenitoinin plazma konsantrasyonunu artırarak toksisiteye neden olabilir. Ayrıca CYP2C9 ve CYP2C19 genetik polimorfizminin de toksisite gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir.^[8] Fenitoin, daha nadiren, akut intoksikasyona yol açarak da ataksiye yol açabilir. Akut intoksikasyondaki hastaların yoğun bakım ünitesinde izlemi gerekebilir. Serebellar defisit ataksili hastalarda ilacın kesilmesi ile genellikle geri dönüşümlüdür. Ancak bazı hastalarda özellikle yüksek dozda ve uzun süre kullanımda ilaç kesilse de ataksi devam eder.^[8,9] Kronik tedavi altındayken geri dönüşümsüz serebellar

bulgular gelişenlerde genellikle beyin bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de serebellar atrofi görülür.^[8] Serebellar atrofi fenitoinle suisid girişimi ya da aşırı dozda ilaç alımı sonrası da tanımlanmıştır.^[10]

Karbamazepin: Karbamazepin genellikle dozla ilişkili ataksiye neden olur. Aşırı dozda ilaç kullanan hastaların yaklaşık yarısında serebellar bulgular gelişir.^[9] Hastalarda dizzines ve gaze-evoked nistagmus, aksiyon tremoru ve yürüme ataksisi saptanır. Ancak bilinç değişikliği olursa ataksi gözden kaçabilir. Yaşlı hastalar ilacın ataksi yan etkisine daha duyarlıdır. Özellikle lityum ve karbamazepin birlikte kullanımının yakın izlem gerektirdiği unutulmamalıdır. Bu hastalarda konfüzyon, nistagmus, dizartri, hiperrefleksi, tremor, ekstremitte ve gövde ataksisi gibi toksik sendrom bulguları gelişebilir. Karbamazepinin lityum tuzlarına eklenmesi ile her iki ilacın kan düzeyleri normal seviyede olsa bile, serebellar bulgular ortaya çıkabilir. Sodyum valproat, eritromisin, klaritromisin, verapamil karbamazepinle ilişkiye giren diğer ajanlardır. Akut karbamazepin intoksikasyonu olan hastaların komaya girme olasılığı nedeni ile yoğun bakım ünitesinde monitörize edilmesi gerekebilir.^[9] Total karbamazepin düzeyi normal olsa bile serbest düzeyin artmış olabileceği akıldan tutulmalıdır.^[9]

Lityum: Lityum akut intoksikasyonu izleyerek ya da kronik kullanım sırasında ataksiye neden olabilir. Akut entoksikasyon kardiyovasküler, renal ve sinir sistemini etkileyebilir. Nörolojik defisitler mental durum değişikliği, dizartri, ataksi, nistagmus, tremor, hipokinezi, rijidite, koma gibi bulguları içerir. Tabloya ateş yüksekliği de eşlik edebilir. Akut intoksikasyondan sonra nörolojik bulgular genellikle geri dönüşümlü olmakla birlikte serebellar bulgular kalıcı olabilir.^[11] Akut lityum intoksikasyonunda tedavide hemodializ önerilmektedir. Ayrıca hastaların yoğun bakımda izlemi yararlıdır. Serebellar toksisite uzun süreli lityum kullanımını sırasında da gelişebilir. Lityum kullanan hastaların yaklaşık %1'inde kalıcı serebellar hasar bildirilmiştir.^[12,13] Semptomların başlangıcı genellikle subakuttur ve enfeksiyon, dehidratasyon, böbrek fonksiyon bozukluğu gibi lityum toksisitesi riskine yol açan çeşitli faktörlerle

tetiklenebilir. Nöroleptiklerin eşzamanlı kullanımını yan etkileri artırabilen diğer bir faktördür. Yüksek serum lityum düzeyleri nörotoksisiteyi göstermede önemli olmasına rağmen, normal serum düzeylerinde bile, özellikle eşlik eden enfeksiyon varlığında ataksi gelişen olgular bildirilmiştir.^[12] Bir başka deyişle, normal serum lityum düzeyi nörotoksisite riskini dışlatmaz. Çünkü nöronlardaki gerçek lityum konsantrasyonunun serum düzeylerinden farklı olduğu gösterilmiştir.

Ataksiye neden olabilen diğer ilaçlar benzodiazepinler, okskarbazepin, lamotrijin, amiodaron, toluen ve bazı kemoterapi ajanlarıdır (5-florourasil, sitozin arabinozid gibi).^[8] Valproik asit, fenobarbital, gabapentin, vigabatrin, metotreksat, cisplatin, siklosporin, izoniazid, metranidazol, nitrofrantoin, prokainamid, antidepresan, statin gibi ilaçlar ve kokain, eroin, karbonmonoksit, civa, kurşun, manganez ve bizmut subsalisilat maruziyetinin de daha nadiren ataksiye neden olabileceği bildirilmiştir.^[8] İlaça bağlı ve toksik ataksilerde en önemli tedavi yaklaşımı ilacın kesilmesi, toksik ajanın uzaklaştırılması ve maruziyetin önlenmesidir. Akut intoksikasyonlarda yukarıda da söz edildiği gibi bazı hastaların yoğun bakım izlemi gerekebilir. İlacın kesilmesi ile ataksilerin çoğu tamamen ya da kısmen geri dönüşümlüdür. Ancak daha nadiren, özellikle lityum, fenitoin ve sitarabin kullanımında, kronik serebellar hasar oluşabilir.^[8,9] Ataksi ve diğer ilaç yan etkilerinin ortaya çıkmasını önlemek için çoklu ilaç kullanımında hastalar daha dikkatli izlenmelidir. Yeni yayınlanan bir çalışmada, çoklu ilaç kullananlar, çocuklar, yaşlılar ve böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda ilaca bağlı ataksinin daha sık görüldüğü bildirilmiştir.^[8] Ayrıca, önceden serebellar hasar varsa, serum ilaç düzeyleri normal ya da düşük seviyede olsa bile toksik etki ortaya çıkabilir. Bu nedenle serebellar defisit gelişme riski olanlarda, örneğin serebellar atrofisi olan hastalarda serebellotoksik ilaç başlanmaması önemlidir.

VİTAMİN EKSİKLİĞİNE BAĞLI ATAKSİLER

B1 vitamini ve E vitamini eksikliğinde serebellar ataksi ortaya çıkabilir.

B1 vitamini eksikliği

Vitamin B1 (tiamin) beyinde birçok biyokimyasal yolda koenzim olarak görev alır. Eksikliğinde serebral enerji metabolizmasında bozulma, fokal laktik asidoz, N-Metil-D-aspartat (NMDA) aracılı eksitotoksisite, kan beyin bariyer yıkılması, hücre membranlarında ozmotik gradientte azalma gibi patolojiler ortaya çıkar. Suda çözünen bir vitamin olan tiamin vücut depoları yaklaşık 18 gün kadar yeterlidir ve tiamin eksikliğinin yaklaşık üçüncü haftasından sonra tiamin kan düzeyi düşer.^[14] Bu nedenle üç hafta kadar şiddetli derecede diyet alım bozukluğu spesifik beyin bölgelerinde, özellikle tiamin konsantrasyon ve döngüsünün yoğun olduğu bölgelerde (örneğin diensefalik ve beyin sapı alanlarında) metabolik bozukluk ve selektif hasara yol açarak Wernicke ensefalopatisine (WE) neden olabilir.

Wernicke ensefalopatisi, vitamin B1 (tiamin) eksikliğine bağlı, akut subakut gelişen, nadir görülen ancak oldukça önemli bir tablodur. Postmortem çalışmalara göre prevalans daha yüksektir. Erişkinlerde otopsi çalışmalarında (%0.4-2.8) klinik çalışmalardan (%0.04-0.13) daha yüksek oranlarda lezyonlar saptanmıştır.^[14,15] Bu bulgular da hastalığa gerçekte olduğundan daha düşük oranda tanı konulduğunu düşündürmektedir. Wernicke ensefalopatisine yol açan en sık neden alkol kullanım bozukluğudur. Alkolizmde WE'nin kötü beslenme, alkolün direkt nörotoksik etkisi, tiamin emilimindeki bozukluk, karaciğer etkilenmesi gibi nedenlerle ortaya çıktığı düşünülmektedir.^[3,4,14] Maligniteler gibi ağır sistemik hastalıklar, gastrointestinal sistem cerrahisi, hiperemesis gravidarum, ciddi gastrointesitinal sistem ameliyatları, AIDS ve malnutrisyon tablolarında da WE ortaya çıkabilir. Hastalığın ana klinik bulguları oküler bulgular (oftalmopleji, nistagmus), mental durum değişikliği ve ataksidir. Nistagmus veya oftalmopleji saptandığında tanıyı kolaylaştırır. Gövde ataksisi belirgindir, ekstremitelerde eşlik edebilir. Ataksinin serebellar vermis tutulumu ve vestibüler disfonksiyon nedeniyle olduğu düşünülmektedir, polinöropati varlığı da ataksiye katkıda bulunabilir. Ancak, özellikle bilinç değişikliğinin ön planda olduğu

hastalarda ataksiyi değerlendirmek güçtür ve bu olgulara tanı koymak zor olabilir. Ayrıca birçok çalışmada bu üç bulgunun aynı anda gözlenmediği ya da gözden kaçabildiği saptanmıştır.^[14-16] Bu nedenle 2010 yılında yayınlanan Avrupa Nöroloji Dernekleri Federasyonu'nun (European Federation of Neurological Societies; EFNS) kılavuzunda diyet eksikliği öyküsü, oküler bulgular, serebellar bulgular, mental durum değişikliğinden en az ikisinin olmasının tanı için yeterli olduğu vurgulanmıştır.^[17] Kraniyal MRG bulguları da tanıda değerlidir. Tipik beyin MRG bulguları T₂ ve FLAIR (fluid attenuation inversion recovery) ağırlıklı serilerde medial talamus, üçüncü ventrikül periventriküler bölgesi, mamiller cisim, periakvaduktal alan ve tektumda iki taraflı ve simetrik intensite artışıdır. Atipik lezyonlar ise dorsal medulla ve pons, serebellar dentat çekirdek, red çekirdek, substantia nigra, kraniyal sinir çekirdekleri, serebellumda vermis ve paramedian bölge, korpus kallosum, kaudat çekirdek başı, frontal-parietal kortekste sinyal intensite değişikliklerini içerir.^[18] Bu lezyonların geri dönüşümlü sitotoksik ödem nedeni ile oluştuğu düşünülmektedir. Kraniyal MRG'nin duyarlılığı %53 özgüllüğü %93 olarak saptanmıştır.^[19] EFNS klavuzu, kraniyal MRG'nin hem alkole bağlı hem de alkol dışı nedenlerle gelişen WE'de tanıyı desteklemek amaçlı kullanılmasını önermektedir.^[17]

Tedavi: Tiamin tedavisinin zamanında başlanması ile semptomlar geri dönüşümlüdür. Oküler bulgular saatler içinde, ataksi günler içinde, mental bulgular haftalar içinde geri döner. Tiamin tedavisine alınan bu dramatik yanıt, tanıyı desteklemek için de önemlidir. Ancak uygulanması gereken tiaminin optimal dozu ve tedavi süresi konusunda halen tam bir görüş birliği bulunmamaktadır. Serbest tiaminin yarı ömrünün 96 dakika olması nedeniyle günde 2-3 uygulamanın beyne ve diğer dokulara geçiş için daha uygun olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, deneysel ve klinik çalışmalar WE'de oral B vitamini uygulamasının etkisiz olduğunu göstermiştir.^[20,21] Bu nedenlerle alkol kullanım bozukluğuna bağlı gelişen WE'de tiamin günde üç kez, 500 mg, parenteral yolla önerilmektedir.^[14] Alkol dışı nedenlerde ise intravenöz yolla üç kez 100 ya da 200 mg gibi daha düşük dozlar

yeterlidir.^[14] Düzelmeye sürdükçe tedaviye devam edilmeli, daha fazla düzelmeye görülmeyene kadar tedavi sürdürülmelidir. Glukoz infüzyonunun, tiamin eksikliğinde WE'yi hızlandırdığı bilindiğinden tiamin karbohidrattan önce verilmelidir.^[14] İntravenöz tiamin güvenlidir ve yan etkisi oldukça nadirdir.^[14] WE tedavi edilmezse Korsakoff sendromuna dönüştüğü, kalıcı sekeller bıraktığı ve hatta ölümcül olabildiği için, erken tanı ve zamanında tedavi uygulanması son derecede önemlidir. Bu nedenle hem EFNS klavuzunda, hem bu konudaki diğer çalışmalarda WE'den şüphelenilen olgularda, vakit kaybedilmeden ampirik olarak intravenöz tiamin başlanması önerilmektedir.^[14,17]

E vitamini eksikliği

E vitamini vücutta depolandığı için diyetle alım bozukluğuna bağlı nörolojik bulguların ortaya çıkması oldukça nadirdir. Ancak çölyak hastalığı, kistik fibrozis, kısa bağırsak sendromu, biliyer atrezi, intrahepatik kolestaz gibi gastrointestinal sistem hastalıklarında, ciddi malarborsiyon nedeniyle nörolojik semptomlar ortaya çıkabilir. Yağ malabsorbsiyonu olan erişkinlerde, vücut E vitamini depolarının tükenmesi çok uzun yıllar aldığı için, nörolojik semptomların gelişimi de uzun yıllar alır. Ancak kolestatik karaciğer hastalığı olan çocuklarda nörolojik bulgular yaşamın ikinci yılında bile gözlenebilir. Klinik bulgular Friedreich ataksisine çok benzer; spinoserebellar sendrom ve polinöropatiyi içerir. Yürüme ataksisi, dizatri, derin tendon refleksi kaybı, derin duyu kaybı, ekstansör plantar yanıt hastalığının ana klinik bulgularıdır. Kesin doz bilinmemekle birlikte progresyonu durdurmak için 100-200 mg/gün intramusküler E vitamini uygulaması önerilmektedir.^[3]

KAYNAKLAR

1. Yokota O, Tsuchiya K, Terada S, Oshima K, Ishizu H, Matsushita M, et al. Frequency and clinicopathological characteristics of alcoholic cerebellar degeneration in Japan: a cross-sectional study of 1,509 postmortems. *Acta Neuropathol* 2006;112:43-51.
2. Torvik A, Torp S. The prevalence of alcoholic cerebellar atrophy. A morphometric and histological study of an autopsy material. *J Neurol Sci* 1986;75:43-51.
3. Klockgether T. Sporadic ataxia with adult onset: classification and diagnostic criteria. *Lancet Neurol* 2010;9:94-104.
4. Barsottini OG, Albuquerque MV, Braga-Neto P, Pedroso JL. Adult onset sporadic ataxias: a diagnostic challenge. *Arq Neuropsiquiatr* 2014;72:232-40.
5. Hillbom M, Muuronen A, Holm L, Hindmarsh T. The clinical versus radiological diagnosis of alcoholic cerebellar degeneration. *J Neurol Sci* 1986;73:45-53.
6. Laureno R. Nutritional cerebellar degeneration, with comments on its relationship to Wernicke disease and alcoholism. *Handb Clin Neurol* 2012;103:175-87.
7. Smith S, Fein G. Persistent but less severe ataxia in long-term versus short-term abstinent alcoholic men and women: a cross-sectional analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 2011;35:2184-92.
8. van Gaalen J, Kerstens FG, Maas RP, Härmark L, van de Warrenburg BP. Drug-induced cerebellar ataxia: a systematic review. *CNS Drugs* 2014;28:1139-53.
9. Manto M. Toxic agents causing cerebellar ataxias. *Handb Clin Neurol* 2012;103:201-13.
10. Kuruvilla T, Bharucha NE. Cerebellar atrophy after acute phenytoin intoxication. *Epilepsia* 1997;38:500-2.
11. Niethammer M, Ford B. Permanent lithium-induced cerebellar toxicity: three cases and review of literature. *Mov Disord* 2007;22:570-3.
12. Cerqueira AC, Reis MC, Novis FD, Bezerra JM, Magalhães GC, Rozenthal M, et al. Cerebellar degeneration secondary to acute lithium carbonate intoxication. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66:578-80.
13. Dennison U, Clarkson M, O'Mullane J, Cassidy EM. The incidence and clinical correlates of lithium toxicity: a retrospective review. *Ir J Med Sci* 2011;180:661-5.
14. Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2007;6:442-55.
15. 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.
16. Torvik A, Lindboe CF, Rogde S. Brain lesions in alcoholics. A neuropathological study with clinical correlations. *J Neurol Sci* 1982;56:233-48.
17. Galvin R, Bräthen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone MA. EFNS guidelines for

- diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol* 2010;17:1408-18.
18. 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;2014:503596.
 19. 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;171:1131-7.
 20. Thomson AD, Ryle PR, Shaw GK. Ethanol, thiamine and brain damage. *Alcohol Alcohol* 1983;18:27-43.
 21. Brown LM, Rowe AE, Ryle PRMSK, Jones D, Thomson AD, Shaw GK. Efficacy of vitamin supplementation in chronic alcoholics undergoing detoxification. *Alcohol Alcohol* 1983;18:157-66.