

# Neurologiczne objawy chorób wątroby

Meghan K. Harris, MD, Debra Elliott, MD, Robert N. Schwendimann, MD, Alireza Minagar, MD, FAAN, Stephen L. Jaffe, MD

Department of Neurology,  
Louisiana State University  
Health Sciences Center,  
Shreveport, Stany Zjednoczone

Adres do korespondencji:  
Alireza Minagar, MD, FAAN  
Department of Neurology,  
Louisiana State University  
Health Sciences Center,  
1501 Kings Highway,  
Shreveport, LA 71130, USA

e-mail: aminag@lsuhsc.edu

Neurol Clin 28 (2010) 89-105

Neurologia po Dyplomie  
2011; 6 (2): 44-54

**SŁOWA KLUCZOWE:** encefalopatia wątrobowa, spektroskopia rezonansu magnetycznego, marskość wątroby, hiperamonemia

**E**ncefalopatia wątrobowa (hepatic encephalopathy, HE) jest zespołem neuropsychicznym, który może powstać w konsekwencji przetoki wrotno-systemowej, przy współwystępowaniu lub braku endogennej choroby wątroby.<sup>1</sup> Do klinicznych objawów HE należą zaburzenia świadomości i nieprawidłowości neuropsychiczne. Przedstawiono kilka hipotez, które wyjaśniają przyczyny uszkodzenia układu nerwowego w przebiegu zaawansowanej choroby wątroby lub w wyniku wytworzenia zespolenia wrotno-systemowego. HE może prowadzić do śpiączki i śmierci, w wielu jednak przypadkach objawy tej choroby są odwracalne. W artykule zaprezentowano najnowsze koncepcje dotyczące patogenezy encefalopatii wątrobowej. Opisano także metody diagnostyki i leczenia.

## Epidemiologia i objawy kliniczne

Według Amodio i wsp.<sup>2</sup> ocena neuropsychiczna ujawnia nieprawidłowości u około 20% chorych z marskością wątroby. W dwóch innych badaniach przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii<sup>3</sup> i Japonii<sup>4</sup> częstość występowania encefalopatii wątrobowej wśród pacjentów poddanych zabiegowi przeszłyjnego wewnątrzwątrobowego zespolenia wrotno-systemowego (transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS) wynosiła odpowiednio 29,9 i 52%. Encefalopatia jest częstym powikłaniem zaawansowanej marskości wątroby, a wystąpienie objawów HE jest uznawane za wskazanie do przeszczepienia tego narządu. Zaburzeniom neuropsychicznym w przebiegu HE często towarzyszą inne objawy niewydolności wątroby, takie jak: wodobrzusze, żółtaczkę i krwawienie z żyłaków przelyku. Na podstawie objawów klinicznych oraz charakteru podstawowej patologii encefalopatię wątrobową podzielono na trzy główne podtypy: typ A – encefalopatia związana z ostrą niewydolnością wątroby (acute liver failure, ALF), typ B – encefalopatia w wyniku zespolenia wrotno-systemowego bez współwystępującej pierwotnej choroby wątroby, oraz typ C, w którym HE towarzyszy marskości wątroby i nadciśnieniu wrotnemu z przetoką wrotno-systemową. Lista potencjalnych czynników powodujących encefalopatię wątrobową przedstawiona została w ramce 1.

Kliniczne objawy encefalopatii wątrobowej są różne: od łagodnych zaburzeń pamięci, poprzez splątanie, senność i zaburzenia orientacji, aż po stupor i śpiączkę. Często występuje tzw. minimalna encefalopatia wątrobowa (minimal hepatic encephalopathy, MHE), która charakteryzuje się brakiem odchyleń w badaniu neurologicznym i dyskretnymi zaburzeniami poznawczymi i zaburzeniami uwagi, które możliwe są do uchwycenia tylko w badaniu neuropsychologicznym.<sup>1</sup> Pierwsze objawy typowej HE to splątanie i obniżona aktywność ruchowa. Często w ciągu nawet kilku dni pojawia się śpiączka. Ponadto u wielu pacjentów występuje charakterystyczne drżenie typu trzepotu skrzydeł (drżenie metaboliczne) oraz nieprzyjemny zapach wydychanego powietrza. Mogą być obecne objawy pozapiramidowe, takie jak drżenie lub inne zaburzenia ruchowe.

**Ramka 1. Czynniki ryzyka encefalopatii wątrobowej**

Zwiększone obciążenie związkami azotu

- Krwawienie z przewodu pokarmowego
- Mocznicza
- Nadmierne spożycie białka

Zaburzenia elektrolitowe

- Hipokaliemia
- Kwasica
- Hiponatremia

Zakażenia

- Zakażenia układu oddechowego, skóry lub dróg moczowych
- Samoistne bakteryjne zapalenie otrzewnej
- Infekcja *Helicobacter pylori*

Współistniejące uszkodzenie wątroby

- Polekowe uszkodzenie wątroby
- Wirusowe zapalenie wątroby

Leki

- Acetaminofen
- Kwas walproinowy
- Benzodiazepiny
- Środki narkotyczne
- Diuretyki
- Wziewne środki znieczulające (np. halotan)
- Duże dawki kwasu acetylosalicylowego
- Nadużywanie alkoholu

Schyłkowa niewydolność wątroby i rak wątrobowokomórkowy

**Ramka 2. Kryteria półilościowej oceny nasilenia encefalopatii wątrobowej wg West Haven****Stopień Kryteria**

1	Niewielkie zaburzenia stanu czuwania Euforia lub niepokój Zaburzenia uwagi Obniżona zdolność prawidłowego dodawania
2	Senność lub apatia Niewielkie zaburzenia orientacji w czasie lub przestrzeni Dyskretne zmiany osobowości Zaburzenia zachowania Obniżona zdolność prawidłowego odejmowania
3	Senność do półstuporu, ale wypełnianie poleceń słownych Splątanie Nasilone zaburzenia orientacji
4	Śpiączka (brak odpowiedzi na bodźce słowne lub bólowe)

Z: Ference P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic encephalopathy definition, nomenclature, diagnosis, and qualification: final report of the working party at the 11th World Congress of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35 (3): 718.

Czasami obserwuje się drgawki i wzrost ciśnienia śródczaszkowego z cechami uszkodzenia dróg korowo-rdzeniowych. U niektórych pacjentów wzmożone napięcie mięśni występuje w czasie biernego prostowania lub zginania kończyn. Chorzy w stanie śpiączki często przyjmują postawę odmóżdżeniową. Nasilenie ciężkości encefalopatii wątrobowej oceniane jest na podstawie klasyfikacji West Haven (ramka 2).<sup>5,6</sup>

## Patofizjologia

Przyczyną encefalopatii wątrobowej jest wpływ wielu substancji neurotoksycznych na ośrodkowy układ nerwowy. Encefalopatia w przebiegu marskości wątroby jest następstwem zaburzeń czynności komórek biorących udział w neurotransmisji. Badania spektroskopii magnetycznego rezonansu pozwalają wyjaśnić przyczyny niewielkiego obrzęku mózgu często obserwowanego w HE. Wzrost zawartości metabolitów glutaminy/glutaminianu i spadek stężenia mioinozytolu wskazuje na obecność obrzęku komórek glijowych.<sup>7,8</sup> Powodem obrzęku astrocytów i stresu oksydacyjnego mogą być:

podwyższone stężenia amoniaku, benzodiazepin i cytokin prozapalnych w surowicy oraz hiponatremia. Zaburzenia te sprzyjają wzmożonej produkcji wolnych rodników tlenowych (reactive oxygen species, ROS) i tlenku azotu (reactive nitrogen oxide species, RNOS). Konsekwencją wzrostu stężenia tych wysoko aktywnych chemicznie substancji są zaburzenia ekspresji białek i struktury RNA, co może prowadzić do nieprawidłowości w funkcjonowaniu układu nerwowego.<sup>9</sup>

Niewydolność wątroby jest przyczyną wzrostu stężenia wielu substancji o działaniu neurotoksycznym, które przyczyniają się do rozwoju objawów encefalopatii wątrobowej. Do neurotoksyn istotnych w patogenezie HE należą: amoniak, związki manganu, cytokiny prozapalne (czynnik martwicy nowotworu  $\alpha$  [TNF $\alpha$ ], interleukiny [IL-1 $\beta$ ] i [IL-6]), merkaptany, fenole i kwas oktanowy.<sup>10</sup> Inne możliwe elementy patogenezy HE to selektywne zaburzenia przepuszczalności bariery krew-mózg i wzmożona neurotransmisja GABA-ergiczna związana ze zwiększeniem ilości endogennych benzodiazepin.<sup>10</sup>

## Znaczenie amoniaku w patogenezie encefalopatii wątrobowej

Wiele badań klinicznych i doświadczalnych wskazuje na istotną rolę amoniaku w patogenezie HE.<sup>11,12</sup> Amoniak powstaje w przewodzie pokarmowym w wyniku bakteryjnego rozkładu aminokwasów, mocznika i amin. Związek ten jest także produktem reakcji konwersji glutaminy do glutaminianu, katalizowanej przez enzym glutaminazę w enterocytach.<sup>13</sup> W warunkach prawidłowych w wątrobie amoniak przekształcany jest do mocznika w cyklu Krebsa-Henseleita. W innych narządach zużywany jest ponadto w reakcji konwersji glutaminianu do glutaminy, katalizowanej przez syntetazę glutaminową (glutamine synthetase, GS). U pacjentów z marskością wątroby spadek liczby hepatocytów ogranicza możliwość rozkładu amoniaku, który za pośrednictwem przetoki wrotno-systemowej dociera do krążenia systemowego, prowadząc do hiperamonemii.

W mózgu syntetaza glutaminowa zlokalizowana jest w astrocytach. Jednym z głównych zadań astrocytów jest obrona komórek nerwowych przed nadmierną ilością aminokwasów pobudzających. Funkcję tę wypełniają astrocyty, podając glutaminian i amoniak konwersji do glutaminy w reakcji katalizowanej przez syntetazę glutaminową.<sup>14</sup> Kumulacja nadmiernej ilości glutaminy prowadzi do obrzęku tych komórek, a po dłuższym czasie do transformacji astrocytów w komórki typu Alzheimer II. Jak wspomniano wcześniej, badania spektroskopii rezonansu magnetycznego u chorych z HE wykazują obrzęk komórek glejowych.<sup>7,8</sup> Obrzęk astrocytów wiąże się prawdopodobnie ze wzrostem osmolalności środowiska wewnątrzkomórkowego, związanym z kumulacją nadmiernej ilości glutaminy. Taką patogenezę zakłada „osmotyczna teoria glutaminowa”. W przeszłości uważano, że glutamina jest nieszkodliwa i synteza tego związku w astrocytach skutecznie chroni neurony przed zwiększoną ilością amoniaku.<sup>15</sup> Wyniki nowszych badań wykazują jednak, że jest to substancja znacznie bardziej toksyczna niż sądzono wcześniej. Badacze, którzy zasugerowali toksyczną rolę glutaminy w patogenezie HE, potwierdzili swoją teorię, podając szeregiem sulfoksyminę metioninową (methionine sulfoximine, MSO) – związek będący inhibitorem GS.<sup>16,17</sup> Wykazano, że podanie MSO znacznie zmniejszyło śmiertelność zwierząt z powodu ostrej hiperamonemii. Co więcej, zmniejszenie ilości glutaminy znacznie łagodziło patofizjologiczne i metaboliczne objawy doświadczalnej encefalopatii wątrobowej. Obserwowano między innymi: zmniejszenie obrzęku mózgu<sup>18,19</sup> oraz obrzęku astrocytów w warunkach *in vivo*<sup>20</sup> i w hodowli komórkowej,<sup>21,22</sup> ograniczenie wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego,<sup>20</sup> spadek mózgowego przepływu krwi,<sup>23</sup> wzrost zewnątrzkomórkowego stężenia potasu,<sup>24</sup> spadek zależnej od amoniaku produkcji wolnych rodników tlenowych (ROS)<sup>25,26</sup> oraz redukcję przewodności błony mitochondriów (mitochondrial permeability transition, MPT).<sup>27,28</sup>

Glutamina może dodatkowo uszkadzać neurony, zmniejszając objętość płynu zewnątrzkomórkowego (extracellular

fluid, ECF) w mózgu, co z kolei obniża dyfuzyjność cząsteczek wody oraz prowadzi do kumulacji cytotoksycznych neuroprzekazników i innych związków o działaniu neurotoksycznym w cytoplazmie neuronów.<sup>29,30</sup> Wyniki badań MR pacjentów z marskością wątroby i MHE wskazują, że obrzęk mózgu zwiększa się w miarę narastania zaburzeń czynności wątroby.<sup>8,31-34</sup> Nieprawidłowości w badaniu spektroskopii MR częściowo wycofują się po przeszczepieniu wątroby lub nawet po standardowym leczeniu encefalopatii wątrobowej. Stosując ilościowe techniki badania MR, Shah i wsp.<sup>32</sup> dokonali oceny lokalnej tkankowej zawartości wody w różnych obszarach mózgu u 38 pacjentów z encefalopatią wątrobową. W tych badaniach wykazano znaczący wzrost zawartości wody w istocie białej, przy braku podobnych zmian w obrębie istoty szarej. Stwierdzono ponadto zależność między nasileniem objawów HE a wzrostem zawartości wody w istocie białej płata czołowego i potylicznego, gałce bladej, przedniej odnodze torebki wewnętrznej i skorupie. Takiej zależności nie wykazano dla kory płatów czołowego i potylicznego, wzgórza i tylnej odnogi torebki wewnętrznej.

Obok hiperamonemii – głównego elementu patogenezy encefalopatii wątrobowej – także inne czynniki mogą nasilać obrzęk astrocytów, takie jak: podwyższone stężenie benzodiazepin i cytokin prozapalnych oraz hiponatremia. Wszystkie te substancje wywierają prawdopodobnie wpływ synergistyczny. Może to tłumaczyć nasilenie się objawów encefalopatii wątrobowej w wyniku takich zdarzeń, jak krwotok, zakażenie, przyjmowanie leków nasennych, odwodnienie w przebiegu leczenia diuretykami lub zaburzeń elektrolitowych.<sup>10</sup> Nie zostało dotąd wyjaśnione, dlaczego pacjenci z marskością wątroby są tak podatni na tego rodzaju sytuacje kliniczne. Możliwe, że w hiperamonemii astrocyty pozbywają się wielu organicznych substancji osmotycznie czynnych, takich jak mioinozytol i tauryna (w celu skompensowania wzrostu osmolalności związanego z nadmiarem glutaminy), co zwiększa podatność komórek glejowych na obrzęk powodowany przez inne mechanizmy związane z encefalopatią wątrobową.<sup>35</sup>

## Znaczenie stresu oksydacyjnego i azotowego w patogenezie HE

Celem wielu badań prowadzonych u ludzi, na zwierzętach oraz na hodowlach komórkowych było wyjaśnienie roli stresu oksydacyjnego i azotowego w patogenezie HE.<sup>36-39</sup> Wiadomo obecnie, że zwiększone stężenie amoniaku, zmiany stężenia prozapalnych cytokin i benzodiazepin oraz hiponatremia indukują powstawanie wolnych rodników tlenu i azotu, takich jak tlenek azotu (NO). W procesach tych pośredniczą receptory NMDA i mechanizmy zależne od wapnia.<sup>26,40-43</sup> Przyczyną aktywacji receptorów NMDA jest depolaryzacja komórki, która usuwa blokadę z jonów  $Mg^{2+}$ , oraz autokrylna amplifikacja związana z uwolnieniem glutaminianu z komórek astrogleju.<sup>9</sup> Znaczenie receptorów NMDA w rozwoju HE jest odmienne w ostrej niewydolności wątro-

by i przewlekłej hiperamonemii. Hiperamonemia w przebiegu ostrej niewydolności wątroby (acute liver dysfunction, ALD) prowadzi do nadmiernej aktywacji receptorów NMDA i degeneracji neuronów. W przewlekłej niewydolności wątroby dochodzi do dysfunkcji szlaku glutaminian-NO-cGMP, co przyczynia się do rozwoju zaburzeń poznawczych u pacjentów z HE.<sup>44</sup> W niedawno opublikowanym badaniu przeprowadzonym na szczurach z ALF Cauli i wsp.<sup>45</sup> wykazali, że blokada receptorów NMDA za pomocą MK-801 lub memantyny podawanej przez pompę miniosmotyczną może opóźnić lub zapobiec śmierci zwierzęcia.

Dane doświadczalne wskazują, że obrzęk astrocytów oraz zwiększone stężenie amoniaku przyczyniają się do produkcji wolnych rodników tlenowych (ROS) w reakcji katalizowanej przez NADPH P47. Izoformy syntazy tlenu azotu zależne od wapnia i kalmoduliny są natomiast odpowiedzialne za powstawanie NO i nitrację tyrozyny w przebiegu obrzęku astrocytów.<sup>42</sup>

Według teorii konia trojańskiego zaproponowanej przez Albrechta i Norenberga<sup>15</sup> glutamina jest nośnikiem amoniaku, który działa uszkadzająco na komórkę. Badacze ci sugerują, że mitochondria astrocytów aktywnie gromadzą glutaminę. Glutamina jest następnie rozkładana przez enzym glutaminazę aktywowaną przez fosforany. Prowadzi to do wzrostu stężenia amoniaku, który indukuje MPT i prowadzi do powstawania ROS w mitochondriach.<sup>15</sup> MPT to zależny od jonów wapnia proces związany z zapadaniem się wewnętrznej błony mitochondrialnej na skutek otwarcia się kanałów błonowych. Skutkiem jest dysfunkcja mitochondriów, niedobór energetyczny oraz dalsza generacja wolnych rodników.<sup>46-48</sup> W innych badaniach sugerowano, że stres oksydacyjny nie indukuje mitochondria, a amoniak i hiposmotyczny obrzęk astrocytów. W takiej sytuacji zaburzenia przewodności błony mitochondrialnej (MPT) byłyby raczej konsekwencją stresu oksydacyjnego, a nie jego pierwotną przyczyną.<sup>9</sup> Obrzęk astrocytów w przebiegu HE, który prowadzi do powstawania wolnych rodników tlenowych i tlenu azotu, wpływa na funkcjonowanie łańcucha oddechowego sąsiednich neuronów, co zaburza ich metabolizm i neurotransmisję komórek nerwowych. Stres oksydacyjny w połączeniu z aktywacją receptorów NMDA powodują obrzęk astrocytów, który z kolei sprzyja narastaniu stresu oksydacyjnego<sup>49,50</sup> w mechanizmie destrukcyjnego dla komórek błędnego koła.<sup>9</sup>

Indukowane przez obrzęk astrocytów powstawanie ROS i RNOS prowadzi do nitracji reszt tyrozynowych białek. *In vitro* nitracja tyrozynowa białek astrocytów może być powodowana przez obrzęk komórki,<sup>42</sup> amoniak,<sup>40</sup> benzodiazepiny<sup>41</sup> lub cytokiny prozapalne.<sup>51</sup> Zwiększone stężenie nitrotyrozyny stwierdzono w astrocytach zlokalizowanych w pobliżu bariery krew-mózg. Niektóre doniesienia sugerują, że nitracja reszt tyrozynowych białek może upośledzać przekomórkowy transport substratów, wybiórczo zaburzając przepuszczalność bariery krew-mózg.<sup>9</sup> Konieczne są dalsze badania w celu oceny znaczenia zjawiska nitracji białek w patogenezie encefalopatii wątrobowej.

## Oksydacja RNA

Oksydacja RNA jest elementem patogenyzy HE. Proces ten prowadzi do zaburzeń translacji, czego skutkiem jest powstawanie nieprawidłowych białek lub ograniczenie ich syntezy. W badaniach prowadzonych na hodowlach astrocytów szczura, skrawkach mysich mózgow oraz mózgach szczurów w warunkach *in vivo* Gorg i wsp.<sup>51</sup> wykazali, że zwiększone stężenia amoniaku, TNF $\alpha$  i benzodiazepin oraz obrzęk hiposmotyczny stymulują oksydację RNA. Oksydacja RNA jest bardzo czułym markerem stresu oksydacyjnego. Część cząsteczka RNA jest bardziej wrażliwa na uszkodzenie niż DNA ze względu na jednoniciową strukturę. W badaniach prowadzonych na szczurach<sup>52</sup> wykazano, że guanozyna pod wpływem ROS ulega hydroksylacji do 8-oksy-7,8-dihydro-29-guanozyny (8OHG). Związek ten można wykryć w astrocytach i cytoplazmie komórek nerwowych szczurów z doświadczalną hiperamonemią. Substancję tę wykryto ponadto w ziarnistościach dendrytów i postsynaptycznych zakończeniach dendrytów, w których występuje białko wiążące RNA, odpowiedzialne za proces składania genów (splicing). Wspomniane badania wykazują, że stres oksydacyjny może wpływać na strukturę cząsteczek RNA transportowanych w ziarnistościach dendrytów.<sup>52</sup> Autorzy tych badań uważają, że oksydacja RNA zaburza ekspresję genów i miejscową syntezę białka, co dowodzi istnienia związku między toksycznością amoniaku a powstawaniem wolnych rodników tlenowych.

## Mangan

W warunkach prawidłowych mangan jest usuwany z organizmu wraz z żółcią. U pacjentów z marskością wątroby dochodzi do wzrostu stężenia manganu w surowicy i mózgu. Obustronny wzrost intensywności sygnału w obrębie gałki bladej na obrazach T1 zależnych w MR wiąże się z kumulacją depozytów manganu w tym rejonie.<sup>53</sup> Białka wiążące osocza, takie jak albuminy, istotnie wpływają na ilość manganu przenikającego przez barierę krew-mózg.<sup>54</sup> Hipoalbuminemia występuje często u chorych z przewlekłą niewydolnością wątroby. Zmniejszenie stężenia białka w osoczu przyczynia się do wzrostu ilości manganu przenikającego przez barierę krew-mózg.<sup>55</sup>

## Znaczenie transmisji GABA-ergiczej w encefalopatii wątrobowej

W badaniach na zwierzęcym modelu ostrej niewydolności wątroby oceniano rolę neurotransmisji GABA-ergiczej. Zaobserwowano, że zaburzenia aktywności neuronów w przebiegu śpiączki wątrobowej są podobne do indukowanych przez nadmierną stymulację GABA-ergiczną.<sup>56</sup> Kilka mechanizmów może uzasadniać wzrost intensywności neurotrans-



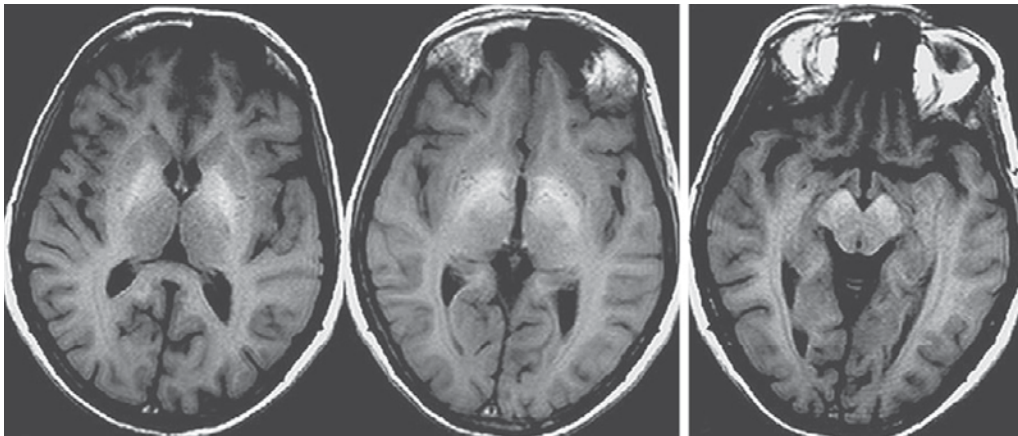
smisji GABA-ergicznej w przebiegu HE: wzrost stężenia GABA w mózgu, zwiększenie liczby receptorów GABA-A, wzrost stężenia neurosteroidów i związków podobnych do endogennych benzodiazepin, które mogą aktywować receptor GABA-A oraz aktywacja receptorów GABA-A przez amoniak.<sup>44</sup> Mimo że część badań podważa powyższe teorie,<sup>57,58</sup> w innych uzyskano dowody na udział hiperamonemii w stymulacji transmisji GABA-ergicznej w przebiegu encefalopatii wątrobowej na drodze bezpośredniej aktywacji receptorów GABA-A lub za pośrednictwem neurosteroidów, które wywierają korzystny wpływ modulujący na ten typ receptorów.<sup>44,59-62</sup>

Cynk, który jest ujemnym modulatorem receptorów GABA-ergicznych typu A, może także brać udział w patogeniezie HE, choć jego mechanizm pozostaje niejasny.<sup>63</sup> Wiadomo, że amoniak, TNF  $\alpha$ , benzodiazepiny i osmotyczny obrzęk astrocytów przyczyniają się do zależnej od tlenu azotu mobilizacji jonów cynku, które mogą wzmacniać transmisję GABA-ergiczną.<sup>9</sup> Skutkiem tego jest translokacja białka stymulatorowego 1 (stimulatory protein 1, SP1) regulującego ekspresję obwodowych receptorów dla benzodiazepin (peripheral benzodiazepine receptor, PBR).<sup>64,65</sup> Liczba PBR ulega zwiększeniu w encefalopatii wątrobowej,<sup>66,67</sup> a receptory te odgrywają rolę w procesach MPT związanych ze stresem oksydacyjnym i wpływają na produkcję neurosteroidów,<sup>56</sup> które wywierają korzystne działanie modulujące na receptory GABA-ergiczne typu A. Zjawiska te mogą przyczyniać się do wzrostu intensywności transmisji GABA-ergicznej, obserwowanej u chorych z HE.<sup>68</sup> W innym badaniu sugerowano, że PBR mogą odpowiadać za wystąpienie zależnego od amoniaku obrzęku astrocytów i wzrostu intensywności MPT.<sup>69</sup>

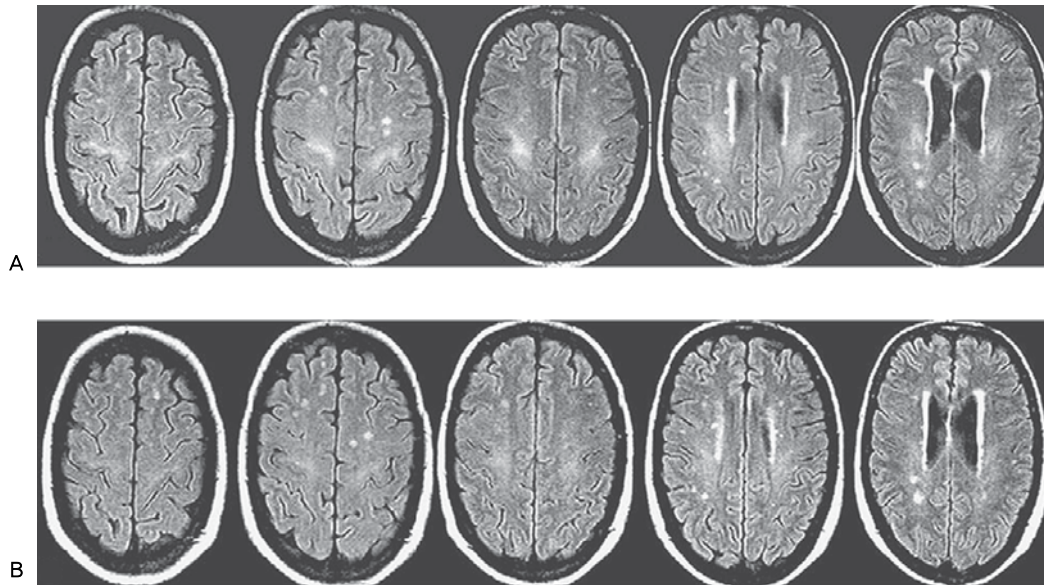
## Diagnostyka

Głównymi elementami diagnostyki encefalopatii wątrobowej jest wywiad lekarski ze szczególnym uwzględnieniem czynników predysponujących do wystąpienia HE i badanie przedmiotowe pod kątem typowych objawów, takich jak drżenie metaboliczne (asterixis). Zakres badań laboratoryjnych obejmuje podstawowe badania biochemiczne, w tym ocenę aktywności enzymów wątrobowych, stężenie amoniaku we krwi, badanie płynu uzyskanego przez nakłucie otrzewnej z oceną liczby leukocytów polimorfonuklearnych (w warunkach patologicznych  $>250/\text{ml}$ ),<sup>3</sup> posiew płynu z otrzewnej i koagulogram. Badanie neuropsychologiczne z oceną funkcji poznawczych może pomóc klinicyście w identyfikacji pacjentów we wczesnej fazie HE, gdy nie stwierdza się jeszcze typowych objawów. EEG można wykazać zmiany niespecyficzne, takie jak uogólnione zwolnienie czynności podstawowej lub nieprawidłowości bardziej typowe dla HE, takie jak obustronne synchroniczne fale delta i fale trójfazowe, głównie obecne w odprowadzeniach znad płatów czołowych. Wynik badania EEG może ułatwiać rozpoznanie, nie stwierdzono jednak dotąd zależności między nasileniem patologii w tym badaniu a zaawansowaniem klinicznym HE.

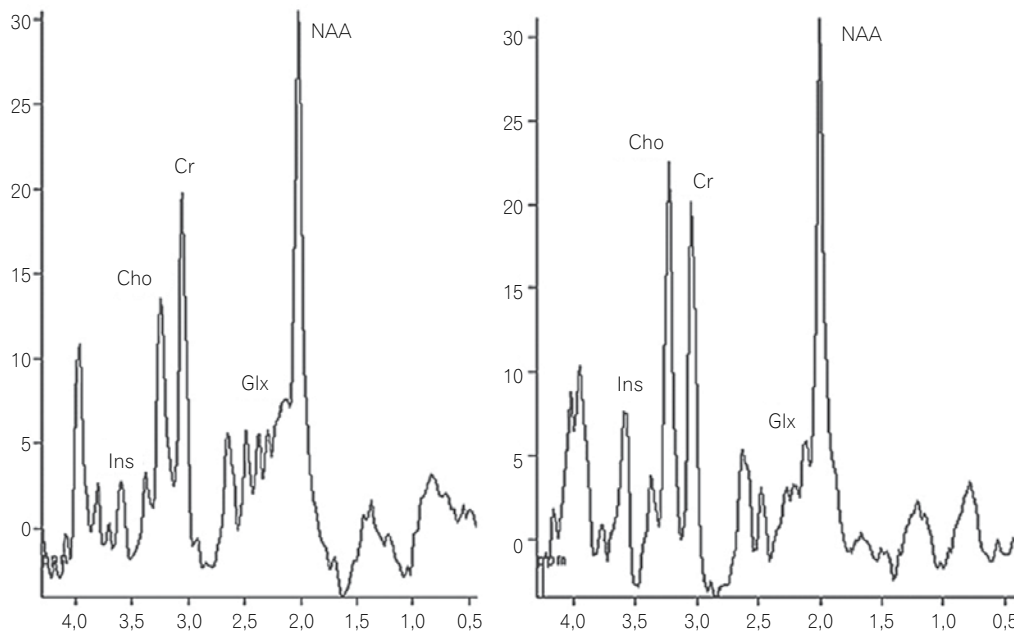
Badania neuroobrazowe także są pomocne w diagnostyce różnicowej. Wynik badania tomografii komputerowej mózgu często bywa prawidłowy. Czasami w ostrej fazie choroby stwierdza się obrzęk mózgu, a w stanie przewlekłym – atrofię. MR jest badaniem czulszym w wykrywaniu obrzęku mózgu, i dodatkowo umożliwia ocenę odpowiedzi na leczenie przeciwobrzękowe. MR ponadto pozwala wykluczyć inne patologie mózgowie. U pacjentów z marskością wątroby często obser-



**RYCINA 1.** Badanie MR mózgu w czasie T1 zależnym w płaszczyźnie poprzecznej u chorego z przewlekłą niewydolnością wątroby i parkinsonizmem. Widoczne obustronne symetryczne wzmożenie intensywności sygnału gałki bladej i przedniej części pnia mózgu. (Z: Rovira A, Alonso J, Cordoba J. MR imaging findings in hepatic encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29 (9): 1614, za zgodą).



**RYCINA 2.** Obrazy w czasie T2 zależnym sekwencji FLAIR w płaszczyźnie poprzecznej chorego z marskością wątroby w czasie nasilenia objawów encefalopatii wątrobowej. Widoczne symetryczne, hiperintensywne zmiany wzdłuż szlaków korowo-rdzeniowych w obu półkulach mózgu (A). Zmiany te niewidoczne są w badaniu wykonanym kilka miesięcy później, po ustąpieniu objawów encefalopatii wątrobowej (B). (Z: Rovira A, Alonso J, Cordoba J. MR imaging findings in hepatic encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29 (9): 1617, za zgodą).



**RYCINA 3.** Spektrogramy protonowe uzyskane w badaniu spektroskopii <sup>1</sup>H-MR z woksela o objętości 8 ml zlokalizowanego w płacie ciemieniowym. Woksel obejmował istotę białą o prawidłowym wyglądzie w badaniu MR. Badanie spektroskopowe wykonano u pacjenta z marskością wątroby przed przeszczepieniem wątroby (po lewej) i po zabiegu (po prawej). Zastosowano następujące parametry: TR/TE 1600/20 ms, akwizycja 256. Główne piki w widmie odpowiadają N-acetyloasparaginianowi (NAA 2,0 ppm), glutaminie/kwasowi glutaminowemu (Glx 2,1-2,5 ppm), kreatynie/fosfokreatynie (Cr 3,02 ppm), elementom zawierającym cholinę (Cho 3,2 ppm) oraz mioinozytolowi (Ins 3,5 ppm). Pierwsze spektrum wykazuje wzrost piku odpowiadającego kwasowi glutaminowemu/glutaminie oraz zmniejszenie wysokości pików odpowiadających mioinozytolowi i cholinie. Nieprawidłowości te ustępują po przeszczepieniu wątroby. W obu badaniach widoczne są prawidłowe wskaźniki NAA. (Z: Rovira A, Alonso J, Cordoba J. MR imaging findings in hepatic encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29 (9): 1615, za zgodą).

wowany jest obustronny wzrost intensywności sygnału w obrębie gałki bladej, prawdopodobnie spowodowany przez depozyty manganu (ryc. 1).<sup>70,71</sup> Intensywność sygnału również nie koreluje z klinicznym zaawansowaniem choroby. Zastosowanie sekwencji FLAIR pozwala dodatkowo uwidocznić hiperintensywne zmiany w istocie białej półkul mózgu lub wokół szlaków korowo-rdzeniowych (ryc. 2). W badaniu spektroskopowym MR można wykazać wzrost stężenia mózgowych substancji osmotycznie czynnych, takich jak mioinozytol, glutaminian/glutamina i cholina (ryc. 3). Typowym dla HE jest wzorzec nieprawidłowości obejmujący zmniejszenie stężenia mioinozytolu i wzrost stężenia glutaminy/glutaminianu.<sup>71,72</sup>

## Diagnostyka różnicowa

Encefalopatia wątrobowa wymaga różnicowania z kilkoma chorobami. Przyczyną objawów podobnych do HE mogą być encefalopatie w przebiegu mocznicy, posocznicy, hipoksji, hipoglikemii, cukrzycowej kwasicy ketonowej, hiperkapnii i niedoczynności tarczycy. W różnicowaniu należy ponadto brać pod uwagę przemijające niedokrwienie mózgu (TIA), krwiak podtwardówkowy, krwotok wewnątrzczaszkowy, udar niedokrwienno-mózgu, ropień ośrodkowego układu nerwowego, zapalenie mózgu, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, guzy OUN, alkoholizm i padaczkę.

## Leczenie encefalopatii wątrobowej

Encefalopatia wątrobowa powstaje w wyniku synergistycznego działania wielu czynników związanych z niewydolnością wątroby. Dostępnych jest obecnie kilka metod leczenia. W ostrej niewydolności jedynym skutecznym postępowaniem jest przeszczepienie wątroby. Niekiedy pacjenci muszą długo czekać na uzyskanie zgodnego narządu, dlatego konieczne jest wdrożenie objawowego leczenia encefalopatii, aby pacjent mógł przeżyć do czasu transplantacji. Marskość i przewlekła niewydolność wątroby wiążą się ze stopniowym nasilaniem się zaburzeń poznawczych aż do ciężkiej encefalopatii, szczególnie w przebiegu zaostrzenia przewlekłej niewydolności wątroby. Łagodzenie ostrych objawów i leczenie zapobiegawcze pozwala zmniejszyć śmiertelność i chorobowość w tych przypadkach.

Kluczową dla skuteczności leczenia kwestią jest wczesne rozpoznanie encefalopatii wątrobowej i zapobieganie rozwojowi objawów neurologicznych. Wszyscy pacjenci z marskością wątroby lub z zespoleniem wrotno-systemowym powinni być uznawani za chorych obciążonych wysokim ryzykiem rozwoju minimalnej encefalopatii wątrobowej (minimal hepatic encephalopathy, MHE). Dokładne badania neuropsychologiczne lub zastosowanie testu wykrywającego encefalopatię wrotno-systemową pozwalają wykryć MHE u 60-84% pacjentów z marskością wątroby.<sup>5,73,74</sup> MHE jest przyczyną wielu problemów neuropsychologicznych, na przykład ograniczenia zdolności prowadzenia samochodu,<sup>75</sup> dlatego wdrożenie

leczenia już na tym etapie może poprawić jakość życia i istotnie wpływa na wyniki testów.<sup>76</sup> Do głównych metod leczenia HE i MHE należy zmniejszenie stężenia amoniaku i innych toksyn za pomocą leków lub diety. Ważna jest również identyfikacja i usunięcie dodatkowych czynników mogących nasilać objawy encefalopatii, takich jak infekcja *Helicobacter pylori*, bakteryjne zapalenie otrzewnej, krwawienie z przewodu pokarmowego i zaburzenia równowagi elektrolitowej, szczególnie hiponatremia. Ograniczenie podaży płynów w hiponatremii na ogół nie przynosi spodziewanego rezultatu, skuteczne może być natomiast stosowanie antagonistów wazopresyny (waptanów), działających na poziomie kanalików dalszych i zbiorczych. Zarówno krótko-, jak i długotrwała terapia tymi lekami bywa skuteczna, wymaga jednak stałej kontroli ilości przyjmowanych przez pacjenta płynów (tab. 1).<sup>77</sup> Należy unikać leków uspokajających i nasennych, które mogą nasilać zaburzenia poznawcze. Konieczne jest bezwzględne przestrzeganie zakazu spożywania alkoholu.<sup>78</sup>

Nadmierne ograniczenie podaży białek może pogorszyć stan zdrowia pacjenta ze względu na niedożywienie i nasilenie procesów katabolizmu.<sup>79</sup> Zalecane dzienne spożycie białek wynosi 0,8-1,2 g/kg masy ciała. Wartość ta ulega zmniejszeniu do 20 g na dobę w okresie zaostrzeń objawów encefalopatii wątrobowej. Białka roślinne są lepiej tolerowane niż te pochodzące z mięsa, ryb lub nabiału i mogą korzystnie wpływać na równowagę azotową bez nasilania objawów encefalopatii. Chorym, którzy nie tolerują białka w pokarmach można podawać rozgałęzione aminokwasy w dawce 0,25 g/kg.<sup>78</sup> Główną metodą leczenia HE jest doustne podawanie niewchłanianych disacharydów, takich jak laktuloza, ograniczających absorpcję amoniaku z przewodu pokarmowego. Laktuloza stosowana doustnie w dawce 30-60 g na dobę (tak aby uzyskać 2-3 półpłynne stolce na dobę) może być stosowana przez długi czas bez istotnych działań niepożądanych, natomiast stosowanie się do zaleceń lekarskich może być niewłaściwe u ok. 2/3 pacjentów.<sup>80</sup> Antybiotyki i probiotyki wykazują porównywalną do laktulozy skuteczność i mogą być stosowane jako leczenie alternatywne. Leczenie probiotykami, które modyfikują skład flory bakteryjnej jelita, zalecane jest u pacjentów z MHE i w porównaniu z placebo może istotnie zmniejszać nasilenie zaburzeń neuropsychicznych.<sup>81</sup> Probiotyki charakteryzują się skutecznością podobną do laktulozy.<sup>82</sup> Podawanie probiotyków w jogurcie jest tanią i dobrze tolerowaną formą leczenia.<sup>80</sup> Jogurt powstaje w wyniku fermentacji kwasu mlekowego i zawiera naturalne bakterie, w tym szczególnie pożyteczne *Lactobacillus bulgaricus*. Spożywanie jogurtu ogranicza patogenną florę jelitową, zwłaszcza *Escherichia coli*, *Fusobacterium* i *Staphylococcus*.

Infekcja *Helicobacter pylori* wiąże się ze wzrostem stężenia amoniaku w surowicy i nasileniem objawów HE. Eradykacja bakterii za pomocą klarytromycyny, tinidazolu i omeprazolu pozwala ograniczyć częstość objawów HE i obniżyć stężenie amoniaku i endotoksyn bakteryjnych we krwi (lipopolisacharydów).<sup>83,83</sup> Niektóre antybiotyki cechuje duża skuteczność w zwalczaniu objawów HE, niezależnie od obecności *Helicobacter pylori*. Jednym z najbardziej popularnych



jest rifaksymina. Lek ten słabo wchłania się z przewodu pokarmowego i podobnie jak probiotyki zmniejsza stężenie amoniaku i innych toksyn (benzodiazepin, merkaptanów) powstających w przewodzie pokarmowym. Rifaksymina stosowana jest w zapobieganiu biegunce podróży spowodowanej przez *Escherichia coli* i zapaleniu błony śluzowej żołądka w wyniku infekcji *Helicobacter pylori*.<sup>85</sup> Skuteczność wspomnianych leków nie była jak dotąd oceniana w dużych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych. W dwóch niedawno opublikowanych doniesieniach wykazano większą skuteczność rifaksyminy w zwalczaniu objawów encefalopatii wątrobowej w porównaniu do laktulozy. Leczenie antybiotykiem wiązało się ponadto z mniejszą liczbą i czasem hospitalizacji związanych z epizodami nasilenia się objawów HE oraz mniejszymi jej kosztami.<sup>86,87</sup> W innej metaanalizie nie stwierdzono większej skuteczności rifaksyminy w leczeniu objawów ostrej i przewlekłej encefalopatii wątrobowej i biegunki. Wykazano jedynie, że skuteczniej łagodzi bóle brzucha w porównaniu do niewchłanianych disacharydów.<sup>88</sup> We wszystkich badaniach przeglądowych rifaksymina wiązała się z lepszą tolerancją w porównaniu do innych leków, takich jak neomycyna, paromomycyna i laktuloza. Kolejną opcją terapeutyczną w leczeniu HE jest ograniczenie toksycznego działania amoniaku poprzez stymulację jego rozkładu przez wątrobę i inne narządy. Ornityna i asparaginan to ważne substraty w reakcjach konwersji amoniaku do mocznika i glutaminy. W celu przyspieszenia procesów konwersji amoniaku podjęto próby zastosowania w leczeniu HE L-asparaginanu L-ornityny (LOLA). Przegląd aktualnych doniesień dotyczących stosowania LOLA wskazuje, że aminokwas ten jest skuteczny w leczeniu objawowej postaci HE w porównaniu z placebo. Nie wykazano dotąd korzyści ze stosowania LOLA w terapii MHE.<sup>89</sup>

Celem innych potencjalnych terapii ukierunkowanych na przywrócenie prawidłowej funkcji układu nerwowego jest normalizacja zaburzeń neurotransmisji. U pacjentów w śpiączce wątrobowej stwierdzono wzmożoną aktywność acetylocholinoesterazy przy prawidłowym stężeniu acetyltransferazy cholinowej. Wyniki doświadczeń na modelach zwierzęcych sugerują, że wzrost aktywności tego enzymu nie zależy od stężenia amoniaku i w związku z tym wymaga odmiennego podejścia terapeutycznego. Wstępne badania na zwierzętach z HE wykazują, że inhibitor acetylocholinoesterazy – rywastygmina – zmniejsza zaburzenia pamięci i hamuje aktywność enzymu o ok. 25%.<sup>90</sup> Dotąd nie opublikowano żadnych badań z udziałem ludzi. Innymi potencjalnymi lekami mogą być inhibitory neurosteroidów, takich jak pregnenolon, allopregnenolon i tetrahydrodeзоксыkortykosteron (THDOC). Zmniejszenie stężenia neurosteroidów obniżające stymulację GABA-ergiczną może korzystnie oddziaływać na zaburzenia neurotransmisji. Indometacyna jest inhibitorem enzymu dehydrogenazy 3 $\alpha$ -hydroksysteroidowej, biorącej udział w syntezie neurosteroidów w mózgu. W modelach zwierzęcych udowodniono, że indometacyna podana dotrzewnowo ogranicza postęp zaburzeń ruchowych u szczurów z behawioralnymi objawami encefalopatii w ciągu 4 tygodni po wykonaniu zespolenia wrotno-systemowego. Po-

prawie klinicznej obserwowanej w tych doświadczeniach towarzyszyła ponadto normalizacja stężenia allopregnenolonu i THDOC w mózгах badanych zwierząt.<sup>91</sup> Wyników nie potwierdzono jednak w innych badaniach, które wykazały, że u szczurów z niewydolnością wątroby wywołaną przez dotrzewnowe podanie tioacetamidu indometacyna nasila objawy kliniczne z porównaniem z podaniem soli fizjologicznej w ciągu 3 dni od indukcji choroby. Ustalono, że większa śmiertelność i chorobowość spowodowana była przez inhibicję prostacykliny, co nasilało uszkodzenie wątroby.<sup>92</sup> Wyniki te mogą sugerować, że ochronne podawanie prostacykliny w czasie leczenia indometacyną może mieć korzystne działanie. U osób z ostrą niewydolnością wątroby parenteralne podanie ndometacyny istotnie zmniejszało wzmożone ciśnienie wewnątrzczaszkowe i poprawiało mózgowe ciśnienie perfuzyjne (cerebral perfusion pressure, CPP), które są ważnymi przyczynami śmierci w tym schorzeniu.<sup>93</sup>

Do innych opcji terapeutycznych stosowanych w celu zmniejszenia wzmożonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego u chorych oczekujących na samoistną regenerację lub przeszczepienie wątroby należą hipotermia, hiperwentylacja, stosowanie hipertonicznego roztworu soli, mannitolu i sedacja propofolem lub tiopentalem.<sup>94,95</sup> Żadna z tych metod leczenia nie była oceniana w randomizowanym badaniu klinicznym. Istotne znaczenie ma wczesna resuscytacja płynowa, należy jednak pamiętać o zaburzeniach metabolizmu mleczanów. Dlatego u pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby należy ostrożnie stosować takie płyny, jak roztwór Hartmanna, płyn Ringera zawierający mleczany, a nawet sól fizjologiczną lub koloidowe roztwory o dużej zawartości chlorków, które mogą doprowadzić do hiperchloremicznej kwasicy metabolicznej.<sup>96,97</sup> Niektórzy klinicyści wskazują na konieczność inwazyjnego monitorowania ciśnienia wewnątrzczaszkowego i wydolności układu krążenia, podkreślając, że nieinwazyjne metody oceny ICP są niewystarczające i niepraktyczne.<sup>97</sup> Brakuje dowodów wskazujących, że stosowanie inwazyjnych metod monitorowania wiąże się z lepszym rokowaniem neurologicznym, zwłaszcza biorąc pod uwagę dużą częstość powikłań krwotocznych (10%) w tej grupie pacjentów.<sup>98,99</sup> Ryzyko zaburzeń krzepnięcia można czasowo zmniejszyć przetoczeniem płytek krwi, świeżo mrożonego osocza lub krioprecypitatu. Takie postępowanie zwiększa bezpieczeństwo inwazyjnych procedur i ogranicza ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego. Docelowa wartość CPP >55 mm Hg zapewnia wystarczające utlenowanie mózgu. Ułożenie chorego z głową uniesioną pod kątem 20 stopni zmniejsza ICP bez istotnego wpływu na średnie ciśnienie tętnicze i mózgowe ciśnienie perfuzyjne.<sup>97</sup> Hiperwentylacja jest postępowaniem ograniczonym do leczenia zagrażającego wgłobienia ze względu na krótkoterminową skuteczność. Łagodna hipotermia do temperatury 35-36°C, pozwala zmniejszyć ICP bez ryzyka powikłań intensywnego schładzania, takich jak immunosupresja, zaburzenia krzepnięcia i insulinooporność.<sup>97</sup> Trwają obecnie randomizowane kontrolowane badania kliniczne oceniające skuteczność hipotermii w leczeniu ostrej niewydolności wątroby.<sup>100</sup>



Leczenie niewydolności wątroby przeszczepieniem narządu lub samych hepatocytów jest ostatecznym i najskuteczniejszym sposobem postępowania w obrzęku mózgu wtórnym do ALF. Przed wdrożeniem tego leczenia pacjenci z zaostrzeniem przewlekłej niewydolności wątroby (acute on chronic liver failure, AoCLF) mogą być przez krótki czas utrzymywani przy życiu dzięki sztucznej wątrobie. Stosowane są aktualnie trzy systemy: dializa albuminowa pojedynczego przejścia (single pass albumin dialysis, SPAD), system recyklingu oparty na molekularnych adsorbentach (molecular adsorbent recycling system, MARS) i urządzenie o nazwie Prometeusz, którego działanie opiera się na separacji i adsorpcji frakcjonowanego osocza.<sup>99</sup> Retrospektywna ocena wykazała skuteczność dwóch ostatnich systemów w zmniejszeniu objawów encefalopatii i hiperbilirubinemii. W niektórych przypadkach stwierdzono także poprawę parametrów hemodynamicznych, choć nie udało się zmniejszyć stężenia cytokin.<sup>101</sup> Siedemdziesiąt procent pacjentów z AoCLF leczonych za pomocą tych urządzeń utrzymano w stabilnym stanie przez 2-3 tygodnie do chwili wykonania przeszczepienia wątroby. Trzymiesięczny czas przeżycia osób z ciężką niewydolnością wątroby (punktacja w skali MELD [Mayo end score liver disease] >35) oraz tych chorych, u których nie przeprowadzono transplantacji, wynosi mniej niż 20%.<sup>101</sup> Brakuje zgody co do oceny skuteczności tych drogich i skomplikowanych metod leczenia i wszystkich problemów z nimi związanych. Pojawiły się doniesienia o nasileniu się zaburzeń krzepnięcia i zwiększeniu częstości krwawień w wyniku leczenia urządzeniami MARS. Do innych powikłań terapii należy hipoglikemia związana ze stosowaniem dializatorów o małej zawartości glukozy oraz zaburzenia farmakokinetyki antybiotyków i leków przeciwgrzybiczych. Urządzenie Prometeusz, podobnie jak MARS, nie poprawia ciśnienia tętniczego i nie zmniejsza zaburzeń hemodynamicznych, może natomiast nasilać zaburzenia krzepnięcia. Opisanie techniki powinny być stosowane jedynie w ośrodkach, które mają możliwość przeprowadzenia transplantacji wątroby.<sup>102</sup> Urządzenie SPAD jest prawdopodobnie tańsze i prostsze w użyciu niż MARS, ponadto skuteczniej obniża stężenie bilirubiny i amoniaku we krwi, ale nie zostało jeszcze poddane dokładnej ocenie.<sup>102,103</sup>

Trwają obecnie badania nad stworzeniem półbiologicznej, półsztucznej wątroby, w której wykorzystane zostałyby żywe hepatocyty. Dostępność świńskich hepatocytów jest znacznie większa niż ludzkich, dlatego są one częściej wykorzystywane w doświadczeniach z urządzeniami, w których osocze lub ultraprzesącz omywa żywe komórki w celu usunięcia toksyn. Ze względu jednak na problemy ze zgodnością tkanek ludzkich i zwierzęcych rozpoczęto intensywne badania nad wykorzystaniem ludzkich hepatocytów z usuniętych narządów, hepatocytów płodowych i komórek macierzystych. W pozaustrojowych urządzeniach zastępujących funkcję wątroby (sztuczna wątroba) stosowane są immortalizowane ludzkie hepatocyty C3A uzyskane z wątrobiaka płodowego. Urządzenia takie zmniejszają stężenie amoniaku i bilirubiny oraz objawy encefalopatii, nie obniżają jednak śmiertelności u osób,

które nie mogą być poddane transplantacji. Jak na razie takie leczenie jest bezpieczne, są jednak wątpliwości związane z zastosowaniem hepatocytów pochodzenia nowotworowego.<sup>102</sup>

Artykuł z *Neurologic Clinics of North America* (Volume 28, Number 1, February 2010, 89–105, Meghan K. Harris, MD, Debra Elliott, MD, Robert N. Schwendimann, MD, Alireza Minagar, MD, FAAN, Stephen L. Jaffe, MD) jest publikowany za zgodą Elsevier Inc., New York, New York, USA. Tłumaczenie Medical Tribune Polska. Ani autorzy, licencjonodawca, Elsevier Inc., i wydawca, Medical Tribune Polska, nie gwarantują ani nie odnoszą się do jakości i wartości reklamowanych produktów i usług, ani stanowiska reprezentowanego przez reklamodawców.

## PIŚMIENNICTWO

1. Munoz SJ. Hepatic encephalopathy. *Med Clin North Am.* 2008; 92 (4): 795–812.
2. Amodio P, Del Piccolo F, Marchetti P, et al. Clinical features and survival of cirrhotic patients with subclinical cognitive alterations detected by the number connection test and computerized psychometric tests. *Hepatology.* 1999; 29 (6): 1662–1667.
3. Tripathi D, Helmy A, Macbeth K, et al. Ten years' follow-up of 472 patients following transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt insertion at a single centre. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004; 16 (1): 9–18.
4. Mamiya Y, Kanazawa H, Kimura Y, et al. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Hepatol Res.* 2004; 30 (3): 162–168.
5. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic encephalopathy—definition, nomenclature, diagnosis, and qualification: final report of the working party at the 11th World Congress of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology.* 2002; 35 (3): 716–721.
6. Atterbury CE, Maddrey WC, Conn HO. Neomycin-sorbitol and lactulose in the treatment of acute portal-systemic encephalopathy: a controlled, double-blind clinical trial. *Am J Dig Dis.* 1978; 23 (5): 398–405.
7. Häussinger D. Low grade cerebral edema and the pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatology.* 2006; 43 (6): 1187–1190.
8. Häussinger D, Laubenberger J, vom Dahl S, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy studies on human brain myoinositol in hypo-osmolality and hepatic encephalopathy. *Gastroenterology.* 1994; 107 (5): 1475–1480.
9. Häussinger D, Schliess F. Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. *Gut.* 2008; 57 (8): 1156–1165.
10. Butterworth RF. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: the concept of synergism. *Hepatol Res.* 2008; 38: S116–S121.
11. Norenberg MD. Astrocytic-ammonia interactions in hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis.* 1996; 16 (3): 245–253.
12. Ong JP, Aggarwal A, Krieger D, et al. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am J Med.* 2003; 114 (3): 188–193.
13. Chatauret N, Butterworth RF. Effects of liver failure on inter-organ trafficking of ammonia: implications for the treatment of hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004; 19: S219–S223.
14. Norenberg MD, Martinez-Hernandez A. Fine structural localization of glutamine synthetase in astrocytes of rat brain. *Brain Res.* 1979; 161 (2): 303–310.
15. Albrecht J, Norenberg MD. Glutamine: a Trojan horse in ammonia neurotoxicity. *Hepatology.* 2006; 44 (4): 788–794.
16. Warren KS, Schenker S. Effect of an inhibitor of glutamine synthesis (methionine sulfoximine) on ammonia toxicity and metabolism. *J Lab Clin Med.* 1964; 64: 442–449.
17. Lamar C, Sellinger OZ. The inhibition in vivo of cerebral glutamine synthetase and glutamine transferase by the convulsant methionine sulfoximine. *Biochem Pharmacol.* 1965; 14: 489–506.
18. Takahashi H, Koehler RC, Brusilow SW, et al. Inhibition of brain glutamine accumulation prevents cerebral edema in hyperammonemic rats. *Am J Physiol.* 1991; 261: H825–H829.
19. Blei AT, Olafsson S, Therrien G, et al. Ammonia-induced brain edema and intracranial hypertension in rats after portacaval anastomosis. *Hepatology.* 1994; 19 (6): 1437–1444.
20. Willard-Mack CL, Koehler RC, Hirata T, et al. Inhibition of glutamine synthetase reduces ammonia-induced astrocyte swelling in rat. *Neuroscience.* 1996; 71 (2): 589–599.
21. Isaacs RE, Bender AS, Kim CY, et al. Effect of ammonia and methionine sulfoximine on myo-inositol transport in cultured astrocytes. *Neurochem Res.* 1999; 24 (1): 51–59.
22. Zwingmann C, Flogel U, Pfeuffer J, et al. Effects of ammonia exposition on glioma cells: changes in cell volume and organic osmolytes studied by diffusion-

- weighted and high-resolution NMR spectroscopy. *Dev Neurosci.* 2000; 22 (5–6): 463–471.
23. Master S, Gottstein J, Blei AT. Cerebral blood flow and the development of ammonia-induced brain edema in rats after portacaval anastomosis. *Hepatology.* 1999; 30 (4): 876–880.
  24. Sugimoto H, Koehler RC, Wilson DA, et al. Methionine sulfoximine, a glutamine synthetase inhibitor, attenuates increased extracellular potassium activity during acute hyperammonemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1997; 17 (1): 44–49.
  25. Norenberg MD, Jayakumar AR, Rama Rao KV. Oxidative stress in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2004; 19 (3–4): 313–329.
  26. Murthy CR, Rama Rao KV, Bai G, et al. Ammonia-induced production of free radicals in primary cultures of rat astrocytes. *J Neurosci Res.* 2001; 66 (2): 282–288.
  27. Bai G, Rama Rao KV, Murthy CR, et al. Ammonia induces the mitochondrial permeability transition in primary cultures of rat astrocytes. *J Neurosci Res.* 2001; 66 (5): 981–991.
  28. Rama Rao KV, Jayakumar AR, Norenberg MD. Ammonia neurotoxicity: role of the mitochondrial permeability transition. *Metab Brain Dis.* 2003; 18: 113–127.
  29. Sykova E. Glia and volume transmission during physiological and pathological states. *J Neural Transm.* 2005; 112: 137–147.
  30. Simard M, Nedergaard M. The neurobiology of glia in the context of water and ion homeostasis. *Neuroscience.* 2004; 129 (4): 877–896.
  31. Shah NJ, Neeb H, Kircheis G, et al. Quantitative T1 and water content mapping in hepatic encephalopathy. In: Häussinger D, Kircheis G, Schliess F editor. *Hepatic encephalopathy and nitrogen metabolism.* Dordrecht (The Netherlands): Springer; 2006; p. 273–283.
  32. Shah NJ, Neeb H, Kircheis G, et al. Quantitative cerebral water content mapping in hepatic encephalopathy. *Neuroimage.* 2008; 41 (3): 706–717.
  33. Laubenberger J, Häussinger D, Bayer S, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of the brain in symptomatic and asymptomatic patients with liver cirrhosis. *Gastroenterology.* 1997; 112 (5): 1610–1616.
  34. Cordoba J, Alonso J, Rovira A, et al. The development of low grade cerebral edema in cirrhosis is supported by the evolution of (1) H-magnetic resonance abnormalities after liver transplantation. *J Hepatol.* 2001; 35 (5): 598–604.
  35. Shawcross DL, Balata S, Olde-Damink SW, et al. Low myoinositol and high glutamine levels in brain are associated with neuropsychological deterioration after induced hyperammonemia. *Am J Physiol.* 2004; 287: G503–G509.
  36. Negru T, Ghiea V, Pasarica D. Oxidative injury and other metabolic disorders in hepatic encephalopathy. *Rom J Physiol.* 1999; 36 (1–2): 29–36.
  37. Harrison PM, Wendon JA, Gimson AE, et al. Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med.* 1991; 324 (26): 1852–1857.
  38. Sushma S, Dasarathy S, Tandon RK, et al. Sodium benzoate in the treatment of acute hepatic encephalopathy: a double-blind randomized trial. *Hepatology.* 1992; 16 (1): 138–144.
  39. Wendon JA, Harrison PM, Keays R, et al. Cerebral blood flow and metabolism in fulminant liver failure. *Hepatology.* 1994; 19 (6): 1407–1413.
  40. Schliess F, Görg B, Fischer R, et al. Ammonia induces MK-801-sensitive nitration and phosphorylation of protein tyrosine residues in rat astrocytes. *FASEB J.* 2002; 16 (7): 739–741.
  41. Görg B, Foster N, Reinehr RM, et al. Benzodiazepine-induced protein tyrosine nitration in rat astrocytes. *Hepatology.* 2003; 37 (2): 334–342.
  42. Schliess F, Foster N, Görg B, et al. Astrocyte swelling increases protein tyrosine nitration in cultured rat astrocytes. *Glia.* 2004; 47 (1): 21–29.
  43. Reinehr R, Görg B, Becker S, et al. Hypoosmotic swelling and ammonia increase oxidative stress by NADPH oxidase in cultured astrocytes and vital brain slices. *Glia.* 2007; 55 (7): 758–771.
  44. Llanos M, Rodrigo R, Monfort P, et al. NMDA receptors in hyperammonemia and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2007; 22 (3–4): 321–325.
  45. Cauli O, Rodrigo R, Llanos M, et al. Glutamatergic and gabaergic neurotransmission and neuronal circuits in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2009; 24 (1): 69–80.
  46. Zoratti M, Szabo I. The mitochondrial permeability transition. *Biochim Biophys Acta.* 1995; 1241 (2): 139–176.
  47. Bernardi P, Colonna R, Costantini P, et al. The mitochondrial permeability transition. *Biofactors.* 1998; 8 (3–4): 273–281.
  48. Zoratti M, Szabo I, De Marchi U. Mitochondrial permeability transitions: how many doors to the house?. *Biochim Biophys Acta.* 2005; 1706 (1–2): 40–52.
  49. Schliess F, Görg B, Häussinger D. Pathogenetic interplay between osmotic and oxidative stress: the hepatic encephalopathy paradigm. *Biol Chem.* 2006; 387 (10–11): 1363–1370.
  50. Schliess F, Görg B, Reinehr RM, et al. Osmotic and oxidative stress in hepatic encephalopathy. In: Häussinger D, Kircheis G, Schliess F editor. *Hepatic encephalopathy and nitrogen metabolism.* Dordrecht, The Netherlands: Springer; 2006; p. 20–42.
  51. Görg B, Bidmon HJ, Keitel V, et al. Inflammatory cytokines induce protein tyrosine nitration in rat astrocytes. *Arch Biochem Biophys.* 2006; 449 (1–2): 104–114.
  52. Görg B, Qvartskhava N, Keitel V, et al. Ammonia increases RNA oxidation in cultured astrocytes and brain in vivo. *Hepatology.* 2008; 48 (2): 567–579.
  53. Pomier-Layrargues G, Spahr L, Butterworth RF. Increased manganese concentrations in pallidum of cirrhotic patients. *Lancet.* 1995; 345 (8951): 735.
  54. Rabin O, Hegedus L, Bourre JM, et al. Rapid brain uptake of manganese (II) across the blood-brain barrier. *J Neurochem.* 1993; 61 (2): 509–517.
  55. Butterworth RF, Spahr L, Fontaine S, et al. Manganese toxicity, dopaminergic dysfunction and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 1995; 10 (4): 259–267.
  56. Schafer DF, Jones EA. Hepatic encephalopathy and the gamma-aminobutyric acid neurotransmitter system. *Lancet.* 1982; 1 (8262): 18–20.
  57. Ahboucha S, Pomier-Layrargues G, Butterworth RF. Increased brain concentrations of endogenous (non-benzodiazepine) GABA-A receptor ligands in human HE. *Metab Brain Dis.* 2004; 19 (3–4): 241–251.
  58. Ahboucha S, Araqi F, Layrargues GP, et al. Differential effects of ammonia on the benzodiazepine modulatory site on the GABA-A receptor of human brain. *Neurochem Int.* 2005; 47 (1–2): 58–63.
  59. Itzhak Y, Roig-Cantisano A, Dombro RS, et al. Acute liver failure and hyperammonemia increase peripheral-type benzodiazepine receptor binding and pregnenolone synthesis in mouse brain. *Brain Res.* 1996; 705 (1–2): 345–348.
  60. Norenberg MD, Itzhak Y, Bender AS. The peripheral benzodiazepine receptor and neurosteroids in HE. *Adv Exp Med Biol.* 1997; 420: 95–111.
  61. Takahashi K, Kameda H, Kataoka M, et al. Ammonia potentiates GABAA response in dissociated rat cortical neurons. *Neurosci Lett.* 1993; 151 (1): 51–54.
  62. Ha JH, Basile AS. Modulation of ligand binding to components of the GABAA receptor complex by ammonia: implications for the pathogenesis of hyperammonemic syndromes. *Brain Res.* 1996; 720 (1–2): 35–44.
  63. Celentano JJ, Gyenes M, Gibbs TT, et al. Negative modulation of the gamma-aminobutyric acid response by extracellular zinc. *Mol Pharmacol.* 1991; 40 (5): 766–773.
  64. Kruczek C, Görg B, Keitel V, et al. Hypoosmolarity and ammonia affect zinc homeostasis in cultured rat astrocytes. *Glia.* 2009; 57 (1): 79–92.
  65. Giatzakis C, Papadopoulos V. Differential utilization of the promoter of peripheral-type benzodiazepine receptor by steroidogenic versus nonsteroidogenic cell lines and the role of Sp1 and Sp3 in the regulation of basal activity. *Endocrinology.* 2004; 145 (3): 1113–1123.
  66. Giguere JF, Hamel E, Butterworth RF. Increased densities of binding sites for the ‘peripheral-type’ benzodiazepine receptor ligand [3H] PK 11195 in rat brain following portacaval anastomosis. *Brain Res.* 1992; 585 (1–2): 295–298.
  67. Lavoie J, Layrargues GP, Butterworth RF. Increased densities of peripheral-type benzodiazepine receptors in brain autopsy samples from cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 1990; 11 (5): 874–878.
  68. Butterworth RF. The astrocytic (peripheral-type) benzodiazepine receptor: role in the pathogenesis of portal-systemic encephalopathy. *Neurochem Int.* 2000; 36 (4–5): 411–416.
  69. Panicker KS, Jayakumar AR, Rama Rao KV, et al. Downregulation of the 18-kDa translocator protein: effects on the ammonia-induced mitochondrial permeability transition and cell swelling in cultured astrocytes. *Glia.* 2007; 55 (16): 1720–1727.
  70. Kulisevski J, Pujol J, Balanzo J, et al. Pallidal hyperintensity on magnetic resonance imaging in cirrhotic patients: clinical correlations. *Hepatology.* 1992; 16 (6): 1382–1388.
  71. Rovira A, Alonso J, Cordoba J. MR imaging findings in hepatic encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008; 29 (9): 1612–1621.
  72. Kreis R, Ross BD, Farrow NA, et al. Metabolic disorders of the brain in chronic hepatic encephalopathy detected with H-1 MR spectroscopy. *Radiology.* 1992; 182 (1): 19–27.
  73. Dhiman RK, Chawla YK. Minimal hepatic encephalopathy: time to recognize and treat. *Trop Gastroenterol.* 2008; 29 (1): 6–12.
  74. Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, et al. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2001; 34 (5): 768–773.
  75. Bajaj JS. Management options for minimal hepatic encephalopathy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2008; 2 (6): 785–790.
  76. Zhou YQ, Chen SY, Jiang LD, et al. Development and evaluation of the quality of life instrument in chronic liver disease patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009; 24 (3): 408–415.
  77. Ginès P, Guevera M. Hyponatremia in cirrhosis: pathogenesis, clinical significance, and management. *Hepatology.* 2008; 48 (3): 1002–1010.

78. Gerber T, Schomerus H. Hepatic encephalopathy in liver cirrhosis. *Drugs*. 2000; 60 (6): 1353–1370.
79. Merli M, Riggio O. Dietary and nutritional indications in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2009; 24 (1): 211–221.
80. Leevy CB, Phillips JA. Hospitalizations during the use of rifaximin versus lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci*. 2007; 52 (3): 737–741.
81. Bajaj JS, Saeian K, Christensen KM, et al. Probiotic yogurt for the treatment of hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103 (7): 1707–1715.
82. Sharma P, Sharma BC, Puri V, et al. An open-label randomized controlled trial of lactulose and probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 20 (6): 506–511.
83. Chen SJ, Wang IJ, Zhu Q, et al. Effect of *H. pylori* infection and its eradication on hyperammonemia and hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol*. 2008; 14 (12): 1914–1918.
84. Abdel-Hady H, Zaki A, Badra G, et al. *Helicobacter pylori* infection in hepatic encephalopathy: relationship to plasma endotoxins and blood ammonia. *Hepatol Res*. 2007; 37 (12): 1026–1033.
85. Gerard L, Garey KW, DuPont HL. Rifaximin: a nonabsorbable rifamycin antibiotic for use in nonsystemic gastrointestinal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2005; 3 (2): 201–211.
86. Maclayton DO, Eaton-Maxwell A. Rifaximin for treatment of hepatic encephalopathy. *Ann Pharmacother*. 2009; 43 (1): 77–84.
87. Lawrence KR, Klee JA. Rifaximin for the treatment of hepatic encephalopathy. *Pharmacotherapy*. 2008; 28 (8): 1019–1032.
88. Jiang Q, Jiang XH, Zheng MH, et al. Rifaximin versus nonabsorbable disaccharides in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 20 (11): 1064–1070.
89. Jiang Q, Jiang XH, Zheng MH, et al. L-Ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009; 24 (1): 9–14.
90. García-Ayllón MS, Cauli O, Silveyra MX, et al. Brain cholinergic impairment in liver failure. *Brain*. 2008; 131 (Pt 11): 2946–2956.
91. Ahboucha S, Jiang W, Chatauret N, et al. Indomethacin improves locomotor deficit and reduces brain concentrations of neuroinhibitory steroids in rats following portacaval anastomosis. *Neurogastroenterol Motil*. 2008; 20: 949–957.
92. Chu CJ, Hsiao CC, Wang TF, et al. Prostacyclin inhibition by indomethacin aggravates hepatic damage and encephalopathy in rats with thioacetamide-induced fulminant hepatic failure. *World J Gastroenterol*. 2005; 11 (2): 232–236.
93. Tofteng F, Larsen FS. The effect of indomethacin on intracranial pressure, cerebral perfusion and extracellular lactate and glutamate concentrations in patients with fulminant hepatic failure. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004; 24: 798–804.
94. Raghavan M, Marik PE. Therapy of intracranial hypertension in patients with fulminant hepatic failure. *Neurocrit Care*. 2006; 4 (2): 179–189.
95. Detry O, DeRoover A, Honoré P, et al. Brain edema and intracranial hypertension in fulminant hepatic failure: pathophysiology and management. *World J Gastroenterol*. 2006; 12 (46): 7405–7412.
96. Rehm M, Orth V, Scheingraber S, et al. Acid-base changes caused by 5% albumin versus 6% hydroxyethyl starch solution in patients undergoing acute normovolemic hemodilution: a randomized prospective study. *Anesthesiology*. 2000; 93: 1174–1183.
97. Auzinger G, Wendon J. Intensive care management of acute liver failure. *Curr Opin Crit Care*. 2008; 14 (2): 179–188.
98. Vaquero J, Fontana RJ, Larson AM, et al. Complications and use of intracranial pressure monitoring in patients with acute liver failure and severe encephalopathy. *Liver Transpl*. 2005; 11: 1581.
99. Bacher A, Zimpfer M. Hot topics in liver intensive care. *Transplant Proc*. 2008; 40 (4): 1179–1182.
100. Stravitz RT, Lee WM, Kramer AH, et al. Therapeutic hypothermia for acute liver failure: toward a randomized, controlled trial in patients with advanced hepatic encephalopathy. *Neurocrit Care*. 2008; 9 (1): 90–96.
101. Faenza S, Baraldi O, Bernardi M, et al. Mars and Prometheus: our clinical experience in acute chronic liver failure. *Transplant Proc*. 2008; 40: 1169–1171.
102. Phua J, Lee KH. Liver support devices. *Curr Opin Crit Care*. 2008; 14 (2): 208–215.
103. Sauer IM, Goetz M, Steffen I, et al. In vitro comparison of the molecular adsorbent recirculation system (MARS) and single-pass albumin dialysis (SPAD). *Hepatology*. 2008; 39: 1408–1414.

### Piśmiennictwo ze strony 63

41. Block G, Liss C, Reines S, et al. Comparison of immediate-release and controlled release carbidopa/levodopa in Parkinson's disease. A multicenter 5-year study. The CR First Study Group. *Eur Neurol*. 1997; 37 (1): 23–27.
42. Lopiano L, Rizzone M, Bergamasco B, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in PD: an analysis of the exclusion causes. *J Neurol Sci*. 2002; 195 (2): 167–170.
43. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2006; 355 (9): 896–908.
44. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord*. 2006; 21 (Suppl 14): S290–S304.
45. Okun MS, Fernandez HH, Wu SS, et al. Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: the COMPARE trial. *Ann Neurol*. 2009; 65 (5): 586–595.
46. Hamani C, Stone S, Laxton A, et al. The pedunculo-pontine nucleus and movement disorders: anatomy and the role for deep brain stimulation. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007; 13 (Suppl 3): S276–S280.
47. Stefani A, Lozano AM, Peppe A, et al. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculo-pontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain*. 2007; 130 (Pt 6): 1596–1607.
48. Moro E, Hamani C, Poon YY, et al. Unilateral pedunculo-pontine stimulation improves falls in Parkinson's disease. *Brain*. 2010; 133 (Pt 1): 215–224.
49. Kordower JH, Freeman TB, Snow BJ, et al. Neuropathological evidence of graft survival and striatal reinnervation after the transplantation of fetal mesencephalic tissue in a patient with Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 1995; 332 (17): 1118–1124.
50. Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2003; 54 (3): 403–414.
51. Rodriguez-Gomez JA, Lu JQ, Velasco I, et al. Persistent dopamine functions of neurons derived from embryonic stem cells in a rodent model of Parkinson disease. *Stem Cells*. 2007; 25 (4): 918–928.