

HEPATIČNA ENCEFALOPATIJA

Goran Bjelaković, Violeta Grozdanović, Aleksandar Nagorni i Ivanka Stamenković

Hronična oboljenja jetre izazivaju širok spektar sistemskih manifestacija koje mogu dominirati kliničkim tokom. Hepatična encefalopatija predstavlja spektar neuropsihijatrijskih poremećaja koji se viđaju u bolesnika sa insuficijencijom jetre, bez moždanih oboljenja. Precizni mehanizmi nastanka još uvek nisu u potpunosti definisani. Hepatična encefalopatija se javlja predominantno kod bolesnika sa hroničnim oboljenjem jetre i portnom hipertenzijom kod kojih postoji šantiranje krvi, koja zaobilazi jetru. Pojava je često potajna, i karakteriše se suptilnim i ponekada intermitentnim promenama memorije, ličnosti, koncentracije i reakcionih vremena. Nijedna od manifestacija hepatične encefalopatije nije specifična i bitno je pre uključivanja terapije isključiti alternativne dijagnoze. Tretman hepatične encefalopatije u pacijenata sa akutnom i hroničnom jetrinom insuficijencijom prilično se razlikuju. Osim klinički manifestne hepatične encefalopatije, opisan je i subklinički stadijum definisan kao suptilan ili subklinički neurofiziološki deficit prisutan kod bolesnika sa oboljenjem jetre, koji se ne može otkriti rutinskim kliničkim pregledom. *Acta Medica Medianae 2005; 44 (1): 73–79.*

Ključne reči: hepatična encefalopatija, ciroza jetre, amonijak

Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju
Kliničkog centra u Nišu

Kontakt: Goran Bjelaković
Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju Kliničkog centra
Bulevar Dr Zorana Đinđića 48
18000 Niš, Srbija i Crna Gora
Tel.: 018/ 532–381

Uvod

Jetra igra centralnu ulogu u regulaciji ostalih organskih sistema spektrom svojih funkcija vezanih za ishranu, metabolizam i sekreciju. Kao posledica toga hronična oboljenja jetre izazivaju širok spektar sistemskih manifestacija koje mogu dominirati kliničkim tokom. Neke od ovih komplikacija su posledica smanjenog broja funkcionalnih hepatocita i posledičan gubitak sintetskog i metaboličkog kapaciteta. Druge su posledica povećanog pritiska u portnoj cirkulaciji, vodeći otvaranju vaskularnih kolaterala i šantiranju krvi i zaobilaznja jetrinih režnjica. Ove manifestacije ciroze – smanjena sintetska rezerva i poremećena perfuzija, funkcionalno su povezane i mogu se menjati tokom vremena u zavisnosti od različitih fizioloških zahteva. Posledično, sistemski efekti ciroze na druge organske sisteme su takođe dinamički, sa simptomima koji se često razvijaju u odsustvu vidljivog pogoršanja standardnih biohemijskih testova koji odlikavaju funkciju jetre (1).

Definicija

Hepatična encefalopatija (HE) predstavlja spektar neuropsihijatrijskih poremećaja koji se viđaju u

bolesnika sa insuficijencijom jetre, bez moždanih oboljenja (2,3,4)

Na Konsenzus konferenciji održanoj 1998. godine na Svetskom kongresu gastroenterologa u Beču definisana su tri osnovna tipa hepatične encefalopatije:

– Encefalopatija udružena sa akutnom insuficijencijom jetre (tip A – akutna insuficijencija jetre).

– Encefalopatija udružena sa porto-sistemskim by pasom bez hepatocelularne insuficijencije (tip B – by pass), i

– Encefalopatija udružena sa cirozom jetre i portnom hipertenzijom ili portosistemskim šantovima (tip C – ciroza).

Tip C encefalopatije može se podeliti u nekoliko subkategorija (3) (Tabela 1).

HE javlja se predominantno kod bolesnika sa hroničnim oboljenjem jetre i portnom hipertenzijom kod kojih postoji šantiranje krvi, koja zaobilazi jetru. Pojava je često potajna, i karakteriše se suptilnim i ponekada intermitentnim promenama memorije, ličnosti, koncentracije i reakcionih vremena (5,6). Kasniji stadijumi HE se ispoljavaju manjim poremećajima spavanja koji mogu ići sve do duboke kome. Prve promene su subkliničke ali mogu biti klinički značajne. Ranije studije bolesnika sa kompenzovanom cirozom bez klinički evidentne HE ukazale su da je više od polovine bolesnika bilo nesposobno da vozi automobil, što je dokazano baterijom psihometrijskih testova (5). Sa progresijom encefalopatije, neurološki poremećaji postaju izraženiji i graduiraju se u 4 stepena po West Haven kriterijumima.

Manifestacije I stadijuma obuhvataju poremećaj viših kortikalnih funkcija sa smanjenjem raspona pa-

Tabela 1. Predložena nomenklatura HE

Tip HE	Nomenklatura	Subkategorija	Tip
A	Encefalopatija udružena sa akutnom insuficijencijom jetre		
B	Encefalopatija udružena sa porto-sistemskim by pasom bez hepatocelularne insuficijencije		
C	Encefalopatija udružena sa cirozom jetre i portnom hipertenzijom ili portosistemskim šantovima	Epizodična	Precipitirana Spontana* Rekurentna Blaga
		Perzistentna	Teška
		Minimalna	Zavisna od terapije

*Bez precipitirajućih faktora

žnje, promenu ličnosti, uznemirenost i smanjenjem računskih i konstruktivnih veština. Takođe, su primene promene obrasca spavanja sa budnošću noću i dremljivošću tokom dana. Elektroencefalogram (EEG) je obično normalan, ali može pokazati suptilno usporavanje dominantne frekvencije.

Napredovanje u stadijum II karakteriše se naglašenijim kortikalnim manifestacijama sa izraženijom dremljivošću i letargijom, kao i pojavom poremećaja pokreta koji označavaju povećano učešće retikularnog sistema ili drugih neuroloških struktura. Ovi poremećaji pokreta uključuju tremor, inkoordinaciju i lepršanje (asterixis – "flapping tremor") (7,8). EEG u stadijumu II obično pokazuje spore ritmove sa trifazičnim talasima u frontalnim regionima.

Progresija u stadijum III, definisana kao povećanje zatupljenosti u još budnog bolesnika, ili u stadijum IV, u kome je bolesnik komatozan odslikava ili ozbiljnu bilateralnu kortikalnu disfunkciju ili uključivanje i retikularnog aktivirajućeg sistema. Asterixis (lepršanje) može se izgubiti a hiperrefleksija i rigiditet mišića postaju primetni. EEG pokazuje ozbiljno usporenje sa frekvencijama u teta i delta opsegu. Iako i u ovom stadijumu klinički tok može biti reverzibilan uz tretman, encefalopatija ovog stepena je uglavnom manifestacija uznapredovale jetrine bolesti i udružena je sa lošom prognozom (Tabela 2).

Patofiziologija

Patogeneza HE predmet je proučavanja počev od kraja 19-og veka. Uprkos prilično učestalim pojavama i karakterističnim kliničkim manifestacijama HE, precizni mehanizmi nastanka još uvek nisu u potpunosti definisani. Pažnja je u poslednje vreme fokusirana na toksine iz krvi, posebno amonijak (9) i ulogu astrocita (10).

Decenije istraživanja na eksperimentalnim modelima uključujući pse sa hirurški kreiranom termino-lateralnom (Eck) fistulom, rezultirale su otkrivanjem osnovnih elemenata. U slučaju postojanja portosistemskog šanta gde se krv iz sistema vene porte

usmerava od jetre u venu kavu, unos obroka bogatog proteinima udružen je sa napadom encefalopatije i progresije do kome i smrti. Ovi nalazi upućuju na ključnu ulogu azotnih produkata iz proteina apsorbiranih iz creva u portnu cirkulaciju.

Tabela 2. West Haven kriterijumi za graduisanje mentalnog stanja kod bolesnika sa cirozom*

Stepen	Odlike
0	Bez detektovanih poremećaja
I	Mali nedostatak svesnosti
	Euforija ili uznemirenost
	Skraćen period pažnje Poremećaj sabiranja ili oduzimanja
II	Letargija ili apatija
	Dezorijentacija u vremenu
	Očigledne promene ličnosti Neadekvatno ponašanje
III	Somnecija do semistupora
	Brzo reagovanje na stimuluse
	Konfuzija
	Izražena dezorijentacija Bizarno ponašanje
IV	Koma, nemogućnost testiranja mentalnog stanja

*Opisi mentalnih poremećaja u HE su prvobitno predloženi od strane Conn i sar. (1977), kao modifikacija Parsons-Smith kriterijuma Parsons-Smith i sar. (1957). Alternativna formulacija je kasnije predložena od strane Blei i Cordoba (2001) i Ferenci i sar. (2002).

Članovi Pavlovljeve grupe su 1893. godine opisali "sindrom intoksikacije mesom", otkrivši da šantiranje krvi iz vene porte u venu cavu (zaobilazeći jetru)

rezultira nemogućnošću jetre da metaboliše amonijak u ureu, dovodeći do akumulacije amonijaka u krvi. Zapažali su povećanje nivoa amonijaka u arterijskoj krvi ispitivanih pasa posle pretežno proteinskog obroka koje je bilo udruženo sa poremećajima ponašanja. Više od 50 godina kasnije slična zapažanja sa povećanim nivoom amonijaka u krvi i poremećajima ponašanja zabeležena su u bolesnika sa cirozom jetre (11). Pribavljen je i prvi direktni dokaz korišćenjem pozitronske emisije tomografije korišćenjem amonijaka N13 kao markera o ulozi amonijaka u patogenezi HE. Nivo preuzimanja amonijaka u mozak bolesnika sa HE bio je značajno viši nego u zdravih dobrovoljaca. Ukazano je da arterijska koncentracija amonijaka može povećati preuzimanje amonijaka u mozak povećanjem permeabilnosti krvno-moždane barijere za amonijak. Skorašnje studije pokazale su da arterijski nivo amonijaka više od 150 mmol/l u bolesnika sa akutnom jetrinom insuficijencijom predviđa veliku verovatnoću umiranja usled hernijacije mozga. Studije na eksperimentalnim životinjama ustanovile su da je protok amonijaka u mozak u akutnoj jetrinoj insuficijenciji i do 45 puta veći od normale (12).

Amonijačna hipoteza

Amonijak je ključni međuprodukt metabolizma proteina. Primarno mesto stvaranja amonijaka je gastrointestinalni trakt. Azotne komponente u kolonu, koje uključuju proteine unesene hranom i ureu, bivaju razgrađene bakterijama uz oslobađanje amonijaka, koji se zatim apsorbuje u portnu cirkulaciju, gde su koncentracije 5–10 puta veće nego u sistemskejskoj venoskoj cirkulaciji. Ekstrakcija tokom prvog prolaza kroz jetru je visoka, i rezultira prečišćavanjem portne krvi od amonijaka prevenirajući njegov prelaz u sistemskejsku cirkulaciju. Unutar hepatocita, amonijak se konvertuje brzo kroz seriju enzimskih reakcija do glutamina i u odvojenim reakcijama sintetiše se urea i izlučuje preko bubrega. U hepaticnoj encefalopatiji raste nivo amonijaka u arterijskoj krvi kao i nivo moždane akumulacije amonijaka. S obzirom da su mišići važno mesto za klirens amonijaka, mišićna atrofija viđena u uznapredovaloj cirozi doprinosi povećanom moždanom preuzimanju amonijaka.

Uprkos činjenicama koje ukazuju da je amonijak jedan od glavnih uzročnika HE, precizni ćelijski mehanizam ostaje nejasan. Opisano je nekoliko potencijalnih mehanizama amonijakom indukovane neuronske disfunkcije. Amonijak smanjuje koncentraciju glikogena u kulturi astrocita, ometa glijalno-neuronsku komunikaciju, i meša se u sinaptičku transmisiju. U dužem vremenskom periodu, stalno povišen nivo plazmatskog amonijaka indukuje patološke promene u perineuronalnim astrocitima (1). Glavno mesto u mozgu za detoksikaciju amonijaka su astrociti gde se vrši konverzija amonijaka preko glutamata u glutamin. Astrociti čine trećinu kortikalnog volumena i formiraju barijeru odvajajući neurone od spoljašnje sredine (13). Priroda morfoloških promena u astrocitima zavisi od tipa jetrine insuficijencije (akutna–hronična–) kao i od ozbiljnosti HE. U akutnoj insuficijenciji jetre astrociti nabreknu dovoljno da uzrokuju moždani edem i po-

višenje intrakranijalnog pritiska koji, ako je dovoljno visok, vodi hernijaciji mozga kao glavnom uzroku smrti. Nasuprot tome, hronična insuficijencija jetre rezultira proliferacijom astrocitnih mitohondrija i skromnim citoplazmatskim proširenjem sa povećanjem ćelijske metaboličke aktivnosti. Astrociti, takođe, igraju ključnu ulogu u međućelijskom signaliziranju u mozgu. Neurotoksične supstance kao amonijak i magnezijum, koji se normalno uklanjaju iz cirkulacije putem jetre imaju pristup mozgu kao posledica insuficijencije jetre. Ovi toksini oštećuju astrocitno-neuronalni promet ključnih metaboličkih supstrata i dovode do neuronalne disfunkcije i encefalopatije (4). Postoji hipoteza koja sugerise da akumulacija glutamina u astrocitima indukovana hiperamonijemijom dovodi do osmotskog stresa i uslovljava da astrociti postanu edematozni što dovodi do nagomilavanja vode u mozgu i remećenju neuropsiholoških funkcija.

Hipoteza γ -aminobuterne kiseline (GABA)

Amonijak uzrokuje neke simptome i znake HE jedino nakon što je metabolisan glutamin sintetazom u mozgu. Inhibicija glutamin sintetaze dovodi do normalizacije moždanih koncentracija glutamina i moždanog iskorišćenja glukoze ukazujući na ulogu sinteze glutamina u razvoju metaboličkih poremećaja u mozgu u stanjima hiperamonijemije. Stoga, samo amonijak ne može objasniti poremećaje centralnog nervnog sistema kod bolesnika sa hepaticnom encefalopatijom (14). Skorašnje studije su ukazale da je GABA receptorski kompleks glavni uzročnik neuronske inhibicije u HE (2,15). Jetra sadrži visoke koncentracije GABA i GABA transaminaze. Oštećenje jetre uništava GABA homeostatske mehanizme i može doprineti patogenezi HE.

Hipoteza “lažnih” neurotransmitera

Bolesnici sa cirozom imaju smanjen nivo amino kiselina sa razgranatim lancem u odnosu na aromatične amino kiseline. Amino kiseline sa razgranatim lancem uključuju valin, leucin i izoleucin, a aromatične amino kiseline uključuju fenilalanin, tirozin i triptofan. Smanjenje amino kiselina sa razgranatim lancem izazvano je njihovom ekcesivnom potrošnjom u skeletnim mišićima. Odavno se zna da se zbog povećane količine aromatičnih amino kiselina menja neurotransmisija u CNS-u dovodeći do kompetitivne inhibicije normalnih neurotransmitera (dopamine, norepinefrin) uz favorizovanje slabijih, lažnih neurotransmitera (oktopamin). Ova hipoteza otvara mogućnost da se korekcijom odnosa navedenih amino kiselina poboljša HE. Ipak, brojne kliničke studije nisu uspele da dokažu da promena tog odnosa intravenskom ili oralnom primenom amino kiselina sa razgranatim lancem rezultira značajnijim kliničkim poboljšanjem u bolesnika sa HE (16).

Klinička slika

HE može se ispoljiti akutno sa rapidnim porošanjem mentalne funkcije i kome, uz odsustvo

prethodne simptomatologije, i kao hronična reverzibilna kod bolesnika sa izraženom portnom hipertenzijom izazvana nekim precipitirajućim faktorom (zatvor, krvarenje, sedativi, diuretici) koji je u većini slučajeva moguće identifikovati i ukloniti.

Subklinička (minimalna) HE

Osim klinički manifestne HE, opisan je i subklinički stadijum definisan kao stanje u kom bolesnici sa cirozom pokazuju različite kvantitativne neuropsihološke deficite ali imaju normalan mentalni i neurološki status. Subhepatična HE može imati prognostički značaj u pogledu razvoja kliničke HE i preživljavanja. Pre skoro više od 20 godina opisano je prisustvo mentalnih poremećaja koji prethode ispoljenoj hepatočnoj encefalopatiji. Ovaj preklinički stadijum u kome bolesnici sa cirozom ispoljavaju neuropsihološki i neurofiziološki deficit, bez poremećaja mentalnog stanja i neuroloških poremećaja utvrđenih kliničkim pregledom kasnije je definisan kao subklinička hepatočna encefalopatija (SHE) (17,18). Prevalenca SHE varira od 30 – 84% i zavisi od dijagnostičkih kriterijuma korišćenih od strane različitih autora i nedostatka "zlatnog standarda" (19,20,21). Kombinacija neuropsiholoških i neurofizioloških parametara je najadekvatnija za dijagnozu SHE pošto obe metode daju procenu različitih funkcija mozga (22,23). Značaj pravovremene dijagnoze SHE je predmet debate. Novije studije ukazale su da SHE ima negativan uticaj na funkcionisanje bolesnika tokom dana (24), kao i da njeno ispoljavanje može prethoditi ispoljenoj kliničkoj encefalopatiji (25). Štaviše, minimalna HE može biti uvodni stadijum u ispoljene neurološke manifestacije HE.

Dijagnoza

Nivo arterijskog amonijaka treba meriti u svim slučajevima suspektim na HE, u dijagnostičke svrhe ali i kao vodič u terapiji. Normalne vrednosti ne isključuju dijagnozu HE i ne treba odlagati terapiju usmerenu ka snižavanju amonijaka. Oko $\frac{1}{4}$ bolesnika imaju nezotne uzroke encefalopatije, kao što su reakcija na sedative ili prekomernu dozu diuretika.

Postoje mnogi psihometrijski testovi korišćeni za dijagnostikovanje minimalne HE, uključujući test povezivanja brojeva (number connection test) i test povezivanja brojeva i simbola (digit symbol test). Neuropsihološki deficit, verifikovan ovim testovima, sugerise umešanost bazalnih ganglija. Sa druge strane, elektrofiziološke metode kao EEG su mnogo objektivnije u dijagnozi minimalne HE. Ipak upoređivanje ove dve grupe testova nije opravdano jer oni ocenjuju različite komponente encefalopatije (26).

Diferencijalna dijagnoza

Kliničke odlike HE su nespecifične. Slične manifestacije mogu se javiti u sklopu hipoksije, acidoze,

toksičnosti lekova, i drugih metaboličkih i toksičnih poremećaja. Neurološke manifestacije HE su uglavnom, ali ne uvek, simetrične. U slučaju pojave fokalnih motornih ili senzornih ispada kod bolesnika, kao što su disfunkcija kranijalnih nerava ili pareza, treba usmeriti ispitivanje ka drugim oblicima strukturalnih neuroloških bolesti, kao što je intrakranijalno krvarenje.

Terapija

Nijedna od manifestacija hepatočne encefalopatije (HE) nije specifična i bitno je pre uključivanja terapije isključiti alternativne dijagnoze. Iako nivo amonijaka u arterijskoj krvi ima tendenciju povišenja u bolesnika sa uznapredovalom hepatoćelularnom insuficijencijom, nivo amonijaka ne korelira adekvatno sa stepenom HE (27). Posledično, njegovo određivanje je od male važnosti u postavljanju dijagnoze ili praćenju bolesnika sa HE. Praktični testovi kakav je test povezivanja brojeva ili drugi su lako primenljivi i pružaju korisne informacije, naročito u bolesnika sa subkliničkom hepatočnom encefalopatijom (8,21). Tretman HE u bolesnika sa akutnom i hroničnom jetrinom insuficijencijom prilično se razlikuje.

Tretman HE u bolesnika sa akutnom jetrinom insuficijencijom

HE u bolesnika sa akutnom insuficijencijom jetre brzo nastaje i napreduje i skoro uvek je komplikovana moždanim edemom u kasnijim stadijumima. Od velikog značaja je razmotriti ortotopsku transplantaciju jetre za takve bolesnike (28). Pacijenti sa akutnom insuficijencijom jetre i III ili IV stepenom HE moraju biti stavljeni na respirator, sedirani fentanilom u cilju zaštite disajnog puta i olakšanja tretmana moždanog edema preveniranjem povećanja intrakranijalnog pritiska udruženog sa psihomotornim nemirom. Praćenje ekstraduralnog pritiska je važno ali nosi i izvestan rizik (29). Manitol dat u vidu ponavljanih bolusa (0.5 g/kg telesne težine na svakih 10 minuta) ostaje glavni farmakološki tretman moždanog edema u ovom stanju. Acetilcistein dat u kontinuiranoj infuziji bolesnicima u IV stadijumu HE poboljšava cerebralni protok krvi i moždane potrebe za kiseonikom. Epoprostenol (prostaglandin), takođe, popravlja snabdevanje mozga kiseonikom. Hipoglikemija može biti letalna komplikacija akutne insuficijencije jetre i stoga je neophodno merenje glikemije najmanje svaka 4 sata (1).

Tretman HE u bolesnika sa hroničnom jetrinom insuficijencijom

Većina epizoda HE u bolesnika sa hroničnom bolešću jetre prouzrokovana je klinički neprimetnim precipitirajućim događajem ili spontanom razvojem portosistemskog šanta. Nekoliko faktora takođe može biti uključeno u razvoj HE u isto vreme.

Smanjenje produkcije i apsorpcije amonijaka

Intestinalna produkcija amonijaka može biti redukovana smanjenjem unosa proteina i inhibicijom ureaza–produkujućih koloničnih bakterija. Mada je restrikcija unosa proteina dugo smatrana uspešnom bolesnici sa cirozom često zahtevaju minimalni dnevni unos od 0.8 – 1 g/kg da bi održali ravnotežu azota (30). Dugotrajnu restrikciju sa vrednostima ispod ovih treba izbegavati. Nakon što je unos proteina ograničen na 20 g dnevno, treba ga postepeno povećavati za 10 g svakih 3 – 5 dana dok se ne uspostavi tolerancija na proteine. Dopunom biljnim pre nego animalnim proteinima, u pacijenata čija je ukupna dnevna tolerancija manje od 1 g/kg proteina, može se postići poboljšanje ravnoteže azota bez pogoršanja ili precipitiranja HE (31). Ovaj efekat može biti prouzrokovan većim sadržajem vlakana u biljnoj ishrani a jednakim sadržajem azota. Vlakna ubrzavaju prolaz hrane kroz creva i snižavaju pH unutar lumena kolona kao rezultat njihove fermentacije crevnim bakterijama.

Smanjenje apsorpcije amonijaka postiže se osmotskom akcijom neapsorbilnih disaharida kakva je laktuloza. Dnevna doza (najčešće od 30 do 60 g) treba da bude određena tako da bolesnik ima 2–4 kašaste stolice dnevno. Osim što ima laksativni efekat, laktuloza snižava kolonični pH kao rezultat produkcije organskih kiselina bakterijskom fermentacijom. Snižavanje pH stvara sredinu koja je nepovoljna za preživljavanje intestinalnih bakterija koje produkuju ureazu i može pospešiti rast laktobacila i smanjiti produkciju amonijaka u crevu. Uz to, zakišeljavanje koloničnog sadržaja ne samo da redukuje apsorpciju amonijaka, već dovodi i do premeštanja amonijaka iz krvi u crevni lumen. Klizme koje sadrže laktulozu ili druge ugljene hidrate mogu biti korišćene ukoliko je nemoguća oralna ili nazogastrična primena ugljenih hidrata (30). Antibiotici usmereni protiv ureaza–produkujućih bakterija, kao što je neomicin ili metronidazol takođe smanjuju produkciju intestinalnog amonijaka (32,33). Efikasnost neomicina (6 g dnevno) slična je laktulozi. Mali deo leka se apsorbuje iz digestivnog trakta i može imati ototoksično i nefrotoksično dejstvo naročito kod kontinuirane upotrebe tokom nekoliko meseci. Kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom ovaj lek treba pažljivo dozirati. Efikasnost metronidazola (800 mg) dnevno nedelju dana, slična je onoj neomicina, mada mogućnost gastrointestinalnih smetnji i drugih sporednih efekata ograničava upotrebu ovog leka za duži vremenski period.

Osim što se amonijak stvara u crevnom lumenu, treba pomenuti i amonijak stvoren u želucu od strane bakterije *Helicobacter pylori* koja može doprineti ukupnom nivou amonijaka u krvi, naročito u prisustvu gastrične hipohlorhidrije i može biti precipitirajući faktor HE u bolesnika sa cirozom (34,35). Mada važnost *Helicobacter pylori*, kao faktora rizika za HE, ostaje nerazjašnjena i efikasnost eradikacione terapije nije dokazana u kontrolisanim studijumima praksa nekih je sprovesti eradikaciju u bolesnika sa cirozom jetre i anamnezom o epizodama HE.

Povećan metabolizam amonijaka u tkivima

Ornitin i aspartat su važne supstance za metaboličko pretvaranje amonijaka u ureu i glutamin. Ornitin aspartat na taj način predstavlja supstrat za oba puta detoksikacije amonijaka. Kontrolisane studije pokazuju da i enteralna i parenteralna primena ornitina aspartata, ali ne i ornitina α -ketoglutarata, značajno redukuje nivo amonijaka i ima korisne terapijske efekte u bolesnika sa cirozom i blagom HE (36,37).

Dva, od pet, enzima odgovornih za metabolizam amonijaka do uree u ciklusu uree su cink-zavisni. Deficit cinka je čest u bolesnika sa cirozom i uzrokovan je najčešće povećanim gubitkom cinka urinom (38,39). Postoje saopštenja o manifestnoj HE izazvanoj deficitom cinka i oporavku nakon oralne primene cinka. Značajno poboljšanje rezultata psihometrijskih testova udruženo je sa povećanjem nivoa cinka u plazmi i redukciji sistemskog nivoa amonijaka. Mada su dalje studije tražene, cink deficitni bolesnici i sa cirozom treba da dobiju nadoknadu istog u pogledu šireg značaja ovog oligoelementa za sintezu DNK i proteina i funkciju metaloenzima.

Redukcija lažnih neurotransmitera

Tretman preparatima bogatim amino kiselinama sa razgranatim lancem, ali sa niskim sadržajem aromatičnih amino kiselina baziran je na hipotezi da smanjene koncentracije amino kiselina sa razgranatim lancem (leucin, izoleucin, valin) i povećane koncentracije aromatičnih amino kiselina (fenilalanin, tirozin, triptofan) mogu izazivati HE dovodeći do produkcije lažnih neurotransmitera (40,41). Randomizirane, kontrolisane studije u kojima su parenteralno primenjivani preparati obogaćeni amino kiselinama sa razgranatim lancem nisu pokazale korist u smislu poboljšanja HE, ili u stopi smrtnosti. Razlike u kontrolisanim studijama, trajanju terapije, odabiru bolesnika, precipitirajućim događajima, i kriterijumima za isključivanje čine otežanom interpretaciju rezultata. Mada sadašnji rezultati ne podržavaju upotrebu amino kiselina sa razgranatim lancem u tretmanu HE, one imaju važnu ulogu u popravljanju ravnoteže azota bez izazivanja HE u pothranjenih bolesnika sa cirozom koji ne tolerišu nadoknadu proteina (42). Smatra se da smanjena aktivnost dopaminergičke neurotransmisijske takođe igra ulogu u patogenezi HE. Ipak, kontrolisane studije u bolesnika sa cirozom i HE nisu pokazale korist od tretmana levodopa-om, ili bromokriptinom (43,44).

Inhibicija gama amino buterne kiseline – benzodijazepinskih receptora

Benzodiazepini pokazuju njihov depresivni efekat na CNS interakcijom sa vezujućim mestom na γ -amino buterno kiselinskim-benzodiazepinskom receptorskom kompleksu. Smatra se da je važan faktor u patogenezi HE vezivanje za taj receptor putem benzodiazepinu sličnih liganda koji normalno nisu prisutni u mozgu (40).

Korekcija deponovanja magnezijuma u bazalnim ganglijama

Klinička zapažanja upućuju da magnezijum (Mg) može biti akumuliran u bazalnim ganglijama bolesnika sa cirozom. Sugerisano je da to može uticati na patogenezu HE (45). Ove sugestije zasnovane su na sličnim manifestacijama hronične HE i intoksikacije Mg i takođe saopštena je reverzibilnost HE nakon transplantacije jetre. Potrebna su dalja ispitivanja koja će istražiti mogući terapijski efekat helacije Mg sa dinatrijum kalcijum edetatom ili tretman sa natrijum para-aminosalicilnom kiselinom, za koje je saopšteno da su korisne u hroničnom trovanju Mg pri profesionalnom izlaganju.

Ortotopska transplantacija jetre

Ortotopska transplantacija jetre se sve više koristi u tretmanu bolesnika u terminalnom stadijumu ciroze, čak i kod starijih bolesnika, od kojih mnogi imaju HE zajedno sa drugim manifestacijama bolesti. Transplantacija jetre je takođe indikovana u maloj grupi bolesnika sa ozbiljnom refraktarnom HE, uključujući i one sa demencijom, spastičnom paraparezom, cerebelarnom degeneracijom i ekstrapiramidalnim poremećajima. U praksi, medicinski tretman HE je uglavnom korišćen za bolesnike koji još ne ispunjavaju kriterijume za transplantaciju jetre i čija je HE blaga, i za one kod kojih je transplantacija kontraindikovana zbog drugih medicinskih ili socijalnih problema. Potonju grupu predstavlja znatan broj bolesnika, zato što je produžena očekivana dužina života u bolesnika sa cirozom i sa starošću raste komorbiditet.

Literatura

- Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. Gastrointestinal and liver disease. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2002.
- Basile AS, Jones EA, Skolnick P. The pathogenesis and treatment of hepatic encephalopathy: Evidence for the involvement of benzodiazepine receptor ligands. *Pharm Rev* 1991;43:27–62.
- Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT and the members of the working party. Hepatic encephalopathy—definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35:716–21
- Butterworth RF. Pathogenesis of hepatic encephalopathy: new insights from neuroimaging and molecular studies. *J Hepatology* 2003;39:278–85
- Schomerus H, Hamster W, Blunck H, Reinhard U, Mayer K, Dolle W. Latent portosystemic encephalopathy. I. Nature of cerebral functional defects and their effect on fitness to drive. *Dig Dis Sci* 1981;26:622–30.
- Rodes J. Clinical manifestations and therapy of hepatic encephalopathy. *Adv Exp Med Biol* 1993;341:39–44.
- Conn HO. Asterix in non-hepatic disorders. *Am J Med* 1960;29:647–61.
- Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, Rodgers JB, Maddrey WC, Seeff L, et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. *Gastroenterology* 1977;72:573–83.
- Butterworth RF. Complications of cirrhosis III. Hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2000;32(Suppl. 1):171–80.
- Norenberg MD. Astroglial dysfunction in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1998;13:319–36.
- Lockwood AH, Yap EW, Wong WH. Cerebral ammonia metabolism in patients with severe liver disease and minimal hepatic encephalopathy. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991;11:337–41.
- Dejong CHC, Deutz NEP, Soeters PB. Cerebral cortex ammonia and glutamine metabolism in two rat models of chronic liver insufficiency-induced hyperammonemia: Influence of pair-feeding. *Journal of Neurochemistry* 1993; 60:1047–57.
- Jalan R, Shawcross D, Davies N. The molecular pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Int J Biochem Cell Biol* 2003;35:1175–81.
- Hawkins RA, Jessy J, Mans AM, De Joseph MR. Effect of reducing brain glutamine synthesis on metabolic symptoms of hepatic encephalopathy. *J Neurochem* 1993;60:1000–6.
- Jones EA, Basile AS, Yurdaydin C, Skolnick P. Do benzodiazepine ligands contribute to hepatic encephalopathy? *Adv Exp Med Biol* 1993;341:57–69.
- Abou Assi S, Vlahcević ZR. Cirrhosis hepatis. Metabolic consequence of cirrhosis often is reversible. *Postgraduate medicine* 2001;109:52–54, 57–60, 63–65.
- Gitlin N. Subclinical portal-systemic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 1988; 83:8–11.
- Amodio P, Montagnese S, Gatta A, Morgan MY. Characteristic of minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2004;19:253–67.
- Quero JC, Schalm SW. Subclinical hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1996;16:321–8.
- Quero JC, Hartmann IJ, Meulstee J, Hop WC, Schalm SW. The diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis using neuropsychological tests and automated electroencephalogram analysis. *Hepatology* 1996;24:556–60.
- Weissenborn K, Ruckert N, Hecker H, Manns MP. The number connection tests A and B: interindividual variability and use for the assessment of early hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 1998;28:646–53.
- Nie YQ, Li YY, Sha WH, Zeng Z, Hu ZW, Yang FY, et al. Prevalence of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis determined by psychometric tests. *Chin J Dig Dis* 2002;3:145–9.
- Rikkens L, Jenko P, Rudman D, Freides D. Subclinical hepatic encephalopathy: Detection, prevalence, and relationship to nitrogen metabolism. *Gastroenterology* 1978; 28:45–9.
- Groeneweg M, Quero JC, De Bruijn I. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology* 1998; 28:45–9.
- Mullen KD, Birgisson S, Gacad RC, Conjeevaram H. Animal models of hepatic encephalopathy and hyperammonemia. *Adv Exp Med Biol* 1994;368:1–10.
- Jover R, Company L, Gutierrez A, Zapater P, Perez-Serra J, Girona E. et al. Minimal hepatic encephalopathy and extrapyramidal signs in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1599–604.

27. Blom HJ, Ferenci P, Grimm G, Yap SH, Tangerman A. The role of methanethiol in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 1991;13:445–54.
28. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97:439–45.
29. Keays RT, Alexander GJ, Williams R. The safety and value of extradural intracranial pressure monitors in fulminant hepatic failure. *J Hepatol* 1993;18:205–9.
30. Uribe M, Conn HO. Dietary management of portal-systemic encephalopathy. In: Conn HO, Bircher J, eds. *Hepatic encephalopathy: syndromes and therapies*. Bloomington: Medi-Ed Press, 1994:331–49.
31. Bianchi GP, Marchesini G, Fabbri A, Rondelli A, Bugianesi E, Zoli M, et al. Vegetable versus animal protein diet in cirrhotic patients with chronic encephalopathy: a randomized cross-over comparison. *J Intern Med* 1993; 233:385–92.
32. Morgan MH, Read AE, Speller DCE. Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole. *Gut* 1982; 23:1–7.
33. 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;23:398–406.
34. Ito S, Miyaji H, Azuma T, Li Y, Ito Y, Kato T, et al. Hyperammonaemia and *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1995; 346:124–5.
35. Wiedmann B, Kircheis G, Klauk S, Günther L, Malfertheiner P. The influence of *Helicobacter pylori* (Hp) on protein-induced hyperammonemia (0.5 g/kg B.W.) in cirrhotic patients without hepatic encephalopathy. *Hepatology* 1996; 24: Suppl:453A.
36. Kircheis G, Quack G, Erbler H. L-ornithine-L-aspartate in the treatment of hyperammonemia and hepatic encephalopathy. In: Conn HO, Bircher J, eds. *Hepatic encephalopathy: syndromes and therapies*. Bloomington: Medi-Ed Press, 1994:373–83.
37. Liehr H, Huth M, Kircheis G, Wagner M. A comparison of L-ornithine-L-aspartate and lactulose in the management of chronic liver disease and hepatic encephalopathy (HE). *J Gastroenterol Hepatol* 1992;7:Suppl1:A106.
38. Keeling PWN, Jones RB, Hilton PJ, Thompson RPH. Reduced leucocyte zinc in liver disease. *Gut* 1980;21:561–4.
39. Van der Rijt CC, Schalm SW, Schat H, Foeken K, De Jong G. Overt hepatic encephalopathy precipitated by zinc deficiency. *Gastroenterology* 1991;100:1114–8.
40. Gitlin N. Hepatic encephalopathy. In: Zakim D, Boyer TD, eds. *Hepatology: a textbook of liver disease*. 3rd ed. Vol. 1. Philadelphia: W.B. Saunders; 1996:605–17.
41. Fischer JE, Baldessarini RJ. False neurotransmitters and hepatic failure. *Lancet* 1971;2:75–80.
42. Horst D, Grace ND, Conn HO, Schiff E, Schenker S, Viteri A, et al. Comparison of dietary protein with an oral, branched chain-enriched amino acid supplement in chronic portal-systemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Hepatology* 1984;4:279–87.
43. Michel H, Solere M, Granier P, Cauvet G, Bali JP, Pons F, et al. Treatment of cirrhotic hepatic encephalopathy with L-dopa: a controlled trial. *Gastroenterology* 1980; 79:207–11.
44. Uribe M, Farca A, Marquez MA, Garcia-Ramos G, Guevara L. Treatment of chronic portal systemic encephalopathy with bromocriptine: a double-blind controlled trial. *Gastroenterology* 1979;76:1347–51.
45. Krieger D, Krieger S, Jansen O, Gass P, Theilmann L, Lichtnecker H. Manganese and chronic hepatic encephalopathy. *Lancet* 1995;346:270–4.
46. Parsons-Smith BG., Summerskill WHJ, Dawson AM, Sherlock S. The electroencephalograph in liver disease. *Lancet* 1957;2:867–71.
47. Blei AT, Cordoba J. Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1968–76.
48. Basile AS, Hughes RD, Harrison PM. Elevated brain concentrations of 1,4-benzodiazepines in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1991;325:473–8.
49. Reitan RM. Validity of the trail making test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills* 1958; 8:271–6.
50. Conn HO. The trailmaking and number-connection tests in the assessment of mental state in portal systemic encephalopathy. *Am J Dig Dis* 1977;22:541–50.

HEPATIC ENCEPHALOPATHY

*Goran Bjelakovic, Violeta Grozdanovic, Aleksandar Nagorni
and Ivanka Stamenkovic*

Chronic liver disease may cause broad spectrum of systemic manifestations that may influence the clinical course. Hepatic encephalopathy (HE) incorporates a spectrum of neuropsychiatric abnormalities seen in patients with liver dysfunction without brain disease. The exact pathophysiological mechanisms are still not completely defined. Hepatic encephalopathy is predominantly seen in patients with chronic liver disease and portal hypertension with shunting of blood, bypassing the liver. The onset is often insidious characterized by subtle and sometimes intermittent memory changes, changes of one's personality, concentration and reaction time. Manifestations of hepatic encephalopathy are nonspecific, and it is important to exclude alternative diagnosis before starting the therapy. The treatment of hepatic encephalopathy in patients with acute and chronic liver failure is quite distinct. Beside clinically manifested hepatic encephalopathy, there is also a subclinical stage defined as subtle or subclinical neuropsychological deficit present in patients with liver disease which cannot be detected by routine clinical examination. *Acta Medica Medianae* 2005; 44 (1): 73–79.

Key words: hepatic encephalopathy, liver cirrhosis, ammonia