

**Charles University
Medical Faculty in Hradec Kralove**



PhD study programme
Psychiatry

MUDr. Michaela Routhu, MRCPsych

Topic of Dissertation:

**Prediction of Hepatic Encephalopathy after
Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS)**

Tutors: Prof. MUDr. Ladislav Hosak, PhD.

Prof. MUDr. Petr Hulek, CSc.

In Southampton, May 2016

The Author's Declaration:

I thereby declare that I have completed the Dissertation on my own and that I have quoted all used resources. I am giving my consent that the Dissertation is stored in the Medical Library of the Medical Faculty in Hradec Kralove, Charles University and is used for study purposes. If anyone in the future wishes to use this Dissertation for their publication or presentation, my work should be appropriately quoted.

I agree for the electronic version of my Dissertation to be stored in the Information System of the Charles University.

Signed.....

MUDr. Michaela Routhu, MRCPsych

In Southampton, 30 May 2016

Acknowledgment:

I would like to thank my tutors Professor Hosak and Professor Hulek for their support and mentorship during my post graduate study, and to all my colleagues who were part of the research team, to name a few: MUDr. Vaclav Safka, Ph.D., MUDr. Tomas Fejfar, Ph.D., MUDr. Vaclav Jirkovsky, Ph.D., Mgr. Zirko and Mgr. Bazant. I would like to thank Dr David Morton and Dr Jim Ormsby for their support of the research sessions in the job planning. I would like to thank the agencies IGA and GAUK for financing the PhD research project (IGA NS/10363-3 and GAUK 73809).

CONTENT

1. List of Abbreviations.....	8
2. Preface.....	9
3. Introduction.....	10
Liver Diseases and Liver Failure.....	10
Acute Liver Failure.....	11
Chronic Liver Failure.....	11
Prognosis of patients with Liver Disease.....	11
Child-Pugh Score.....	12
MELD Score.....	13
Mini-invasive procedures and surgery for patients with Cirrhosis.....	14
Prognosis according to specific causes of Cirrhosis.....	14
Alcoholic Cirrhosis and Alcoholic Hepatitis.....	14
Hepatitis B and Hepatitis C related Cirrhosis.....	14
Primary Biliary Cirrhosis.....	15
Primary Sclerosing Cholangitis.....	15
Prognosis of Acute-on-Chronic Liver Failure.....	15
Portal Hypertension.....	15
Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS)	16
History of TIPS.....	16
Indications and Contraindications of TIPS.....	17
TIPS Procedure.....	17
Anatomy of portal circulation.....	17
TIPS Procedure.....	18
TIPS Follow-up.....	18
Complications of TIPS.....	19
Alternatives to TIPS.....	19
Repeated Paracentesis for Ascites.....	19
Endoscopic intervention for Variceal Bleeding.....	19
Hepatic Encephalopathy.....	20
History of Hepatic Encephalopathy.....	20

Classification of Hepatic Encephalopathy.....	21
Pathophysiology of Hepatic Encephalopathy.....	22
Hyperammonaemia.....	22
Other Toxins.....	25
Benzodiazepines.....	25
Blood-brain permeability.....	25
Changes in the Cerebral Blood Flow.....	25
Imaging studies.....	25
Altered expression of genes coding for Neurotransmitter-Related Proteins in brain in Liver Failure.....	27
Monoamine Oxidase (MAO-A isoform).....	27
Neuronal Nitric Oxide Synthase (nNOS).....	27
Peripheral-Type Benzodiazepine Receptor (PTBR).....	27
Autopsy studies.....	27
Investigations for Hepatic Encephalopathy	28
Liver Function Tests (LFTs).....	28
Tests to exclude other causes of neuropsychiatric abnormalities.....	28
Electroencephalogram (EEG).....	28
Cognitive tests.....	29
Critical Flicker Frequency.....	30
Ammonia levels.....	31
Less commonly used investigations.....	31
Neurological Assessment.....	31
Psychiatric Assessment.....	31
Additional tests from AASLD Guidelines.....	31
Differential diagnosis of Hepatic Encephalopathy.....	32
Alcoholic Encephalopathy.....	32
Alcohol Delirium.....	33
Korsakoff's Syndrome.....	33
Wernicke's Encephalopathy.....	33
Cognitive Deficits related to Hepatitis C infection.....	33
Wilson's Disease.....	33
Acquired Chronic Hepatocerebral Degeneration.....	34

Minimal Hepatic Encephalopathy.....	35
Clinical importance of Hepatic Encephalopathy.....	35
Quality of Life.....	35
Work capacity and Minimal Hepatic Encephalopathy.....	35
Further episodes of Hepatic Encephalopathy.....	36
Survival of patients with Hepatic Encephalopathy.....	36
Driving and Hepatic Encephalopathy.....	36
Treatment of Hepatic Encephalopathy.....	36
Diet and Lifestyle.....	36
Lactulose and Lactitol.....	37
Antibiotics.....	37
Experimental medication.....	38
Surgical treatment.....	38
Summary and recommendations for the treatment of Hepatic Encephalopathy.....	38
Assessment of the need for Long Term Therapy.....	39
Assessment of the need for Liver Transplantation.....	39
Prophylaxis of Hepatic Encephalopathy.....	39
Prediction of Hepatic Encephalopathy after TIPS.....	40
4. Aims of the Dissertation Work.....	41
5. Study 1 Methods.....	41
Study design.....	41
Study sample.....	41
Procedure.....	41
Assessment of Hepatic Encephalopathy.....	42
Follow-up.....	42
Statistical methods.....	42
6. Study 1 Results.....	43
7. Study 1 Discussion.....	49
8. Study 2 Methods.....	53
The Inclusion criteria.....	53
The TIPS Method.....	53
Schedule of the assessments.....	53

Diagnosis of Hepatic Encephalopathy.....	53
Statistical methods.....	54
Ethical Committee Approval.....	54
9. Study 2 Results.....	54
10. Study 2 Discussion.....	58
11. Conclusions of the Dissertation.....	59
12. References.....	60
13. Appendix 1 - Review article 1	
14. Appendix 2 - Review article 2	
15. Appendix 3 - Chapter in the Textbook	
16. Appendix 4 – Award for the best textbook of the year by the Czech College of Physicians	
17. Appendix 5 – Award for the best textbook of the year by the publisher	
18. Appendix 6 - Poster 1	
19. Appendix 7 - Poster 2	

LIST OF ABBREVIATIONS

AASLD	The American Association for the Study of Liver Diseases
BAERs	Acoustic Brainstem Auditory Response Evoked Potentials
BMI	Body Mass Index
CNS	Central Nervous System
CT	Computer Tomography
DM	Diabetes Mellitus
EASL	The European Association for the Study of the Liver
EEG	Electroencephalogram
GAUK	Grantova Agentura Univerzity Karlovy
HE	Hepatic Encephalopathy
IGA	Interni Grantova Agentura Ministerstva Zdravotnictvi
LFTs	Liver Function Tests
MAO-A	Monoamine Oxidase A
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRS	Magnetic Resonance Spectroscopy
NCT-A and B	Number Connection Test A and B
PET	Positron Emission Tomography
PTBR	Peripheral-Type Benzodiazepine Receptor
SPECT	Single-Photon Emission Computed Tomography
SSEP	Somatosensory Evoked Potentials
TIPS	Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt

PREFACE

This dissertation focuses on the topic of hepatic encephalopathy after TIPS.

The dissertation is written in the following order: First it briefly summarises the topic of TIPS and liver failure.

It then focuses on hepatic encephalopathy as a complication of shunting and liver failure, and explores the relationship between liver disease and the development of encephalopathy.

In the third part, it focuses on prediction of hepatic encephalopathy after TIPS, which was the main topic of my PhD research.

There are appendices to the dissertation at the end, adding further work completed during my PhD study relating to psychiatric problems in patients with liver disease.

INTRODUCTION

LIVER DISEASES AND LIVER FAILURE

There are many types of liver diseases. The more common ones can be broadly categorised into the following groups:

- Alcohol-related liver disease – where the liver is damaged after years of alcohol misuse
- Non-alcoholic fatty liver disease – a build-up of fat within liver cells, usually seen in people with higher BMI
- Viral Hepatitis – Hepatitis caused by hepatitis virus A, B, C, D, or E
- Epstein Barr virus hepatitis (infectious mononucleosis)
- Genetic Liver Diseases – e.g. Haemochromatosis and Wilson’s Disease
- Immune and Autoimmune Disorders, e.g. Primary Biliary Cirrhosis –long-term type of liver disease that damages the bile ducts in the liver
- Drug induced liver damage - e.g. acute damage from poisoning, including drug overdose
- Vascular diseases – e.g. Budd-Chiari syndrome
- Mass lesions – e.g. carcinomas and cysts

(adapted from Longo et al., 2011)

Early symptoms of liver disease include:

- Fatigue
- Nausea or even vomiting
- Loss of appetite
- Diarrhoea
- Lack of appetite or weight loss
- Pain under right ribs

However, as liver failure progresses, disease becomes more serious and presents with further symptoms:

- Jaundice
- Abnormal bleeding
- Ascites

- Hepatic encephalopathy
(Aiglova et al., 2010)

Liver failure or hepatic insufficiency is the inability of the liver to perform its normal synthetic and metabolic function as part of normal physiology. Two forms are recognised, acute and chronic (O'Grady et al., 1993).

ACUTE LIVER FAILURE

Acute liver failure is defined as "the rapid development of hepatocellular dysfunction, specifically coagulopathy and mental status changes (encephalopathy) in a patient without known prior liver disease" (Sleisenger, 2009).

The common causes of acute liver failure are toxic liver damage, acute viral hepatitis (A-E, herpes simplex), acute Budd-Chiari syndrome, autoimmune hepatitis, acute steatosis in pregnancy, Wilson's disease, and hypoxic hepatitis (Safka, 2010b). There is a large amount of liver cells dying in short space of time and this is accompanied with systemic inflammatory response of the body. It peaks usually within days or weeks; the peak should appear within 6 months from the liver insult (Safka, 2010b).

There are two types of acute liver failure: damage to healthy liver and acute-on-chronic liver failure.

CHRONIC LIVER FAILURE

Chronic liver failure occurs in patients with liver disease lasting over 6 months (Kuntz, 2006). There is gradual decrease in liver cells and consequently liver function (Safka, 2010b).

PROGNOSIS OF PATIENTS WITH LIVER DISEASE

As for the acute liver failure, the rate of transplant-free survival was 50% in the retrospective analysis of data from 1974 subjects (the acetaminophen overdose accounting for about half of the cases (Koch et al., 2016)).

The general course of cirrhosis is usually characterised by longstanding phase of compensated cirrhosis followed by the occurrence of specific complications (Durand and Valla, 2008). Any patient with cirrhosis carries a risk of specific life threatening complications such as variceal bleeding, sepsis or hepato-renal syndrome (Durand and Valla, 2008). It has been shown that ten years after diagnosis of cirrhosis, there is 60% chance of developing decompensated cirrhosis, ascites being the most frequent complication (around half of the cases) (Ginés et al., 1987). Table 1 below (D'Amico et al., 2006; de Franchis, 2005) summarises the outcome of cirrhosis according to four consecutive clinical stages:

Clinical Status	Definition	Cumulative Probability of Death per 1 Year
Compensated cirrhosis		
Stage 1	No varices, no ascites	1%
Stage 2	Varices, no ascites	3.4%
Decompensated cirrhosis		
Stage 3	Ascites ± varices	20%
Stage 4	Bleeding ± ascites	57%

Child-Pugh Score

Child score was originally designed to predict the outcome of portacaval shunting and trans-section of the oesophagus in patients with cirrhosis (Durand and Valla, 2008). It included bilirubin, albumin, ascites, hepatic encephalopathy and nutritional status. These were empirically selected (Durand and Valla, 2008). A modified version termed Child-Pugh Score was proposed in the 1970's and it replaced the nutritional status with the prothrombin time (Pugh et al., 1973).

The modern version of Child-Pugh Score is summarised in the Table 2 below (Horak, 2010):

Points	1	2	3
Encephalopathy	None	I-II grade	III-IV grade
Ascites	Absent	Mild	Moderate to Severe
Bilirubin (µmol/L)	<34	34-51	>51
Albumin (g/L)	>35	28-35	<28

INR	<1.7	1.7-2.3	>2.3
-----	------	---------	------

Based on the sum of the points, patients can be categorised into Child-Pugh Grade A (5-6 points), B (7-9 points), or C (10-15 points) (Durand and Valla, 2008). It is important to note, that the Child-Pugh encompasses a broader spectrum of conditions than just a liver function impairment. Changes in the serum albumin may be linked to increased vascular permeability, especially in sepsis (Fleck et al., 1985), or large volume ascites (Henriksen et al., 1981). Bilirubin can be increased in patients with impaired renal function, haemolysis, or sepsis (Durand and Valla, 2008; Moseley, 2004). Increased prothrombin time occurs during intravascular activation of coagulation in patients with sepsis (Plessier et al., 2003). Studies have shown the Child-Pugh score is an independent prognostic tool for patients with ascites (Fernández-Esparrach et al., 2001), ruptured oesophageal varices (Merkel et al., 2000), alcoholic cirrhosis (Gluud et al., 1988), hepatitis C virus related cirrhosis (Planas et al., 2004), primary biliary cirrhosis (van Dam et al., 1999), primary sclerosing cholangitis (Shetty et al., 1997) and Budd-Chiari syndrome (Zeitoun et al., 1999). There are some limitations to the Child-Pugh score. The cut-off values for the variables were empirically selected. There is no evidence that moving from one class to the next one translates into a proportional change in mortality risk. All the variables of Child-Pugh scores have the same weight, which is also questionable (Durand and Valla, 2008). Child-Pugh does not contain serum creatinine, which has been shown to have a determinant impact on the prognosis of cirrhosis (Fernández-Esparrach et al., 2001; Malinchoc et al., 2000). The advantage of Child-Pugh score is that it can be easily calculated and used as a bed-side screening method.

MELD Score

MELD score was tested in populations of cirrhotic patients for assessing 3 monthly mortality risk on the waiting list for liver transplantation (Kamath et al., 2001). This model proved to be a robust model predicting early mortality. MELD score is described in the Table 3 below:

Score	Components
MELD score	$9.6 * \log_e(\text{creatinine mg/dL}) + 3.8 * \log_e(\text{bilirubin mg/dL}) + 11.2 * \log_e(\text{INR}) + 6.4$

**Values of creatinine, bilirubin and INR below 1 are rounded to 1. Serum creatinine values about 4 mg/dL are rounded to 4. Patients on hemodialysis are given a creatinine value of 4 mg/dL. MELD score ranges from 6 to 40 points (Durand and Valla, 2008).*

MELD score is routinely used for patients awaiting liver transplantation in the USA since 2002 (Freeman et al., 2004). Some studies also confirmed that MELD is a reliable tool for predicting the prognosis after TIPS (Angermayr et al., 2003; Schepke et al., 2003). One of the limitations of the MELD score is the need for computation which makes it less user friendly.

Mini-invasive procedures and surgery for patients with Cirrhosis

The chances that patients with cirrhosis will require some form of mini-invasive procedure or surgery at some point is relatively high. Unfortunately, patients with cirrhosis also present with a high risk of surgical morbidity and mortality due to the co-morbidity with diabetes, impaired liver and renal function tests, increased risk of bacterial infection and increased risk of bleeding (Durand and Valla, 2008).

Prognosis according to specific causes of Cirrhosis

Alcoholic Cirrhosis and Alcoholic Hepatitis

Patients with alcohol hepatitis may be able to return to a state of compensated cirrhosis if they discontinue alcohol drinking (Durand and Valla, 2008). The condition can be also treated with steroids (Mathurin et al., 2002). Long term outcome is related both to the potential relapse of alcohol abuse and the response to the treatment with steroids, leading to difficulty in the assessment of the prognosis by the hepatologists (Durand and Valla, 2008).

Hepatitis B and Hepatitis C related Cirrhosis

Mortality rates within the first 6 months, after initiation of anti-viral therapy is around 15% for patients with hepatitis B related cirrhosis (Fontana et al., 2002). Patients who survived more than 6 months have 3-year survival over 85% (Durand and Valla, 2008).

In patients with hepatitis C related cirrhosis, achieving the sustained virological response to interferon improves the long term outcome (Bruno et al., 2007).

Primary Biliary Cirrhosis

The prognosis in primary biliary cirrhosis can be calculated using Mayo risk score for primary biliary cirrhosis. This is a formula not dissimilar to MELD in its nature and consists of age, bilirubin, albumin, prothrombin time and presence of oedema. The probability of survival without transplantation for patients with primary biliary cirrhosis is 63 % at 1 year for Mayo risk score of 7.8. The chances of survival worsen significantly if this score exceeds 7.8 (Durand and Valla, 2008; Dickson et al., 1989).

Primary Sclerosing Cholangitis

The cause of primary sclerosing cholangitis is much more variable than that of Primary biliary cirrhosis (Durand and Valla, 2008). Mayo risk score has been developed to predict survival. Five-year survival is over 90% in patients at low risk, while it is less than 40% in patients deemed high risk by the score (Kim et al., 1999).

Prognosis of Acute-on-Chronic Liver Failure

Compared to non-cirrhotic patients, the cirrhotic patients with multi-organ failure have worse prognosis. The mortality in this group ranges between 75 and 95 % for patients with two or three organ system failure (Wehler et al., 2001).

PORTAL HYPERTENSION

One of the important complications of liver disease is portal hypertension. Portal hypertension is associated with both increased portal inflow and increased outflow resistance (Sanyal et al., 2008). This causes increased blood pressure in portal vein.

Portal hypertension can be caused by a blockage of the portal circulation before the liver (e.g. portal vein thrombosis, tumours etc.), by a hepatic problem (e.g. cirrhosis, hepatitis etc.), or by posthepatic blockage of hepatic veins or venules (e.g. Budd-Chiari syndrome causing hepatic vein obstruction, constrictive pericarditis, right heart failure etc.) (Longo et al., 2011). The severity of portal hypertension is usually described by portosystemic gradient. This is a pressure gradient between portal vein and hepatic vein (Safka, 2010a). It is normally around 2-3mm Hg and it's consider pathological if above 5mm Hg (Safka, 2010a).

The portal hypertension is considered clinically significant when the portosystemic gradient reaches 10 mm Hg or more (Bari and Garcia-Tsao, 2012).

TRANSJUGULAR INTRAHEPATIC PORTOSYSTEMIC SHUNT (TIPS)

TIPS is a minimal invasive radiology method, which is designed to treat portal hypertension. It is a less invasive alternative to portacaval surgery.

The aim of the TIPS procedure is to reduce pressure gradient by diverting portal blood flow into the hepatic vein. Expandable metal stent is inserted to maintain the patency of the shunt. The TIPS procedure can be performed under local anaesthesia. The advantage is the low invasiveness of the procedure which means that TIPS can be performed even in the urgent situations for patients who are bleeding, in older patients and in patients with a larger ascites who would not be suitable candidates for a surgical portosystemic shunting (Jirkovsky and Hulek, 2010). The TIPS effectively creates an alternate route for some of the blood to bypass the liver and hence reduces the portal hypertension (Jirkovsky and Hulek, 2010).

The TIPS creation is technically successful in about 95% of patients and the immediate procedure related deaths are rare (Harrod-Kim et al., 2006).

Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) is an effective treatment for preventing variceal bleedings and refractory ascites. Garcia-Pagan et al demonstrated that early use of TIPS in high risk patients could benefit survival (Garcia-Pagan et al., 2010).

HISTORY OF TIPS

Prior to the development of TIPS technique, surgical shunts were being used to treat a significant portal hypertension. Rosch described shunting between the portal vein and the hepatic vein through a jugular approach in 1969 (Rosch et al., 1969). In 1977, Reich et al. used a 9-mm cryoprobe to create larger parenchymal tract in a swine model (Reich et al., 1977). Colapinto was first to use TIPS in a patient with cirrhosis. This involved a 12-mm angioplasty balloon to expand the intrahepatic tract. Unfortunately, this technique had a poor patency (Colapinto et al., 1983). Long-term TIPS patency was not accomplished until the introduction of metallic stents in the 1980s (Novelli, 2014). This improvement in stents resulted in better patency and it led to the establishment of TIPS as a percutaneous alternative to the surgical portosystemic shunts. The materials have improved further with time and currently, covered and uncovered stents are being used (Perarnau et al., 2014).

In Hradec Kralove, TIPS was first introduced in September 1992 (Jirkovsky and Hulek, 2010).

INDICATIONS AND CONTRAINDICATIONS OF TIPS

The indications for TIPS include urgent as well as elective indications, as summarised in the Table 4 below (adapted from Jirkovsky and Hulek, 2010):

Urgent Indications	Elective Indications
Budd-Chiari syndrome	Recurrent and refractory variceal bleeding
Acute variceal bleeding due to portal hypertension	Recent history of stomach variceal bleeding
	Hydrothorax due to portal hypertension
	Hepatorenal syndrome
	Refractory ascites

The refractory ascites is defined as “ascites that does not recede or that recurs shortly after therapeutic paracentesis, despite sodium restriction and diuretic treatment” (Siqueira et al., 2009).

Absolute contraindications for TIPS are: severe heart failure and pulmonary hypertension, multiple liver cysts, sepsis, untreated biliary duct obstruction.

The relative contraindications are: hepatoma, thrombosis of portal vein, severe coagulopathy (INR > 5), thrombocytopenia < 20,000/ml, moderate pulmonary hypertension and Child/Pugh score above 12 (Jirkovsky and Hulek, 2010).

TIPS PROCEDURE

Anatomy of the portal circulation

Portal system includes all the veins that draw blood from the intestine, the spleen, the pancreas and the gall bladder. The blood is then conveyed to the liver by the portal vein, where it branches into capillary-like vessels named sinusoids. From the sinusoids the blood flows to the inferior vena cava via the hepatic veins (Drake et al., 2014)

TIPS Procedure

A transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) is a percutaneously created connection within the liver between the hepatic vein and the portal vein (Novelli, 2014). Prior to TIPS, patients receive prophylactic antibiotics. They should also have preoperative evaluation of portal vein patency using either sonography, arterial portography via the splenic or superior mesenteric arteries, magnetic resonance venography or wedged hepatic venography with CO₂ from the jugular vein. Heart monitoring is continued throughout the TIPS procedure.

TIPS procedure can be performed under local anaesthesia though some institutions prefer general anaesthesia due to the prolonged nature of the procedure. The first step is a cannulation of the right internal jugular vein using standard Seldinger technique. Usually the frontal approach to the jugular vein is used. The next step is a placement of a catheter with a multipurpose curve into the right hepatic vein by wedging it in a peripheral branch. A needle then is inserted through the wall of the right hepatic vein and directed in an anteroinferior direction to access the right portal vein. This creates the actual connection between portal and systemic circulation. Once the connection is created, CO₂ is injected to ensure the connection was established appropriately. The next step is insertion of a guidewire and catheter into the portal vein followed by portal venography. The pressures in the circulation are then measured using balloon catheter. Pressure gradients between portal vein and right atrium of significant elevation (>12 mm Hg) are indicative of TIPS placement. This is followed by dilation of the intrahepatic parenchymal tract to the desired diameter with a balloon, followed by insertion of a self-expanding metallic stent. Venography and pressure measurements are performed again and additional stents placed as necessary (Novelli, 2014; Jirkovsky and Hulek, 2010).

TIPS FOLLOW-UP

Post TIPS, patients are monitored with Doppler ultrasonography or portography within 24 hours to reduce the risk of shunt stenosis. The parameters monitored include direction of the flow, flow velocity in the hepatic vein and the shunt. Patients in Hradec Kralove usually stay in the hospital around a week after the TIPS for a follow-up period.

Patients after TIPS need to have regular follow-ups including Doppler ultrasound as well as clinical follow-ups to check their functioning. The follow-up ultrasonographs are usually performed at 3 months, 6 months and twice yearly thereafter (Novelli, 2014).

COMPLICATIONS OF TIPS

The risks during the procedure include puncture of the liver capsule, biliary duct, portal vein in an extrahepatic location or puncture of hepatic artery, which can be associated with life threatening bleeding (Jirkovsky and Hulek, 2010). Rarer complications include pneumothorax, and placement of the catheter in the right atrium which can cause serious cardiac dysrhythmias (Novelli, 2014).

TIPS placement could also lead to pulmonary oedema and congestive heart failure due to sudden increase in cardiac output and central venous and pulmonary wedge pressures (Quiroga et al., 1995). Hence, patients should be monitored for the stability of hemodynamic status (Saugel et al., 2012).

The main complications post TIPS are stenosis of the shunt, and development of hepatic encephalopathy.

Studies have shown that about 30% of patients developed new or worsened HE after TIPS (Masson et al., 2008; Zuckerman et al., 1997). The pooled estimate of new or worsening HE was 32% in the study of Russo et al. (2003).

There can be an early shunt thrombosis (often within 24 h) after TIPS. This can be treated with balloon dilation of the stent. The 2-year rate of shunt dysfunction was 44.0% for covered stent vs. 63.6% for an uncovered stent (Perarnau et al., 2014).

ALTERNATIVES TO TIPS

Repeated Paracentesis for Ascites

Paracentesis is a bedside procedure performed on patients with ascites to drain the ascitic fluid from the peritoneum by inserting a needle or a cannula transcutaneously. Left lower quadrant is the most preferred site due to greater depth of ascites and thinner abdominal wall though other areas can be used occasionally (Longo et al., 2011).

Endoscopic intervention for Variceal Bleeding

Endoscopic intervention is used for variceal bleeding both as a first line to treat acute bleeding and as a prophylaxis for re-bleeding. The treatment of acute bleeding could be

achieved either by endoscopic variceal band ligation or by variceal injection therapy (sclerotherapy). The prophylaxis for re-bleeding is achieved by repeated variceal band ligation till varices are obliterated (Longo et al., 2011).

HEPATIC ENCEPHALOPATHY

Hepatic encephalopathy is a spectrum of neuropsychiatric abnormalities seen in patients with liver function after exclusion of other known brain diseases (Ferenci et al., 2002). This can be associated with acute liver failure (type A), with portalsystemic bypass (type B), or with a chronic liver failure, usually due to cirrhosis (type C) (Weissenborn, 2009).

Hepatic encephalopathy is a result of toxic substances and metabolites reaching the brain. This could be either due to the fact that the liver is failing and not managing to clean the blood of toxic substances fully, or because a portal systemic shunt has been inserted or spontaneously created by the body, and now some of the blood is bypassing the liver and not getting detoxified by the liver.

There are two types of hepatic encephalopathy based on the course of the symptoms. Some patients have just one episode of HE. However, most the patients present with either an episodic HE which develops over a short time and fluctuates, or a persistent chronic HE (Vilstrup et al., 2014).

Hepatic encephalopathy can be found in 50-70% of patients with cirrhosis (Gitlin, 1996).

HISTORY OF KNOWLEDGE ON HEPATIC ENCEPHALOPATHY

Hippocrates used to associate liver function problems with brain dysfunction. He wrote “Those who are mad...from bile are vociferous, malignant and will not be quiet”. He described a patient with hepatitis whom “developed a state like rabies; he could not be held, said things which could not be comprehended and barked like a dog”. Galen has attributed personality characteristics to the liver. He attributed excess of liver secretions to choleric and melancholic temperament (Ananth et al., 1994).

The essential clinical features of chronic hepatic encephalopathy were described by Summerskill et al. (1956). They described the psychiatric element of the disorder which is a chronic organic illness showing a fluctuating course with acute episodes, which remit and

recur. They noted that the episodes were associated with an impairment of consciousness (Davidson and Summerskill, 1956).

Acute encephalopathy was described by Black in 1982 and was described as an event which is associated with massive liver cells necrosis causing a severe liver function impairment. Changes to mental state in those cases were an early signs of acute hepatic failure (Black, 1982).

Minimal hepatic encephalopathy has been first described in the 1970's (Bajaj, 2008).

CLASSIFICATION OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY

There have been different systems used to grade the hepatic encephalopathy. ISHEN (International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism) divides HE into categories of Covert HE (not usually recognised by hepatologists during usual follow-ups) and Overt HE. West-Haven criteria makes attempt to describe different grades of HE based on the empirically described severity of clinical presentation, as per Table 5:

West Haven Criteria	ISHEN	DESCRIPTION	SUGGESTED OPERATIVE CRITERIA
Unimpaired		No encephalopathy at all, no history of HE	Tested and proved to be normal
Minimal	Covert	Psychometric or neuropsychological alterations of tests exploring psychomotor speed/executive functions or neurophysiological alterations without clinical evidence of mental change	Abnormal results of established psychometric or neuropsychological tests without clinical manifestations
Grade I		<ul style="list-style-type: none"> • Trivial lack of awareness • Euphoria or anxiety • Shortened attention span 	Despite oriented in time and space (see below), the patient appears to have some cognitive/behavioral decay with respect to his or her

		<ul style="list-style-type: none"> • Impairment of addition or subtraction • Altered sleep rhythm 	standard on clinical examination or to the caregivers
Grade II	Overt	<ul style="list-style-type: none"> • Lethargy or apathy • Disorientation for time • Obvious personality change • Inappropriate behavior • Dyspraxia • Asterixis 	Disoriented for time (at least three of the followings are wrong: day of the month, day of the week, month, season, or year) ± the above mentioned symptoms
Grade III		<ul style="list-style-type: none"> • Somnolence to semistupor • Responsive to stimuli • Confused • Gross disorientation • Bizarre behavior 	Disoriented also for space (at least three of the following wrongly reported: country, state [or region], city, or place) ± the other mentioned symptoms
Grade IV		Coma	Does not respond even to painful stimuli

Extracted from Vilstrup et al., 2014.

Since the hepatic encephalopathy is a heterogeneous term for the psychiatric and neurological changes related to the liver failure or portosystemic shunting, it comes as no surprise that the symptoms of HE are not specific symptoms. The proof of the association with the liver disease is the most important factor in making this diagnosis. It is my opinion, that the best fitting diagnosis from the ICD-10 would be one of F06.9, Unspecified mental disorder due to brain damage and dysfunction and to physical disease (World Health Organisation, 2004).

PATHOPHYSIOLOGY OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY

Hyperammonaemia

In the patients with liver failure or a portal systemic shunts, cerebral toxic substances from the intestines, which are normally metabolised in the liver, are able to reach the brain. It is generally thought that the hyperammonaemia plays a central role in the pathogenesis of HE. Several tissues such as kidney and muscle release ammonia, but its highest levels can be found in the portal vein. Ammonia in portal vein is derived from both the urease activity of

colonic bacteria and the deamination of glutamine in the small bowel. It is absorbed from intestines by passive diffusion (Butterworth, 2003).

Ammonia provides a key substrate for the synthesis of urea and glutamine in the liver. In healthy individuals, it undergoes a high first-pass extraction by the liver (Butterworth, 2003) of approximately 0.8 (Elithorn et al., 1975).

However, in the chronic or acute liver failure, there is a decline in hepatic urea synthesis. There also could be presence of spontaneous portal systemic shunts in chronic liver failure which causes blood bypassing the liver without ammonia going in the urea cycle. This causes high arterial levels of ammonia to be commonly seen in patient with liver failure or portosystemic shunt(s) (Butterworth, 2014).

The ammonia then reaches the brain in patients with liver failure or portosystemic shunt. Ammonia concentrations are raised in both the systemic circulation and in the cerebral spinal fluid in patients with HE. In chronic liver failure, prior to the onset of encephalopathy, blood ammonia concentrations are increased three-fold (Lockwood et al., 1991a) and corresponding brain concentrations are in the 0.3-0.5 mM range (Girard et al., 1993). Some studies even report that the patients with advanced stages of HE have ammonia levels in the brain increased by more than 20 times (Butterworth, 2002).

There are at least 16 enzymatic pathways in brain resulting in the formation of ammonia. One of them is glutamate dehydrogenase, which catalyses the reversible oxidative deamination of glutamate (Felipo and Butterworth, 2002). It has been proposed that in both normal condition and hyperammonaemia, glutamate dehydrogenase produces ammonia, particularly in astrocytes and, this way, the astrocytes provide mechanisms for removal of excess nitrogen from certain catabolised amino acids (Cooper and Plum, 1987).

Depending upon pH, ammonia can be both an ion (NH_4^+) with an ionic radius and properties similar to that of K^+ , or a gas (NH_3) with free access across cellular and subcellular membranes (Felipo and Butterworth, 2002). Ammonia can be both acid and a base (Felipo and Butterworth, 2002). Ammonia enters the brain from blood by diffusion and it has been shown on animal models that the brain uptake of ammonia is independent of arterial ammonia levels (Cooper et al., 1979). The lower permeability of NH_4^+ implies that blood-brain barrier transfer of ammonia is dependent upon the arterial blood pH, and systemic alkalosis exacerbates ammonia toxicity (Warren and Nathan, 1958).

Unlike the liver, brain is unable to remove ammonia in the form of urea as it lacks carbamoyl-phosphate synthase I and ornithine transcarbamylase. Therefore, it depends on the detoxification of ammonia by metabolising it to glutamine via the glutamine synthetase

reaction. This reaction is very rapid, with a half-life of around 3 seconds (Cooper and Plum, 1987). This reaction is limited solely to astrocytes (Norenberg and Martinez-Hernandez, 1979). This pathway becomes overwhelmed during liver failure and the ammonia causes astrocytes to swell (in the case of acute liver failure) or undergo Alzheimer Type II changes (in the case of chronic liver failure) (Felipo and Butterworth, 2002).

After ammonia gets into the brain tissues, alterations in neurotransmissions can be observed. L- glutaminase is present in the brain especially in the nerve endings of glutamatergic neurons. Here it forms an integral part of glutamate-glutamine cycle. In this cycle a molecule of ammonia is transferred from the astrocytes to the neighbouring neuron. Part of the increased glutamine encountered in brain in hyperammonemia results from inhibition of glutaminase (Tyce et al., 1981). As gluaminase is generating glutamate, this can have inhibitory effect on the CNS.

Ammonia inhibits cellular chloride channels. This can cause depression of CNS. Chronic hyperammonemia results in increase of neuroactive L-tryptophan metabolites including serotonin and quinolinic acid (Felipo and Butterworth, 2002).

Ammonia also has a stimulatory effect on L-arginine uptake, resulting in an increased production of nitric oxide (Rao et al., 1995) and inhibition of the capacity of astrocytes to accumulate glutamate (Bender and Norenberg, 1996), which is an important excitatory neurotransmitter in the CNS.

Ammonia also alters the gene expression of several of the astrocytic proteins causing changes to glutamatergic, monoaminergic and GABAe neurotransmission (Butterworth, 1998). There are also alterations in expression of key astrocyte proteins including glial fibrillary acidic protein, glutamate and glycine transporters and PTBRs. Acute ammonia exposure causes activation of NMDA receptors (Felipo and Butterworth, 2002).

The changes in the ammonia concentration also lead to inhibition of the tricarboxylic acid cycle enzyme alpha-ketoglutarate dehydrogenase, causing impairment of brain energy metabolism (Lai and Cooper, 1986). The impairment of brain in energy metabolism is usually seen in the very late stages of liver failure associated with coma (Hindfelt et al., 1977).

The accumulation of ammonia in the brain causes re-distribution of cerebral blood flow from cortical to subcortical structures (Felipo and Butterworth, 2002). This could be a mechanism of the brain to protect the basic structures. As the blood flow decreases in the cortical parts of the brain, the blood flow slows there and it increases the amount of ammonia which is absorbed by brain in that particular area (Phelps et al., 1977).

Other Toxins

Dbouk and McGuire report that other toxins potentially involved in the development of HE might include oxygen free radicals, circulating opioid peptides and inflammatory cytokines together with a depletion of endogenous antioxidants in the brain (Dbouk and McGuire, 2006). Other possible toxins include mercaptans, phenols and fatty acids (Collis and Lloyd, 1992).

Chronic, but not acute liver failure causes increased blood and brain concentrations of manganese and its deposition in the globus pallidum (Butterworth, 2003). Manganese has a neurotoxic effect on both neuronal and astrocytic integrity. The exposure to manganese results in altered expression of key astrocytic proteins and may lead to Alzheimer's Type II changes (Butterworth, 2003).

Benzodiazepines

There is an increase in endogenous benzodiazepine ligands in the central nervous system in patients suffering from liver disease. The hypothesis is that an endogenous benzodiazepine-like compound may be involved in the mediation of hepatic encephalopathy. This is based on a number of findings. There is a direct evidence of a substance with benzodiazepine receptor binding properties in the central nervous system in both animal models (Gammal et al., 1990) and in humans with encephalopathy (Mullen et al., 1988; Olasmaa et al., 1989).

As the liver is the main source of detoxification, lowered metabolism may lead to the accumulation of endogenous benzodiazepines leading to toxicity (Ananth et al., 1994).

Blood-brain permeability

Additional factor in the neurotoxic effect of the ammonia is the change of the blood-brain barrier permeability to ammonia (Lockwood, 2004).

Changes in the Cerebral Blood Flow

A complicating factor in the pathophysiology of HE is the change in the cerebral blood flow leading to an increase in the blood flow in the basal ganglia and cerebellum (Ahl et al., 2004; O'Carroll et al 1991).

Imaging studies

SPECT studies of HE revealed bilateral hypermetabolism in the basal ganglia in patients with cirrhosis. The degree of basal ganglia abnormality did correlate with the degree of

psychomotor slowing (O'Carroll et al., 1991). There are studies reporting increased regional cerebral blood flow in sub-cortical regions, mainly the thalamus and caudate (Lockwood et al., 1991b).

MRI showed abnormalities in sub-cortical regions such as globus pallidus (Lockwood et al., 1997). The degree of abnormality correlated with the degree of psychomotor impairment (Spahr et al., 2000). There are bilateral, symmetrical hyperintensities in the globus pallidus on T1-weighted imaging in patients with chronic liver failure (Butterworth, 2003). One study showed that pallidal signal hyperintensities on MRI in patients with end-stage liver failure can be reversible after liver transplantation (Pujol et al., 1993). The abnormalities in the manganese metabolism are suspected to be involved in the process. There is an increase in manganese content in the pallidal tissue in brains of cirrhotic patients who died of hepatic coma (Rose et al., 1999). This is thought to be the main cause for the pallidal signal. Manganese concentrations were increased up to 7-fold in pallidal specimens from those patients (Pomier-Layrargues et al., 1995).

Positron-emission tomography scans (PET) demonstrated decreased cerebral glucose utilization in cingulate gyrus, bifrontal and biparietal areas (Lockwood et al., 1993; Lockwood et al., 2002). Studies using the PET ligand ^{18}F -flurodeoxyglucose reported alterations of local cerebral glucose utilization in the brains of cirrhotic patient suffering from mild HE. One of the studies observed significant decrease in local cerebral glucose utilization in anterior cingulate gyrus, which is the region in the brain that is important in target analysis, response formulation and attention (Lockwood et al., 1993). Lockwood et al. demonstrated an increase in the rate of ammonia uptake and metabolism by the brain using upper $^{13}\text{NH}_3$. He showed that this was accompanied by the increase in the permeability of blood-brain barrier to ammonia (Lockwood et al., 1991a). It is suspected that the individual differences in cirrhotic patients in the permeability of blood-brain barrier could explain imperfections in correlation between blood ammonia concentrations and neurological status in cirrhotic patients (Butterworth, 2003).

In the study of Zeneroli from 1987, it was shown that certain percentage of both alcoholic and non-alcoholic patients with cirrhosis have cerebral atrophy on the CT scan. This was not the case for patients with episodic acute encephalopathy (Zeneroli et al., 1987).

^1H (proton)-MRS showed an increase in the resonance assigned to the protons of the glutamine molecule. This is likely related to increased detoxification of ammonia via glutamine synthesis (Laubenberger et al., 1997).

Altered expression of genes coding for Neurotransmitter-Related Proteins in brain in Liver Failure

Several studies have shown that during liver failure the brain responds with significant alterations in gene expression.

Monoamine Oxidase (MAO-A isoform)

Some of the HE symptoms such as personality changes, depression and altered sleep patterns can be explained by alterations in monoaminergic function (Butterworth, 2003). RNA extracts from brain tissues of cirrhotic patients who died in hepatic coma show an increase in expression of the neuronal isoform of the MAO-A (Mousseau et al., 1997). The increase of MAO-A gene expression is associated with increased activity of the enzyme (Butterworth, 2003). Studies of these brains also revealed increased concentrations of homovanillic and 5-hydroxyindoleacetic acids, which are the oxidative metabolites of dopamine and serotonin (Bergeron et al., 1989). In the cerebrospinal fluid of these patients, 5-hydroxyindoleacetic acid was found in the increased concentration (Young and Lal, 1980).

Neuronal Nitric Oxide Synthase (nNOS)

The animal models using rats, simulating porto-caval shunting, demonstrated increased gene expression of the neuronal isoform of the nitric oxide synthase in the brain (Rao et al., 1997). Increased production of nitric oxide could lead to alterations in cerebral perfusion which was observed in patients with chronic liver disease (Butterworth, 2003).

Peripheral-Type Benzodiazepine Receptor (PTBR)

PTBR is a hetero-oligomeric protein complex located primarily on the outer mitochondrial membrane of the astrocyte (Butterworth, 2003). The animal models using portacaval anastomosis on the rats showed increased PTBR gene expression. This has led to increased receptor sites in the brains of these animals (Desjardins et al., 1997). Similarly, increased PTBRs were reported in brain tissues obtained at autopsy from cirrhotic patients who died due to hepatic coma (Lavoie et al., 1990). The stimulation of PTBRs by ammonia or manganese can lead to an increased synthesis of neurosteroids with GABA receptor agonist properties (Butterworth, 2003).

Autopsy studies

In the acute liver failure, there is often a cerebral oedema found at the autopsy (Black, 1982).

INVESTIGATIONS FOR HEPATIC ENCEPHALOPATHY

Diagnosis of hepatic encephalopathy is made in patients with liver disease after excluding other disorders that could present with changes of levels of consciousness and other neurological and psychiatric symptoms (Vilstrup et al., 2014).

Liver Function Tests (LFTs)

In a patient with a suspected liver disease, liver function tests are used to assess for any underlying hepatic dysfunction. The serum Alkaline Phosphatase level rises in cholestasis. Aspartate Transaminase is raised when liver tissue is damaged (Collis and Lloyd, 1992).

Tests to exclude other causes of neuropsychiatric abnormalities

Other causes for neuropsychiatric abnormalities need to be excluded, using where appropriate blood tests for metabolic disorders and mineral dysbalances (hyponatremia, hypoglycaemia, uraemia), infectious diseases etc. Brain imaging studies can be used when organic brain diseases, intracranial vascular events and intracranial space-occupying lesions are suspected (Blei et al., 2001). History taking to exclude alcohol or other psychoactive substance abuse is part of the assessment (Dbouk and McGuire, 2006).

The hepatic encephalopathy can also be triggered by other factors such as underlying cognitive deficits or comorbidity of diabetes mellitus (Vilstrup et al., 2014). These need to be tested for but might not always solely explain the neuropsychiatric abnormalities.

Electroencephalogram (EEG)

EEG can be helpful in the diagnosis of hepatic encephalopathy (Bickford and Butt, 1955; Parsons-Smith et al., 1957). In patients with minimal hepatic encephalopathy, the EEG may show fronto-central diffusion of α and β_2 activity, the α rhythm may be reduced in frequency and may be unstable (Kullmann et al., 1995; Sagalés et al., 1990). In the lower grades of HE, there is a decrease in the dominant frequency from the α to the θ range. If the confusion worsens, triphasic waves appear on the EEG and indicate poor prognosis. In the grade IV of hepatic encephalopathy, δ waves appear on EEG and the amplitude of the waves decreases (Foley et al., 1950). The EEG changes are non-specific and can occur in other metabolic disturbances, such as uraemia and hypoglycaemia (Collis and Lloyd, 1992).

A short delay of stimulus conduction in the brainstem was found using BAERs (Amodio et al., 1997; Mehndiratta et al., 1990) and of central conduction time using SSEPs (Kono et al., 1994; Yang et al., 1998).

However, these changes are not specific and they can also be seen in patients with diabetes (Suzuki et al., 2000; Virtaniemi et al., 1995) and patient using alcohol (Begleiter et al., 1981; Porjesz and Begleiter, 1981; Virtaniemi et al., 1995). Both of these are frequent confounding variables in patients with cirrhosis. The endogenous evoked potentials are more likely to reflect presence of minimal hepatic encephalopathy, since they show the cognitive phenomena problem rather than just stimulus conduction (Amodio et al., 2004).

P300 has been studied in patients with minimal hepatic encephalopathy. P300 is a large positive deflection which is elicited by different tasks (Amodio et al., 2004). The most commonly used task is oddball paradigm. The oddball paradigm is a task where the subject identifies rare stimuli occurring in a random sequence of frequent stimuli. This is done either automatically (passive paradigm), or by having been instructed to do so (active paradigm). The involuntary identification of an unexpected stimulus generates a P300 (P3a) wave. This wave is more prominent frontally. The voluntary identification of an unexpected stimulus generates a wave (P3b). P3b is more prominent in the parietal areas and its latency is about 50ms longer than P3a. P300 represents the sum of P3a and P3b components. The amplitude of P300 reflects the quantity of attentive resources devoted to a task. The latency of P300 reflects the speed of stimulus classification in the brain (Amodio et al., 2004).

When Kugler et al. studied the latency of P300 the patients with minimal or grade I hepatic encephalopathy, he found that they were more likely to have altered P300 latency, when elicited by active rather than passive oddball paradigm (Kügler et al., 1994). This supports the findings that mental processes which require higher functional control are more compromised in patients with hepatic encephalopathy, than automatic tasks (Amodio et al., 1999; McCrea et al., 1996). The changes in the P300 latency are associated with future occurrence of overt hepatic encephalopathy (Saxena et al., 2001). Changes in the P300 latency were also observed in patients suffering from hepatitis C with liver disease (Kramer et al., 2002).

Cognitive tests

Neuropsychological tests are very good at identifying minimal hepatic encephalopathy. They can range from a single test office-based screening approach, such as drawing pentagrams or patients signing a document, to an extensive battery of tests. The Number Connection Test

(parts A and B), the Digit Symbol Test and the Block Design Test have been frequently employed, either as standalone tests or as a part of a battery of tests (Gitlin et al., 1986; Weissenborn et al., 2001a).

PHES is The Psychometric Hepatic Encephalopathy Score specifically designed to diagnose changes associated with HE (Schomerus et al., 1999). It consists of five tests: Number Connection Test A, Number Connection Test B, Digit Symbol Test, Line Tracing and Serial Dotting (Schomerus et al., 1999). NCT-A and B assess concentration, mental tracking, and visuo-motor speed. The Digit Symbol Test evaluates psychomotor and visuo-motor speed. The Line Tracing examines visuo-motor and visuo-spatial skills, focusing on speed and accuracy. The Serial Dotting assesses psychomotor speed (Kappus, 2012). PHES score ranges are between +6 and -18, with the cut off for HE at -4 points. PHES has a 96% sensitivity and 100% specificity and has been validated in many countries including Germany, Italy, and Spain (Weissenborn et al., 2001; Amodio et al., 2008; Romero-Gómez et al., 2007). The impairment in at least two of these tests of two standard deviations beyond age-matched controls of same education indicates HE. PHES has been recognised as a golden standard to diagnose HE since 1998 Internal Congress of Gastroenterology (Ferenci et al., 1998).

Critical Flicker Frequency

Critical Flicker frequency is a tool to diagnose hepatic encephalopathy using a flickering light source (Bajaj et al., 2009). The flickering light is increasing and decreasing in frequency over several trials and the machine evaluates the maximum frequency at which the flickering light source can still be perceived to flicker, before the person perceives it as a fusion of the lights (Kircheis et al., 2002). It has a good specificity in the diagnosis of both overt and minimal HE (Kircheis et al., 2002). The frequency of 39 Hz showed a 100% reliable separation between patients with and without overt hepatic encephalopathy (Kircheis et al., 2002). Differentiating between patients with minimal hepatic encephalopathy versus patients without any hepatic encephalopathy showed a 100% specificity but unfortunately only a 55% sensitivity in the early studies (Kircheis et al., 2002). However, more recent studies did show some increase in the sensitivity of the Critical Flicker Frequency in the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy (Romero-Gómez et al., 2007; Sharma et al., 2007). To be able to use Critical Flicker Frequency, patients need to be able to cooperate and understand the instructions, and they have to have binocular vision, absence of red-green blindness, and a specialized equipment is needed (Kircheis et al., 2002; Romero-Gómez et al., 2007).

Ammonia levels

Elevated level of plasma ammonia on fasting used to be used as a diagnostic indicator of portal systemic encephalopathy. Measurement of plasma ammonia bloods could be helpful if there are doubts about the presence of significant liver disease (Collis and Lloyd, 1992).

Less commonly used investigations

In hepatic coma, protein concentration, glutamic acid and glutamine levels may be raised in the cerebrospinal fluid (Sherlock, 1989).

Neurological Assessment

There are number of neurological findings in HE. In patients with HE of grade below IV, hypertonia, hyper-reflexia, and a positive Babinski sign, can be observed. In contrast, deep tendon reflexes may diminish and even disappear in coma (Adams and Foley, 1953), although pyramidal signs may still be present. Extrapyramidal dysfunction, such as hypomimia, muscular rigidity, bradykinesia, hypokinesia, monotony and slowness of speech, parkinsonian-like tremor, and dyskinesia with diminished voluntary movements, are common findings (Adams and Foley, 1953; Weissenborn et al., 2005a). Asterixis, also called “flapping tremor”, is often present in the early to middle stages of HE and is actually negative myoclonus consisting of loss of postural tone. It can be elicited by tasks that require use of postural tone, such as hyperextension of the wrists with separated fingers, or the rhythmic squeezing of the examiner’s fingers (Vilstrup et al., 2014). Asterixis can be observed in many areas, such as the feet, legs, arms, tongue, and eyelids. Asterixis is not pathognomonic of HE, because it can be observed in other diseases such as uraemia (Weissenborn et al., 2005a). In the study of Jover et al. in 2003, patients with cirrhosis, in addition to extrapyramidal symptoms, showed an impairment of diadochokinetic movements and these were worsening with severity of the encephalopathy.

Psychiatric Assessment

If there are any doubts about the behavioural and mood component of the presentation, a psychiatric opinion should be sought.

Additional tests from AASLD Guidelines

The joint AASLD and EASL guidelines also recommend the following tests which can add value to the cognitive tests by measuring other aspects of cognition:

The Continuous Reaction Time (CRT) test is based on repeated registration of the motor reaction time (pressing a button) to auditory stimuli. It measures the CRT index, which expresses the stability of the reaction times. The test result can differentiate between organic and metabolic brain impairment and is not influenced by the patient's age or gender, and there is no learning or tiring effect (Lauridsen et al., 2013).

The Inhibitory Control Test is a computerized test of response inhibition and working memory (Bajaj et al., 2008). The Inhibitory Control Test has been judged to have good validity, but requires highly functional patients.

The Stroop test evaluates psychomotor speed and cognitive flexibility by the interference between recognition reaction time to a coloured field and a written colour name (Bajaj et al., 2013).

The SCAN Test (the Social Cognitive and Affective Neuroscience test), is a computerized test that measures speed and accuracy to perform a digit recognition memory tasks. It has a prognostic value (Amodio et al., 1999).

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY

Since the diagnosis of HE is one of exclusion, it is very important to investigate the patient for any other underlying illness. The differential diagnoses of HE include any organic brain diseases, such as other metabolic disorders, infectious diseases, intracranial vascular events and intracranial space-occupying lesions.

Alcoholic Encephalopathy

It is well known that people with alcohol dependence can suffer cognitive deficits as a result of the alcohol abuse (Harper, 2009). Alcohol has a toxic effect on the brain. People with longer term alcohol abuse usually also suffer from liver damage, and so from our clinical experience we know that the cognitive changes seen in clinical practise are often a result of both liver damage and continuing alcohol abuse.

It is estimated that about 15% of heavy drinkers develop liver disease (Collis and Lloyd, 1992). Saunders et al (1981) reports that two-thirds of their cirrhotic patients were alcoholic. The distinction between alcohol related cognitive changes and cognitive changes in patients

with liver disease who are frequently abusing alcohol is very difficult to make. Most of the studies required for participants to be abstinent or not to drink in excess for a period of months in order to be able to study purely the hepatic encephalopathy. This may present some limitation to studies, as they would not be able to exclude patients who have already suffered structural brain damage as a result of the alcohol drinking.

Alcohol Delirium

During the detoxification period from alcohol, people presented with significant cognitive deficits which could manifest in a similar way as hepatic encephalopathy (disorientation, mood changes, changes in behaviour etc.).

Korsakoff's Syndrome

This is a specific type of cognitive impairment. Korsakoff's syndrome is caused by severe deficiency in vitamin B1. This is mostly caused by alcohol misuse. Korsakoff's syndrome is characterised by the following criteria: anterograde amnesia, variable presence of retrograde amnesia, anterograde amnesia, confabulation and temporal sequencing problems (Longo et al., 2011).

Wernicke's Encephalopathy

Wernicke's encephalopathy is also associated with the alcohol abuse and is usually present in an acute phase, which is then followed by the development of Korsakoff's syndrome. Wernicke's encephalopathy is characterised by triad of symptoms: ocular disturbances, changes in cognitive functioning, and unsteady stance and gait (Longo et al., 2011).

Cognitive Deficits related to Hepatitis C infection

It has been shown that people with chronic hepatitis C both with and without cirrhosis show impairment of the psychometric performance compared to patients without hepatitis C (Weissenborn 2004).

Wilson's Disease

Wilson's disease is a rare disorder of copper metabolism causing depositing of copper in the liver, brain and other tissues (Collis and Lloyd, 1992). It causes hepatic cirrhosis and neuropsychiatric symptoms. Patients can be presenting with affective disorder, cognitive impairment or psychosis. It is estimated that between 10 and 15% of these patients have the

neuropsychiatric form (Scheinburg and Sternlieb, 1984). In 1989 Denning and Berrios conducted a retrospective study of 195 patients with Wilson's disease and found that 51% of the patients exhibited some evidence of psychiatric disorder (Denning and Berrios, 1989). The diagnosis of the Wilson's disease can be done by screening tests such as ceruloplasmin and copper content in the serum. The test for excretion of copper via urine after penicillamine intake has even higher reliability (Marecek and Bruha, 2010).

Acquired Chronic Hepatocerebral Degeneration

This is a descriptive diagnosis dated from 1965 describing acute encephalopathy in patients with chronic liver disease. It was described that all such patients have a marked portal systemic collateral circulation. They were described to have dementia. Patients were described to be apathetic with lack of interests in their surroundings, but a minority to be impulsive and overactive. There was a description of motor abnormalities including tremor, extrapyramidal rigidity and signs of pyramidal dysfunction. This syndrome was associated with structural changes in the brain and spinal cord and it did not respond to conventional medical treatment for encephalopathy (Victor et al., 1965). Interestingly, a case has been described in which a symptomatic improvement occurred after liver transplantation (Powell et al., 1990). Acquired chronic hepatocerebral degeneration is also known as a non-Wilsonian hepatocerebral degeneration (Crone et al., 2006). Patients presented with cerebellar movement disorders (Melzer et al., 2010). There was a lack of abnormal copper metabolism. The most common neurological symptoms were dementia, dysarthria, cerebellar gait ataxia, chloaethetosis, postural tremors and intention tremor (Victor et al., 1965; Jog and Lang, 1995; Layrargues, 2001). Another group of frequent symptoms described were pyramidal tract signs such as brief reflexes, extensor plant and mild generalised weakness (Victor et al., 1965; Layrargues, 2001). Patients occasionally exhibited grimacing, facial twitching and tongue movements (Jog and Lang, 1995; Layrargues, 2001). The speech was slow, monotonous, slurred with elements of scanning and explosiveness (Victor et al., 1965). Patients could develop psychomotor slowing or impaired attention, and problems in executive functioning (Victor et al., 1965). There does not seem to be a clear difference between acquired chronic hepatocerebral degeneration and hepatic encephalopathy and the term is currently considered obsolete (Vilstrup et al., 2014). This cirrhosis-associated parkinsonism is unresponsive to ammonia-lowering therapy presents approximately 4% of patients with advanced liver disease (Tryc et al., 2013).

MINIMAL HEPATIC ENCEPHALOPATHY

Minimal hepatic encephalopathy is a neurocognitive dysfunction, which occurs in epidemic proportion; and is estimated to be as high as 80% of all patients with liver disease (Bajaj et al., 2008a). Minimal hepatic encephalopathy has a profound negative impact on the ability to drive a car and could be a significant factor behind motor vehicle accidents.

Patients with Minimal hepatic encephalopathy have problems with attention, vigilance and orientation (Weissenborn et al., 2005b). The deficit in attention can lead to learning impairment and difficulties with working memory (Weissenborn et al., 2003; Ortiz et al., 2006).

Cognitive disturbances in the minimal hepatic encephalopathy are subtle but typically involve impairment of psychomotor speed and visual attention and perception with verbal ability being intact (Weissenborn et al., 2001b; McCrea et al., 1996).

CLINICAL IMPORTANCE OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY

Quality of Life

Impairment of the quality of life in the patients with minimal hepatic encephalopathy has been demonstrated by Arguedas et al. and Bao et al. (2003; 2007), using the Short Form 36 Quality of Life Assessment.

Ewusi-Mensah et al. (1983) found that one third of non-alcoholic patients with liver cirrhosis receiving inpatient treatment had a psychiatric disorder; depression and anxiety disorders being most common ones. We know that symptoms of anxiety and depression impact on the quality of life (Rapaport et al., 2005).

Work capacity and Minimal Hepatic Encephalopathy

It has been shown that the patients in professions requiring constant vigilance and coordination such as machinery operators have severe impairment in their working abilities compared to those working in professions requiring predominantly verbal and intellectual functions, such as administrative staff or even company executives (Schomerus and Hamster, 2001).

Further episodes of Hepatic Encephalopathy

Approximately 50% of patients with minimal HE develop overt encephalopathy within 4-24 months (Yen and Liaw, 1990; Saxena et al., 2002).

Patients who already suffered from one episode of overt HE have significantly higher chances to become encephalopathic again (Vilstrup et al., 2014; Bai, 2011b).

Survival of patients with Hepatic Encephalopathy

Hepatic Encephalopathy is one of the prognostic factors in liver disease. Ten percent of post-TIPS HE cases require a liver transplant or die (Masson et al., 2008). The more severe the HE, the smaller the chances of survival (Stewart et al., 2007).

Driving and Hepatic Encephalopathy

Minimal hepatic encephalopathy affects attention, psychomotor functioning, working memory, response inhibition and navigation skills. This has been demonstrated on a driving simulator (Bajaj et al., 2008b). These are the skills required for safe car handling and manoeuvring. Research has shown that patients who had minimal hepatic encephalopathy were rated to require interventions by the driving instructor to prevent an accident at the rate ten times higher compared to the healthy controls (Wein et al., 2004). Bajaj et al. also found out that patients with minimal hepatic encephalopathy were seven times more likely to have had a traffic accident during the period of five years compared to people without minimal hepatic encephalopathy (Bajaj et al., 2007). Unfortunately, patients also tend to have a lack of insight into their problems (Bajaj et al., 2008c).

TREATMENT OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY

Diet and Lifestyle

In the past, protein restriction used to be recommended for the treatment of HE with the hope that restriction of protein intake will lead to a decrease of the ammonia production in the bowels (Nguyen and Morgan, 2014). This is not recommended any longer, as the patients suffering from cirrhosis are usually in a catabolic state and in 20-60% of cases, they are also suffering from malnutrition (Plauth et al., 1997). It is recognised that vegetable, rather than

animal derived protein, is preferred (Dbouk and McGuire, 2006). High fibre diet may be beneficial.

The AASLD and EASL recommend a daily energy intake of 35-40 kcal/kg ideal body weight and daily protein intake of 1.2-1.5 g/kg/day. Evenly distributed consumption of small meals or liquid nutritional supplements and a late night snack are also recommended (Vilstrup et al., 2014).

Probiotics can reduce the amount of urea-producing bacteria and promote the growth of other bacteria species (Dbouk and McGuire, 2006).

Lactulose and Lactitol

The non-absorbable disaccharides (lactulose and lactitol) are often used as a first line medication in the treatment of episodic overt HE (Vilstrup et al., 2014). They help to reduce ammonia production, and mainly absorption, by decreasing the time which the food spends in the colon and bowel (Vilstrup et al., 2014). An open-label randomised control trial of lactulose prophylaxis showed it can lower the recurrence rate of HE in patients with cirrhosis (Sharma et al., 2009). The randomised control trial from same authors supports lactulose as prevention of HE subsequent to upper gastrointestinal (GI) bleeding (Sharma et al., 2011). Sharma et al. (2012), also conducted another open-label study showing that lactulose can possibly prevent development of the first episode of overt HE. However, the authors of current guidelines on treatment of hepatic encephalopathy suggest this study needs to be replicated in a larger study in a blinded fashion before firm conclusions can be drawn (Vilstrup et al., 2014).

The recommendation for the use of Lactulose is that amount causing the patient to have two to three bowel movements per day should be used (Vilstrup et al., 2014).

Antibiotics

Antibiotics have been used to reduce colonic absorption of intestinal ammonia by targeting urease-producing bacteria in the colon.

Rifaximin is a commonly used antibiotic to prevent mainly chronic hepatic encephalopathy (Dbouk and McGuire, 2006). Rifaximin added to lactulose is the best-documented medication to maintain remission in patients who have already experienced one or more episode of overt HE while on lactulose treatment after their initial episode of overt HE (Bass et al., 2010).

Neomycin can also be used. The efficacy of Neomycin may be enhanced by combining it with lactulose (Capocaccia and Riggio, 1990).

Another antibiotic which can be used is Metronidazole (Morgan et al., 1982), however this medication does not have a favourable side effect profile.

Experimental medication

New agents have been tried in the treatment of HE. In a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of Dursun et al., patients who were given flumazenil (1 mg/h, continuous IV infusion) performed significantly better than controls in Number Connection Test (Dursun et al., 2003).

Another medication which was reported to be beneficial in patients with hepatic encephalopathy was L-Ornithine-L-Aspartate, which enhances metabolic conversion of ammonia (Kircheis et al., 1997).

Branched-chain amino acids can also be helpful in achieving a positive nitrogen balance in patients who are protein intolerant (Plauth et al., 1997). Oral branched-chain amino acids have shown to improve the manifestations of episodic HE in both overt HE and minimal HE (Gluud et al., 2013a; Gluud et al., 2013b).

There was one study showing that administration of L-carnitine to patients with HE can result in reduction in ammonia levels and improvement of cognitive functioning (Malaguarnera et al., 2005), another study showing that blood purification dialysis device (molecular absorbent recirculating system) can help patients with hepatic encephalopathy (Hassanein et al., 2004); and in one of the animal studies, the NMDA receptor antagonist helped to reduce clinical symptoms of HE (Izumi et al., 2005).

(Mini)invasive treatments

If the hepatic encephalopathy after insertion of TIPS becomes too severe and resistant to treatment, a shunt reduction may be the next step (Madoff et al., 2004).

Summary and recommendations for the treatment of Hepatic Encephalopathy

It is crucial in the first line of treatment to diagnose and treat any underlying causes, i.e. liver disease, infection, hepatic vein or portal vein thrombosis, gastrointestinal bleeding, hepatitis C; support patients with reduction of alcohol drinking even in moderate alcohol drinkers; correction of precipitating causes such as hypoglycaemia, hypovolemia, hypokalaemia, metabolic alkalosis, hypoxia and review of sedatives or tranquilizers prescription (Dbouk and

McGuire, 2006; Vilstrup et al., 2014). Other precipitating causes are constipation and excessive dietary protein (Sherlock, 1989; Blei et al., 2001). HE is usually considered to be, apart from rare cases, a reversible condition, if treated well (Vilstrup et al., 2014). Controlling precipitating factors has an important role in the management of overt HE, as nearly 90% of patients showed improvement with correction of precipitating factors (Strauss et al., 1992). The next step is to initiate measures to lower the blood ammonia concentration. The first line is usually therapy with lactulose or lactitol and for those who do not improve, the second line therapy is with the non-absorbed antibiotics. In the more severe cases, the lactulose can be combined with the antibiotics from the start.

Assessment of the need for Long Term Therapy

Patients with cirrhosis who have experienced one episode of hepatic encephalopathy are likely to develop new episodes in the future (Bai, 2011b). The management of the situation needs to consider ongoing control of potential precipitating factors such as prophylaxis of: constipation, bleeding from varices and spontaneous bacterial peritonitis. They require careful prescribing of diuretics and avoidance of sedatives and psychoactive medication, where possible (Blei et al., 2001).

Secondary prophylaxis after a first episode of overt HE is recommended by current AASLD and EASL guidelines. Some of the treatments mentioned above, such as lactulose, or combination of lactulose and Rifaximin, are the most commonly used prophylactic agents.

Assessment of the need for Liver Transplantation

The clinicians are mindful that the development of overt HE carries a poor prognosis with a one-year survival of 40% (Blei et al., 2001). Therefore, the follow-ups may need to be more frequent in the patients with overt hepatic encephalopathy with the view that should the liver function worsen, transplantation might be needed.

If the liver failure reaches the threshold for liver transplantation, the patients who receive liver transplants benefit from this in terms of the improvement of the hepatic encephalopathy significantly. However, the hepatic encephalopathy alone would not be usually the indication for liver transplantation (Dbouk and McGuire, 2006).

Prophylaxis of Hepatic Encephalopathy

Primary prophylaxis for prevention of first episodes of overt HE is not usually required, except for patients with cirrhosis with a known high risk to develop HE (Vilstrup et al.,

2014). One study showed that neither Rifaximin nor lactulose prevented post-TIPS HE any better than placebo (Riggio et al., 2005).

PREDICTION OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY AFTER TIPS

We have explored the importance of hepatic encephalopathy earlier. Number of authors conducted a research trying to find some predictors of development of HE. It is hoped that knowing the risk factors for development of HE might help to specify indications for TIPS, since alternatives to TIPS described above are available to clinicians. Knowing predictors of HE could also help with aftercare planning for patients undergoing TIPS. Patients at high risk of developing HE might need carers' input for at least a few months after TIPS and their fitness to drive might need to be more closely observed.

Several factors, such as: higher patient's age (Zuckerman et al., 1997, Stefánková et al., 2007; ter Borg et al., 2004; Riggio et al., 1996; Sanyal et al., 1994; Mamiya et al., 2004; Hassoun et al., 2001), female sex (Somberg et al., 1995), comorbid diabetes mellitus (Stefánková et al., 2007), aetiology of liver cirrhosis (Stefánková et al., 2007; ter Borg et al., 2004; Somberg et al., 1995), non-alcoholic causes of portal hypertension (Somberg et al., 1995; Rössle et al., 1997), ascites as the indication for TIPS (Hassoun et al., 2001), hypoalbuminemia (Somberg et al., 1995; Bahn et al., 2002), high serum creatinine (ter Borg et al., 2004), hepatofugal pre-TIPS portal flow (François et al., 1997; Deng et al., 2006), high Child-Pugh score (ter Borg et al., 2004; Bai et al., 2011a), high reduction of the portosystemic pressure gradient (Nägele et al., 1999), and placing an uncovered stent (Bureau et al., 2007) have all been variably associated with the post-TIPS HE. However, some of these possible predictors such as: age, sex, stage of cirrhosis, Child-Pugh score, indication for TIPS, hepatic arterial blood flow changes after TIPS or type of stent have been challenged by other studies (Bahn et al., 2002; Deng et al., 2006; Stefánková et al., 2002; Angeloni et al., 2004; Thuluvath et al., 2003; Patel et al., 2001; Pomier-Layrargues et al., 2001). Some of the studies had sampled less than 100 subjects (ter Borg et al., 2004; Riggio et al., 1996; Sanyal et al., 1994; François et al., 1997; Nägele et al., 1999; Bureau et al., 2007).

AIMS OF THE DISSERTATION WORK

There is a significant population undergoing TIPS in Hradec Kralove each year. We aimed to conduct two studies in this group of patients as a part of the work focusing on prediction of the hepatic encephalopathy.

Since the TIPS has been done in Hradec Kralove since 1992, and the retrospective cohort was well over 800 patients in 2008 when I started my PhD study, I have liaised with Internal Medicine Department and offered to work together on a psychiatry liaison project which involved patients around TIPS. We have conducted two original researches together with the hepatology team.

The first research focused on the whole retrospective cohort and benefited largely from the existing data. It formed a part of the research funded by the IGA. The aim was to look for predictors of overt HE after TIPS.

We have also secured a research grant from GAUK and conducted a prospective study of hepatic encephalopathy development after TIPS on a smaller number of patients, focusing on quality cognitive assessments for all patients monitoring cognitive changes prospectively. This study monitored patients for both minimal and overt HE.

STUDY 1 (PREDICTION OF HE AFTER TIPS): METHODS

STUDY DESIGN

This was a single centre, retrospective observational cohort study based on the analysis of clinical data collected prospectively in a departmental database. The research was submitted to the Research and Ethics Committee of the University Hospital who concluded that the project did not require ethical approval as it is a retrospective, anonymous survey.

STUDY SAMPLE

Patients, who underwent TIPS between September 1992 and August 2011, were included in the study. We excluded patients under 18 years of age and patients with an unsuccessful TIPS insertion. We also excluded patients with pre-TIPS HE.

PROCEDURE

At the Internal Medicine Department of Hradec Kralove University Hospital, TIPS was first introduced in 1992. As this was a new procedure then, clinical data was carefully sampled to ensure the safety of patients was maintained at a high standard. Before the TIPS procedure was performed, the presence of physical co-morbidities, physical examination and blood test results were documented as per Table 6 and Table 7 in Results section. A standard TIPS procedure was performed, as per the Introduction above.

Uncovered stents were used until 2000, as stentgrafts (covered stents) were not available.

Mix of covered and uncovered stents has been used since 2000. Due to the price of the covered stents, covered stents are being given to patients with longer life expectancy and if the patients are due to have a liver transplantation (temporary TIPS).

Shunt patency was assessed using Doppler ultrasound one month after TIPS and then three monthly (Zizka et al., 2000). TIPS revision was indicated in the case of significant stenosis of the shunt. Balloon dilatation or insertion of another stent was performed if needed. All patients in the study had patent shunt during the follow-up period.

ASSESSMENT OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY

Our information about the development of overt post-TIPS HE was based on close follow-up of patients after the TIPS procedure. Interview and a simple task such as asking the patient to provide a signature were used. Collateral information from family gave significant insight into the grade of HE. As this was a clinical setting, no battery of psychometric tests was used. No psychometric tests are needed for diagnosis of overt HE (Vilstrup et al., 2014).

FOLLOW-UP

Patients had a daily review for 1 week during their inpatient stay after the TIPS procedure and outpatient follow-up with a consultant hepatologist at: 1 month, 3 months and 6 months after the TIPS procedure. Further follow-up appointments at 3-6 months were made thereafter. This was based on previous reports that most of the patients develop HE during the first 3 months after TIPS (Masson et al., 2008). Families and patients were educated to contact the hepatology service if any signs of HE appeared, and the hepatology nurse maintained frequent contact with the patients and their families. Additional urgent appointments with a consultant were provided if any complications, including HE, were suspected, and this was recorded accordingly.

STATISTICAL METHODS

Data was analysed using the statistical program SPSS version 19.0 (IBM Corp, 2010) and NCSS 9 (NCSS Llc, 2013). Statistical significance was taken as $p < 0.01$ due to higher number of tested variables. We used Fisher exact test and Chi-square test for categorical variables, and the Mann Whitney test for quantitative data, to identify factors associated with development of HE. Statistically significant variables were used in the logistic binary regression analysis. For positively skewed values, the natural logarithm was used to improve the model.

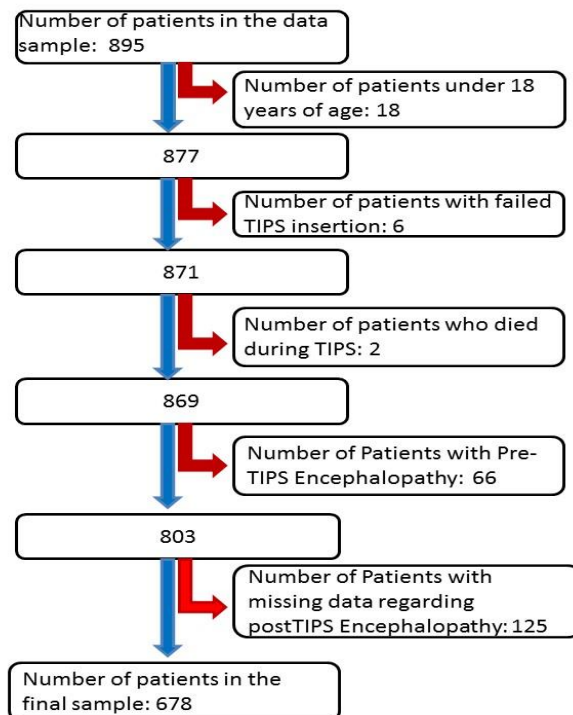
We then used unpaired t-test to look for differences between group of patients with diabetes on oral versus insulin treatment, and for differences between group who underwent urgent TIPS.

We then performed a separate analysis for the subgroup of patients with refractory ascites to identify the factors statistically associated with development of hepatic encephalopathy for this subgroup (as per Table 6 and Table 7 in Results section).

STUDY 1 RESULTS

After applying the exclusion criteria (Fig. 1), we obtained a final sample of 678 subjects.

Figure 1: Excluded patients



Most patients in the cohort were male (64%) with alcoholic liver disease (55%) and variceal bleeding (54%). There were 183, 320 and 166 patients with the Child Pugh score A, B and C, respectively. One hundred ninety-two patients had DM (79 on Insulin). In 57 cases portal vein thrombosis was present prior to the TIPS procedure. For the purpose of statistical analysis, we have grouped the aetiology of portal hypertension into following groups: viral hepatitis, autoimmune hepatitis, alcoholic, cholestatic, vascular/non-cirrhotic, NAFLD/cryptogenic, rare/congenital, multiple diagnoses/combinations. The descriptive statistics of the sample are summarized in Table 6, Table 7, Fig. 2 and Fig. 3.

Table 6. Descriptive Statistics of quantitative data.

Variable	Minimum	Maximum	Mean	Standard Deviation	Units	P Value*	P Value Refractory Ascites*
Age at TIPS	18.3	83.1	54.5	11.6	years	<0.001	<0.001
Pre-TIPS Hepatic Venous Pressure	0	34	9.7	4.1	mmHg	0.081	0.491
Pre-TIPS Portal Venous pressure	5	54	30.6	6.3	mmHg	0.002	0.019
Pre-TIPS Portal Pressure Gradient	6	41	20.6	5.7	mmHg	0.049	0.046
Post-TIPS Hepatic Venous Pressure	0	29	13.2	4.4	mmHg	0.010	0.049
Post-TIPS Portal Venous pressure	5	41	21.4	5.4	mmHg	0.244	0.376016
Post-TIPS Portal Pressure Gradient	1	24	8.4	3.9	mmHg	0.613	0.777
Diameter of The Stent	6	14	10.8	1.2	mm	0.547	0.837
Shunt Length	20	160	81.1	14.0	mm	0.879	0.145
Decompression of Shunt	-5	27	9.3	4.3	mmHg	0.138	0.038
Systolic Blood Pressure	50	190	124.3	19.9	mmHg	0.861	0.548

Diastolic Blood Pressure	30	120	73.8	12.1	mmHg	0.344	0.471
Heart Rate	48	142	83.5	15.7	/min.	0.037	0.031
Sodium	104	152	134.3	6.1	Mmol/L	0.395	0.473
Serum Creatinine	48	740	100.6	71.9	Micro mol/L	<0.001	0.003
Serum Bilirubin	3	654	48.0	62.0	Micro mol/L	0.590	0.579
Conjugated Bilirubin	0	438	34.6	53.8	Micro mol/L	0.956	0.566
Alanine Aminotransferase	4.7	564.7	67.4	47.0	U/L	0.010	0.185
Aspartate Transaminase	5.9	588.2	70.6	61.65	U/L	0.008	0.262
Gamma-Glutamyltransferase	12	929.8	155.9	148.9	U/L	0.047	0.109
Alkaline Phosphatase	29.4	1588.2	158.8	138.8	U/L	0.217	0.440
Total Protein	39.9	97.5	65.9	12.1	g/L	0.551	0.807
Albumin	14.6	51.9	30.8	6.5	g/L	0.006	0.080
International Normalized Ratio	0.3	11	1.5	0.6	N/A	0.998	0.870
Total Cholesterol	0.7	8.1	3.3	1.2	Mmol/L	0.486	0.962
Ammonia	7	309	62.5	40.6	Micro mol/L	0.491	0.599
Pre TIPS Child-Pugh Points	5	14	8.3	2.2	N/A	0.020	0.479

* p-value refers to the differences between patients with and without HE using the Mann-Whitney test. Significant differences ($p < 0.01$) were marked in bold. P values are uncorrected for multiple comparison.

Table 7. Variables before TIPS. Categorical data.

Variable	P Value*	P Value Refractory Ascites*
Diabetes Mellitus	<0.001	0.011
Sex	0.472	0.886
Aetiology of Portal Hypertension	<0.001	0.004
Indication of TIPS	0.381	N/A

Urgency of TIPS	0.688	0.520
Type of The Stent (Covered vs. Non-covered)	0.302	0.217
Two shunts used	0.736	1.000
Pre TIPS Child-Pugh Class	0.136	0.737

* *p-value refers to the differences between patients with and without HE using the Chi-square and Fisher's exact test. Significant differences ($p < 0.01$) were marked in bold. P values are uncorrected for multiple comparison.*

Figure 2: Etiology of portal hypertension

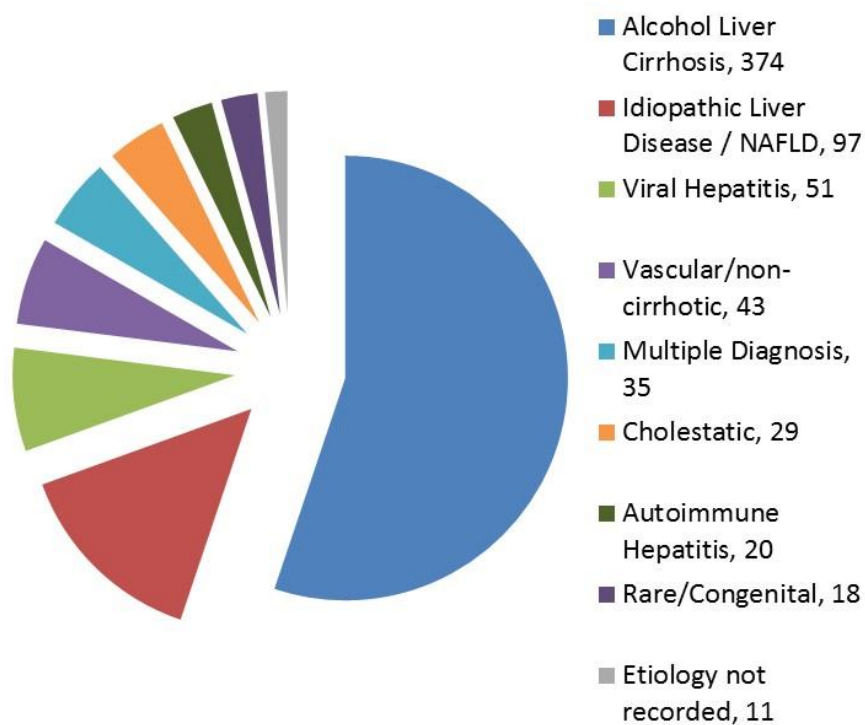
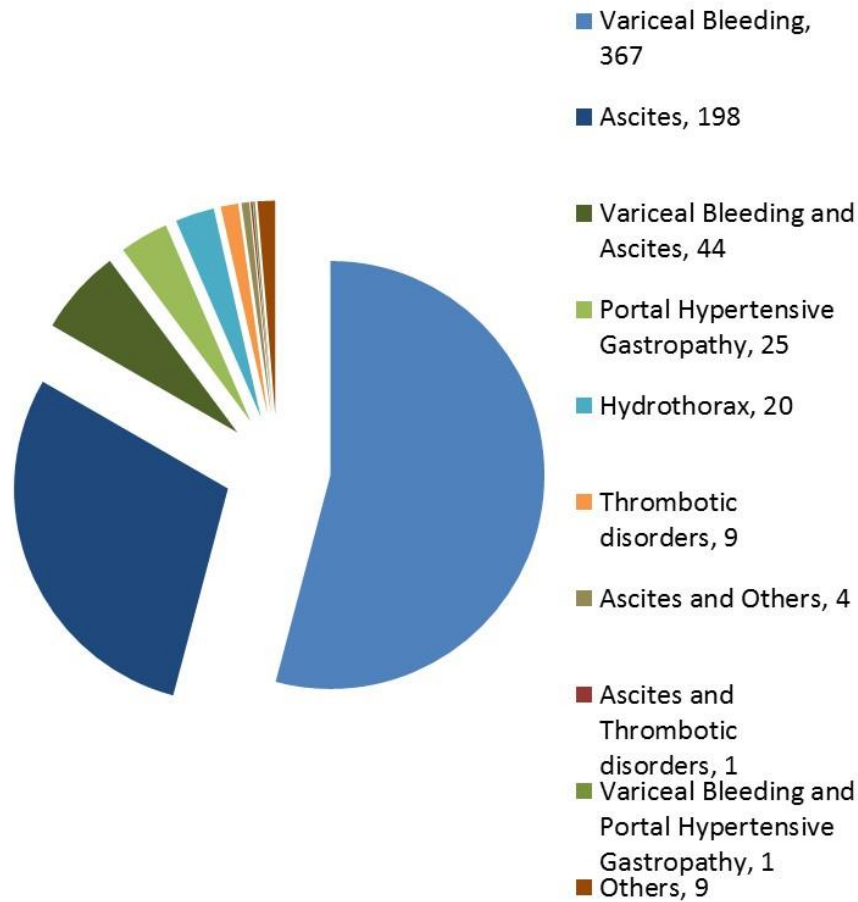


Figure 3: Indication for transjugular intrahepatic portosystemic shunt



The team used a covered stent in 234 (34.5%) cases. One hundred twenty-seven (18.7%) of the TIPS insertions were urgent. After TIPS, 257 (37.9%) patients developed HE. Fourteen patients required reduction of the shunt because of the severity of HE. Fifty-three of the patients who had undergone TIPS were later listed for orthotopic liver transplantation. The mean length of follow-up after TIPS was 35 months. The mortality in 4 weeks was 11.5%; the mortality in one year was 37%.

We found 7 statistically significant variables associated with development of HE ($p < 0.01$) (Tables 6 and 7). High age, pre-TIPS portal venous pressure, serum creatinine, aspartate transaminase, low albumin, presence of DM and aetiology of portal hypertension were all associated with the development of HE after TIPS. The regression model describing the development of HE after TIPS is summarized in Tables 8 and 9:

Table 8. Results of Logistic Regression.

	No HE	HE	Total
Model for any HE (Percent correctly classified = 68.0%)			
No HE	261	122	383
HE	75	158	233
Total	336	280	616
Model for Refractory Ascites (Percent correctly classified = 62.5%)			
No HE	72	44	116
HE	28	48	76
Total	100	92	192

Table 9. Odds ratios.

Model for any HE		
	Odds Ratio	Confidence Interval
Age at TIPS	1.04694	1.02611 - 1.06819
Creatinine	1.00536	1.00202 - 1.00872
Cholestatic etiology of portal hypertension	0.45485	0.12900 - 1.60386
Multiple causes for portal hypertension	0.33005	0.09207 - 1.18317
Idiopathic liver disease as aetiology of portal hypertension	0.55372	0.18860 - 1.62565
Alcoholic liver cirrhosis as aetiology of portal hypertension	0.46186	0.17064 - 1.25005
Rare / Congenital aetiology of portal hypertension	0.51677	0.11256 - 2.37249
Vascular / Non-cirrhotic aetiology of portal hypertension	0.07416	0.01258 - 0.43716
Viral hepatitis as aetiology of portal hypertension	1.21970	0.37958 - 3.91921
Patients on oral treatment for diabetes mellitus	1.48736	0.92303 - 2.39671
Patients on insulin treatment for diabetes mellitus	1.86285	1.06972 - 3.24405
Pre-TIPS portal venous pressure	1.04772	1.01529 - 1.08118
Model for Refractory Ascites		
	Odds Ratio	Confidence Interval

Age at TIPS	1.05708	1.02154 - 1.09385
Creatinine	1.00431	0.99986 - 1.00877
Patients on oral treatment for diabetes mellitus	1.99740	0.83088 - 4.80167
Patients on insulin treatment for diabetes mellitus	0.69136	0.28023 - 1.70568
Pre-TIPS portal venous pressure	1.06157	1.00184 - 1.12487

In terms of the aetiology of portal hypertension, 95% of vascular/non-cirrhotic patients were HE free after TIPS. On the other hand, 64% of patients with viral hepatitis and 65% of patients with alcoholic liver disease did develop new HE after TIPS.

For patients with refractory ascites, the main variables associated with development of HE after TIPS were age and serum creatinine. The regression model describing the development of HE after TIPS in this subgroup is summarized in Tables 8 and 9. The aetiology of portal hypertension was statistically significant for the subgroup however due to smaller frequencies it did not contribute to the regression model. 100% of the of vascular/non-cirrhotic patients were HE free after TIPS and 65% of patients with viral hepatitis developed HE after TIPS. The alcoholic cause to portal hypertension was not significantly associated with HE after TIPS. Pre-TIPS portal venous pressure and DM were bordering on being significant and did contribute to the regression model.

The urgency of TIPS was not shown to be statistically significant. From our observations we hypothesized that this might be due to patients undergoing urgent TIPS being younger than those undergoing non-urgent TIPS. This difference was confirmed ($p=0.018$, unpaired t-test). DM was a strong predictor of HE. Interestingly, the patients treated with insulin did not statistically differ from the group of patients on diet or oral anti-diabetics ($p>0.8$, unpaired t-test).

STUDY 1 DISCUSSION

This was a study of the association of pre-existing variables on the development of overt HE. We confirmed the importance of age, pre-TIPS portal venous pressure, serum creatinine, DM and aetiology of portal hypertension in the incidence of overt post-TIPS HE.

The regression models used were able to successfully sort around 60% cases. Therefore, the models are suitable for description of the factors associated with development of HE and not for its prediction.

The association between hepatic encephalopathy and albumin levels, creatinine and aspartate transaminase is probably due to severity of liver damage (Wiesner et al., 2003; Child and Turcotte, 1964). The pre-TIPS portal venous pressure, likely an indicator of severity of portal hypertension (Kumar et al., 2008), was associated with hepatic encephalopathy after TIPS. It was reported that older people are more likely to develop hepatic encephalopathy, possibly due to age-related vulnerability of the brain (Quero et al., 1996). This is in concordance with our findings that age is a very important predictor of HE after TIPS.

DM is associated with reduced psychomotor functions, a lower attention span and impaired memory (Awad et al., 2004). The pre-existing vulnerability of the brain could explain development of hepatic encephalopathy after TIPS for both older people and individuals with DM. TIPS affecting the homeostasis could trigger the HE if there was a pre-existing condition.

Due to the benefit of having large data, we were able to confirm that previously reported sex differences in development of HE in small samples (Zuckerman et al., 1997) were more likely random findings.

There was no significant difference between covered and non-covered stents in terms of association with development of HE after TIPS in this study.

The percentage of alcohol-related portal hypertension cases in our sample was consistent with world literature (Friedman and Schiano, 2004; Crawford, 2005).

The aetiology of liver cirrhosis complicated by portal hypertension is sometimes difficult to establish exactly in each individual. The self-reported alcohol consumption in the subgroup of patients who drink alcohol but also meet the criteria for NAFLD presents a diagnostic challenge. People in general have a tendency to report lower alcohol consumption than is their real consumption (Stockwell et al., 2016).

NAFLD is one of the newer diagnoses (Rinella et al., 2014). Therefore, some patients who might have been in the past given diagnosis of idiopathic cirrhosis might be nowadays diagnosed with NAFLD. This is the case especially for number of patients suffering from diabetes mellitus type II (Leite et al., 2014).

It might be expected that the TIPS procedures performed urgently, and often associated with disrupted homeostasis, would be associated with HE. However, the fact that these patients were younger than those undergoing non-urgent TIPS could explain the result (as above).

Majority of the TIPS were done for variceal bleeding. However, there were only 18.7% urgent TIPS in the whole sample. This is because some of the TIPS were done preventively for patients with a history of multiple variceal bleedings. Nowadays, due to the improvements in endoscopic interventions, the number of patients indicated to preventive TIPS is decreasing (Pomier-Layrargues et al., 2001).

Ascites as the indication for TIPS was not associated with development of HE in our sample, unlike in other studies (Mamiya et al., 2004). As patients suffering with ascites usually have, as a group, bigger liver damage, one would expect that these patients would be at higher risk of developing HE after TIPS. The patients with portal hypertension from vascular reasons (Budd-Chiari syndrome) might still have a good liver function and hence lower risk of HE. We presume that the reason why indication for TIPS was not statistically significantly associated with the development of HE might be because some very unwell patients were included in the study overall.

In our sample, 65% of patients with alcoholic liver disease developed new HE after TIPS. This is in contrast with previous findings where non-alcoholic causes of portal hypertension were associated with HE after TIPS (Somberg et al., 1995; Rössle et al., 1997). We believe, that the likelihood of developing HE after TIPS depends on whether the person stops drinking alcohol after TIPS or not. If the person continues drinking, their cirrhosis is likely to get worse and their brain is likely to get more damaged. Around the time of TIPS procedure, the patients are offered interventions for alcohol problems when in hospital, and patients are more motivated to stop drinking. The key issue is that we are missing data about who abstained from alcohol after TIPS. This could cause a bias in our study as well as in the other mentioned studies (Somberg et al., 1995; Rössle et al., 1997). It is therefore difficult to conclude whether the alcoholic or non-alcoholic cause predisposed patients to developing HE after TIPS. 64% of patients with viral hepatitis disease did develop new HE after TIPS. The viral hepatitis more often progressed and led to worsening of clinical picture and development of HE.

In terms of the study limitations, the study was retrospective, which brings limitations such as inability to control for confounding factors, some missing data and lost to follow-up. The TIPS is highly specialized procedure and therefore the centre covered a large geographic area making follow-up attendance difficult for some patients from distant cities, leading to slightly higher lost to follow-up.

As TIPS was used since 1992, its target patient group was not well established in the beginnings. This has led to some outliers in the sample, such as the patient with bilirubin of

654. Gradually the most unwell patients from the Child-Pugh grade C group started being excluded from TIPS referrals. Nowadays, TIPS is not indicated for patients with Child Pugh score over 12.

TIPS procedure is completed for all patients in a standard way. Very most of the patients had 10mm stent inserted. However, the impact on the Portal Pressure Gradient is individual. The lower mean of Portal Pressure Gradient might be also caused by some outliers in the minimum range of the measurements.

High reduction of the portosystemic pressure gradient was reported to lead to development of HE (Nägele et al., 1999). The higher the reduction of the portosystemic pressure gradient, the lower the risk of bleeding (Biecker et al., 2007) and the better are the chances that ascites will reduce. Clinicians are aware that the higher the reduction of the portosystemic pressure gradient, the higher the chances of developing HE due to reduced blood flow through liver.

The study presents real world data. This brings its own advantages and limitations. The diagnosis of hepatic encephalopathy was made by hepatologists. In our opinion, this is not necessarily a limitation of the study. In practice, the diagnosis of overt HE is frequently made by hepatologists. HE prophylaxis was not recorded for statistical analysis due to the variability in individual prescribing based on clinical judgment. The results therefore represent the risks for an uncontrolled population of patients undergoing TIPS, rather than for a treatment naive population.

It was not the aim of the study to follow-up of the development of HE in detail. It would be beneficial to see, in future prospective studies, how the symptoms of HE develop over time. Further studies could also focus on comparing the blood results at the time of any episodes of HE.

The study focused on differences in baseline characteristics of patients who did, and who did not, develop HE after TIPS. Since the study focused on correlation, it cannot draw conclusions about a causality between the baseline characteristics and development of HE after TIPS. It merely describes that people with a certain baseline characteristics are more likely to develop HE after TIPS, whether those characteristics are directly involved in the development of the HE or not.

We hope this large real-world-data study will help to conduct future studies focusing on specific predictors of HE after TIPS.

STUDY 2 (COGNITIVE CHANGES IN PATIENTS AFTER TIPS): METHODS

THE INCLUSION CRITERIA

For this study, we have included all patients undergoing TIPS in Hradec Kralove University Hospital between 2009 and 2011 who consented to participation in the study. The design of the study was a prospective cohort study. The exclusion criteria were age below 18 years and alcohol dependence.

THE TIPS METHOD

The patients underwent the standard TIPS procedure as described in the Introduction part of the dissertation.

SCHEDULE OF THE ASSESSMENTS

Most of the patients develop hepatic encephalopathy during the first three months following the TIPS (Masson et al., 2008). This is why the patients were tested prior to the TIPS, one month after TIPS and six months after TIPS.

DIAGNOSIS OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY

The diagnosis of hepatic encephalopathy was made by a qualified psychiatrist of the Psychiatric Department of University Hospital in the Czech Republic based on the international classification ICD-10 (World Health Organisation, 2004). The diagnosis was supported using the standard neuropsychology test battery called PHES (Psychometric Hepatic Encephalopathy Score), which used to be called PSE-test in the past. This is an instrument which was specifically developed to diagnose HE (Schomerus et al., 1999) and is described in detail in the Introduction, chapter Investigations for Hepatic Encephalopathy.

The PHES manual was ordered from abroad as we did not have a Czech validated version. We did not standardise the method on Czech population. However, due to the nature of the neuropsychological test battery, where the school education or cultural factors play a little role, we thought this would be a low level limitation to the study. We have used the standardised data from abroad to interpret the results. Number Connecting Test A and B and Digit Symbol Test are in principle the same as the tests which are currently routinely used in the Czech Republic. A form of Digit Symbol Test has been validated and forms part of WAIS-III (Preiss, 2013).

STATISTICAL METHODS

The Wilcoxon Signed-rank test and Mann-Whitney test were used to compare data.

ETHICAL COMMITTEE APPROVAL

The research was approved by the Ethical Committee of the University Hospital in Hradec Kralove on 17 July 2008 (number 200805S15P).

STUDY 2 RESULTS

Overall, we have completed 58 neuropsychological assessments in 25 patients. One patient refused to participate in the study. We have done 25 assessments prior to the TIPS, 17 assessments one month after TIPS, and 14 assessments 6 months after TIPS.

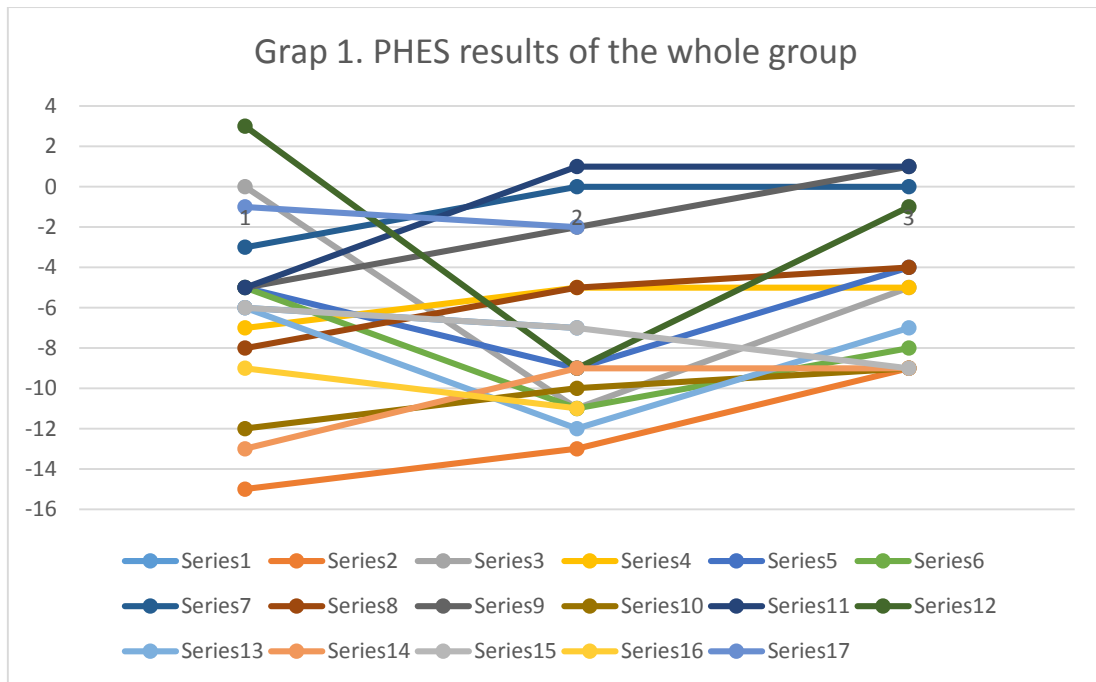
All the patients had successfully inserted TIPS. None of the patients suffered thrombosis as a complication of TIPS and no patient died during the study time. Three of the patients suffered complications during TIPS. In 2 cases, there was a puncture of biliary duct and in 1 patient there was unfortunately a puncture of the liver capsule. Fortunately, all of them recovered from the complications well. Table 10 shows the results for all the patients included in the data analysis:

Patient number	Age	Gender	PHES score before TIPS	PHES score 1 month after TIPS	PHES score 6 months after TIPS
1	53	F	-6	-7	
2	61	M	-15	-13	-9
3	67	F	0	-11	-5
4	69	M	-7	-5	-5
5	52	F	-5	-9	-4
6	66	M	-5	-11	-8
7	62	M	-3	0	0
8	48	M	-8	-5	-4
9	59	F	-5	-2	1
10	67	M	-12		
11	43	M	-12	-10	-9
12	60	M	-5	1	1
13	69	M	3	-9	-1

14	71	M	-10		
15	44	F	-9		
16	62	M	-5		
17	67	M	-6		
18	60	M	-6	-12	-7
19	54	M	-13	-9	-9
20	60	M	-6	-7	-9
21	63	M	-9	-11	
22	72	F	-1	-2	
23	68	F	-2		
24	70	F	-10		
25	68	F	-10		

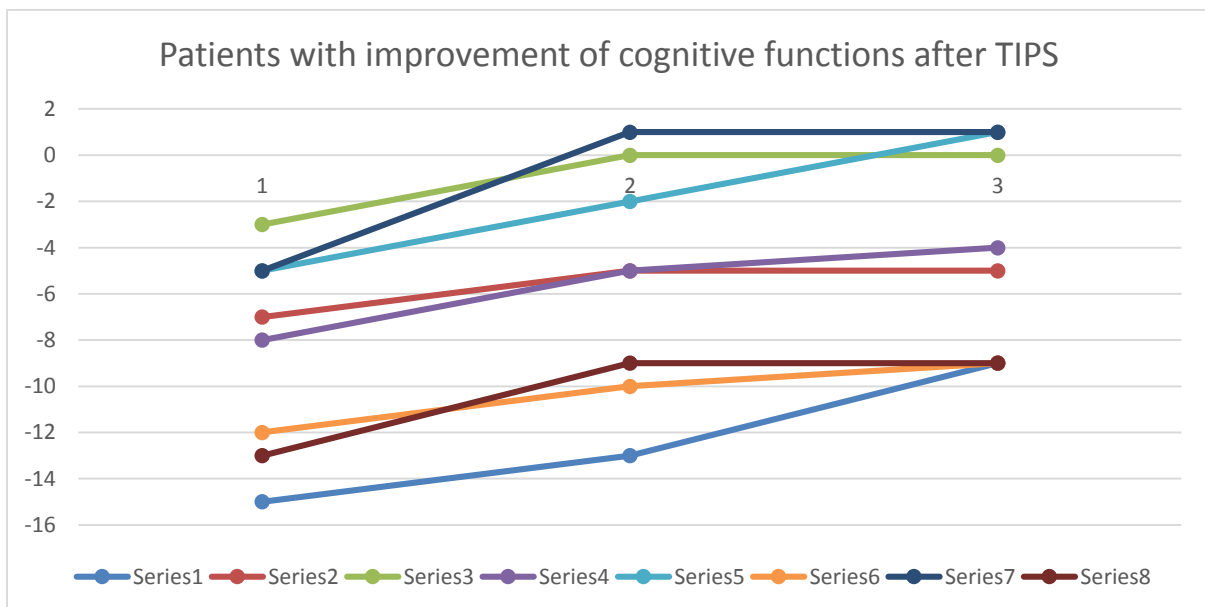
As apparent from the Table 10, most of the patients already fulfilled the diagnostic criteria of hepatic encephalopathy prior to TIPS. The medium PHES for the whole sample was -6 before TIPS, -9 one month after TIPS and -5 six months after TIPS. The overall worsening between before and 1 month after TIPS was not statistically significant (Wilcoxon Signed-Rank Test, $p=0.3669$). There was a statistically significant improvement between the assessment 1 month after TIPS and 6 months after TIPS (Wilcoxon Signed-Rank Test, $p=0.0068$). Again, the cognitive functioning before TIPS and 6 months after TIPS was not statistically different (Wilcoxon Signed-Rank Test, $p=0.1075$).

Graphical analysis of the cognitive test results of the individual patients shows an uneven course of the cognitive functioning after TIPS, as per Graph 1:

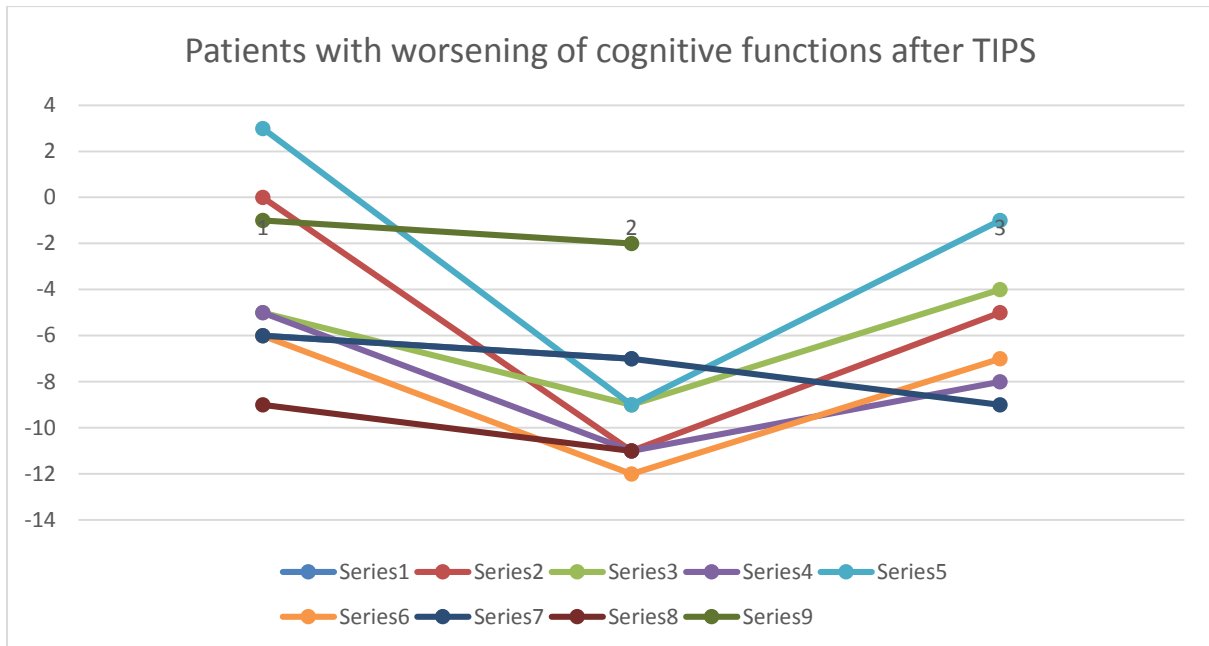


The unevenness is caused by the fact that there are two subgroups of patients one month after TIPS: The ones who got worse in cognitive functioning, but also the ones who improved cognitively after TIPS (see Graph 2 and Graph 3):

Graph 2.



Graph 3.



Once we divided patients into 2 subgroups based on their cognitive improvement or worsening after TIPS, the changes when compared before and after TIPS became significant. The subgroup of the improved patients shows improvement in the cognitive functioning 1 month after TIPS (Wilcoxon Signed-Rank Test, $p=0.005$), as per Graph 2. This effect continued even 6 months after TIPS (Wilcoxon Signed-Rank Test, $p=0.005$).

The subgroup of patients who are cognitively worse after TIPS shows significantly different cognitive functioning between the assessment before TIPS and 1 month after TIPS (Wilcoxon Signed-Rank Test, $p=0.025$), as per graph 3. The patients worsened 1 month after TIPS are still performing cognitively worse even 6 months after TIPS (Wilcoxon Signed-Rank Test, $p<0.05$).

The interesting finding is that the patients who showed less of the cognitive impairment prior to TIPS were more likely to worsen in the cognitive functioning after TIPS, than the others (Mann-Whitney Test, $p=0.0819$).

We have had a look at the characteristics which are reported in the literature associated with the development of HE after TIPS for both of the subgroups. These were high age, female gender, non-alcoholic aetiology of hepatic cirrhosis, big change in the portal gradient after TIPS, high Child-Pugh score, co-morbidity with diabetes mellitus, ascites as an indication for TIPS and the use of uncovered stent. We have also checked for the prophylaxis with lactulose and Rifaximin.

The average age of the patients who cognitively worsened after TIPS was 62.4, the average age of the patients who cognitively improved after TIPS was 57. The change of the portal gradient after TIPS was higher in the group with cognitive worsening after TIPS (average of 12.75 vs the average of 9.2 in patients with cognitive improvement). Both subgroups of improved versus worsened patients did not differ in terms of the aetiology of liver cirrhosis, Child-Pugh score, and the presence of diabetes mellitus or indication to TIPS. There were no differences between both subgroups in the use of lactulose or Rifaximin.

STUDY 2 DISCUSSION

It is well known, that a significant proportion of patients after TIPS will develop worsening of the cognitive functioning. We have confirmed the worsening in cognitive functioning after TIPS in the group of patients as a whole, as per world literature (Masson et al., 2008; Zuckerman et al., 1997). This worsening was not statistically significant, which can be explained by the size of our sample.

However, searching the PubMed database, we did not find any study which would describe cognitive improvement of the patients after TIPS (search using keywords TIPS AND encephalopathy AND cognitive). Therefore, we believe that our finding about there being a good proportion of patients who improve after TIPS is quite unique to some extent. It is possible, that the overall worsening of the patients on average may have caused the previous researchers focusing on that finding, and actually overlooking the fact that there is a significant proportion of patients who have benefited from the TIPS in terms of cognitive functioning. Of course, this hypothesis would need to be tested in a larger sample for it to be confirmed. However, if this finding is confirmed by other scientists in future, it could cause for both doctors and patients to have a more positive and more balanced outlook on the TIPS procedure.

The age difference between the groups of patients who improved versus the ones who worsened in the cognitive performance after TIPS is likely due to the role of the age in the development of HE after TIPS. The age is generally reported as one of the most important factors in terms of predispositions to development of HE after TIPS (Stefánková et al., 2007; ter Borg et al., 2004; Riggio et al., 1996; Sanyal et al., 1994; Mamiya et al., 2004; Hassoun et al., 2001).

The importance of the portal gradient change in the development of HE has been reported in the previous studies (Nägele et al., 1999). In our pilot sample, it shows to be one of the most important factors predicting the prognosis of the patients with regards to the development of HE after TIPS.

Most of our patients in the sample have suffered HE prior to the TIPS. This is largely in keeping with the world literature which shows that up to 80% of patients with liver cirrhosis suffer from HE if rigorously tested (Bajaj, 2008).

The limitation of the study is the fact that it is a pilot study with a relatively small number of patients being tested. The advantage of the study is the fact that it studies in detail, on the Czech population, the development of the cognitive changes after TIPS. Moreover, the study is bringing some new information in terms of the outlook on the development of HE after TIPS.

Future research should focus on the validation of the findings in the larger sample. Following that, future research could focus on the identification of the subgroups of patients in order to be able to predict who will improve in the cognitive functioning and who will worsen in the cognitive functioning after TIPS.

CONCLUSIONS OF THE DISSERTATION

The Transjugular Intrahepatic Portalsystemic Shunt is a procedure which was introduced in Hradec Kralove first in 1992 and our TIPS cohort of patients is impressive in its size within the whole Europe. TIPS can vastly improve the quality of life and the prognosis of the patients suffering from portal hypertension, because it decreases the impact of the illness on their life (Nazarian et al., 1996; Gaba et al., 2015). However, if this is complicated by the development or worsening of the HE, the quality of life of patients can worsen (Bao, 2007). During my PhD, I have focused on a liaison psychiatry topic. I hope I have contributed to the research in Hradec Kralove University Hospital and Charles University by working closely with the existing team of hepatologists, helping to create multidisciplinary research project team. We have done together number of presentations, posters, review articles, two original research projects, one of which was accepted for publication into Impact Factor journal and one which we are now sending into Ceska a Slovenska Psychiatrie journal. We have published together a chapter in the Hepatologie textbook, which was awarded by Ceska

Lekarska Spolecnost J.E. Purkyne as a book of the year 2010. In terms of my contribution to the projects and their originality, I have come up with original hypotheses, secured two grants (GAUK as a main author, IGA as a co-author), contributed to data sampling and wrote the articles attached in Appendices under supervision of my tutors.

The first study brings more clarity as to what factors are more likely to be indicative of the future development of overt HE after TIPS. It was a study using large data and therefore giving some robust results. It could help to decide which patients undergoing TIPS with no overt HE prior to TIPS would benefit from primary prophylactic treatment, as current guidelines state that only patients at high risk without previous episodes of overt HE should be given prophylactic treatment (Vilstrup et al., 2014).

The second study was looking at HE in detail and studied changes prospectively over the time, giving us high quality detailed data to work with. So far the research focused on the patients who would worsen in the cognitive functioning after TIPS. From our preliminary research, it seems that there is a significant subgroup of patients after TIPS who had HE prior to TIPS but they have actually improved after TIPS. This is an exciting finding and could bring a new direction in the research about HE.

REFERENCES

ADAMS, R.D., FOLEY, J.M. The neurological disorder associated with liver disease. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*. 1953, 32, 198-237. ISSN 0091-7443.

AHL, B., WEISSENBORN, K., VAN DEN HOFF, J., FISCHER-WASELS, D., KÖSTLER, H., HECKER, H., BURCHERT, W. Regional differences in cerebral blood flow and cerebral ammonia metabolism in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2004, 40, 73-79. ISSN 0270-9139.

AIGLOVA, K., BRUHA, R., CERNOCH, J., DOLEZAL, J., EHRMANN, J., ELIAS, P., HORAK, J., HULEK, P., PANEK, J., PETRTYL, J., UNGERMANN, L., VALEK, V., VANASEK, T., VITEK, L. Diagnostika jaternich chorob. In: EHRMANN, J. and HULEK, P. Eds. *Hepatology*. Praha: Grada Publishing, 2010, 37-138. ISBN 978-80-247-3118-6.

AMODIO, P., MARCHETTI, P., DEL PICCOLO, F., BEGHI, A., COMACCHIO, F., CARRARO, P., CAMPO, G., BARUZZO, L., MARCHIORI, C., GATTA, A. The effect of flumazenil on subclinical psychometric or neurophysiological alterations in cirrhotic patients: a double-blind placebo-controlled study. *Clin Physiol*. 1997, 17, 533-539. ISSN 0144-5979.

AMODIO, P., DEL PICCOLO, F., MARCHETTI, P., ANGELI, P., IEMMOLO, R., CAREGARO, L., MERKEL, C., GERUNDA, G., GATTA, A. Clinical features and survival of cirrhotic patients with subclinical cognitive alterations detected by the number connection test and computerized psychometric tests. *Hepatology*. 1999, 29, 1662-1667. ISSN 0270-9139.

AMODIO, P., MONTAGNESE, S., GATTA, A., MORGAN, M.Y. Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2004, 19, 253-267. ISSN 0885-7490.

AMODIO, P., CAMPAGNA, F., OLIANAS, S., IANNIZZI, P., MAPELLI, D., PENZO, M., ANGELI, P., GATTA, A. Detection of minimal hepatic encephalopathy: normalization and optimization of the Psychometric Hepatic Encephalopathy Score. A neuropsychological and quantified EEG study. *J Hepatol*. 2008, 49, 346–353. ISSN 0168-8278.

ANANTH, J., SWARTZ, R., BURGOYNE, K., GADASALLY, R. Hepatic disease and psychiatric illness: relationships and treatment. *Psychother Psychosom*. 1994, 62, 146-159. ISSN 0033-3190.

ANGELONI, S., MERLI, M., SALVATORI, F.M., DE, SANTIS, A., FANELLI, F., PEPINO, D., ATTILI, A.F., ROSSI, P., RIGGIO, O. Polytetrafluoroethylene-covered stent grafts for TIPS procedure: 1-year patency and clinical results. *Am J Gastroenterol*. 2004, 99, 280-285. ISSN 0002-9270.

ANGERMAYR, B., CEJNA, M., KARNEL, F., GSCHWANTLER, M., KOENIG, F., PIDLICH, J., MENDEL, H., PICHLER, L., WICHLAS, M., KREIL, A., SCHMID, M., FERLITSCH, A., LIPINSKI, E., BRUNNER, H., LAMMER, J., FERENCI, P., GANGL, A., PECK-RADOSAVLJEVIC, M. Child-Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut*. 2003, 52, 879-885. ISSN 0017-5749.

ARGUEDAS, M.R., DELAWRENCE, T.G., MCGUIRE, M.B. Influence of hepatic encephalopathy on health-related quality of life in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 2003, 48, 1622–1626. ISSN 0163-2116.

AWAD, N., GAGNON, M., MESSIER, C. The Relationship between Impaired Glucose Tolerance, Type 2 Diabetes, and Cognitive Function. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2004, 26, 1044-1080. ISSN 1380-3395.

BAHN, E., NOLTE, W., KURTH, C., RAMADORI, G., RÜTHER, E., WILTFANG, J. Quantification of the electroencephalographic theta/alpha ratio for the assessment of portal-systemic encephalopathy following implantation of transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt (TIPSS). *Metab Brain Dis.* 2002, 17, 19-28. ISSN 0885-7490.

BAI, M., HAN, G.H., YUAN, S.S., YIN, Z.X., HE, C.Y., WANG, J.H., QI, X.S., NIU, J., GUO, W.G., WU, K.C., FAN, D.M. [Early hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: the risk factors and longtime survival]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2011a, 19, 498-501. ISSN 1007-3418.

BAI, M., QI, X., YANG, Z., YIN, Z., NIE, Y., YUAN, S., WU, K., HAN, G., FAN, D. Predictors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011b, 26, 943-951. ISSN 0815-9319.

BAJAJ, J.S. Minimal hepatic encephalopathy matters in daily life. *World J Gastroenterol.* 2008, 14, 3609-3615. ISSN 1007-9327.

BAJAJ, J.S., HAFEEZULLAH, M., HOFFMANN, R.G., SAEIAN, K. Minimal hepatic encephalopathy: a vehicle for accidents and traffic violations. *Am J Gastroenterol.* 2007, 102, 1903-1909. ISSN 0002-9270.

BAJAJ, J.S., HAFEEZULLAH, M., FRANCO, J., VARMA, R.R., HOFFMANN, R.G., KNOX, J.F., HISCHKE, D., HAMMEKE, T.A., PINKERTON, S.D., SAEIAN, K. Inhibitory

control test for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*. 2008a, 135, 1591-1600. ISSN 0016-5085.

BAJAJ, J.S., HAFEEZULLAH, M., HOFFMANN, R.G., VARMA, R.R., FRANCO, J., BINION, D.G., HAMMEKE, T.A., SAEIAN, K. Navigation skill impairment: Another dimension of the driving difficulties in minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2008b, 47, 596-604. ISSN 0270-9139.

BAJAJ, J.S., SAEIAN, K., HAFEEZULLAH, M., HOFFMANN, R.G., HAMMEKE, T.A. Patients with minimal hepatic encephalopathy have poor insight into their driving skills. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008c, 6, 1135-1139. ISSN 1542-3565.

BAJAJ, J.S., WADE, J.B., SANYAL, A.J. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: Implications for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2009, 50, 2014-2021. ISSN 0270-9139.

BAJAJ, J.S., THACKER, L.R., HEUMAN, D.M., FUCHS, M., STERLING, R.K., SANYAL, A.J., PURI, P., SIDDIQUI, M.S., STRAVITZ, R.T., BOUNEVA, I., LUKETIC, V., NOBLE, N., WHITE, M.B., MONTEITH, P., UNSER, A., WADE, J.B. The Stroop smartphone application is a short and valid method to screen for minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2013, 58, 1122-1132. ISSN 0270-9139.

BAO, Z.J., QIU, D.K., MA, X., FAN, Z.P., ZHANG, G.S., HUANG, Y.Q., YU, X.F., ZENG, M.D. Assessment of health-related quality of life in Chinese patients with minimal hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol*. 2007, 13, 3003-3008. ISSN 1007-9327.

BASS, N.M., MULLEN, K.D., SANYAL, A., POORDAD, F., NEFF, G., LEEVY, C.B., SIGAL, S., SHEIKH, M.Y., BEAVERS, K., FREDERICK, T., TEPERMAN, L., HILLEBRAND, D., HUANG, S., MERCHANT, K., SHAW, A., BORTEY, E., FORBES, W.P. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2010, 362, 1071-1081. ISSN 0028-4793.

BARI, K., GARCIA-TSAO, G. Treatment of portal hypertension. *World J Gastroenterol*. 2012, 18, 1166-1175. ISSN 1007-9327.

BEGLEITER, H., PORJESZ, B., CHOU, C.L. Auditory brainstem potentials in chronic alcoholics. *Science*. 1981, 211, 1064-1066. ISSN 0036-8075.

BENDER, A.S., NOREMBERG, M.D. Effects of ammonia on L-glutamate uptake in cultured astrocytes. *Neurochem Res*. 1996, 21, 567-573. ISSN 0364-3190.

BERGERON, M., READER, T.A., LAYRARGUES, G.P., BUTTERWORTH, R.F. Monoamines and metabolites in autopsied brain tissue from cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *Neurochem Res*. 1989, 14, 853-859. ISSN 0364-3190.

BICKFORD, R.G., BUTT, H.R. Hepatic coma: the electroencephalographic pattern. *J Clin Invest*. 1955, 34, 790-799. ISSN 0021-9738.

BIECKER, E., ROTH, F., HELLER, J., SCHILD, H.H., SAUERBRUCH, T., SCHEPKE, M. Prognostic role of the initial portal pressure gradient reduction after TIPS in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007, 19, 846-852. ISSN 0815-9319.

BLACK, M. Hepatic detoxification of endogenously produced toxins and their importance for the pathogenesis of hepatic encephalopathy. In: ZAKIM, D. and BOYER, T., eds. *Hepatology. A textbook of liver disease*. Philadelphia: W B Saunders, 1982. p. 397-414. ISBN 9780721696829.

BLEI, A.T., CORDOBA, J., PRACTICE PARAMETERS COMMITTEE OF THE AMERICAN COLLEGE OF GASTROENTEROLOGY. Hepatic Encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2001, 96, 1968-1976. ISSN 0002-9270.

BRUNO, S., STROFFOLINI, T., COLOMBO, M., BOLLANI, S., BENVIGNÙ, L., MAZZELLA, G., ASCIONE, A., SANTANTONIO, T., PICCININO, F., ANDREONE, P., MANGIA, A., GAETA, G.B., PERSICO, M., FAGIUOLI, S., ALMASIO, P.L; ITALIAN ASSOCIATION OF THE STUDY OF THE LIVER DISEASE (AISF). Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology*. 2007, 45, 579-587. ISSN 0270-9139.

BUREAU, C., PAGAN, J.C., LAYRARGUES, G.P., METIVIER, S., BELLOT, P., PERREAULT, P., OTAL, P., ABRALDES, J.G., PERON, J.M., ROUSSEAU, H., BOSCH, J., VINEL, J.P. Patency of stents covered with polytetrafluoroethylene in patients treated by transjugular intrahepatic portosystemic shunts: long-term results of a randomized multicentre study. *Liver Int.* 2007, 27, 742-747. ISSN 1478-3223.

BUTTERWORTH, R.F. Alterations of neurotransmitter-related gene expression in human and experimental portal-systemic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 1998, 13, 337-349. ISSN 0885-7490.

BUTTERWORTH, R.F. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at ammonia. *Metab Brain Dis.* 2002, 17, 221-227. ISSN 0885-7490.

BUTTERWORTH, R.F. Pathogenesis of hepatic encephalopathy: update on molecular mechanisms. *Indian J Gastroenterol.* 2003, 22 (Suppl 2), S11-16. ISSN 0254-8860.

BUTTERWORTH, R.F. Pathophysiology of brain dysfunction in hyperammonemic syndromes: The many faces of glutamine. *Mol Genet Metab.* 2014, 113, 113-117. ISSN 1096-7192.

CAPOCACCIA, L., RIGGIO, O. Nonabsorbable disaccharides plus neomycin in hepatic encephalopathy: do they enhance each other? *Hepatology.* 1990, 12, 368-370. ISSN 0270-9139.

CHILD, C.G., TURCOTTE, J.G. Surgery and portal hypertension. In: CHILD, C.G., ed. *The liver and portal hypertension.* Philadelphia: Saunders, 1964, p. 50-64. ISBN 978-0721625409.

COLAPINTO, R.F., STRONELL, R.D., GILDINER, M. Formation of intrahepatic portosystemic shunts using a balloon dilatation catheter: preliminary clinical experience. *Am J Roentgenol.* 1983, 140, 709-714. ISSN 0361-803X.

COLLIS, I., LLOYD, G. Psychiatric aspects of liver disease. *Br J Psychiatry.* 1992, 161, 12-22. ISSN 0007-1250.

COOPER, A.J., MCDONALD, J.M., GELBARD, A.S., GLEDHILL, R.F., DUFFY, T.E. The metabolic fate of ¹³N-labeled ammonia in rat brain. *J Biol Chem.* 1979, 254, 4982-4992. ISSN 0021-9258.

COOPER, A.J., PLUM, F. Biochemistry and physiology of brain ammonia. *Physiol Rev.* 1987, 67, 440-519. ISSN 0031-9333.

CRAWFORD, J.M. Liver and biliary tract. In: KUMAR, V., ABBAS, A.K., FAUSTO, N., eds. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005, p.877-938. ISBN 9780721601878.

CRONE, C.C., GABRIEL, G.M., DIMARTINI, A. An overview of psychiatric issues in liver disease for the consultation-liaison psychiatrist. *Psychosomatics.* 2006, 47, 188-205. ISSN 0033-3182.

DAVIDSON, E.A., SUMMERSKILL, W.H. Psychiatric aspects of liver disease. *Postgrad Med J.* 1956, 32, 487-494. ISSN 0032-5473.

D'AMICO, G., GARCIA-TSAO, G., PAGLIARO, L. J. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J. Hepatol.* 2006, 44, 217-231. ISSN 0168-8278.

DBOUK, N., MCGUIRE, B.M. Hepatic encephalopathy: a review of its pathophysiology and treatment. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2006, 9, 464-474. ISSN 1092-8472.

DE FRANCHIS, R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J. Hepatol.* 2005, 43, 167-176. ISSN 0168-8278.

DENG, D., LIAO, M.S., QIN, J.P., LI, X.A. Relationship between pre-TIPS hepatic hemodynamics and postoperative incidence of hepatic encephalopathy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2006, 5, 232-236. ISSN 1499-3872.

DENING, T.R., BERRIOS, G.E. Wilson's disease. Psychiatric symptoms in 195 cases. *Arch Gen Psychiatry*. 1989, 46, 1126-1134. ISSN 0003-990X.

DESJARDINS, P., BANDEIRA, P., RAO, V.L.R., LEDOUX, S., BUTTERWORTH, R.F. Increased expression of the peripheral-type benzodiazepine receptor-isoquinoline carboxamide binding protein mRNA in brain following portacaval anastomosis. *Brain Res*. 1997, 758, 255-258. ISSN 0006-8993.

DICKSON, E.R., GRAMBSCH, P.M., FLEMING, T.R., FISHER, L.D., LANGWORTHY, A. Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. *Hepatology*. 1989, 10, 1-7. ISSN 0270-9139.

DRAKE, R., VOGL, A.W., MITCHELL, A.W.M., Eds. *Gray's Anatomy for Students*. London: Churchill Livingstone, 2012. 3rd Ed. ISBN 9780702051319.

DURAND, F., VALLA, D. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2008, 28, 110-122. ISSN 0272-8087.

DURSUN, M., CALISKAN, M., CANORUC, F., ALUCLU, U., CANORUC, N., TUZCU, A., YILMAZ, S., ISIKDOGAN, A., ERTEM, M. The efficacy of flumazenil in subclinical to mild hepatic encephalopathic ambulatory patients. A prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Swiss Med Wkly*. 2003, 133, 118-123. ISSN 1424-7860.

ELITHORN, A., LUNZER, M., WEINMAN, J. Cognitive deficits associated with chronic hepatic encephalopathy and their response to levodopa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1975, 38, 794-798. ISSN 0022-3050.

EWUSI-MENSAH, I., SAUNDERS, J.B., WODAK, A.D., MURRAY, R.M., WILLIAMS, R. Psychiatric morbidity in patients with alcoholic liver disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983, 287, 1417-1419. ISSN 0267-0623.

FELDMAN, M., FRIEDMAN, L.S., BRANDT., L.J. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease pathophysiology, diagnosis, management*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010. 9th ed. ISBN 9781416061892.

FELIPO, V., BUTTERWORTH, R.F. Neurobiology of ammonia. *Prog Neurobiol.* 2002, 67, 259-279. ISSN 0301-0082.

FERENCI, P., LOCKWOOD, A., MULLEN, K., TARTER, R., WEISSENBORN, K., BLEI, A.T. 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, 716-721. ISSN 0270-9139.

FERNÁNDEZ-ESPARRACH, G., SÁNCHEZ-FUEYO, A., GINÈS, P., URIZ, J., QUINTÓ, L., VENTURA, P.J., CÁRDENAS, A., GUEVARA, M., SORT, P., JIMÉNEZ, W., BATALLER, R., ARROYO, V., RODÉS, J. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J Hepatol.* 2001, 34, 46-52. ISSN 0168-8278.

FLECK, A., RAINES, G., HAWKER, F., TROTTER, J., WALLACE, P.I., LEDINGHAM, I.M., CALMAN, K.C. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet.* 1985, 1, 781-784. ISSN 0140-6736.

FOLEY, J.M., WATSON, C.W., ADAMS, R.D. Significance of the electroencephalographic changes in hepatic coma. *Trans Am Neurol Assoc.* 1950, 51, 161-165. ISSN 0065-9479.

FONTANA, R.J., HANN, H.W., PERRILLO, R.P., VIERLING, J.M., WRIGHT, T., RAKELA, J., ANSCHUETZ, G., DAVIS, R., GARDNER, S.D., BROWN, N.A. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology.* 2002, 123, 719-727. ISSN 0016-5085.

FRANÇOIS, E., GARCÍA-PAGÁN, J.C., BRU, C., FEU, F., GILABERT, R., ESCORSELL, A., BOSCH, J., RODÉS, J. [Effects of percutaneous intrahepatic portosystemic shunt on splanchnic and systemic hemodynamics in patients with portal hypertension]. *Gastroenterol Hepatol.* 1997, 20, 1-4. ISSN 0210-5705.

FREEMAN, R.B., WIESNER, R.H., EDWARDS, E., HARPER, A., MERION, R., WOLFE, R., UNITED NETWORK FOR ORGAN SHARING ORGAN PROCUREMENT AND TRANSPLANTATION NETWORK LIVER AND TRANSPLANTATION COMMITTEE.

Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transpl.* 2004, 10, 7-15. ISSN 1527-6465.

FRIEDMAN, S., SCHIANO, T. Cirrhosis and its sequelae. In: GOLDMAN, L., AUSIELLO, D., Eds. *Cecil Textbook of Medicine*. Philadelphia: Saunders, 2004, p. 936–944. 22nd Ed. ISBN 9780721696539.

GABA, R.C., PARVINIAN, A., CASADABAN, L.C., COUTURE, P.M., ZIVIN, S.P., LAKHOO, J., MINOCHA, J., RAY, C.E., KNUUTTINEN, M.G., BUI, J.T. Survival benefit of TIPS versus serial paracentesis in patients with refractory ascites: a single institution case-control propensity score analysis. *Clin Radiol.* 2015 Mar 7, 70. Epub 2015. ISSN 1365-229X.

GAMMAL, S.H., BASILE, A.S., GELLER, D., SKOLNICK, P., JONES, E.A. Reversal of the behavioral and electrophysiological abnormalities of an animal model of hepatic encephalopathy by benzodiazepine receptor ligands. *Hepatology.* 1990, 11, 371-378. ISSN 0270-9139.

GARCÍA-PAGÁN, J.C., CACA, K., BUREAU, C., LALEMAN, W., APPENRODT, B., LUCA, A., ABRALDES, J.G., NEVENS, F., VINEL, J.P., MÖSSNER, J., BOSCH, J., EARLY TIPS (TRANSJUGULAR INTRAHEPATIC PORTOSYSTEMIC SHUNT) COOPERATIVE STUDY GROUP. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med.* 2010, 362, 2370-2379. ISSN 0028-4793.

GINÉS, P., QUINTERO, E., ARROYO, V., TERÉS, J., BRUGUERA, M., RIMOLA, A., CABALLERÍA, J., RODÉS, J., ROZMAN, C. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology.* 1987, 7, 122-128. ISSN 0270-9139.

GIRARD, G., GIGUÈRE, J.F., BUTTERWORTH, R.F. Region-selective reductions in activities of glutamine synthetase in rat brain following portacaval anastomosis. *Metab Brain Dis.* 1993, 8, 207-215. ISSN 0885-7490.

GITLIN, N., LEWIS, D.C., HINKLEY, L. The diagnosis and prevalence of subclinical hepatic encephalopathy in apparently healthy, ambulant, non-shunted patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1986, 3, 75-82. ISSN 0168-8278.

GITLIN, N. Hepatic Encephalopathy. In: ZAKIM, D. and BOYER, T.D., Eds. *Hepatology: A Textbook of Liver disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1996, 605-617. 3rd Ed. ISBN 978-0721648361.

GLUUD, C., HENRIKSEN, J.H., NIELSEN, G. Prognostic indicators in alcoholic cirrhotic men. *Hepatology*. 1988, 8, 222-227. ISSN 0270-9139.

GLUUD, L.L., DAM, G., BORRE, M., LES, I., CORDOBA, J., MARCHESINI, G., AAGAARD, N.K., VILSTRUP, H. Lactulose, rifaximin or branched chain amino acids for hepatic encephalopathy: what is the evidence? *Metab Brain Dis*. 2013a, 28, 221-225. ISSN 0885-7490.

GLUUD, L.L., DAM, G., BORRE, M., LES, I., CORDOBA, J., MARCHESINI, G., AAGAARD, N.K., RISUM, N., VILSTRUP, H. Oral branched chain amino acids have a beneficial effect on manifestations of hepatic encephalopathy in a systematic review with metaanalyses of randomized controlled trials. *J Nutr*. 2013b, 143, 1263-1268. ISSN 0022-3166.

HARPER, C. The neuropathology of alcohol-related brain damage. *Alcohol Alcohol*. 2009, 44, 136-140. ISSN 0735-0414.

HARROD-KIM, P., SAAD, W.E., WALDMAN, D. Predictors of early mortality after transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation for the treatment of refractory ascites. *J Vasc Interv Radiol*. 2006, 17, 1605-1610. ISSN 1051-0443.

HASSANEIN, T., TOFTENG, F., BROWN, R. Efficacy of albumin dialysis (MARS) in patients with cirrhosis and advanced grades of hepatic encephalopathy: a prospective, controlled, randomised multi centre trial [abstract]. *Hepatology*. 2004, 4 (Suppl 1), S726. ISSN 0270-9139.

HASSOUN, Z., DESCHÊNES, M., LAFORTUNE, M., DUFRESNE, M.P., PERREAULT, P., LEPANTO, L., GIANFELICE, D., BUI, B., POMIER-LAYRARGUES, G. Relationship

between pre-TIPS liver perfusion by the portal vein and the incidence of post-TIPS chronic hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 2001, 96, 1205-1209. ISSN 0002-9270.

HENRIKSEN, J.H., PARVING, H.H., CHRISTIANSEN, L., WINKLER, K., LASSEN, N.A. Increased transvascular escape rate of albumin during experimental portal and hepatic venous hypertension in the pig. Relation to findings in patients with cirrhosis of the liver. *Scand J Clin Lab Invest.* 1981, 41, 289-299. ISSN 0036-5513.

HINDFELT, B., PLUM, F., DUFFY, T.E. Effect of acute ammonia intoxication on cerebral metabolism in rats with portacaval shunts. *J Clin Invest.* 1977, 59, 386-396. ISSN 0021-9738.

HORAK, J. Kvantifikace jaterních funkcí, In: EHRMANN, J. and HULEK, P. Eds. *Hepatologie.* Praha: Grada Publishing, 2010, 52-55. ISBN 978-80-247-3118-6.

IBM CORP. *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 19.0* [software]. [prístup 2010]. Armonk, NY, USA. Dostupné z: <http://www-03.ibm.com/software/products/en/spss-stats-pro>. Požadavky na systém: 32-bit (x86) or 64-bit (x64) processor, Windows 10 Education, Windows 10 Enterprise, Windows 10 Home, Windows 10 Pro, Windows 8.1 Enterprise, Windows 8.1 Professional, Windows 8.1 Standard, Windows 7 Enterprise Service Pack 1, Windows 7 Home Premium Service Pack 1, Windows 7 Professional Service Pack 1, Windows 7 Starter Service Pack 1, Windows 7 Ultimate Service Pack 1, Windows 8 Enterprise, Windows 8 Professional, Windows 8 Standard, Windows Server 2008 R2 Datacenter Edition, Windows Server 2008 Enterprise Edition, Windows Server 2008 R2 Enterprise Edition, Windows Server 2008 Standard Edition, Windows Server 2008 R2 Standard Edition, Windows Server 2008 Web Edition, Windows Server 2008 R2 Web Edition, Windows Server 2012 Datacenter Edition, Windows Server 2012 R2 Datacenter Edition, Windows Server 2012 Essentials Edition, Windows Server 2012 R2 Essentials Edition, Windows Server 2012 Foundation Edition, Windows Server 2012 Standard Edition, Windows Server 2012 R2 Standard Edition, Windows Vista Business SP2, Windows Vista Enterprise SP2, Windows Vista Home Basic, Windows Vista Home Premium, Windows Vista Ultimate SP2, Windows XP Home, Windows XP Professional.

IZUMI, Y., IZUMI, M., MATSUKAWA, M., FUNATSU, M., ZORUMSKI, C.F. Ammonia-mediated LTP inhibition: effects of NMDA receptor antagonists and L-carnitine. *Neurobiol Dis.* 2005, 20, 615-624. ISSN 0969-9961.

JIRKOVSKY, V., HULEK, P. Transjugularni intrahepatalni portosystemova spojka. In: EHRMANN, J. and HULEK, P. Eds. *Hepatologie*. Praha: Grada Publishing, 2010, 491-500. ISBN 978-80-247-3118-6.

JOG, M.S., LANG, A.E. Chronic acquired hepatocerebral degeneration: case reports and new insights. *Mov Disord.* 1995, 10, 714-722. ISSN 0885-3185.

JOVER, R., COMPAÑY, L., GUTIÉRREZ, A., ZAPATER, P., PÉREZ-SERRA, J., GIRONA, E., APARICIO, J.R., PÉREZ-MATEO, M. Minimal hepatic encephalopathy and extrapyramidal signs in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2003, 98, 1599-1604. ISSN 0002-9270.

KAMATH, P.S., WIESNER, R.H., MALINCHOC, M., KREMERS, W., THERNEAU, T.M., KOSBERG, C.L., D'AMICO, G., DICKSON, E.R., KIM, W.R. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001, 33, 464-470. ISSN 0270-9139.

KAPPUS, M.R., BAJAJ, J.S. Assessment of Minimal HE (with emphasis on computerized psychometric tests). *Clin Liver Dis.* 2012, 16, 43-55. ISSN 1089-3261.

KIM, W.R., POTERUCHA, J.J., WIESNER, R.H., LARUSSO, N.F., LINDOR, K.D., PETZ, J., THERNEAU, T.M., MALINCHOC, M., DICKSON, E.R. The relative role of the Child-Pugh classification and the Mayo natural history model in the assessment of survival in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 1999, 29, 1643-1648. ISSN 0270-9139.

KIRCHEIS, G., NILIUS, R., HELD, C., BERNDT, H., BUCHNER, M., GÖRTELMAYER, R., HENDRICKS, R., KRÜGER, B., KUKLINSKI, B., MEISTER, H., OTTO, H.J., RINK, C., RÖSCH, W., STAUCH, S. Therapeutic efficacy of L-ornithine-Laspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, doubleblind study. *Hepatology.* 1997, 25, 1351-1360. ISSN 0270-9139.

KIRCHEIS, G., WETTSTEIN, M., TIMMERMANN, L., SCHNITZLER, A., HÄUSSINGER, D. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2002, 35, 357-366. ISSN 0270-9139.

KOCH, D.G., TILLMAN, H., DURKALSKI, V., LEE, W.M., REUBEN, A. Development of a Model to Predict Transplant-free Survival of Patients with Acute Liver Failure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Apr 13., Epub ahead of print. ISSN 1542-7714.

KONO, I., UEDA, Y., NAKAJIMA, K., ARAKI, K., KAGAWA, K., KASHIMA, K. Subcortical impairment in subclinical hepatic encephalopathy. *J Neurol Sci*. 1994, 126, 162-167. ISSN 0022-510X.

KRAMER, L., BAUER, E., FUNK, G., HOFER, H., JESSNER, W., STEINDL-MUNDA, P., WRBA, F., MADL, C., GANGL, A., FERENCI, P. Subclinical impairment of brain function in chronic hepatitis C infection. *J Hepatol*. 2002, 37, 349-354. ISSN 0168-8278.

KÜGLER, C.F., PETTER, J., TAGHAVY, A., LOTTERER, E., WENSING, G., HAHN, E.G., FLEIG, W.E. Dynamics of cognitive brain dysfunction in patients with cirrhotic liver disease: an event-related P300 potential perspective. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994, 91, 33-41. ISSN 0013-4694.

KULLMANN, F., HOLLERBACH, S., HOLSTEGE, A., SCHÖLMERICH, J. Subclinical hepatic encephalopathy: the diagnostic value of evoked potentials. *J Hepatol*. 1995, 22, 101-110. ISSN 0168-8278.

KUMAR, A., SHARMA, P., SARIN, S.K. Hepatic venous pressure gradient measurement: time to learn! *Indian J Gastroenterol*. 2008, 27, 74-80. ISSN 0254-8860.

KUNTZ, E., KUNTZ, H.D., Eds. *Hepatology: Principles and practice: History, Morphology, Biochemistry, Diagnostics, Clinic, Therapy*. Heidelberg: Springer, 2006. 2nd Ed. ISBN 9783540289760.

LAI, J.C., COOPER, A.J. Brain alpha-ketoglutarate dehydrogenase complex: kinetic properties, regional distribution, and effects of inhibitors. *J Neurochem.* 1986, 47, 1376-1386. ISSN 0022-3042.

LAUBENBERGER, J., HÄUSSINGER, D., BAYER, S., GUFLER, H., HENNIG, J., LANGER, M. Proton magnetic resonance spectroscopy of the brain in symptomatic and asymptomatic patients with liver cirrhosis. *Gastroenterology.* 1997, 112, 1610-1616. ISSN 0016-5085.

LAURIDSEN, M.M., THIELE, M., KIMER, N., VILSTRUP, H. The continuous reaction times method for diagnosing, grading, and monitoring minimal/ covert hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2013, 28, 231-234. ISSN 0885-7490.

LAVOIE, J., LAYRARGUES, G.P., BUTTERWORTH, R.F. Increased densities of peripheral-type benzodiazepine receptors in brain autopsy samples from cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 1990, 11, 874-878. ISSN 0270-9139.

LAYRARGUES, G.P. Movement dysfunction and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2001, 16, 27-35. ISSN 0885-7490.

LEITE, N.C., VILLELA-NOGUEIRA, C.A., CARDOSO, C.R.L., SALLES, G.F. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: From physiopathological interplay to diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol.* 2014, 20, 8377-8392. ISSN 1007-9327.

LOCKWOOD, A.H., YAP, E.W., WONG, W.H. Cerebral ammonia metabolism in patients with severe liver disease and minimal hepatic encephalopathy. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1991a, 11, 337-341. ISSN 0271-678X.

LOCKWOOD, A.H., YAP, E.W., RHOADES, H.M., WONG, W.H. Altered cerebral blood flow and glucose metabolism in patients with liver disease and minimal encephalopathy. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1991b, 11, 331-336. ISSN 0271-678X.

LOCKWOOD, A.H., MURPHY, B.W., DONNELLY, K.Z., MAHL, T.C., PERINI S. Positron-emission tomographic localization of abnormalities of brain metabolism in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 1993, 18, 1061-1068. ISSN 0270-9139.

LOCKWOOD, A.H., WEISSENORN, K., BUTTERWORTH, R.F. An image of the brain in patients with liver disease. *Curr Opin Neurol*. 1997, 10, 525-533. ISSN 1350-7540.

LOCKWOOD, A.H., WEISSENORN, K., BOKEMEYER, M., TIETGE, U., BURCHERT, W. Correlations between cerebral glucose metabolism and neuropsychological test performance in nonalcoholic cirrhotics. *Metab Brain Dis*. 2002, 17, 29-40. ISSN 0885-7490.

LOCKWOOD, A.H. Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2004, 19, 345-349. ISSN 0885-7490.

LONGO, D.L., FAUCI, A.S., KASPER, D.L., HAUSER, S.L., JAMESON, J.L., LOSCALZO, J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill Companies, Inc., 2011. 18th ed. ISBN 9780071748896.

MADOFF, D.C., WALLACE, M.J., AHRAR, K., SAXON, R.R. TIPS-related hepatic encephalopathy: management options with novel endovascular techniques. *Radiographics*. 2004, 24, 21-36. ISSN 0271-5333.

MALAGUARNERA, M., PISTONE, G., ELVIRA, R., LEOTTA, C., SCARPELLO, L., LIBORIO, R. Effects of L-carnitine in patients with hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol*. 2005, 11, 7197-7202. ISSN 1007-9327.

MALINCHOC, M., KAMATH, P.S., GORDON, F.D., PEINE, C.J., RANK, J., TER BORG, P.C. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000, 31, 864-871. ISSN 0270-9139.

MAMIYA, Y., KANAZAWA, H., KIMURA, Y., NARAHARA, Y., YAMATE, Y., NAKATSUKA, K., SAKAMOTO, C. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Hepatol Res*. 2004, 30, 162-168. ISSN 1386-6346.

MARECEK, Z., BRUHA, R. Wilsonova choroba. In: EHRMANN, J. and HULEK, P., eds. *Hepatologie*. Praha: Grada Publishing, 2010, 347-356. ISBN 978-80-247-3118-6.

MASSON, S., MARDINI, H.A., ROSE, J.D., RECORD, C.O. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt insertion: a decade of experience. *QJM*. 2008, 101, 493-501. ISSN 1460-2725.

MATHURIN, P., MENDENHALL, C.L., CARITHERS, R.L Jr., RAMOND, M.J., MADDREY, W.C., GARSTIDE, P., RUEFF, B., NAVEAU, S., CHAPUT, J.C., POYNARD, T. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J Hepatol*. 2002, 36, 480-487. ISSN 0168-8278.

MCCREA, M., CORDOBA, J., VESSEY, G., BLEI, A.T., RANDOLPH, C. Neuropsychological characterization and detection of subclinical hepatic encephalopathy. *Arch Neurol*. 1996, 53, 758-763. ISSN 0003-9942.

MEHNDIRATTA, M.M., SOOD, G.K., SARIN, S.K., GUPTA, M. Comparative evaluation of visual, somatosensory, and auditory evoked potentials in the detection of subclinical hepatic encephalopathy in patients with nonalcoholic cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 1990, 85, 799-803. ISSN 0002-9270.

MELZER, N., GRIMM, A., MEUTH, S.G., SOLYMOSI, L., STOLL, G. A pure cerebellar syndrome with corresponding ponto-cerebellar atrophy in acquired hepatocerebral degeneration. *J Neurol Sci*. 2010, 292, 96-98. ISSN 0022-510X.

MERKEL, C., BOLOGNESI, M., SACERDOTI, D., BOMBONATO, G., BELLINI, B., BIGHIN, R., GATTA, A. The hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology*. 2000, 32, 930-934. ISSN 0270-9139.

MORGAN, M.H., READ, A.E., SPELLER, D.C. Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole. *Gut*. 1982, 23, 1-7. ISSN 0017-5749.

MOSELEY, R.H. Sepsis and cholestasis. *Clin Liver Dis.* 2004, 8, 83-94. ISSN 1089-3261.

MOUSSEAU, D.D., BAKER, G.B., BUTTERWORTH, R.F. Increased density of catalytic sites and expression of brain monoamine oxidase A in humans with hepatic encephalopathy. *J Neurochem.* 1997, 68, 1200-1208. ISSN 0022-3042.

MULLEN, K.D., MARTIN, J.V., MENDELSON, W.B., BASSETT, M.L., JONES, E.A. Could an endogenous benzodiazepine ligand contribute to hepatic encephalopathy? *Lancet.* 1988, 1, 457-459. ISSN 0140-6736.

NÄGELE, T., SEEGER, U., PEREIRA, P., SEITZ, D., KLOSE, U., KAISER, S., EISOLD, M., MAYER, J., MILLER, S., HUPPERT, P., GRODD, W., VOIGT, K. [MR proton spectroscopy to monitor the concentration changes in cerebral metabolites following a TIPS placement]. *Rofo.* 1999, 170, 298-303. ISSN 1438-9029.

NAZARIAN, G.K., FERRAL, H., BJARNASON, H., CASTAÑEDA-ZÚÑIGA, W.R., RANK, J.M., BERNADAS, C.A., HUNTER, D.W. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on quality of life. *Am J Roentgenol.* 1996, 167, 963-969. ISSN 0361-803X.

NCSS, LLC. *NCSS 9 Statistical Software* [software]. [pristup 2013]. Kaysville, Utah, USA. Dostupne z: ncss.com/software/ncss. Pozadavky na system: 450 MHz or faster processor, 32-bit (x86) or 64-bit (x64) processor, RAM 256 MB (512 MB recommended), Windows XP with Service Pack 2 or higher, Windows Vista, Windows 7, Windows 8 and 8.1, Windows 10 or later, Windows Server 2003, Windows Server 2008, Windows Server 2008 R2, Windows Server 2012, Windows Server 2012 R2 or later, Microsoft .NET 3.5 SP1 (included with NCSS CD, comes pre-installed with Windows 7 and Windows Server 2008 R2, feature activation required on Windows 8, 8.1, 10 and Windows Server 2012 and 2012 R2), Microsoft Windows Installer 3.1 or higher, 160 MB for NCSS mista na disku.

NGUYEN, D.L., MORGAN, T. Protein restriction in hepatic encephalopathy is appropriate for selected patients: a point of view. *Hepatology Int.* 2014, 8, 447-451. ISSN 1936-0533.

NORENBERG, M.D., MARTINEZ-HERNANDEZ, A. Fine structural localization of glutamine synthetase in astrocytes of rat brain. *Brain Res.* 1979, 161, 303-310. ISSN 0006-8993.

NOVELLI, P.M., AMESUR, N.B., ZAJKO, A.B., ORONS, P. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt – Radiology. *Medscape* [online]. ©2014 [cit. 2014-10-22]. Dostupne z: <http://emedicine.medscape.com/article/420343-overview>.

O'CARROLL, R.E., HAYES, P.C., EBMEIER, K.P., DOUGALL, N., MURRAY, C., BEST, J.J., BOUCHIER, I.A., GOODWIN, G.M. Regional cerebral blood flow and cognitive function in patients with chronic liver disease. *Lancet.* 1991, 337, 1250-1253. ISSN 0140-6736.

O'GRADY, J.G., SCHALM, S.W., WILLIAMS, R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet.* 1993, 342, 273–275. ISSN 0140-6736.

OLASMAA, M., GUIDOTTI, A., COSTA, E., ROTHSTEIN, J.D., GOLDMAN, M.E., WEBER, R.J., PAUL, S.M. Endogenous benzodiazepines in hepatic encephalopathy. *Lancet.* 1989, 1, 491-492. ISSN 0140-6736.

ORTIZ, M., CÓRDOBA, J., JACAS, C., FLAVIÀ, M., ESTEBAN, R., GUARDIA, J. Neuropsychological abnormalities in cirrhosis include learning impairment. *J Hepatol.* 2006, 44, 104-110. ISSN 0168-8278.

PARSONS-SMITH, B.G., SUMMERSKILL, W.H., DAWSON, A.M., SHERLOCK, S. The electroencephalograph in liver disease. *Lancet.* 1957, 273, 867-871. ISSN 0140-6736.

PATEL, N.H., SASADEUSZ, K.J., SESHADRI, R., CHALASANI, N., SHAH, H., JOHNSON, M.S., NAMYSLOWSKI, J., MORESCO, K.P., TREROTOLA, S.O. Increase in hepatic arterial blood flow after transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation and its potential predictive value of postprocedural encephalopathy and mortality. *J Vasc Interv Radiol.* 2001, 12, 1279-1284. ISSN 1051-0443.

PERARNAU, J.M., LE GOUGE, A., NICOLAS, C., D'ALTEROCHE, L., BORENTAIN, P., SALIBA, F., MINELLO, A., ANTY, R., CHAGNEAU-DERRODE, C., BERNARD, P.H., ABERGEL, A., OLLIVIER-HOURMAND, I., GOURNAY, J., AYOUB, J., GABORIT, C., RUSCH, E., GIRAUDEAU, B., STIC-TIPS GROUP. Covered vs. uncovered stents for transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled trial. *J Hepatol.* 2014, 60, 962-968. ISSN 0168-8278.

PHELPS, M.E., HOFFMAN, E.J., RAYBAUD, C. Factors which affect cerebral uptake and retention of $^{13}\text{NH}_3$. *Stroke.* 1977, 8, 694-702. ISSN 0039-2499.

PLANAS, R., BALLESTÉ, B., ALVAREZ, M.A., RIVERA, M., MONTOLIU, S., GALERAS, J.A., SANTOS, J., COLL, S., MORILLAS, R.M., SOLÀ, R. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol.* 2004, 40, 823-830. ISSN 0168-8278.

PLAUTH, M., MERLI, M., KONDRUP, J., WEIMANN, A., FERENCI, P., MÜLLER, M.J., ESPEN CONSENSUS GROUP. ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. *Clin Nutr.* 1997, 16, 43-55. ISSN 0261-5614.

PLESSIER, A., DENNINGER, M.H., CONSIGNY, Y., PESSIONE, F., FRANCOZ, C., DURAND, F., FRANQUE, S., BEZEAUD, A., CHAUVELOT-MOACHON, L., LEBREC, D., VALLA, D.C., MOREAU, R. Coagulation disorders in patients with cirrhosis and severe sepsis. *Liver Int.* 2003, 23, 440-448. ISSN 1478-3223.

POMIER-LAYRARGUES, G., SPAHR, L., BUTTERWORTH, R.F. Increased manganese concentrations in pallidum of cirrhotic patients. *Lancet.* 1995, 345, 735. ISSN 0140-6736.

POMIER-LAYRARGUES, G., VILLENEUVE, J.P., DESCHÊNES, M., BUI, B., PERREAULT, P., FENYVES, D., WILLEMS, B., MARLEAU, D., BILODEAU, M., LAFORTUNE, M., DUFRESNE, M.P. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) versus endoscopic variceal ligation in the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis: a randomised trial. *Gut.* 2001, 48, 390-396. ISSN 0017-5749.

PORJESZ, B., BEGLEITER, H. Human evoked brain potentials and alcohol. *Alcohol Clin Exp Res.* 1981, 5, 304-317. ISSN 0145-6008.

POWELL, E.E., PENDER, M.P., CHALK, J.B., PARKIN, P.J., STRONG, R., LYNCH, S., KERLIN, P., COOKSLEY, W.G., CHENG, W., POWELL, L.W. Improvement in chronic hepatocerebral degeneration following liver transplantation. *Gastroenterology.* 1990, 98, 1079-1082. ISSN 0016-5085.

PREISS, M., BARTOS, A., CERMAKOVA, R. *Neuropsychologicka baterie Psychiatrickeho centra Praha.* Praha: Psychiatrické centrum, 2013. 3rd Ed. ISBN: 9788087142196.

PUGH, R.N., MURRAY-LYON, I.M., DAWSON, J.L., PIETRONI, M.C., WILLIAMS, R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973, 60, 646-649. ISSN 0007-1323.

PUJOL, A., PUJOL, J., GRAUS, F., RIMOLA, A., PERI, J., MERCADER, J.M., GARCÍA-PAGAN, J.C., BOSCH, J., RODÉS, J., TOLOSA, E. Hyperintense globus pallidus on T1-weighted MRI in cirrhotic patients is associated with severity of liver failure. *Neurology.* 1993, 43, 65-69. ISSN 0028-3878.

QUERO, J.C., HARTMANN, I.J., MEULSTEE, J., HOP, W.C., SCHALM, S.W. The diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis using neuropsychological tests and automated electroencephalogram analysis. *Hepatology.* 1996, 24, 556-560. ISSN 0270-9139.

QUIROGA, J., SANGRO, B., NUNEZ, M. Transjugular intrahepatic portal-systemic shunt in the treatment of refractory ascites: effect on clinical, renal, humoral, and hemodynamic parameters. *Hepatology.* 1995, 21, 986-994. ISSN 0270-9139.

RAO, V.L., AUDET, R.M., BUTTERWORTH, R.F. Increased nitric oxide synthase activities and L-[3H]arginine uptake in brain following portacaval anastomosis. *J Neurochem.* 1995, 65, 677-678. ISSN 0022-3042.

RAO, V.L., AUDET, R.M., BUTTERWORTH, R.F. Increased neuronal nitric oxide synthase expression in brain following portacaval anastomosis. *Brain Res.* 1997, 765, 169-172. ISSN 0006-8993.

RAPAPORT, M.H., CLARY, C., FAYYAD, R., ENDICOTT, J. Quality-of-life impairment in depressive and anxiety disorders. *Am J Psychiatry.* 2005, 162, 1171-1178. ISSN 0002-953X.

REICH, M., OLUMIDE, F., JORGENSEN, E. Experimental cryoprobe production of intrahepatic portocaval shunt. *J Surg Res.* 1977, 23, 14-18. ISSN 0022-4804.

RIGGIO, O., MERLLI, M., PEDRETTI, G., SERVI, R., MEDDI, P., LIONETTI, R., ROSSI, P., BEZZI, M., SALVATORI, F., UGOLOTTI, U., FIACCADORI, F., CAPOCACCIA, L. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Incidence and risk factors. *Dig Dis Sci.* 1996, 41, 578-584. ISSN 0163-2116.

RIGGIO, O., MASINI, A., EFRATI, C., NICOLAO, F., ANGELONI, S., SALVATORI, F.M., BEZZI, M., ATTILI, A.F., MERLI, M. Pharmacological prophylaxis of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled study. *J Hepatol.* 2005, 42, 674-679. ISSN 0168-8278.

RINELLA, M.E., LOOMBA, R., CALDWELL, S.H., KOWDLEY, K., CHARLTON, M., TETRI, B., HARRISON, S.A. Controversies in the Diagnosis and Management of NAFLD and NASH. *Gastroenterol Hepatol. (N Y).* 2014, 10, 219-227. ISSN 1554-7914.

ROMERO-GÓMEZ, M., CÓRDOBA, J., JOVER, R., DEL OLMO, J.A., RAMÍREZ, M., REY, R., DE MADARIA, E., MONTOLIU, C., NUÑEZ, D., FLAVIA, M., COMPAÑY, L., RODRIGO, J.M., FELIPO, V. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 2007, 45, 879-885. ISSN 0270-9139.

ROSCH, J., HANAFEE, W.N., SNOW, H. Transjugular portal venography and radiologic portacaval shunt: an experimental study. *Radiology.* 1969, 92, 1112-1114. ISSN 0033-8419.

ROSE, C., BUTTERWORTH, R.F., ZAYED, J., NORMANDIN, L., TODD, K., MICHALAK, A., SPAHR, L., HUET, P.M., POMIER-LAYRARGUES, G. Manganese deposition in basal ganglia structures results from both portal-systemic shunting and liver dysfunction. *Gastroenterology*. 1999, 117, 640-644. ISSN 0016-5085.

RÖSSLE, M., DEIBERT, P., HAAG, K., OCHS, A., OLSCHIEWSKI, M., SIEGERSTETTER, V., HAUENSTEIN, K.H., GEIGER, R., STIEPAK, C., KELLER, W., BLUM, H.E. Randomised trial of transjugular-intrahepatic-portosystemic shunt versus endoscopy plus propranolol for prevention of variceal rebleeding. *Lancet*. 1997, 349, 1043-1049. ISSN 0140-6736.

RUSSO, M.W., SOOD, A., JACOBSON, I.M., BROWN, R.S. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: an analysis of the literature on efficacy, morbidity, and mortality. *Am J Gastroenterol*. 2003, 98, 2521-2527. ISSN 0002-9270.

SAFKA, V. Patofyziologie portalni hypertenze, In: EHRMANN, J. and HULEK, P., eds. *Hepatology*. Praha: Grada Publishing, 2010a, 164-170. ISBN 978-80-247-3118-6.

SAFKA, V. Patofyziologie jaterniho selhani. In: EHRMANN, J. and HULEK, P., eds. *Hepatology*. Praha: Grada Publishing, 2010b, 205-212. ISBN 978-80-247-3118-6.

SAGALÉS, T., GIMENO, V., DE LA CALZADA, M.D., CASELLAS, F., DOLORS MACIÀ, M., VILLAR SORIANO, M. Brain mapping analysis in patients with hepatic encephalopathy. *Brain Topogr*. 1990, 2, 221-228. ISSN 0896-0267.

SANYAL, A.J., FREEDMAN, A.M., SHIFFMAN, M.L., PURDUM, P.P., LUKETIC, V.A., CHEATHAM, A.K. Portosystemic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: results of a prospective controlled study. *Hepatology*. 1994, 20, 46-55. ISSN 0270-9139.

SANYAL, A.J., BOSCH, J., BLEI, A., ARROYO, V. Portal hypertension and its complications. *Gastroenterology*. 2008, 134, 1715-1728. ISSN 0016-5085.

SAUGEL, B., PHILLIP, V., GAA, J., BERGER, H., LERSCH, C., SCHULTHEISS, C., THIES, P., SCHNEIDER, H., HÖLLTHALER, J., HERRMANN, A., SCHMID, R.M., HUBER, W. Advanced Hemodynamic Monitoring before and after Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt: Implications for Selection of Patients--A Prospective Study. *Radiology*. 2012, 262, 343-352. ISSN 0033-8419.

SAUNDERS, J.B., WALTERS, J.R., DAVIES, A.P., PATON, A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981, 282, 263-266. ISSN 0267-0623.

SAXENA, N., BHATIA, M., JOSHI, Y.K., GARG, P.K., DWIVEDI, S.N., TANDON, R.K. Electrophysiological and neuropsychological tests for the diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy and prediction of overt encephalopathy. *Liver*. 2002, 22, 190-197. ISSN 0106-9543.

SAXENA, N., BHATIA, M., JOSHI, Y.K., GARG, P.K., TANDON, R.K. Auditory P300 event-related potentials and number connection test for evaluation of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of the liver: a follow-up study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001, 16, 322-327. ISSN 0815-9319.

SCHEPKE, M., ROTH, F., FIMMERS, R., BRENSING, K.A., SUDHOP, T., SCHILD, H.H., SAUERBRUCH, T. Comparison of MELD, Child-Pugh, and Emory model for the prediction of survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *Am J Gastroenterol*. 2003, 98, 1167-1174. ISSN 0002-9270.

SCHOMERUS, H., WEISSENBORN, K., HAMSTER, W., RUCKERT, N., HECKER, H. *PSE-Syndrom-Test*. Frankfurt: Swets & Zeitlinger B.V., 1999.

SCHOMERUS, H., HAMSTER, W. Quality of life in cirrhotics with minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2001, 16, 37-41. ISSN 0885-7490.

SHARMA, P., SHARMA, B.C., PURI, V., SARIN, S.K. Critical flicker frequency: diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2007, 47, 67-73. ISSN 0168-8278.

SHARMA, B.C., SHARMA, P., AGRAWAL, A., SARIN, S.K. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology*. 2009, 137, 885-891. ISSN 0016-5085.

SHARMA, P., AGRAWAL, A., SHARMA, B.C., SARIN, S.K. Prophylaxis of hepatic encephalopathy in acute variceal bleed: a randomized controlled trial of lactulose versus no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011, 26, 996-1003. ISSN 0815-9319.

SHARMA, P., SHARMA, B.C., AGRAWAL, A., SARIN, S.K. Primary prophylaxis of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: an open labeled randomized controlled trial of lactulose versus no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012, 27, 1329-1335. ISSN 0815-9319.

SHERLOCK, S. *Diseases of the liver and biliary system*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1989. 95-115. 8th Ed. ISBN 9780632024438.

SHETTY, K., RYBICKI, L., CAREY, W.D. The Child-Pugh classification as a prognostic indicator for survival in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 1997, 25, 1049-1053. ISSN 0270-9139.

SIQUEIRA, F., KELLY, T., SAAB, S. Refractory Ascites Pathogenesis, Clinical Impact, and Management. *Gastroenterol Hepatol*. 2009, 5, 647–656. ISSN 0210-5705.

SOMBERG, K.A., RIEGLER, J.L., LABERGE, J.M., DOHERTY-SIMOR, M.M., BACHETTI, P., ROBERTS, J.P., LAKE, J.R. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunts: incidence and risk factors. *Am J Gastroenterol*. 1995, 90, 549-555. ISSN 0002-9270.

SPAHR, L., VINGERHOETS, F., LAZEYRAS, F., DELAVELLE, J., DUPASQUIER, R., GIOSTRA, E., MENTHA, G., TERRIER, F., HADENGUE, A. Magnetic resonance imaging and proton spectroscopic alterations correlate with parkinsonian signs in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2000, 119, 774-781. ISSN 0016-5085.

STEFÁNKOVÁ, J., FEJFAR, T., SAFKA, V., HŮLEK, P., KRAJINA, A., FENDRICHOVÁ, M. [Hepatic encephalopathy after TIPS-retrospective study]. *Vnitr Lek.* 2002, 48, 390-395. ISSN 0042-773X.

STEFÁNKOVÁ, J., HŮLEK, P., BABU, A., CERMÁKOVÁ, E., SAFKA, V., STEFANEK, J., FEJFAR, T., KRAJINA, A. Hepatic encephalopathy due to TIPS-retrospective study. *Hepatogastroenterology.* 2007, 54, 480-484. ISSN 0172-6390.

STEWART, C.A., MALINCHOC, M., KIM, W.R., KAMATH, P.S. Hepatic encephalopathy as a predictor of survival in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl.* 2007, 13, 1366-1371. ISSN 1527-6465.

STOCKWELL, T., ZHAO, J., GREENFIELD, T., LI, J., LIVINGSTON, M., MENG, Y. Estimating under- and over-reporting of drinking in national surveys of alcohol consumption: Identification of consistent biases across four English-speaking countries. *Addiction.* 2016 Mar 7., Epub ahead of print. ISSN 1360-0443.

STRAUSS, E., TRAMOTE, R., SILVA, E.P., CALY, W.R., HONAIN, N.Z., MAFFEI, R.A., DE SÁ, M.F. Double-blind randomized clinical trial comparing neomycin and placebo in the treatment of exogenous hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterology.* 1992, 39, 542-545. ISSN 0172-6390.

SUMMERSKILL, W.H., DAVIDSON, E.A., SHERLOCK, S., STEINER, R.E. The neuropsychiatric syndrome associated with hepatic cirrhosis and an extensive portal collateral circulation. *Q J Med.* 1956, 25, 245-266. ISSN 0033-5622.

SUZUKI, C., OZAKI, I., TANOSAKI, M., SUDA, T., BABA, M., MATSUNAGA, M. Peripheral and central conduction abnormalities in diabetes mellitus. *Neurology.* 2000, 54, 1932-1937. ISSN 0028-3878.

TER BORG, P.C., HOLLEMANS, M., VAN BUUREN, H.R., VLEGGAAR, F.P., GROENEWEG, M., HOP, W.C., LAMÉRIS, J.S. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts: Long-term Patency and Clinical Results in a Patient Cohort Observed for 3–9 Years. *Radiology.* 2004, 231, 537-545. ISSN 0033-8419.

THULUVATH, P.J., BAL, J.S., MITCHELL, S., LUND, G., VENBRUX, A. TIPS for management of refractory ascites: response and survival are both unpredictable. *Dig Dis Sci.* 2003, 48, 542-550. ISSN 0163-2116.

TRYC, A.B., GOLDBECKER, A., BERDING, G., RÜMKE, S., AFSHAR, K., SHAHREZAEI, G.H., PFLUGRAD, H., BARG-HOCK, H., STRASSBURG, C.P., HECKER, H., WEISSENBORN, K. Cirrhosis-related Parkinsonism: prevalence, mechanisms and response to treatments. *J Hepatol.* 2013, 58, 698-705. ISSN 0168-8278.

TYCE, G.M., OGG, J., OWEN, C.A.Jr. Metabolism of acetate to amino acids in brains of rats after complete hepatectomy. *J Neurochem.* 1981, 36, 640-650. ISSN 0022-3042.

VAN DAM, G.M., GIPS, C.H., REISMAN, Y., MAAS, K.W., PURMER, I.M., HUIZENGA, J.R., VERBAAN, B.W. Major clinical events, signs and severity assessment scores related to actual survival in patients who died from primary biliary cirrhosis. A long-term historical cohort study. *Hepatology.* 1999, 46, 108-115. ISSN 0172-6390.

VICTOR, M., ADAMS, R.D., COLE, M. The acquired (non-Wilsonian) type of chronic hepatocerebral degeneration. *Medicine (Baltimore).* 1965, 44, 345-396. ISSN 0025-7974.

VILSTRUP, H., AMODIO, P., BAJAJ, J., CORDOBA, J., FERENCI, P., MULLEN, K.D., WEISSENBORN, K., WONG, P. Practice Guideline is Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease:2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology.* 2014, 60, 715-735. ISSN 0270-9139.

VIRTANIEMI, J., KUUSISTO, J., KARJALAINEN, L., KARJALAINEN, S., LAAKSO, M. Improvement of metabolic control does not normalize auditory brainstem latencies in subjects with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Otolaryngol.* 1995, 16, 172-176. ISSN 0196-0709.

WARREN, K.S., NATHAN, D.G. The passage of ammonia across the blood-brain-barrier and its relation to blood pH. *J Clin Invest.* 1958, 37, 1724-1728. ISSN 0021-9738.

WEHLER, M., KOKOSKA, J., REULBACH, U., HAHN, E.G., STRAUSS, R. Short-term prognosis in critically ill patients with cirrhosis assessed by prognostic scoring systems. *Hepatology*. 2001, 34, 255-261. ISSN 0270-9139.

WEIN, C., KOCH, H., POPP, B., OEHLER, G., SCHAUDER, P. Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. *Hepatology*. 2004, 39, 739-745. ISSN 0270-9139.

WIESNER, R., EDWARDS, E., FREEMAN, R., HARPER, A., KIM, R., KAMATH, P., KREMERS, W., LAKE, J., HOWARD, T., MERION, R.M., WOLFE, R.A., KROM, R., UNITED NETWORK FOR ORGAN SHARING LIVER DISEASE SEVERITY SCORE COMMITTEE. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003, 124, 91-96. ISSN 0016-5085.

WEISSENBORN, K., HEIDENREICH, S., ENNEN, J., RÜCKERT, N., HECKER, H. Attention deficits in minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2001a, 16, 13-19. ISSN 0885-7490.

WEISSENBORN, K., ENNEN, J.C., SCHOMERUS, H., RÜCKERT, N., HECKER, H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2001b, 34, 768-773. ISSN 0168-8278.

WEISSENBORN, K., HEIDENREICH, S., GIEWEKEMEYER, K., RÜCKERT, N., HECKER, H. Memory function in early hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2003, 39, 320-325. ISSN 0168-8278.

WEISSENBORN, K., BOKEMEYER, M., KRAUSE, J., ENNEN, J., AHL, B. Neurological and neuropsychiatric syndromes associated with liver disease. *AIDS*. 2005a, 19 (Suppl 3), S93. ISSN 0269-9370.

WEISSENBORN, K., GIEWEKEMEYER, K., HEIDENREICH, S., BOKEMEYER, M., BERDING, G., AHL, B. Attention, memory, and cognitive function in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2005b, 20, 359-367. ISSN 0885-7490.

WEISSENBORN, K. Hepatic Encephalopathy. In: MCCANDLESS, D.W. Ed. *Metabolic encephalopathy*. Chicago: Springer, 2009, 181-199. ISBN 978-0-387-79109-8.

WORLD HEALTH ORGANISATION. *ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems: tenth revision*. Geneva: WHO, 2004. 2nd Ed. ISBN 92 4 154649 2.

YANG, S.S., WU, C.H., CHIANG, T.R., CHEN, D.S. Somatosensory evoked potentials in subclinical portosystemic encephalopathy: a comparison with psychometric tests. *Hepatology*. 1998, 27, 357-361. ISSN 0270-9139.

YEN, C.L., LIAW, Y.F. Somatosensory evoked potentials and number connection test in the detection of subclinical hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterology*. 1990, 37, 332-334. ISSN 0172-6390.

YOUNG, S.N., LAL, S. CNS tryptamine metabolism in hepatic coma. *J Neural Transm*. 1980, 47, 153-161. ISSN 0300-9564.

ZEITOUN, G., ESCOLANO, S., HADENGUE, A., AZAR, N., EL YOUNSI, M., MALLET, A., BOUDET, M.J., HAY, J.M., ERLINGER, S., BENHAMOU, J.P., BELGHITI, J., VALLA, D. Outcome of Budd-Chiari syndrome: a multivariate analysis of factors related to survival including surgical portosystemic shunting. *Hepatology*. 1999, 30, 84-89. ISSN 0270-9139.

ZENEROLI, M.L., CIONI, G., VEZZELLI, C., GRANDI, S., CRISI, G., LUZIETTI, R., VENTURA, E. Prevalence of brain atrophy in liver cirrhosis patients with chronic persistent encephalopathy. Evaluation by computed tomography. *J Hepatol*. 1987, 4, 283-292. ISSN 0168-8278.

ZIZKA, J., ELIÁS, P., KRAJINA, A., MICHL, A., LOJÍK, M., RYSKA, P., MASKOVÁ, J., HŮLEK, P., SAFKA, V., VANÁSEK, T., BUKAC, J. Value of Doppler Sonography in Revealing Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Malfunction. *Am J Roentgenol*. 2000, 175, 141-148. ISSN 0361-803X.

ZUCKERMAN, D.A., DARCY, M.D., BOCCHINI, T.P., HILDEBOLT, C.F.

Encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunting: analysis of incidence and potential risk factors. *Am J Roentgenol.* 1997, 169, 1727-1731. ISSN 0361-803X.

PSYCHIATRIC ASPECTS OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY, HEPATITIS C, AND LIVER TRANSPLANTATION

Hůlková M., Hosák L.

Department of Psychiatry, Charles University, Faculty of Medicine in Hradec Králové and University Hospital Hradec Králové

Received after revision September 2009



KEY WORDS

Hepatic encephalopathy
Hepatitis C
Liver transplantation
Psychopathology



CORRESPONDING AUTHOR

Hůlková M.
Department of Psychiatry
University Hospital
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
Czech Republic

ABSTRACT

Psychiatric symptoms often accompany liver disease. The incidence of liver disease has increased recently among psychiatric patients.

Hepatic encephalopathy, defined in broad terms as changes in neurological function resulting from liver disease, encompasses a wide range of neuropsychiatric signs and symptoms that are associated with both chronic and acute liver failure. Hepatic encephalopathy is associated with cognitive dysfunction, impairment of the quality of life, and higher incidence of road accidents.

The incidence of viral hepatitis C has been increasing worldwide. It can cause general slowing of psychomotor performance, disorientation, depression or hypomania, personality disorders, or sleep disorders. Severe depression can be caused by treatment of hepatitis C with interferon alpha. Paroxetine and citalopram show the best proven results in a double-blinded placebo-controlled trials of prophylactic treatment for IFN- α -induced depression.

Before liver transplantation, anxiety, depression and alexithymia are frequent; post-traumatic stress disorder, psychosis and depression (because of survivor guilt) may appear after liver transplantation. In post-transplantation anxiety, women perceive liver transplantation as a psychosocial stressor more than men do. Women also have a worse quality of life after liver transplantation than men.

BACKGROUND

Most liver diseases are associated with neuropsychiatric symptoms and the incidence of liver disease has increased recently among psychiatric patients [1]. The aim of this article is to highlight the most considerable symptoms of selected liver diseases and their treatment. The authors used the Medline database from 1986 to 2009. Recent summary reports as well as original articles were preferred. To search for information, we used the following keywords: "hepatic AND psych*";

“liver AND psych*”, “hepatic encephalopathy”, “hepatitis C AND psych*”, “liver transplantation AND psych*” (searched in Medline, 20.05.2009).

HEPATIC ENCEPHALOPATHY

Hepatic encephalopathy, defined in broad terms as changes in neurological function resulting from liver disease, encompasses a wide range of neuropsychiatric signs and symptoms that are associated with both chronic and acute liver failure [2]. Parts of the clinical picture of hepatic encephalopathy are cognitive function impairment (reduced ability to focus, sustain or shift attention, deficit in both short- and long-term memory, impaired visuospatial performance), incoherent speech, slow and short answers, repetition of words, disorientation, depression or hypomania, apathy or overactivity, anxiety, fear, anger, and personality disorders (jocularly, disinhibition, irritability). Hallucinations (mostly visual) can be present transiently. The patient may have retrograde amnesia for the hepatic encephalopathy episode. Sensitive, but not specific symptoms are sleep disorders such as insomnia, hypersomnia, or inversion of sleep patterns.

As for neurological symptoms, tremor, extrapyramidal rigidity, signs of pyramidal dysfunction, dysarthria, incoordination, impaired handwriting, constructional apraxia, hypoactive reflexes, and ataxia can be present [3].

Encephalopathy reaches 1st–4th grades of clinical state, described in the West Haven Criteria scale [4]. Grade 0, the so-called “subclinical” or “minimal hepatic encephalopathy”, could be identified only by neuropsychological or neurophysiological tests [5]. The grades conform to consciousness deterioration, from mild somnolence in grade I and somnolence to stupor in grade III to coma in grade 4 (Table 1). Hepatic encephalopathy is a serious complication of liver disease. Even minimal hepatic encephalopathy is associated with impaired quality of life and higher incidence of road accidents [7].

The mechanisms involved in hepatic encephalopathy still remain to be defined. Insufficient detoxification of neurotoxic substances in the liver is the most important factor in the aetiopathogenesis of hepatic encephalopathy. The development of oedema and swelling of astrocytes because of quick accumulation of nitrogenous substances and changes in cerebral blood flow is typical of encephalopathy in acute liver failure. Chronic encephalopathy has a more complex mechanism of development. There are changes present in the GABAergic and glutamatergic system and increase of peripheral benzodiazepine receptors. Increased serotonin turnover, raising deposition of manganese in basal ganglia, specific changes in blood-brain barrier permeability, formation of false neurotransmitters from nitrogenous substances which compete with dopamine and norepinephrine, and

many other factors are present in the brain of a patient with hepatic encephalopathy [8]. TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt) makes a shunt circulation which bypasses the liver. Due to this circulation, the brain is damaged by toxic substances causing hepatic encephalopathy, which has mostly the character of chronic or episodic encephalopathy. Hepatic encephalopathy is treated with the non-absorbable disaccharide lactulose (10–30 ml p. o. à 8 hours) [9]. It reduces the intestinal production/absorption of ammonia because of its laxative effect, increased incorporation of ammonia into the proteins by colonic bacteria, and interference with uptake of glutamine by intestinal wall [10]. Hepatic encephalopathy can be also treated with rifaximine 400 mg à 8 hours [11]. Neomycin 1–3 g p. o. à 6 hours was approved by the FDA (Food and Drug Administration) in the treatment of acute hepatic encephalopathy [12], but this drug is not available in the Czech Republic. The beneficial effects of both rifaximine and neomycin relate to their ability to eliminate urease-producing organisms from the intestinal tract [9]. L-ornithine-L-aspartate (6 g p. o. or in infusion three times a day) [13] or infusion with branched amino acids can support the treatment effect. The benefit of branched amino acids might stem from increased liver regeneration; L-ornithine-L-aspartate has been shown to reduce circulating ammonia levels [10]. Albumin dialysis MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System) can also improve hepatic encephalopathy [14]. The off-label indication is benzodiazepine antagonists (flumazenil 0.2 mg slowly i.v., max. 1 mg p. d.), which have short-time duration but great effect [15]. Sodium benzoate binds the ammonium cation, which is then excreted as hippurate into the urine. It can be used as off-label indication, 5 g two times a day [16]. Probiotics seem to be a suitable supplement of the therapy [12]. Manganese chelation and N-methyl d-aspartate (NMDA) antagonists have recently been tested in laboratories [12].

HEPATITIS C

The prevalence of viral hepatitis C goes up worldwide as well as in the Czech Republic (Figure 1). It has become the most common indication for orthotopic liver transplantation in most Western countries [18]. Infected lymphocytes can cross the blood–brain barrier. After that, the virus starts to replicate in the central nervous system, and neurotoxic cytokines are released from infected cells [1, 19].

In people with hepatitis C, cognitive dysfunction, mostly attention deficit, and working memory deficit are often present [20]. People infected by hepatitis C frequently have mild depression. The rate of depression is associated with the inflammation activity [21]. Patients with hepatitis C are often drug and alcohol abusers. Interferon therapy is expensive, and

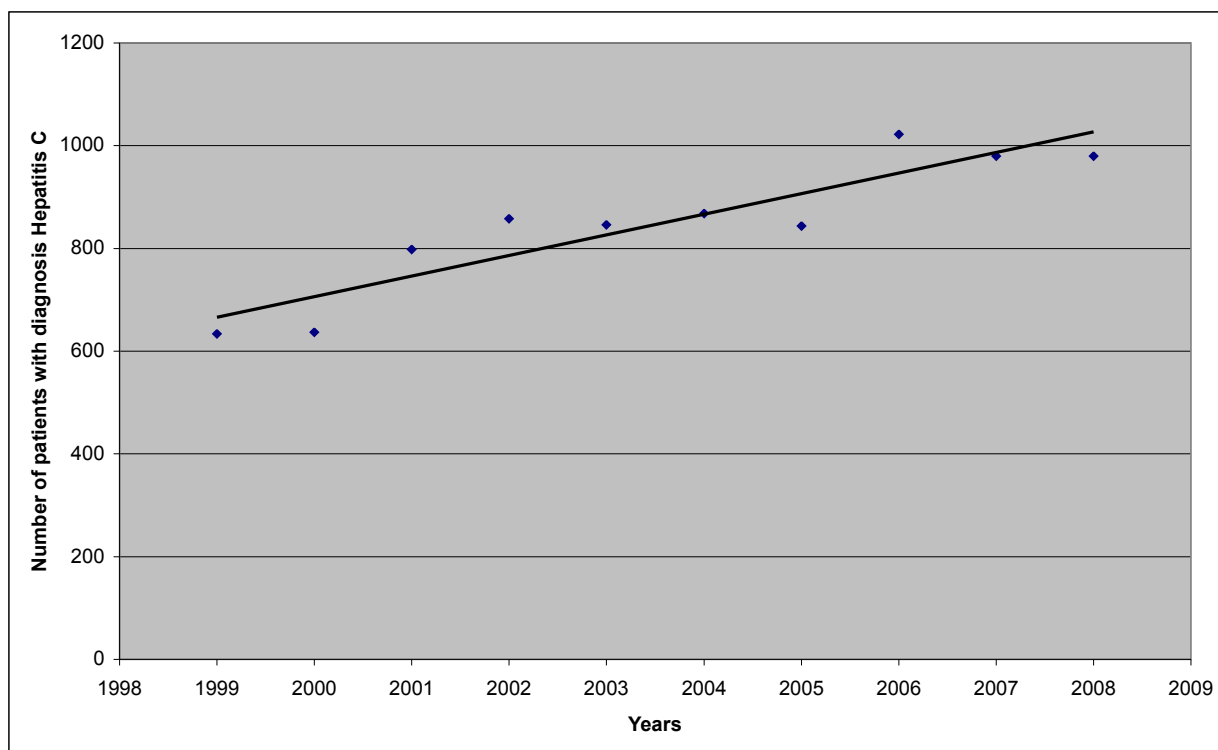


Figure 1
The prevalence of hepatitis C in the Czech Republic
Comment: Coefficient of determination 0.84. Source: SZÚ, 2009

before we start with the therapy, the patient should abstain from addictive substances. We know that abuse of alcohol during interferon alpha treatment is associated with diminished treatment response [22].

The interferon therapy has neuropsychiatric side effects, including cognitive impairment, apathy, and medium-serious to serious depression [23]. Nowadays still more authors have been recommending to give antidepressants preventively during INF-alpha treatment [1, 24]. Paroxetine and citalopram show the best proven results, in a double-blinded, placebo-controlled trials of prophylactic treatment for IFN- α -induced depression [25, 26]. A good result was found with the use of fluoxetine and sertraline [27, 28, 29]. If the patient is nicotine dependent, bupropion could be a suitable choice. Bupropion has also the potential to improve cognitive impairment and psychomotor retardation associated with IFN- α therapy [1, 30]. In case that the patient has marked psychomotoric retardation and no history of abuse, psychostimulants can help to manage fatigue, apathy, and cognitive slowing (modafinil 200 mg p. d.) [1]. Atypical antipsychotics are more suitable than mood stabilisers in the

management of psychotic, manic, or hypomanic symptoms [31, 32, 33].

Administration of ribavirin is associated with a higher incidence of insomnia and depression [34]. The treatment of these side effects is similar to the management of IFN-related neuropsychiatric adverse effects.

LIVER TRANSPLANTATION

Before liver transplantation, anxiety, depression and alexithymia are frequent mental problems [35]. Trzepacz et al. [36] determined a psychiatric diagnosis in half of 247 liver transplantation candidates (adjustment disorder being the most frequent). In the Czech Republic, abstinence from drugs and alcohol for at least six months is a requirement for patients to be included in the waiting list [37], so some of them require psychiatric treatment for drug dependency. The patient's adherence is also one of the criteria. Liver diseases often cause depression. Depression induces apathy, which is associated with reduced compliance. That is why the treatment of depression is so important when we consider liver transplantation [38].

Table 1

West Haven Criteria

West Haven Criteria	
Grade	Symptoms
I	Mild confusional state
	Euphoria, anxiety, irritability or depression
	Attention deficit
	Slowing in psychomotor performance
	Sleep disorders
II	Hypersomnia
	Lethargy
	Personality changes
	Transient disorientation in time and place
III	Somnolence to stupor
	Pronounced disorientation
	Severe memory deficit (retrograde amnesia)
	Unintelligible speech
IV	Coma with (IVa) and without (IVb) the reaction to painful stimulus

Comment: Sources: Conn 1993, Sherlock 2002

An interesting topic is the psychodynamic aspect of liver transplantation: patients often identify themselves with donors. They give names to the new organ and try to imagine the donor's appearance and what their personal characteristics are like. Sometimes they fear that when a living donor dies they will also die. Storkebaum [39] described one of her patients: she was a lesbian, who rejected the transplantation because she was scared that she might receive a man's liver. In 1973 Basch already described his experiences with patients who had stopped taking their antirejection medication and died, after they had knowledge of the donor and felt repulsion for him or her [40].

After transplantation, anxiety, post traumatic stress disorder, psychotic symptoms and depression may appear [35]. Women especially feel unattractive after the transplantation and are afraid whether the partner will accept their 'new body' [39]. Women perceive more psychosocial stress with liver transplantation than men do; women also have a worse quality of life after liver transplantation than men [41].

Post-transplantation depression can be interpreted as the reaction to the loss of their own organ, which can feel similar to the loss of a family member. It also can be a reaction to the

experience of total helplessness and dependence on the doctors' care [39]. Post-transplantation depression can be associated with the survivor guilt: 'Somebody had to die, so that I can now live'. Psychic problems are often present in people who had the experience of their relative dying after or during major surgery. They can feel guilty because they did not die (Why do I live, when he/she did not?). This so-called 'survivor guilt' was described in the Vietnamese war: soldiers had depression and felt guilty when their friends died but they were alive [42]. In preliminary discussions, a psychiatrist or psychologist anticipates these complications, and offers counselling to reduce psychological problems.

An important problem is the prevention of the relapse of alcohol abuse after liver transplantation. Gedaly et al. [43] described relapse in 19% of 387 patients with alcohol abuse history.

CONCLUSION

Patients in the care of hepatologists could profit from a close co-operation between psychiatrists and internal specialists,

because lots of patients suffer from psychiatric comorbidity. In the Czech Republic, we do not have any consultation – liaison psychiatry as an independent specialisation. The problems of patients hospitalised at somatic wards differ from the care in psychiatric clinics, so this subspecialisation is needed. In more developed countries, this subspecialisation is a common part of psychiatry and we should start to consider this as well.

ACKNOWLEDGEMENTS

The article has been supported by the grant GAUK No. 73809.

REFERENCES

- Crone CC, Gabriel GM, DiMartini A. An overview of psychiatric issues in liver disease for the consultation – liaison psychiatrist. *Psychosomatics* 2006; 47: 188–205.
- Haussinger D, Blei AT. Hepatic encephalopathy. In: Rodés J, Benhamou JP, Rizzetto M. *Textbook of hepatology: from basic science to clinical practice*. 3rd ed. Oxford: University Press, 2007: 728–60.
- Wiltfang J, Nolte W, Weissenborn K, Kornhuber J, Rütther E. Psychiatric aspects of portal-systemic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1998; 13: 379–89.
- Conn HO. Quantifying the severity of hepatic encephalopathy. In: Conn HO, Bircher J, eds. *Hepatic encephalopathy: syndromes and therapies*. East Lansing (MI): Medi-Ed Press, 1993: 13–26.
- Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic encephalopathy – definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: Final report of the working party at the 11th World Congress of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35: 716–21.
- Sherlock S, Dooley J. Jaterní encefalopatie [Hepatic encephalopathy]. In: Sherlock S, Dooley J. *Nemoci jater a žlučových cest [Diseases of the liver and biliary tract]*. 11th ed. Hradec Králové: Olga Čermáková – nakladatelství, 2002; 93–109.
- Bajaj JS. Minimal hepatic encephalopathy matters in daily life. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3609–15.
- Felipo V, Butterworth RF. Neurobiology of ammonia. *Prog Neurobiol* 2002; 67: 259–79.
- Watanabe A, Sakai T, Sato S, et al. Clinical efficacy of lactulose in cirrhotic patients with and without subclinical hepatic encephalopathy. *Hepatology* 1997; 26: 1410–4.
- Morgan MY, Blei A, Grüngreiff K, et al. The treatment of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2007; 22: 389–405.
- Mas A, Rodés J, Sunyer L, et al. Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: results of a randomized, double-blind, double-dummy, controlled clinical trial. *J Hepatol* 2003; 38: 51–8.
- Dbouk N, McGuire BM. Hepatic encephalopathy: a review of its pathophysiology and treatment. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2006; 9: 464–74.
- Oehler G, Kruger-Jansen C, Lambert-Baumann J, Younossi ZM. L-ornithine-L-aspartate improves quality of life in patients with hepatic encephalopathy – treatment in routine clinical practice. Abstract booklet LOLA for the Treatment of Hepatic Encephalopathy – Where Do We Stand in 2008? 43rd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, Milan, Italy Satellite Symposium, April 24, 2008: 10–1.
- Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS, et al. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46: 1853–62.
- Barbaro G, Di Lorenzo G, Soldini M, et al. Flumazenil for hepatic encephalopathy grade III and IVa in patients with cirrhosis: an Italian multicenter double-blind, placebo controlled, cross-over study. *Hepatology* 1998; 28: 374–8.
- 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: 138–44.
- Vybrané infekční nemoci v ČR v letech 1999–2008 – absolutně [Selected infectious diseases in the Czech Republic in 1999 through 2008 – in absolute numbers]. Státní zdravotní ústav. <http://www.szu.cz/data/vybrane-infekcni-nemoci-v-cr-v-letech-1998-2007-absolutne> 21.5.2009.
- Davis GL, Albright JE, Cook SF, Rosenberg DM. Projecting future complications of chronic hepatitis C in the United States. *Liver Transpl* 2003; 9: 331–8.
- Radkowski M, Wilkinson J, Nowicki M, et al. Search for hepatitis C virus negative-strand RNA sequences and analysis of viral sequences in the central nervous system: evidence of replication. *J Virol* 2002; 76: 600–8.
- Forton DM, Hamilton G, Allsop JM, et al. Cerebral immune activation in chronic hepatitis C infection: a magnetic resonance spectroscopy study. *J Hepatology* 2008; 49: 316–22.
- Loftis JM, Huckans M, Ruimya S, Hinrichs DJ, Hauser P. Depressive symptoms in patients with chronic hepatitis C are correlated with elevated plasma levels of interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α . *Neuroscience Letters* 2008; 430: 264–8.
- National Institutes of Health: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl): 3–20.

23. Van Gool AR, Kruit WH, Engels FK, et al. Neuropsychiatric side effects of interferon-alfa therapy. *Pharm World Sci* 2003; 25: 11–20.
24. Sockalingam S, Abbey SE. Managing depression during hepatitis C treatment. *Can J Psychiatry* 2009; 54: 614–25.
25. Raison CL, Woolwine BJ, Demetrashvili MF, et al. Paroxetine for prevention of depressive symptoms induced by interferon-alpha and ribavirin for hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1163–74.
26. Kraus MR, Schäfer A, Schöttker K, et al. Therapy of interferon-induced depression in chronic hepatitis C with citalopram: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut* 2008; 57: 531–6.
27. Levenson JL, Fallon HJ. Fluoxetine treatment of depression caused by interferon- α . *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 760–1.
28. Hauser P, Soler R, Reed S, et al. Prophylactic treatment of depression induced by high-dose interferon- α . *Psychosomatics* 2000; 41: 439–41.
29. Schramm T, Lawford B, Macdonald G, Cooksley WG. Sertraline treatment of interferon- α -induced depressive disorder. *Med J Aust* 2000; 173: 359–61.
30. Malek-Ahmadi P, Ghandour E. Bupropion for treatment of interferon-induced depression. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1202–5.
31. Iancu I, Sverdlik A, Dannon P, Lepkifker E. Bipolar disorder associated with interferon- α treatment. *Postgrad Med J* 1997; 73: 834–5.
32. Howes OD, McKenzie KJ. Manic psychosis induced by long term α -interferon treatment for hepatitis C. *Int J Psychiat Clin* 2000; 4: 161–2.
33. Onyike CU, Bonner JO, Lyketsos CG, Treisman GJ. Mania during treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon and ribavirin. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 429–35.
34. Gervais A, Boyer N, Marcellin P. Tolerability of treatments for viral hepatitis. *Drug Saf* 2001; 24: 375–84.
35. Telles-Correia D, Barbosa A, Barroso E, Monteiro E. Psychiatric approach of liver transplant. *Acta Med Port* 2006; 19: 165–79.
36. Trzepacz PT, Brenner R, Van Thiel DH. A psychiatric study of 247 liver transplantation candidates. *Psychosomatics* 1989; 30: 147–53.
37. Šperl J, Taimr P. Desetileté zkušenosti s výběrem kandidátů transplantace jater na čekací listinu [Ten-year experience with selection of candidates for the waiting list for liver transplantation]. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2005; 3 (Suppl 1): 22–7.
38. Krahn LE, DiMartini A. Psychiatric and psychosocial aspects of liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11: 1157–68.
39. Storkebaum S. Transplantation okay -- psyche okay? Reflections on psychosomatics in the field of organ transplantation. *Acta Gastroenterol Belg* 2005; 68: 353–7.
40. Basch SH. The intrapsychic integration of a new organ. *Psychoanal Q* 1973; 42: 364–84.
41. Blanch J, Sureda B, Flaviá M, et al. Psychosocial adjustment to orthotopic liver transplantation in 266 recipients. *Liver Transpl* 2004; 10: 228–34.
42. Blacher RS. "It isn't fair": postoperative depression and other manifestations of survivor guilt. *Gen Hosp Psychiatry* 2000; 22: 43–8.
43. Gedaly R, McHugh PP, Johnston TD, et al. Predictors of relapse to alcohol and illicit drugs after liver transplantation for alcoholic liver disease. *Transplantation* 2008; 86: 1090–5. ■

PSYCHICKÉ ZMĚNY U PACIENTŮ S JATERNÍM ONEMOCNĚNÍM

PSYCHIATRIC SYMPTOMS IN PATIENTS SUFFERING FROM LIVER DISEASES

MICHAELA HŮLKOVÁ, LADISLAV HOSÁK

*Psychiatrická klinika, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové
a Fakultní nemocnice Hradec Králové*

SOUHRN

Většina jaterních nemocnění je doprovázena výskytem neuropsychiatrických symptomů. Přesto tvoří pacienti s jaterními chorobami jen zanedbatelný zlomek konziliární péče psychiatrů. Také s ohledem na zvyšující se incidenci jaterních chorob mezi primárně „psychiatrickými“ pacienty si tato problematika zaslouhuje větší pozornost.

Součástí obrazu jaterní encefalopatie jsou poruchy kognitivních funkcí, orientace, emotivity, vědomí, spánku, vnímání a osobnosti. Hepatitida C zvyšuje riziko výskytu deprese, závažnější problematiku však představuje středně těžká až těžká deprese po terapii interferonem. Wilsonova choroba patří mezi poměrně vzácná onemocnění, právě proto zůstává často dlouho nediodagnostikována. V praxi je třeba na tuto nemoc myslet především u změn osobnosti, poruch nálady a psychóz s nedostatečnou odpovědí na léčbu či výskytem abnormních pohybů, zejména u mladých pacientů. V léčbě anxiózní a depresivní symptomatiky ethyliků nejsou vhodná tricyklická anti-depresiva pro možnost indukce cholestázy a hepatocelulárního poškození, nedoporučují se ani benzodiazepiny, neboť mohou způsobit nebo zhoršit jaterní encefalopatii. Po jaterní transplantaci se objevují úzkost, posttraumatická stresová porucha, psychotické příznaky, a nezdídká posttransplantační deprese (spojená s pocity viny při přežití).

Klíčová slova: jaterní encefalopatie, Wilsonova choroba, hepatitida C, jaterní transplantace, závislost na alkoholu, psychopatologie

SUMMARY

Psychiatric symptoms are often present in liver diseases. Recently, the incidence of liver diseases increased among psychiatric patients. Hepatic encephalopathy is a general term for neuropsychiatric changes, which appear in consequence of a liver disease. It is frequent in patients with hepatic cirrhosis or acute liver failure. Incidence of viral hepatitis C goes up worldwide. It causes depression by itself or due to the treatment with interferon alpha. Wilson's disease is rare, and that is why it is underdiagnosed or misdiagnosed. In practice, we should consider Wilson's disease in patients with personality changes, affective disorder or psychosis and if there are present abnormal movements, the course is unusual and the patient is young. Alcoholics are often depressed or anxious. It is recommended not to use tricyclic antidepressant and benzodiazepines in the treatment of these symptoms in patients dependent on alcohol. Tricyclic antidepressants have been associated with cholestatic as well as hepatocellular impairment. Benzodiazepines can precipitate or exacerbate hepatic encephalopathy. After liver transplantation, anxiety, posttraumatic stress disorder, psychosis and depression (because of the survival guilt) appear.

Key words: hepatic encephalopathy, Wilson's disease, hepatitis C, liver transplantation, alcohol dependence, psychopathology

Hůlková M, Hosák L. Psychické změny u pacientů s jaterním onemocněním. *Psychiatrie* 2010; 14(1): 41–46.

Úvod

Většina jaterních chorob je spojena s výskytem neuropsychiatrických onemocnění (Crone et al., 2006). Přesto jaterní nemoci (vyjma problematiky alkoholizmu) tvoří pouze nepatrný zlomek psychiatrické konziliární péče (Bronheim, 1998). Cílem článku je upozornit na některá jaterní onemocnění, s nimiž se může psychiatr setkat ať už při ambulantní péči, na lůžkovém oddělení, nebo při konziliu na somatickém oddělení. Zdrojové články byly čerpány z databáze Medline bez časového omezení s ohledem na jejich aktuálnost a možné praktické uplatnění publikovaných informací v podmínkách České republiky. K vyhledávání informací byla použita

následující klíčová slova: „hepatic AND psych“, „liver AND psych“, „Wilson's disease AND psych“, „hepatic encephalopathy“, „hepatitis C AND psych“, „liver transplantation AND psych“, „alcohol dependence AND liver“ (Medline, 20. 5. 2009).

Jaterní encefalopatie

Jaterní encefalopatie je souhrnný název pro neuropsychiatrické změny, při jejichž vzniku předpokládáme významný podíl jaterního onemocnění (Ferenci et al., 2002). V praxi se s ní setkáváme u osob s jaterní cirhózou, při jaterním selhání,

nebo při zákrocích, kdy se uměle vytváří spojka obcházející játra (např. transjugulární intrahepatální portosystémová spojka TIPS) (Sherlock et Dooley, 2002). Je přítomna u většiny pacientů s jaterní cirhózou (Das et al., 2001) a u 38 % pacientů s jaterní cirhózou nealkoholické etiologie (Amodio, 2001). Diagnózu stanovujeme per exclusionem, tj. vyloučením jiných příčin onemocnění. Součástí obrazu jaterní encefalopatie jsou poruchy kognitivních funkcí (porucha schopnosti zaměřit, udržet a přesunout pozornost, porucha krátkodobé i dlouhodobé paměti, nesouvislá řeč, porucha porozumění řeči, pomalé a stručné odpovědi, polykání slov, opakování slov), kvalitativní porucha vědomí, časté jsou depresivní či manické ladění, apatie, úzkost, emoční labilita a poruchy osobnosti (dětinskost, podrážděnost, ztráta zájmu o rodinu). Přechodně mohou být přítomny zrakové halucinace. Senzitivním, nikoli však specifickým symptomem jsou poruchy spánku: insomnie, hypersomnie, krátký a fragmentovaný spánek, porucha rytmu spánek-bdění až inverze spánku. Z neurologických příznaků se setkáváme s dysfázií, dysartrií, hrubým tremorem trhavého charakteru (asterixis), poruchami koordinace, svalovou rigiditou, hyporeflexií, zpomalenou diadochokinezou, či omezením spontánních pohybů (Wiltfang et al., 1998).

V etiopatogenezi se především uplatňuje nedostatečné odstraňování toxických látek v játrech a porucha metabolismu aminokyselin. Akutní encefalopatie, objevující se nejčastěji při rychlém vzniku selhávání jater, je typická zvýšenými hladinami amoniaku v krvi a vznikem otoku mozku. U chronické jaterní encefalopatie je zřejmě mechanismus vzniku složitější. Výzkumy zatím prokázaly změny především v GABAergním a glutamatergním systému a zvýšené množství periferních benzodiazepinových receptorů. Je také popisován zvýšený metabolický obrát serotoninu, zvýšené usazování manganu v oblasti bazálních ganglií, specifické změny v permeabilitě hematoencefalické bariéry, vznik nepravých neuropřenašečů z amonných sloučenin obsazujících vazebná místa pro noradrenalin či dopamin a řada dalších změn mozku (Felipo et Butterworth, 2002).

Encefalopatie může dosahovat různých stupňů závažnosti. K jejímu škálování byla vyvinuta West Haven Criteria, jež dělí jaterní encefalopatii na 4 stupně dle klinického významu. Stupeň 0 je zjištělný pouze neuropsychologickými testy, používá se pro něj synonymum „minimal hepatic encephalopathy“ (minimální jaterní encefalopatie), nebo také termín „subklinická jaterní encefalopatie“, protože není součástí West Haven Criteria. Stupně 1–3, kdy si hepatolog může všimnout výše jmenovaných příznaků, bývají nazývány „overt hepatic encephalopathy“. Stupeň 4 vyjadřuje těžkou poruchu vědomí, koma (Conn, 1993). Blíže viz tabulku 1. Jaterní encefalopatie představuje závažnou komplikaci jaterního onemocnění. I minimální jaterní encefalopatie je spojena s nižší kvalitou života a s vyšší incidencí dopravních nehod (Bajaj, 2008). Jaterní encefalopatie je jedním z prognostických faktorů onemocnění, její výskyt je součástí široce používané klasifikace závažnosti jaterních onemocnění Child Pugh skóre (Sherlock et Dooley, 2002).

V léčbě jaterní encefalopatie se užívají především lokálně ve střevě působící antibiotika za účelem snížení produkce amoniaku střevními bakteriemi. Neomycin 1–3 g p. o. à 6 hodin schválila FDA (Food and Drug Administration) pro léčbu akutní encefalopatie (Dbouk et McGuire, 2006). U chronické encefalopatie se podává rifaximin 400 mg à 8 hodin (Mas et al., 2003). Léčba bývá doplněna podáváním laktulózy (10–30 ml p. o. à 8 hodin) k urychlení střevní pasáže a následně menšímu vstřebávání amoniaku do krve (Watanabe et al., 1997).

Tabulka 1: *Kritéria pro posouzení závažnosti jaterní encefalopatie.*

West Haven Criteria	
Stupeň	Klinický příznak
I.	Mírná zmatenost
	Euforie, úzkost, podrážděnost nebo deprese
	Zhoršená pozornost
	Bradypsychismus
	Porucha spánku
II.	Hypersomnie
	Letargie
	Zjevné změny osobnosti
	Občasná dezorientace časem a místem
III.	Somnolence
	Trvalá dezorientace místem i časem
	Výpadky paměti (amnézie)
	Nesrozumitelná řeč
IV.	Kóma s reakcí (IV a) a bez reakce (IV b) na bolestivý podnět

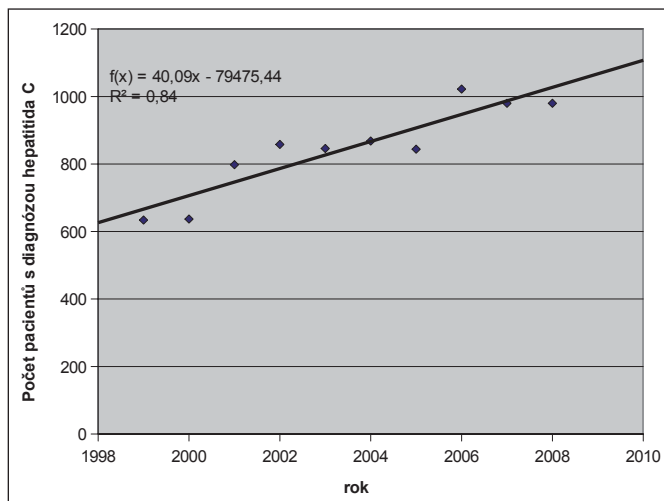
Pozn. Zdroj: Conn, 1993, upraveno podle guidelines České hepatologické společnosti (2009). Úměrně stupni postižení se zhoršuje i kognice.

V případě nedostatečné odpovědi je možné užít L-ornitin - L-aspartátu (6 g p. o. nebo v infúzi třikrát denně) (Oehler, 2008), či infúzi s aminokyselinami s rozvětveným řetězcem. Mezi „off label“ indikace patří podávání benzodiazepinových antagonistů (flumazenil 0,2 mg pomalu i.v., maximálně 1 mg p. d.), které přináší krátkodobý, ale výrazný efekt (Barbaro et al., 1998). Sodium benzoát váže amonný kation, který je pak ve formě hippurátu exkretován do moči. Jako „off label“ indikace byl užíván k léčbě jaterní encefalopatie v dávce 5 g dvakrát denně (Sushma et al., 1992). Vhodným doplňkem léčby se jeví být probiotika (Dbouk et McGuire, 2006). Ve stadiu laboratorních zkoušek jsou metody léčby jako podávání chelačních činidel manganu, L-carnitinu či N-methyl D-aspartát (NMDA) antagonistů (Dbouk et McGuire, 2006). MARS (Molecular Adsorbents Recirculating System, dialýza pomocí albuminu) používaná v léčbě jaterního selhání také zlepšuje těžší stupně encefalopatie (Hassanein et al., 2007).

Virová hepatitida C

Virová hepatitida C patří mezi choroby se stoupající prevalencí ve světě i v České republice (viz graf 1), stává se stále častější příčinou jaterních transplantací (Davis et al., 2003). Lymfocyty infikované virem proniknou přes hematoencefalickou bariéru. Následně se začne virus hepatitidy C v mozku replikovat, z infikovaných buněk se pak uvolňují neurotoxické cytokiny (Radkowski et al., 2002). Akutní infekce většinou proběhne asymptomaticky nebo pod nespecifickým obrazem chřipkového onemocnění. Diagnóza bývá stanovena téměř vždy až ve fázi chronického jaterního onemocnění.

U osob s hepatitidou C je často přítomna porucha kognitivních funkcí, především pozornosti a pracovní paměti (Forton et al., 2008). Lidé s hepatitidou C také trpívají lehkou depresí. Míra depresivní symptomatiky přitom závisí na aktivitě zánětu (Loftis et al., 2008). Další aspekt léčby hepatitidy C souvisí s tím, že se často jedná o uživatele drog a alkoholu.



Graf 1: Výskyt hepatitidy C v České republice (Pozn. SZÚ, 2009).

Terapie interferonem je značně nákladná a pro její zahájení by měla být podmínkou abstinence od návykových látek. Bylo prokázáno, že abúzus alkoholu během léčby interferonem alfa výrazně snižuje šanci na dosažení odpovědi organismu na léčbu (National Institutes of Health, 2002).

Samotná terapie interferonem alfa je však také spojena s řadou nežádoucích účinků: objevuje se apatie, porucha exekutivních funkcí a paměti a středně těžká až těžká deprese (Van Gool et al., 2003). Dnes již je rozšířené preventivní podávání antidepressiv ze skupiny SSRI při léčbě interferonem alfa. Nejlépe ověřené výsledky jsou v tomto směru u paroxetinu, jehož účinek prokázala dvojité slepá placebem kontrolovaná studie (Muselman et al., 2001). Potvrzena byla také efektivita fluoxetinu, sertralinu a citalopramu (Levenson et Fallon, 1993; Hauser et al., 2000; Schramm et al., 2000; Gleason et al., 2002). U osob depresivních se závislostí na nikotinu lze užít s výhodou bupropionu. Bupropion má také potenciál zlepšit kognitivní deficit a psychomotorické zpomalení po terapii interferonem alfa (Crone et al., 2006; Malek-Ahmadi et Ghandour, 2004). Pro případy, kde došlo po léčbě k výraznému zpomalení psychomotorického tempa, je možno u osob bez drogové závislosti v anamnéze podávat psychostimulancia (modafinil 200 mg p. d.) (Crone et al., 2006). Při výskytu psychotických či manických příznaků je výhodnější podání atypických antipsychotik, než thymoprofylaktik (Iancu et al., 1997; Howes et McKenzie, 2000; Onyike et al., 2004).

Druhým nejčastěji užívaným lékem v léčbě hepatitidy typu C je ribavirin. Jeho podávání zvyšuje u nemocných výskyt insomnie a deprese (Gervais et al., 2001). Léčba těchto nežádoucích účinků je podobná léčbě deprese při terapii interferonem alfa.

Wilsonova choroba

Wilsonova choroba je poměrně vzácné, autozomálně recesivně dědičné onemocnění, prevalence je udávána 1: 25 000–30 000. Právě proto je často diagnostikována s prodlením. U jedné třetiny nemocných se přitom psychiatrická symptomatika manifestuje dříve, než se objeví známky poškození jater (jaterní steatóza až cirhóza), očí a dalších orgánů (Akil et Brewer, 1995). V retrospektivní studii 195 nemocných s Wilsonovou chorobou Deninga a Berriose (1989) se ukázalo, že 20 % pacientů bylo psychiatricky léčeno ještě před stanovením

diagnózy Wilsonovy choroby. Wilsonova choroba patří mezi metabolické poruchy. Depozita mědi se usazují v játrech, mozku a dalších tkáních. Obvykle se objevuje v dětství či adolescenci, i když nezřídka se poprvé projeví až ve středním věku. Jedná se o vážnou chorobu, která neléčena vede k těžké demenci, vážné poruše jater a smrti. Diskutován bývá výskyt psychotických symptomů u Wilsonovy choroby. Ten je sice častější než v běžné populaci, přesto se jedná spíše o zřídkavou komplikaci. Mnohem častější jsou poruchy osobnosti, především impulzivní typ emočně nestabilní poruchy osobnosti, a s ním spojené agresivní chování. Velmi časté je poškození kognitivních funkcí a porucha nálady (deprese) (Collis et Lloyd, 1992). Onemocnění zpravidla začíná nenápadnými příznaky, lehkým třesem, zhoršením řeči, mikrografii. V rozvinuté fázi onemocnění dominuje z neurologických symptomů dysartrie, dystonie, rigidita, třes a hyperkinézy. Řeč je postižena u většiny nemocných. Léčba spočívá v podávání penicilaminu, trientinu, tetrathiomolibdátu či solí zinku. Je-li podána včas, jsou mnohé z neuropsychiatrických symptomů plně reverzibilní (Akil et Brewer, 1995). Symptomaticky jako doplnění léčby či při pozdějším záchytu onemocnění je s výhodou možné užít pro léčbu poruch chování lithium, neboť není metabolizováno v játrech (Benhamla et al., 2007). Podávají se i atypická antipsychotika (Saint-Lauren, 1992). Dobrý léčebný efekt může mít transplantace jater, ačkoliv reverzibilitu neuropsychiatrických symptomů lze jen těžko predikovat (Pabón et al., 2008). Doba přežití po transplantaci závisí na formě Wilsonovy choroby, pacienti s jaterním a současně neuropsychiatrickým postižením mají horší prognózu než pacienti bez neuropsychiatrických symptomů (Medici et al., 2005).

Diagnostika spočívá ve zjištění snížené sérové koncentrace mědi, zvýšené exkrece mědi do moči (více než 1,5 mmol/24 hod), snížené sérové koncentrace ceruloplazminu (méně než 200 mg/l), zvýšeného obsahu mědi v jaterní sušině (3–25 μmol/g suché váhy) a výskytu Kayser-Fleischerova prstence, zeleného či bronzového prstence na periferii rohovky (Benhamla et al., 2007). Existuje mnoho mutací ATP7B genu (lokalizace 13q14. 3) zodpovědných za vznik Wilsonovy choroby, proto je využití genetického testování v praxi omezené (Pfeiffer, 2007). V praxi je třeba na tuto chorobu myslet především u změn osobnosti, poruch nálady a psychóz s nedostatečnou odpovědí na léčbu nebo výskytem abnormních (choreoatethoidních, extrapyramidových) pohybových vzorců, zejména u mladých pacientů.

Transplantace jater

Jaterní transplantace se provádí nejčastěji u pacientů se selháváním jater. Na operaci navazuje specializovaná pooperační péče, rehabilitace a celoživotní léčba, jejímž základem je podávání antirejekční medikace. V zahraničí se používá i dárcovství části jater od žijících osob, v České republice existuje pouze kadaverózní dárcovství.

Jaterní transplantace je spojena s problematikou pretransplantační úzkosti, depresí a alexithymie (Telles-Correia et al., 2006). Trzepacz a kol. (1989) stanovili u poloviny z 247 čekatelů na transplantaci psychiatrickou diagnózu (nejčastěji poruchu přízpůsobení). Od psychiatra je zpravidla očekávána pomoc s pacienty závislými na návykových látkách. V České republice se pro zařazení na čekací listinu kandidátů na jaterní transplantaci požaduje abstinence od návykových látek minimálně po dobu šesti měsíců (Šperl et Taimr, 2005). Jedním z kritérií pro jaterní transplantaci je ovšem také adhe-

rence pacienta. Jaterní choroby jsou často spojené s depresí. Deprese sama snižuje spolupráci pacientů, neboť způsobuje apatii. Proto je léčba deprese zvláště důležitá v období zvažování transplantace (Krahn et DiMartini, 2005).

Za pozornost stojí psychodynamické aspekty jaterní transplantace: Pacienti se často identifikují s dárcem. Dávají novému orgánu jména a představují si, od koho nový orgán mohl být. Odborníci v zahraničí se setkávají s otázkami pacientů, zda zemřou, až zemře živý dárcem? Storkebaumová (2005) popisuje případ homosexuálně orientované pacientky, jež měla hrůzu z toho, že dostane mužská játra. Basch už v roce 1973 popsal případy pacientů, kteří přestali užívat antirejekční medikaci a zemřeli poté, co poznali dárce a byl jim odporný (Basch, 1973).

Po transplantaci se objevují úzkost, posttraumatická stresová porucha, psychotické příznaky a nezřídka deprese (Telles-Correia et al., 2006). Zvláště ženy si po transplantaci připadají neatraktivní a trápí se obavami, zda partner jejich „nové tělo“ přijme (Storkebaum, 2005). Obecně pro ženy znamená jaterní transplantace větší psychosociální zátěž, zároveň po transplantaci ženy referují horší kvalitu života než muži (Blanch et al., 2004).

Posttransplantační depresi vysvětlují psychodynamicky orientovaní psychiatři ztrátou orgánu vnímanou podobně jako ztrátu blízké osoby, či jako reakci na zážitek totální bezmocnosti a závislosti na lékařské péči (Storkebaum, 2005). Mluví se i o depresi způsobené pocitem viny. Někdo musel zemřít, aby oni mohli žít. Špatný psychický stav po operaci bývá také u osob, kterým někdo blízký zemřel při velké operaci. Oni operaci přežili a i tento pocit může být spojen s pocitem viny (Proč já žiji, když on/ona nemůže?). Jedná se o podobné prožitky, jaké popisovali vojáci při návratu z války ve Vietnamu, když kamarád nepřežil, ale oni ano (Blacher, 2000).

Přípravné rozhovory s psychologem či psychiatrem by měly psychickým komplikacím po transplantaci předcházet. Jejich cílem je mobilizovat psychiku k boji a pomoci zpracovat nevědomé konflikty, aby se nastavila stabilní emoční reaktivita (Storkebaum, 2005).

Samostatnou problematiku představuje relaps abúzu alkoholu po úspěšné transplantaci. Gedaly a kol. (2008) popisují relaps abúzu alkoholu u 19 % z 387 sledovaných pacientů nadužívajících alkohol v minulosti. Transplantace jater dle dosavadních výzkumů nezlepšuje kvalitu života oproti stavu před transplantací, ale prodlužuje ho (Blanch et al., 2004).

Alkoholismus

Odhaduje se, že u zhruba 15 % pacientů s nadměrnou konzumací alkoholu se vyvine jaterní onemocnění (Collis et Lloyd, 1992). Je známo, že u alkoholiků se vyskytuje anxiózní a depresivní symptomatika častěji než v běžné populaci (Collis et Lloyd, 1992). V její léčbě nejsou vhodná tricyklická antidepresiva pro možnost indukce cholestázy (Ludwig et Axelsen, 1983). Nedoporučují se ani benzodiazepiny, neboť mohou způsobit vznik jaterní encefalopatie až fatální útlum dechového centra nezávisle na tom, zda je změněna eliminace či akumulace benzodiazepinů (Bakti et al., 1987). Pokud je jejich užití nutné, bývají lépe snášeny dlouhodobě působící benzodiazepiny (oxazepam, lorazepam) (Ananth et al., 1994).

Terapeutického vztahu internisty s pacientem lze s výhodou využít v motivaci k léčbě závislosti. Proto je ovšem důležité, aby byli hepatologové více edukováni o průběhu léčby alkoholizmu v léčebnách návykových nemocí a znali základy vedení motivačního rozhovoru.

Závěr

Užší spolupráce psychiatrů s hepatology by představovala benefit pro pacienty v péči hepatologů, neboť velká část z nich má psychiatrickou komorbiditu. Pro většinu psychiatrických symptomů pacientů s jaterním onemocněním lze nalézt efektivní a bezpečnou léčbu.

Článek vznikl za podpory grantu GAUK č. 73809.

*MUDr. Michaela Hůlková
Psychiatrická klinika Fakultní nemocnice
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
Tel.: 49 583 2228
Fax: 49 583 4164
E-mail: hulkova@fnhk.cz*

*Do redakce došlo: 15. 7. 2009
K publikaci přijato: 30. 9. 2009*

LITERATURA

- Akil M, Brewer GJ. Psychiatric and behavioral abnormalities in Wilson's disease. *Adv Neurol* 1995;65:171-178.
- Amodio P, Del Piccolo F, Pettenh E, Mapelli D, Angeli P, Iemmolo R, Muraca M, Musto C, Gerunda G, Rizzo C, Merkel C, Gatta A. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2001;35:37-45.
- Ananth J, Swartz R, Burgoyne K, Gadasally R. Hepatic disease and psychiatric illness: relationships and treatment. *Psychother Psychosom* 1994;62:146-159.
- Bajaj JS. Minimal hepatic encephalopathy matters in daily life. *World J Gastroenterol* 2008;14:3609-3615.
- Bakti G, Diech HU, Karlaganis G, Minder C, Bircher J. Mechanisms of excessive sedation response of cirrhotics to benzodiazepines: Model experiments with triazolam. *Hepatology* 1987;7:629-638.
- Barbaro G, Di Lorenzo G, Soldini M, Giancaspro G, Bellomo G, Belloni G, Grisorio B, Annese M, Bacca D, Francavilla R, Barbarini G. Flumazenil for hepatic encephalopathy grade III and IVa in patients with cirrhosis: an Italian multicenter double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Hepatology* 1998;28:374-378.
- Basch SH. The intrapsychic integration of a new organ. *Psychoanal Q* 1973;42:364-384.
- Benhamla T, Tirouche YD, Abaoub-Germain A, Theodore F. The onset of psychiatric disorders and Wilson's disease. *Encephale* 2007;33:924-932.
- Blacher RS. "It isn't fair": postoperative depression and other manifestations of survivor guilt. *Gen Hosp Psychiatry* 2000;22:43-48.
- Blanch J, Sureda B, Flaviá M, Marcos V, de Pablo J, De Lazzari E, Rimola A, Vargas V, Navarro V, Margarit C, Visa J. Psychosocial adjustment to orthotopic liver transplantation in 266 recipients. *Liver Transpl* 2004;10:228-234.
- Bronheim HE, Fulop G, Kunkel EJ, Muskin PR, Schindler BA, Yates WR, Shaw R, Steiner H, Stern TA, Stoudemire A. The Academy of Psy-

- Psychosomatic Medicine practice guidelines for psychiatric consultation in the general medical setting. *The Academy of Psychosomatic Medicine. Psychosomatics* 1998;39:S8-30.
- Collis I, Lloyd G. Psychiatric aspects of liver disease. *Br J Psychiatry* 1992;161:12-22.
- Conn HO. Quantifying the severity of hepatic encephalopathy. In: Conn HO, Bircher J, eds. *Hepatic Encephalopathy: Syndromes and Therapies*. Medi-Ed Press, East Lansing, MI, 1993;13-26.
- Crone CC, Gabriel GM, DiMartini A. An Overview of Psychiatric Issues in Liver Disease for the Consultation - Liaison Psychiatrist. *Psychosomatics* 2006;47:188-205.
- Česká hepatologická společnost. <http://www.ceska-hepatologie.cz/index.php?node=41>. 25.5.2009.
- Das A, Dhiman RK, Saraswat VA, Verma M, Naik SR. Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:531-535.
- Davis GL, Albright JE, Cook SF, Rosenberg DM. Projecting future complications of chronic hepatitis C in the United States. *Liver Transpl* 2003;9:331-338.
- Dbouk N, McGuire BM. Hepatic encephalopathy: a review of its pathophysiology and treatment. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2006;9:464-474.
- Dening TR, Berrios GE. Wilson's disease. Psychiatric symptoms in 195 cases. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1126-1134.
- Felipo V, Butterworth RF. Neurobiology of ammonia. *Prog Neurobiol* 2002;67:259-279.
- Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy - definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: Final report of the working party at the 11th World Congress of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35:716-721.
- Forton DM, Hamilton G, Allsop JM, Grover VP, Wesnes K, O'Sullivan C, Thomas HC, Taylor-Robinson SD. Cerebral immune activation in chronic hepatitis C infection: A magnetic resonance spectroscopy study. *J Hepatology*, 2008;49:316-322.
- Gedaly R, McHugh PP, Johnston TD, Jeon H, Koch A, Clifford TM, Ranjan D. Predictors of relapse to alcohol and illicit drugs after liver transplantation for alcoholic liver disease. *Transplantation* 2008;86:1090-1095.
- Gervais A, Boyer N, Marcellin P. Tolerability of treatments for viral hepatitis. *Drug Saf* 2001;24:375-384.
- Gleason O, Yates WR, Isbell MD, Philipsen MA. An open-label trial of citalopram for major depression in patients with hepatitis C. *J Clin Psychiatry* 2002;63:194-198.
- Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS Jr, McGuire B, Lynch P, Mehta R, Larsen FS, Gornbein J, Stange J, Blei AT. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:1853-1862.
- Hauser P, Soler R, Reed S, Kane R, Gulati M, Khosla J, Kling MA, Valentine AD, Meyers CA. Prophylactic treatment of depression induced by high-dose interferon-. *Psychosomatics* 2000;41:439-441.
- Howes OD, McKenzie KJ. Manic psychosis induced by long term -interferon treatment for hepatitis C. *Int J Psychiat Clin* 2000;4:161-162.
- Iancu I, Sverdluk A, Dannon P, Lepkifker E. Bipolar disorder associated with interferon- treatment. *Postgrad Med J* 1997;73:834-835.
- Jukic I, Titlic M, Tonkic A, Dodig G, Rogosic V. Psychosis and Wilson's disease: a case report. *Psychiatr Danub* 2006;18:105-107.
- Krahn LE, DiMartini A. Psychiatric and psychosocial aspects of liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:1157-1168.
- Levenson JL, Fallon HJ. Fluoxetine treatment of depression caused by interferon-. *Am J Gastroenterol* 1993;88:760-761.
- Loftis JM, Huckans M, Ruimya S, Hinrichs DJ, Hauser P. Depressive symptoms in patients with chronic hepatitis C are correlated with elevated plasma levels of interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α . *Neuroscience Letters* 2008;430:264-268.
- Ludwig J, Axelsen R. Drug effects on the liver. An updated tabular compilation of drugs and drug-related hepatic disease. *Dig Dis Sci* 1983;28:651-666.
- Malek-Ahmadi P, Ghandour E. Bupropion for treatment of interferon-induced depression. *Ann Pharmacother* 2004;38:1202-1205.
- Mas A, Rodés J, Sunyer L, Rodrigo L, Planas R, Vargas V, Castells L, Rodríguez-Martínez D, Fernández-Rodríguez C, Coll I, Pardo A; Spanish Association for the Study of the Liver Hepatic Encephalopathy Cooperative Group. Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: results of a randomized, double-blind, double-dummy, controlled clinical trial. *J Hepatol* 2003;38:51-58.
- Medici V, Mirante VG, Fassati LR, Pompili M, Forti D, Del Gaudio M, Trevisan CP, Cillo U, Sturmiolo GC, Fagioli S; Monotematica AISF 2000 OLT Study Group. Liver transplantation for Wilson's disease: The burden of neurological and psychiatric disorders. *Liver Transpl* 2005;11:1056-1063.
- Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, Manatunga AK, Penna S, Goodkin RS, Greiner K, Nemeroff CB, Miller AH. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med* 2001;344:961-966.
- National Institutes of Health: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(Suppl):3-20.
- Oehler G, Kruger-Jansen C, Lambert-Baumann J, Younossi ZM. L-ornithine-L-aspartate improves quality of life in patients with hepatic encephalopathy - Treatment in routine clinical practice. Abstractbooklet LOLA for the Treatment of Hepatic Encephalopathy - Where Do We Stand in 2008? 43rd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, Milan, Italy Satellite Symposium, April 24, 2008. pp.10-11.
- Onyike CU, Bonner JO, Lyketsos CG, Treisman GJ. Mania during treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon and ribavirin. *Am J Psychiatry* 2004;161:429-435.
- Pabón V, Dumortier J, Gincul R, Baulieux J, Ducerf C, Trépo C, Souquet JC, Zoulim F, Paliard P, Boillot O, Bost M, Lachaux A. Long-term results of liver transplantation for Wilson's disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2008; 32:378-381.
- Pfeiffer RF. Wilson's Disease. *Semin Neurol* 2007;27:123-132.
- Radkowski M, Wilkinson J, Nowicki M, Adair D, Vargas H, Ingui C, Rakela J, Laskus T. Search for hepatitis C virus negative-strand RNA sequences and analysis of viral sequences in the central nervous system: evidence of replication. *J Virol* 2002;76:600-608.
- Saint-Laurent M. Schizophrenia and Wilson's disease. *Can J Psychiatry* 1992;37:358-360.
- Sherlock S, Dooley J. Jaterní encefalopatie. In: *Nemoci jater a žlučových cest*. Sherlock S, Dooley J. 11. vyd. Hradec Králové: Olga Čermáková - nakladatelství, 2002; 93-109.
- Schramm T, Lawford B, Macdonald G, Cooksley WG. Sertraline treatment of interferon-induced depressive disorder. *Med J Aust* 2000;173:359-361.
- Státní zdravotní úřad. <http://www.szu.cz/data/vybrane-infekcni-nemoci-v-cr-v-letech-1998-2007-absolutne> 21.5.2009.
- Storkebaum S. Transplantation okay--psyche okay? Reflections on psychosomatics in the field of organ transplantation. *Acta Gastroenterol Belg* 2005;68:353-357.
- Sushma S, Dasarathy S, Tandon RK, Jain S, Gupta S, Bhist MS. Sodium benzoate in the treatment of acute hepatic encephalopathy: a double-blind randomized trial. *Hepatology* 1992;16:138-144.
- Šperl J, Taimr P. Desetileté zkušenosti s výběrem kandidátů transplantace jater na čekací listinu. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2005;3(Suppl 1):22-27.
- Tarter RE, Hegedus AM, Van Thiel DH, Schade RR. Portal-systemic encephalopathy: neuropsychiatric manifestations. *Int J Psychiatry Med* 1985-1986;15:265-275.
- Telles-Correia D, Barbosa A, Barroso E, Monteiro E. Psychiatric approach of liver transplant. *Acta Med Port* 2006;19:165-179.
- Trzepacz PT, Brenner R, Van Thiel DH. A psychiatric study of 247 liver transplantation candidates. *Psychosomatics* 1989;30:147-153.
- Van Gool AR, Kruit WH, Engels FK, Stoter G, Bannink M, Eggermont AM. Neuropsychiatric side effects of interferon - alfa therapy. *Pharm World Sci* 2003;25:11-20. Watanabe A, Sakai T, Sato S, Imai F, Ohto M, Arakawa Y, Toda G, Kobayashi K, Muto Y, Tsujii T, Kawasaki H, Okita K, Tanikawa K, Fujiyama S, Shimada S. Clinical efficacy of lactulose in cirrhotic patients with and without subclinical hepatic encephalopathy. *Hepatology* 1997;26:1410-1414.
- Wiltfang J, Nolte W, Weissenborn K, Kornhuber J, Rütter E. Psychiatric aspects of portal-systemic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1998;13:379-389.

 GRADA®

HEPATOLOGIE



Jiří Ehrmann, Petr Hůlek
a kolektiv

Alkoholismus a abúzus alkoholu

Michaela Hůlková, Ladislav Hosák

V České republice se spotřebuje průměrně 10 litrů sto-procentního alkoholu na jednoho občana za rok včetně novorozenců. Po roce 1989 se začala konzumace alkoholu zvyšovat, a to dokonce i mezi mládeží. Přitom v okolních evropských zemích včetně Polska naopak spotřeba alkoholu klesá.

Procento závislých v populaci České republiky se odhaduje na 3–5 %. Problémy s užíváním alkoholu má někdy v průběhu života až 30 % dospělé populace.

Prevalence závislosti na alkoholu je v Evropě podobná jako v České republice, 23 milionů Evropanů ročně je evidováno jako alkoholici (5 % mužů, 1 % žen). Zatímco 266 milionů dospělých Evropanů pije alkohol v množství do 20 g (ženy) nebo 40 g (muži) denně, více než 58 milionů dospělých (15 %) tuto úroveň konzumace přesahuje.

Politiky Evropské unie aktuálně znepokojuje především rostoucí primární motivace nezletilých „pít s vložným cílem se opít“, stejně tak jako vysoká četnost pití nezletilých v mnohých evropských zemích včetně České republiky. Bylo zjištěno, že 10 % úmrtí žen a přibližně 25 % úmrtí mužů ve věku 15–29 let je spojeno s nebezpečnou konzumací alkoholu.

Alkohol ohrožuje konzumenta několika způsoby. Škodlivé pití alkoholu ohrožující zdraví je jednou z hlavních příčin předčasných úmrtí a nemocí, kterým by bylo možno předejít. Studie zpracované pro Evropskou unii uvádějí, že alkohol je příčinou 7,4 % všech onemocnění a předčasných úmrtí v Evropské unii. Samostatnou problematiku představuje řízení motorových vozidel pod vlivem alkoholu, které se nemusí týkat jen osob závislých na alkoholu. Nejméně 10 000 lidí v zemích Evropské unie každý rok zahyne při silničních dopravních nehodách, ke kterým došlo v souvislosti s konzumací alkoholu. Alkoholismus je také jednou z nejčastějších příčin dlouhodobé pracovní neschopnos-

ti, způsobuje vznik finančních a vztahových problémů nemocného.

Proto i Evropská unie vynakládá značné množství financí na podporu projektů zabývajících se prevencí alkoholismu a informováním veřejnosti. Vytváří se jednotná strategie pro prevenci a léčbu alkoholismu v Evropské unii.

Ne všichni pacienti závislí na alkoholu se dostanou do péče internistů, pouze 15 % osob nadužívajících alkohol má jaterní onemocnění. Mortalita etyliků léčených na psychiatrických odděleních je signifikantně nižší než na gastroenterologických odděleních.

9.1 Příčiny rozvoje závislosti – přehled nejvýznamnějších teorií

9.1.1 Neurobiologické mechanismy vzniku závislosti

Na vzniku závislosti se podílí mnoho mozkových struktur, klíčovou oblastí je ale nucleus accumbens. Toto jádro reaguje na produkci dopaminu z ventrální tegmentální arey v závislosti na jídle, sexu apod. Nucleus accumbens a struktury s ním spojené se nazývají systém odměny. Za fyziologických podmínek je tento systém zodpovědný za to, že si člověk zapamatuje, co způsobilo libý pocit, a danou činnost opakuje. Droga však stimuluje systém odměny silněji a výrazněji, čímž způsobuje, že závislý člověk preferuje užívání drogy před jinými činnostmi a odměnami.

Účinek dopaminu modulují další faktory, jako je serotoninergní systém, enkefalin, neurotensin, substance P, hypotalamo-pituitaro-adrenální osa či endokanabinoidní

systém. V nucleus accumbens se nacházejí GABAergní trnité neurony, jež dostávají signály z glutamatergních oblastí mozkové kůry. Systém je těsně propojen s limbickým systémem.

Dopamin je pravděpodobně zodpovědný za navození asociace mezi odměnou a chováním, jež k odměně vedlo. Vyplavení dopaminu se objevuje nejvýrazněji v akutní fázi užití drogy, později při opakovaném zneužití drogy již není výdej dopaminu tak veliký. Při vlastním vzniku závislosti se uplatňuje adaptace mnoha dalších funkčních systémů mozku souvisejících se systémem odměny. Vlivem dlouhodobější adaptace mozku na účinek drogy dochází k up-regulaci hlavní informační kaskády buněk v nucleus accumbens (receptor D_1 – G protein – cAMP – CREB – časné geny IEG). Pro závislé chování (nutkavé chování vyhledávání a užívání drogy) jsou pak klíčové změny glutamatergního systému v prefrontální kůře projikující se do nucleus accumbens. Předpokládá se, že podstatou cravingu jako touhy po příjemných zážitcích je dysregulace dopaminergního systému, cravingu jako touhy uniknout odvykacímu stavu dysbalance glutamatergního a GABAergního systému a cravingu jako nutkání vzít si drogu dysregulace serotoninergního systému.

Biologický model vysvětluje o něco lépe než psychologický model vysokou tendenci nemocného k relapsu i po mnoha letech, když se změnil prostředí okolo pacienta.

9.1.2 Vliv rodinného prostředí

Ke vzniku závislosti dochází častěji v rodinách s dysfunkční komunikací: obviňování se navzájem a odkládání řešení, nedůslednost při obhajování vlastních potřeb a vytváření pravidel rodiny, „přehlížení“ problémů, vytváření vztahů, kde jeden je závislý na druhém dominantnějším členovi rodiny. Děti se stávají důvěrníky rodičů, manipulují s nimi.

Bývá popisován typický model otce vzdáleného či nepřítomného (uzavřený, tvrdý, náročný), s nímž nemůže dítě v době dospívání navázat vztah na podobné úrovni a trávit s ním čas. Jeho nároky se pak projikují do nároků mladých dospělých na sebe. Ti jsou na sebe značně přísní, což kontrastuje s pocity vlastní slabosti a selhání (nenaučili se od otce, jak být silní, protože s ním netrávili čas). Alkohol přináší krátkodobou úlevu a pocit vlastní síly, který ovšem není trvalý. Nerovnováha mezi vysokými nároky a nízkým sebevědomím fixovaná již v dětství může vést k rozvoji alkoholismu i později ve středním věku, pokud se vyskytnou vhodné podmínky.

Samostatný rizikový faktor představuje výskyt závislosti na návykových látkách v rodině.

Násilí a kriminalita v rodině vedou ke vzniku asociálního chování jedince, jehož nedílnou součástí je rizikové pití.

Mezi partnery může alkohol hrát roli zhooubného vztahového klinče (klinč = sevření soupeře): dosažením pocitu bezmocnosti a probouzení pocitů viny u partnera vyhýbání se vlastní zodpovědnosti ve vztahu a vyjasnění rolí ve vztahu. Alkoholismus zde představuje poměrně výhodnou strategii a je těžké takového nemocného motivovat k léčbě.

9.1.3 Osobní dispozice, obranné mechanismy ega

Někteří autoři (Rosenfeld) předpokládají, že jedinci, kteří se stanou závislí, si nevytvořili v dětství dostatečně silné já, proto pak nezvládají negativní emoce, jako je depresivní nálada, nejistota či potlačovaná agresivita. Dnes se spíše zdá, že adherence některých osob s depresí či úzkostí k alkoholu je dána působením alkoholu na receptorové systémy a zkušeností těchto osob, že alkohol jim obtíže mírní. Psychoanalyticky orientovaní psychiatři předpokládají významný vliv přísného superega, jež vyvolává epizodicky či trvale pocity nedostatečnosti spojené s úzkostí a vnitřním napětím. Tyto prožitky pak zmírňuje alkohol. Teorii podporuje z praxe známá skutečnost o vysokých nárocích závislých osob v porovnání s nízkým sebevědomím.

9.1.4 Psychiatrická komorbidita

Pravděpodobnost vzniku závislosti na alkoholu zvyšuje přítomnost úzkostné a neurotické poruchy, dissociální poruchy osobnosti, bipolární afektivní poruchy nebo schizofrenie. Zde se ze strany pacienta může jednat například o „samoléčbu“ úzkostí nebo psychického napětí alkoholem.

9.1.5 Genetické faktory

Genetické faktory se podílejí na klinických projevech závislosti na alkoholu přibližně z 50 %, jak bylo zjištěno ve studiích dvojčat a adoptovaných dětí. Jedná se o polygenně podmíněné onemocnění. Geneticky jsou ovlivněny čtyři skupiny příznaků souvisejících s užíváním alkoholu: zčervenání pokožky po požití alkoholu, nízká psychická reaktivita na požití alkoholu, osobnostní cha-

rakteristiky (impulzivita, vyhledávání nových podnětů, nedostatek sebeovládání) a psychiatrické příznaky.

Zčervenání pokožky po akutním požití alkoholu se nejvíce vyskytuje u jedinců asijského původu (Japonsko, Čína, Korea). Je spojeno s nižším rizikem závislosti na alkoholu a následných životních problémů. Příčinou je mutace genu pro enzym aldehyddehydrogenázu, vedoucí k intoxikaci acetaldehydem po požití alkoholu. To je kromě zarudnutí pokožky spojeno s mnoha dalšími nepříjemnými příznaky – žaludeční nevolnost, zvracení nebo závratě. V jiných případech se jedná o polymorfismus genu pro alkoholdehydrogenázu, v jehož důsledku je přeměna alkoholu na acetaldehyd zrychlena.

Nízká reaktivita na požití alkoholu naopak zvyšuje pravděpodobnost nadměrného požívání alkoholu, aby bylo subjektem dosaženo žádoucího psychického účinku. Některé studie uvádějí, že tento stav může být spojen s polymorfismem genů ve vztahu ke kyselině gama-aminomáselné (GABA) a jejím receptorům. GABA receptory pak mají sníženou citlivost vůči alkoholu. Jinou možností jsou polymorfismy genů ve vztahu k serotoninové neurotransmisí (synaptický serotoninový transportér).

Výše uvedené osobnostní charakteristiky zvyšují riziko zneužívání jakékoliv návykové látky, nejen alkoholu. V této souvislosti byl výzkum zaměřen zejména na polymorfismus genu pro dopaminový receptor typu D₂.

Osoby s genetickou predispozicí k úzkostným reakcím a depresi mají vyšší riziko rozvoje závislosti.

9.2 Abúzus alkoholu

Abúzus, neboli škodlivé užívání, znamená užívání látky vedoucí k poruše somatického nebo psychického zdraví. Do této diagnózy patří nadměrné užívání alkoholu. Nepatří sem závislost na alkoholu, která představuje pokročilejší stupeň obtíží. Pro jednoduchou orientaci, zda se u daného pacienta jedná o prostý abúzus alkoholu, nebo již o závislost, bývá doporučován dotazník CAGE.

Dvě kladně zodpovězené otázky ukazují na možnou závislost a měly by vést ke konzultaci s odborníkem – psychiatrem. U více než dvou kladných odpovědí je pravděpodobnost závislosti vysoká.

Specifická léčba abúzu alkoholu se nepovažuje za nutnou a v praxi by byla těžko realizovatelná s ohledem na nízkou kapacitu zařízení zabývajících se léčbou návykových nemocí v porovnání s velkým počtem osob abuzujících alkohol v populaci. Doporučuje se krátká intervence somatických lékařů, eventuálně psychiatrů, popřípadě psychoterapie zaměřená spíše na vztahové a osobnostní problémy osoby zneužívající alkohol.

9.3 Závislost

Závislost je psychická porucha, kterou charakterizuje skupina psychopatologických, behaviorálních a kognitivních (týkajících se chování a poznávání jedince) příznaků, které se vyvíjejí po opakovaném užití substance. Typicky zahrnuje silné přání užít drogu (neboli bažení – craving), přetrvávající užívání této drogy i přes škodlivé následky, prioritu v užívání drogy před ostatními aktivitami, zálibami a závazky, zvýšenou toleranci pro drogu a někdy somatický odvykací stav. Jsou přítomny obtíže v kontrole začátku a konce užívání látky a množství užití látky.

U alkoholismu na rozdíl od některých jiných závislostí dochází ke zvýšení tolerance pouze zpočátku rozvoje závislosti, v pokročilých stadiích bývá přítomna spíše snížená tolerance v důsledku poškození jater.

Léčbou alkoholové závislosti se budeme zabývat později.

9.3.1 Typy alkoholové závislosti

Typy alkoholové závislosti dle druhu cravingu (dle Lesche):

- I. pítí alkoholu z důvodu fyzické závislosti („chut“ na alkohol, zahnání odvykacích příznaků)
- II. pítí ke snížení úzkosti
- III. pítí k zahnání deprese
- IV. pítí ze sociálních důvodů (protože je to v okolí pacienta běžné)

Největší jaterní postižení mívají osoby se závislostí typu II.

CAGE dotazník:

C = cut down	<i>Měl/a jste někdy pocit, že byste měl/a omezit pítí?</i>
A = annoyed	<i>Našval vás už někdo tím, že vás kritizoval za vaše pítí?</i>
G = guilty	<i>Cítil/a jste se někdy provinile kvůli pítí alkoholu?</i>
E = eye opener	<i>Napil/a jste se někdy po ránu, abyste se uvolnil/a nebo zahnal/a opici?</i>

9.3.2 Vývoj alkoholové závislosti

Závislost na alkoholu se vyvíjí postupně v několika fázích:

1. V **počáteční fázi** alkoholismu přináší pití úlevu a euforii. Zpočátku se jedná o příležitostné pití, které je postupně stále častější a pravidelnější. Nemusí docházet k opilosti, ale jen k uvolnění. Zároveň roste tolerance k množství vypitého alkoholu.
2. **Prodromální** neboli **varovnou fázi** užívání alkoholu charakterizuje vazba na alkohol. Člověk cítí touhu po alkoholu, přestává hrát roli druh alkoholického nápoje. Objevují se „okénka“ při opilosti. V této fázi je ještě alespoň z části zachována kritičnost k pití. Rostoucí tolerance způsobuje, že k vyvolání příjemného pocitu je nutná stále vyšší hladina alkoholu v krvi. K dosažení hladiny musí dotyčný pít rychleji než okolí, připravuje si náskok v pití, může pít potajmu. Pití již může být nápadné a postižený se začíná za své počínání stydět. Je citlivý na jakoukoliv zmínku o alkoholu a v intoxikaci se snaží kontrolovat. Počáteční a prodromální fázi řadíme ještě do předchorobí závislosti.
3. Následuje rozhodující – **krucální fáze**. Postižená osoba toleruje vysoké dávky alkoholu. Hladina vnímaná jako příjemná již splývá s hladinou, kdy je dotyčná osoba zřetelně opilý. Ztrácí kontrolu nad svým pitím. Stále častěji, byť nerad, se pacient opijí ve snaze napít se a přitom se neopít, přestat včas. Racionalizuje, hledá vysvětlení pro své pití. Jeho okolí si začíná jeho problém uvědomovat a on se dostává do sociálních obtíží. Objevuje se potřeba napít po ránu (tak zvané ranní doušky).
4. V **terminální fázi** alkoholismu se vyskytuje požívání alkoholických nápojů kdykoliv přes den. Charakteristickým znakem 4. fáze je nepříjemný stav po vystřízlivění, který postižený „léčí“ další dávkou alkoholu. Pokračuje-li pití dál v průběhu dne, vzniká tah – několikadenní pití bez vystřízlivění. Mění se osobnost alkoholika, dochází ke zhoršení její kvality především v oblasti vyšších citů, jako je morálka, svědomí, spolehlivost (k tak zvané depravaci osobnosti). Objevují se orgánová poškození, snižuje se tolerance k alkoholu v důsledku postižení jater.

Otázky zjišťující výše uvedené příznaky jsou součástí standardního rozhovoru konziliárního psychiatra přivolaného k pacientovi hospitalizovanému na interním oddělení pro somatické komplikace způsobené nadužíváním alkoholu. Jejich cílem je zjistit, v jaké fázi onemocnění se pacient nachází.

9.4 Odvykací stav

Odvykací stav je tvořen skupinou příznaků různého seskupení a stupně závažnosti vyskytujících se při absolutním nebo relativním odvykání psychoaktivní látky po jejím dlouhotrvajícím užívání. Nástup a průběh odvykacího stavu jsou časově ohraničeny.

Z klinických příznaků se setkáváme s třesem, pocením, zvýšením krevního tlaku, rychlým tepem, nauzeou, neklidem, úzkostí a nespavostí. Klinický obraz bývá nejdramatičtější v období 24–48 hodin po posledním požití alkoholu.

V léčbě se užívá klomethiazol, velkou roli hraje i úprava vnitřního prostředí (hydratace, zvážit suplementaci draslíku a hořčíku) a glykemie. Klomethiazol (Heminevrin) nemá tak výrazný efekt na kognitivní funkce jako diazepam. Není také kontraindikován u osob s těžší jaterní cirhózou, jen je třeba snížit dávku s ohledem na to, že eliminační biologický poločas se může u pacientů s pokročilou jaterní cirhózou prodloužit až na dvojnásobek (9 hodin). Neuroleptika nebývají vhodná, ovšem při těžkém jaterním postižení, kde je většina benzodiazepinů kontraindikována, je možné tiaprid v nižší dávce podat. Podání klomethiazolu preventivně před rozvojem odvykacího stavu je zvlášť vhodné u osob s epileptickými záchvaty v anamnéze.

Odvykací stav s delíriem splňuje kritéria odvykacího stavu, pro jeho diagnózu je však nutná i přítomnost poruchy vědomí charakteru deliria. Delirium tremens se rozvíjí u 3–5 % nemocných s odvykacím stavem po alkoholu a v 5 % případů končí smrtí pacienta. Kromě poruchy vědomí se objevuje dezorientace, mikrozoopsie (zrkové halucinace malých zvířat, např. myši), úzkost, neklid, masivní třes, pocení, tachykardie, rozvrat vnitřního prostředí, hypoglykemie, může dojít k epileptickému záchvatu až k rozvoji status epilepticus, vzniku dekubitů, úrazu.

V léčbě hraje opět hlavní roli úprava vnitřního prostředí. Neuroleptika sice pacienta zklidní, někteří autoři ovšem uvádějí, že jinak průběh deliria prodlouží, snižují záchvatový práh a zvyšují mortalitu. Delirium trvá kratší dobu při podávání klomethiazolu než tiapridu, navíc má klomethiazol méně nežádoucích účinků. Klomethiazol také nemá takový potenciál zhoršit jaterní encefalopatii jako diazepam, proto bývá lékem první volby (Nešpor). Nedoporučuje se nechávat pacienta ve tmě, protože tím se mohou zhoršit zrkové halucinace. Někdy je nutná imobilizace, zvláště v případech, kdy hrozí reálné nebezpečí, že se pacient při svém psychomotorickém neklidu zraní.

Nejefektivnějším postupem, jenž zároveň představuje největší benefit pro pacienta, je prevence deliria.

U nemocných, u nichž předpokládáme rozvoj deliria (nemocní závislí na alkoholu a pacienti s údaji o alkoholismu v anamnéze ve špatném fyzickém stavu přijatí k hospitalizaci), je nejlépe začít s podáváním klomethiazolu preventivně spolu s důkladnou péčí o jeho somatický stav. Jaterní encefalopatie představuje nebezpečí u pacientů s vážným jaterním postižením, v tom případě je lépe užít nízkých dávek klomethiazolu v kombinaci s tiapridem. U pacientů s menším jaterním postižením se doporučuje preventivní podávání oxazepamu i ve větších dávkách, protože nemají takový potenciál zhoršit jaterní encefalopatii a protože rozvoj odvykacího stavu s deliriem představuje větší riziko (viz výše). Navíc benzodiazepinové receptory, na něž alkohol často dlouhá léta působil, jsou nyní nenasyčené.

9.5 Alkoholová intoxikace

9.5.1 Akutní intoxikace alkoholem

Obsah alkoholu v krvi 0,5–1 ‰ vede k euforii, při 1–2 ‰ dochází k poruchám sebekontroly a prodloužení reakcí, hladina alkoholu v krvi 2–3 ‰ způsobuje hluboký spánek s povrchním dýcháním. Životu nebezpečné jsou hladiny 3,5–5 ‰.

Akutní intoxikace návykovou látkou znamená přechodný stav po aplikaci psychoaktivní látky vedoucí k poruchám vědomí, poznávání, vnímání, emotivity nebo chování či jiných psychofyziologických funkcí a reakcí. Nepatří sem intoxikace ve smyslu otravy.

Lehká intoxikace nevyžaduje specifickou léčbu. U těžších forem sledujeme hladinu draslíku a krevního cukru a podáváme infuze s vitaminy skupiny B, především thiaminem (100 mg parenterálně). Užití tlumivých léků (benzodiazepiny, antipsychotika) k mírnění neklidu je u akutní intoxikace riskantní, neboť interakci těchto látek s alkoholem lze těžko předvídat. Haloperidol či chloridiazepoxid se podávají jen v případech, kdy hrozí, že by si pacient psychomotorickým neklidem výrazně ublížil, a stav není zvládnutelný fyzickým omezením. Vždy je třeba myslet na možnost úrazu hlavy po intoxikaci, který může být příčinou změny vědomí. Proto by mělo být u každého pacienta se známkami akutní intoxikace alkoholem, u něž nelze s jistotou úraz hlavy vyloučit, provedeno CT mozku k vyloučení nitrolebního krvácení.

9.5.2 Otrava alkoholem

Za kritickou hladinu se považuje 4–5 ‰ alkoholu v krvi. Obáváme se především útlumu dechového centra.

U včasného záchytu provádíme výplach žaludku a forsirovanou diurézu. V případě neúspěchu přistupujeme k dialýze.

U Glasgow coma scale menším než 8 pacienta intuujeme za eventuálního zklidnění propofolem i.v. Provádíme úpravu vnitřního prostředí (laktátové acidózy, hypoglykemie, hypokalemie, hypomagnezemie). Do infuzí glukózy přidáváme dostatek thiaminu. Účinky na mozek může zmírnit naloxon. Po poklesu alkoholemie můžeme předcházet vzniku epileptických záchvatů podáním benzodiazepinů, pokud není přítomno postižení jater těžkého stupně.

9.6 Další komplikace spojené se zneužíváním alkoholu nebo závislostí

9.6.1 Psychotická porucha vyvolaná alkoholem

Psychotická porucha vyvolaná alkoholem je soubor fenoménů, které se objevují během požití psychoaktivních látek nebo po něm, jež však nelze vysvětlit pouze akutní intoxikací a nejsou součástí odvykacího stavu. Mezi typické příznaky patří halucinace (sluchové, ale i týkající se více smyslů), paranoia, vzrušení a nadměrná aktivita nebo naopak ztuhlost, tyto příznaky jsou doprovázeny abnormálními pocity od intenzivního strachu až k prožitku extáze. Může se objevit zaměňování osob, vědomí je však spíše jasné. Pod tuto diagnózu spadá i alkoholová žárlivost (dosahuje-li až charakteru bludu), alkoholová halucinóza a alkoholová paranoia. Příznaky psychotické poruchy vyvolané alkoholem musí trvat déle než 48 hodin (jinak se jedná pouze o příznaky akutní intoxikace alkoholem) a musí plně odeznít do šesti měsíců při abstinenci (v opačném případě jde o psychotickou poruchu, která byla pouze spuštěna užitím alkoholu).

Léčba spočívá v podávání antipsychotik. V praxi se často používá haloperidol v podobných dávkách jako u schizofrenie, přesné dávkování je ale třeba striktně individualizovat dle stavu nemocného. V případě nízké adherence k léčbě je výhodné pacienta motivovat alespoň k docházení na aplikace depotních antipsychotik.

9.6.2 Amnestický syndrom vyvolaný alkoholem

Amnestický syndrom vyvolaný alkoholem (Korsakova psychóza) je syndrom s výrazným chronickým

postižením paměti na nedávné i vzdálené skutečnosti. Bezprostřední vybavování je obvykle zachováno. Narušení pocitu času a řazení událostí jsou obvykle zřejmé, je též porušena schopnost učit se novému. Může být vyjádřena konfabulace – vyplňování mezery v paměti nevědomým domýšlením, postižený člověk považuje své konfabulace za realitu; konfabulace pak zapomíná a nahrazuje je novými konfabulacemi.

V léčbě mohou být užitečná nootropika a vitamin B₁. Nutnou podmínkou pro zlepšení stavu je absolutní abstinence, při níž se stav může až překvapivě zlepšit.

9.7 Komunikace s pacienty zneužívajícími alkohol a s již závislými nemocnými

Komunikace s pacienty, kteří pouze abúzí alkoholu, bývá poměrně jednoduchá, nemocní zpravidla lépe přiznávají množství vypitého alkoholu a jsou schopni svoji konzumaci udržet pod kontrolou, pokud mají dobrou motivaci (například závažné postižení jater).

Každodenní kontakt s pacienty trpícími závislostí však představuje určitou specifickou zátěž. Lékař může prožívat řadu negativních pocitů vůči pacientům, se kterými je obtížná komunikace; nebývají vždy spolehliví, lékař mívá dojem, že mu nesdělují o sobě všechno.

Zde je několik rad týkajících se rozhovoru s pacienty nadužívajícími alkohol:

- Otázky týkající se užívání alkoholu pokládejte s takovou samozřejmostí, jako byste se ptali na jeho zaměstnání či zdravotní pojišťovnu.
- U pacientů, kteří přiznají známky závislosti na alkoholu, se vždy zeptejte na konzumaci léků s návykovým potenciálem (hypnotika, benzodiazepiny).
- Samozřejmostí rozhovoru s pacienty, u kterých předpokládáme problémy se závislostí, je otevřenost (sdělování všech informací a rizik) se současným respektem k obranným mechanismům psychiky daného člověka.
- Nevychítejte, nemoralizujte a neodsuzujte nemocného, dejte však jasně najevo, že s dalším užíváním alkoholu nesouhlasíte.
- Projevujte opravdový zájem o to, jaký bude osud pacienta.
- Jednou za určitou dobu se znovu vptejte závislého pacienta na situaci ohledně jeho závislosti tak podrobně, jako byste jej viděli poprvé. Obraz závislosti (preferovaný druh alkoholu, množství, stupeň kontroly, sociální dopad apod.) se v průběhu onemocnění může značně měnit.

- Nezdářejte se vyjádřit své pocity ohledně pacienta, například vlastní pocit bezmocnosti, obavy z problémů, které mohou nastat, pokud nepodstoupí odvykací léčbu. Poskytujete tak léčenému důležitou zpětnou vazbu.
- Přistupujte ke každému novému pacientovi nezájatě, a to i v případě, že vám svým vzhledem či anamnézou nápadně připomíná některého z předešlých pacientů.
- Pacient může zkruslovat nebo úmyslně nesdělovat některé informace, může přestat pít a poté znovu začít, může být nespolehlivý a nedodržovat termíny kontrol. To vše je součástí jeho onemocnění, není to důvod k ukončení spolupráce.
- Nemocný by měl nést důsledky svého chování. Například přijde-li pozdě na kontrolu, lékař ani sestra by ho neměli odmítnout, mohou ho však nechat čekat, než vyšetří ostatní pacienti.
- Vždy znovu investujte svoji důvěru, odpouštějte.

9.8 Motivace k léčbě

Postupem času bylo zjištěno, že je efektivnější se v terapii zpočátku zaměřit na pacientovu motivaci k léčbě než na jeho vůli. Rozhovory se tedy cílí dle stadia nemoci na hledání toho, co by mohlo danou osobu motivovat k léčbě, na posilování motivace během léčby a následně na udržení motivace k abstinenci po léčbě. Bylo prokázáno, že i provádění tak zvaných krátkých intervencí, tedy krátkých informačních rozhovorů s pacienty, vede k častějšímu rozhodnutí léčit se ve specializovaných zařízeních. Tyto pohovory by měli provádět lékaři všech oborů, pokud se setkají s pacientem závislým na alkoholu.

Příkladem krátké intervence je **princip 4A**:

- **Ask** – Ošetřující lékař se ptá pacienta při každé návštěvě, jak často pije a kolik vypije.
- **Advice** – Lékař navrhuje nemocnému, aby přestal, poučuje ho o následcích nadměrného pití (následky jaterní cirhózy, vliv alkoholu na myšlení a paměť apod.).
- **Assist** – Do této oblasti patří rady, aby nemocný zahájil odvykací léčbu. Pokud pacient nesouhlasí s léčbou v léčebně návykových nemocí, můžeme jako náhradní řešení poskytnout dotyčnému kontakt na ambulanci zabývající se léčbou závislosti.
- **Arrange** – Ošetřující lékař zařídí se souhlasem pacienta léčbu v léčebně návykových nemocí v co nejkratším možném termínu. Motivace pacientů se závislostí kolísají a nedoporučuje se léčbu odkládat.

Nemocný by měl mít možnost konzultací s psychiatrem nebo ošetřujícím lékařem do doby, než bude volné místo v některém z léčebných programů.

Technika posilování motivace: Psychiatr či psycholog používají při práci s pacienty se syndromem závislosti s úspěchem techniku posilování motivace. Jejím základem je navázání terapeutického vztahu, tedy prostředí důvěry, kde může klient vyjadřovat svobodně svoje emoce, názory a myšlenky. K tomu slouží empatie (vcítění se do pocitů klienta) a projevení opravdového zájmu. Nemocnému je projevován respekt, terapeut zjišťuje, jaké má pacient v důsledku závislosti problémy (zdravotní, finanční, pracovní, rodinné aj.). Ptá se, co je pro nemocného v životě důležité, jaký je jeho hodnotový žebříček, jaké měl zájmy, záliby, vztahy, cíle v práci apod. Kladou se otevřené otázky. Terapeut průběžně shrnuje svými slovy to, co pacient řekl, aby zvýšil náhled pacienta na jeho současnou situaci. Odráží pocity nemocného technikou nastaveného zrcadla, například: „Když jste mluvil o tom, co to vaše pití dělá vašim dětem, začala se vám výrazně třást ruka. Všiml jste si toho?“

Důležité je poskytování podpory a ujištění o tom, že je nemocný na správné cestě, když se rozhodl své problémy před terapeutem neskrývat.

V další části sezení se terapeut dostává k něčemu, čemu se říká „vytvoření rozporu“. Nemocný je konfrontován s vlastními myšlenkami: To, o čem sní, čeho chce dosáhnout a co má, se neslučuje s tím, jak se nyní chová. Na povrch vyplývá rozpor v myšlení a jednání. Jednou z používaných technik je probírání typického dne nemocného a toho, jak je v kontextu s jeho plány do budoucna. Co dělá pacient pro to, aby byly věci tak, jak je chce mít? V čem mu při tom škodí jeho pití? Tato fáze trvá o něco déle, je důležité klientovi poskytnut dostatek času ke zpracování emocí, jež se při těchto rozhovorech objevují.

Následně je pacient připraven zapojit se do léčby a pomocí další psychoterapie a nácviku režimu začít s odvykáním v léčebně. Dle aktuální situace a potřeb nemocného může již druhá část techniky posilování motivace probíhat v prostředí léčebny.

9.9 Psychoterapeutická léčba

9.9.1 Kognitivně-behaviorální terapie

Mezi jednu z nejběžnějších terapií patří kognitivně-behaviorální terapie (od slov *cognize* – poznávat a *behaviour* – chování). Jejím principem je vysvětlení, jakými mechanismy chování a myšlení choroba vzniká a udr-

žuje se. Následuje nácvik jiných racionálnějších vzorců chování a uvažování, jež nezpůsobují nemocnému jeho symptomy. Součástí je například nácvik odmítání alkoholu (může být přehráván jako scénka ve skupině, ostatní pak mohou napodobovat v reálném životě to, co se jim ve scénkách ostatních líbilo).

Příklady odmítání alkoholu:

- prosté ne – slovem či gestem
- předstírání, že neslyším
- opakování odmítnutí (porouchaná gramofonová deska)
- odmítnutí s vysvětlením
- nabídnutí lepší možnosti (např. jít do kina místo do hospody)
- odmítnutí jako pomoc (nechci a tobě to také neprospívá)

Kognitivně-behaviorální terapie se snaží především zachytit nebezpečné myšlenky a naučit nemocného čelit jim. Patří sem:

- Identifikace „zdanlivě nevýznamných rozhodnutí“, jako například jít se v době cravingu projít někam, kde je na blízku restaurace.
- Zachycení touhy po návykové látce. Rozpoznání nebezpečnosti myšlenek jako: „pro jednu se nic nestane, když si dám“, „uleví se mi, když se napiji“, „už to mám pod kontrolou“.
- Vytvoření „nouzového plánu“, pokud se vyskytnou myšlenky z bodu 2 (věnovat se rodině, zavolat přátelům, modlit se, připomínat si, proč abstinuje, zavolat na pomocnou linku, zajít na schůzku Anonymních alkoholiků, napít se nealkoholického nápoje atd.).
- Edukace o tom, že i když se mu nepodaří zvládnout úkoly v bodech 1–3, měl by co nejdříve vyhledat pomoc a přerušit pití. Při včasné záchytu se nebude jednat o „konec abstinence“, ale pouze o „uklouznutí“. Nic ještě není ztraceno.

9.9.2 Skupinová terapie

Cílem skupinové psychoterapie je nalezení a posilování motivace k abstinenci, rozpoznání souvislostí mezi životními událostmi a abúzem alkoholu, řešení recidiv, zlepšení sociálního zázemí nemocného. Skupina léčebných představuje pro nemocného jedinečnou možnost zpětné vazby nezdravotníků. Terapeutická skupina má být místem, kde se člověk může se vším svěřit, aniž by riskoval odsouzení nebo nepochopení. Terapeut tuto atmosféru podporuje, volí témata diskuse, přináší náměty, řídí diskusi.

9.9.3 Rodinná terapie

V podstatě existují dva modely rodinné terapie. Terapie adolescentů je zaměřena na práci s rodiči, terapie starších dospělých na partnerskou terapii.

U mladistvých často dochází k tak zvanému „fenoménu pseudoindividualizace“. To znamená, že separace mladého člověka z rodiny již začala a projevuje se, podobně jako u vrstevníků závislého, nerespektováním názorů a pravidel dospělých. V tomto případě se však ani dítě (nevědomě) a zpravidla ani rodiče necítí na separaci připraveni. Závislost může být něčím, co se v tomto ohledu vlastně všem „hodí“, protože adolescent zůstane závislý i na rodičích (nesežene si práci, nezaloží novou rodinu). Nikdo pak nemá tak velkou motivaci, aby užívání návykové látky zabránil. Separace se oddaluje na neurčito a tento stav nakonec vede přirozeně k větším problémům, než je proces odloučení od rodičů.

Zpočátku léčby je proto důležité nechat rodinu „dožít to, co potřebuje“, tedy vrátit dítě za předem dohodnutých podmínek zpět do rodiny. Rodiče se někdy učí komunikovat spolu bez toho, aby využívali dítě k manipulacím. Je třeba, aby se rodiče semkli, nikdo z nich nesmí s dítětem tvořit společenství proti tomu druhému. Dítě musí dodržovat pravidla, ze strany rodičů se uplatňuje princip důslednosti (včetně dohledu nad abstinencí) a dostatečné emoční podpory. Teprve potom je rodina připravena na zahájení skutečné separace dítěte. Alkohol (nebo jiná droga) se nesmí stát prostředkem vydírání rodičů. Rodiče vyjadřují rezolutně odmítavý postoj k alkoholu.

Partnerská terapie je nedílnou součástí léčby etyliků. Partner si zasluhuje být informován o povaze nemoci, léčbě apod. Informační rozhovor zahrnuje návody, jak bojovat se stigmatizací („odvezli ho do léčebny“), vyvrácí mýty o „slabé vůli“ a vysvětluje, že se jedná o seriózní zdravotní problém. Úkolem těchto rozhovorů je také získat partnera ke spolupráci, zmapovat, zda má partner také problémy se závislostí či jiné psychické problémy, a případně mu doporučit paralelní léčbu. Nikdy se nezapojují dva partneři do stejné terapeutické skupiny, protože pak dochází ke vzniku složitých interakcí negativně ovlivňujících další průběh léčby (vzájemné utváření spojenectví proti ostatním, omlouvání se navzájem, vzájemné obviňování apod.).

K úspěšnému výsledku léčby je zpravidla třeba, aby celá rodina změnila svůj životní styl a zlepšila se komunikace mezi partnery. Vytváří se společný „krizový“ plán rodiny k zastavení případné recidivy léčeného. Cílem je lepší vzájemné uspokojování citových, materiálních a sexuálních potřeb partnerů.

9.9.4 Individuální psychoterapie

Specifikou psychoterapie závislých osob je respektování obranných mechanismů psychiky, aby se neprobudila nezládnutelná úzkost. Zpočátku převažují podpůrné techniky a direktivnější přístup. Až po několika měsících se pak přistupuje k psychoterapii orientované na vhléd, ke konfrontační psychoterapii: Pacient postupně zjišťuje, jaké druhy obrany v životě používá, a učí se náhradním strategiím. Učí se převzít zodpovědnost za svá rozhodnutí a vytvářet realistické nároky na sebe sama. Součástí je systém odměňování se a vytváření pocitu vlastní hodnoty. Pokud například klient zvládne nějakou pro něj obtížnou situaci, pochválí se a odmění něčím příjemným (jde na výstavu, něco malého si koupí apod.).

9.9.5 Edukace

Edukace provádí kvalifikovaný zdravotnický personál buď při sezení na komunitách, nebo formou samostatných interaktivních přednášek. Jejich cílem je podat validní a jednoduše zpracované návody a informace týkající se problematiky závislosti. Součástí bývají i jednoduché nácviky chování (viz kognitivně-behaviorální terapie).

9.9.6 Psychodrama

Psychodrama je prováděno buď ve skupině, nebo při individuální terapii. Pacient si může nacvičit, jak řekne někomu něco v reálném životě. Může přehrát scénku nějaké konfliktní situace a ostatní pak mohou ukazovat, jak by v takové situaci reagovali oni. Pak se jedná o poměrně efektivní učení nápodobou – dotyčný se přiučí, jak zvládat situace lépe a bez nutnosti se napít.

9.9.7 Doporučení manželkám a partnerkám mužů, kteří nadměrně pijí

- Informujte se o možnostech léčby partnera.
- Představte si, jak by vypadal váš život, kdyby partner nepil.
- Osamostatněte se, najděte si vlastní koníčky.
- Buďte připravena na nebezpečné situace, které mohou s opilým partnerem nastat. Co byste dělala, kdyby začal rozbíjet věci? Měla byste kam (s dětmi) utéci, kdybyste byli v ohrožení zdraví nebo života? V jaké situaci byste zavolala policii?

- Dbejte na to, abyste také nezačala více pít.
- Mluvte s partnerem o věcech, které by rád dělal a alkohol mu v nich brání. Rozvíjejte nebo podporujte jeho koníčky nesouvisející s pitím. Odměňujte ho za střízlivost.
- Nehádejte se s ním, pokud je pod vlivem alkoholu.
- Neulehčujte mu situace, do kterých se dostal nadměrným pitím. Neomlouvejte ho před ostatními ani před sebou.
- Pokud před ním budete muset utéci z domu kvůli agresivitě, vyjednejte jasné podmínky, za kterých se vrátíte – včetně toho, co uděláte, když je nedodrží. Buďte důsledná.

9.10 Farmakoterapie

9.10.1 Senzitizující preparáty

Senzitizující léky zhoršují snášenlivost alkoholu. V současné době je z této skupiny léků užíván v podstatě pouze disulfiram (Antabus). Disulfiram působí ireverzibilní inaktivaci jaterní acetaldehyddehydrogenázy. Kumulace acetaldehydu vede při užívání disulfiramu k rozvoji nepříjemných příznaků po požití alkoholu: objevuje se raš, zrudnutí kůže, zejména na obličejí, palpitace, dušnost a tachykardie. Reakce se rozvíjí již za 10–15 minut po požití alkoholu a může přetrvávat i několik hodin. Pacient podepisuje při předpisu disulfiramu, že je seznámen s jeho účinky a s nutností absolutní abstinence v průběhu užívání a nejméně týden po poslední dávce. Je informován, že „požití alkoholu by znamenalo vážné zdravotní potíže až ohrožení života“.

Na některých pracovištích je pacientům umožněno i vyzkoušení antabusové reakce po požití malého množství alkoholu pod odborným dozorem. Cílem podávání preparátu však není vytvoření negativní asociace mezi pitím alkoholu a nepříjemnými pocity, ale udržení pacienta v abstinenci vědomím, že se napít nemůže. Podává se pouze u spolupracujících pacientů.

9.10.2 Anticravingové léky

Podstatou farmakologické léčby je v současné době snižování touhy po alkoholu. Akamprosát blokuje NMDA receptory snižuje craving. Podávají se dvě tablety třikrát denně po dobu jednoho roku. Podávání se nepřerušuje ani při recidivě. Je však kontraindikován u osob s těžkým jaterním postižením. Také topiramát, baklofen a ondansetron snižují craving doposud ne zcela

objasněným mechanismem. Ondansetron navíc snižuje množství vypitého alkoholu v průběhu relapsu. U baklofenu a ondansetronu aktuálně probíhají další výzkumy jejich účinku na závislé osoby.

Naltrexon blokuje μ -opioidní receptory a nepřímo inhibuje dopaminovou aktivitu. Snižuje množství vypitého alkoholu a trvání alkoholového excessu během relapsu, používá se k přerušení relapsu.

Naltrexon spolu s akamprosátem vedou k nejdéle abstinenci u závislosti typu I a II dle Lesche, naopak u typů III a IV má samostatné podávání naltrexonu lepší efekt než kombinace s akamprosátem.

9.10.3 Prevence relapsu

Léky první volby: disulfiram, naltrexon, akamprosát.

Léky druhé volby: ondansetron, gabapentin, baklofen, topiramát, antidepresiva, flupentixol.

9.10.4 Léčba souvisejících psychických obtíží

U nemocných nadměrně konzumujících alkohol se setkáváme častěji než v běžné populaci s úzkostí a depresemi. Většina antidepresiv může způsobit postižení jater. U osob s onemocněním jater se vyhýbáme především starším tricyklickým antidepresivům. Za relativně bezpečný bývá považován tianeptin, ačkoliv se již objevují studie o jeho možném vlivu na vznik steatózy a kazuistiky popisující jeho hepatotoxicitu.

Zvláštní opatrnosti je třeba při předepisování léků s návykovým potenciálem, zejména benzodiazepinů a hypnotik. Tyto léky je možné podat v malém množství v průběhu hospitalizace. Pro jejich potenciál zapříčinit u pacienta vznik kombinované závislosti bychom se jim měli ale v ambulantní péči vyhýbat. Nadto ohrožují nemocného možnou interakcí s alkoholem a bývají také nečistě využity v kombinaci s alkoholem při suicidiálních pokusech, jež jsou v této skupině pacientů častější než v běžné populaci.

9.11 Druhy léčby

9.11.1 Ústavní léčba

Hlavní výhodou ústavní terapie je vytrhnutí pacienta z prostředí, ve kterém se dostal do problémů se závislostí. Návykové látky zde nejsou dostupné, je zakázán styk s osobami, jež by mohly nemocnému alkohol do-

nést. Ústavní léčba trvá v České republice nejčastěji tři měsíce. Velkou roli hraje nácvik režimu: podřízení se řádu, posilování sebekontroly, systém odměn za žádoucí chování a symbolických trestů za nežádoucí chování.

Léčba ve specializovaném zařízení má bohatší program než ambulantní léčba. Zahrnuje pracovní terapii, arteterapii, psychodrama, individuální psychoterapii, ale především psychoterapii skupinovou a edukace (kratší přednášky pro laiky vysvětlující vznik závislosti a možnosti jejího zvládnutí).

Přestože ústavní léčba v mnohém vytrhuje pacienta z jeho dosavadního života, je postupná konfrontace s realitou v průběhu léčby důležitá. Posiluje totiž další motivaci k léčbě a připravuje klienta na problémy, jež bude muset zvládat po propuštění z léčby.

Ústavní léčba má také větší úspěšnost než ambulantní léčba.

9.11.2 Ambulantní léčba

Ambulantní protialkoholní léčba je jedním ze základních pilířů terapeutického procesu u závislosti na alkoholu. Může ústavní léčbě předcházet, vždy by však měla po propuštění pacienta z odvykací ústavní léčby navazovat.

Ambulantní protialkoholní léčba musí být dlouhodobá, jelikož jednou rozvinutá závislost na alkoholu je onemocněním dlouhodobým, někdy celoživotním. Spočívá v individuální či skupinové psychoterapii a ordinaci psychofarmak – blíže viz příslušné pasáže této kapitoly.

V období před rokem 1989 byl v České republice systém ambulantní protialkoholní léčby dobře propracován. Existovala síť takzvaných OAT (ordinací pro alkoholismus a jiné toxikomanie), kdy v jedné ordinaci pracoval psychiatr, psycholog, sociální pracovníce a zdravotní sestra. Po roce 1989 byla centrální regulace zdravotní péče o závislé osoby oslabena. Specializované OAT již nejsou v současnosti žádné – s drobnou výjimkou univerzitních klinických pracovišť. Ne každý psychiatr ve smluvní ambulantní praxi se hodlá klientelou osob závislých na návykových látkách zabývat. A pokud ano, činí tak bez bezprostřední návaznosti psychologické péče a sociální pomoci.

9.12 Následná péče

Po ukončení léčby v léčebně návykových nemocí nebo jiném specializovaném zařízení se nemocný vrací do původního prostředí, kde je největší riziko recidivy zá-

vislosti. Úkolem následné léčby je pokud možno předcházet relapsu a pomoci klientovi adaptovat se v běžném životě bez alkoholu. Následná péče je komplexním programem výrazně individualizovaným podle potřeb jednotlivého pacienta. Trvá obvykle půl roku až rok.

Jednou z nejdůležitějších částí následné péče je sociální rehabilitace a řešení sociálních otázek klienta. Hlavním problémem bývá nezaměstnanost. Při hledání práce je možné narazit na to, že o pacienta dříve léčeného z alkoholismu nemá zaměstnavatel zájem. Situace se zhoršuje, pokud má klient záznam v trestním rejstříku. Zde je nutná emoční podpora a motivace k dalšímu hledání práce. Je třeba pacientovi pomoci reálně zhodnotit jeho možnosti a podporovat ho v jeho aktivitě. V České republice existují agentury zabývající se zaměstnáváním osob, které prošly léčbou závislosti.

Nedílnou součástí následné péče bývá též řešení právních a finančních problémů nemocného. Dluhy (včetně dluhů zdravotní pojišťovně), sociální dávky, trestní stíhání, s tím vším si často tito lidé neumí sami poradit. V případech neřešitelných finančních problémů je možné nabídnout i chráněné bydlení, kde je nájem mnohem levnější.

Poměrně často se setkáváme s tím, že je klient netrpělivý. Chtěl by všechny své problémy v psychoterapii řešit najednou a začít ihned po návratu z léčebného zařízení dělat vše, co si v léčebně představoval jako budoucí náplň svého života. Takovou nadměrnou aktivitu je třeba opatrně brzdit, ovšem za současného vyjadřování podpory a porozumění, a nemocného edukovat o tom, že úkoly musí zvládat postupně a těšit se z malých úspěchů. Nový život je třeba budovat po částech. V případě, že si nemocný na sebe naloží příliš úkolů, zvyšuje se pravděpodobnost, že je neuzvládne, a dojde k recidivě závislosti. Doporučuje se vyplnit čas, který nemocný předtím trávil pitím, zvyšováním kvalifikace, zájmovými činnostmi, sportem, návštěvami lekcí cizího jazyka atp. Je důležité naučit se smysluplně relaxovat, „užívat si život bez drog“. Hledání nových zájmů a koníčků či návrat k zálibám, jež ustoupily pití alkoholu, by mělo být již součástí léčby v léčebně. Klient má někdy potřebu zahánět craving prací. Po čase se ovšem vyčerpá a může snadno sklouznout do relapsu. Je třeba naučit se relaxovat průběžně a kvalitně.

Klient se v období následné péče učí budovat si širší sociální oporu (hledat přátele, kteří neužívají alkohol rizikovým způsobem, vytvářet si okruh známých, zlepšovat sousedské vztahy), zlepšuje své schopnosti komunikace (asertivitu, adekvátní vyjadřování emocí), buduje si zdravý životní styl. Pokračuje rodinná nebo partnerská terapie. Často se až v tomto období objeví vztahové konflikty, jejichž řešení dosud bylo kvůli pro-

blémům se závislostí odkládáno. Může dojít k rozchodu partnerů, zvláště pokud partner pacienta užívá dosud alkohol či drogy. V tomto období se také mohou objevit traumatické zážitky z období užívání drog, traumata z dětství a jiné vnitřní konflikty, z nichž některé mohl již klient považovat za vyřešené.

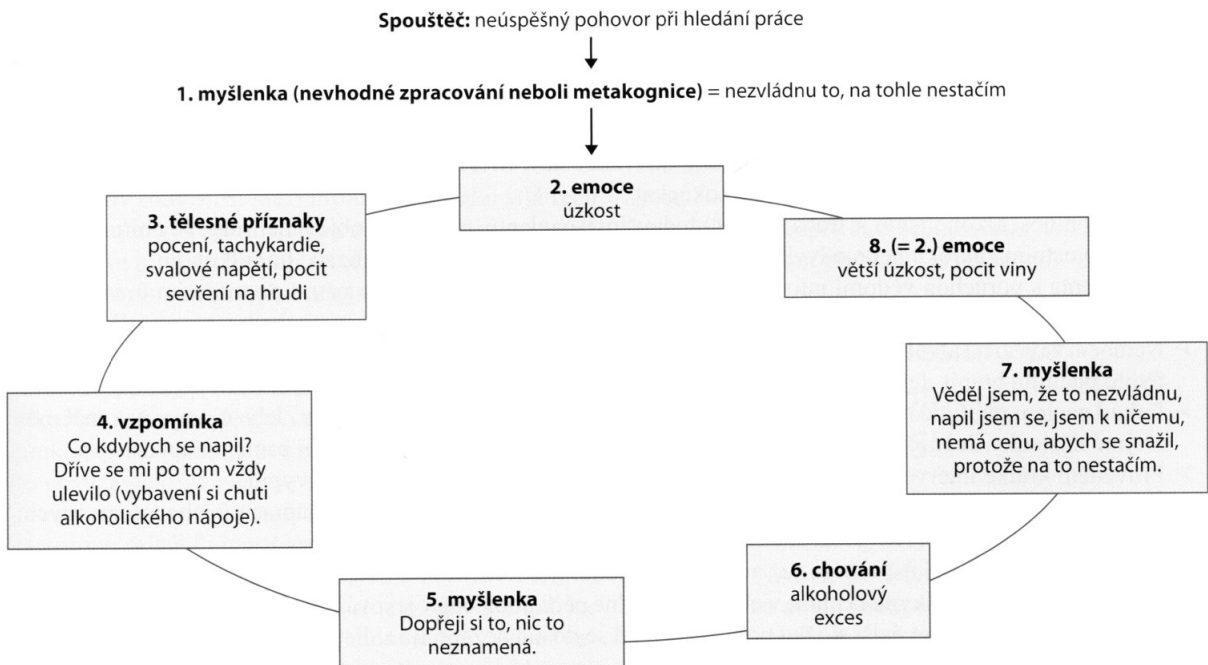
Kromě specializovaných odborníků pomáhají léčebným různě svépomocné organizace. Nejznámější z nich je jistě organizace Anonymní alkoholici. Ti mají svá pravidla, jak předcházet závislosti, svá setkání, kde si navzájem masivně vyjadřují podporu a kde si vyprávějí své zkušenosti a předávají nápady možného řešení cravingu a dalších krizí. Ve větších městech se scházejí několikrát týdně, takže je možné je v případě náhle vzniklého problému navštívit. Organizace má důkladně rozpracovaný systém patronství. Patronství v jejich pojetí znamená skupinové vítání nových členů, poskytnutí informací a kontaktů, zajištění dopravy na další setkání apod., vzájemné telefonáty zkušenějších členů s nováčky povzbuzující je k abstinenci a účasti na dalších setkáních. Patron poskytuje emoční podporu, poděluje se o vlastní zkušenosti. Nehledá ale nováčkovi práci ani nepůjčuje peníze. Z patronství profituje jak nováček, tak zkušený člen organizace, který se takto utvrzuje v abstinenci a připomíná si možné rizikové faktory. Organizace Anonymních alkoholiků mají zásadu „abstinuji právě dnes“. Tento princip je přirovnáván k situaci manželky, která by si možná rozmyslela manželství, kdyby před

sebou viděla hromadu nádobí, již bude muset během mnoha let společného života po všech členech rodiny umýt. Protože však umyje každý den několik kousků, ani jí to nepřijde. Stejně tak člověk, který před sebou vidí měsíce a roky překonávání touhy po alkoholu, by mohl snadno sklouznout k relapsu. Proto je třeba především zpočátku řešit jen aktuální problémy se závislostí.

9.13 Relaps

V minulosti býval relaps závislosti na alkoholu chápán jako jakékoliv napití po návratu z léčby. Dnes již mnozí adiktologové rozlišují pojmy „lapsus“, tedy „uklouznutí“, a „relapsus“. Lapsus znamená jednorázovou chybu, kterou může ještě jedinec napravit, kdežto „relapsus“ bývá komplexnější návrat ke zneužívání alkoholu, často včetně návratu k původnímu stylu života. Relaps tedy nepředstavuje jednu událost, ale životní období.

„Uklouznutí“ představuje jednu z krizí v životě pacienta. Krizi v životě je obecně možné chápat jako znamení, že věci již nemohou jít dál tak jako doposud. Je z velké části na nás, zda pochopíme krizi jako výzvu, jako příležitost ke změně, nebo se jí „necháme semlít“. Tak jako krize v manželském životě se dá řešit změnou chování a přístupu partnerů, tak se krize alkoholika typu „uklouznutí“ dá řešit zvolením jiného přístupu a změnou léčebných strategií.



Obr. 9.1 Příklad průběhu relapsu (bludný kruh)

Nácvik strategií, jež může nemocný použít v prevenci relapsu, je součástí léčby (viz psychoterapie). Zahrnuje nácvik rozpoznání a vyhýbání se rizikovým situacím i zvládání rizikových situací. Součástí prevence je rovněž změna životního stylu a vztahových rámců jedince. Je třeba si vytvořit plán co dělat v případě objevení se cravingu (někomu zavolat, modlit se, jít do přírody apod. dle individuálního založení klienta).

Rizikové situace (obr. 9.1):

- emočně nabitá situace, nejčastěji situace vyvolávající v pacientovi úzkost, frustraci, vztek, depresivní náladu
- konflikty s blízkými, komunikační problémy
- příležitost k napití (přímá nabídka nebo kontakt s abúzijící osobou, práce s jednoduchou dostupností alkoholu)

Literatura

- Blumenfield M, Tiamson MLA. Konzultačná/liaison psychiatria. Trenčín: Vydavateľstvo F, 2006.
- Janík A, Dušek K. Diagnostika duševních poruch. Praha: Avicenum, 1974.
- Kalina K, a kol. Základy klinické adiktologie. Praha: Grada Publishing, 2008.
- Lesch, OM, Walter H. Subtypes of alcoholism and their role in therapy. *Alcohol and Alcoholism* 1996; 31: 63–67.
- MKN-10: Mezinárodní klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů: 10. vydání – 2. aktualizované vydání. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Bomton agency s.r.o., 2008.
- Nešpor K. Duševní poruchy a poruchy chování vyvolané účinkem psychoaktivních látek. In: Höschl C, Libiger J, Švestka J. *Psychiatrie*. Praha: Tigris, 2002: 555–576.
- Nešpor K, Czémy L. *Léčba a prevence závislostí*. Praha: Psychiatrické centrum, 1998.
- Páleníček T, Janů L, Duška F. Nádorové nemoci vyvolané alkoholem a jinými návykovými látkami. In: Seifertová D, Praško J, Horáček J, Höschl C. *Postupy v léčbě psychických poruch – Algoritmy České neuropsychofarmakologické společnosti*. Praha: Academia medica Pragensis, 2008; 42–70.
- SZÚ – Alkohol v Evropě, Zpráva pro Evropskou unii, česká verze Sovinová H, 2006; Strategie EU na podporu členských států při snižování škod souvisejících s alkoholem, 2006.

SOUHRN

- Abúzus alkoholu se vyznačuje škodlivým pitím, které je však motivovaný jedinec ještě schopen omezit. V tomto může velmi pomoci krátká intervence lékařů somatických oborů.
- Závislost zahrnuje craving, přetrvávající užívání drogy i přes škodlivé následky, prioritu v užívání drogy před ostatními aktivitami a někdy somatický odvykací stav. Mezi typické příznaky rozvinuté závislosti na alkoholu patří ranní doušky a paměťová „okénka“.
- Na přítomnost alkoholismu je třeba myslet především u pacientů, u nichž se objeví delirium po chirurgickém pohotovostním zákroku nebo odvykací příznaky po několika dnech hospitalizace bez alkoholu.
- U pacienta s poruchou vědomí intoxikovaného alkoholem by se vždy mělo pátrat po možném úrazu hlavy (známky na kůži, pečlivá anamnéza od doprovodu, CT mozku).
- Nemocní závislí na alkoholu mívají pocity sebeobviňování a vytvořenou komplexní psychickou obranu, jak se těmto pocitům bránit. Její necitlivé nabourání může zvýšit jejich úzkost, a tím i množství vypitého alkoholu.
- Pokud pacient nepřijde na kontrolu včas, neměl by být zcela odmítnut a odsouzen. Jeho čin by však měl mít zřejmé důsledky. Je možné ho nechat čekat na chodbě, až budou vyšetřeni ostatní pacienti, apod.
- Provedení krátké intervence internistou snižuje množství alkoholu, jež nemocní vypijí.
- Disulfiram (Antabus) se podává jako prevence relapsu alkoholové závislosti u spolupracujících motivovaných pacientů. V prevenci cravingu se dnes užívají především akamprosát a naltrexon.
- Ústavní léčba má větší úspěšnost než ambulantní léčba.
- Praktický lékař nebo internista může v období následné péče pomoci projevováním zájmu o další osud klienta. Může také zkontaktovat další složku pomoci, pokud se dosud nezapojila a dle jeho úsudku by byla potřebná (psycholog, sociální pracovnice apod.).



ČESKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ

PŘEDSEDNICTVO ČLS JEP SI VÁM DOVOLUJE
OZNÁMIT, ŽE VAŠE PRÁCE

*Jiří Ehrmann, Petr Hájek
a kolektiv:*

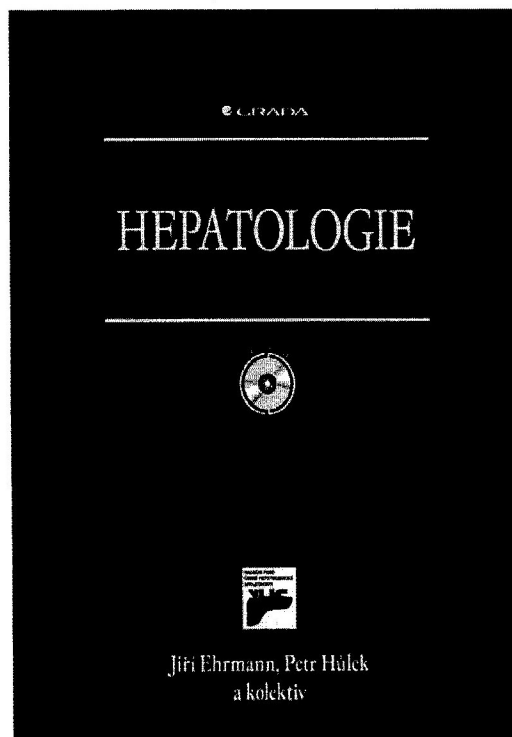
Hepatologie

BYLA OCENĚNA CENOU PŘEDSEDNICTVA
ČLS JEP ZA ROK 2010

K TOMUTO OCENĚNÍ
VÁM SRDEČNĚ BLAHOPŘEJEME

V PRAZE DNE 2. LISTOPADU 2011

PROF. MUDR. JAROSLAV BLAHOŠ, DRSC.
PŘEDSEDA ČLS JEP



*Nakladatelství Grada Publishing, a.s.,
s přihlédnutím k odbornému významu publikace
a ke čtenářskému ohlasu uděluje v kategorii
lékařské vědy*

Cenu Grady 2010

*titulu **Hepatologie***

*autorů prof. MUDr. Jiřího Ehrmanna, CSc.,
prof. MUDr. Petra Hůlka, CSc.,
a kolektivu*

*Ing. Milan Brundt, CSc.
ředitel společnosti*

*MUDr. Miroslav Lomíček
šéfredaktor*

v Praze 30. května 2011

Prediction of hepatic encephalopathy after TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunting) study of 896 patients

Hulkova, M., Safka, V., Routhu S.K., Fejfar T., Jirkovsky V., Hulek P., Hosak L.

II. Department of Internal Medicine, University Hospital in Hradec Kralove, Czech Republic



Objectives

The Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) is an effective treatment for complications of portal hypertension, especially variceal bleeding and ascites. Unfortunately as the blood bypasses the liver after shunting, toxic substances like ammonia damage brain. As many as 30% of patients after TIPS have new or worsened hepatic encephalopathy after TIPS (2).

Hepatic encephalopathy (HE) is associated with low quality of life (1) and mortality of patients with liver disease (2).

The aim of our study was to establish predictors of post-TIPS hepatic encephalopathy in a sample which is worldwide unique in its size.

Methods

Single centred study was concluded by multidisciplinary team based on retrospective analysis of clinical data from 19 years period. We have analysed predictive value of predictors mentioned in other smaller studies using Kruskal-Wallis test and ANOVA for quantitative variables, to find significant predictive values for developing HE.

We excluded patients under 18 years of age and patients with an unsuccessful TIPS insertion.

Conclusion

Selecting patients at high risk of encephalopathy before TIPS can specify the indications of TIPS. There are other alternatives to TIPS available, for example repeated punctions for refractory ascites.

Declaration of disclosure

No competing interest. The study was supported by the research grant IGA NS/10363-3.

Results

Results showed that these factors were not associated with development of HE after TIPS: Pre-TIPS Hepatic Vein Pressure, Pre-TIPS Portal Pressure Gradient, Post-TIPS Portal Vein Pressure, Post-TIPS Portal Pressure Gradient, Diameter of The Stent, Erythrocyte Sedimentation Rate, Haemoglobin, Erythrocytes, Leucocytes, Blood Pressure, Heart Rate, Sodium, Serum Bilirubin, Conjugated Bilirubin, Gamma-Glutamyltransferase (GGT), Alkaline Phosphatase, Total Protein, International Normalized Ratio (INR), Total Cholesterol, Ammonia, Sex, Urgency of TIPS, Type of The Stent, the use of more than one shunt, Pre TIPS Child-Pugh Class.

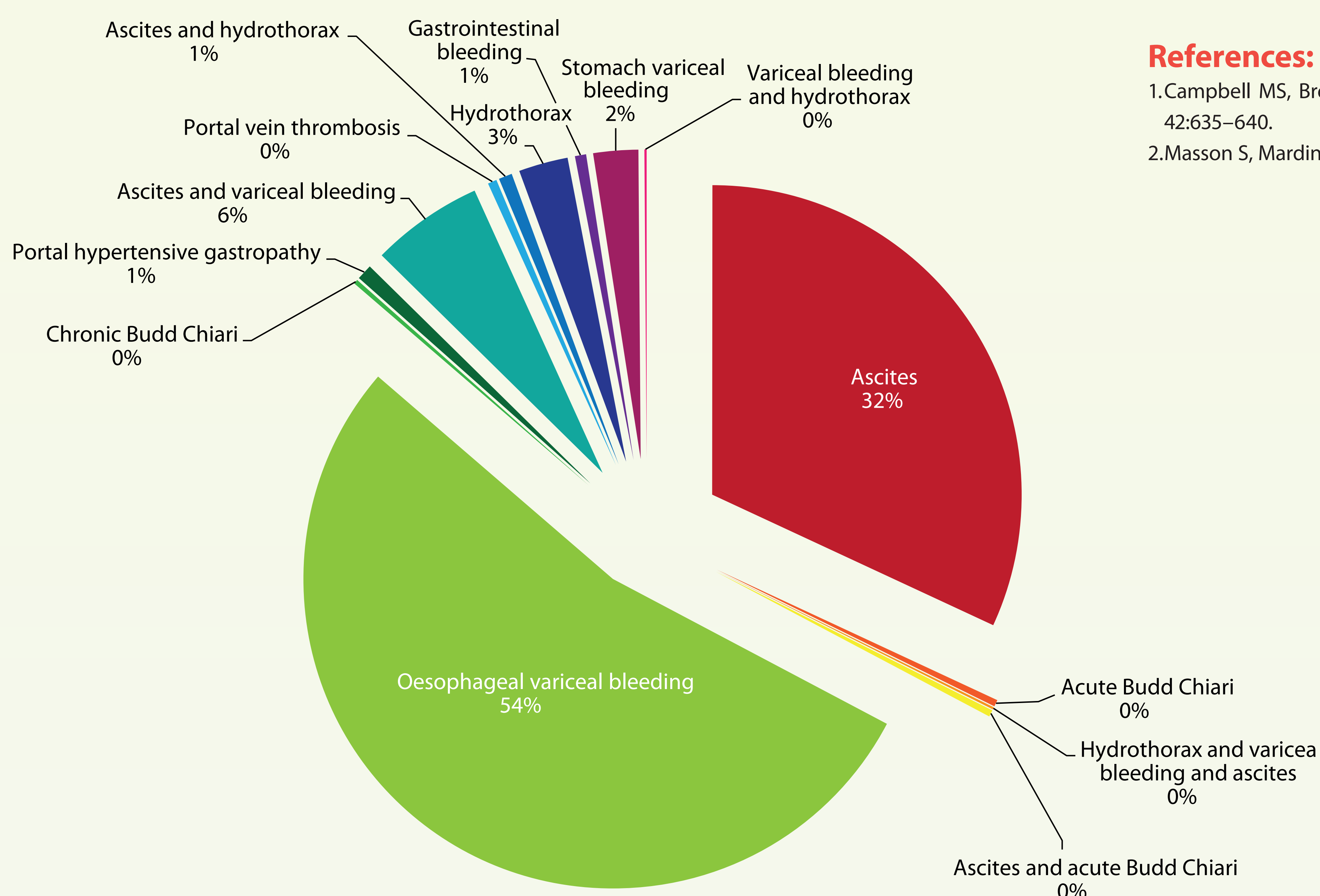
The Age at TIPS, Creatinine, Albumin, and presence of Diabetes Mellitus at TIPS are strongest predictors for development of HE after TIPS ($p < 0.000$). Please see the table 1 for details of all factors associated with developing HE after TIPS.

	Minimum	Maximum	Mean	Standard Deviation	P Value*
Age at TIPS	18.3	83	54.5	11.1	<0.001
Pre-TIPS Portal Vein Pressure	5	54	30.5	6.3	0.003
Post-TIPS Hepatic Vein Pressure	0	34	13.2	4.5	0.015
Mean Corpuscular Volume	58.8	121	90.6	8	0.018
Thrombocytes	13	1111	129.9	97.9	0.012
Serum Creatinine	25	740	102.2	81.4	<0.001
Alanine Aminotransferase (ALT)	4.7	2661.2	67.4	189.6	0.004
Aspartate Transaminase	5.9	6000	105.5	368.8	0.043
Albumin	14.6	51.9	30.7	6.7	0.004
Pre TIPS Child-Pugh Points	5	14	8.3	2.2	0.002
Diabetes mellitus					<0.001

*Note: the p value describes differences between group with HE and without HE.

References:

- Campbell MS, Brensinger CM, Sanyal AJ, Gennings C, Wong F, Kowdley KV et al. Hepatology, 2005; 42:635–640.
- Masson S, Mardini HA, Rose JD, Record CO. QJM, 2008; 101:493–501.





THE PRESENCE OF OVERT HEPATIC ENCEPHALOPATHY AFTER TIPS (TRANSJUGULAR INTRAHEPATIC PORTOSYSTEMIC SHUNT) IS ASSOCIATED WITH MORTALITY

» Introduction «

Some authors consider hepatic encephalopathy to be a benign complication of TIPS, which only decreases the quality of life (Masson et al., 2008). On the other hand, Vignali et al. (2005) found that the mortality after TIPS was significantly higher in patients with postprocedural encephalopathy. The aim of this study was to determine whether the occurrence of overt hepatic encephalopathy after TIPS is associated with an increase in the post-TIPS mortality.

» Hypothesis «

The mortality after TIPS is associated with the incidence of overt hepatic encephalopathy.

» Subjets and Methods «

Subjects: The cohort of 755 patients (258 women; mean age 53.1±13.2 years) underwent TIPS during a thirteen-year period (the mean follow up 33.7 months). Subjects were followed up for the presence of overt hepatic encephalopathy and other possible risk factors for mortality. Variceal bleeding (N=436), refractory ascites (N=217), both ascites and variceal bleeding (N=43), and other complications of portal hypertension (N=59) were indications for TIPS.

Statistical Methods: Data were analyzed by means of the Cox regression and Kaplan-Meier curve using the statistical program NCSS 2007. Data from patients who did not die due to the liver failure were censored. We also censored data of survival period from the patients which were later indicated to orthotopic liver transplantation on the date of liver transplantation.

» Results «

We obtained complete data on both overt hepatic encephalopathy and causes of death from 85% (659) subjects. Two hundred and eighteen patients had the Child-Pugh score A, three hundred and forty-four B, and one hundred and ninety-three Child-Pugh score C before TIPS. Fifty-four and six patients had the hepatic encephalopathy of grade I-II and III-IV, respectively, according to the West Haven Criteria. The rest of them had no overt hepatic encephalopathy before TIPS.

Four hundred and eighty-four patients were dead on the date of analysis. The most common causes of death are displayed in Table 1. Fifty - three subjects were later indicated to the liver transplantation because of unsatisfactory clinical course after TIPS.

The mortality after TIPS was significantly associated with the presence of overt hepatic encephalopathy after TIPS ($p=0.019$), when adjusted for age, gender and the TIPS indication. The p value of this model was 0.000. The hazard ratio of hepatic encephalopathy after TIPS was 1.40. See Fig. 1.

» Conclusion «

Our findings suggest that hepatologists should be careful about the clinical state and treatment of patients who have developed hepatic encephalopathy after TIPS.

» References «

1. Masson S, Mardini HA, ROSE JD, Record CO. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt insertion: a decade of experience. QJM. 2008;101:493-501.
2. Vignali C, Bargellini I, Grosso M et al. TIPS with expanded polytetrafluoroethylene-covered stent: results of an Italian multicenter study. Am J Roentgenol. 2005;185:472-480.

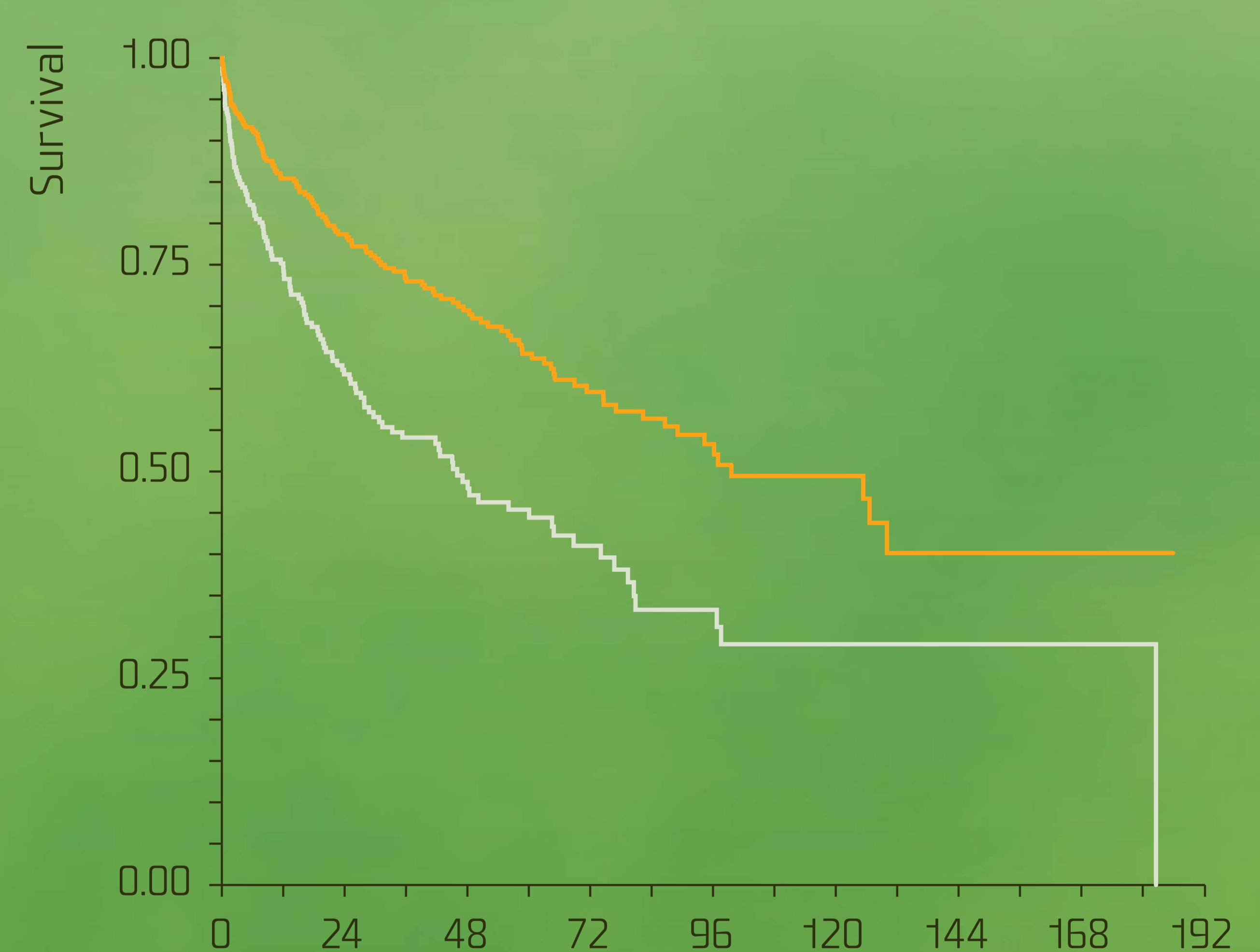
» Acknowledgments «

The study was supported by the Research Project MZO 00179906, and the grants IGA NS/10363-3, MSM 21620816/4 and GAUK 73809.

Table 1

Cause of death	Liver failure	Infection (mostly bronchial infection)	Cardiac disease	Hepatorenal syndrome	Hepatocellular carcinoma
Number of dead	140	44	44	24	22

Fig. 1: Kaplan – Meier curve for survival after TIPS



Description: Blue colour - patients with the occurrence of overt hepatic encephalopathy, red colour- patients without the occurrence of overt hepatic encephalopathy ($p = 0.019$).