

# NEUROLOGICZNE ASPEKTY ENCEFALOPATII WĄTROBOWEJ

## NEUROLOGICAL ASPECTS OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY

Waldemar Broła

Oddział Neurologii Szpitala Specjalistycznego w Końskich  
Ordynator Oddziału: dr n. med. Waldemar Broła

### STRESZCZENIE

W ostrej niewydolności wątroby wywołanej toksynami, wirusami hepatotropowymi lub lekami oraz w jej chorobach przewlekłych (marskość) dochodzi do upośledzenia odtruwającej funkcji wątroby. Toksyczne substancje pojawiają się w krążeniu ogólnym, a następnie docierają do mózgu, zaburzając jego funkcję i powodując objawy neuropsychiatryczne nazywane encefalopatią wątrobową (EW).

Encefalopatia wątrobowa manifestuje się szerokim spektrum objawów o różnym nasileniu – od dyskretnego pogorszenia funkcji intelektualnych i zaburzeń zachowania, przez różnorodne objawy neurologiczne i narastające zaburzenia świadomości, aż do śpiączki wątrobowej ze sztywnością odmózdzeniową.

Istotnym problemem jest minimalna encefalopatia wątrobowa (MEW), gdy objawy kliniczne są jeszcze nieobecne, ale dysfunkcję OUN można wykazać czułymi metodami diagnostycznymi. Pacjenci z MEW mają wyraźnie gorszą jakość życia, znacznie upośledzone funkcjonowanie i ograniczoną zdolność kierowania pojazdami mechanicznymi. Wczesne zdiagnozowanie daje szansę podjęcia prawidłowego i efektywnego leczenia, a tym samym przeciwdziałanie wystąpieniu poważnych objawów neurologicznych.

**Słowa kluczowe:** encefalopatia wątrobowa, marskość wątroby, śpiączka wątrobowa, powikłania neurologiczne.

### SUMMARY

Acute liver failure caused by toxins, hepatotropic viruses or drugs and in the chronic diseases (cirrhosis) may lead to impairment of liver detoxification function. Toxins present in the systemic circulation reach the brain, disrupting its function and causing neuropsychiatric symptoms called hepatic encephalopathy (HE).

Hepatic encephalopathy manifests a wide spectrum of symptoms of varying degrees – from a discrete deterioration in intellectual functioning and behaviour disorders, through a variety of neurological symptoms and progressive disturbance of consciousness, until the hepatic coma with decerebration rigidity.

An important problem is the minimal hepatic encephalopathy (MHE), the clinical signs are still absent, but central nervous system dysfunction can be demonstrated sensitive diagnostic methods. Patients with MHE are clearly lower quality of life, significantly impaired function and reduced ability to drive motor vehicles. Early diagnosis offers the chance to take proper and effective treatment, thereby preventing the occurrence of severe neurological symptoms.

**Key words:** hepatic encephalopathy, liver cirrhosis, hepatic coma, neurological complications.

### WSTĘP

Jedną z najważniejszych funkcji wątroby jest „odtruwanie” organizmu. W ostrych uszkodzeniach wątroby wywołanych m.in. toksynami, wirusami hepatotropowymi lub lekami oraz w jej chorobach przewlekłych (przewlekłe zapalenia, marskość) dochodzi do upośledzenia funkcji odtruwającej wątroby [1]. Toksyczne metabolity i szkodliwe substancje dostające się do organizmu z przewodu pokarmowego, w wyniku ostrego uszkodzenia miększu wątroby lub/i z powodu zmian w krążeniu wrotnym

(marskość) pojawiają się w krążeniu ogólnym, a następnie docierają do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), zaburzając funkcję mózgu i powodując objawy neuropsychiatryczne nazywane encefalopatią wątrobową (EW) [1–3].

Encefalopatia wątrobowa może objawiać się w różnych formach i nasileniu – od dyskretnego pogorszenia funkcji intelektualnych i zaburzeń zachowania, przez zmianę osobowości i narastające zaburzenia świadomości, aż do śpiączki wątrobowej [1–3]. Objawy neurologiczne EW są również zróżnicowane. Mogą to być dyskretnie drżenia pojedyn-

czych mięśni, grubofaliste drżenia całych grup mięśniowych o charakterze trzepotania (ang. *asterixis*), wygórowane odruchy głębokie z objawami patologicznymi, niedowłady i porażenia kończyn, napady drgawkowe, a w skrajnych postaciach sztywność odmóżdzeniowa [1–4]. Przyczyny i mechanizm tych zaburzeń są bardzo złożone. W ostrych uszkodzeniach wątroby przyczyną jest gwałtowny spadek liczby hepatocytów spowodowany ich martwicą. Natomiast w przewlekłych chorobach wątroby (zapalenia, marskość) istotną rolę w powstawaniu EW odgrywa nadciśnienie wrotne z krążeniem obocznym omijającym wątrobę [2–4]. W obu przypadkach egzogenne i endogenne toksyny nie mogą być skutecznie neutralizowane w wątrobie i przedostają się do OUN, powodując zaburzenie funkcjonowania mózgu i objawy EW [1–4].

We wczesnych stadiach encefalopatii obserwuje się nieprawidłową koordynację mięśniowo-nerwową, zaburzenia rytmu snu i czuwania, drażliwość, zaburzenia koncentracji, procesów pamięci przestrzennej i uczenia oraz funkcji intelektualnych [4, 5].

Nasilenie powyższych zaburzeń zmienia się w zależności od stopnia zaawansowania EW, co pozwoliło wyróżnić kilka stadiów klinicznych tej choroby. Szczególnie istotna z neurologicznego punktu widzenia wydaje się być encefalopatia utajona, obecnie nazywana minimalną encefalopatią wątrobową (MEW) [2, 3, 6]. W tej postaci brak jeszcze objawów neurologicznych, ale obecne są zaburzenia funkcji poznawczych, które istotnie wpływają na funkcjonowanie chorego. Wczesne zdiagnozowanie MEW, a więc również rozpoznanie fazy utajonej, daje szansę podjęcia prawidłowego i efektywnego leczenia. Nieleczona niewydolność i/lub marskość wątroby, a w jej następstwie encefalopatia wątrobowa prowadzą do śpiączki i zgonów, których w Europie Zachodniej notuje się rocznie około 65 tys. [3].

Występowanie encefalopatii wątrobowej wśród osób z przewlekłymi chorobami wątroby jest trudne do oszacowania. Przyjmuje się, że 30–84% pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby ma MEW [3, 4].

Celem przeglądu było omówienie etiopatogenezy, przebiegu i diagnostyki encefalopatii wątrobowej ze szczególnym uwzględnieniem wczesnego rozpoznawania jej utajonej fazy (minimalnej encefalopatii wątrobowej).

### **Patofizjologia encefalopatii wątrobowej**

Encefalopatia wątrobowa wynika z zaburzeń w funkcjonowaniu centralnego układu nerwowego na skutek działania toksyn, pojawiających się w związku z uszkodzeniem wątroby przez niektóre leki, substancje toksyczne, ostre zakażenia podczas innych chorób wątroby, krwotoki do przewodu pokarmo-

wego, wirusy (wirusowe zapalenie wątroby) oraz alkohol [2–8].

EW może towarzyszyć ostremu uszkodzeniu wątroby, ale najczęściej rozwija się u chorych z przewlekłą chorobą wątroby, w sytuacji, gdy nadciśnienie wrotne wywołuje zwiększenie obocznego krążenia wrotnego [5, 9]. Żyłna krew wrotna omija miejsce odtruwania, czyli wątrobę i dostaje się prosto do krążenia ogólnego, powodując zatrucie mózgu, prawidłowo nazywane encefalopatią wrotno-układową [9]. Odnotowano liczne przypadki encefalopatii wrotno-układowej, w których miąższ wątroby pozostawał prawidłowy, co podkreśla znaczenie elementu anatomicznego w omijaniu wątroby jako mechanizmu choroby [5, 9]. Na skutek zaburzonej detoksykacji w organizmie powstaje wiele substancji, mających szkodliwy wpływ na czynność układu nerwowego [10]. Należą do nich m.in. neurotoksyny (amoniak, mangan, merkaptany, kwasy tłuszczowe, fenole) i fałszywe neuroprzekazniki ( $\beta$ -fenyloetanolamina, oktopamina). Dochodzi również do zwiększenia gęstości receptorów dla kwasu gamma-aminomasłowego i nadmiernej stymulacji układu GABA-ergicznego [1, 7, 10].

Encefalopatia wątrobowa spowodowana przez ostrą niewydolność wątroby, charakteryzuje się wysoką śmiertelnością (bez przeszczepu wątroby umiera około 80% chorych). Jednak u tych, którzy wyzdrowieli, rokowanie jest pomyślne (w późniejszym okresie brak objawów klinicznych przewlekłego schorzenia wątroby i niewydolności wątroby). Przy marskości wątroby encefalopatia wątrobowa stanowi najważniejsze i najbardziej niepomyślne powikłanie [3, 5, 7].

Przy braku oznak klinicznych encefalopatii wątrobowej u 30–80% chorych na marskość wątroby badania psychometryczne mogą ujawnić obecność dyskretnych zaburzeń w zakresie stanu psychicznego [2, 3].

Niewydolność wątroby prowadzi do zachwiania równowagi w stężeniu aminokwasów i wzrostu we krwi stężenia neurotoksyn [1, 8, 10]. Wywołuje to obrzęk i zaburzenia czynności astrogleju w ośrodkowym układzie nerwowym, podwyższa się przepuszczalność bariery krew-mózg, zmieniają się procesy przekazywania impulsów nerwowych i zaopatrywania komórek nerwowych w energię, co klinicznie przejawia się objawami neurologicznymi takimi jak: zaburzenia świadomości, koordynacji psychomotorycznej, niedowłady, porażenia lub drgawki [7–9]. Postępująca i nieleczona niewydolność wątroby, a w jej następstwie encefalopatia wątrobowa prowadzą ostatecznie do utraty przytomności (śpiączki) i śmierci.

Jako prawdopodobną neurotoksynę w encefalopatii wrotno-układowej brano pod uwagę wiele substancji. Obecnie za dwa najważniejsze czynniki pato-

fizjologiczne uznaje się amoniak i wzrost neuroprze-  
kazywania GABA-ergicznego [5, 7, 10].

Amoniak przenika do mózgu, gdzie wywołuje  
efekt neurotoksyczny: obniża się synteza podsta-  
wowego źródła energii komórek – ATP, zostaje zachwiana  
równowaga metaboliczna i czynnościowa komórek  
nerwowych [8]. Oprócz amoniaku do grupy neuro-  
toksyn endogennych należą też merkaptany i kwasy  
tłuszczowe. Substancje te są produktami metabolizmu  
bakteryjnego w jelicie grubym. W warunkach prawi-  
dłowych są one unieczynniane przez wątrobę [1, 7].

Przyczyną encefalopatii może być również wzmo-  
żona wrażliwość na neuroprzekazniki hamujące,  
przede wszystkim GABA (kwas gamma-aminoma-  
słowy). Jest to potwierdzone obserwacjami klinicz-  
nymi, w których obniżonej przytomności i niedo-  
władom odpowiada zwiększona neurotransmisja  
GABA [7]. U niektórych pacjentów flumazenil – anta-  
gonista GABA-ergicznego – odwraca objawy kliniczne  
i elektrofizjologiczne [7, 10].

Rola amoniaku i GABA może łączyć się, gdy wy-  
sokie stężenie amoniaku w przebiegu encefalopatii  
wątrobowej zwiększa hamujące działanie GABA [7].

Zmiany w mózgu dotyczą głównie astrocytów  
typu komórek Alzheimera II i są zwykle odwracalne,  
co wskazuje na ich czynnościowy, metaboliczny cha-  
rakter. W badaniach z pomocą pozytronowej emisyjnej  
tomografii (PET) u chorych z EW wykazywano obni-  
żenie metabolizmu i wzrost utylizacji glukozy w pod-  
wzgórzcu i mózdzku [2, 3, 5]. Powyższe dane świadczą  
o tym, że zaburzenia neuropsychiatryczne są następ-  
stwem hipometabolizmu niektórych struktur mózgu.

### Objawy i typy encefalopatii wątrobowej

Encefalopatia wątrobowa może występować w po-  
staci jawnej i subklinicznej: jawną rozpoznajemy na  
podstawie wyraźnych objawów neurologicznych, tj.

objawów pozapiramidowych (charakterystyczne gru-  
bofaliste drżenie rąk typu *asterixis*), piramidowych  
(najczęściej w postaci spastycznego niedowładu koń-  
czyn), zaburzeń świadomości oraz zaburzeń poznaw-  
czych; postać subkliniczna charakteryzuje się subtel-  
nymi zaburzeniami funkcji poznawczych niezauwa-  
żalnymi w standardowym badaniu neurologicznym  
[1–4].

Objawy neuropsychiczne encefalopatii wątro-  
bowej mają różne nasilenie: od stadiów lekkich do  
głębokiej śpiączki (tab. 1).

Objawy klinicznie obejmują zmiany percepcji,  
sprawności intelektualnej, zachowania się i zabu-  
rzenia nerwowo-mięśniowe. Na różnym etapie cho-  
roby mogą występować zaburzenia cyklu snu i czu-  
wania, zaburzenia uczenia się, zapamiętywania,  
koncentracji, zaburzenia orientacji przestrzennej,  
zaburzenia nastroju – apatia, nadpobudliwość, *fo-  
retor hepaticus*, zmiany w zapisie EEG – początkowo  
zwolnienie czynności podstawowej, następnie ogni-  
skowe lub uogólnione fale wolne, fale trójfazowe,  
wyładowania napadowe iglic lub fal wolnych, zwięk-  
szone stężenie amoniaku we krwi, w ostatnim etapie  
śpiączka wątrobowa, głębokie zaburzenia metabo-  
liczne (kwasica metaboliczna) [5–9].

Powyższe procesy zwykle rozwijają się pod-  
stępnie, chociaż ostro powstający stan majaczeniowy  
może sporadycznie stanowić element zespołu. Za-  
wyczaj pierwszym objawem jest osłupienie i sen-  
ność. Chorzy często ziewają i łatwo zapadają w sen,  
choć można ich wybudzić.

W końcu pojawiają się zaburzenia poznawcze.  
Zaburzeniom świadomości, nawet o niewielkim na-  
sileniu, prawie zawsze towarzyszy drżenie metabo-  
liczne (*asterixis*). Są to krótkie okresowe utraty na-  
pięcia, które najlepiej można zobaczyć przy wycią-  
gniętych rękach. Wraz z narastaniem encefalopatii

Tabela 1. Stopnie kliniczne encefalopatii wątrobowej wg skali West Haven [7]

Stopień	Świadomość	Intelekt	Zachowanie	Zaburzenia neurologiczne
0	Bez zmian	Prawidłowe	Prawidłowe	Brak
1	Zaburzenia rytmu snu i czuwania	Zaburzenia koncentracji, trudności w wykonywaniu działań arytmetycznych, zapominanie	Lęk/zmęczenie, drażliwość, pobudzenie, euforia, słowotok	Wyraźne drżenie posturalne, ataksja, zaburzenia pisma, upośledzenie koordynacji
2	Dezorientacja, przymglenie, letarg	Zaburzenia pamięci, niezorientowanie co do czasu	Zaburzenia osobowości, nieadekwatne zachowania	Asterixis, dyzartria, osłabione odruchy ścięgniste, odruchy prymitywne
3	Senność, splątanie, półstupor	Otępienie, nasilone spowolnienie psychoruchowe	Lęk, urojenia, gniew, zespół majaczeniowy	Wygórowane odruchy ścięgniste, odruchy patologiczne, oczopląs, objawy pozapiramidowe, napady padaczkowe
4	Śpiączka	Nie do oceny	Nie do oceny	Sztynność odmóżdzeniowa, szerokie źrenice bez reakcji na światło

pojawia się obustronne wzmoczenie napięcia mięśni, a odruchy głębokie stają się bardzo żywe. W razie pogłębiania się osłupienia często obserwuje się obustronny objaw Babińskiego. W przeciwieństwie do encefalopatii mocznicowej, w tej chorobie drgawki pojawiają się bardzo rzadko. Może wystąpić spastyczny niedowład kończyn dolnych. Głębszym stadium śpiączki często towarzyszy pozycja wskazująca na odmóżdzenie czy odkorowanie oraz ogólna spastyczność mięśni [5, 7–9].

Poszczególne stadia encefalopatii wątrobowej mogą sukcesywnie przechodzić jedna w drugą, przy czym większość objawów, które pojawiły się we wcześniejszych stadiach, występuje również w następnych [7].

W minimalnej encefalopatii wątrobowej pacjent nie ma żadnych objawów neuropsychiatrycznych wykrywalnych w badaniu podmiotowym i przedmiotowym, ale dysfunkcja OUN istnieje i można ją wykazać czułymi metodami diagnostycznymi [2, 3, 11, 12]. Minimalna encefalopatia wątrobowa jest rozpatrywana jako stadium poprzedzające jawną encefalopatię wątrobową.

Ze względu na przebieg wyróżnia się kilka typów encefalopatii. Ostra EW występująca w ostrej niewydolności wątroby może mieć przebieg piorunujący i nawet w kilka godzin przejść w fazę uogólnionych drgawek, odmóżdzenia oraz śpiączki i doprowadzić do zgonu. Śmierć chorego jest wynikiem obrzęku, niedotlenienia i wglóbnienia mózgu [7, 11].

Encefalopatia przewlekła towarzysząca zwykle marskości wątroby może mieć dwa rodzaje przebiegu. W pierwszym objawy neuropsychiatryczne pojawiają się u pacjenta z przewlekłą, ale wyrównaną chorobą wątroby po zaistnieniu czynnika usposabiającego. Najczęściej jest to krwawienie do światła przewodu pokarmowego, nadmierna podaż białka w diecie, zakażenie, zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, przetoczenie krwi lub stosowanie leków zaburzających funkcję mózgu (leki nasenne, uspokajające itp.) [3]. Ten typ EW zwykle dobrze rokuje i objawy encefalopatii mogą ustąpić, jeśli usunie się czynnik usposabiający, a wątroba będzie zdolna przywrócić zaburzony metabolizm do względnej równowagi. Taki przebieg EW nazywany bywa również encefalopatią przemijającą lub epizodyczną [3].

Druga postać przewlekłej EW nazwana stałą występuje u osób w terminalnej fazie chorób wątroby, gdy jej funkcja jest na tyle zaburzona, że nie jest w stanie utrzymać homeostazy ustroju. Dzieje się to w niektórych, szybko postępujących przewlekłych wirusowych lub autoimmunologicznych zapaleniach wątroby, w schyłkowych okresach marskości i w pierwotnych oraz przerzutowych nowotworach wątroby [2, 3].

Szczególnym typem EW wynikającym z dużych zaburzeń w krążeniu wrotnym jest encefalopatia u chorych po operacji typu „shunt” wykonywanej w celu odbarczenia nadciśnienia wrotnego [3]. Typowym przykładem takiej operacji jest zespolenie żyły wrotnej z żyłą próżną dolną. Zabieg ten likwiduje nadciśnienie wrotne, tym samym zmniejszając ryzyko krwotoków z żyłaków przełyku i poprawia efektywność leczenia wodobrzusza, ale usposabia do EW [3]. Podobne powikłania obserwuje się u chorych, którym w celu odbarczenia nadciśnienia wrotnego wykonuje się pomostowanie wewnątrzwątrobowe łączące naczynia wrotne z żyłami wątrobowymi (TIPS) [3–4].

### **Rozpoznawanie encefalopatii wątrobowej**

Rozpoznanie rozwiniętej encefalopatii wątrobowej nie nastęcza zwykle dużych trudności. Zmiany biochemiczne krwi świadczące o upośledzeniu funkcji wątroby i obecność wyraźnych objawów neurologicznych sugerują rozpoznanie zaburzenia [6, 7]. U pacjentów z ostrą piorunującą niewydolnością wątroby badania laboratoryjne bez trudu ujawniają nieprawidłowości. W przypadku łagodniejszego zajęcia narządu rozpoznanie jest jednak trudniejsze. Najczęściej wykonywanym badaniem dodatkowym jest oznaczanie poziomu amoniaku [1, 7, 11]. U większości pacjentów z encefalopatią wątrobową (ponad 90%) poziom amoniaku we krwi jest podwyższony, ale też normalne stężenie nie może stanowić podstawy do wykluczenia EW [7, 11]. Podobnie stężenie amoniaku w płynie mózgowo-rdzeniowym nie jest odzwierciedleniem ciężkości encefalopatii. Najczulszym testem laboratoryjnym jest stężenie glutaminy w płynie mózgowo-rdzeniowym, które koreluje z nasileniem zaburzenia [7].

Problemem może być rozpoznawanie minimalnej encefalopatii wątrobowej. W przypadku podejrzenia MEW wskazane jest wykonanie całej baterii testów i badań [12–20]. W diagnostyce stosuje się testy psychometryczne, badania neurofizjologiczne i neuroobrazowe [2, 3, 12, 13]. Wykorzystuje się szereg badań neuropsychologicznych oceniających zdolności percepcyjne i stopień upośledzenia sprawności intelektualnej pacjenta [12, 13]. Stosuje się je w celu wykrycia zaburzeń psychicznych związanych z pierwszym i drugim stadium encefalopatii wątrobowej. Wyniki testów psychometrycznych i rozpoznanie encefalopatii wątrobowej utajonej korelują w 70–80% [3, 4].

Najczęściej stosowanymi testami są: test łączenia punktów A (Number Connection Test; NCT-A), test łączenia punktów B (NCT-B), test symboli cyfr (Digit-Symbol Test; DST), test labiryntu (Line Tracing Test; LTT), test klocek (Block-Design Test; BDT) i test rysowania gwiazdy (Pentagram Test) [2–4].



Istnieje wiele innych testów psychometrycznych opartych na podobnych zasadach [12, 13]. Nie ma jednak zgodności, które testy i w jakiej liczbie powinny być stosowane. Weissenborn i wsp. zaproponowali zestaw pięciu testów psychometrycznych (NCT-A, NCT-B, DST, LTT oraz BDT), nazwany Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES), wykazując jego wysoką przydatność i czułość [12]. PHES jest obecnie rekomendowany do szerokiego zastosowania w badaniach klinicznych i codziennej praktyce [2, 3]. Ostatnio skonstruowano unowocześnioną wersję testu opartą na programach komputerowych.

Testy psychometryczne ujawniają nieprawidłowości w funkcjach OUN nierozpoznawane badaniem lekarskim i, mimo że nie są swoiste, wciąż pozostają podstawowym narzędziem służącym do wykrywania MEW [3, 12].

Kolejną grupą badań pomocnych w diagnostyce minimalnej encefalopatii wątrobowej są testy neurofizjologiczne [14–19]. Zalicza się do nich klasyczne badanie elektroencefalograficzne (EEG), spektralny elektroencefalogram (SEEG), test badający reakcję na częstotliwość światła migającego (ang. *Critical Flicker Frequency*, CFF) oraz badanie potencjałów wywołanych, najczęściej polegające na pomiarze latencji potencjału P300 wzbudzonego bodźcem słuchowym [14–19].

Ta grupa badań dodatkowych charakteryzuje elektryczną aktywność kory mózgowej. EEG nie wymaga kosztownej aparatury i jest badaniem ogólnie dostępnym. Ocenia się, że jego wartość diagnostyczna jest porównywalna z testami psychometrycznymi [14, 15]. Zapis EEG w EW jest nieprawidłowy, ale nie jest specyficzny. Wyładowania fal o amplitudzie od umiarkowanej do wysokiej (100–300  $\mu\text{V}$ ) i niskiej częstotliwości (1,5–2,5 Hz) stanowią najbardziej charakterystyczną nieprawidłowość. Występują trzy stadia ewolucji zapisu EEG: stadium theta z rozszanymi falami o częstotliwościach od 4 do 7 Hz, stadium trójfazowych wyładowań oraz stadium delta, charakteryzujące się przypadkowymi nierytmicznymi zwolnieniami zapisu z niewielką obustronną synchronizacją [7, 14, 15]. Trójfazowe fale wolne, często przypisywane encefalopatii wątrobowej, spotyka się również w encefalopatiach o innej etiologii. Zgodność EEG i diagnozy psychometrycznej encefalopatii wątrobowej utajonej jest niska – około 30%. Komputerowa analiza EEG, zaprojektowana w celu stwierdzenia nieprawidłowości widma zapisu, może stać się w przyszłości cennym narzędziem umożliwiającym identyfikację pacjentów z minimalną encefalopatią [14, 15].

Badanie potencjałów wywołanych to test trudniejszy, ponieważ wymaga dodatkowego kosztownego oprogramowania, ale jest czulszą niż EEG metodą na stwierdzenie encefalopatii wątrobowej utajonej

(trafność około 80%) [16]. Badanie potencjałów wywołanych służy do obiektywnej oceny funkcji poznawczych. Rejestrowana jest czynność bioelektryczna mózgu, powstała podczas rozróżniania przez badaną osobę zastosowanych bodźców [16, 17]. Potencjały kognitywne pozwalają ocenić procesy pamięci, podejmowania decyzji, koncentracji uwagi. Do nich zaliczamy potencjał P300. Jest to symetryczna dodatnia fala o latencji 250–600 ms, w zależności od parametrów bodźca i stanu skupienia osoby badanej [7, 17]. Wykonywanie testów neurofizjologicznych w badaniach powtarzanych nie jest obciążone błędem „treningu” i tą cechą górują one nad testami neuropsychologicznymi [5–8, 17, 18].

Trzecią grupę badań pozwalających oceniać zmiany w OUN u chorych z MEW są nowoczesne techniki neuroobrazowania [20, 21]. Należą do nich magnetyczny rezonans jądrowy, spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego (ang. *Magnetic Resonance Spectroscopy*, MRS) i pozytronowa emisyjna tomografia mózgu (PET) [3, 20]. Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego pokazuje zazwyczaj wzmożony sygnał z gałki bladej w obrazach T-1 zależnych. Odpowiadać za to mogą złoży manganu. Czasami obecne są zwapnienia, możliwe są również nieprawidłowości w obrębie śródmózgowia i mostu. Systematyczna analiza obrazów MRI ujawniła, że zmiany sygnału T-1 są stosunkowo rozległe i następują w obszarze układu limbicznego oraz pozapiramidowego, a ogólnie w obrębie istoty białej [7, 20]. Obrzęk mózgu jest w przypadku przewlekłej encefalopatii częstszy niż dawniej uważano.

Spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego jest szczególnie trafną metodą, jeśli chodzi o stwierdzenie encefalopatii wątrobowej utajonej (trafność rozpoznania zbliża się do 100%). Korelacja między stężeniem glutaminy, uważanym za odzwierciedlenie ekspozycji mózgu na amoniak, skłoniła do przyjęcia poglądu, że spektroskopia MR może być bardzo przydatną metodą w rozpoznawaniu MEW [6, 20]. Jednak metodyka tego badania jest trudna, mało dostępna, bardzo kosztowna i nie może być traktowana jako podstawowe narzędzie diagnostyczne MEW [2, 3, 20].

Wiedząc, że główną odpowiedzią mózgu na zmiany metaboliczne w EW jest aktywacja astrocytów, uzasadnione wydają się poszukiwania łatwo dostępnego markera biochemicznego tych zaburzeń. Przypuszcza się, że wskaźnikiem takim może być białko astroglejowe S100 $\beta$  uwalniane do krwi z aktywowanych astrocytów [2, 6, 10].

#### **Implikacje kliniczne encefalopatii utajonej**

Przebieg kliniczny wczesnej postaci encefalopatii jest bezobjawowy. Ale subtelne zaburzenia funkcji

OUN, wykrywane za pomocą powyższych badań i testów, mają znaczenie kliniczne. W ostatnich latach ukazało się wiele prac dokumentujących wpływ MEW na codzienne funkcjonowanie i jakość życia [21–25]. Groeneweg wykazał znamienne pogorszenie jakości życia oraz funkcjonowania w domu i pracy u pacjentów z MEW [22]. Stwarza to zagrożenie przy wykonywaniu czynności wymagających koncentracji, związanych z obsługą maszyn czy pracą na wysokości. Natomiast w badaniach Kircheisa [23], Weina [24] i Schomerusa [25] skoncentrowano się na ocenie zdolności kierowania pojazdami mechanicznymi przez pacjentów z MEW. Wykazano, że cierpiący na marskość wątroby i MEW mają znacznie niższą sprawność jako kierowcy w porównaniu z chorymi na marskość, ale bez MEW i w porównaniu z osobami zdrowymi [23–25].

Biorąc pod uwagę rozpowszechnienie MEW (>80%) wśród pacjentów z chorobami wątroby, można przypuszczać, że znaczna ich część ma zaburzenia (nieme klinicznie) funkcjonowania OUN.

Chociaż MEW jest potencjalnie w pełni odwracalna, przedłużające się lub wielokrotne epizody niosą ryzyko przekształcenia tego zaburzenia w zwyrodnienie wątrobowo-mózgowe, które stanowi ciężką chorobę z utrwalonymi lub postępującymi deficytami neurologicznymi obejmującymi otępienie, dyzartrię, ataksję chodu z drżeniem zamiarowym oraz choreo-aktyzozę. U innych pacjentów mogą wystąpić cechy uszkodzenia rdzenia kręgowego, zwykle manifestujące się spastycznym porażeniem kończyn dolnych [7].

## PODSUMOWANIE

Rozpoznanie jawnej encefalopatii wątrobowej nie nastęca zwykle większych trudności. Natomiast rozpoznanie minimalnej encefalopatii wątrobowej u chorych z marskością wątroby jest ważnym problemem klinicznym i społecznym, ponieważ mimo braku objawów upośledzonej funkcji OUN, obecne są zaburzenia poznawcze. Udowodniono, że pacjenci z MEW mają ograniczoną sprawność wykonywania wielu codziennych czynności życiowych i zawodowych [22–25]. Rozpoznanie MEW nie jest łatwe i przez wiele lat nie udało się opracować jego kryteriów [26]. Najczęściej wykorzystuje się ocenę psychometryczną, gdyż zaburzenia funkcji OUN wykrywane tą metodą pokrywały się z objawami wczesnej fazy encefalopatii wątrobowej.

Badania neurofizjologiczne rozszerzyły arsenał testów diagnostycznych encefalopatii. Wykorzystuje się w tym celu standardowe badanie EEG oraz

nowsze techniki, jak spektralne EEG, badanie potencjałów wywołanych (najczęściej P300) i stosowane od niedawna testy wykorzystujące siatkówkę oka i szlak nerwu wzrokowego do oceny funkcji mózgu (CFF) [15–18].

Dynamicznie rozwijające się techniki neuroobrazowania dają nowe możliwości oceny OUN. Spośród nich dużą przydatność w rozpoznaniu encefalopatii wykazuje spektroskopia rezonansu magnetycznego. Metoda ta pozwala bardzo precyzyjnie ocenić zmiany składu chemicznego w strukturach mózgu zachodzące w różnych stanach patologicznych. Chociaż przydatność MRS mózgu w rozpoznawaniu MEW jest znana od dawna, trudno jednak oczekiwać, że będzie standardowym testem diagnostycznym ze względu na małą dostępność i wysokie koszty badania.

## PIŚMIENNICTWO

- [1] vom Dahl S, Kircheis G, Häussinger D. Hepatic encephalopathy as a complication of liver disease. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 152–156.
- [2] Wunsch E, Milkiewicz P. Minimalna Encefalopatia wątrobowa – wyzwanie współczesnej hepatologii. *Gastroenterologia Praktyczna* 2010; 2: 61–70.
- [3] Goś-Zajac A, Habior A. Minimalna encefalopatia wątrobowa – rozpoznawanie i znaczenie kliniczne. *Post Nauk Med* 2006; 12: 158–162.
- [4] Habior A, Kraszewska E, Goś-Zajac A i wsp. Minimalna encefalopatia u chorych z marskością wątroby – ocena metod diagnostycznych i częstości występowania. *Post Nauk Med* 2008; 18: 769–778.
- [5] Häussinger D, Schliess F, Kircheis G. Pathogenesis of hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002; 17 (Suppl 3): 256–259.
- [6] Ortiz M, Jacas C, Córdoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *J. Hepatol* 2005; 42: 45–53.
- [7] Bradley W, Daroff R, Fenichel G i wsp. *Neurologia w praktyce klinicznej*. Wydanie polskie pod redakcją Prusińskiego A, Wydawnictwo CZELEJ, 2006.
- [8] Kozubski W, Liberski PP. *Choroby układu nerwowego*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004.
- [9] Rowland LP. *Neurologia Merritta*. Wydanie polskie pod redakcją Kwiecińskiego H, Kamińskiej A. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2004.
- [10] Butterworth RF. Role of circulating neurotoxins in the pathogenesis of hepatic encephalopathy: potential for improvement following their removal by liver assist devices. *Liver Int* 2003; 23 (Suppl 3) 5–9.
- [11] Al Sibae MR, McGuire BM. Current trends in the treatment of hepatic encephalopathy. *Ther Clin Risk Manag* 2009; 35: 617–626.

- [12] Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H et al. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001; 34: 768–773.
- [13] Reitan M: Validity of the trail making test as an indication of organic brain damage. *Percept. Mot. Skills* 1958; 8: 271–276.
- [14] Amodio P, Del Piccolo F, Pettenò E et al. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2001; 35: 37–45.
- [15] Amodio P, Orsato R, Marchetti P et al. Electroencephalographic analysis for the assessment of hepatic encephalopathy: comparison of non-parametric and parametric spectral estimation techniques. *Neurophysiol Clin* 2009; 39: 107–115.
- [16] Kullmann F, Hollerbach S, Holstege A et al. Subclinical hepatic encephalopathy: the diagnostic value of evoked potentials. *J Hepatol*. 1995; 22: 101–110.
- [17] Saxena N, Bhatia M, Joshi YK et al. 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.
- [18] Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L et al. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2002; 35: 357–366.
- [19] Kircheis G, Bode JG, Hilger N et al. Diagnostic and prognostic values of critical flicker frequency determination as new diagnostic tool for objective HE evaluation in patients undergoing TIPS implantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009; 21: 1383–1394.
- [20] Stewart CA, Reivich M, Lucey MR et al. Neuroimaging in hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005; 3: 197–207.
- [21] Rovira A, Alonso J, Córdoba J. MR imaging findings in hepatic encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008; 29: 1612–1621.
- [22] Groeneweg M, Quero JC, De Bruijn I et al. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology*. 1998; 28: 45–49.
- [23] Kircheis G, Knoche A, Hilger N et al. Hepatic encephalopathy and fitness to drive. *Gastroenterology* 2009; 137: 1706–1715.
- [24] Wein C, Koch H, Popp B et al. Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. *Hepatology* 2004; 39: 739–745.
- [25] Schomerus H, Hamster W, Blunck H et al. Latent portasystemic encephalopathy. I. Nature of cerebral functional defects and their effect on fitness to drive. *Dig Dis Sci* 1981; 26: 622–630.
- [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: 7116–7121.

**Adres do korespondencji:**

dr n. med. Waldemar Broła  
Oddział Neurologii Szpitala Św. Łukasza  
ul. Gimnazjalna 41B, 26-200 Końskie,  
e-mail: wbroła@wp.pl  
tel. 041/3902259, 601313415 fax 041/3902364