

## *Seminar 6*

# HEPATİK ENSEFALOPATİYA

## TƏRİFİ

Hepatik ensefalopatiya neyro-psixoloji pozulma olub, kəskin və xronik qaraciyər xəstəliklərinin beyin funksiyalarında törətdiyi geriyədənən və ləngimə xarakterli dəyişiklərdir.

**Portosistemik şunt** (bağırsaqdan gələn fizioloji və toksik maddələrin qaraciyərdə zərərsizləşməməsi) və **beyindəki dəyişikliklər** hepatic ensefalopatiyanın baş verməsində önəmli rol oynayır. İlk növbədə beyin qabığına məxsus intellektual (ayıqlıq, yaddaş, xarakter, qavrama, danışma, diqqət və s.) və hərəkətə nəzarət funksiyaları pozulur. Proses irəlilədikcə qabıqaltı mərkəzlərin fəaliyyəti, hətta tənəffüs mərkəzi də dayana bilir. Bu pozulmaların əksəriyyəti geriyə dönə bilər.

## ETİOLOGİYASI

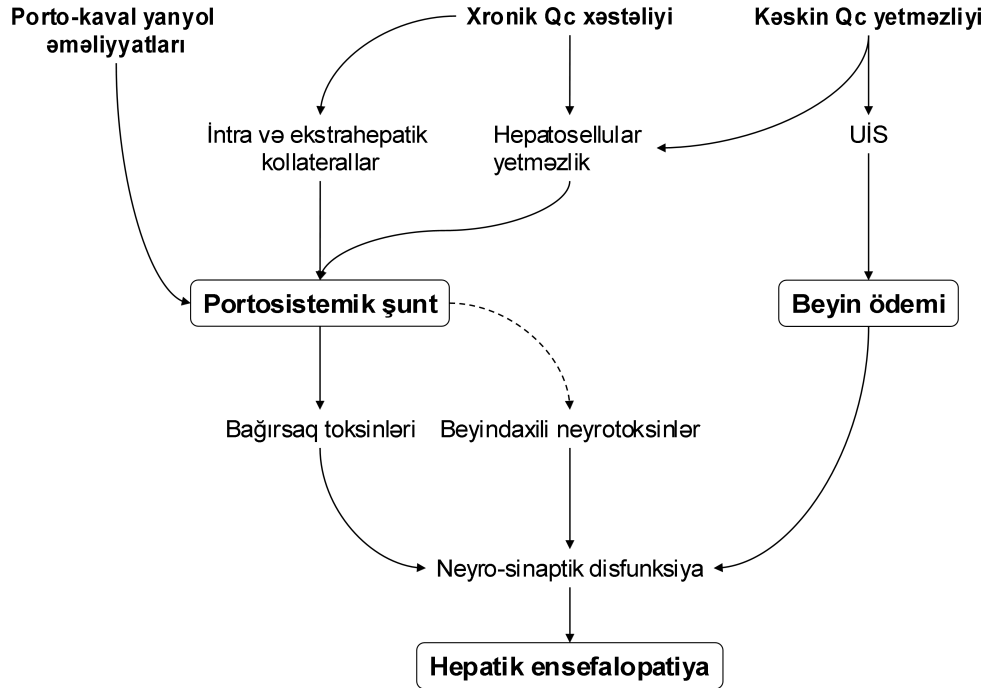
Səbəinə görə hepatic ensefalopatiya üç tipə ayrılır: *kəskin, şunt və xroniki*. Kəskin ensefalopatiya qaraciyərin kəskin diffuz nekrozu (kəskin qaraciyər yetməzliyi) nəticəsində meydana gəlir. Şunt ensefalopatiyaları Qc-i normal olan, lakin, portal sistemlə ümumi qan dövranı arasında yaranan təbii (portal hipertenziya nəticəsində geniş kollaterallar), cərrahi (PKYY-lar) və ya endovaskulyar (QDPKYY) yanyollardan sonra meydana çıxır. Xroniki ensefalopatiya isə, xroniki Qc xəstəlikləri, xüsusən, sirroz nəticəsində baş verən neyro-psixoloji pozulmaya deyilir.

## PATOGENEZİ

**Neyro-sinaptik disfunksiya**, yəni, neyronların funksiyalarının və neyronlar arasındakı əlaqələrin pozulması ensefalopatiyanın baş verməsində bilavasitə rol oynayan prosesdir. Hepatic ensefalopatiyada bu proseslərə gətirib çıxaran mexanizmlər **porto-sistemik şunt (neyrotoksikoz) və beyin ödemidir (Şəkil 1)**.

**Porto-sistemik şunt** bağırsaqdan çıxan qanın zərərsizləşmədən ümumi dövranı keçməsidir və iki səbəbdən meydana gələ bilər: *hepatocellular yetməzlik və yanyollar*. Hepatosellular yetməzlik (disfunksiya) qaraciyərə gələn qanın

hepatositlərdə yetərsiz təmizlənməsinə, kollateral və yanyollar isə, qanın hepatositlərdən yankeçməsinə səbəb olur.



Şəkil 1. Hepatik ensefalopatiyanın patogenezi

Hər iki proses də, təkbaşına ensefaliyaya törədə bilər. Qaraciyərdə zərərsizləşməyən toksinlər beyində sinir əlaqələrinin (neyrotransmissiyanın) və neyronal funksiyaların pozulmasına gətirib çıxarır. Əmələ gəlmə yerinə görə neyrotoksinlər *bağirsaq və beyin mənşəli* ola bilər.

**Bağirsaq mənşəli toksinlərə** ammonyak, qamma-aminoyağ turşusu (QAYT), merkaptanlar, yalançı neyromediatorlar və s. aid edilir.

*Ammonyak* iki *mənbədə* – toxumalarda mübadilə nəticəsində və bağırsaqlarda mikroflora tərəfindən istehsal olunur, iki yolla *daşınır* – ammonyak və glutamin, iki yolla *çıxarılır* – qaraciyərdə sidik cövhəri dövranı və böyrəkdə glutamin deaminasiyası. Qaraciyər yetməzliyi və kollaterallar bağırsaqdan və orqanlardan gələn ammonyakın beyinə çoxlu miqdarda daxil olmasına səbəb olur. Ammonyak astrositlərdə glutamatdan glutaminin əmələ gəlməsinə, glutamin isə, neyronlarda glutamatın sintezinə şərait yaradır. Glütamat neyronlarda önəmli mediatorudur və

Krebs dövrünün vacib komponenti olan  $\alpha$ -ketoglutaratdan sintez olunur. Hesab edilir ki, ammoniyak artışı neyronlarda glutamati artıraraq,  $\alpha$ -ketoglutarati isə, azaldaraq neurotransmissiyanı və neyron metabolizmini pozur.

*Ammonyak nəzəriyyəsi hazırda xronik və kəskinləşmiş ensefalopatiyalarda ön planda duran nəzəriyyədir və klinik olaraq özünü müəyyən qədər də doğrultmuşdur.*

QAYT (*qamma-amino-yağ turşusu*) sinir sistemində ən önəmli ləngidici mediatorudur, bağırsaqda və beyində əmələ gəlir. QAYT təsirini adətən benzodiazepin reseptorları ilə birlikdə göstərir. Hesab edilir ki, QAYT təkbaşına yox, benzodiazepin reseptorlarında və liqandlarda dəyişikliklə birlikdə ensefalopatiyada rol oynayır.

*Yalançı neyromediatorlar* adlanan və aromatik aminturşuların (triptofan, tyrozin) məhsulu olan aralıq maddələr dopamin, nonadrenalin və serotonin reseptorlarına bağlanaraq təsir göstərirlər. Qaraciyər xəstəlikləri qanda aromatik aminturşuların zincirli aminturşulara nəzərən artmasına və beyində daha çox toplanaraq belə təsir göstərməsinə şərait yaradır.

Bunlardan başqa bağırsaqdan gələn digər maddələr (merkaptonlar və s) neyrotoksikozda da rol oynayır.

Neyrotoksinlərin *ikinci mənbəsi beyin* sayılır. Hesab edilir ki, qaraciyər xəstəliklərində beyindəki benzodiazepin reseptorlarında dəyişikliklər baş verir və *benzodiazepinə bənzər mediatorlar* artır ki, bunlar da ləngidici effektin meydana gəlməsində böyük rol oynayır.

Son illərki tədqiqatlar göstərir ki, hepatik ensefalopatiya vaxtı benzodiazepin və QAYYT ilə yanaşı beyindəki *neurosteroidlərin* səviyyəsində də dəyişiklik baş verir.

Qeyd etmək lazımdır ki, portosistemik şunt və neyrotoksikoz xronik və şunt ensefalopatiyalarında əsas patogenetik mexanizmlər sayılır. Kollaterallar və yanyolların törətdiyi yankeçmə mexanizmi şunt ensefalopatiyasının əsasında durur. Xronik ensefalopatiyalarda isə, hepatosellular yetməzlik və yankeçmə mexanizmləri birlikdə rol oynayır.

***Beyin ödem*** kəskin qaraciyər yetməzliyindəki hepatik ensefalopatiyada aparıcı mexanizm sayılır. Beyin ödeminin inkişaf mexanizmləri dəqiq məlum deyil. Hesab edilir ki, hepatosellular yetməzliyin törətdiyi *neyrotoksikozla yanaşı UİS (umumi*

*iltihab sindromu, intoksikasiya) və sepsis* beyin ödeminin baş verməsində rol oynayır.

## **GEDİŞİ VƏ KLİNİKASI**

Etiopatogenezinə və gedişinə görə hepatik ensefalopatiyanın üç klinik forması var: ***kəskin, şunt və xronik***.

*Kəskin ensefalopatiya* kəskin qaraciyər yetməzliyində meydana çıxır, beyin ödemi əsas patogenetik mexanizmdir və yüksək letallıqla seyr edir (80%).

Xronik qaraciyər xəstəliklərində çox rastlanan və əsasən portosistemik şunt toksikozu nəticəsində baş verən *xronik ensefalopatiya* isə, müalicəyə tabe olur və adətən yüksək letallıq törətmir.

Xronik ensefalopatiya 3 klinik şəkildə görünür: *subklinik, klinik və kəskinləşmiş (ağırlaşmış)*.

Subklinik və ya gizli ensefalopatiyada adi klinik müayinələrdə beyin fəaliyyəti normal görünsə də, xüsusi neyro-psixoloji testlərlə intellektdə və hərəkətlərdə incə dəyişikliklər təyin edilir.

Klinik ensefalopatiyada klinik əlamətlər bariz şəkildədir və yavaş artan ensefalopatiya qeyd edilir.

Kəskinləşmiş və ya ağırlaşmış forma isə, xroniki ensefalopatiyanın kəskin dərinləşməsidir və adətən müəyyən ağırlaşdırıcı amillərin təsiri nəticəsində baş verir. Ensefalopatiyanı ağırlaşdırıcı amilləri 2 qrupa bölmək olar: nitrogeni (ammonyakı) artırıcı və qeyri-nitrogenoz amillər.

Qaraciyər funksiyası pozulmayan xəstələrdə yanyol əməliyyatları və ya geniş kollaterallar nəticəsində baş verən *şunt (yanyol) ensefalopatiyası* bir çox cəhətlərinə görə xronik ensefalopatiyaya bənzəyir. Yanyol kiçilərsə və ya aradan qalxarsa ensefalopatiya geriyyə inkişaf edə bilər. Lakin yanyol davam edərsə prosesə hepatosellular yetməzlik də qoşulur və ensefalopatiyanı ağırlaşdırıcı bilir. Bununla yanaşı ağırlaşdırıcı amillər şunt ensefalopatiyasını da dərinləşdirir.

Ağırlıq dərəcəsinə görə hepatik ensefalopatiyanın *4 dərəcəsi müəyyən edilir*.

I dərəcə üçün diqqət pozulması və xarakter dəyişikliyi, II dərəcə üçün yaddaşın pisləşməsi və tremor, III dərəcə üçün çaşma, qarışdırma, amnesiya, asteniksis, danışmanın yavaşması, IV dərəcə üçün isə, koma - reflekslərin itməsi, xarakterikdir.

## DİAQNOSTİKASI

Kəskin və xronik qaraciyər xəstəliklərində və yanyol əməliyyatlarından sonra ensefalopatiyaya şübhə yaranmalıdır. Əgər bu xəstələrdə davranış dəyişikliyi olarsa ensefalopatiyaya şübhə daha da artır.

Ensefalopatiyanın təyində klinik əlamətlərə, xüsusi testlərə və MRT-yə istinad edilir. Klinik müayinə ilə intellektual, hərəkəti və şüur fəaliyyətləri qiymətləndirilir.

Xüsusi testlə porto-sistemik indeks adlanan göstərici hesablanır. Bu test 5 göstəriciyə əsaslanır: 1) Rəqəmləri birləşdirmə və ya fiqur çəkmə vaxtı; 2) yaddaş testi; 3) EEG, 4) asteniksis (barmaqlar və bilək açıldıqda əlin titrəməsi- tremor), 5) Ammonyak miqdarı.

Son illərki tədqiqatlar göstərir ki, MRT-də *solğun kürrənin* (globus pallidus) hipotalamusa nəzərən T1-də *hiperintens* görünməsi hepatic ensefalopatiya üçün xarakterik əlamətdir.

Ensefalopatiyanın diaqnostikasında *ikinci önəmli məsələ ağırlaşdırıcı amilin müəyyənləşdirilməsidir*. Nitrogeni artıran və ya qeyri-nitrogenoz amillərin təyini məqsədi ilə mədə-bağırsaq sistemi, qan dövranı, tənəffüs və su-duz sistemi yoxlanılır, qan təhlilləri, hətta qanda dərman müayinəsi aparmaq lazım gəlir.

## MÜALİCƏSİ

Hepatik ensefalopatiyanın müalicəsində *ilk hədəf əsas səbəbin* – qaraciyər xəstəliyinin və porto-sistemik yanyolun aradan qaldırılmasıdır. Əksər hallarda ensefalopatiya törədən kəskin və xroniki qaraciyər xəstəliklərinin (kəskin qaraciyər yetməzliyi, sirroz) yeganə müalicəsi Qc transplantasiyasıdır. Porto-sistemik yanyolun aradan qaldırılması üçün isə, şuntu kiçiltmək və ya bağlamaq lazım gəlir.

Səbəb aradan qaldırılmadıqda ensefalopatiyanın müalicəsi üçün ikinci hədəf kimi *patogenetik mexanizmlərə təsir* strategiyası seçilir ki, bu da klinik formaya görə dəyişir.

Xroniki ensefalopatiyada əsas müalicə prinsipləri ağırlaşdırıcı amillərin aradan qaldırılması, ammoniyakı azaltma, neyrotransmissiyanın, beyin metabolizminin korreksiyası və dəstək müalicəsidir (*Cədvəl 1*).

*Subkilinik formada* xüsusi müalicəyə ehtiyac olmur və ağırlaşdırıcı amillərin profilaktikası gərəkdir.

*Klinik olaraq bariz* biruzə verən xronik ensefalopatiyalarda ağırlaşdırıcı amillərin profilaktikası ilə yanaşı *ammonyakı azaltma tədbirləri* əsas yer tutur. Bağırsaqlarda ammoniyak sintezini azaltmaq və turşuluq yaratmaq məqsədi ilə *laktuloza və laktiol* istifadəsi xroniki ensefalopatiyada əsas müalicə qəbul edilir. Laktuloza yüngül dərəcələrdə oral yolla, ağır hallarda isə, imalə şəkilində istifadə edilə bilər. Laktuloza və ya laktiol effekt vermədikdə bağırsaqlardan sorulmayan antibiotiklər (*neomisin* və ya rifampisinin qrupundan *rifaksimini*) də əlavə edilə bilər.

### **Cədvəl 1. Xronik ensefalopatiyanın müalicəsində əsas tədbirlər**

#### **1. Ağırlaşdırıcı amillərin aradan qaldırılması**

**Mədə-bağırsaq qanaxmalarını dayandırma**  
**Sedativləri kəsmə**  
**Hipotenziya, hipoksiya, dehidratasiya və s. aradan qaldırma**

#### **2. Ammonyakı azaltma**

**Mənbəni mədə-bağırsaqdan çıxartma: NGZ, laktiol ilə yuma, fosfatla imalə**  
**Zülal qəbulunu azaltma (<40q/gün)**  
**Bakteriyaları azaltma:**  
**Laktuloza və ya laktiol**  
**Neomisin**  
**Rifaksimini**  
**Ammonyakın zərərsizləşməsini və çıxışını artırma: sink, natrium-benzoat, ornitin-aspartat**

#### **3. Neyrotransmissiyanın korreksiyası**

**Flumazenil – benzodiarepin artogonisti**  
**Bromkriptin – Dopamin artogonisti**

#### **4. Ağırlaşmalara qarşı**

**Hava yolu, tənəffüs, hemodinamika dəstəyi**  
**metabolizmin korreksiyası**

#### **6. Beyin metabolizminin korreksiyası**

**L-karnitin**  
**Qlisin**

Bağırsağ florasını dəyişdirməklə yanaşı beyin metabolizmini korreksiya etmək məqsədi ilə *L-karnitin və qlisin* də istifadə edilə bilər.

*Ağırlaşmış xroniki ensefalopatiyada* ağırlaşdırıcı amillərin aradn qaldırılması ilə yanaşı (mədə bağırsağ qanaxmasını dayandırma, bağırsaqları qan və eksogenoz proteinlərdən təmizləmə, sedativləri dayandırma, su-elektrik mübadiləsini düzəltmə və s.) *ammonyakı azaltmaq və dəstək tədbirləri* həyata keçirmək gərəkdir. Belə xəstələrdə qanda ammonyakı azaltmaq üçün bir tərəfdən ammonyakın bağırsaqlarda istehsalını və sorulmasını azaltmaq, digər tərəfdən isə, orqanizmdən çıxmasını artırmaq lazımdır. Bu məqsədlə laktuloza (oral və ya imalə) ilə yanaşı venadaxili ornitin-aspartat (Hepa-merth), natrium benzoat, sink istifadə edilir. Bəzi müəlliflər kəskinləşmiş ensefalopatiyanın müalicəsində benzodiazepin antoqonisti olan flumazenili tövsiyə edirlər. Son illər ensefalopatiyanın ağırlığını azaltmaq üçün *süni qaraciyər sistemləri və hepatosit köçürülməsi* də istifadə edilir.

Komatoz xəstələrdə havayolunu, tənəffüsü, qan dovranı və digər sistemləri nəzarət altına almaq lazımdır. Xüsusən, orqanizmin yetərli oksigenasiyasını və hiperventilyasiyanı təmin etmək üçün süni ventilyasiya və inotrop dəstək gərəkdir.

*Porto-sistemik ensefalopatiyada* şuntu kiçiltmək və ya bağlamaq əsas tədbirdir. Bu mümkün deyilsə, müalicə xroniki ensefalopatiyada olduğu kimi aparılır.

*Kəkin ensefalopatiyalarda* xəstələrin sağalmasının ən effektiv müalicəsi Qc transplantasiyasıdır.

Qc transplantasiyası mümkün deyilsə, əsas müalicə *beyin ödeminin azaldılmasına* yönəlir. Xronik formadan fərqli olaraq, ammonyakı azaltma tədbirləri kəskin ensefalopatiyalarda yüksək effektiv deyil. Ödeməlehinə tədbirlər arasında ilk yeri hiperventilyasiya tutur. Bundan başqa osmotik diuretiklər (mannitol), deksametazon, thiopental istifadə edilə bilər. Bəzi klinikalarda komatoz xəstələrdə *hipotermiya, hipertonic məhlullar və propofol* sedasiyası tətbiq edilir.

Medikamentoz müalicə effekt vermədikdə *ekstrakorporal detioksikasiya üsulları* (süni qaraciyər sistemləri, plazmoferez və s) istifadə edilə bilər. Bunlara baxmayaraq kəskin ensefalopatiyada letallıq yüksək dərəcə (70-80%) seyr etməkdədir.

## **Əsas ədəbiyyat**

1. Blumgart LH. *Surgery of the Liver, Biliary tract and Pancreas*. 4th ed. 2006
2. Cuschieri SA. Disorders of the liver. Module 10, p 321-374. in *Cuschieri SA, Steel RJ, Moossa AR. Essentiale Surgical practice.. 4<sup>th</sup> ed. 2002*
3. Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver diseases*. 7<sup>th</sup> ed. Vol II, 2002.
4. Modern Surgical Care. 2 ed. Vol I, 1998
5. *Oxford textbook of Surgery* V.1, 2004
6. *Rob and Smith's Hepatobiliary and Pancreatic Surgery*. 2. ed. 1996
7. Sabiston. *Textbook of Surgery* 17 ed., 2006, p.1112-1143
8. Timothy DS, Steven AC. Liver. Chapter 30, p 1139-1186. in *Schwartz's Principles of Surgery* 18th ed., 2004
9. Thomas JN, Gordon AH. Pathophysiology. International edition. 3th ed. P 369-396, 2004
10. Sherlock S, Dooley J. *Disease of the liver and biliary tract*. 11-th ed. 2001
11. *Surgical Anatomy and Embriology*. Surgical Clinics of North America Vol 73, no 4, 1993
12. William RJ. Liver and Portal venouse system. In: Gerard MD, Lawrence WW, Current Surgical Diagnosis and Treatment. 12<sup>th</sup> edition, 2006, p 539-572

### Əlavə ədəbiyyat

- [Al Mardini H, Douglass A, Record C.](#) Amino acid challenge in patients with cirrhosis and control subjects: ammonia, plasma amino acid and EEG changes. *Metab Brain Dis*. 2006 Mar;21(1):1-10. Epub 2006 May 4.
- [Ardizzone G, Arrigo A, Schellino MM, Stratta C, Valzan S, Skurzak S, Andruetto P, Panio A, Ballaris MA, Lavezzo B, Salizzoni M, Cerutti E.](#) Neurological complications of liver cirrhosis and orthotopic liver transplant. *Transplant Proc*. 2006 Apr;38(3):789-92.
- [Ahboucha S, Butterworth RF.](#) Role of endogenous benzodiazepine ligands and their GABA-A--associated receptors in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2005 Dec;20(4):425-37.
- [Binesh N, Huda A, Thomas MA, Wyckoff N, Bugbee M, Han S, Rasgon N, Davanzo P, Sayre J, Guze B, Martin P, Fawzy F.](#) Hepatic encephalopathy: a neurochemical, neuroanatomical, and neuropsychological study. *J Appl Clin Med Phys*. 2006 Winter;7(1):86-96. Epub 2006 Feb 15.
- [Camus C, Lavoue S, Gacouin A, Le Tulzo Y, Lorho R, Boudjema K, Jacquelinet C, Thomas R.](#) Molecular adsorbent recirculating system dialysis in patients with acute liver failure who are assessed for liver transplantation. *Intensive Care Med*. 2006 Aug 29
- [Charlton M.](#) Branched-chain amino acid enriched supplements as therapy for liver disease. *J Nutr*. 2006 Jan;136(1 Suppl):295S-8S
- [Du WB, Li LJ, Huang JR, Yang Q, Liu XL, Li J, Chen YM, Cao HC, Xu W, Fu SZ, Chen YG.](#) Effects of artificial liver support system on patients with acute or chronic liver failure. *Transplant Proc*. 2005 Dec;37(10):4359-64.
- Deltenre P, Mathurin P, Barraud H, Bronowicki JP, Jacques E, Puche P, Jaber S, Navarro F, Pageaux GP. Managing the complications of cirrhosis. *Rev Prat*. 2005 Sep 30;55(14):1555-63.
- [Fukuzawa T, Matsutani S, Maruyama H, Akiike T, Saisho H, Hattori T.](#) Magnetic resonance images of the globus pallidus in patients with idiopathic portal

- hypertension: a quantitative analysis of the relationship between signal intensity and the grade of portosystemic shunt. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006 May;21(5):902-7.
- [Faint V](#). The pathophysiology of hepatic encephalopathy. *Nurs Crit Care*. 2006 Mar-Apr;11(2):69-74
- [Festi D, Vestito A, Mazzella G, Roda E, Colecchia A](#). Management of hepatic encephalopathy: focus on antibiotic therapy. *Digestion*. 2006;73 Suppl 1:94-101. Epub 2006 Feb 8.
- [Han MK, Hyzy R](#). Advances in critical care management of hepatic failure and insufficiency. *Crit Care Med*. 2006 Sep;34(9 Suppl):S225-31.
- [Iversen P, Hansen DA, Bender D, Rodell A, Munk OL, Cumming P, Keiding S](#). Portal hypertension. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006 May;22(3):254-62.
- [Jover R, Rodrigo R, Felipo V, Insausti R, Saez-Valero J, Garcia-Ayllon MS, Suarez I, Candela A, Compan A, Esteban A, Cauli O, Auso E, Rodriguez E, Gutierrez A, Girona E, Erceg S, Berbel P, Perez-Mateo M](#). Brain edema and inflammatory activation in bile duct ligated rats with diet-induced hyperammonemia: A model of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatology*. 2006 Jun;43(6):1257-66
- [Laleman W, Landeghem L, Wilmer A, Fevery J, Nevens F](#). Portal hypertension: from pathophysiology to clinical practice. *Liver Int*. 2005 Dec;25(6):1079-90.
- [Liu Q, Peng L, Du Y, Li M, Jia N, Zou HQ](#). A pilot study of using pure albumin as a dialysate in the treatment of liver failure. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2005 Oct;17(10):599-602.
- [Lai WK, Haydon G, Mutimer D, Murphy N](#). The effect of molecular adsorbent recirculating system on pathophysiological parameters in patients with acute liver failure. *Intensive Care Med*. 2005 Nov;31(11):1544-9.
- [Mas A](#). Hepatic encephalopathy: from pathophysiology to treatment. *Digestion*. 2006;73 Suppl 1:86-93. Epub 2006 Feb 8.
- [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 Dec 7;11(45):7197-202
- [O'Neal H, Olds J, Webster N](#). Managing patients with acute liver failure: developing a tool for practitioners. *Nurs Crit Care*. 2006 Mar-Apr;11(2):63-8
- [Rinella ME, Sanyal A](#). Intensive management of hepatic failure. *Semin Respir Crit Care Med*. 2006 Jun;27(3):241-61.
- Raghavan M, Marik PE. Therapy of intracranial hypertension in patients with fulminant hepatic failure. *Neurocrit Care*. 2006;4(2):179-89
- [Shawcross D, Jalan R](#). The pathophysiologic basis of hepatic encephalopathy: central role for ammonia and inflammation. *Cell Mol Life Sci*. 2005 Oct;62(19-20):2295-304.
- [Takikawa Y, Endo R, Suzuki K, Fujiwara K, Omata M; Fulminant Hepatitis Study Group of Japan](#). Prediction of hepatic encephalopathy development in patients with severe acute hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2006 Feb;51(2):359-64.
- [Weissenborn K, Giewekemeyer K, Heidenreich S, Bokemeyer M, Berding G, Ahl B](#). Attention, memory, and cognitive function in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2005 Dec;20(4):359-67.
- [Vaquero J, Butterworth RF](#). The brain glutamate system in liver failure. *J Neurochem*. 2006 Aug;98(3):661-9. Epub 2006 Jun 12.
- Vaquero J, Fontana RJ, Larson AM, Bass NM, Davern TJ, Shakil AO, Han S, Harrison ME, Stravitz TR, Munoz S, Brown R, Lee WM, Blei AT. Complications and use of intracranial pressure monitoring in patients with acute liver failure and severe encephalopathy. *Liver Transpl*. 2005 Dec;11(12):1581-9.

