

Oś jelito-wątroba-mózg i jej rola w leczeniu encefalopatii wątrobowej

Prof. Marek Hartleb

Klinika Gastroenterologii i Hepatologii
Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach



Objawy dekompensacji marskości wątroby

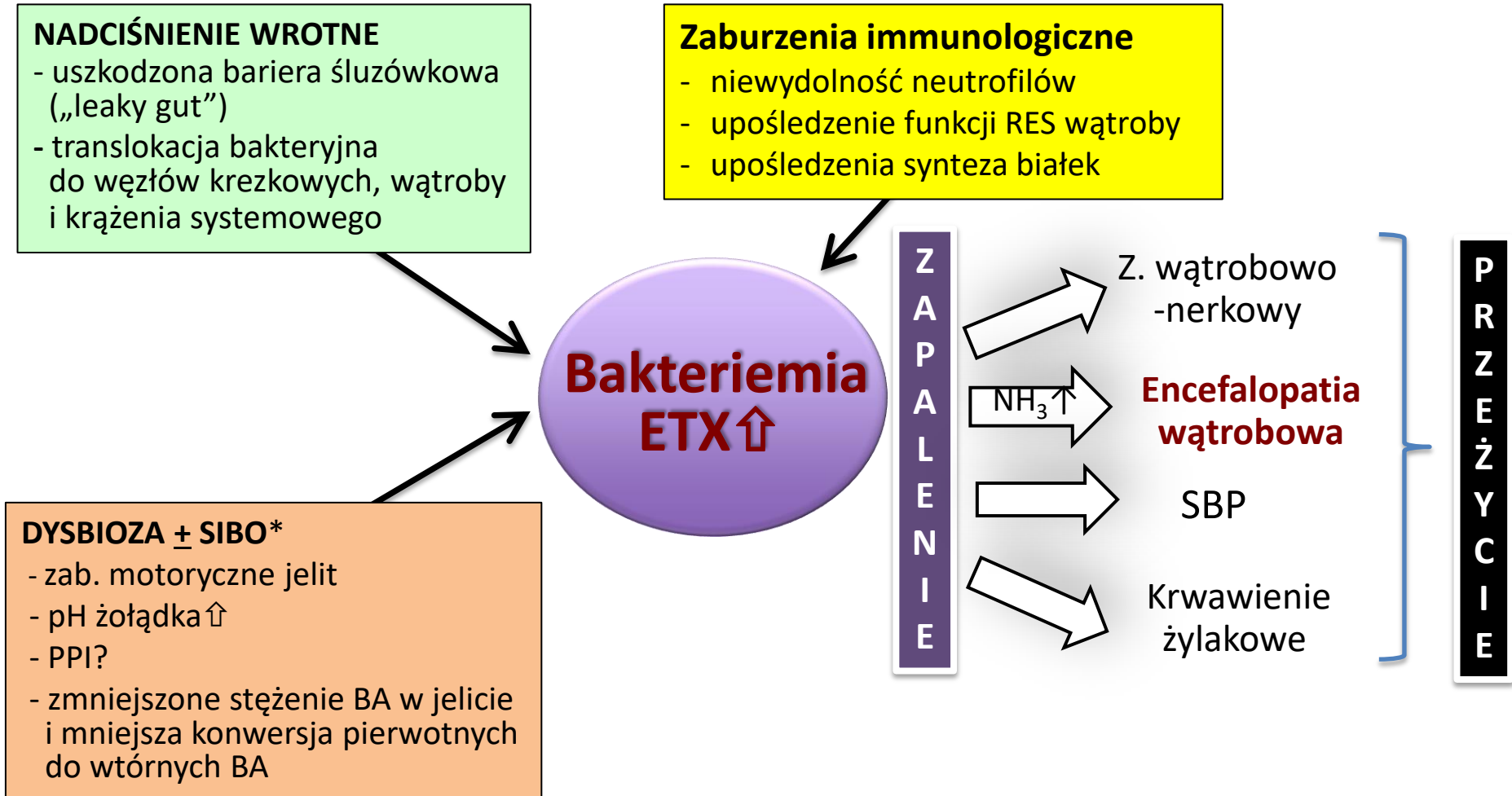
- Wodobrzusze
- Duże/krwawiące żylaki przełyku
- **Encefalopatia wątrobowa**

Zaburzenia

- osobowości
- snu
- koordynacji ruchowej
- funkcji poznawczych

1-rocza śmiertelność 64%

Patogeneza endotoksemii i bakteriemii w marskości wątroby



* SIBO obecne u 59% chorych z marskością i skorelowane z ciężkością marskości
Głównie flora Gram (-); *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*

Patogeneza encefalopatii wątrobowej

NH₃ (stężenia we krwi 2-5 ↑)

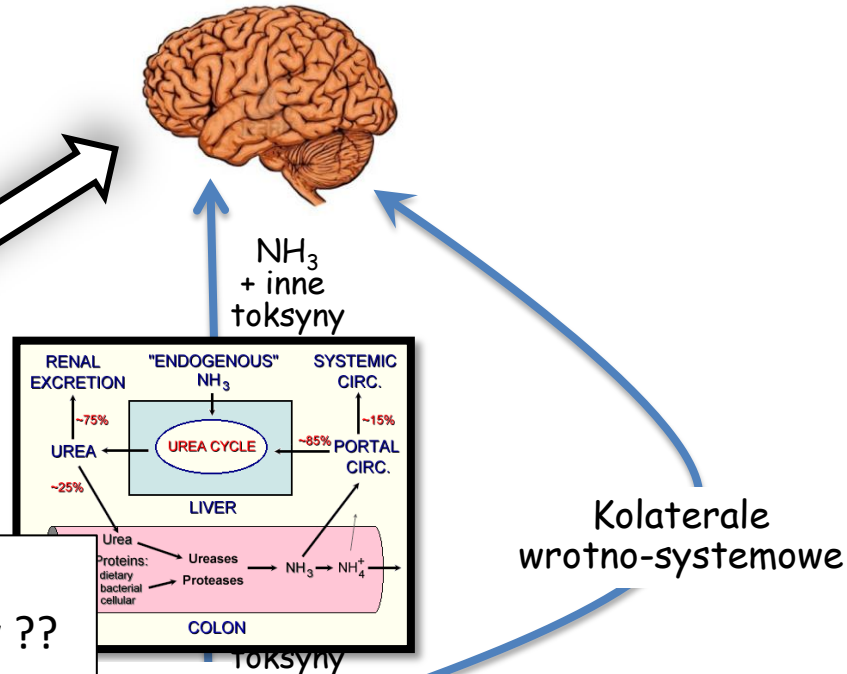
- Potencjały błonowe
- Hamowanie funkcji neurotransmiterów
- Zmiany pH
- **Obrzęk astrocytów** (obrzęk mózgu)

Brak korelacji z ciężkością EW

Obecność dodatkowych czynników ??

Hyperamonemia jest indukowana przez:

- *Posiłek bogatobiałkowy*
- *Krwawienie z przewodu pokarmowego*
- *Glikokortykosteroidy*
- *Duży wysiłek fizyczny*
- **Dysbioza jelitowa**



NH₃

zm amin, AK, puryn i mocznika

bakterie (proteazy, ureaza)

; *Enterobacteriaceae*

ce, Gram (+)

- Deaminacja glutaminy w enterocytach

Przyłóżkowy pomiar stężenia amoniaku

- Metoda spektrofotometryczna: reakcja barwna **jonu amonowego** z salicylanami w obecności nitroprusydku sodu (odczyt 655 nm)
- Zakres wykrywania 0.05-1.25 mg/l
- Może być wykonany przez nieprzeszkolony personel w miejscu badania
- Bardzo dobra korelacja z wynikiem testu opartego na reakcji enzymatycznej
- Czas pomiaru ok. 200 sekund
- Potrzeba 20 μ l krwi



Dysbioza w marskości wątroby

Badani/Autor	Materiał	Dysbioza	
Zdrowi vs Marskość HBV <i>Lu H. Microb Ecol, 2011</i>	Próbk kału	Prevotella ↓ Enterococcus faecalis ↑ Faecalibacterium prausnitzii ↓ Clostridium clusters XI ↓ Clostridium clusters XIV ↓	Lactobacillus ↓ Pediococcus ↓ Leuconostoc ↓ Weissella ↓ Bifidobacterium ↓
Zdrowi vs Marskość <i>Chen Y. Hepatology 2011</i>	Próbk kału	Streptococcaceae ↑ Veillonellaceae ↑	Enterobacteriaceae ↑ Lachnospiraceae ↓
Zdrowi vs Marskość <i>Bajaj JS. J Physiol Gastro-intest Liver Physiol 2012</i>	Próbk kału	Leuconostocaceae ↑ Enterobacteriaceae ↑ Fusobacteriaceae ↑ Alcaligenaceae ↑	Clostridium Incertae sedis XIV ↓ Lachnospiraceae ↓ Ruminococcaceae ↓
Zdrowi vs Marskość <i>Bajaj JS. J Physiol Gastro-intest Liver Physiol 2012</i>	Śluzówka jelita	Clostridiaceae ↑ Clostridium ↑ Enterococcaceae ↑ Enterococcus ↑ Enterobacteriaceae ↑	Proteus ↑ Clostridium Incertae sedis XIV ↓ Ruminococcaceae ↓ Subdoligranulum ↓ Lachnospiraceae ↓

Dysbioza w marskości wątroby

- Zubożenie mikrobiomu jelitowego
- Więcej bakterii patogennych (*Staphylococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*)
- Zmniejszony udział bakterii Gram (+)
wazne w metabolizmie BA
- Zmieniony mikrobiom ślinianek i skóry

Bajaj JS. Gut Microbes 2014; 3; 397

Wskaźnik dysbiozy w marskości wątroby

Cirrhosis dysbiosis ratio (CDR)

$$\text{CDR} = \frac{\text{Ruminococcaceae + Lachnospiraceae + Clostridiales cluster XIV}}{\text{Enterobacteriaceae + Bacteroidaceae}}$$

GRUPA	CDR
Kontrola	2.05
Skompensowana marskość	0.89
Zdekompensowana marskość	0.66
Hospitalizowani z powikłaniami marskości	0.32

Badanie mikrobiomu esiczego

Odwrotna korelacja CDR z ciężkością marskości (MELD, Child-Pugh)

WNIOSEK: Zaawansowana marskość ma wpływ na skład mikrobioty jelitowej

Ogólna klasyfikacja encefalopatii wątrobowej (EW): 4 filary

Typ
A Ostra niewydolność wątroby
B Wrotno-układowy <i>shunt</i> lub <i>bypass</i> bez marskości
C Marskość

Stopień	
Minimalna	EW Utajona
1	
2	EW Jawna
3	
4	

Kryteria West Haven (wersja skrócona)

Stopień		Objawy
Utajona EW 1 ^o i min.EW	0	Bez nieprawidłowości
	I	Dyskretne zaburzenia świadomości Euforia lub niepokój Skrócony czas uwagi Problemy z wykonywaniem działań matematycznych (dodawanie, odejmowanie)
Jawna EW	II	Dezorientacja odnośnie czasu Apatia Zmiana osobowości Niestosowne zachowanie
	III	Od senności po stan podstuporowy Splątanie Znaczna dezorientacja Dziwne zachowanie
	IV	Śpiączka Niemożliwa ocena stanu mentalnego

Bez EW lub **minimalna EW**

Metody badania mEW*

- **Testy psychometryczne****

PHES score

Test Stroopa

Test SCAN

Oceniają funkcje
psychomotoryczne, poznawcze,
koordynację wzrokowo-ruchową

*Możliwy wpływ uczenia się
na wynik testu*

- **Testy neurofizjologiczne**

Critical Flicker Frequency (CFF)

Elektroencefalografia

* występuje u > 50% chorych z marskością wątroby

** niespecyficzne dla EW (należy wcześniej rozpoznać marskość)
wykonywać badania wyłącznie u chorych ze skargami (2 testy)
Nowe testy: np. ANT- Animal Naming Test/1 min (wykrywa ukrytą EW)

Znaczenie mEW

- zwiększa ryzyko progresji do jawnej EW
- pogarsza jakość życia
- zwiększa ryzyko upadków
- zwiększa ryzyko wypadków komunikacyjnych

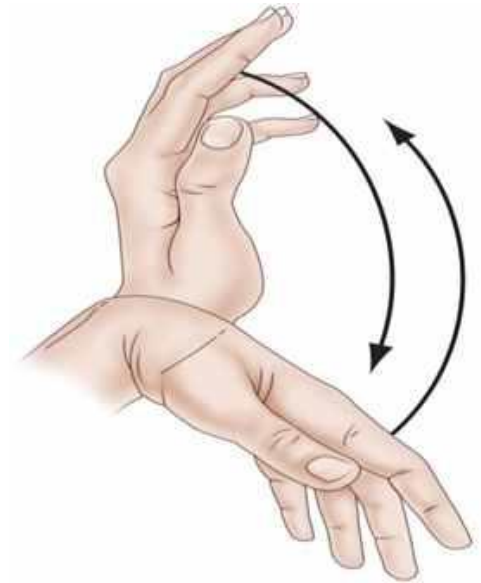
Kryteria West Haven (wersja skrócona)

Stopień	Objawy
0	Bez nieprawidłowości
Utajona	
I	Dyskretne zaburzenia świadomości Euforia lub niepokój Skrócony czas uwagi Problemy z wykonywaniem działań matematycznych (dodawanie, odejmowanie)
Jawna EW	
II	Dezorientacja odnośnie czasu Apatia Zmiana osobowości Niestosowne zachowanie
III	Od senności po stan podstuporowy Splątanie Znaczna dezorientacja Dziwne zachowanie
IV	Śpiączka Niemożliwa ocena stanu mentalnego

*Dezorientacja
+ asterixis*

*Hospitalizacja
w oddziale OIT*

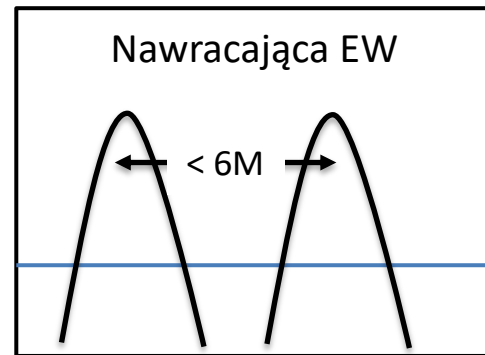
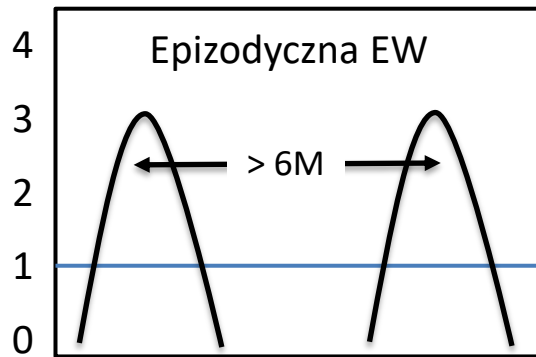
Asterixis



- Objaw niespecyficzny dla EW lub marskości wątroby
Występuje też w hiperkapnii, chorobie Wilsona lub encefalopatii mocznicowej

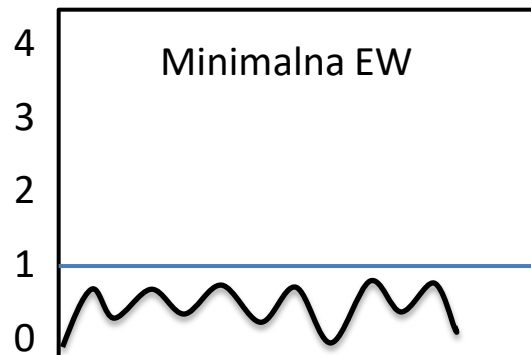
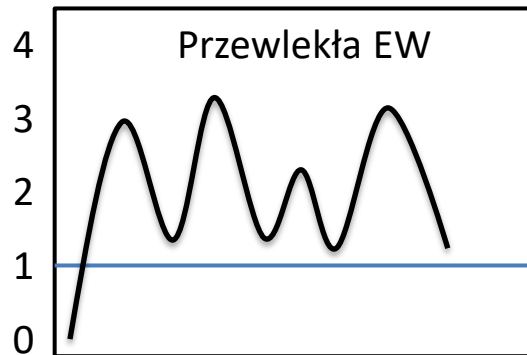
Ogólna klasyfikacja encefalopatii wątrobowej (EW): 4 filary

Typ	Stopień	Przebieg czasowy
A Ostra niewydolność wątroby	Minimalna	Epizodyczny (bez kolejnego epizodu EW do 6 miesięcy)
B Wrotno-układowy <i>shunt</i> lub <i>bypass</i> bez marskości	1	
	2	Nawracający (kolejny epizod EW do 6 miesięcy)
	3	
4		
C Marskość		Przewlekły (nieustępująca)



Poziom klinicznej detekcji

↙



Dni - Miesiące

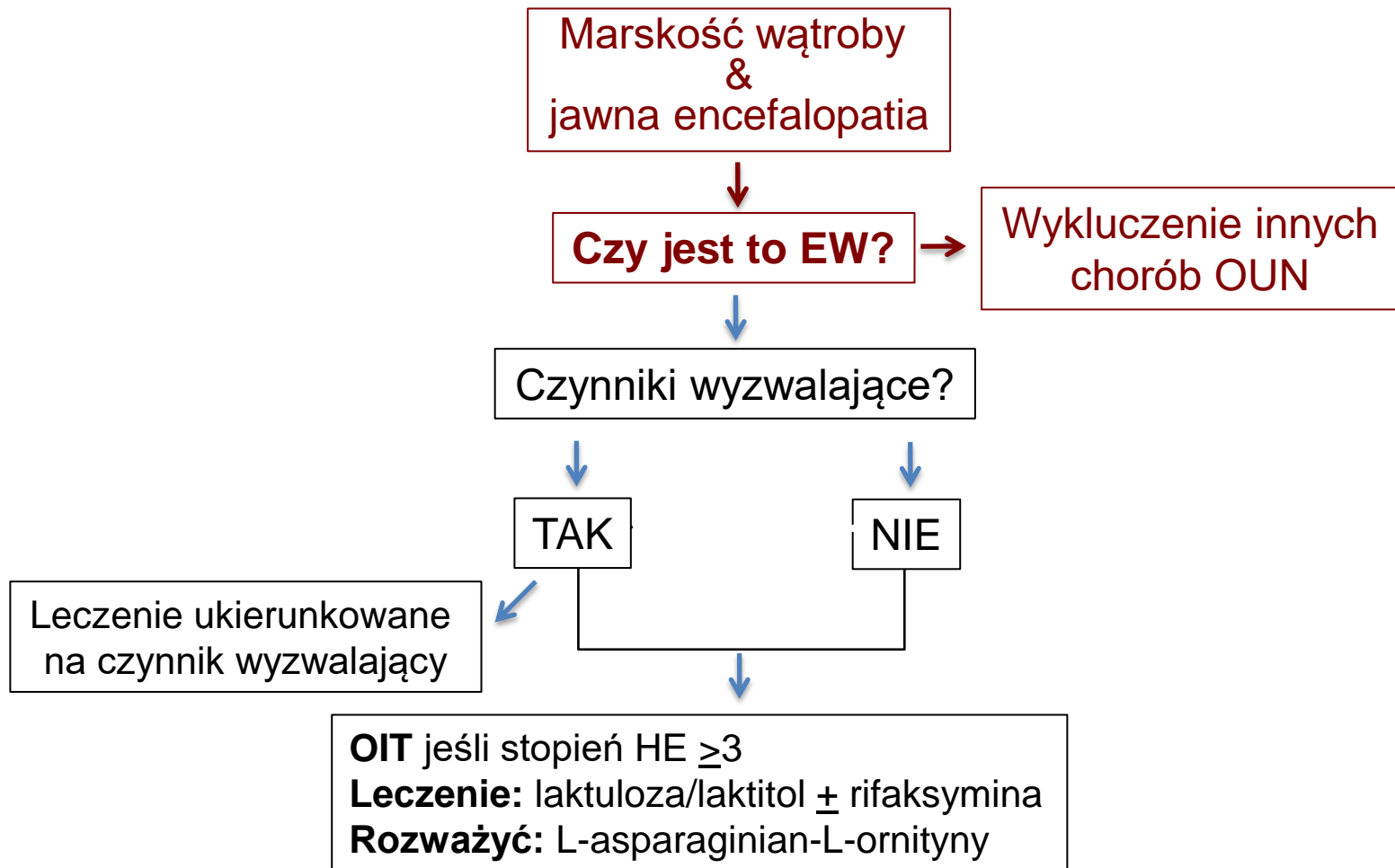
Ogólna klasyfikacja encefalopatii wątrobowej: 4 filary

Typ	Stopień		Przebieg czasowy	Czynnik wywołający
A Ostra niewydolność wątroby	Minimalna	EW Utajona	Epizodyczny (bez kolejnego epizodu EW po ≥ 6 miesiącach)	Wyindukowana (znany czynnik) ~ 90%
B Wrotno-układowy <i>shunt</i> lub <i>bypass</i> bez marskości	1		Nawrotowy (kolejny epizod EW do 6 miesięcy)	
C Marskość	2	EW Jawna	Przewlekły (nieustępujący)	Spontaniczna (nieznany czynnik)
	3		4	

Czynniki wyzwalające EW

Infekcje	<i>Antybiotyk</i>
Krwawienie z przewodu pok.	<i>Zahamowanie</i>
Diuretyki	<i>Ograniczenie dawki/ odstawienie</i>
Zaburzenia elektrolitowe	<i>Korekcja</i>
Zaparcie	<i>Leki przeczyszczające</i>
<i>Nieznane</i>	

Algorytm postępowania w jawnej EW



Diagnostyka różnicowa

Cukrzyca (**hipoglikemia**, kwasica ketonowa, -mleczanowa)

Senny obstrukcyjny bezdech

Encefalopatia nadciśnieniowa

Alkohol (**zatrucie**, **zespół odstawienia**, **zespół Wernicke'go**)

Posocznica

Leki (**benzodiazepiny**, neuroleptyki, opioidy)

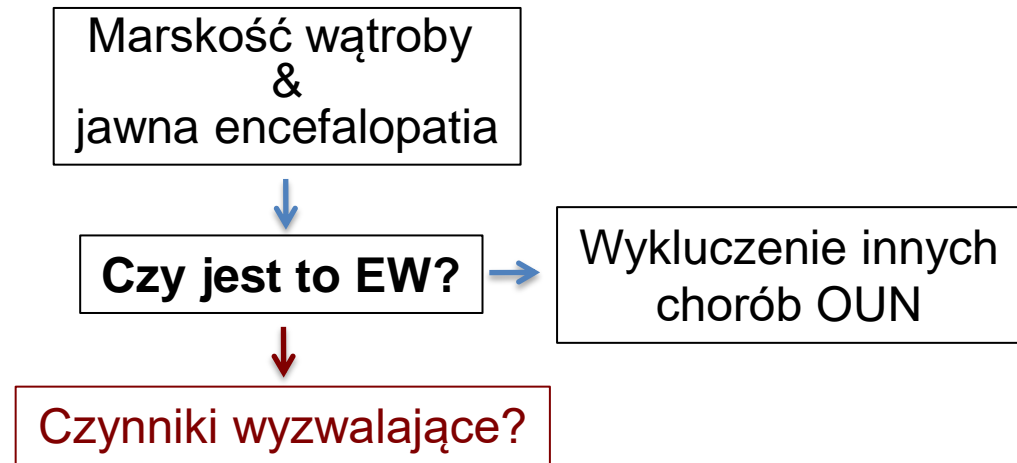
Zaburzenia elektrolitowe (**hiponatremia**, hiperkalcemia)

Padaczka bez drgawek

Chor. neurologiczne (**otępienie**, krwawienie, udar, uraz, guz)

Neuroinfekcje, inf. HCV

Algorytm postępowania w jawnej EW



Efekty lekowe

$NH_3 \downarrow$ (Laktuloza)

$NH_3 \downarrow$ + Bakteriemia, ETX \downarrow (RFXa)

\uparrow pozawątrobowy metabolizm NH_3 (LOLA)

Ogólne zasady leczenia

- Nie prowadzi się pierwotnej profilaktyki EW
- Leczenie ukrytej EW (mEW i stopień 1 EW)
Tylko w przypadku skarg: upośledzenie jakości życia, zdolności prowadzenia pojazdów, wydolności intelektualnej
- **Jawna EW (stopnie II-IV) wymaga leczenia**
- *Po ustąpieniu objawów stosuje się wtórną profilaktykę EW*
- Wyjątkowo EW może być niezależnym wskazaniem do LT

Dlaczego należy stosować wtórną profilaktykę EW?

- Epizod jawnej EW zapowiada kolejne epizody
- Jawna EW ma niekorzystny wpływ na kwalifikację do LT i wynik LT
- Niekorzystny wpływ na QoL
- Kilka epizodów ciężkiej jawnej EW stwarza ryzyko uszkodzenia CUN (nabyte zwyrodnienie wątrobowo-mózgowe- ANWHCD, mielopatia)

Żywienie w EW

- Niedożywienie białkowe pogarsza czynność wątroby (nasila EW)
- Dostawa energii taka jak w marskości bez EW
35-45 kcal/kg, białko 1.2-1.5 g/kg
- Białko (warzywa, mleko)
- Liczne posiłki + posiłek późno wieczorny
- Witaminy, suplementacja cynku !

Laktuloza/Laktitol

- Niewchłanialne z p.pok. syntetyczne dwucukry
- Mech. działania:
działanie przeczyszczające, prebiotyk - zakwaszenie środowiska
- Dawka: 25 ml co 2 godziny (2-3 luźne wypróżnienia)
- Objawy niepożądane
 - biegunka, wzdęcia, ból brzucha
 - zachłystowe zap. płuc, odwodnienie, hipernatremia, podrażnienie skóry odbytu

Rifaksymina-alfa (RFX α)

- Eubiotyk niewchłaniany z przewodu pokarmowego
- Nie wpływa istotnie na skład i liczbę bakterii, lecz **zmienia funkcję (metabolom) bakterii**
- Osiąga wysokie stężenia w stolcu >>> MIC
- Skuteczna wobec flory G(-) i G(+)
- Skuteczna wobec flory tlenowej i beztlenowej
- Nie powoduje bakteryjnej lekooporności

RFX α w marskości wątroby

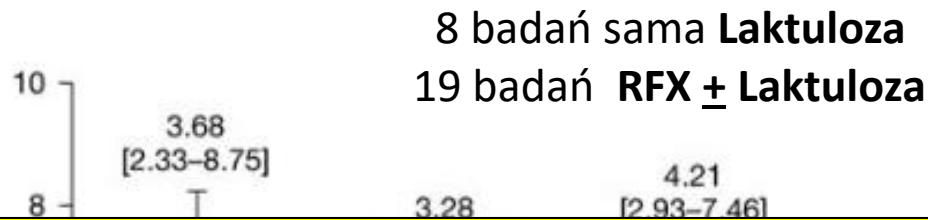
- Zmniejsza stężenie NH₃ we krwi
- Zmniejsza stężenie ETX i bilirubiny we krwi
- Poprawia zdolności poznawcze i jakość życia (EW)
- Zmniejsza u chorych z mEW liczbę błędów „za kierownicą”
- Ma wpływ na układowe parametry hemodynamiczne ??
- Zmniejsza ryzyko SBP

Sanyal i wsp. APT 2011

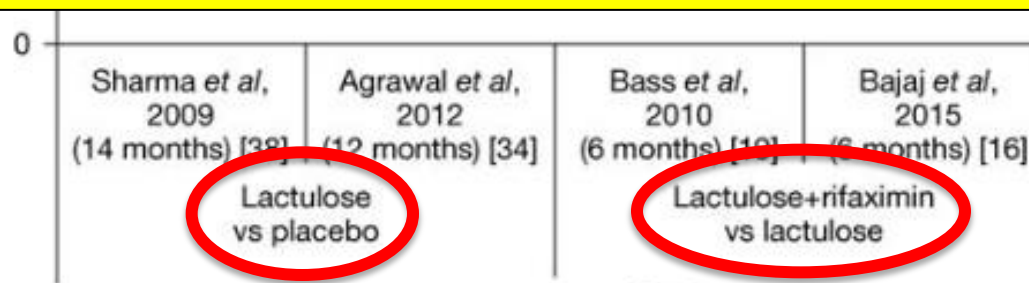
Hanouneh i wsp. ICG 2012

Kalambokis i wsp. Clin Gastroenterol Hepatol 2012

Meta-analiza badań oceniających skuteczność laktulozy i RFX α w długoterminowym leczeniu EW



- Laktuloza skuteczna w prewencji jawnej EW
- Dodanie RFX poprawia wyniki leczenia
- Uzasadnione przejście na monoterapię RFX jeśli laktuloza nieskuteczna lub źle tolerowana



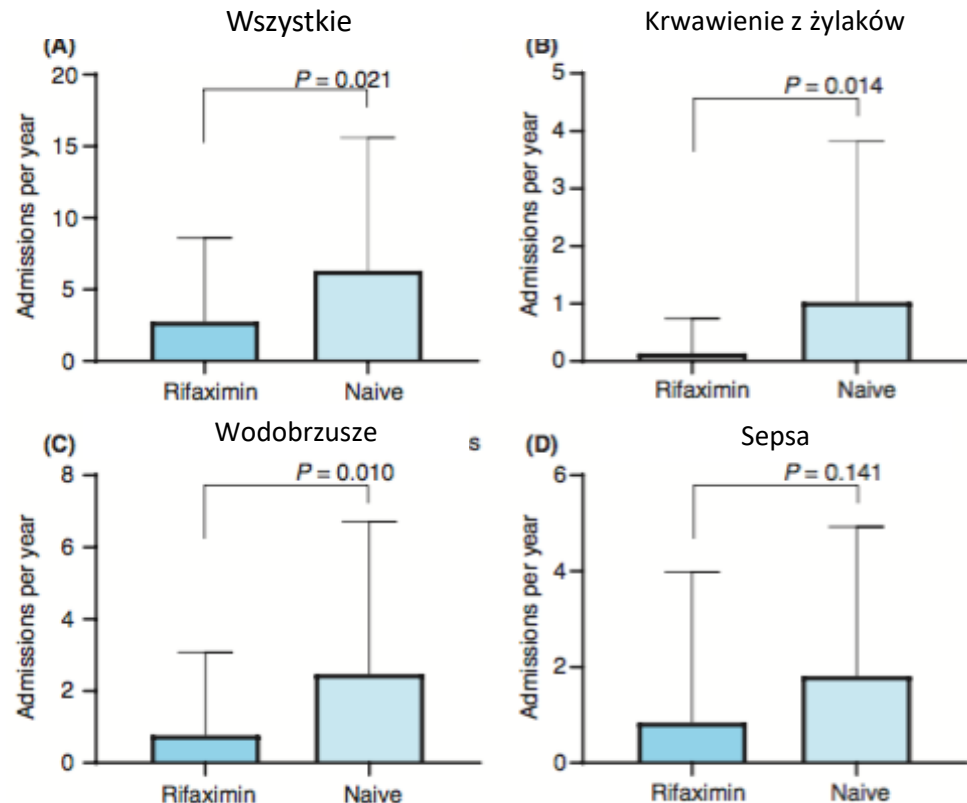
Znaczenie RFX α w leczeniu EW

- Zmniejsza liczbę i długość hospitalizacji
- **Ma wpływ na inne powikłania marskości wątroby**

Pacjenci na liście
LT z aktualną lub
niedawną EW (n=101)

RFX (n=66)

Bez RFX (n=35)

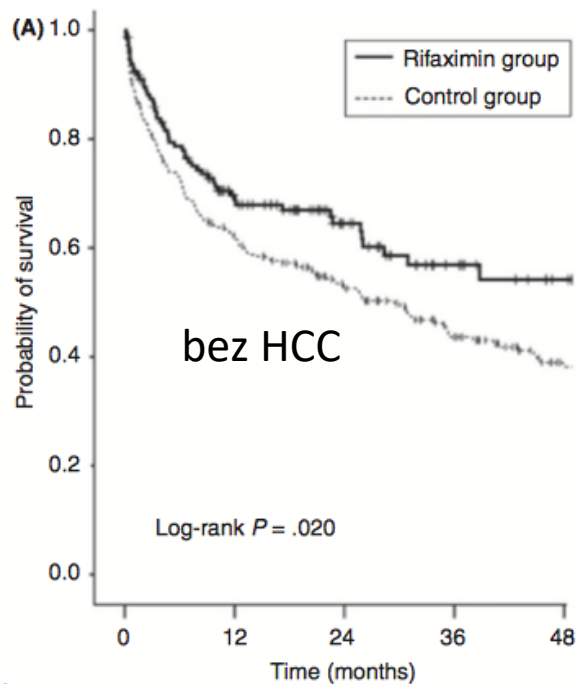


Wpływ RFX α na przeżycie chorych z zaawansowaną marskością wątroby bez HCC i z HCC

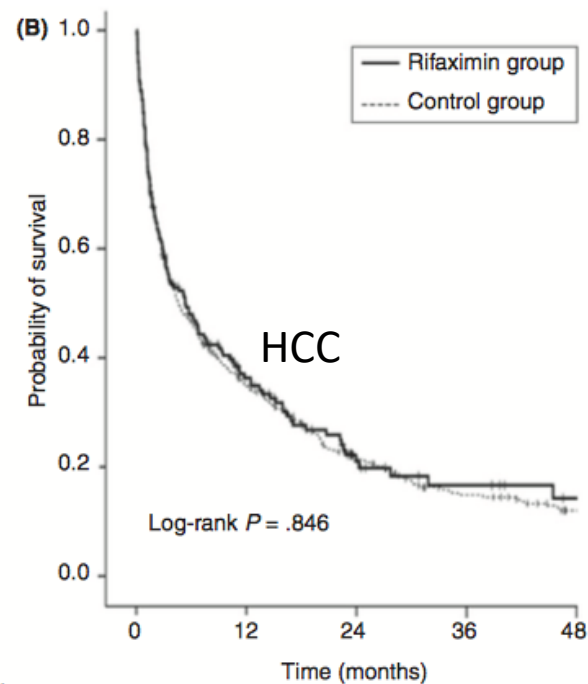
1042 badanych = 421 bez HCC, 621 z HCC

Grupa RFX = RFX \pm laktuloza

Grupa kontrolna = sama laktuloza



No. at risk	0	12	24	36	48
Rifaximin	145	76	45	26	10
Control	276	157	114	74	44



No. at risk	0	12	24	36	48
Rifaximin	173	50	18	10	5
Control	448	143	78	42	24

Podsumowanie

- EW stanowi dobry model do badania osi jelito-wątroba-mózg
- Marskość wątroby jest związana z dysbiozą jelitową, a nasilenie niewydolności wątroby koreluje ze stopniem dysbiozy
- Dysbioza jest odpowiedzialna za endotoksemię i układowy stan zapalny (EW i inne powikłania marskości)
- Powikłaniom tym przeciwdziała modyfikacja mikrobioty (RFX α)

K O N I E C

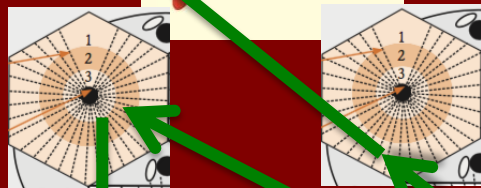
Metabolizm amoniaku u osoby zdrowej i z marskością wątroby

FIZJOLOGIA



wątroba

mocznik



NH_3

mięsień

nerka

glutamina

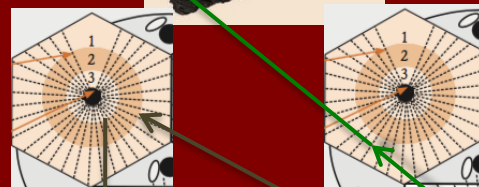
EW w MARSKOŚCI



wątroba

mocznik

~20%

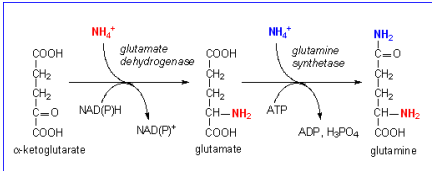


NH_3

mięsień

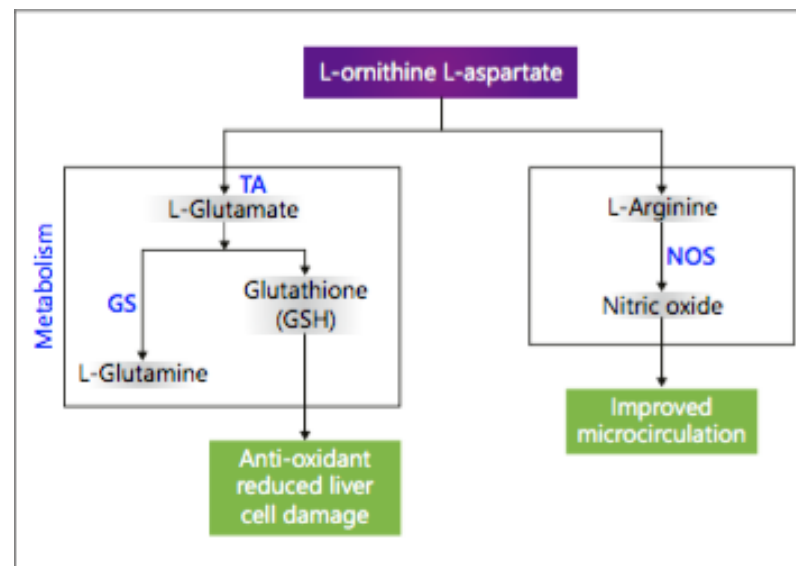
nerka

glutamina



L-asparaginian-L-ornityny (LOLA)

- Mieszanka 2 aminokwasów L-asparaginianu i L- ornityny
 - Inny mechanizm działania niż laktulozy i rifaksyminy (↑ **eliminacji amoniaku**)
 - Dwa mechanizmy działania
1. **Hepatoprotekcja**; efekt antyoksydacyjny (GSH) i poprawa mikrokrążenia wątrobowego (synteza NO)

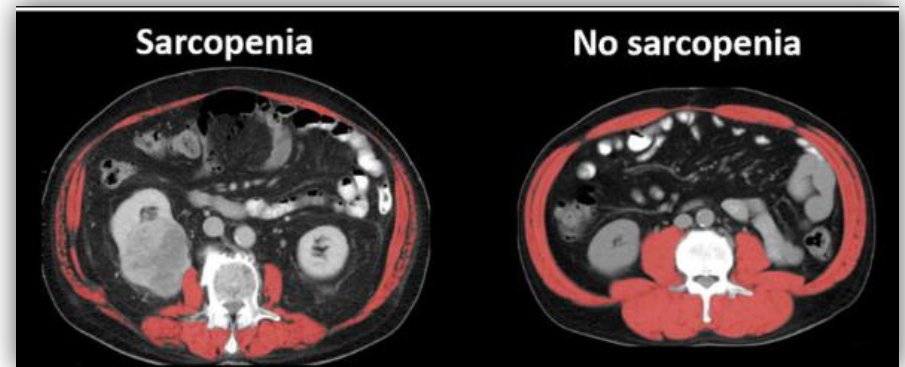
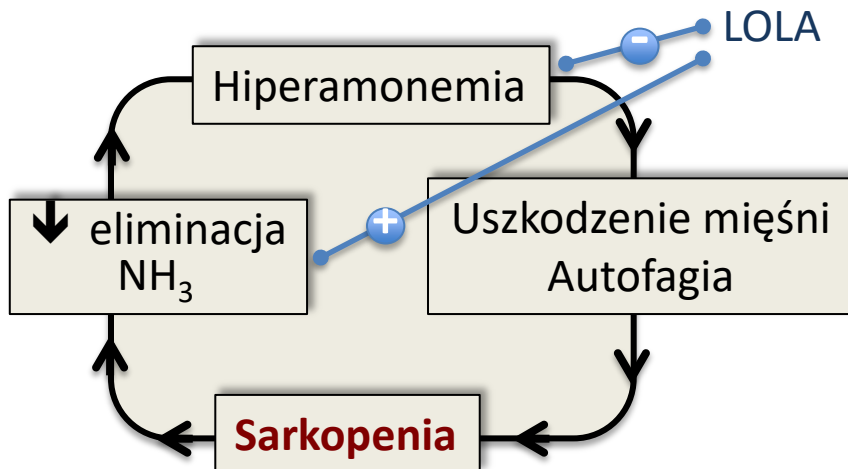


L-asparaginian-L-ornityny (LOLA)

2. Prewencja sarkopenii i pobudzenie metabolizmu NH_3 w mięśniach szkieletowych

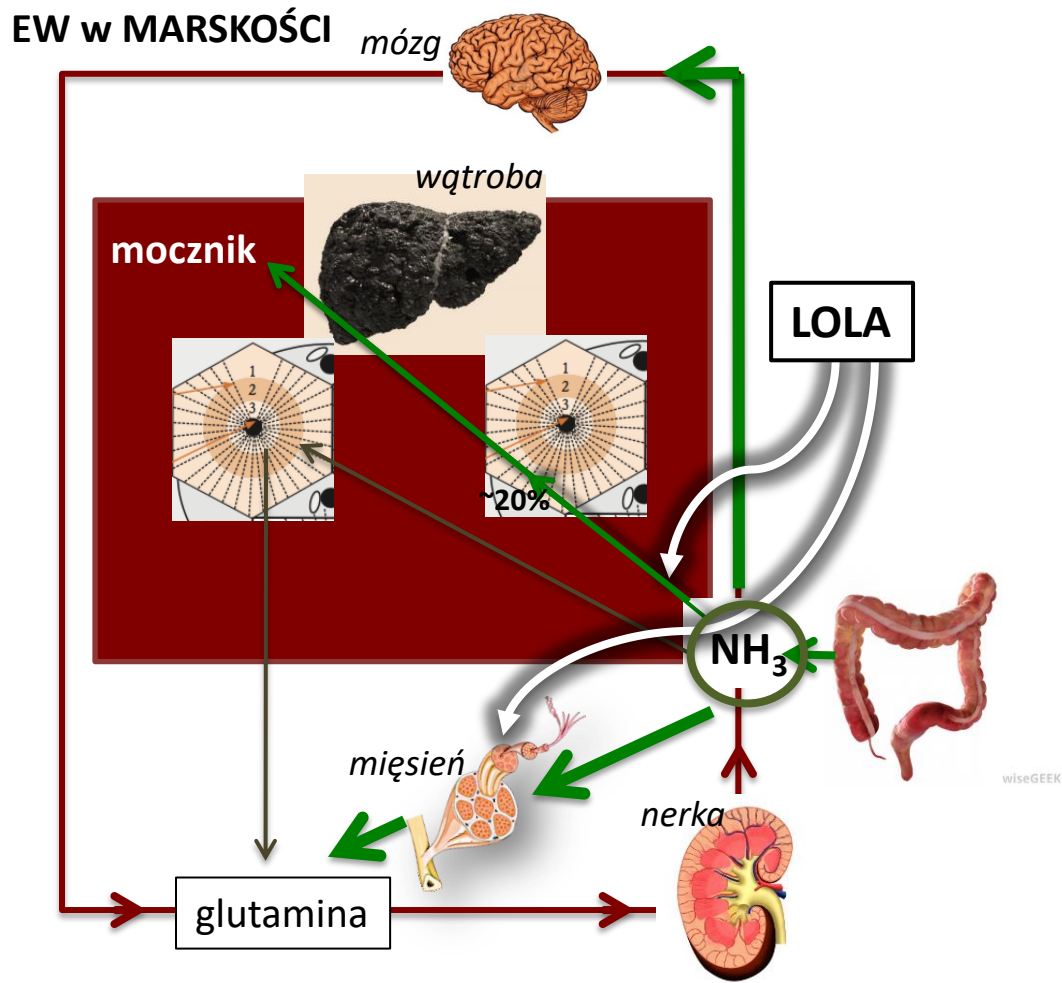
↑ *syntetazy glutaminowej* w mięśniach szkieletowych; wzrost syntezy glutaminy z NH_3 .

W marskości wątroby istnieje mechanizm błędnego koła.



Metabolizm amoniaku

rola L-asparaginian-L-ornityny (LOLA) **LOLA**



L-asparaginian-L-ornityny (LOLA)

Leczenie EW

- **Efekty w jawnej EW**

↓ NH_3 we krwi, nasilenie EW, bilirubina, INR,
czas hospitalizacji

konieczna duża dawka: 20 g/d **i.v.** przez 3-7 dni

- **Efekty w minimalnej EW**

Dawka 5 g/d przez 60 dni

Poprawa wyniku w testach psychometrycznych

Hepa-Merz[®] >> Hepatil[®]

Inne leki

- L-asparaginian-L-ornityny (LOLA)
- Probiotyki
- Rozgałęzione aminokwasy (BCAA)
- Benzoesan sodu
- PEG
- Flumazenil
- Transplantacja stolca

Założenie: marskości wątroby towarzyszą znaczące zaburzenia mikrobiomu jelitowego ze zmniejszeniem się naturalnie występujących w jelicie korzystnych bakterii

Cel: ocena wpływu wielogatunkowych probiotyków na skład mikrobiomu w wyrównanej marskości wątroby

M&M: n=58 z marskością C-P A, terapia przez 6 miesięcy **1.5x10¹⁰ CFU** bakterii probiotycznych vs placebo, 3 badania stolca 0-6-12 miesięcy (16s rRNA)

Wnioski: 6-cio miesięczne stosowanie probiotyków

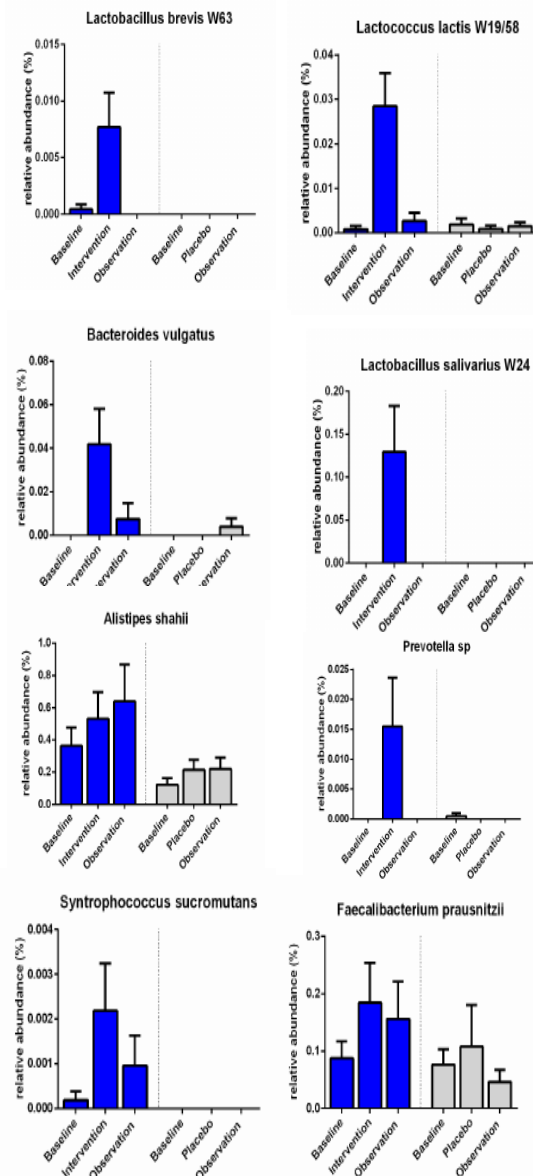
- wzbogaciło mikrobiom o bakterie probiotyczne
- wzrost populacji *Bacteroides vulgatus* może być efektem zmian w macierzy mikrobioty
- dalsze badania z użyciem probiotyków są wskazane

Firmicutes

- *Faecalibacterium prausnitzii*: beztlenowa, producent maślanów
- *Syntrophococcus sucromutans*: beztlenowa, producent octanów

Bacteroides

- *Bacteroides vulgatus*, beztlenowa, fermentująca skrobię
- *Alistipes shahii*: beztlenowa, producent bursztynianów



FMT u chorych z nawracającą EW

Badanie RCT, faza I

20 chorych z nawracającą EW

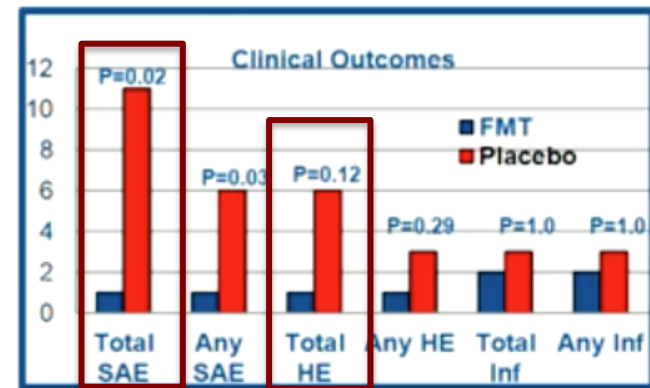
15 FMT kapsułek* vs lecz. standardowe

Ocena: Przed i po 4 tyg. po FMT, 5-miesięczny *follow-up*

- test psychometryczny
- mikrobiota: biopsje XII-ca/esica, stolec
- bariera XII-cza (E-kadheryna, IL-6, defensyna A5)

WYNIKI:

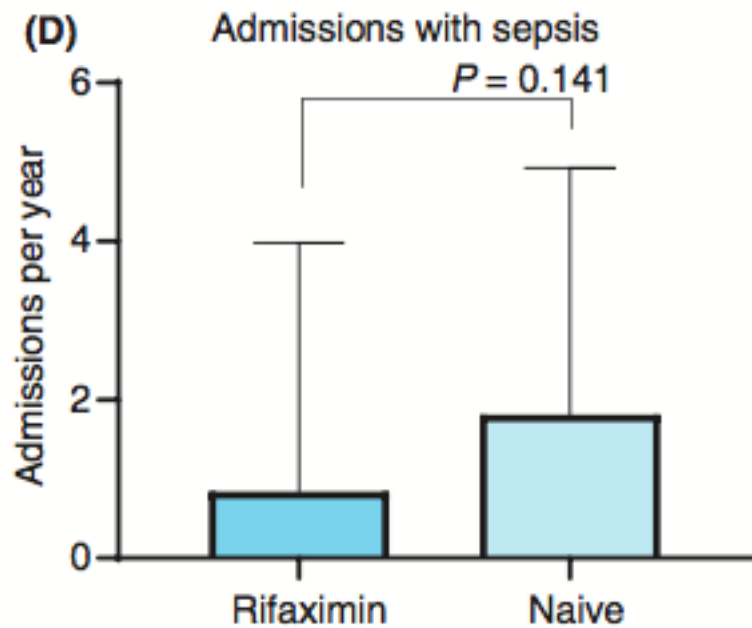
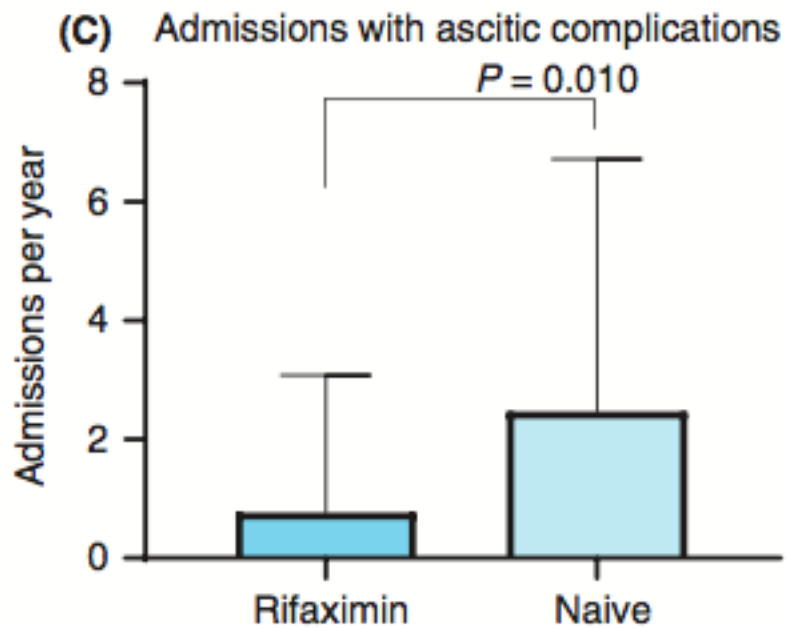
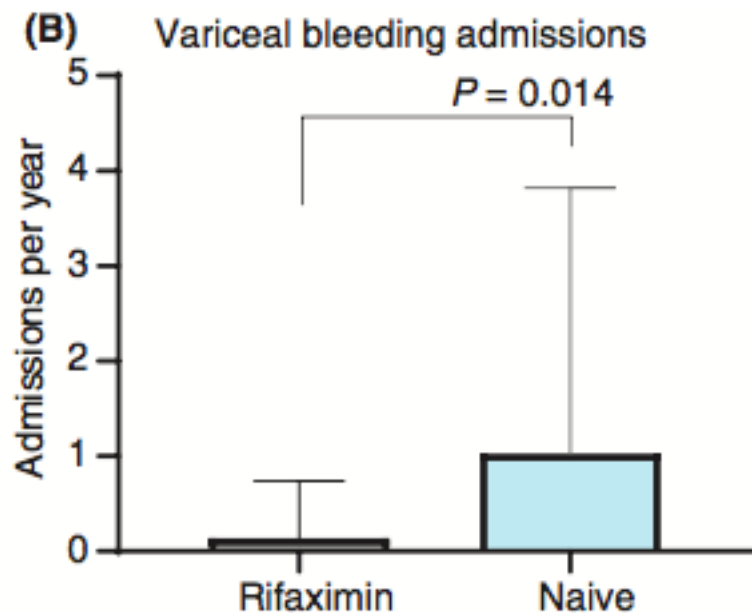
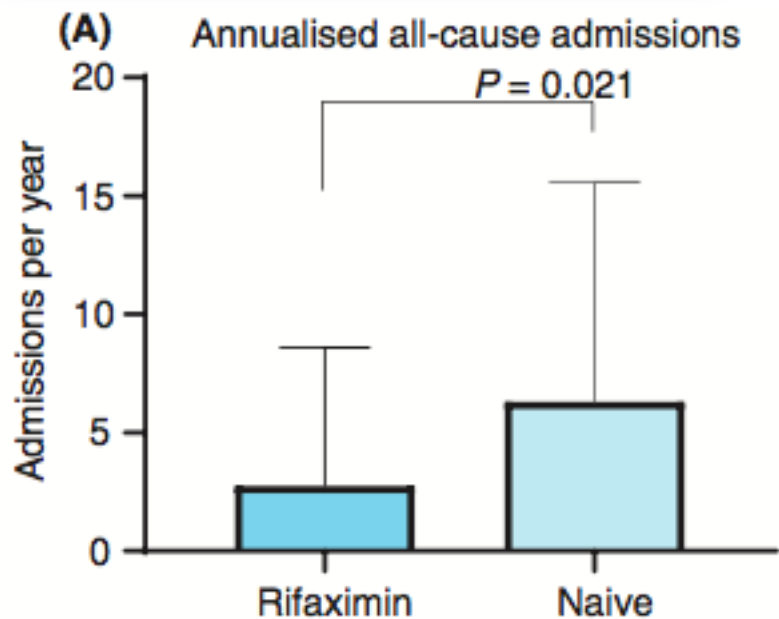
- **Poprawa funkcji poznawczych**
- Mniej hospitalizacji
- Normalizacja dysbiozy
- Poprawa bariery dwunastniczej
- Bezpieczeństwo !!



* Improved cognitive function

-EncephalApp scores improved with FMT (p=0.02)

* Jeden dawca, FMT wzbogacone szczepami *Lachnospiraceae* i *Ruminococcaceae*



Sarkopenia

- Sarkopenia (ale nie BMI) jest niezależnym czynnikiem prognostycznym u chorych z marskością oraz po transplantacji wątroby
Sarkopenia = zmniejszona masa mięśniowa i i funkcja & miosteatoza
*SMI (Skeletal Muscle Index) = Mężczyźni < 50 cm²/m²,
Kobiety < 39 cm²/m²)*
- Sama interwencja żywieniowa nie jest w stanie poprawić sarkopenii, ale nieodżywienie ją nasila
- Ćwiczenia fizyczne są częściowo efektywne
- Amoniak i miostatyna są ważnymi mediatorami homeostazy białkowej w marskości wątroby
- LOLA obniża stężenie amoniaku i być może odgrywa rolę w prewencji sarkopenii.

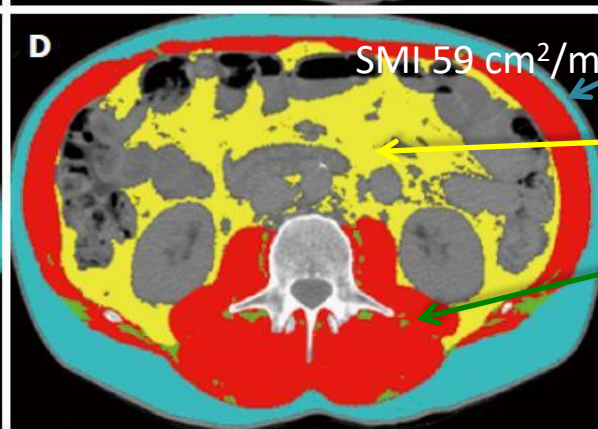
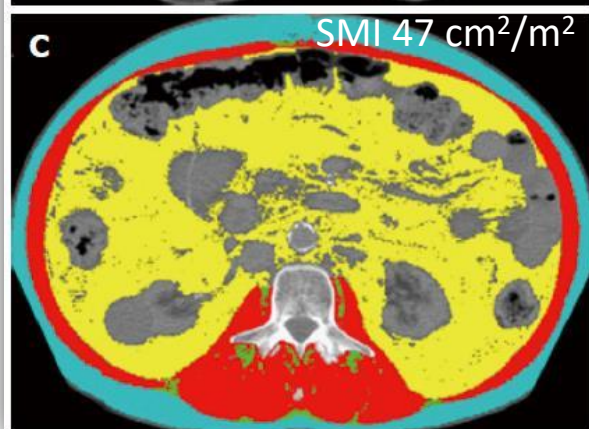
Sarkopenia

Pomiary powierzchni mięśni

Pomiar na poziomie kręgu L₃; obszar wyznaczany na podstawie gęstości HU -29 + 150
SMI (*skeletal muscle index*) – powierzchnia skorygowana o wzrost
Wartości referencyjne; Mężczyźni < 50 cm²/m²; Kobiety < 39 cm²/m²

Sarkopenia

Brak sarkopenii



2 pacjentów
Cirrhosis
(A i B)
Identyczne BMI
32 kg/m²

2 pacjentów
Cirrhosis & HCC
(C i D)
Identyczne BMI
28 kg/m²

Mięśnie

Tłuszcz
podskórny

Tłuszcz
wisceralny

Tłuszcz
mięśniowy

Znaczenie RFX α w leczeniu EW

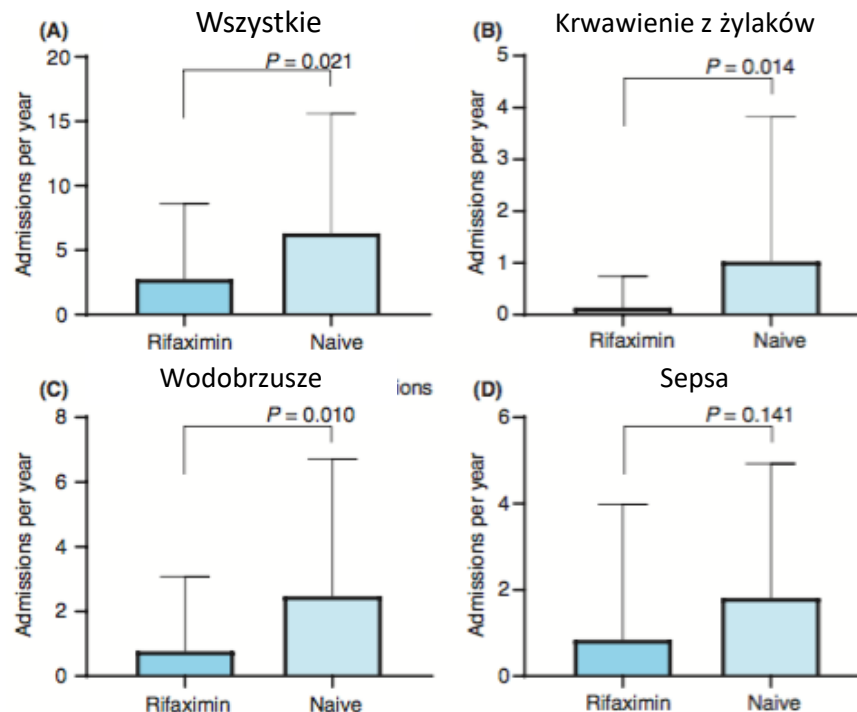
- Skuteczność leczenia jawnej EW podobna do laktulozy
- Zmniejsza ryzyko nawrotu EW (wtórna profilaktyka)
- Zmniejsza długość i liczbę hospitalizacji
- Ma wpływ na inne powikłania marskości wątroby ???

Pacjenci na liście
LT z aktualną lub
niedawną EW

RFX (n=66)

Bez RFX (n=35)

Hospitalizacje

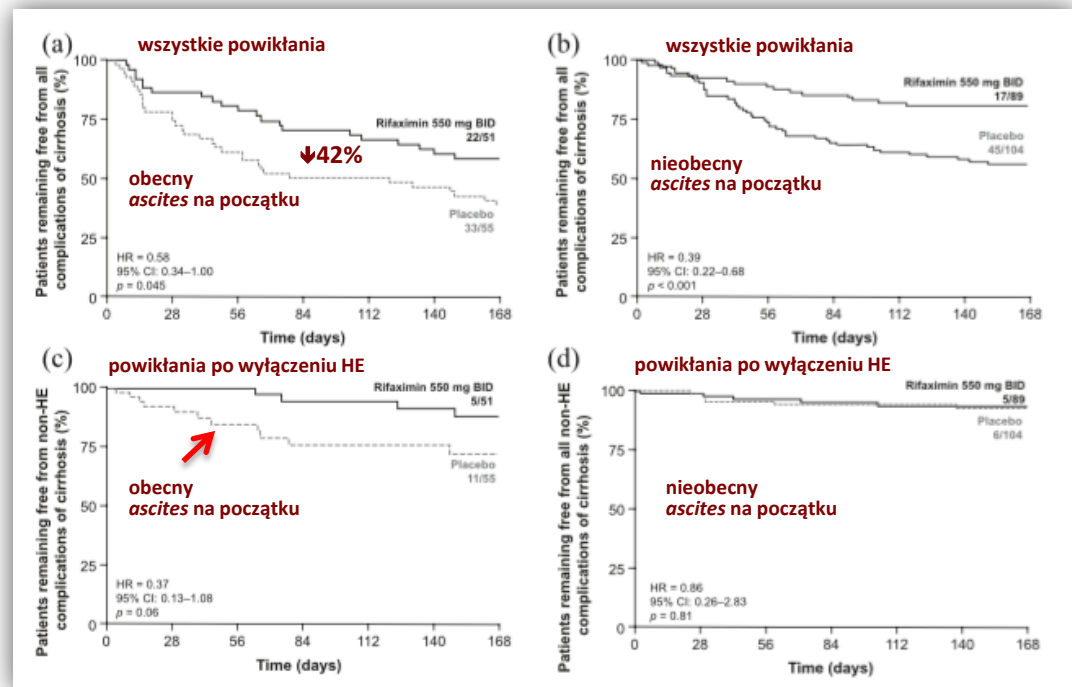
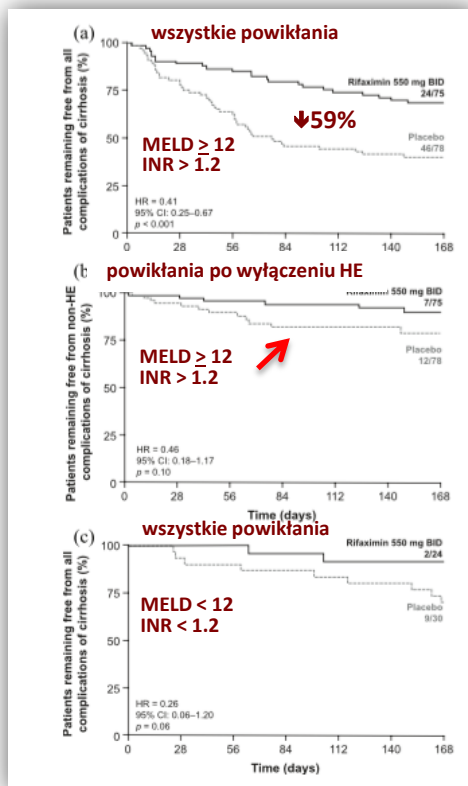


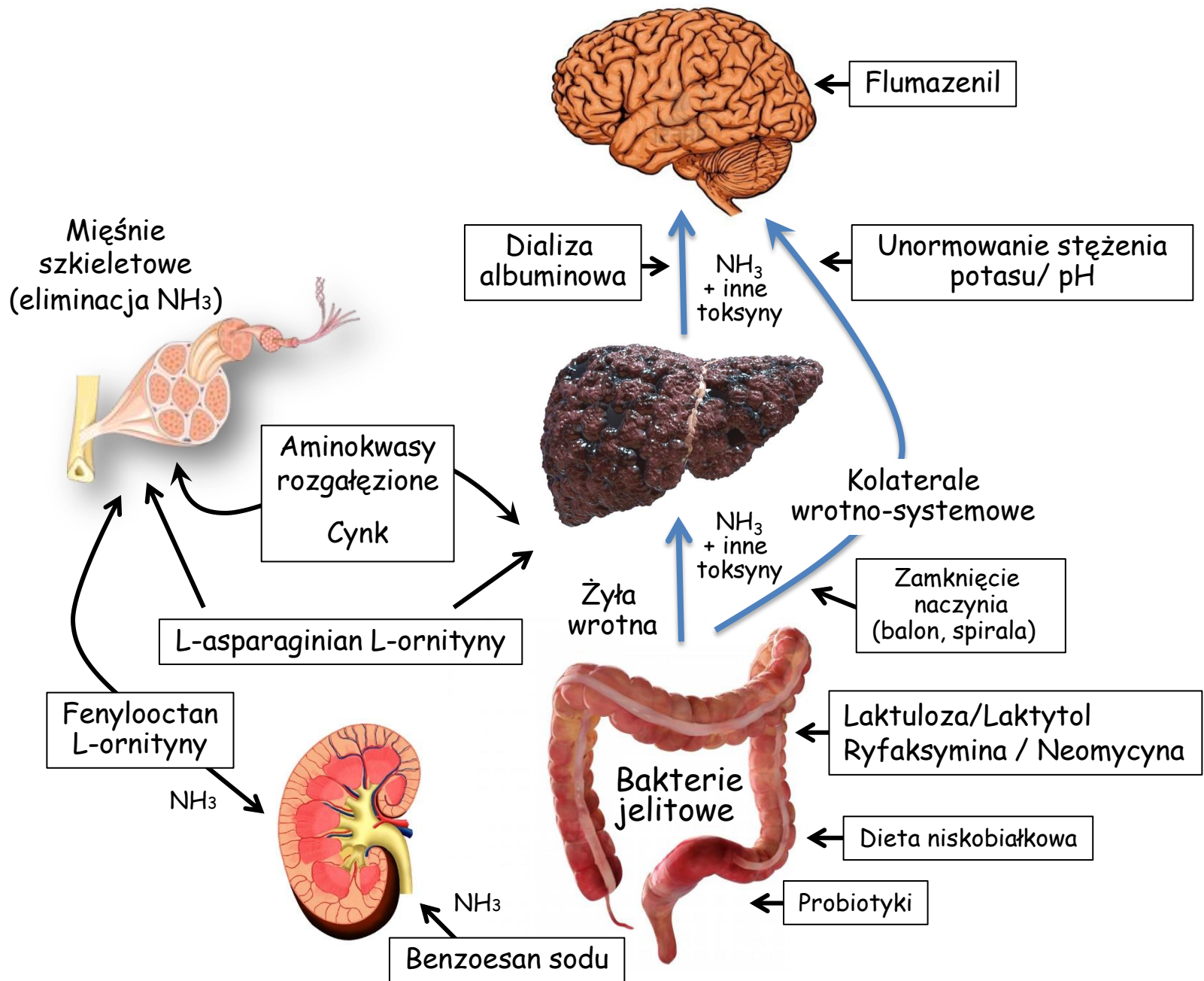
Rifaksymina może chronić chorych z marskością wątroby przed rozwojem innych powikłań niż HE

Marskość wątroby z HE w okresie remisji (n=299)

Randomizacja: rifaksymina 550 mg x 2 (n=140) **vs** placebo (n=159) przez 6 miesięcy

Oceniane zdarzenia: nawrót HE, krwawienie, SBP i HRS





Klasyfikacja ciężkości jawnej EW wg skali West Haven

Utajona EW

Minimalna EW

Stopień 1 EW

Jawna EW

Stopień	Stan świadomości	Intelekt i zachowanie	Badanie neurologiczne
	Prawidłowy	Nieobecne lub minimalne zaburzenia pamięci, koncentracji uwagi, funkcji intelektualnych i koordynacji ruchowej.	Brak odchyłeń (<i>asterixis</i> nieobecny)
	Zaburzenia rytmu snu i czuwania - nadmierna senność i/lub bezsenność	Słaba koncentracja uwagi. Zmniejszone zdolności intelektualne - błędy w prostych działaniach matematycznych zapominanie. Drażliwość, naprzemienne euforia i depresja.	Dyskretny <i>asterixis</i> Zmiana charakteru pisma
2	Dezorientacja Ospałość i apatia	Zamazana mowa. Znacznie upośledzone zdolności intelektualne, zmiany osobowości, zachowania niewłaściwe do sytuacji.	Wyraźne <i>asterixis</i> drżenie rąk Dyzartria Osłabienie odruchów ścięgniastych
3	Splątanie i senność (pacjenta można wybudzić)	Niezdolność wykonywania zadań intelektualnych. Całkowita dezorientacja odnośnie czasu i miejsca. Niepamięć wsteczna, okresowe napady szału, urojenia, mowa niezrozumiała.	Wygórowane odruchy ścięgniaste Objaw Babinskiego Oczopląs, objawy pozapiramidowe
4	Śpiączka z reakcją lub bez reakcji na bodźce bólowe	Niemożliwe do oceny (śpiączka)	Sztynność odmóżdzeniowa Szerokie źrenice bez reakcji na światło

The Stroop test is better at predicting the 6-month risk of developing OHE compared to the PHES and CFF tests

Authors: R Gupta^{1,2}, J Thomas^{1,2}, G Anderson^{2,3}, T Rahman^{1,2,3,4}

1 Centre for Service and Quality Improvement, Department of Gastroenterology & Hepatology, The Prince Charles Hospital, Brisbane, Australia, 2 School of Medicine, University of Queensland, Brisbane, Australia, 3 QIMR Berghofer, Brisbane, Australia, 4 James Cook University, Cairns, QLD



1 INTRODUCTION

Minimal hepatic encephalopathy (MHE) is an underdiagnosed complication of cirrhosis. Whilst there are a number of testing modalities available, there is a paucity of data describing which test is the best at predicting overt hepatic encephalopathy. The current guidelines on hepatic encephalopathy recommend utilising two tests every six months to screen and diagnose MHE. MHE has been shown to be a predictor of progression of liver disease, driving accidents, falls and quality of life. However, the primary reason to test for MHE is to identify those patients at risk of developing overt hepatic encephalopathy (OHE).

2 AIM

Investigate the different outpatient testing modalities for MHE to identify the test with the highest sensitivity of predicting overt hepatic encephalopathy in the subsequent six months.

4 RESULTS

A total of 187 patients with cirrhosis were approached for recruitment in the trial. 17 patients declined to be part of the study and a further 98 patients were eliminated by the exclusion criteria. This allowed 72 participants to be enrolled in the study and to be assessed for MHE as seen in Figure 1. A total of 7 participants developed OHE in the subsequent 6 months; 6 of these participants had an abnormal Stroop test, 5 had an abnormal CFF test and 4 had an abnormal PHES test. The Stroop test had the highest sensitivity with 85.71% [CI 48.69 – 99.27%], compared the CFF sensitivity of 71.43% [CI 35.89 – 94.92%] and PHES sensitivity of 57.14% [25.02 – 84.18%], p value < 0.05 as seen in Figure 2. The specificity of the Stroop test was 64.62% [CI 52.48 – 75.12%], PPV was 20.67% [CI 9.84 – 38.39%] and the NPV was 97.67% [CI 87.94 – 99.88%] p value < 0.05 as can be seen in Table 1.

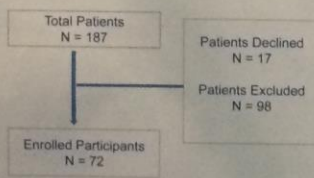


Figure 1: Trial Outline

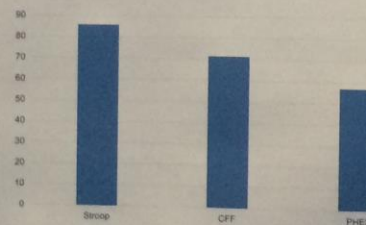


Figure 2: Sensitivity of Different Testing Modalities for predicting OHE

Test	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	p value
Stroop	85.71 %	64.62 %	20.67 %	97.67 %	<0.05

Table 1: Characteristics of the Stroop Test at predicting OHE

3 METHOD

In this prospective trial, patients with liver cirrhosis at The Prince Charles Hospital were enrolled over a 2 year period. An extensive exclusion criteria was used to reduce confounding factors. Participants were diagnosed with MHE using the Encephalapp Stroop test (Stroop) > 190, Psychometric hepatic encephalopathy score (PHES) < -4 and Critical Flicker Frequency (CFF) < 39. The participants were followed for the subsequent 6 months to assess if they developed OHE.

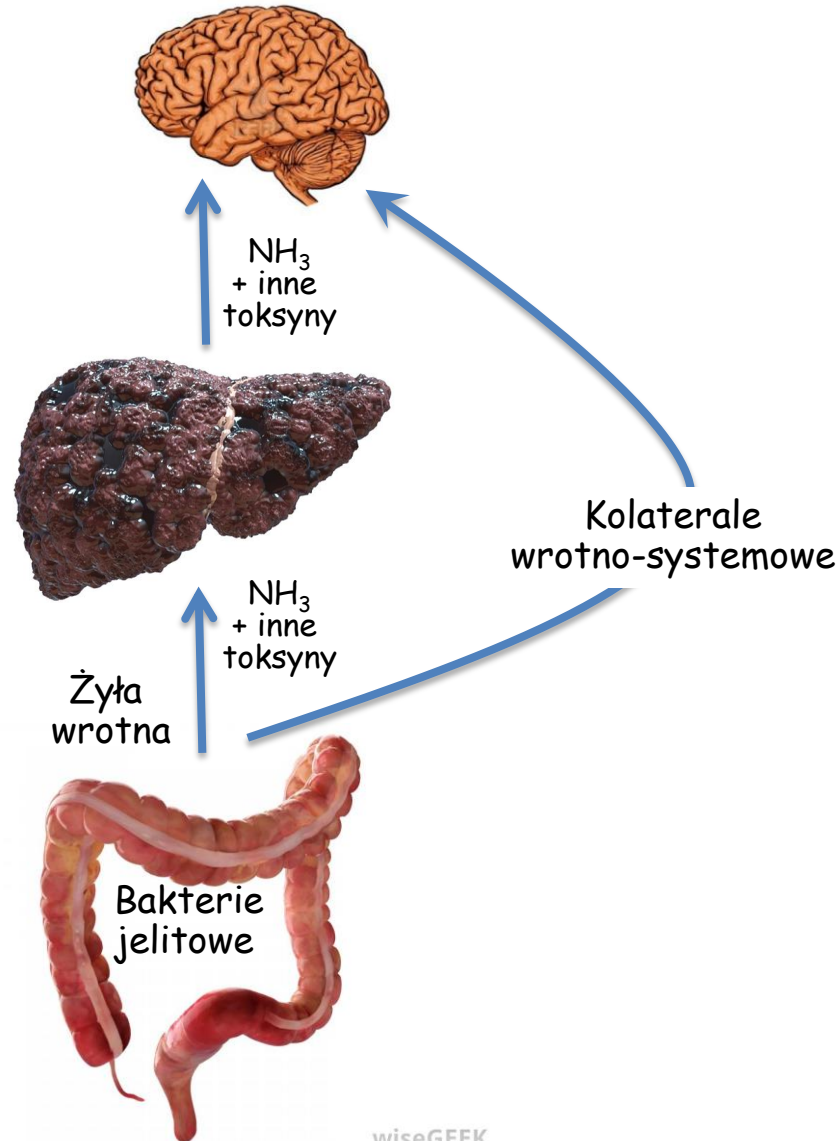
5 CONCLUSIONS

MHE is a predictor of developing OHE independent to the clinical stage. This study highlighted the variation in predicting OHE by using different testing modalities. The Stroop test had the highest sensitivity of predicting OHE in the following six months. Aside from being a simple validated tool to diagnose MHE, it is also can be easily be incorporated into clinical practice allowing for prediction of patients at risk of developing OHE.

6 CONTACT

Dr Rohit Gupta – rohit.gupta@health.qld.gov.au

Patogeneza encefalopatii wątrobowej



Czynniki wyzwalające EW

Epizodyczna	Nawracająca
Infekcje	Zaburzenia elektrolitowe
Krwawienie z przewodu pok.	Infekcje
Przedawkowanie diuretyków	Nieznane
Zaburzenia elektrolitowe	Zaparcie
Zaparcie	Przedawkowanie diuretyków
Nieznane	Krwawienie z przewodu pok.

Ogólna klasyfikacja encefalopatii wątrobowej: 4 filary

Typ	Stopień	Przebieg czasowy	Czynnik wyzwalający
A Ostra niewydolność wątroby	Minimalna	Epizodyczny (bez kolejnego epizodu HE po ≥ 6 miesiącach)	Wyindukowana (znany czynnik)
B Wrotno-układowy <i>shunt</i> lub <i>bypass</i> bez marskości	1		
	2	Nawrotowa (kolejny epizod HE do 6 miesięcy)	Spontaniczna (nieznany czynnik)
3			
4			
C Marskość		Przewlekła (nieustępująca)	

Encefalopatia wątrobowa

objawy kliniczne

Skala West-Haven

Stopień nasilenia	Stan świadomości	Funkcje intelektualne	Zachowanie/ Osobowość	Zaburzenia nerwowo-mięśniowe
0	prawidłowy	zachowane	prawidłowe	brak
1	odwrócenie dobowego rytmu snu i czuwania, senność / bezsenność	lekkie spowolnienie psychoruchowe, zaburzenia koncentracji, wydłużony czas reakcji na bodźce, zapominanie, niewielkie trudności w wykonywaniu działań arytmetycznych	dyskretnie zaznaczona euforia lub lęk, drażliwość, słowotok	zaburzenia koordynacji wzrokowo-ruchowej (ataksja) zaburzenia pisma, pojedyncze drżenia mięśniowe
2	apatia, przymglenie, minimalna dezorientacja w czasie i przestrzeni	znaczne spowolnienie psychoruchowe, wyraźne zaburzenia pamięci, działania arytmetyczne znacznie utrudnione	zaburzenia zachowania, niewielka zmiana osobowości, niepokój, lęk	wyraźne drżenia mięśniowe, asterixis, ataksja, dyzartria, wyraźne zaburzenia pisma
3	senność, splątanie, zachowana reakcja na bodźce głosowe / stupor	bardzo nasilone spowolnienie psychoruchowe, działania arytmetyczne niewykonalne	reakcje lękowe, niepohamowany gniew, urojenia	wygórowane odruchy ścięgniste, odruchy patologiczne, skurcze kloniczne, oczopląs, obj. pozapiramidowe
4	śpiączka wątrobowa, brak reakcji na bodźce	niemożliwe do oceny	niemożliwe do oceny	szerekie areaktywne źrenice, sztywność odmóżdzeniowa