

AKUT VE KRONİK HEPATİK ENSEFALOPATİ'NİN TANINMASI VE TEDAVİSİ

DOÇENT Dr. Esat ERENOĞLU

Karaciğer yetmezliği çok değişik tiplerde karşımıza çıkabilir. Bir karaciğer hastası anazarka, özofagus varisi kanamaları, hepatorenal sendrom, hepatik ensefalopati veya bunların kombinasyonu şeklinde kendisini gösterebilir. Bu problemlerin her biri uğraştırıcıdır ve hastanın hayatına büyük bir tehdittir; Malesef Hepatik yetmezlik hekime tedavi bakımından henüz halledilmemiş birçok problemler arzeder. Her ne kadar bu hadiselerdeki patofizyolojik değişiklikler hakkında bilgimiz artmışsa da fakat bu artış tedaviye çok büyük bir katkısı henüz olmamıştır. Hepatik ensefalopati ilerlemiş bir karaciğer hastasında veya portokaval şant yapılmış bir hastada (21) şuur ve akli melek bozukluğu, normal nöropsikatrik bulgularla müterafık rastlanan klinik durumdur. Bu geniş bir tarif olup her nöropsikatrik değişiklik gösteren karaciğer hastası hepatik ensefalopati durumunda değildir. İlerlemiş karaciğer hastalarında bu teşhisi korkunç, böyle hastalarda sık görülen bazı komplikasyonları bertaraf etmek lazımdır. Bunlar örneğin hipoglisemi, sepsis, elektrolit bozukluğu, sentral nervöz sistem travması ve ilaç zehirlenmesidir.

Son 10 senedir Hepatik Ensefalopati etyolojisini ve yeni tedavi metodları hakkında pek çok çalışmalar yapılmıştır.

KLİNİK BULGULAR :

Bu hastalardaki klinik bulgular gayet iyi tarif edilmiştir ve biz burada kısaca bunları gözden geçireceğiz (20, 31). Psikiyat-

* D. D. Y. Hastanesi Dahiliye Uzmanı

rik sendromlar (41); Bu hastalarda psikopatolojinin bütün spektrumlarını kaplar. Başlangıçta hoş olmayan davranışlar ve agitasyon, sonra letaji stupor ve koma gelebilir.

Nörolojik manifestasyonlar değişik olabilir (16, 20). Letarjik ve Stupör kastalarda asterixis (Liver Flap) ve hiperreflexia'dan başka bir şey bulunmayabilir. Asterixis spesifik olmayıp, Diabet ketoasidosis ve üremide de gözükabilir. Daha derin komada lokal nörolojik bulgular (patolojik refleksler, dekortikasyon ve deserebral rijidite görülebilir. Bu bulgular geçici ve reversibl olabilir; Pupillalar küçük, simetrik ve ışığa reaksiyon verirler. Bu bulgular, klinik tabloyu diğer sentral sinir sistemi hastalıklarından ayırır.

Epatik koma Barbitürüt zehirlenmesi, hipoglisemi ve üremi gibi bazı ensafelopatilerden ayrılması zor olabilir. Nefesin tipik kokusu, fetor Hepaticus ayırıcı tanıda faydalı olabilir; Hepatik ensafelopatinin diğer bir karakteristik bulgusu hiperventilasyondur (20). Bu respiratuar alkalosis'e yol açabilir. EEG'de daima bulunan yavaşlama bu sendrom için tipik olmayıp, cerebral fonksiyonun deprese olduğu birçok hallerde rastlanabilir. Bazı hastalarda Grandmal konvülsiyonları görülebilir. Fakat bu daha çok Alkol yasaklanan hastalarda görülür.

Kronik Hepatik Ensefalopati Akut formunda ayırt edilmelidir. Kronik şekiller sirozluklarda veya Portal - sistemik anastomoz olanlarda görülür. Hastaların çoğu nisbeten stabl gözükürler. Ensefalopati sedatif veya diüretik verilmekle veyahutta Gİ kanamaları, Diyet'de Proteini artırma (28) ve sepsis gibi ekstrahepatik sebeplerle kolaylaşır. Eğer bu faktörler elimine edilir veyahutta düzeltilirse, ensefalopati düzelebilir. Bu hastalarda karaciğer hastalığı —her ne kadar ileri ise—, ilerlemeyen veya yavaş ilerleyen bir klinik durumda olabilir. Bu yüzden hekimin tesirli bir tedavi programı yapabilmek için zamanı vardır.

Akut hepatik hastalık ve ensefalopati'de durum tam aksidir. Bu hastalarda viral Hepatit veya toksik faktörler dolayısıyla yaygın hepatik nekroz mevcut olup, burada Ensefalopatının tedavisi genellikle tesirsizdir. (Ancak karaciğer harabiyetinde bir duraklama ve rejenerasyon başlarsa ümit olabilir). Fakat

yine de dinamik olarak tedaviye başlamak ve tedavi bilhassa karaciğer fonksiyonunu düzeltmeğe yönelmelidir. Akut sendromlar hastaların progressif ensefalopatinin muhtelif etablarını kapsayan fulminan bir gidişini gösterebilirler ve bu bir iki gün içinde değişir. Erken devrelerin pek çoğu ya geçici olur veya göze çarpmayabilir.

ETYOLOJİ:

Hastalıkta santral sinir sisteminin bozukluğunun etyolojisi kati olarak bilinmiyor. Amonyak intoksikasyonu teorisi bir taraftan hastalarda (7, 26, 43). Diğer tarafta birçok deneysel çalışmalarda tam olarak saptanamamıştır (38). Arteriyel amonyağın ölçülmesi (29, 43) kronik sendromlu hastalar da genel olarak bir paralellik gösterir. Fakat Akut sendromlarda faydalı değildir ve terminal hepatik koma'da nörolojik durumla ilgili olmasızın çok değişik bulgular verir 3. Spinal mayiindeki Amonyak ve glutamin seviyeleri (43) Nöropsikiyatrik durumla daha yakın ilgilidir. Gİ kanamalar, sistemik alkolozis (17), yüksek protein diyeti ve renal yetmezliğin gelişmesi gibi Amonyak artırıcı durumlar sendromu ağırlaştırır, belkide Presipite faktör rolünü oynarlar. Tedavi manipülasyonları amonyak miktarını azalttığı gibi sendromuda düzeltebilir.

Amonyak intoksikasyonun moleküler temeli kati olarak belli değildir. Beyin amonyağı alfa - ketoglutarat kombinasyonu yoluyla Glutamik asit yapmak şekliyle metabolize eder; Diğer bir amonyak molekülü glutamik asitle birleşerek glutamini teşkil ederler. Alfa - ketoglutarat sitrik asit siklusunda büyük bir ana faktördür ve bundan dolayı ATP sentezinde mühimdir. Gİ sistemdeki ürenin hidrolizi (33), sistemik amonyak için büyük bir kaynaktır. Portal venede amonyak konsantrasyonu sistemik vena kanında 5 defa fazladır; Karaciğerde'de amonyak itraht edilir ve Krebs - Henseleit siklusile üre'ye çevrilir. Diffüzyon kabiliyetinin çokluğu dolayısıyla büyük miktarda üre barsak boşluğuna girer (6) ve barsaklarda Üreas fermentile amonyağa çevrilir. Böylece amonyak ve Üre'nin bir Enterohepatik sirkülasyonu başlamış olur ve günde takriben 3,5 gram amonyak oluşur. Bir hayvana İV amonyak verilerek akut olarak yapılan hay-

van tecrübelerinde değişik metabolik bozukluklar meydana gelir.

Shenkar ve arkadaşları (15) beyin sapında ATP ve fosfore-
atinin seviyelerinin azaldığı, fakat korteks'de değişmediğini gös-
termiştir. Amonyak zehirlenmesine uğramış farelerde beyin
stem ve korteksinde alfa - ketoglutamin seviyesinin normal ol-
duğunu söylediler. Beyin enerjiden zengin fosfat zincirlerinin
azalmasına yol açan mekanizma henüz iyice anlaşılmamıştır.
Bunun retiküler aktivasyon sistemi depresyona yol açacağını
ve bundan da komanın doğacağını ileri sürdüler. Warren ve Sh-
enkar (40), enteresan bir çalışmalarında Clumatin sentetaz'ı
Methionine sulfoxime ile bloke ederek glutamin sentezini inhiba
etmeye çalıştılar. Bu şekilde bloke edilmiş hayvanlarda amon-
yak toksitesi aşikar olarak azalır. Amonyakın rolünün henüz
iyice anlaşılmadığı bazı klinik durumlar vardır. Fulminan he-
patik yetmezlikte arteriyel amonyak seviyeleri hastanın klinik
durumu ile paralellik göstermeyebilir (2) ve amonyağı azaltmak
için yapılan tedaviler tesirsiz kalabilir. Serum amonyak yüksel-
mesinden sonra Nöropsikatrik arazlarını görülmesi 12 - 24 saat
sürebilir ve bu yukarda zikredilen zayıf karrelasyonu izah ede-
bilir.

Hepatik ensefalopati'de kısa zincirli yağ asitleride itham
edildi, (18, 26, 43) Hepatik yetmezliği olan bazı hastalarda kısa
zincirli (4 - 8 karbonlu) yağ asitlerinin plazmada çoğaldığı tes-
bit edildi. Tecrübe hayvanlarına kısa zincirli yağ asitlerinin ve-
rilmesi reversible komalar meydana getirilebilir (24). İsovalerik
asidemialı konjenital metabolizma bozukluğu olan hastalar (34)
bu hususta bazı bilgiler vermiştir. İsovalerik asit seviyesi yük-
seldiği zaman arkasından (infeksiyon veya protein alımı ile)
stupor gelebilir.

Kısa zincirli yağ asitlerinin stupor ve koma'daki sebepleri
tam açık değildir. Walker ve arkadaşları (21), son bazı hayvan
deneylerinde invivo olarak, beyin sapında ve serebrokortikal
dokularda ATP miktarında kısa zincirli yağ asitle meydana ge-
len komadan sonra bir anomli bulamadılar. Belkide tesir nöro-
nal hücre zarında idi.

Akut karaciğer yetmezliği olan hastalardaki ensefalopatinin bir sebebi de serebral ödem olabilir. Yaygın Hepatik nekrozdan ölen 32 hastanın 16'sında Ware ve arkadaşları (39), serebral ödem buldular. Bu 16 hastanın 4 tanesinde serebral Kerniasyon vardı; Her ne kadar henüz beyindeki ödemin spesifik tedavisinin ensefalopatiyi düzelttiğine dair delil mevcut değilse; Derin komada olup her zamanki tedaviye cevap vermeyen akut hepatik yetmezliği hasta için belkide rasyonel bir tedavi yolu **açabilir**. Lumber ponksiyon yapılmamalı, papilla ödemi mevcut değilse, teşhis daha hafif ve zararsız yollarla yapılmalıdır. Hepatik ensefalopatinin tedavisinde levodopa kullanılarak (10, 11, 19) son zamanlarda Hepatik komada nöroşimik teori tekrar gözden geçirildi. Bu teoriyi ileri sürenler ya santral sinir sisteminin bazı hayati merkezlerinde nöroşimik taşıyıcılarda (Horepinefrin ve dopamin) bir deplasyon vardır veyahutta nöronal reseptör kısımlarındaki biyolojik olarak aktif nörotransmitterlerin yerini bazı sahte nöro - şimik transmitter almıştır (10). Barsak florası aminoasitleri parçalayarak onlardan yalancı nöro - transmitterler **yapabilir** Femilalanin ve tyrosine, baktoryel dekorboksilaz etkisile phenylethylaminleri teşkil ederler. Bunlarda yalancı nöroşimik transmitterlerin esasını teşkil ederler. Normal şartlarda bunlar portal venden geniş miktarda karaciğer vasıtasile temizlenir. Bu teori sonradan Hepatik ensafalopatinin tedavisinde oral antibiotiğin etkenlik kazanmasıile kuvvet buldu. Fischer (10) hastaların idrarında ve ilerlemiş karaciğer yetmezliği olan hayvanların santral sisteminde octopamine isimindeki bir sahte nöroşimik transmitter buldu. Her iki grubda bu maddenin fazlalığının hastalığın şiddetile bir paralellik gösterdiğini tesbit etti.

TEDAVİ:

Şimdiki halde Akut ve kronik karaciğer ensefalopatik hastanın tedavisinde esas, nervöz sistemdeki mevcut amonyak yükünü azaltmaktır. Gerçekte, tesir belkide amonyaktan ziyade protein metabolizmasının zararlı türevlerini azaltmaktır. Hasta tekrar kendisine gelesiye kadar protein kati olarak gıdadan elimine edilmelidir. Azotlu maddeleri barsaktan elimine etmek

için lavman ve muhiller kullanılmalıdır. Magnezyum sulfat bu bakımdan, vücudun düşük magnezyum deposunda dolduracağı için tavsiye edilebilir.

Emilmesi zayıf olan antibiyotiklerin oral veya rektal yolla verilmesinin büyük faydası vardır. Bunların barsaktaki bakteriyel Ürease aktivitesini azaltma yoluyla etken olduğu zannedilmektedir. Neomisin bu bakımdan seçilmiş ilâttır. Hem oral hemde rektal yolla kullanılabilir. Oral doz günde 3 - 8 gram arasındadır. Lavmanlar için 100 - 200 cc. serum fizyolojikde 1 - 2 gram neomisin olacak şekildedir. Renal yetmezliği olan hastalarda ilacın akkümüle olabileceği (8), bazan bunun yerine, böbreklere zarar vermesin diye absorbe olmayan bir sulfamidin, örneğin succihylsulfathiazole veya phthaly sulfathiazol kullanılabilir. Neomisin çok uzun müddet kullanıldığında ince barsak mukozasında toksit tesirli malabsorbsiyona sebep olabilir.

Acit - baz ve elektrolit blansında dikkat edilmelidir. Hipokolemi alkalozisle beraber, non - iyonik diffüzyon sebebiyle santral sinir sistemindeki Amonyak miktarını artırır. Beraber olan intrasellüler asidoz amonyağı üyonuna çevirir. Buna ilaveten Renal kan akımındaki amonyağı hipokalseminin arttırdığı görülmüştür (30).

Hipoglisemi fulminant hepatik nekrozlu hastalarda sık rastlanır (9). Bu hastaların karaciğer glikojen depoları ve hepatik glukoneojenez kapasiteleri azalmıştır. Bu hastalara devamlı % 5 dextrose verilmesini tavsiye edilir. Eğer Renal yetmezlik var ise dextrose'un daha konsantre solusyonlarının geniş bir venden hızlıca verilmesi lazımdır. Lactulose (4, 32, 42) portal-sistemik ensefalopatide başarılı olarak kullanılan bir disakkarittir. Bu disakkarit ince barsak mukozasında emilmez ve kalın barsak bakteriyel florası tarafından parçalanır. Bu bakteriyel fermentasyonların esas sonuçları laktik ve asetik asit olup, bunlarda kalın barsağın florasını daha aşağı düşürür. PH'nın düşmesi, Ürease yapan bir çeşit organizm olan Bakteroidleri etkiler ve Lactobacillerin çoğalmasına yol açar. Lactulose bir kaç yünden tedavi tesiri gösterebilir. 1. Dışkı PH'nın azalması, bu da Laktuloz'un kronik hastalarda neomisin yerine hiç bir kötü tesir 2: İntestinal ürease aktivitesinin esas kaynağı olan bakteroid

cinslerini yok etmek 3 : Osmotik tip de bir diyare yaratarak barsiyonda büyük rol oynayan azotlu maddeleri azaltır. Dircher (4) Gastrointestinal kanamadan öldü. Ritt ve arkadaşları da (22) aynı şekilde bir gözlemlerinden bahsettiler. Dializ, ensefalopatal yetmezlik ve Ensefalopati diyalizde bağlı olarak geçici olarak iyileşti. Yalnız bir hasta yaşadı. Diğer iki hasta sepsis ve non - iyonik diffüzyon yoluyla amonyak absorpsiyonunu azaltır tulozdan tesirli, bazanda neomisinin tesiri olmadığı yerde laktuloz tesirlidir. Bilhassa Gİ kanamalarının presipite ettiği hepalererek 15 - 140 gram arasındadır. Bazı hastalarda neomisin laktulozda dışkı stazının önüne geçer ve böylece amonyak prodüksiyon dozda hormon tedavisi yapıldı. Hastalardan 3 tanesinde Retiyi bazı vak'alarda düzeltebilir. Fakat Hepatik nekrozun şiddetli tik komalarda laktuloz çok tesirlidir. Diareden başka (bu da dozla ilgilidir) laktulozun bilinen mühim bir yan tesiri yoktur. Bu sebepten kullanılışı kronik durumlarda neomisine tercih edilebilir.

Hepatik komalı hastalarda levodopa'nın kullanılışı Parks (19) ve Fischer (10, 11) tarafından bildirildi. Bu yazarlar derin komalı 8 hastada çabuk EEG düzenlemesi olduğunu söylediler. Bir günlük doz 3,5 - 5 gramdır. Levadopanın tesiri santral sinir sistemindeki dopamine depolarını doyurmaktadır. Levadopanın birçok yan tesirleri, bu arada gastrikt ve gastrointestinal kanama yapması kullanılışını sınırlandırmıştır. Parenteral kullanılması bu problemi çözebilir. Hepatik Ensefalopati için sebep gösterilen fakat tesbit edilemeyen maddeleri yok etmek için kan temizleyici bazı tedbirler öne sürülmüştür.

Bunlar arasında en çok tecrübe edilmiş olan Exchange transfusion'dur. Akut ve kronik Ensefalopati'de bu teknikle çok dramatik cevap bulunmuştur (2, 11, 36). The Fulminant Hepatic Failure Surveillance Study (35) 600 hasta hakkında ayrıntılı bilgi toplamıştır. Tedavisiz survive müddeti % 10; Exchange transfusion ile tedavi edilenlerde survive müddeti % 20'dir. Bu çok mühim bir ilerlemedir. Mamafih bu kontrol edilmemiş bir çalışma olup, bu ancak bir meyil, bir tekliftir. Daha geniş bir çalışmada (5, 15, 22, 23) exchange transfusion'la tedavi edilmiş bir grup hastada minimal iyileşme bir kaç uzun süre survive

vak'alar bildirilmiştir. Bunlarda sebep ne mühimi, sepsis, izah edilemeyen ateşler (22) ve Gastrointestinal kanamalar vardı; Burada kan değiştirilen viral Hepatit ise hastane personeline enfeksiyonun yayılması tehlikeside mevcuttur.

Son zamanlarda Klebanoff ve arkadaşları (14) tarafından daha enteresan bir tedavi denemesi tatbik edilmiştir. Bu çalışmada hastanın kanı, dondurulmuş Ringer solisyonu ile, Hematokrit % 0 olasıya kadar değiştirilir. Hasta sonra taze kanla tekrar ısıtıldı. Çok ciddi yan tesirler dolayısıyla bu usul şimdilik tavsiye edilemez.

Hepatik yetmezlik için peritoneal dializ ve hemodializde ara sıra kullanıldı (13, 22)... Nazari olarak bunun değeri olabilir. Bilhassa hepatorenal yetmezlik ve ensafalopati beraber olan hastalar için tavsiye edilebilir. Üremili hastalar için etkenlidir. Ürenin temizlenmesi santral sistemine giden amonyağı azaltabilir. Jacobson ve arkadaşları (44) ensafalopati ve Hepatorenal yetmezlik olan 5 Alkolik sirozlu hasta'da gözlemlerini neşrettiler. Bu hastalarda muhtemel Kronik siroz üzerinde Akut alkolik Hepatit mevcuttu. Hastalara Hepatorenal yetmezlik ve Ensafalopati için Peritoneal dializ tatbik edildi. Yine ilave olarak gelişlerleyişi veya Gastrointestinal kanama gibi bazı komplikasyonların bulunuşu hastaların uzun süre yaşamasına mani olurlar.

Diğer bir çalışmada; Akut Hepatik yetmezlik ve tedaviye cevap vermeyen şiddetli ensafalopatili hastalarda karaciğer perfüzyonları veya «Gross Cirulation» denendi (1, 5, 25).

Bu bildirilerde hastalarda kendi kan perfüzyonlarının baştan başa muhtelif hayvan karaciğerleri ile tedavisinden bahsedildi. Bunda bazı dikkate değer başarılar oldu. Fakat teknik ve komplikasyonlar bunun ancak birkaç merkezde kullanılabileceğini zorunlu kılmaktadır. Diğer yünden bu metodların hastaya verebileceği zarar, pahalılığı ve Hekimin geniş bir zamanını alması yanında yukarıda zikredilen diğer metodlara kati bir üstünlüğünde saptanamamıştı.

ÖZET :

Hepatik Ensefalopatinin patojenezi hakkında son gelişmele-

ri gözden geçirdik ve Amonyak'ın toksikasyonunun her ne kadar tesirinin moleküler temeli hala karanlık isede en muhtemel patojenik mekanizm olduğu neticesine vardık.

Sendrom Kronik karaciğer hastalığı veya portal sistemik Anastomozlu hastalarda olduğu zaman, Amonyakın azaltılmasına yöneltilen konservatif tedaviye iyi cevap verdiği belirtmeye çalıştık. Tedavi rejimine levadopa'nın ilavesinin bir fayda sağlayacağı görüldü.

Akut massif Hepatik nekrozlu hastalar tedaviye ensafalopatide geçici bir iyileşme ile cevap verirler ve yaşama ümitleri azdır. Bu hastalarda durum ağır olup, devamlı karaciğer hücresi harabiyeti ve ensafolapati terminal safhadan önce gelen bir olay olarak zikredilebilir.

Karaciğer hücrelerini düzeltecek bazı spesifik tedbirler bulunasıya kadar Exchange transfusion, dializ ve karaciğer perfüzyonlarına kat'i bir tedavi usulleri olarak bakılamaz. Bunlar belki daha katiyetli bir tedavi —Hepatik Transplantasyon— için zaman kazanmak bakımından tatbik edilebilir. Bu tedbirlerle kazanılan zamanda karaciğerin rejenerasyon kazanması ümit edilir. Fakat fulminant hepatik nekrozda bu nadirdir.

SUMMARY

We have reviewed the recent developments with regard to the pathogenesis of hepatic encephalopathy and conclude that ammoia intoxication is still the most likely pathogenetic mechanism although the molecular basis of its action is still in question.

We also have reviewed the therapeutic approach in these patients and conclude that the syndrome, when it occurs in patients with chronic liver disease or in patients with portal - ays-temic anastomosis, ressonda relatively well to conservative management designed to lower systemic ammonia levels. The use of levcdopa may eventually prove to be an important addition to our therapeutic regimen.

Patients who have acute massive hepatic necrosis may res-

pond to some of the measures with transient improvement of the encephalopathy but their survival rate is dismal. In these patients the immediate problem is widespread, and continued loss of liver cells and the encephalopathy is a preterminal event.

Until specific measures are available which can restore liver function, measures such as exchange transfusion, dialysis and liver perfusion cannot be considered definitive therapeutic approaches. They may be used to stabilize the patient and thus gain time to perform a more definitive procedure such as hepatic transplantation. It was hoped that the time gained by these procedures would allow hepatic regeneration to occur, but in fulminant hepatic necrosis this has rarely been the case.

L İ T E R A T Ü R

- 1 — Abouma, G. M. : Acute hepatic coma successfully treated by extracorporeal baboon liver perfusion, *Brit. Med. J.*, 1:23, 1972.
- 2 — Berger, R. L., Liversage, R. M., Jr., and Chalmers, T. C. : Exchange transfusion in the treatment of fulminating hepatitis, *New Engl. J. Med.*, 274:497, 1966.
- 3 — Berger, R. L., Stanton, J. R., Liversage, R. M., et al : Blood exchange in the treatment of hepatic coma, *J. A. M. A.*, 202:119, 1967.
- 4 — Bircher, J., Haemerli, U. P. and Scollo-Lavizzari, G. : Treatment of chronic portal systemic encephalopathy with lactulose, *Amer. J. Med.*, 5:148 - 159, 1971.
- 5 — Burnell, J. H., Dauborn, J. K., Epstein, R. B., et al : Acute coma treated by cross circulation or exchange transfusion, *New Eng. J. Med.*, 276:935, 1967.
- 6 — Castell, D. O. and Moore, E. W. : Ammonia absorption from the human colon, *Gastroenterology*, 60:33, 1971.
- 7 — Conn, H. O. : A rational program for the management of hepatic coma, *Gastroenterology*, 57:715, 1969.
- 8 — Cost, P. M. and Sherlock, S. : Systemic absorption of orally administered neomycin in liver disease, *New Eng. J. Med.*, 262:385, 1960.
- 9 — Felig, P., Brown, N. V. and Levine, R. A. : Glucose homeostasis in viral hepatitis, *New Eng. J. Med.*, 283:1436, 1970.
- 10 — Fischer, J. E., et al. : Treatment of hepatic coma and hepatorenal syndrome. Mechanisma of action of L-DOPA and aramine, *Amer. J. Surg.*, 123:222, 1972.
- 11 — Fischer, J. E. and James, J. H. : Mechanism of action of L-DOPA in hepatic coma, *Surg. Forum*, 22:347, 1971.

- 12 — Hume, D., Gayl, W. E. and Williams, G. M. : Cross circulation of patients in hepatic coma with baboon partners having human blood, *Surg. Gynec. Obstet.*, 128:495, 1969.
- 13 — Kiley, J. E., Pender, J. C., Welch, H. F., et al. : Ammonia intoxication treated by hemodialysis, *New Engl. J. Med.*, 259:1156, 1958.
- 14 — Klebanoff, G., et al. : Sanguinous hypothermia total body perfusion of stage IV hepatic coma, *J. Surg. Res.*, 12:1-7, 1972.
- 15 — Lepore, M. J. and Martel, A. J. : Plasmapheresis with plasma exchange in hepatic coma, *Ann. Intern. Med.*, 72:165, 1970.
- 16 — Logothetis, J. and Baker, A. B. : Neurological manifestations of liver disease, *Med. Clin. N. Amer.*, 47:1467, 1963.
- 17 — Moore, E. W., Storhmeyer, G. W. and Chalmers, T. C. : Distribution of ammonia across the blood-cerebrospinal fluid barrier in patients with hepatic failure, *Amer. J. Med.*, 35:350, 1963.
- 18 — Muto, Y. and Takahoshi, Y. : Cited in *Medicine From Abroad*, Post. Grad. Med., 37:A 158, 1965.
- 19 — Parkes, J. D., Sharpstone, P. and William, R. : Levodopa in hepatic coma, *Lancet*, 2:1341, 1970.
- 20 — Plum, F. and Posner, B. J. : *Diagnosis of Stupor vs. coma*, Philadelphia, F. A. Davis Co., 1966, pp. 138 - 140.
- 21 — Raskin, N. H., Price, J. B. and Fishman, R. A. : Portal systemic encephalopathy due to congenital intrahepatic shunts, *New Eng. J. Med.*, 270:225, 1964.
- 22 — Ritt, D. G., Whelan, G., Weiner, D. J., et al. : Acute hepatic necrosis with stupor or coma : An analysis of 31 patients, *Medicine (Balt)*, 48:151, 1969.
- 23 — Sabin, S. and Merritt, J. A. : Treatment of hepatic in cirrhosis by plasmapheresis and plasma infusion, *Ann. Intern. Med.*, 68:1, 1968.
- 24 — Samson, F. E., Dahl, N. and Dahl, R. : A study on the narcotic actions of the short chain fatty acids, *J. Clin. Invest.*, 35:1291, 1956.
- 25 — Saunders, S. J., Terbanche, J., Terbanche, J., Bosmen, S. C. W., et al. : Acute hepatic coma treated by cross-circulation with a baboon and by repeat transfusion, *Lancet*, 21:585, 1968.
- 26 — Schenker, S. F. : Hepatic coma : Current concepts of pathogenesis. Viewpoints on Digestive Disease, 2 (No. 4) Sept., 1970.
- 27 — Schenker, S., McCandless, D. W., Brophy, E., et al. : Studies on the intracerebral toxicity of ammonia, *J. Clin. Invest.*, 46:838, 1967.
- 28 — Schwartz, R., Philips, G. B. and Seegmiller, J. E. : Dietary protein in the genesis of hepatic coma, *New Eng. J. Med.*, 251:685, 1954.
- 29 — Seegmiller, J. E., Schwartz, R. and Davidson, C. S. : The plasma ammonia and glutamine concentration in patients with hepatic coma, *J. Clin. Invest.*, 33:984, 1954.
- 30 — Shear, L. and Gabuzda, G. J. : Potassium deficiency and endogenous ammonium overload from the kidney, *Amer. J. Clin. Nutr.*, 23:614, 1970.

- 31 — Sherlock, S. : Diseases of the Liver, Philadelphia, F. A. Co., 1968, pp. 103 - 107.
- 32 — Simmons, F., Goldstein, H. and Boyle, J. D. : A controlled clinical trial of lactulose in hepatic encephalopathy, *Gastroenterology*, 59:827, 1970.
- 33 — Summerskill, W. H. : Ammonia metabolism in the gut, *Amer. J. Clin. Nutr.*, 23:633, 1970.
- 34 — Tanaka, K., Budd, M. A., Effron, M. L., et al. : Isovaleric acidemia : A new genetic defect of leucine metabolism, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 56:236, 1964.
- 35 — Trey, C. : The Fulminant Hepatic Failure Surveillance Study : Brief review of the effect of presumed etiology and age on survival, *Conn. Med. J.*, 106:525, 1972.
- 36 — Trey, C., Burns, D. G. and Sanders, S. J. : Treatment of hepatic coma by exchange blood transfusion, *New Eng. J. Med.*, 274:473, 1966.
- 37 — Walker, C. O., McCandless, D. W., McGarry, J. D., et al. : Studies on the pathogenesis of short-chain fatty acid-induced coma in relation to hepatic encephalopathy.
- 38 — Walker, C. O. and Schenker, S. : Pathogenesis of hepatic encephalopathy with special references to ammonia, *Amer. J. Clin. Nutr.*, 23:619, 1970.
- 39 — Ware, A. J., D'Agostino, A. N. and Combs, B. : Cerebral edema : A major complication of massive hepatic necrosis, *Gastroenterology*, 61:877, 1971.
- 40 — Warren, K. S. and Schenker, S. : Effects of an inhibitor of glutamine synthesis on ammonia toxicity and metabolism, *J. Lab. Clin. Med.*, 1964.
- 41 — Zachaelski, R. : Acute fatal hepatic failure presenting with psychiatric symptoms, *Amer. J. Psych.*, 127:382, 1970.
- 42 — Zeegan, R., Dunkwater, J. E. and Fenton, J. C. B. : Some observations on the effects of treatment with lactulose on patients with chronic hepatic encephalopathy, *Quart. J. Med.*, 39:245, 1970.
- 43 — Zieve, L. : Pathogenesis of hepatic coma, *Arch. Intern. Med.*, 118:211, 1966.
- 44 — Jacobson, S. M. D., Bell B. M. D. : Recognition and management of acute and chronic Hepatic Encephalopathy, *The Med. Clinics of north America*, Nov. 73, 1569 - 1577.