

Sirozlu hastalarda subklinik hepatik ensefalopati sıklığı ve klinik önemi

The frequency of and clinical importance subclinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients

Ali HAFTA¹, Hacer BOZDEMİR², Salih ÇOLAKOĞLU³, Yakup SARICA²

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı¹, Mersin

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı², Gastroenteroloji Bilim Dalı³ Adana

Giriş ve amaç: Bu çalışmada sirozlu hastalarda subklinik hepatik ensefalopati sıklığı araştırıldı. **Gereç ve yöntem:** Çalışma 75 sirozlu olgu ile bu olgularla benzer yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyinde olan sağlıklı 75 olguda yapıldı. Subklinik hepatik ensefalopati sıklığını saptamak için psikometrik testlerden Number Connection Test ile elektrofizyolojik testlerden somatosensörel uyarılmış potansiyel, görsel uyarılmış potansiyel ve beyinsapı uyarılmış potansiyel testleri uygulandı. Ayrıca bu hastalara görüntüleme yöntemlerinden elektroensefalografi ve "magnetic rezonans imaging" incelemeleri yapıldı. **Bulgular:** Psikometrik testlerden Number Connection Test %22, elektrofizyolojik testlerden somatosensörel uyarılmış potansiyel % 44, beyinsapı uyarılmış potansiyel % 2.7 ve görsel uyarılmış potansiyel % 2.7 olguda anormal bulgu verdi. Görüntüleme yöntemlerinden elektroensefalografi % 5.3 ve magnetic rezonans imaging % 32 olguda anormal bulundu. Bu sonuçlar aşikar ensefalopati olmaksızın sirozlu hastaların bir kısmında subklinik hepatik ensefalopatinin mevcut olduğunu ve bu olguların kolaylıkla karaciğer komasına girebileceklerini düşündürmektedir. **Sonuç:** Kanımızca özellikle motorlu araç kullanımı, makina işletme gibi ağır sorumluluk gerektiren işlerde çalışan sirozlu hastalarda subklinik hepatik ensefalopatinin araştırılması, tedavi edilmesi ve bu olguların daha yakından izlenmesi gerekmektedir.

Anahtar sözcükler: Siroz, subklinik hepatik ensefalopati.

Background and aim: In this study, the frequency of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients was investigated. **Methods:** Seventy five cirrhotic patients and 75 healthy controls of the same age, sex and education level were included. In order to diagnose subclinical hepatic encephalopathy, the number connection test-A as a psychometric test, and somatosensory evoked potential, visual evoked potential and Brain-stem auditory-evoked potential as electrophysiological tests were used. Electroencephalography and magnetic resonance imaging procedures were performed on each patient. **Results:** Abnormal results for number connection test-A, somatosensory evoked potential, brain-stem auditory-evoked potential and visual evoked potential were 23%, 44%, 2.7% and 2.7% respectively. The frequency of abnormality as diagnosed by electroencephalography and magnetic resonance imaging were 5.3% and 32% respectively. The results indicated that subclinical hepatic encephalopathy was potentially present in some cirrhotic patients and that some of them might progress to overt hepatic coma. **Conclusions:** Periodic follow-up of these patients is necessary due to the negative effects that subclinical hepatic encephalopathy may have on physical tasks such as driving and manual work.

Key words: Cirrhosis, subclinic hepatic encephalopathy.

Subklinik Hepatic Ensefalopati (SHE), klinik muayene ile mental veya nörolojik bozukluk tesbit edilmeyen sirozlu hastalarda özel testlerle kantite olarak belirlenebilen nörofizyolojik kusurların bulunmasıdır (1). Klinik bulgularla aşikar hepatik ensefalopatinin olmadığı ileri evredeki sirozlu olgularda SHE oranının yüksek olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (2-6). Sirozlu hastalarda SHE'nin günlük yaşam üzerine muhtemel olumsuzlukları nedeniyle uygulanması ve yorumu nisbeten kolay, tanı değeri yük-

sek olan uyarılmış potansiyel ölçümler ile SHE'nin rutin olarak değerlendirilmesi önerilmiştir (3). Sanayi makinalarının işletilmesi, motorlu araçların kullanılması gibi durumlarda dikkat ve becerilerin azalması belirgin olumsuz etkilere yol açabileceğinden, SHE'nin tanısı ve tedavisi oldukça önemlidir (7-9).

SHE'nin tanısı günümüzde başlıca psikometrik, elektrofizyolojik testler, MRI ve son zamanlarda kullanılan proton magnetik rezonans spektroskopisine dayanmaktadır (6,10,11).

Çalışmamızın amacı sirozlu hastalarda psikometrik ve elektrofizyolojik testler ile görüntüleme yöntemlerinden Magnetik Rezonans (MR) ve Elektroensefalografi (EEG)'yi kullanarak SHE'nin sıklığını saptamak ve klinik bulguların önemini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğinde yatarak tedavi gören veya poliklinikte izlenen karaciğer biyopsileri ile tanı konmuş 49 viral, 13 alkol ve 13 kriptojenik etyolojili olan toplam 75 sirozlu hasta ile bu hastalara benzer yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyinde olan 75 olgu kontrol grubu olarak alındı. Hasta grubunda ortalama yaş 47.4 ± 11.3 yıl olup bunların 23'ü kadın 52'si erkek hastalardan oluşmaktaydı. Kontrol grubunda ise ortalama yaş 45.3 ± 10.9 yıl olup bunların 25'i kadın 50'si erkek oluydu. Sirozlu ve kontrol gruplarındaki olguların hiç birisinde nörolojik, psikiyatrik hastalık ve sedatif ilaç kullanım öyküsü bulunmuyordu. İşitme ve görme kaybı olan olgularla okuma yazması olmayan hastalar çalışmaya alınmadı.

Klinik olarak aşık bir hepatik ensefalopati izlenmeyen hasta grubunda sirozun etyolojisi, kompensasyon durumu, Child-Pugh'a göre evresi ve süresi kaydedildi. Daha sonra bu hastalara ve kontrol grubuna psikometrik testlerden NCT-A, elektrofizyolojik testlerden GUP, SUP ve BUP uygulandı. Son olarak hastalar EEG ve görüntüleme yöntemlerinden MRI ile değerlendirildi.

NCT-A testi, hasta ve kontrol grubundaki olgular oturur pozisyonda, yeterli ışık ve sessiz oda sağlanarak uygulandı. Bu olgulardan kart üzerine yazılı 1'den 25'e kadar olan sayıları doğru sıralama ve mümkün olan en kısa sürede tamamlamaları istendi. Hatalar sayılmayarak önceki doğru sayıya tekrar dönmesi ve işleme devam etmesi istendi. Testin derecelendirilmesinde testin yapılması için geçen süre ölçü olarak alındı. Test sonuçları kontrol grubunda yaş ve eğitim durumuna göre standardize edilerek ortalama ± 2 SD'ları hesaplandı ve bu değerlerin üzerindeki patolojik kabul edildi. Psikometrik testlerden NCT-A kullanılarak çeşitli siroz evrelerinde SHE oranını saptamak için Child A, B ve C gruplarındaki hastalar ve kontrol grubundaki olgular karşılaştırıldı. Kontrol grubunda saptanan patolojik olgular, test sonucu

patolojik olan sirozlu olgulardan çıkartılarak, sirozlu hasta popülasyonundaki muhtemel SHE sıklığı bulundu. Elektrofizyolojik testler deneyimli iki nörolog tarafından Neuromatic 2000 EMG-ENG cihazında gerçekleştirildi.

SUP incelenmesi: Median sinir el bileğinden, posterior tibial sinir iç malleolden supramaksimal uyarılarak yapıldı. Median sinir uyarımı için referans elektrod Fz noktasına aktif elektrod ise kontrateral olarak verteksin 2 cm posterioruna ve 7 cm laterale yerleştirilmiştir. Posterior tibial sinir uyarımının referans elektrod Fz, aktif elektrod verteksin 2 cm posterioruna yerleştirilmiştir. Median sinir uyarımı ile N19, P22 latans ve amplitüdüleri, posterior tibial sinir uyarımı ile P37 tepe latansı ve amplitüdüleri ölçülmüştür. Aktif elektrod Erb noktasına, referans elektrod C7'ye yerleştirilerek Erb potansiyelleri (C11), aktif elektrod C7'ye, referans elektrod vertekse yerleştirilerek C13 yanıtları kaydedildi. N11 ve N13'ün latans ve amplitüdüleri ölçümleri median sinirin el bileğinden ölçülmesi ile gerçekleştirilmiştir.

GUP incelenmesi: Aktif elektrod Oz'ye referans elektrod ise Fz'ye yerleştirilerek pattern reversal stimülasyon tekniği ile 1 Hz frekanslı her göze 200 uyan verilerek gerçekleştirilmiştir. P100 tepe latansı ve amplitüd ölçümü gerçekleştirilmiştir.

BUP incelenmesi: Aktif elektrod ipsilateral mastoid üzerine, referans elektrod vertekse yerleştirilerek 10 Hz 102 dB lik uyarım verilerek tamamlanmıştır. I, III, V yanıtlar kaydedilmiştir.

EEG incelemeleri 12 kanallı NİHON KOHDEN cihazında gerçekleştirildi. MRI incelemeleri ise deneyimli iki radyolog tarafından GENERAL ELECTRIC (VECTRA) 0.5 TESLA cihazında gerçekleştirildi. İstatistiksel analizler Student's t testi ile yapıldı.

BULGULAR

Psikometrik testlerden NCT-A kontrol grubundaki yaşa ve eğitim durumuna göre standardize edildiğinde ortalama süre 63.68 ± 3.27 saniye olarak bulundu. Hasta ve kontrol gruplarında NCT'i hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve eğitim bakımından bir fark bulunmadı ($p>0.05$)(Student t testi). Kontrol grubunda %95 confidence intervali düzeltilmiş verilerde NCT'i 57.23 ve 70.17 saniye olarak hesaplandı ve 70.17'den büyük değerler patolojik kabul edildi. Bu hesaplamalara

Tablo 1. Sadece NCT-A kullanılarak değişik siroz evrelerinde SHE sonuçları

Siroz evreleri (Anormal test)	Sirozlu hasta		Kontrol grubu muhtemel SHE sıklığı		Sirozlu hastalarda (Anormal test)	
	n	%	n	%	n	%
Child – A (25 olgu)	9	36	6	24	3	12
Child – B (25 olgu)	15	60	10	40	8	20
Child – C (25 olgu)	21	84	12	48	6	36
Siroz (75 olgu)	45	60	28	37	17	23

Tablo 2. N₁₁ ve N₁₃ potansiyel değerleri

	SAĞ		P	SOL		P
	Hasta	Kontrol		Hasta	Kontrol	
N ₁₁ lat (msn)	10.28	9.35	0.087	10.23	9.40	0.025
N ₁₁ amp (mikV)	5.97	5.81	0.016	6.22	5.57	0.005
N ₁₃ lat (msn)	13.83	12.60	0.126	13.59	12.51	0.161
N ₁₃ amp (mikV)	3.11	2.57	0.328	3.38	2.64	0.090

göre 75 kontrol olgunun 28(%37)'sinde, 75 hastanın 45 (%60)'inde NCT pozitif bulundu. Bu iki grup kıyaslandığında bulunan sonuçlar anlamlıydı (P<0.05). Sirozlu olguların tamamı alındığında muhtemel SHE sıklığı 17 olguda (% 22) anormal saptandı (Tablo 1).

Elektrofizyolojik testlerden SUP incelenmesinde, erb noktasından uyarım ile elde edilen N11 latans ve amplitüd değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha gecikmiş olarak kaydedilmiştir (P<0.05). Yedinci servikal vertebra korpusu düzeyinden uyarım ile elde edilen N13 latansının da hasta grubunda gecikmiş olduğu dikkati çekmiştir. Ancak bu gecikme kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bulun-

mamıştır (p>0.05) (Tablo 2).

N19 tepe latansı kontrol grubuna göre belirgin olarak gecikmiştir. Amplitüd'ün ise büyüdüğü dikkati çekmiştir (p<0.05) (Tablo 3). Öte yandan hasta grubunda Santral İletim Zamanının (SİZ) kontrol grubuna göre geciktiği görülmüştür (Tablo 4). Bu olgularda santral iletim zamanının uzamış olması, sirozda santral sinir sistemi etkilenmesinden çok periferik sinirlerde tutuluşu telkin etmiştir.

Posterior tibial sinir uyarımı ile N37 tepe latansı belirgin şekilde gecikmiş değerlerde saptanmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin farklılık görülmüştür (Tablo 5). Bu durum olgu-

Tablo 3. N₁₉ potansiyelinin latans ve amplitüde değerleri.

Median sinir	SAĞ		P	SOL		P
	Hasta	Kontrol		Hasta	Kontrol	
N ₁₉ lat (msn)	20.57	17.93	0.040	20.30	18.05	0.062
N ₁₉ amp (mikV)	10.13	7.16	0.022	10.79	6.66	0.006

Tablo 4. Santral iletim zamanı

	SAĞ		SOL	
	Hasta	Kontrol	Hasta	Kontrol
N ₁₃ (lat)	13.83	12.60	13.59	12.51
N ₁₉ (lat)	20.57	17.93	20.30	18.05
SİZ (msn))	6.74	5.33	6.71	5.57

Tablo 5. Posterior tibial sinir uyarımı ile saptanan latans ve amplitüd değerleri.

PTN	SAĞ		P	SOL		P
	Hasta	Kontrol		Hasta	Kontrol	
P37 lat (msn)	43.70	38.08	0.005	43.80	38.64	0.024
P37 amp (mikV)	3.99	4.82	0.978	4.22	4.47	0.226

larda periferik etkilenmenin en önemli örneği olmuştur.

GUP incelenmesinde P100 tepe latansı ve amplitüdünde anlamlı gecikmeler saptanmamıştır. Sadece % 2.7 olguda P100 latansında gecikme dikkati çekmiştir. (P>0.05). BUP'te ise I., III., V. yanıtlarının latans değerlerinde ancak % 2.7 olguda anormal bulgular elde edilmiştir (P>0.05).

EEG'de % 5.3'ünde anormal bulgu saptanmıştır. EEG anormalliği 2 olguda bitemporosentral bölgede yavaş aktivite paroksizimleri, diğer iki olguda ise diffüz zemin ritmi düzensizliği şeklinde bulgu vermiştir.

Olguların 24 (% 32)'ünde MRI'da nonspesifik bulgular elde edilmiştir. Bu olguların 10 (% 7.5)'unda periventriküler beyaz cevherde, bazal ganglionlar ve talamusta iskemik değişiklikler görülmüştür. Geriye kalan 14 (% 24.5) olguda ise serebral ve /veya serebellar atrofi saptanmıştır. Serebral iskemik değişiklikler saptanan 4 olgunun birinde birlikte SUP, GUP ve BUP yanıtlarında, iki olguda SUP yanıtlarında ve bir olguda SUP ve BUP yanıtlarında gecikmeler kaydedilmemiştir.

TARTIŞMA

Subklinik Hepatik Ensefalopati ilk kez portosistemik şanlı hastalarda 1970'li yılların başlarında tarif edilmiştir (12,13). Hepatik ensefalopatinin (HE) nörolojik semptomlarından önce mental değişikliklerin olduğu hipotezi

Zeegen ve ark. tarafından ileri sürülmüştür (13). Bu araştırmacılar portal dekompresyon cerrahisinden sonra HE'nin klinik belirtilerini vermeyen 34 hastanın 13 (%38)'ünün Retien trail making (RTM) testlerinde anormal skora sahip olduğunu gözlemişlerdir. Rehnstrom ve ark. benzer hasta grubunda belirgin entellektüel bozukluklar saptamışlardır (14). Bu çalışmaların ortak bulgusu SHE'de psikomotor yetenek bozulmuştur. Halbuki verbal yetenek korunmuştur. Verbal yeteneğin korunması nedeniyle SHE'nin saptanmasında mental durumun muayenesi yetersizdir.

SHE'nin tanısında kullanılan bir çok psikometrik test arasında Digit Sembol Testi (DST), Blok Design Testi (Bl Des), NCT ile ses ve ışığa reaksiyon testleri (RT) diagnostik değeri olan testlerdir (5,15-17) NCT-A ise SHE tanısı için en çok kullanılan testtir Bu test Trail Making Test (TMT)'i olarak bilinmekte olup, RTM testinin bir versiyonundan ibarettir (18). Bu testin uygulanmasının kolay olmasına rağmen yorumlanması zordur. Normal değerlerin iyi belirlendiği çalışmalarda bile anormal NCT-A skorlarının sirozlu hastaların %7-33 arasında değiştiği bildirilmiştir (4,10,19,20).

Hartmann ve ark'nın yaptığı bir çalışmada NCT-A'ya ilişkin anormal test sonuçları Child-Pugh sınıflamasına göre Child B ve C'de %10 düzeyinin üzerinde bulunurken bu oran Child-A'da %5 seviyesinde bulunmuştur (19). Yaptığımız çalışmada ise NCT-A sonucu 75 olguyu içeren seride Child A grubunda %12, Child B grubunda %20, Child C grubunda %36

olarak bulduk. Bu sonuçlar gerek Hartman ve ark. gerekse diğer araştırmacıların yaptıkları çalışma sonuçlarına benzerlik göstermektedir (10,19,20). Bununla birlikte yapılan bazı çalışmalarda SHE sıklığını farklı oranlarda görmekteyiz (4,18). Bunun en muhtemel nedeni kontrol grubunun oluşturulmasında karşılaşılan zorlukla açıklanabilir. Bu zorluklar yaş, eğitim düzeyi ve kullanılan NCT-A'nın farklı versiyonlarına bağlı olarak normal değerler belirgin şekilde değişmektedir.

Sayı ve harflerin uygun bir sürede birleştirilmesi temeline dayalı test olan NCT-B'nin SHE'nin saptanmasında en duyarlı test olduğu kabul edilmektedir (5,10). Ancak NCT-B'nin spesifitesi düşüktür. Çünkü bu testte normal heterojen popülasyon skorlarının önemli bir oranı anormaldir. Üstelik eğitim durumu için doğru normal değerlerin bilinmesi NCT-A'dan çok NCT-B için daha önemli gibi görünmektedir. Bu testle ilgili olarak Carlos ve ark. 83 sirozlu hasta üzerine yaptıkları çalışmada bazı hastaların Romen alfabetini yeterince bilmediklerinden testin tamamlanamamış olması bu teste eğitim düzeyinin ön planda olmasıyla açıklanabilir (21).

Psikometrik testlerin yorumundaki zorluklar nedeniyle bir çok araştırmacı SHE'nin tanısında daha uygun gibi görünen elektrofizyolojik testlerin kullanılmasını tercih etmektedirler (10,11,22). Günümüzde en çok kullanılan elektrofizyolojik testler GUP, BUP, SUP ve EEG olmakla birlikte event-related evoke potansiyelleri günümüzde en duyarlı test olarak kabul edilmektedir (23). Aşkar hepatik ensefalopati tanımlanmayan siroz olgularında çeşitli çalışmalarda GUP, BUP, SUP ve P300 değişik oranlarda anormallik göstermiştir (22,24) Yen ve ark. elektrofizyolojik testlerinin psikometrik testlerden daha az duyarlı buna karşılık yüksek bir spesifite ve pozitif bir prediktiviteye sahip olduğunu iddia etmişlerdir (24).

Çalışmamızda SUP % 44, BUP % 2.7 ve GUP % 2.7 oranında anormallik göstermiştir. Bu çalışmada sirotiklerde SHE gelişen hastalarda görsel ve işitsel sistemin çok anlamlı etkilendiği

kanısına varılmıştır. En fazla somatosensoryel sistemin etkilendiği dikkat çekmiştir. Ayrıca olgular da santral iletim zamanının uzaması etkilenmenin daha çok periferik sinirlerde olduğunu göstermiştir. Bunun yanısıra elektroensefalografi ancak % 5.3 olguda zemin ritmi düzensizliği göstermiştir. Yine tüm olguların ancak %32'sinde MRI'da nonspesifik bulgular tespit edilmiştir. Bu bulgular iskemi, serebral ya da serebellar atrofi gibi nonspesifik bulgulardır.

Psikometrik testler elektrofizyolojik testlerden daha duyarlı fakat spesifiteleri muhtemelen daha düşüktür (16,24). Buna ilaveten anormal psikometrik test sonuçları ile anormal elektrofizyolojik testler arasında tam bir uygunluk bulunmamaktadır. Bu durumda SHE'nin tanısında her iki metodun birlikte kullanılması uygun görünmektedir. Çeşitli araştırmacılar farklı tanı yöntemlerini tercih etmektedir. Weissenborn ve ark. SHE tanısı için NCT-B ve P300'un yeterli olduğunu ileri sürerken, Carlos ve ark. ile Groeneweg ve ark NCT-A, SDT ve spektral EEG'yi seçmişlerdir. (10,20,21) Bugün için SHE tanısı için elektrofizyolojik ve psikometrik testlerin birlikte kullanılması gerektiği kanaatindeyiz.

EEG subklinik fazdaki değişiklikleri kaydetme duyarlılığına sahip olmamakla birlikte spektral EEG'ye göre sirotik hastalar arasındaki SHE oranı % 8-35 arasında değişmektedir (2,5,10,12). Bizim çalışmamızda muhtemelen konvansiyonel EEG kullanılması nedeniyle bu oran % 5.3 olarak bulunmuştur. MRI'da ise bazal ganglionlarda bazı selektif değişikliklerin olduğu ve bunların Globus Palliolustaki post sinaptik dopamin D2 reseptörlerindeki değişiklikler olduğu ve bunun manganez ile ilişkili olabileceği iddia edilmektedir (25,26).

Bu çalışmanın sonucu olarak sirozlu hastalarda SHE'nin günlük yaşama yansıyan çeşitli olumsuzlukları nedeniyle belirli periyotlarda, tanı değeri yüksek psikometrik testlerin yanısıra elektrofizyolojik testlerden SUP çalışmalarının da yapılması gerektiğini söyleyebiliriz. Özellikle bu hastaların makina işletimi, motorlu araç kullanması durumlarda çok daha sıkı takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Gitlin N. Subclinical portal-systemic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 1988; 82:8-11.
2. Gitlin N, Lewis DC; Hinkley L. The diagnosis and prevalence of subclinical hepatic encephalopathy in apparently healthy, non-

- shunted patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1986; 3:75-82.
3. Kullmann F, Hollerbach S, Holstege A, Scholmerich: The diagnostic value of evoked potentials. *J Hepatol* 1995; 22: 101-10.
 4. Marchesini G, Zoli M, Dondi C, et al. Prevalence of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhotics and relationship to plazma aminoasit balance. *Dig Dis Sci* 1980;25:763-8.
 5. Ridders L, Jenko P, Rudman D, Freides D: Subclinical hepatic encephalopathy detection, prevalence, and relationship to nitrogen metabolism. *Gastroenterolgy* 1978; 75: 462-9.
 6. Groeneweg N, Quero JC, De Bujin I, et al. Subclinical hepatik encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology* 1998; 28: 45-9.
 7. De Bruijin KM, Blendis LM, Zilm DH, et al. Effect of dietary protein manipulations in subclinical portal-systemic encephalopathy. *Gut* 1983; 24: 53-60.
 8. Morgan MY, Alonso M, Stanger LC. Lactitol and lactulose for the treatment of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. *J Hepatol* 1989;8: 208-17.
 9. Salerno F, Moser P, Maggi A, et al. Effects of long-term administration of low-dose lactitol in patients with cirrhosis but without overt encephalopathy. *J Hepatol* 1994; 21:1092-6.
 10. Weissenborn K, Scholz M, Hinrichs, et al. Neurophysiological assessment of early hepatic encephalopathy. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1990; 75: 289-95.
 11. Taylor-Robinson SD, Buckley C, Changani KK, et al. Cerebral proton and phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy in patients with subclinical hepatic encephalopathy. *Liver*1999; 19: 389-98.
 12. Kardel T, Lund Y, Zander Olsen P, et al. Encephalopathy and Portocaxal anostomosis. *Scand J Gastroenterol* 1970;5: 681-5.
 13. Zeegen R, Drinkwater JE, Dawson AM. Method for measuring cerebral dysfunction in patients with liver disease. *Br Med J* 1970; 2: 633-6.
 14. Rehnstrom S, Simert G, Hansson JA, et al. Chronic hepatic encephalopathy. A psychometrical study. *Scand J Gastroenterol* 1977;12:305-1.
 15. Gilberstadt SJ, Gilberstadt H, Zixel, et al. Psychomotor performance defects in cirrhotic patients without overt encephalopathy. *Arch Intern Med* 1980; 140: 519-21.
 16. Schomerus H, Hamster W, Blunck H, et al. Latent portosystemic encephalopathy. I. Nature of cerebral function defects an their effect on fitness to drive. *Dig Dis Sci* 1981; 26: 622-30.
 17. Tarter RE, Hegedus AM, Van Thiel DH, et al. Non alcoholic cirrhosis associated with neuropsychological dysfunction in the absence of overt evidence of hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 1984; 86: 1421-7.
 18. Reitan RM. Validity of the trail making test as an indication of organic brain damage. *Percept Mot Scills* 1985; 8: 271-6.
 19. Hartmann UC, Quero JC, Schalm SW. Diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy: Spectral EEG versus standard psychometric tests. *Gastroenterology* 1985; 108: A 1080.
 20. Groeneweg M, Moerland W, Quero JC, et al. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *J.Hepatol* 2000;32:748-53.
 21. Carlos J, Solko W; Subclinical Hepatic Encephalopathy. *Seminars in liver Disease* 1996;16;3:321-8.
 22. Zeneroli ML, Pinelli G, Gollini G, et al. Visual evoked potential: a diagnostic tool for the assessment of hepatic encephalopathy. *Gut* 1984;25:291-9.
 23. Kügler CFA, Lotterer E, Petter J, et al. Visual event-related P300 potentials in early portosystemic encephalopathy. *Gastroenterology* 1992;103:302-10.
 24. Yen CL, Liaw YF. Somatosensory evoked potentials and number connection test in the detection of subclinical hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterol* 1990; 37: 332-4.
 25. Krieger D, Krieger S, Jonsen O, et al. Manganese and chronic hepatic encephalopathy. *Lancet* 1995; 346: 270-4.
 26. Mousseau DD, Perney P, Pomier-Layrargues G, et al. Selective loss of pallidal dopamine D2 receptor density in hepatic encephalopathy. *Neurosci Lett* 1993;162:192-6.