

KOGNITIVNÍ ZMĚNY U PACIENTŮ PO ZAVEDENÍ TRANSJUGULÁRNÍ INTRAHEPATÁLNÍ PORTOSYSTÉMOVÉ SPOJKY

původní práce

Michaela Routhu¹
Jan Bažant²
Rastislav Žirko^{3,4}
Václav Šafka^{5,6}
Ladislav Hosák^{3,4}

¹Southern Health NHS Foundation
Trust, Ravenwood House, Knowle,
Velká Británie

²Oddělení klinické psychologie
Pardubické nemocnice, Nemocnice
Pardubického kraje, Pardubice

³Psychiatrická klinika FN, Hradec
Králové

⁴Psychiatrická klinika LF UK v Hradci
Králové, Hradec Králové

⁵Ústav fyziologie LF UK v Hradci
Králové, Hradec Králové

⁶Katedra vojenského vnitřního
lékařství a vojenské hygieny,
Fakulta vojenského zdravotnictví
Univerzity obrany, Hradec Králové

Kontaktní adresa:

prof. MUDr. Ladislav Hosák, Ph.D.
Psychiatrická klinika FN
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: hosak@lfhk.cuni.cz

Studie byla podpořena grantem
IGA NS/10363-3 a grantem GAUK
73809.

SOUHRN

Routhu M, Bažant J, Žirko R, Šafka V, Hosák L. Kognitivní změny u pacientů po zavedení transjugulární intrahepatální portosystémové spojky

Cíl: Jaterní encefalopatie je důležitou komplikací po TIPS (zavedení *transjugulární intrahepatální portosystémové spojky*). Je spojena s horší kvalitou života a vyšší mortalitou. Zhruba jedna třetina pacientů po TIPS trpí novou nebo zhoršenou jaterní encefalopatií. Cílem této práce bylo podrobně popsat kognitivní změny u pacientů podstupujících TIPS.

Materiál a metoda: Toto je prospektivní studie dospělých pacientů (pacienti starší 18 let) podstupujících TIPS. Pacienti byli kognitivně vyšetřeni před TIPS, 1 měsíc po TIPS a 6 měsíců po TIPS. Použili jsme standardizovaný test PHES (Psychometric Hepatic Encephalopathy Score), který je určen specificky k diagnostice jaterní encefalopatie.

Výsledky: Celkový počet provedených neuropsychologických vyšetření byl 58 u 25 pacientů (z toho 9 žen; medián věku 62 let). Většina pacientů již před operací splňovala kritéria patologického kognitivního výkonu (medián pro PHES skóre = -6). Naměřené hodnoty jsou konzistentní se světovou literaturou souhrnného zhoršení pacientů po zákroku (medián PHES skóre = -9) s následným zlepšením po 6 měsících od zákroku (medián PHES skóre = -5). Po rozděle-

SUMMARY

Routhu M, Bažant J, Žirko R, Šafka V, Hosák L. Changes in cognitive performance after Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunting

Objective: Hepatic encephalopathy (HE) is one of the common complications after transjugular intrahepatic portosystemic shunting (TIPS). About one third of patients suffers from new or worsening HE after TIPS. HE is associated with worse quality of life and increased mortality. The aim of the study was to describe in detail the cognitive changes in the patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting.

Materials and Method: This is a prospective cohort study of patients undergoing TIPS aged 18 and over. The patients were cognitively tested before TIPS, and one month and 6 months after TIPS. We used standardized hepatic encephalopathy test (PHES).

Results: We have assessed 25 patients (9 females, median age = 62). Most of the patients already showed some signs of cognitive impairment prior to the TIPS (median PHES score = -6). There was a worsening in the cognitive performance median after TIPS in the overall sample, which is consistent with world literature (median PHES score = -9). The PHES score then improved 6 months after TIPS (median PHES score = -5). However, there was a significant subgroup of 8 pa-

ní pacientů podle rozdílu hodnot PHES skóre před a po TIPS vznikly podskupiny zlepšených a zhoršených pacientů. Zjistili jsme, že 8 pacientů se po výkonu signifikantně zlepšilo (Wilcoxon Signed-Rank Test, $p = 0,005$).

Závěr: V literatuře velmi zřídka zmiňovaný je fenomén kognitivního zlepšení pacientů po TIPS. Medián kognitivního výkonu se u celé skupiny pacientů po TIPS zhoršil, jak jsme předpokládali. Byla zde však také významná podskupina pacientů, kteří se po zákroku zlepšili, co se týče kognitivního výkonu. Další výzkum by se mohl zaměřit na identifikování obou podskupin pacientů tak, aby bylo možné v budoucnu určit, kdo se kognitivně zlepšil nebo zhoršil po TIPS.

Klíčová slova: jaterní encefalopatie, kognitivní deficit, transjugulární intrahepatální portosystémová spojka, psychometrický skóre hepatální encefalopatie.

tients in the sample, who actually showed a significant improvement of cognitive functioning one month after TIPS procedure (Wilcoxon Signed-Rank Test, $p = 0.005$).

Conclusion: The worsening of median of performance is consistent with the world literature. However, the improvement of cognitive functioning soon after TIPS is rarely mentioned and it presents an exciting finding. It is even more interesting that these patients were performing worse at baseline cognitive testing than the group of patients which worsened after TIPS. Future research could focus on this improved subgroup to see how they differ from the rest of the patients and try to identify some protective factors. It seems that patients after TIPS can be divided into groups of patients who worsen, and who improve in terms of cognitive functioning. This would be a new finding. The world literature usually focuses on reports of maintaining and worsening of cognitive functioning after TIPS only – however this could be caused by looking at the sample as a whole rather than at subcategories, as we demonstrated.

Key words: hepatic encephalopathy, cognitive deficit, transjugular intrahepatic portosystemic shunt, Psychometric Hepatic Encephalopathy Score.

ÚVOD

Léčba komplikací portální hypertenze, která provází především chronická jaterní onemocnění, typicky jaterní cirhózu,¹ prodělává v posledním desetiletí pozoruhodný rozmach, který souvisí také s pokroky v pochopení patofyziologických mechanismů. Portální hypertenze může vést ke komplikacím, jako jsou jícnové varixy či břišní ascites. Proto je léčba portální hypertenze velmi důležitá a nezřídka život zachraňující. K významným léčebným opatřením, jež pomáhají řešit ty nejzávažnější situace, se řadí TIPS – transjugulární intrahepatální portosystémový zkrat prováděný miniinvazivně vasografickou technikou. Mezi první světová pracoviště, která tuto metodu zavedla do své klinické praxe, patří i Fakultní nemocnice Hradec Králové (FN HK), kde je tento zákrok prováděn již třináct let, a soubor zde ošetřených a výzkumně podchycených

nemocných překročil počet 800 a je pozoruhodný i v celoevropském měřítku.

Bohužel, jedním z běžných nežádoucích účinků TIPS je jaterní encefalopatie (JE).

JE je definována Evropskou a Americkou asociací pro studium jater jako *dysfunkce mozku způsobená nedostačnou funkcí jater* nebo portosystémovým zkratem (jako je TIPS). JE se manifestuje širokým spektrem neurologických či psychiatrických příznaků od subklinické JE po kóma.² JE se popisuje pomocí stupňů I–IV² (tab. 1). Stupně I–IV jsou kategorizovány jako „manifestní“ encefalopatie. Existuje také takzvaná minimální encefalopatie, která není zjevná hepatologům klinicky, ale projeví se v kognitivních testech.

Světové studie ukazují, že zhruba 30 % pacientů trpí novou nebo zhoršenou JE po TIPS.^{3,4,5} Jaterní encefalopatie zhoršuje kvalitu života po TIPS.⁶ JE také snižuje šanci

Tab. 1. West-Haven grading jaterní encefalopatie

Grading podle West Haven Criteria	Popis příznaků	Diagnóza
Bez poškození	Bez encefalopatie	Kognitivní testy ukazují normální výkon
Minimální	Psychometrické či neuropsychologické testy zaměřené na exekutivní funkce a psychomotorickou rychlost ukazují poruchu oproti normě, ale klinicky obraz je normální	Abnormální výsledky pomocí psychometrických či neuropsychologických testů bez klinické manifestace
Stupeň I	Přítomné jsou následující příznaky: Euforie Úzkost Poruchy pozornosti Sčítání nebo odečítání je pro pacienty obtížné Poruchy spánkového rytmu	Ačkoliv je pacient orientován v čase a prostoru, má určitý problém v kognitivních testech a osoby, které jej znají dobře, si všimnou jistých změn chování
Stupeň II	Letargie či apatie Porucha orientace v čase Významné změny osobnosti Nezvyklé chování Dyspraxie Flapping tremor	Porucha orientace v čase (alespoň 3 chyby v následujícím: rok, roční období, měsíc, den v měsíci, den v týdnu) ± ostatní zmíněné symptomy
Stupeň III	Somnolence až semi-stupor Odpovídá na hlasový podnět Porucha orientace Bizarní chování	Porucha orientace místem (alespoň 3 chyby v následujícím: Země, kraj, město či místo) ± ostatní zmíněné symptomy
Stupeň IV	Kóma	Pacient nereaguje ani na bolestivý podnět

na přežití.⁷ Deset procent pacientů trpících JE po TIPS vyžaduje transplantaci jater nebo zemře.⁸ I pacienti s minimální jaterní encefalopatií představují významný klinický problém. Jejich schopnost řídit motorová vozidla je narušena a je zde větší riziko, že způsobí dopravní nehodu.⁹

Cílem této studie bylo monitorovat náš hradecký soubor pacientů a podrobně kognitivně vyšetřit pacienty po TIPS. Především jsme se chtěli zaměřit na změny JE v čase.

SOUBOR A METODA

Vstupní kritéria

Do souboru byli zařazeni pacienti podstupující TIPS ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové, kteří souhlasili s účastí ve studii mezi lety 2009 a 2011. Design studie byl prospektivní kohortová studie. Vyřazovacím kritériem pro výzkum byl věk méně než 18 let. Pacienti se zřejmou závislostí na alkoholu byli také ze studie vyloučeni.

Metodika TIPS

V Hradci Králové se používá standardní metodika TIPS.^{10,11} TIPS vytváří spojku mezi jaterní žilou a portální žilou. Tím se sníží průtok krve játry a sníží se hypertenze v portálním řečišti, která by jinak mohla vést ke krvácení z jícnových varixů, vzniku či zhoršení břišního ascitu a dalším komplikacím.

Časový rozvrh vyšetření

Cílem této větve našeho výzkumu bylo vyšetřit vývoj kognitivních změn pacientů po TIPS v čase pomocí neuropsychologického vyšetření. Z literatury víme, že u většiny pacientů po TIPS se vyvine JE během prvních tří měsíců po TIPS.³ Proto byli pacienti testováni před TIPS, jeden měsíc po TIPS a šest měsíců po TIPS.

Diagnóza jaterní encefalopatie

Diagnózu JE stanovil klinickým vyšetřením kvalifikovaný psychiatr Psychiatrické kliniky FNHK (Fakultní nemocnice Hradec Králové) podle klasifikace MKN-10. JE spadá pod diagnózu „F06.8 Jiné určené duševní poruchy způsobené poškozením a dysfunkcí mozku a somatickou nemocí.“¹² Diagnóza byla podpořena použitím standardní baterie neuropsychologických testů pro stanovení jaterní encefalopatie PHES (Psychometric Hepatic Encephalopathy Score), v Německu zpočátku nazývané PSE-Test.¹³

Pacienti byli navíc sledováni týden po TIPS při hospitalizaci na oddělení D Interní kliniky FNHK. Po propuštění zkoumaných subjektů do domácí péče psychiatr zjišťoval telefonickými monitorováními stav pacienta (anamnesticky z údajů od pacienta a rodiny) jedenkrát týdně, dokud neuplynuly dva měsíce od TIPS. Telefonická observace probíhala dle připraveného dotazníku. Dotazník byl sestaven dle literárních popisů nejtypičtějších příznaků jaterní encefalopatie, pro pozitivní nález svědčil výskyt alespoň dvou různých nových příznaků psychické choroby. Takto jsme si mohli být jisti, že jsme neopominuli přechodnou epizodu JE.

Charakteristika testu PHES

PHES se skládá z následujících subtestů: Číselné symboly, Spojování číslic A a B, Tečkování kruhu a Sledování linií (známé v angličtině jako Digit Symbol Test, Number Connection Test A&B, Serial Dotting a Line Tracing test).¹³

Testy jaterní encefalopatie se zaměřují především na rychlost zpracování informací a detekci poruch pozornosti.¹⁴ Spojování číslic A a B měří psychomotorické tempo, pozornost, a schopnost vizuálně-prostorového vyhledávání a flexibilitu myšlení. Číselné symboly navíc testují vizuální bezprostřední paměť, asociační učení. Tečkování kruhu je typ testu zaměřující se především na psychomotorické tempo. Sledování linií prověřuje vizuálně-motorické a vizuálně-prostorové schopnosti se zaměřením na rychlost a přesnost.¹⁵

Dosažené skóre je mezi +6 a -18 s tím, že cut off skóre pro diagnózu JE je -4.¹⁵ Toto skóre má senzitivitu 96 % a specificitu 100 % a bylo validizováno v mnoha zemích, například v Německu, Itálii, či Španělsku.¹⁶⁻¹⁹ Selhávání ve výkonu o dvě standardní odchylky a více, v minimálně dvou testech,

Tab. 2. Výsledky testu PHES pro všechny pacienty

Číslo pacienta	Věk	PHES skóre před TIPS	PHES skóre 1 měsíc po TIPS	PHES skóre 6 měsíců po TIPS
1	51	-6	-7	
2	60	-15	-13	-9
3	65	0	-11	-5
4	67	-7	-5	-5
5	51	-5	-9	-4
6	65	-5	-11	-8
7	62	-3	0	0
8	43	-8	-5	-4
9	58	-5	-2	1
10	67	-12		
11	43	-12	-10	-9
12	59	-5	1	1
13	69	3	-9	-1
14	71	-10		
15	44	-9		
16	62	-5		
17	67	-6		
18	60	-6	-12	-7
19	53	-13	-9	-9
20	59	-6	-7	-9
21	61	-9	-11	
22	70	-1	-2	
23	67	-2		
24	68	-10		
25	67	-10		

v porovnání s kontrolním souborem jedinců odpovídajícího věku a vzdělání, svědčí pro kognitivní poškození.¹⁵

PHES je zlatým standardem k určení JE od světového kongresu gastrohepatologie v roce 1998.¹⁵

PHES manuál byl objednan ze zahraničí, protože neexistuje česká verze. Standardizace této metody na české populaci zatím neproběhla. Jde o neuropsychologickou zkoušku, ve které nehrají významnou roli školní vědomosti či kulturou ovlivnitelné faktory v porovnání s německou populací, na které byl test zaveden. V této práci jsme proto k interpretaci výsledků použili standardizační data ze zahraničí. Spojování číslic A a B je svým principem shodné s Testem cesty A a B, který je v ČR standardizován v lehce odlišné podobě. Test číselných symbolů je variantou v ČR standardizovaného subtestu Symboly z WAIS-III.²⁰

Statistický rozbor

Skóre PHES byla porovnána pomocí Wilcoxonova Signed-Rank testu a Mannova-Whitneyho testu.

Souhlas Etické komise

Výzkum byl schválen Etickou komisí Fakultní nemocnice v Hradci Králové dne 17. 7. 2008 (číslo 200805 S15P).

VÝSLEDKY

Celkový počet provedených neuropsychologických vyšetření byl 58 u 25 pacientů. Jeden pacient odmítl absolvovat celé vyšetření. Před TIPS bylo realizováno 25 vyšetření, 1 měsíc po TIPS 17 vyšetření, 6 měsíců po TIPS 14 vyšetření. Čtrnáct pacientů absolvovalo všechny vizity, další 3 pacienti prošli alespoň 2 vyšetřeními.

Všichni sledovaní pacienti měli úspěšně zavedený TIPS. Žádný pacient neutrpěl trombózu jako komplikací TIPS a žádný pacient nezemřel v průběhu studie. Tři pacienti utrpěli komplikace během TIPS: u dvou pacientů došlo k poranění žlučovodu, u jednoho k poškození jaterního pouzdra. Všichni tito nemocní se dobře zotavili.

Tab. 2 uvádí výsledky všech pacientů, kteří vstoupili do analýzy. Většina pacientů již před operací splňuje kritéria patologického kognitivního výkonu uváděného v manuálu testu (cut-off -4).¹⁵ Statistické hodnoty (zejména medián) souhrnně poukazují na zhoršení pacientů po zákroku s následným zlepšením po 6 měsících. Před zákrokem byl medián PHES -6, měsíc po TIPS -9, po půl roce pak -5. Zhoršení ve výkonu před TIPS a měsíc po něm není statisticky signifikantní (Wilcoxonův Signed-Rank Test, $p = 0,37$).

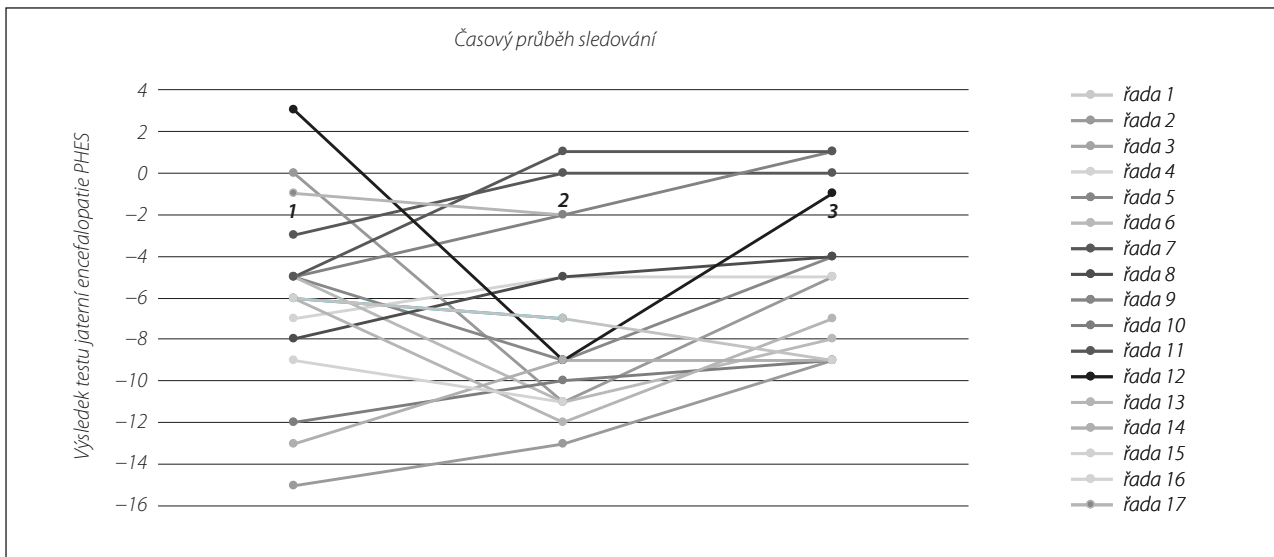
Zlepšení mezi vyšetřeními jeden měsíc po TIPS a šest měsíců po TIPS dosahuje statistické významnosti (Wilcoxonův Signed-Rank Test, $p = 0,007$). Změna mezi kognitivním výkonem před TIPS a šest měsíců po TIPS nebyla signifikantní (Wilcoxonův Signed-Rank Test, $p = 0,11$).

Analýza výsledků kognitivních testů u jednotlivých pacientů ukazuje nerovnoměrný průběh vývoje stavu po TIPS (graf 1). Zjednodušeně je z grafu 1 patrné, že pacienti se, co se týče kognitivního výkonu, „jako celá skupina“ před a po TIPS ve výkonu neliší. Průběhem se ale rozpadají na skupinu po TIPS zlepšených a zhoršených pacientů (graf 2 a graf 3). U obou těchto podskupin jsou již změny v kognitivním výkonu před a po TIPS statisticky významné.

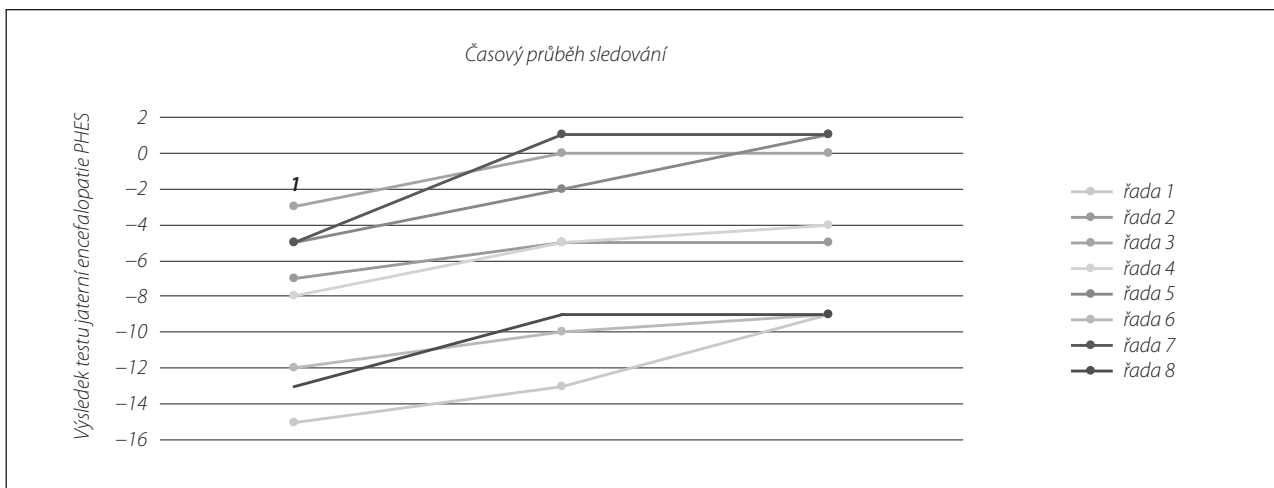
Podskupina zlepšených pacientů se signifikantně zlepšuje mezi vyšetřeními před a jeden měsíc po TIPS (Wilcoxonův Signed-Rank Test, $p = 0,005$), viz graf 2. Efekt zlepšení trvá i mezi vyšetřeními před TIPS a šest měsíců po TIPS (Wilcoxonův Signed-Rank Test, $p = 0,005$).

Podskupina zhoršených pacientů se signifikantně zhoršuje mezi vyšetřeními před a jeden měsíc po TIPS (Wilcoxonův Signed-Rank Test, $p = 0,025$; graf 3). Tento rozdíl se umocní při zahrnutí pacientů, kteří podstoupili pouze první dvě vyšetření (Wilcoxonův Signed-Rank Test, $p < 0,005$). Samotný rozdíl mezi vyšetřeními před a šest měsíců po TIPS je hraničně signifikantní (Wilcoxonův Signed-Rank Test, $p < 0,05$), pacienti zhoršení po 1 měsíci jsou mírně horší i po uplynutí 6 měsíců od TIPS.

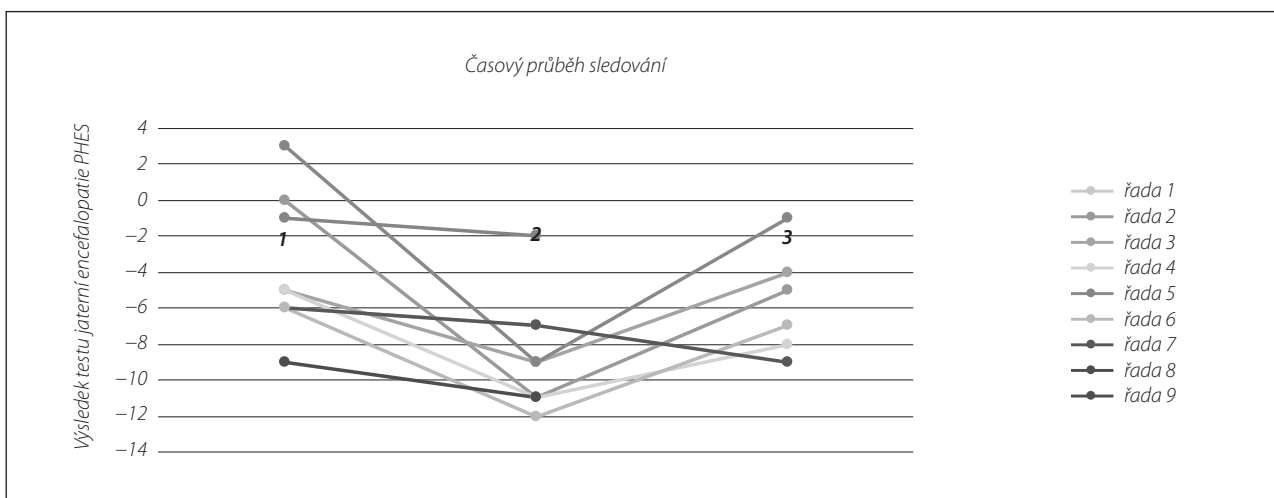
Zajímavým nálezem byl fakt, že pacienti, kteří vykazovali ve vyšetření před TIPS trend k nižšímu kognitivnímu postižení, tj. jsou před zákrokem v lepší kondici (Mannův-Whitneyho Test, $p = 0,08$), se měsíc po TIPS s větší pravděpodobností zhoršili. Při vyšetření po TIPS se rozdíl v kognitivním výkonu mezi oběma skupinami začíná vyrovnávat (Mannův-Whitneyho Test, $p = 0,11$) a ve vyšetření po šesti měsících již není mezi podskupinami rozdíl (Mannův-Whitneyho Test, $p = 0,7$).



Graf 1. PHES skóre pro všechny pacienty, kteří podstoupili alespoň dvě vyšetření PHES



Graf 2. PHES skóre pro pacienty, kteří se zlepšili v kognitivním výkonu po TIPS



Graf 3. PHES skóre pro pacienty, kteří se zhoršili v kognitivním výkonu po TIPS

Porovnali jsme charakteristiky běžně spojené se vznikem JE po TIPS v souboru zlepšených pacientů a zhoršených pacientů – vysoký věk, ženské pohlaví, nealkoholická etiologie jaterní cirhózy, velká změna portálního gradientu po TIPS, vysoké Childovo-Pughovo skóre (skóre k hodnocení prognózy pacientů s chronickým jaterním onemocněním, převážně jaterní cirhózou, skóre je založeno na pěti klinických proměnných – celkový bilirubin, albumin, krevní srážlivost, ascites a jaterní encefalopatie), komorbidita s diabetes mellitus, ascites jako indikace k TIPS a použití nepokrytého stentu.^{4,21–33} Také jsme porovnali užití laktulózy a rifaximinu (širokospektré nevstřebatelné antibiotikum s účinkem na grampozitivní a gramnegativní bakterie a anaerobní flóru), které se používají k profylaxi JE.³⁴

Průměrný věk zhoršených pacientů byl 61 let, průměrný věk zlepšených pacientů byl 56 let. Přesto tento rozdíl nevyšel jako statisticky významný ($p = 0,11$). Změna portálního gradientu po TIPS byla větší ve skupině pacientů s kognitivním zhoršením po TIPS (12,75 versus 9,2 u pacientů s kognitivním zlepšením). Podskupiny zlepšených a zhoršených pacientů se nelišily v etiologii jaterní cirhózy, Childově-Pughově skóre, výskytu diabetes mellitus či indikaci k TIPS. Ani v užití laktulózy a rifaximinu nebyly mezi nemocnými statisticky významné rozdíly.

DISKUSE

Je známo, že u značné části pacientů po TIPS se vyvine signifikantní zhoršení kognitivních funkcí.⁵ My jsme potvrdili zhoršení kognitivního fungování po TIPS ve skupině jako celku. Tento výsledek nevyšel jako statisticky významný, což se dá vysvětlit omezenou velikostí souboru.

V databázi PubMed jsme však nenašli studii, která by popisovala kognitivní zlepšení pacientů po TIPS (vyhledávání pomocí klíčových slov TIPS AND encephalopathy AND cognitive). Usuzujeme, že náš nález je tudíž do značné míry unikátní. Je možné, že celkové zhoršení souboru vedlo k tomu, že se vědci zaměřili na toto zhoršení a přehlédli podstatnou skupinu pacientů, kteří se po TIPS zlepšili. Tato hypotéza však vyžaduje testování na větším soubo-

ru, než bude možné ji potvrdit. Kdyby se však potvrdila, náhled lékařů a pacientů na TIPS by se mohl změnit směrem k pozitivnějšímu, více vyváženému pohledu.

Věkový rozdíl mezi skupinami pacientů, kteří se zlepšili a zhoršili v kognitivní výkonnosti po TIPS ukazuje na možnou roli věku v procesu uzdravování po TIPS. Věk je jeden z nejdůležitějších predispozic ke vzniku JE po TIPS.²¹ Tento rozdíl však nevyšel v našem souboru jako statisticky významný a musel by se potvrdit na větším souboru. Význam změny portálního gradientu ve vzniku JE byl popsán v předchozích studiích.³³ V našem pilotním souboru se ukazuje společně s věkem jako faktor potenciálně určující prognózu nemocných po TIPS, co se JE týče.

Většina pacientů v našem souboru trpěla JE už před TIPS. Toto je v souladu se světovou literaturou. Bajaj uvádí, že při podrobném testování můžeme odhalit JE u 80 % populace pacientů s cirhózou.³⁵

Limitací naší studie je fakt, že se jedná o pilotní soubor s relativně malým počtem pacientů. Výhodou studie je detailní studium kognitivních změn po TIPS na české populaci. Studie navíc přináší nový náhled na problematiku JE po TIPS.

Další výzkum by se mohl zaměřit na identifikování obou podskupin pacientů, tak aby bylo možné v budoucnu určit, kdo se kognitivně zlepšil nebo zhoršil po TIPS.

ZÁVĚR

Transjugulární intrahepatální portosystémová spojka je zákrok, který mnoha nemocným nepochybně zlepšuje kvalitu života v následujících letech tím, že zmírňuje dopad jejich základního jaterního onemocnění. Pokud je však komplikována vznikem JE, kvalita života se může pacientům naopak zhoršit. Proto se výzkum doposud zaměřoval na pacienty, kteří se po TIPS kognitivně zhoršili. Z našeho předběžného šetření vyplývá, že část pacientů, která měla JE před TIPS, se může po TIPS zlepšit. Výzkum pacientů v budoucnu by se mohl zameřit na tuto skupinu nemocných a hledat protektivní faktory, které přispěly ke kognitivnímu zlepšení.

LITERATURA

- Jirkovský V, Hůlek P. Transjugulární intrahepatální portosystémová spojka. In: Ehrmann J, Hůlek P, eds. *Hepatologie*. Praha: Grada 2010; 491–500.
- American Association for the Study of Liver Diseases, European Association for the Study of the Liver. *Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases*. *J Hepatol* 2014; 61 (3): 642–659.
- Masson S, Mardini HA, Rose JD, Record CO. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt insertion: a decade of experience. *QJM* 2008; 101: 493–501.
- Zuckerman DA, Darcy MD, Bocchini TP, Hildebolt CF. Encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunting: analysis of incidence and potential risk factors. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169: 1727–1731.
- Russo MW, Sood A, Jacobson IM, Brown RS. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: an analysis of the literature on efficacy, morbidity, and mortality. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2521–2527.
- Campbell MS, Brensinger CM, Sanyal AJ et al. Quality of life in refractory ascites: transjugular intrahepatic portal-systemic shunting versus medical therapy. *Hepatology* 2005; 42: 635–640.
- Stewart CA, Malinchoc M, Kim WR, Kamath PS. Hepatic encephalopathy as a predictor of survival in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2007; 13: 1366–1371.
- Masson S, Mardini HA, Rose JD, Record CO. Hepatic encephalopathy

- after transjugular intrahepatic portosystemic shunt insertion: a decade of experience. *QJM* 2008; 101: 493–501.
9. Bajaj JS, Saeian K, Schubert CM et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: The reality beyond the driving test. *Hepatology* 2009; 50 (4): 1175–1183.
 10. Gordon JD, Colapinto RF, Abecassis M et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a nonoperative approach to life-threatening variceal bleeding. *Can J Surg* 1987; 30: 45–49.
 11. Krajina A, Hůlek P, Eliás P et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Cor Vasa* 1993; 35: 157–161.
 12. Světová zdravotnická organizace. MKN-10: Mezinárodní klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů: desátá revize. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR 2008.
 13. Schomerus H, Weissenborn K, Hamster W, Ruckert N, Hecker H. PSE-Syndrom-Test. Frankfurt: Swets & Zeitlinger B. V. 1999.
 14. Ortiz M, Córdoba J, Doval E et al. Development of a clinical hepatic encephalopathy staging scale. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26 (6): 859–867.
 15. Kappus MR, Bajaj JS. Assessment of Minimal HE (with emphasis on computerized psychometric tests. *Clin Liver Dis* 2012; 16 (1): 43–55.
 16. Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Ruckert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001; 34: 768–773.
 17. Amodio P, Campagna F, Olianias S et al. Detection of minimal hepatic encephalopathy: normalization and optimization of the Psychometric Hepatic Encephalopathy Score. A neuropsychological and quantified EEG study. *J Hepatol* 2008; 49: 346–353.
 18. Romero-Gómez M, Córdoba J, Jover R et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007; 45: 879–885.
 19. Dbouk N, McGuire BM. Hepatic encephalopathy: a review of its pathophysiology and treatment. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2006; 9 (6): 464–474.
 20. Preiss M, Bartoš A, Čermáková R. Neuropsychologická baterie Psychiatrického centra Praha 3. přepracované vydání. Praha: Psychiatrické centrum 2013.
 21. Stefánková J, Hůlek P, Babu A et al. Hepatic encephalopathy due to TIPS-retrospective study. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 480–484.
 22. ter Borg PC, Hollemans M, Van Buuren HR et al. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts: Long-term Patency and Clinical Results in a Patient Cohort Observed for 3–9 Years. *Radiology* 2004; 231: 537–545.
 23. Riggio O, Merli M, Pedretti G et al. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Incidence and risk factors. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 578–584.
 24. Sanyal AJ, Freedman AM, Shiffman ML et al. Portosystemic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: results of a prospective controlled study. *Hepatology* 1994; 20: 46–55.
 25. Mamiya Y, Kanazawa H, Kimura Y et al. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Hepatol Res* 2004; 30: 162–168.
 26. Hassoun Z, Deschênes M, Lafortune M et al. Relationship between pre-TIPS liver perfusion by the portal vein and the incidence of post-TIPS chronic hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1205–1209.
 27. Somberg KA, Riegler JL, Laberge JM et al. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunts: incidence and risk factors. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 549–555.
 28. Rössle M, Deibert P, Haag K et al. Randomised trial of transjugular-intrahepatic-portosystemic shunt versus endoscopy plus propranolol for prevention of variceal rebleeding. *Lancet* 1997; 349: 1043–1049.
 29. Bahn E, Nolte W, Kurth C et al. Quantification of the electroencephalographic theta/alpha ratio for the assessment of portal-systemic encephalopathy following implantation of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPSS). *Metab Brain Dis* 2002; 17: 19–28.
 30. François E, García-Pagán JC, Bru C et al. Effects of percutaneous intrahepatic portosystemic shunt on splanchnic and systemic hemodynamics in patients with portal hypertension. *Gastroenterol Hepatol* 1997; 20: 1–4.
 31. Deng D, Liao MS, Qin JP, Li XA. Relationship between pre-TIPS hepatic hemodynamics and postoperative incidence of hepatic encephalopathy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006; 5: 232–236.
 32. Bai M, Han GH, Yuan SS et al. Early hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: the risk factors and long-time survival. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2011; 19: 498–501.
 33. Nägele T, Seeger U, Pereira P et al. MR proton spectroscopy to monitor the concentration changes in cerebral metabolites following a TIPS placement. *Rofo* 1999; 170: 298–303.
 34. Sharma BC, Sharma P, Lunia MK et al. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2013; 108 (9): 1458–1463.
 35. Bajaj, JS. Minimal hepatic encephalopathy matters in daily life. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3609–3615.