

**Univerzita Karlova  
Lékařská fakulta v Hradci Králové**



**Predikce jaterní encefalopatie po zavedení  
transjugulární intrahepatické portosystémové  
spojky**

**Michaela Routhu**

**Autoreferát disertační práce**

**Doktorský studijní program Psychiatrie**

**Southampton  
2016**

Disertační práce byla vypracována v rámci ~~prezenčního~~/kombinovaného studia doktorského studijního programu Psychiatrie na Ústavu (klinice) Psychiatrie Lékařské fakulty UK v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Michaela Routhu, MRCPsych, Secure Services, Ravenswood House, Mayles Lane, Knowle, PO17 5NA

Školitel: Prof. MUDr. Ladislav Hosák, PhD.,  
Psychiatrická klinika, Lékařská fakulta v  
Hradci Králové

Školitel konzultant: Prof. MUDr. Petr Hůlek, CSc., II. Interní gastroenterologická klinika, Lékařská fakulta v Hradci Králové

Oponenti: Prof. MUDr. Eva Češková, CSc.,  
Psychiatrická klinika Fakultní nemocnice Brno  
a Centrum neurověd, Středoevropský  
technologický institut  
Prof. MUDr. Klára Látalová, Ph.D., Klinika  
psychiatrie Fakultní nemocnice Olomouc

Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby OR Psychiatrie dne 5. 9. 2016 na Psychiatrické klinice LF UK a FN v Hradci Králové od 10:00 hod.

Tato práce vznikla za podpory grantů IGA NS/10363-3 a GAUK 73809.

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové (tel. 495 816 131).

.....  
*Prof. MUDr. Ladislav Hosák, PhD.*

Předseda komise pro obhajoby disertačních prací  
v doktorském studijním programu Psychiatrie  
Garant studijního programu

## **OBSAH**

---

Souhrn.....	5
Summary.....	6
Úvod do problematiky.....	7
Cíle disertační práce.....	8
Výzkum č.1 Materiál a metodika.....	9
Výzkum č.1 Výsledky.....	10
Výzkum č.1 Diskuse.....	12
Výzkum č.2 Materiál a metodika.....	13
Výzkum č.2 Výsledky.....	15
Výzkum č.2 Diskuse.....	18
Závěry.....	19
Použitá literatura.....	20
Přehled publikační činnosti autora.....	24
Původní vědecké publikace.....	24
Kapitoly v monografiích.....	24
Ostatní publikace v časopisech bez IF.....	25
Přednášky, plakátová sdělení na odborných setkáních.....	25

### **Predikce jaterní encefalopatie po zavedení transjugulární intrahepatické portosystémové spojky**

Jedna z běžných komplikací transjugulární intrahepatické portosystémové spojky (TIPS) je rozvoj jaterní encefalopatie (JE). Studie, které zkoumaly v minulosti rozvoj JE, přicházely s rozporuplnými výsledky co se týče faktorů, hrajících roli v rozvoji JE po TIPS. Proto jsme se v našem výzkumu zaměřili na tuto problematiku.

V první studii jsme hledali faktory spojené s výskytem klinicky manifestní JE po TIPS. Provedli jsme retrospektivní analýzu dat od 895 pacientů. Věk pacientů, tlak v portální žíle před TIPS, hodnota kreatininu, aspartátaminotransferázy, albuminu, přítomnost diabetes mellitus a etiologie JE byly spojené se vznikem manifestní JE po TIPS ( $p < 0.01$ ). Znalost těchto faktorů by mohla ovlivnit plánování péče o nemocné po TIPS.

Ve druhé, prospektivní studii, jsme se zaměřili na rozvoj všech typů JE po TIPS, zejména na kognitivní funkce nemocných. Pacienti podstoupili kognitivní vyšetření před, jeden měsíc po a šest měsíců po TIPS. Provedli jsme 58 neuropsychologických vyšetření u 25 pacientů. Studie potvrdila souhrnné zhoršení kognitivního výkonu po TIPS. Také však poukázala na to, že signifikantní počet pacientů po TIPS vykázal zlepšení kognitivních funkcí. Tento náález by mohl posunout výzkum v oboru jaterní encefalopatie.

## **SUMMARY**

---

### **Prediction of Hepatic Encephalopathy after Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt**

One of the common complications of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) is the development of Hepatic Encephalopathy (HE). Several studies attempted to find predictors of HE after TIPS in the past. Unfortunately, many findings were contradicted by other studies. We have completed two studies of HE:

The first study focused on finding predictors of development of overt HE after TIPS. Data of 895 patients' cohort were retrospectively analysed. Patients' age, pre-TIPS portal venous pressure, serum creatinine, aspartate transaminase, albumin, presence of diabetes mellitus and aetiology of portal hypertension were associated with the occurrence of HE after TIPS ( $p < 0.01$ ). The knowledge of the risk factors could be helpful in aftercare planning for patients undergoing TIPS.

The second study looked at HE in detail and studied cognitive changes prospectively. The patients were tested before TIPS, and 1 month and 6 months after TIPS. We used standardised hepatic encephalopathy test, PHES.

The cognitive performance after TIPS worsened in the overall sample, which is consistent with world literature (median PHES score = -9). However, there was a significant subgroup of 8 patients in the sample, who showed a significant improvement of cognitive functioning 1 month after TIPS ( $p = 0.005$ ). This could bring a new direction in the research about HE.

## ÚVOD DO PROBLEMATIKY

---

Léčba komplikací portální hypertenze, která provází především chronická jaterní onemocnění, typicky jaterní cirhózu (Jirkovský a Hůlek, 2010), 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 ascites. Proto je léčba portální hypertenze velmi důležitá a nezřídka život zachraňující. K významným léčebným opatřením, jež pomáhá řešit i ty nejzávažnější situace, se řadí TIPS – transjugulární portosystémový zkrat prováděný miniinvazivně vasografickou technikou. Mezi první světová pracoviště, jež tuto metodu zavedla do své klinické praxe, patří i naše instituce, kde je tento zákrok prováděn již třináct let a soubor zde ošetřených a výzkumně podchycených nemocných překročil počet 900 a je pozoruhodný i v celoevropském měřítku.

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

JE je definována Evropskou asociací pro stadium jater jako dysfunkce mozku způsobená nedostatečnou funkcí jater nebo portosystémovým zkratem (jako je TIPS). JE se manifestuje širokým spektrem neurologických či psychiatrických příznaků od subklinické JE po kóma (Vilstrup a kol., 2014). JE se popisuje pomocí stupňů I-IV. Stupně II - IV jsou kategorizovány jako “manifestní” encefalopatie. Stupeň 1 se nazývá minimální encefalopatie. Minimální encefalopatie není zjevná hepatologům klinicky, ale projeví se v kognitivních testech (Vilstrup a kol., 2014).

Jaterní encefalopatie zhoršuje kvalitu života po TIPS (Bao, 2007). JE také snižuje šanci na přežití (Stewart a kol., 2007). Deset procent pacientů trpících JE po TIPS vyžaduje transplantaci jater nebo zemře (Masson a kol., 2008). I pacienti s minimální jaterní encefalopatií představují významný klinický problém. Jejich schopnost řídit motorová vozidla je narušena a je zde 7krát větší riziko, že způsobí dopravní nehodu (Bajaj a kol., 2007).

Studie ukazují, že zhruba 30% pacientů trpí novou nebo zhoršenou JE po TIPS (Masson a kol., 2008).

Předchozí studie ohledně predikce JE po TIPS identifikovaly následující rizikové faktory: vysoký věk (Zuckerman a kol., 1997; Sanyal a kol., 1994; Mamiya a kol., 2004), ženské pohlaví (Somberg a kol., 1995), přítomnost diabetes mellitus (DM) (Stefánková a kol., 2007), ne-alkoholická etiologie portální hypertenze (Somberg a kol., 1995; Rössle a kol., 1997), ascites jako indikace k TIPS (Mamiya a kol., 2004), hypoalbuminemie (Somberg a kol., 1995), vysoký kreatinin (ter Borg a kol., 2004), hepatofugální průtok portální žilou před TIPS (François a kol., 1997; Deng a kol., 2006), vysoké Child-Pugh skóre (Bai a kol., 2011) a velká redukce portosystémového gradientu (Nägele a kol., 1999). Ovšem tyto nálezy nebyly replikovány v následujících studiích: Bahn a kol., 2002; Deng a kol., 2006; Stefánková a kol., 2002; Angeloni a kol., 2004.

## **CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE**

---

TIPS se v Hradci Králové ve Fakultní nemocnici provádí od roku 1992. Pacienti byli od počátků výzkumně studováni v rámci předchozích studií. Máme k dispozici pozoruhodné množství dat od těchto pacientů. Ve své disertaci jsem se zaměřila na téma liaison/konzultační psychiatrie a pracovala



spolu s týmem z hepatologické a psychiatrické kliniky na predikci JE po TIPS.

První ze dvou studií byla retrospektivní studie celého souboru pacientů. Předmětem studie byla asociace faktorů přítomných před TIPS a výskytu manifestní JE po TIPS.

Druhá studie byla prospektivní a popisovala v detailu rozvoj JE (včetně minimální JE) po TIPS.

## **VÝZKUM 1 (PREDIKCE MANIFESTNÍ JE PO TIPS): MATERIÁL A METODIKA**

---

Do této retrospektivní studie byli zahrnuti pacienti starší 18-ti let, kteří podstoupili TIPS v letech 1992 - 2011. Přítomnost JE před TIPS byla vyřazovacím kritériem.

U pacientů jsme zaznamenali věk, pohlaví, výsledky krevních testů včetně hladiny amonia, indikaci k TIPS, urgenci TIPS, tlaky v jaterním a portálním řečišti před a po TIPS, portální gradient před a po TIPS, průměr a délku stentu, použití více stentů, typ stentu, přítomnost JE, přítomnost diabetes mellitus, Child-Pugh skóre, etiologii portální hypertenze. TIPS se prováděl standardní technikou (Jirkovský a Hůlek, 2010). Průchodnost TIPS se sledovala pomocí Doppler ultrazvuku jeden měsíc po TIPS a pak každé 3 měsíce ultrazvuk (Žižka a kol., 2000). Všichni pacienti měli průchodný TIPS v průběhu studie.

Pacienti byli sledováni po TIPS během týdenní hospitalizace na interním oddělení, poté byli v telefonickém kontaktu s hepatologickou sestrou, a měli pravidelné kontroly 1 měsíc po TIPS, 3 měsíce po TIPS a poté každých 6 měsíců.

Důležité informace ohledně přechodných epizod JE byly sbírány anamnesticky od rodin pacientů. Při výskytu komplikací, včetně epizod JE, byli pacienti objednáni na frekventovanější kontroly. Diagnóza JE byla stanovena

hepatologem. Z literatury víme, že JE po TIPS se nejčastěji vyskytuje v prvních 3 měsících po TIPS (Masson a kol., 2008).

Data byla analyzována pomocí programů SPSS (IBM Corp, 2010) a NCSS 9 (NCSS Llc, 2013). Vzhledem k počtu testovaných proměnných jsme stanovili hladinu statistické významnosti jako  $p < 0.01$ . Statisticky významné proměnné vstoupily do regresní analýzy.

Poté jsme použili nepárový t-test pro porovnání pacientů s urgentním a neurgentním TIPS.

## **VÝZKUM 1 VÝSLEDKY**

---

Z původních 895 pacientů jsme vyloučili 18 pacientů pro nízký věk, 6 pacientů s neúspěšným zavedením TIPS, 2 pacienty kteří zemřeli v průběhu TIPS, 66 pacientů se zjevnou JE před TIPS, a 125 pacientů, kde nebyla dostatečná data ohledně rozvoje JE po TIPS. Získali jsme konečný soubor 678 pacientů. Většina pacientů v kohortě byli muži (64%) s alkoholovým onemocněním jater (55%) a krvácením z jícnových varixů (54%). V souboru bylo 183 pacientů s Child Pugh skóre C, 320 se skóre B a 166 se skóre A. Sto devadesát dva pacientů mělo diabetes mellitus (79 léčeno insulinem). Po TIPS, 257 (38%) pacientů trpělo novou JE. Ve 14 případech závažnost JE vyžadovala redukci spojky. Průměrná doba sledování po TIPS byla 35 měsíců. Statisticky významné asociace mezi jednotlivými faktory a výskytem JE jsou shrnuty v tabulkách 1 a 2.

Tabulka 1. Statisticky významné výsledky pro kvantitativní data.

<b>Proměnná</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Průměr</b>	<b>Standardní odchylka</b>	<b>Jednotky</b>	<b>Hodnota P*</b>
-----------------	----------------	----------------	---------------	----------------------------	-----------------	-------------------

Věk	18.3	83.1	54.5	11.6	roky	<b>&lt;0.001</b>
Tlak v portální žíle před TIPS	5	54	30.6	6.3	Mm Hg	<b>0.002</b>
Kreatinin	48	740	100.6	71.9	Mikromol/L	<b>&lt;0.001</b>
Aspartát aminotransferáza	5.9	588.2	70.6	61.65	U/L	<b>0.008</b>
Albumin	14.6	51.9	30.8	6.5	g/L	<b>0.006</b>

\* *Hodnota P popisuje rozdíl mezi pacienty s a bez JE (Mann–Whitney test). Hodnoty P nejsou korigovány pro mnohočetná porovnání.*

Tabulka 2. Statisticky významné výsledky pro kvalitativní data.

Proměnná	Hodnota P*
Diabetes mellitus	<b>&lt;0.001</b>
Etiologie portální hypertenze	<b>&lt;0.001</b>

\* *Hodnota P popisuje rozdíl mezi pacienty s a bez JE (Chi-kvadrát, Fisherův přesný test). Hodnoty P nejsou korigovány pro mnohočetná porovnání.*

Regresní model popisující rozvoj JE po TIPS je shrnut v tabulkách 3 a 4:

Tabulka 3. Výsledky logistické regrese

	Bez JE	JE	Celkem
<b>Procento správně zařazených = 68.0%</b>			
<b>Bez JE</b>	261	122	383
<b>JE</b>	75	158	233
<b>Celkem</b>	336	280	616

Tabulka 4. Odds ratio (poměr šanci)

	<b>Odds ratio</b>	<b>Interval spolehlivosti</b>
<b>Věk</b>	1.04694	1.02611 - 1.06819
<b>Kreatinin</b>	1.00536	1.00202 - 1.00872
<b>Cholestatická etiologie portální hypertenze</b>	0.45485	0.12900 - 1.60386
<b>Mnohočetné příčiny portální hypertenze</b>	0.33005	0.09207 - 1.18317
<b>Idiopatické jaterní choroby v etiologii portální hypertenze</b>	0.55372	0.18860 - 1.62565
<b>Alkoholická jaterní cirhóza v etiologii portální hypertenze</b>	0.46186	0.17064 - 1.25005
<b>Vzácné / Kongenitální příčiny portální hypertenze</b>	0.51677	0.11256 - 2.37249
<b>Vaskulární / Ne-cirhotická etiologie portální hypertenze</b>	0.07416	0.01258 - 0.43716
<b>Virové hepatitidy jako příčina portální hypertenze</b>	1.21970	0.37958 - 3.91921
<b>Pacienti na orálních antidiabetických</b>	1.48736	0.92303 - 2.39671
<b>Pacienti na inzulinové léčbě</b>	1.86285	1.06972 - 3.24405
<b>Tlak v portální žíle před TIPS</b>	1.04772	1.01529 - 1.08118

## VÝZKUM Č. 1 DISKUZE

Potvrdili jsme význam věku, portálního tlaku před TIPS, kreatininu, diabetes mellitus a etiologie portální hypertenze v rozvoje manifestní JE po TIPS.

Regresní modely úspěšně rozřadí 60% případů. Tyto modely jsou proto vhodné k popisu, nikoliv k predikci JE po TIPS.

Asociace mezi rozvojem manifestní JE a hladinami albuminu, kreatininu a AST pravděpodobně souvisí se závažností jaterního onemocnění (Wiesner a kol., 2003; Child

a Turcotte, 1964). Tlak v portální žíle před TIPS indikuje závažnost portální hypertenze (Kumar a kol., 2008) a byl jedním z faktorů spojených s výskytem JE po TIPS. Vulnerabilita mozku (Quero a kol., 1996) by mohla vysvětlit souvislost mezi rozvojem JE po TIPS a věkem. Totéž by mohlo platit pro diabetes mellitus. Lidé s diabetes mellitus mohou trpět poruchou psychomotoriky, pozornosti a paměti (Awad a kol., 2004).

Co se týče limitací studie, jednalo se o retrospektivní studii. Tento design studie často poskytuje nekompletní údaje a má většinou větší procento pacientů ztracených ze sledování. Jelikož jsme studovali korelaci, nemůžeme usuzovat na příčinný vztah mezi studovanými faktory a vznikem JE. Doufáme, že tato real-world-data studie pomůže v dalším výzkumu manifestní JE po TIPS. Budoucí studie by se mohly zaměřit na prospektivní sledování identifikovaných rizikových faktorů a na kauzalitu mezi jednotlivými faktory a vznikem JE po TIPS.

## **VÝZKUM Č.2 (KOGNITIVNÍ ZMĚNY U PACIENTŮ PO TIPS): MATERIÁL A METODIKA**

---

Do souboru byli zařazeni pacienti starší 18-ti let podstupující TIPS ve FN HK (Fakultní nemocnice Hradec Králové), kteří souhlasili s účastí ve studii mezi lety 2009 a 2011. Design studie byl prospektivní kohortová studie. Pacienti se zřejmou závislostí na alkoholu byli ze studie vyloučeni.

TIPS byl zaveden standardní metodou (Žižka a kol., 2000). Vzhledem k tomu, že se JE vyskytuje především během prvních třech měsíců po TIPS (Masson, 2008), vyšetřovali jsme pacienty před TIPS, jeden měsíc po TIPS a šest měsíců po TIPS.

Diagnózu JE stanovil klinickým vyšetřením kvalifikovaný psychiatr Psychiatrické kliniky FN HK podle klasifikace

MKN-10. Diagnóza byla podpořena použitím standardní baterie neuropsychologických testů pro stanovení jaterní encefalopatie PHES (Psychometric Hepatic Encephalopathy Score).

Pacienti byli navíc sledováni týden po TIPS při hospitalizaci na oddělení D Interní kliniky FNHK. Po propuštění zkoumaných subjektů do domácí péče psychiatr zajišťoval telefonickým monitorováním stav pacienta (anamnesticky z údajů od pacienta a rodiny) jedenkrát týdně, dokud neuplynuly dva měsíce od TIPS.

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

Testy jaterní encefalopatie se zaměřují především na detekci poruchy pozornosti a rychlost zpracování informace v mozku (Ortiz a kol., 2007). Spojování číslic A a B měří koncentraci a rychlost reakce na zrakový stimulus pohybem. NCT-B se zaměřuje na totéž, ale úkol je komplexnější. Číselné symboly navíc měří psychomotoriku. Sledování linií prověřuje vizuálně-motorické a vizuálně-prostorové schopnosti se zaměřením na rychlost a přesnost. Tečkování kruhu je typ testu zaměřující se na psychomotorické tempo (Kappus a Bajaj, 2012).

Dosažené skóre je mezi +6 a -18, s tím že cut off point pro diagnózu JE je -4 (Kappus a Bajaj, 2012). Toto skóre má sensitivitu 96% and specificitu 100% (Schomerus a kol., 1999). PHES je zlatým standardem k určení JE už od světového kongresu gastrohepatologie v roce 1998 (Kappus a Bajaj, 2012).

Skóry PHES byly porovnány pomocí Wilcoxon Signed-Rank testu.

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

## VÝZKUM Č.2 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. Všichni sledovaní pacienti měli úspěšně zavedený TIPS. Tabulka 5 uvádí výsledky pacientů, kteří vstoupili do analýzy.

Tabulka 5. Výsledky všech pacientů

Číslo pacienta	Věk (roky)	Pohlaví M = muž F = žena	PHES skóre před TIPS	PHES skóre 1 měsíc po TIPS	PHES skóre 6 měsíců po TIPS
1	53	F	-6	-7	
2	61	M	-15	-13	-9
3	67	F	0	-11	-5
4	69	M	-7	-5	-5
5	52	F	-5	-9	-4
6	66	M	-5	-11	-8
7	62	M	-3	0	0
8	48	M	-8	-5	-4
9	59	F	-5	-2	1
10	67	M	-12		
11	43	M	-12	-10	-9
12	60	M	-5	1	1
13	69	M	3	-9	-1
14	71	M	-10		

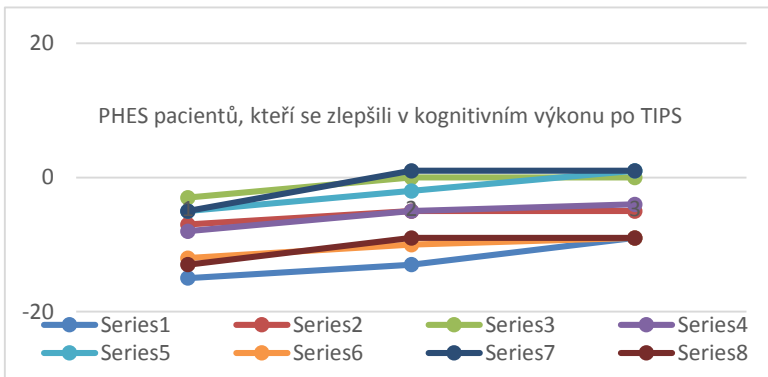
15	44	F	-9		
16	62	M	-5		
17	67	M	-6		
18	60	M	-6	-12	-7
19	54	M	-13	-9	-9
20	60	M	-6	-7	-9
21	63	M	-9	-11	
22	72	F	-1	-2	
23	68	F	-2		
24	70	F	-10		
25	68	F	-10		

Většina pacientů již před operací splňovala kritéria patologického kognitivního výkonu uváděného v manuálu testu (cut-off -4) (Kappus a Bajaj, 2012), viz. tabulka 5. Medián PHES byl -6 před TIPS, -9 jeden měsíc po TIPS a -5 šest měsíců po TIPS. Samotné zhoršení před a jeden měsíc po TIPS není statisticky významné (Wilcoxon Signed-Rank Test,  $p=0.3669$ ).

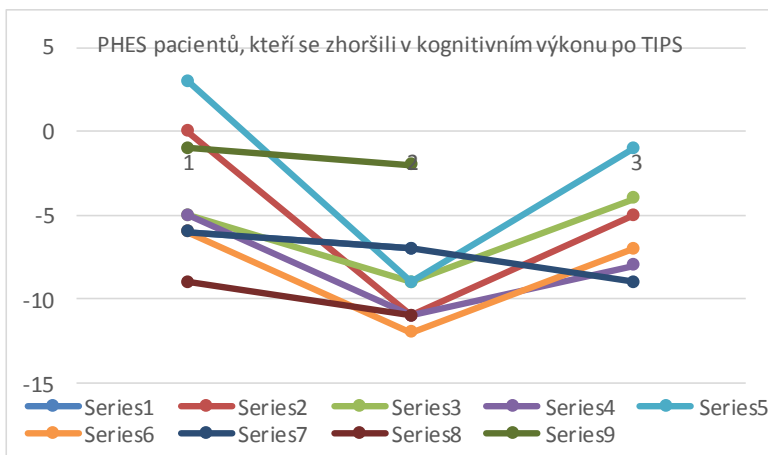
Zjistili jsme, že v časovém vývoji se pacienti po TIPS rozdělují na 2 skupiny – ti, kteří se po TIPS zlepšili a ti, kteří se zhoršili (viz. graf 1 a graf 2).



Graf 1. PHES skóre pacientů, kteří se zlepšili v kognitivním výkonu po TIPS



Graf 2. PHES skóre pacientů, kteří se zhoršili v kognitivním výkonu po TIPS



Podskupina zlepšených pacientů se signifikantně zlepšuje mezi vyšetřením před a jeden měsíc po TIPS (Wilcoxon Signed-Rank Test,  $p=0.005$ ), viz. graf 1. Efekt zlepšení trvá i

mezi vyšetřením před TIPS a šest měsíců po TIPS (Wilcoxon Signed-Rank Test,  $p=0.005$ ).

Podskupina zhoršených pacientů se signifikantně zhoršuje mezi vyšetřením před a jeden měsíc po TIPS (Wilcoxon Signed-Rank Test,  $p=0.025$ ), viz graf 2. Samotný rozdíl mezi vyšetřením před a šest měsíců po TIPS je hraničně signifikantní (Wilcoxon Signed-Rank Test,  $p<0.05$ ).

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 Child-Pugh skóre, komorbidita s diabetes mellitus, ascites jako indikace k TIPS, hypoalbuminémie, vysoké hladiny kreatininu, blíže viz Úvod do problematiky. Také jsme porovnali užití laktulózy a Rifaximinu, které se používají k profylaxi JE (Sharma a kol., 2013).

Průměrný věk kognitivně zhoršených pacientů byl 62.4 let, průměrný věk zlepšených pacientů byl 57 let. Toto ukazuje na roli věku v procesu uzdravování po TIPS a mohlo by do značné míry vysvětlit průběh JE po TIPS.

## **VÝZKUM Č.2 DISKUSE**

---

Je známo, že u značné části pacientů po TIPS se projeví významné zhoršení kognitivních funkcí (Masson a kol., 2008). My jsme potvrdili zhoršení kognitivního fungování po TIPS ve skupině jako celku. Tento výsledek nebyl statisticky signifikantní, což se dá vysvětlit velikostí souboru.

Věk je jeden z nejdůležitějších predispozic ke vzniku JE po TIPS (Zuckerman a kol., 1997).

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 běžně popisované celkové zhoršení souboru vedlo k tomu, že se vědci ve svých studiích zaměřovali na toto zhoršení, a přehlédli podstatnou skupinu pacientů, která se po TIPS zlepší. Tato hypotéza však vyžaduje testování na větším souboru, 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. Limitací naší studie je fakt, že se jedná o pilotní studii s relativně malým počtem pacientů. Výhodou studie je kvalita vyšetření JE a prospektivní design studie.

## **ZÁVĚRY**

---

TIPS je zákrok, který mnoha nemocným nepochybně zlepšuje kvalitu života v následujících letech (Nazarian a kol., 1996; Gaba a kol., 2015). Pokud je však komplikována vznikem nebo zhoršením JE, kvalita života se může pacientům naopak zhoršit (Bao, 2007).

TIPS byl poprvé zaveden ve FN v Hradci Králové v roce 1992 a naše kohorta pacientů je svým rozsahem pozoruhodná i v celoevropském měřítku.

Během mého postgraduálního studia jsem se zaměřila na mezioborové téma jaterní encefalopatie a spolu s kolegy z oboru gastroenterologie provedla dvě studie.

První studie objasňuje, které faktory jsou v naší populaci spojené s rozvojem manifestní JE po TIPS. Tato studie použila velký objem retrospektivních dat. Je možné, že usnadní lékařům rozhodování ohledně profylaktické léčby u pacientů podstupujících TIPS. Současná vodítka doporučují preventivní podávání laktulózy pouze u pacientů bez předchozí JE, kteří jsou ve vysokém riziku vzniku zjevné JE (Vilstrup a kol., 2014).

Druhá studie se prospektivně zaměřila na rozvoj všech typů JE po TIPS v čase. Výzkum JE byl doposud spíše centrován na pacienty, jejichž kognitivní funkce se zhoršily po TIPS. Z našeho pilotního výzkumu vyplývá, že je tu pravděpodobně signifikantní podskupina pacientů, jejichž kognitivní funkce se po TIPS zlepší. Toto je zajímavý náález a mohl by podnítit nový směr ve výzkumu JE po TIPS.

## **POUŽITÁ LITERATURA**

---

- ❖ Angeloni, S., Merli, M., Salvatori, F.M. a kol. Polytetrafluoroethylene-covered stent grafts for TIPS procedure: 1-year patency and clinical results. *Am J Gastroenterol.* 2004, 99, 280-285.
- ❖ Awad, N., Gagnon, M., Messier, C. The Relationship between Impaired Glucose Tolerance, Type 2 Diabetes, and Cognitive Function. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2004, 26, 1044-1080.
- ❖ Bahn, E., Nolte, W., Kurth, C. a kol. Quantification of the electroencephalographic theta/alpha ratio for the assessment of portal-systemic encephalopathy following implantation of transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt (TIPSS). *Metab Brain Dis.* 2002, 17, 19-28.
- ❖ Bai, M., Han, G.H., Yuan, S.S. a kol. [Early hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: the risk factors and longtime survival]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2011, 19, 498-501.
- ❖ Bajaj, J.S., Hafeezullah, M., Hoffmann, R.G., Saeian, K. Minimal hepatic encephalopathy: a vehicle for accidents and traffic violations. *Am J Gastroenterol.* 2007, 102, 1903-1909.
- ❖ Bao, Z.J., Qiu, D.K., Ma, X. a kol. Assessment of health-related quality of life in Chinese patients with minimal

- hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol.* 2007, 13, 3003-3008.
- ❖ Child, C.G., Turcotte, J.G. Surgery and portal hypertension. In: Child, C.G., ed. *The liver and portal hypertension*. Philadelphia: Saunders, 1964, p. 50-64.
  - ❖ Deng, D., Liao, M.S., Qin, J.P. a kol. Relationship between pre-TIPS hepatic hemodynamics and postoperative incidence of hepatic encephalopathy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2006, 5, 232-236.
  - ❖ François, E., García-Pagán, Jc., Bru, C. a kol. [Effects of percutaneous intrahepatic portosystemic shunt on splanchnic and systemic hemodynamics in patients with portal hypertension]. *Gastroenterol Hepatol.* 1997, 20, 1-4.
  - ❖ Gaba, R.C., Parvinian, A., Casadaban, L.C. a kol. Survival benefit of TIPS versus serial paracentesis in patients with refractory ascites: a single institution case-control propensity score analysis. *Clin Radiol.* 2015 Mar 7, 70. Epub 2015.
  - ❖ IBM Corp. *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 19.0* [software]. [pristup 2010]. Armonk, NY, USA. Dostupne z: <http://www-03.ibm.com/software/products/en/spss-stats-pro>.
  - ❖ Jirkovsky, V., Hulek, P. Transjugularni intrahepatalni portosystemova spojka. In: EHRMANN, J. and HULEK, P. Eds. *Hepatologie*. Praha: Grada Publishing, 2010, 491-500.
  - ❖ Kappus, M.R., Bajaj, J.S. Assessment of Minimal HE (with emphasis on computerized psychometric tests). *Clin Liver Dis.* 2012, 16, 43-55.
  - ❖ Kumar, A., Sharma, P., Sarin, S.K. Hepatic venous pressure gradient measurement: time to learn! *Indian J Gastroenterol.* 2008, 27, 74-80.

- ❖ Mamiya, Y., Kanazawa, H., Kimura, Y. a kol. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Hepatol Res.* 2004, 30, 162-168.
- ❖ Masson, S., Mardini, H.A., Rose, J.D. a kol. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt insertion: a decade of experience. *QJM.* 2008, 101, 493-501.
- ❖ Nägele, T., Seeger, U., Pereira, P. a kol. [MR proton spectroscopy to monitor the concentration changes in cerebral metabolites following a TIPS placement]. *Rofo.* 1999, 170, 298-303.
- ❖ Nazarian, G.K., Ferral, H., Bjarnason, H. a kol. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on quality of life. *Am J Roentgenol.* 1996, 167, 963-969.
- ❖ NCSS, Llc. *NCSS 9 Statistical Software* [software]. [pristup 2013]. Kaysville, Utah, USA. Dostupne z: [nccs.com/software/nccs](http://nccs.com/software/nccs).
- ❖ Ortiz, M., Córdoba, J., Doval, E. a kol. Development of a clinical hepatic encephalopathy staging scale. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007, 26, 859-867.
- ❖ Quero, J.C., Hartmann, I.J., Meulstee, J. a kol. The diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis using neuropsychological tests and automated electroencephalogram analysis. *Hepatology.* 1996, 24, 556–560.
- ❖ Rössle, M., Deibert, P., Haag, K. a kol. Randomised trial of transjugular-intrahepatic-portosystemic shunt versus endoscopy plus propranolol for prevention of variceal rebleeding. *Lancet.* 1997, 349, 1043-1049.
- ❖ Sanyal, A.J., Freedman, A.M., Shiffman, M.L. a kol. Portosystemic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: results of a prospective controlled study. *Hepatology.* 1994, 20, 46-55.

- ❖ Schomerus, H., Weissenborn, K., Hamster, W. a kol. *PSE-Syndrom-Test*. Frankfurt: Swets & Zeitlinger B.V., 1999.
- ❖ Sharma, B.C., Sharma, P., Lunia, M.K. a kol. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2013, 108, 1458-1463.
- ❖ Somberg, K.A., Riegler, J.L., Laberge, J.M. a kol. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunts: incidence and risk factors. *Am J Gastroenterol*. 1995, 90, 549-555.
- ❖ Stefánková, J., Fejfar, T., Safka, V. a kol. [Hepatic encephalopathy after TIPS-retrospective study]. *Vnitr Lek*. 2002, 48, 390-395.
- ❖ Stefánková, J., Hůlek, P., Babu, A. a kol. Hepatic encephalopathy due to TIPS-retrospective study. *Hepatogastroenterology*. 2007, 54, 480-484.
- ❖ Stewart, C.A., Malinchoc, M., Kim, W.R. a kol. Hepatic encephalopathy as a predictor of survival in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl*. 2007, 13, 1366-1371.
- ❖ ter Borg, P.C., Hollemans, M., Van Buuren, H.R. a kol. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts: Long-term Patency and Clinical Results in a Patient Cohort Observed for 3–9 Years. *Radiology*. 2004, 231, 537-545.
- ❖ Vilstrup, H., Amodio, P., Bajaj, J. a kol. Practice Guideline is Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease:2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014, 60, 715-735.

- ❖ Wiesner, R., Edwards, E., Freeman, R. a kol. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003, 124, 91-96.
- ❖ Zizka, J., Eliáš, P., Krajina, A. a kol. Value of Doppler Sonography in Revealing Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Malfunction. *Am J Roentgenol*. 2000, 175, 141-148.
- ❖ Zuckerman, D.A., Darcy, M.D., Bocchini, T.P. a kol. Encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunting: analysis of incidence and potential risk factors. *Am J Roentgenol*. 1997, 169, 1727-1731.

## **PŘEHLED PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI AUTORA**

---

### **PŮVODNÍ VĚDECKÉ PUBLIKACE**

- Routhu, M., Safka, V., Routhu, S.K., Fejfar, T., Jirkovsky, V., Krajina, A., Cermakova, E., Hulek, P., Hosak, L.: Risk factors for overt hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Annals of Hepatology*, 2016. Přijato k publikaci. ISSN 1665-2681. **IF 2.2.**
- Hůlková, M., Hosák, L.: Genderové rozdíly u pacientů se schizofrenií. *Česká a Slovenská psychiatrie*, 2009, vol. 105, no. 2, pp. 61-67. ISSN 1212-0383.
- Hůlková, M., Hosák, L., Ettler, K., Bukač, J.: Depresivita a úzkost u vybraných kožních onemocnění – vliv na kvalitu života a léčbu. *Psychiatrie pro Praxi*, 2008, vol. 9, no. 1, pp. 35-37. ISSN 1213-0508.

### **KAPITOLY V MONOGRAFIÍCH**

- Hůlková, M., Hosák, L.: Alkoholismus a abúzus alkoholu. In: *Hepatologie*. Ehrmann, J., Hůlek, P. Eds. Grada Publishing 2010. pp. 319-330. ISBN 978-80-247-3118-6.



Kniha oceněna cenou Předsednictva ČLS JEP za rok 2010 a Cenou Grady 2010.

#### **OSTATNÍ PUBLIKACE V ČASOPISECH BEZ IF**

- Routhu, M., Routhu, S., Hosák, L.: Komunitní psychiatrie ve Velké Británii - vlastní zkušenosti. Česká a Slovenská psychiatrie, 2014, vol. 110, no. 5, pp. 264-267.
- Hůlková, M., Hosák, L.: Psychické změny u pacientů s jaterním onemocněním. Psychiatrie 2010, vol. 14, no. 1, pp. 41-44.
- Hůlková, M., Hosak, L.: Psychiatric aspects of hepatic encephalopathy, hepatitis C and liver transplantation. Scripta Medica, 2009, vol. 82, no. 4, pp. 255-260.

#### **PŘEDNÁŠKY, PLAKÁTOVÁ SDĚLENÍ NA ODBORNÝCH SETKÁNÍCH**

---

- Hůlková, M.: Být či nebýt – psychiatrem ve Velké Británii? XVI. Celostátní konference biologické psychiatrie s mezinárodní účastí, červen 2013, Luhačovice. Přednáška. **Zvaná přednášející.**
- Routhu, S., Bestha, P., Hulkova, M. Challenging cases: Management of Intellectually disabled patients with sexually offensive behaviors. Workshop na mezinárodním kongresu American Psychiatric Association (APA), květen 2013. San Francisco, USA.
- Hulkova, M., Safka, V., Routhu S.K., Fejfar T., Jirkovsky V., Hulek P., Hosak L.: Prediction of hepatic encephalopathy after TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunting) – study of 896 patients. World Psychiatric Association (WPA) International Congress, říjen 2012, Praha. Poster.
- Hulkova, M., Hosak, L., Fejfar, T., Hulek, P.: The presence of overt hepatic encephalopathy after TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt) is associated with

mortality. International Symposium on Hepatic Encephalopathy. Valencia, září 2009. Poster.

▪ Hůlková, M.: Psychiatrické změny u jaterních chorob. XIV. Celostátní konference biologické psychiatrie s mezinárodní účastí, Luhačovice, červen 2009. Přednáška.

▪ Hůlková, M.: Psychiatrické změny u jaterních chorob. XXXVII. Májové hepatologické dny, Karlovy Vary, květen 2009. Prezentace. **Zvaná přednášející.**

▪ Hůlková, M., Hosák, L., Štolová, V., Libiger, J Genderové rozdíly u pacientů se schizofrenií. VII. Celostátní konference Psychiatrické společnosti ČLS JEP, Špindlerův Mlýn, červen 2008. Poster.