

Karaciğer Hastalıkları ve Nöroloji

Ayşe TUNCA¹, Cansel TÜRKAY²

Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Bilim Dalı¹, Gastroenteroloji Bilim Dalı², Ankara

Karaciğer hastalarında sıklıkla nörolojik problemlerin olduğu, karaciğerin fonksiyonundaki bozukluğun beyni etkilediği yüzyıllardır biliniyor. Karaciğer hastalıkları ile ilgili olan nörolojik problemlerde santral ve periferik sinir sistemi etkilenebilir.

Bu derlemede karaciğer yetmezliği sonucu ortaya çıkabilecek nörolojik problemlerden bahsedilmeye çalışılacaktır. Porfiri, kernikterus gibi çocukluk çağı karaciğer hastalıklarına bu yazıda yer verilmeyecektir.

HEPATİK ENSEFALOPATİ

Hepatik ensefalopati; akut, subakut ve kronik hepatosellüler yetmezliğe bağlı olarak oluşan nöropsikiyatrik bozukluklarla giden bir hastalıktır. Sendromda aromatik aminoasitler gibi nörotoksik maddelerin anatomik veya fonksiyonel şantlar aracılığı ile karaciğerden geçip sistemik dolaşıma girmesi sonucu, nörolojik tablonun ortaya çıktığı kabul edilmektedir.

Hepatik ensefalopati deyimini, kişilik değişikliğinden uyku bozuklukları ve derin komaya kadar geniş bir alanı kapsar (1, 2). Hepatik ensefalopati evrelendirilmesi Tablo 1'de özetlenmiştir.

Subklinik hepatik ensefalopati, kronik karaciğer hastalığı olan, rutin nörolojik incelemesi normal iken, psikometrik veya elektrofizyolojik testlerde bozukluk çıkıp, hepatik ensefalopati tedavisi ile düzelen hastalar için kullanılan bir terimdir (2).

Fulminant hepatik yetmezlik ve subfulminant (veya geç yerleşimli) hepatik yetmezlik, karaciğer

hastalığı veya sanlık gelişiminden sonra birkaç hafta içinde gelişen, karaciğer ve multiorgan yetmezliği ile birlikte hepatik ensefalopati ile giden bir sendromdur (3). Fulminant hepatit ile siroz sonrası gelişen hepatik ensefalopatinin mekanizmaları arasında farklılık var mı, henüz tam olarak bilinmemektedir (1). Fulminant hepatik yetmezlikte serebral ödeme bağlı artmış intrakraniyal basınç ve hipoglisemi gelişim riski kronik sirotik etyolojiye bağlı ensefalopati hastalarına göre daha fazladır (1). Özellikle fulminant hepatitte artmış intrakraniyal basınç (IKB), serebral damarlarda basıya neden olarak serebral iskemiyi neden olabilir. Sitotoksik ödem şeklinde oluşan beyin ödemi ve artmış IKB beyin sapına hemiasyona neden olabilir (4, 5). Fulminant hepatik yetmezlikten sonra gelişen hepatik ensefalopatide mortalite oranı oldukça yüksektir (3).

Hepatik ensefalopatinin nörolojik muayene bulgularında hipertoni, hiperrefleksi, bilateral pozitif taban derisi refleksi gibi 2. motor nöron bulguları, parkinsona benzer bulgular veya geç dönemde hipotoni ve derin tendon reflekslerinde azalma görülebilir. Asteriksiz, hepatik ensefalopatinin erken döneminde görülür ki bunun beyin sapı retikular formasyon düzeyinde eklem pozisyon duyusunun bozulması sonucu oluştuğu kabul edilir. Asteriksiz tremordan çok negatif myoklonusdur (1).

Hepatik ensefalopati nedeninin multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Fakat son zamanlarda patogenezi en çok suçlanan 2 faktör, amonyak ve GABA'nın artmış beyin konsantrasyonlarıdır (6).

Tablo1. Hepatik ensefalopatinin klinik evreleri

Evre	Klinik Durum
1	Mental konfüzyon, öfori ve depresyon, dikkatte azalma, mental performansın azalması, konuşma bozukluğu, huzursuzluk, uyku bozukluğu.
2	Uykuya eğilim, letarji, mental fonksiyonlarda ileri bozukluk, aşıkır kişilik değişikliği, uygunsuz davranışlar, zaman zaman oluşan özellikle zaman oryantasyonunda bozukluk, sifinkter kontrolünün azalması.
3	Somnolans (hasta uyandırılabilir), ileri derecede bozulmuş mental fonksiyonlar, zaman ve yer oryantasyonunda sürekli bozukluk, amnezi, öfke patlamaları, birbirini tutmayan konuşmalar, konfüzyon
4	Koma (ağnı uyaranlara cevap olabilir veya olmayabilir)

Jones ve Wissenborn'dan modifiye edilmiştir (1)

Hepatik ensefalopati hastalarında, GABA-B reseptörlerinde azalmaya ve/veya kandan beyne GABA geçişinde artışa, astrosit sentezindeki artışa, nörosteroidlerin serbestlenmesine ve doğal benzodiazepin reseptör agonist glandların beyinde artmasına bağlı olarak GABA serbestlenmesinin sinaptik feedback inhibisyonu kaybolabilir ve sinaptik aralıkta GABA duyarlılığında artış olabilir (1, 6). GABA'nın artmış sinaptik konsantrasyonları ve artmış beyin amonyak konsantrasyonları gibi spesifik faktörler, benzodiazepinlerin nöroinhibitör aktivitesini muhtemelen potansiyalize ediyor olabilir (7, 8). Nörotoksik bir madde olan amonyağın karaciğer yetmezliğinde plazma konsantrasyonlarının arttığı ve plazmadaki amonyağın kolayca beyne girebildiği kabul ediliyor (1). Ayrıca amonyak; GABA A/Benzodiazepin reseptör kompleksinin agonist ligantları ile direk sinerjik ilişkiye girecek GABA'erişik nörotransmisyonu potansiyalize edebilir ve diazem bağlayan inhibitör gibi agonist ligantların astrosit periferel benzodiazepin reseptörlerine bağlanmasını artırıyor olabilir (9). Bu bulgular karaciğer yetmezliğinde periferel benzodiazepin reseptörlerinin astrosit sentezinde artışa ve 3- α -hidroksisteroidler gibi nörosteroidlerin artmış miktarda serbestlenmesine neden olabilir. Bu komponentler, GABA A reseptör kompleksinin spesifik steroid bağlayan tarafı ile ilişkiye girip, GABA A reseptörün pozitif modülasyonunu indükleyip, sonuçta inhibitör nörotransmisyonunda artışa neden olabilir (6, 9). Bazı görüşlere göre de amonyak tarafından indüklenen nöron-astrosit ilişkisindeki ek bozukluklar da hepatik ensefalopatide etkili olabilir (2, 9, 10). Ayrıca nörotransmitter sistemde, GABA sisteminden farklı olarak, glutamat, dopamin, serotonin, opioid gibi başka diğer muhtemel faktörler de etkili olabilir (10). Hepatik ensefalopatinin bir diğer muhtemel nedeni de GABA'erişik ve glutamaterjik nörotransmisyon arasındaki dengenin bozulmasından dolayı bazal ganglionlarda fonksi-

yon bozukluğu olabilir (10). Aynı zamanda çinko ve manganezin rolleri de tartışılmaktadır (1).

Bütün bu değişiklikler hastalarda motor fonksiyon bozukluğu ve şuur bulanıklığının nedenidir.

Amonyak aynı zamanda inhibitör postsinaptik potansiyel formasyonunu inhibe ederek ve sonuçta nöronal eksitasyona yol açarak prekonvülsif duruma ve nöbete yol açabilir (1).

Ayrıca tanıda; hipernatremi, hiponatremi, üremi, hiperglisemi, hipoglisemi, hiperkapni gibi diğer metabolik ensefalopatiler ile Wilson hastalığı, kafa travması sonrası subdural hematoma, organik intrakranial lezyonlar, deliryum tremens, Wernicke-Korsakoff Sendromu ve sedatiflerin yüksek dozda kullanılması akıldan bulundurulmalıdır (1).

Tanı; klinik, anamnez ve muayene bulgularına ek olarak laboratuvar bulguları, psikometrik testler ve elektrofizyolojik testlerle konulur.

Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT) 'nin tanıda yeri olmadığı gibi serebral ödem takibinde de yeterince güvenilir değildir (1). Sadece intrakranial kanama gibi ayrıca tanılarda gerekliliğinde kullanılmalıdır. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) siroz hastaları için karakteristik olabilecek; simetrik pallidal bölgelerde, serebellar dentat nükleus ve nigral substansda T1 imajlarda hiperintensiteler tariflenmiştir. Ortak kanı bu bulguların ensefalopatinin derecesi ile korele olmadığı fakat, hepatosellüler fonksiyon bozukluğu ile korele olduğu şeklindedir (1, 11). Siroz hastalarındaki bu MRG değişikliklerinin nedeni bilinmiyor. Muhtemel nedenler, bazal ganglionlarda manganez depolanması, astrositlerin proliferasyonu sonucu mitokondri ve endoplazmik retikulum gibi biyolojik membranların sayısında artış ve relaksasyon zamanında olan bölgesel değişikliklerdir (12). Hepatik ensefalopatiden ölen hastaların beyinlerinin ışık mikroskopisinde ince-

lenmesinde önemli bir bulguya rastlanılmamış. Fakat, siroz ve artmış portosistemik şanti olan ölümlerin beyinde artmış sayıda astrositler (özellikle de Alzheimer tip 2 astrositler) sıklıkla bulunmuştur (1).

Hepatik ensefalopatide elektrofizyolojik çalışmalar rutin değildir. Subklinik hepatik ensefalopatide, erken devrede EEG kullanılabilir. Bulunan EEG bozukluğu diğer tüm metabolik ensefalopatiler ile aynıdır. Progressif bilateral dalga sıklığında senkon azalma, ve dalga amplitüdülerinde artma, erken evrelerde özellikle de frontal ve oksipital bölgelerde trifazik dalgalar görülebilir (1).

Serebral ödem takibinde IKB monitarizasyonu daha uygun olur. Açılan "bur hole'dan" intrakranial yerleştirilen bir basınç ölçer ile direkt ve sürekli olarak IKB kaydedilebilir. Serebral perfüzyon basıncı (ortalama arterial basınç-intrakranial basınç), beyini hipoperfüzyondan korumak amacı ile 50 mmHg'nın üzerinde, IKB: 20 mmHg'nın altında tutulmalıdır (1). IKB'yi azaltmak amacı ile Mannitol, böbrek yetmezliği yoksa 0.5-1.0 g/kg intravenöz verilmesi yararlı iken deksametozunun tedavide yeri olmadığı söylenilmektedir (13). Tedavide; herhangi bir presipite eden faktör biliniyorsa bunu ortadan kaldırmak; intestinal traktusdan amonyak emilimini azaltmak, ayrıca diyetdeki protein yükünü azaltıp diyetten protein alınımını kısıtlamak, kalori alınımını artırıp en azından günlük 2000 kalori civarında tutmak gereklidir. Karaciğer hastalarında lipid toleransı bozulabilmekte ve aromatik aminoasitlerin artması normal nörotransmitterlerin azalmasına neden olup ensefalopati kliniğinin kötülemesine neden olabilecek olan yanlış nörotransmitterlerin sentezinin artmasına yol açabilmektedir. Zincirli aminoasitlerin diyetten eklenmesi ile bu engellenebilir. Laktuloz ile barsak boşalımı desteklenerek barsakların intraluminal asiditesini artırıp amonyak absorpsiyonu azaltılabilir. Neomisin gibi geniş spektrumlu antibiyotikler kolonik bakteriler tarafından oluşturulan amonyakın emilimini suprese ederek yararlı olabilir (1).

GABA' erjik nörotransmisyon hipotezine bağlı olarak benzodiazepin reseptör antagonisti flumazenil kullanımı hepatik ensefalopati bulgularını kısa süre için düzeltir (14). Serebral ödem bulgusu varsa, IKB artmışsa mannitol verilmelidir.

WILSON HASTALIĞI

Bakır metabolizmasının genetik bozukluğu ile giden bir hastalıktır. Genetik klonlanma kromozom 13 üzerindedir (15). Klinik bulgular çeşitli organlar-

da, özellikle de karaciğer ve beyinde bakır birikimi sonucu ortaya çıkmaktadır.

Wilson hastalarında bakır birikiminin esas nedeni, hepatosellüler lizozomal defekte bağlı olarak bakanın safra içine sekresyonunun bozulmasıdır (16).

Hastalığın ortaya çıkma yaşı genelde 5-30 yaş arasındadır (17). Hastalarda fulminant karaciğer yetmezliği, kronik aktif hepatit ve siroz görülebilir (1).

Nörolojik bulgulara, kişilik değişikliğinden şizofreniye benzer bulgulara kadar değişik bulgular ortaya çıkabilir (1). Anormal davranışlar, okul performansında bozulma, beceriksizlik, istemli ekstremitelerde hareketlerinde ve konuşmada yavaşlama, tremor, dizartri, salivasyonda artış, ataksi, disfaji, maske yüz, disdiadokokinezi, bradikinezi, asteriks, hipomimia, yürüyüş bozukluğu, korea, distoni sıklıkla gelişebilir (18). Hastalarda Kayser-fleisher halkası görülebilir (1). Wilson hastaları normal popülasyona göre 10 kat daha fazla epileptik nöbet geçirme olasılığına sahiptir. Nöbetler genelde fokal kortikal orijindir (1).

Psikometrik testlerde genelde kognitif fonksiyonlarda minimal bozukluk görülür.

BBT bulguları çoğunlukla nörolojik tablo ile korelasyon gösterir. Patolojik BBT bulguları hepatik disfonksiyonu olan hastaların %75'inde, asemptomatik hastaların %50'sinde görülebilir. Kranial lezyonlar tipik olarak bilateraldir. Basal ganglionlarda özellikle de putamende iyi sınırlı, düşük dansitede, çizgi şeklinde lezyon ya da bazal ganglionda, talamusda, dentat nukleusda düşük dansiteli daha büyük lezyonlar görülmektedir. Aynı zamanda lateral ventriküllerin frontal boynuzlarında genişleme, diffüz serebral ve serebellar atrofi de görülebilir (19-21).

MRG, BBT'den daha duyarlıdır ve erken dönemde "büyük panda yüzü görüntüsü" tanı koydurucu olabilir (20). MRG'de 3. ventrikül dilatasyonu, talamik lezyonlar, Putamen ve globus pallidumda fokal bozukluklar görülebilir (22). BBT bulgularından farklı olarak MRG bulguları ile nörolojik bulgular korele değildir. Tedavi ile MRG ve BBT bulguları geriler (23, 24).

Wilson hastalarının beyinlerinin postmortem histolojik çalışmasında putamen, globus pallidus, karudat nukleus, talamus ve daha az olarak frontal korteksde dejenerasyon ve kaviteasyon gözlenmiştir. Beyninin en fazla etkilenen kısmı basal ganglionlar özellikle de putamendir (1).

Tedavide yüksek bakır içeren yiyeceklerden uzak durmak önerilir. D-penicillamine (250-500 mgr; yemeklerden önce günde 4 defa ve günlük 25 mg oral pyridoxine, D- penicillamine'nin anti-pyridoxine etkisini ortadan kaldırmak amacı ile verilmelidir (1, 17). İdrardaki bakır atılımı efektif bir tedavide 2mg/gün üzerinde tutulmalıdır (1). Triethylene tetramine dihydrochloride (Trientine), D- penicillamine'nin toksik reaksiyon gösterdiği vakalarda alternatif ajandır (24). D-penicillamine veya trientine'i tolere edemeyen hastalarda oral çinko tedavide kullanılabilir (17). Tedaviden yarar görmeyen hastalarda ve akut veya kronik hepatosellüler yetmezliği olan hastalarda karaciğer transplantasyonu düşünülebilir (1).

Wilson hastalığı tanısı konulmuş 1. derece akrabası; özellikle de kardeşi olan ve 3 yaşın üzerinde olan bütün sağlıklı bireyler olası Wilson hastalığı için incelenmelidir. Göz, Kayser Fleischer halkası için "Slit lamp" ile incelenmeli, serum seruloplazmin seviyesi ölçülmeli, aminotransferazlar (ALT, AST) bakılmalı. Psikiyatriye gelen hastalarda hepatik veya nörolojik bir bulgu varsa, ailelerinde Wilson hastalığı tanısı almış kişiler varsa veya psikiyatrik tedaviye dirençli iseler Wilson hastalığı yönünden incelenmelidirler (17).

HEPATİK MYELOPATİ

Progressif myelopati, ilk defa 1949 yılında Leigh ve Card tarafından tariflenmiştir. Yazarlar posterio-lateral traktus dejenerasyonu ile giden bir hepatolentiküler dejenerasyon vakası tariflemişlerdir. Daha sonraları karaciğer sirozu ve spontan portosistemik şanti olan bazı vakalara hepatik myelopati tanısı konulmuştur (25). 1974 yılına kadar hastalığın sadece hepatik ensefalopati vakalarında görüldüğü sanılıyordu. 1974 yılında Fukuda ve Hirayama (26) hastalığın ensefalopatiden ayrı olduğunu vurgulamıştır. Nöropatolojik olarak hepatik ensefalopatide spinal kord normalken, serebral hemisfer ve serebellumda yaygın Alzheimer tip 2 glia hücreleri görülmektedir. Buna karşın bildirilen hepatik myelopati bulgularında, spinal kordda özellikle de torakal kordda lokalize piramidal traktus lezyonları varken beyin sapı tutulumu görülmemektedir. Hastalarda karaciğer yetmezliği ve portal sistemik şantla beraber progressif spastik paraparezi gelişebilir (25). Erişkin dönemin hastalığıdır, literatürde bildirilen en genç ve tek çocuk vaka 14 yaşında, kriptojenik mikronodüler siroz ve hepatik myelopatisi olan bir erkek çocukdur (27). Vakaların çoğu hepatik ensefalopatinin herhangi bir evresindedir

fakat; seyrek olarak karaciğer yetmezliğinin tek ve ilk bulgusu olarak da ortaya çıkabilir (25, 27). Hastalığın oluş hipotezi; amonyak veya diğer metabolitlerin, spontan veya cerrahi porto-sistemik şantlardan karaciğeri geçip progressif nörotoksisite yaptığı şeklindedir. (27). Normalde diyetle alınan manganezin %90'ını 24 saat içinde, karaciğer tarafından temizlenip safra yollarına atılır (28). Portosistemik şanti olan hastalarda, kolestazda ve hepatosellüler hastalıklarda, manganezin atılımı bozulur ve manganez beyin basal ganglionları da dahil birçok dokuya birikebilir (29). Klinik çalışmalarda bu hastalarda artmış kan manganez konsantrasyonları ve postmortem incelemelerde, basal ganglionlarda artmış doku manganez konsantrasyonları saptanmıştır (30, 31).

HEPATİT VE POLİNÖROPATİ

Hepatit C, essansiyel mikst kriyoglobulinin en sık nedenidir ki bu beraberlik sıklıkla periferik nöropati ile beraber gider. Yine hepatit ile periarteritis nodosa (PAN) berlikteliğinde periferik nöropati sıklıkla ortaya çıkabilir. Hepatit C virüsünün kendisi de periferik nöropatiye neden olabilir (32). Hepatit C hastalarında nonkriyoglobulinemik semptomları arasında anterior optik nöropati ve huzursuz bacak sendromu sayılabilir (33).

GUILLAIN BARRE VE HEPATİT

Guillain Barre Sendromu (GBS) ilk olarak 1916 yılında Guillain, Barre ve Stohl tarafından tariflendi. GBS her iki alt ve üst ekstremiteden simmetrik olarak başlayan, progressif güçsüzlük ve arefleksi ile giden bir hastalıktır. Hastalarda hafif duysal ve kranial sinir tutulumu (sıklıkla bilateral fasial sinir) görülebilir, otonomik disfonksiyon bulgulara eklenebilir. Hastalığın postinfektif poliradikülönörin olduğu kabul edilmekle birlikte henüz patofizyolojisi tam olarak açıklanamamıştır. Vakaların yaklaşık % 60'ı viral sendromlardan sonra; özellikle de alt ve üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra, çok az bir kısmı da gastrointestinal traktusu tutan hastalıklardan sonra, genelde 1-3 hafta içinde gelişir (34).

Tanı; Beyin Omurilik Sıvısında (BOS) protein artışı (<10 hücre/ μ l) ve elektrofizyolojik incelemede sinir iletim hızında yavaşlama ve blok görülmesi ile konulur (35). 1929 yılında ilk olarak Lemierre ve Lhermitte, akut infektif hepatit tanısı almış olan bir vakada, hızlı progresif kranial polinörin ve alt ekstremitelerde flask paralizi ile giden GBS tariflemişlerdir. 1965'den bu yana Hepatit B'ye bağlı

akut viral hepatit sonrasında GBS sadece 4 vaka-
da bildirilmiştir.

Hepatit A ile birlikte GBS ise 1981 yılından itibaren
bildirilmeye başlandı. Bu tarihten sonra hepatit A
ile GBS ilişkisini gösteren vakalar literatürde vardır
(34). Igarashi ve ark'a (36) göre Hepatit A hastala-
rında GBS'u, Hepatit A virüsünün immunopatoge-
netik mekanizmasına bağlı olabilir ve hepatit A
geliştikten sonraki 14 gün içerisinde ortaya çıkabi-
lmektedir.

Özetle, hepatik ensefalopati, hepatosellüler yet-
mezlik komplikasyonu sonucu ortaya çıkan nörop-
sikiyatrik bozuklukla giden bir sendromdur. Hastalığın
hafif entelektüel bozukluktan derin komaya
kadar giden geniş bir spektrum şeklinde ortaya çı-
kabileceği akıldaki tutulmalıdır. Sirotik hastaların
nörolojik muayene bulguları normal bile olsa psi-
kometrik veya nörofizyolojik testlerde normal ol-
mayan sonuçların gözlenmesi hastaya subklinik
hepatik ensefalopati tanısını koydurabilir.

KAYNAKLAR

1. Jones EA, Weissenborn K. Neurology and the Liver. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 279-93.
2. Butterworth RF, Desjardins P. Alterations of Neurotransmitter-Related Gene Expression in the Central Nervous System in Hepatic Encephalopathy. In: Yurtaydin C, Bozkaya H, eds. *Advances In Hepatic Encephalopathy & Metabolism In Liver Disease*. Turkey: Ankara University Press, 2000: 129-37.
3. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: re-defining the syndromes. *Lancet* 1993; 342: 273-75.
4. Blei AT. Cerebral edema and intracranial hypertension in acute liver failure: distinct aspects of the same problem. *Hepatology* 1991; 13: 376-79.
5. Cordoba J, Blei AT. Brain edema and hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 271-80.
6. Basile AS, Jones EA. Amonia and GABAergic neurotransmission: interrelated factors in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 1997; 25: 103-5.
7. Basile AS, Jones EA, Skolnick P. The pathogenesis and treatment of hepatic encephalopathy: evidence for the involvement of benzodiazepine receptor ligands. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 27-71.
8. Basile AS, Hughes RD, Harrison PM, et al. Elevated brain concentrations of 1, 4-benzodiazepines in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 473-78.
9. Norenberg MD. Astrocyte-ammonia interactions in hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 245-53.
10. Butterworth RF. The neurobiology of hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 235-44.
11. Weissenborn K, Ehrenheim C, Hori A, et al. Basal ganglia lesions in patients with liver cirrhosis: clinical and MR evaluation. *Metab Brain Dis* 1995; 10: 219-31.
12. Plum F, Posner JB, Jones EA, et al. Neurology and the Liver *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 279-93.
13. Canales J, Gimson AES, Davis C, et al. Controlled trial of dexamethasone and mannitol for the cerebral oedema of fulminant hepatic failure. *Gut* 1982; 23: 625-29.
14. Banský G, Meier PJ, Riederer E, et al. Effects of the benzodiazepine receptor antagonist flumazenil in hepatic encephalopathy in humans. *Gastroenterology* 1989; 97: 744-50.
15. Schilsky ML. Identification of the Wilson's disease gene: clues for disease pathogenesis and potential of molecular diagnosis. *Hepatology* 1994; 20: 529-33.
16. Sternlieb I, van den Hamer CJA, Morell AG, Albert S, Gregoriadis G, Scheinberg IH. Lysosomal defect of hepatic copper excretion in Wilson's disease (hepatolenticular degeneration) *Gastroenterology* 1973; 64: 99-105.
17. Sternlieb I. Perspectives on Wilson's disease. *Hepatology* 1990; 12: 1234-39.
18. Order W, Grimm G, Kollegger H, et al. Neurological and neuropsychiatric spectrum of Wilson's disease: a prospective study of 45 cases. *J Neurol* 1991; 238: 281-87.

-
19. Williams FJB, Walshe JM. Wilson's disease: an analysis of the cranial computerized tomographic appearances found in 60 patients and changes in response to treatment with chelating agents. *Brain* 1981; 104: 735-52.
 20. Hitoshi S, Iwata M, Yoshikawa K. Mid-brain pathology of Wilson's disease: MRI analysis of three cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 624-26
 21. Prayer L, Wimberger D, Kramer J, et al. Cranial MRI in Wilson's disease. *Neuroradiology* 1990; 32: 211-14.
 22. Order W, Prayer L, Grimm G, et al. Wilson's disease: evidence of subgroups derived from clinical findings and brain lesions *Neurology* 1993; 43: 120-24.
 23. Roh JK, Lee TG, Wie BA, et al. Initial and follow-up brain MRI findings and correlation with the clinical course in Wilson's disease. *Neurology* 1994; 44: 1064-68.
 24. Scheinberg IH, Jaffe ME, Sternieb I. The use of trientine in preventing the effects of interrupting penicillamine therapy in Wilson's disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 209-13.
 25. Sobukawa E, Sakimura K, Hoshino S, et al. Hepathic myelopathy: an unusual neurological complication of advanced hepatic disease. *Intern Med* 1994; 33: 718-22.
 26. Fukuda S, Hirayama K. Hepatic myelopathy. *Advances in Neurologica Science* 1974; 18: 563.
 27. Gospe Jr SM, Caruso RD, Clegg MS, et al. Paraparesis, hypermanganesaemia, and polycythaemia: a novel presentation of cirrhosis. *Arch Dis Child* 2000; 83: 439-42.
 28. Rose C, Butterworth RF, Zayed J, et al. Manganese deposition in basal ganglia structures results from both portal systemic shunting and liver dysfunction. *Gastroenterology* 1999; 117: 640-44.
 29. Devenyi AG, Barron TF, Mamourian AC. Dystonia, hyperintense basal ganglia, and high whole blood manganese levels in Alagille's syndrome. *Gastroenterology* 1994; 106: 1068-71.
 30. Krieger D, Krieger S, Jansen O, et al. Manganese and chronic hepatic encephalopathy. *Lancet* 1995; 346: 270-74.
 31. Maeda H, Sato M, Yoshikawa A, et al. Brain MR image in patients with hepatic cirrhosis: relationship between high intensity signal in basal ganglia on T1-weighted images and elemental concentrations in brain. *Neuroradiology* 1997; 39: 546-50.
 32. Rutkove SB. An Unusual Axonal Polyneuropathy Induced by Low-dose Interferon Alfa 2 a) *Arch Neurol* 1997; 54: 907-08.
 33. Tembl JJ, Ferrer JM, Sevilla MT, et al. Neurologic complications associated with hepatitis C virus infection. *Neurology* 1999; 11: 53: 861-4. Comment in: *Neurology*. 2000; 8: 861-4.
 34. Lee D. K, Do J. K, Kim Y.J. Guillain-Barre Like syndrome Associated with Acute Renal failure and Thrombocytopenia Following Acute Viral Hepatitis A. *JKMS* 1997; 12: 151-6
 35. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 1990; 27: S21-4.
 36. Igarashi M, Tomono M, Uchida S, et al. Guillain Barre syndrome associated with acute hepatitis A. *Gastroenterol Jpn* 1983; 18: 549-52.