

Nöroloji Pratiğinde Hepatik Ensefalopati Tanısında Kranial Manyetik Rezonans Görüntüleme: Dört Olgu

Cranial Magnetic Resonance Imaging for Diagnosis of Hepatic Encephalopathy in Neurology Practice: Four Cases Report

Dr. Şehnaz ARICI,^a
Dr. Gaye ERYAŞAR,^a
Dr. Tolga ÖZDEMİRKIRAN,^a
Dr. Behiye ÖZER,^a
Dr. Mehmet ÇELEBİSOY,^a
Dr. Figen TOKUÇOĞLU^a

^a2. Nöroloji Kliniği,
İzmir Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 29.12.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 29.08.2010

Bu olgu sunumu, 45. Ulusal Nöroloji Kongresi (10-15 Kasım 2009, Antalya)'nde poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Gaye ERYAŞAR
İzmir Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
2. Nöroloji Kliniği, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
drgeryasar@hotmail.com

ÖZET Hepatik ensefalopati sirozlu hastalarda sık görülen bir komplikasyondur ve kötü prognoz göstergesidir. Nöropsikiyatrik semptomların varlığına ya da yokluğuna ve ciddiyetine göre dört evreye ayrılır. Klinik tanıdır. Özellikle subklinik formların rutin muayene ile saptanması zor olduğundan bu aşamada manyetik rezonans görüntüleme (MRG) artan sıklıkta kullanılmaktadır. MRG'de özellikle pallidum ve serebral pedünküllerde T1 yüksek sinyalli lezyonlar izlenir, T2 sinyal anormaliği yoktur. Bilinen karaciğer hastalığı öyküsü olmayan ve acil servise ensefalopati tablosuyla başvuran üç olgunun kranial MRG'sinde karakteristik görünüm saptandı, karaciğer hastalıklarına yönelik diğer incelemeler sonucunda hastalara sırasıyla kronik aktif hepatit, geçirilmekte olan hepatit ve geçirilmiş hepatite bağlı siroz tanıları konuldu. Spesifik tedaviler sonucu hastaların bilinci tamamen açıldı. Özellikle karaciğer hastalığı öyküsü olmayan ya da bilinmeyen ensefalopati tablosuyla başvuran hastalarda kranial MRG'de karakteristik lezyonların izlenmesi tanı ve tedaviyi hızlandıracak, kalıcı hasar gelişimini engelleyecektir. Nörolojik muayenesi normal saptanan subklinik hepatik ensefalopati hastalarda özellikle acil serviste nöropsikiyatrik testler, elektroensefalografi, kan amonyak düzeyi gibi tetkiklerin yapılabilirliği sınırlı olduğundan kranial MRG; tanıya gitmede en önemli araç olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Hepatik ensefalopati; manyetik rezonans görüntüleme; globus pallidus

ABSTRACT Hepatic encephalopathy is a common complication of cirrhosis and is associated with poor prognosis. It is divided into four stages according to existence or absence and severity of neuropsychological symptoms. It is a clinical diagnosis. Hepatic encephalopathy develops slowly in cirrhotic patients, starting with altered sleep patterns and eventually progressing through asterixis to stupor and coma. Common precipitating factors are an oral protein load, gastrointestinal bleeding and the use of sedatives. As recognition of subclinical forms with neurological examination is difficult, magnetic resonance imaging (MRI) has been increasingly used for diagnosis. Hyperintensity on T1 weighted images are seen in pallidum and cerebral peduncles, T2 weighted images are normal. The hyperintensity in T1 weighted images is thought to be caused of manganese deposition. Hyperintensity detected on T1 weighted images especially in basal ganglia in cranial magnetic resonance imaging which is made for differential diagnosis of patients who refers to emergency department with altered consciousness is important for giving rise to thought probability of hepatic encephalopathy.

Key Words: Hepatic encephalopathy; magnetic resonance imaging; globus pallidus

Türkiye Klinikleri J Neur 2010;5(3):172-8

Hepatik ensefalopati sirozlu hastalarda sık görülen bir komplikasyondur ve kötü prognoz göstergesidir.^{1,2} Nöropsikiyatrik semptomların varlığına ya da yokluğuna ve ciddiyetine göre dört evreye ayrılır. Tam kliniklidir.³ Özellikle subklinik formların rutin muayene ile saptanması zor olduğundan bu aşamada manyetik rezonans görüntüleme (MRG) artan sıklıkta kullanılmaktadır. MRG'de özellikle pallidum ve se-

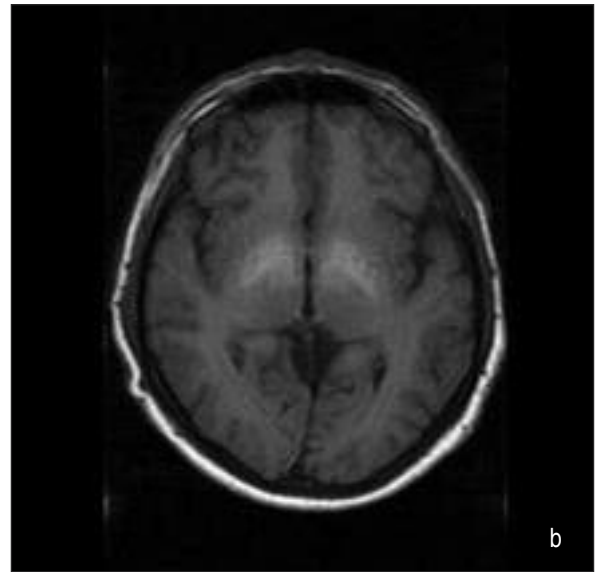
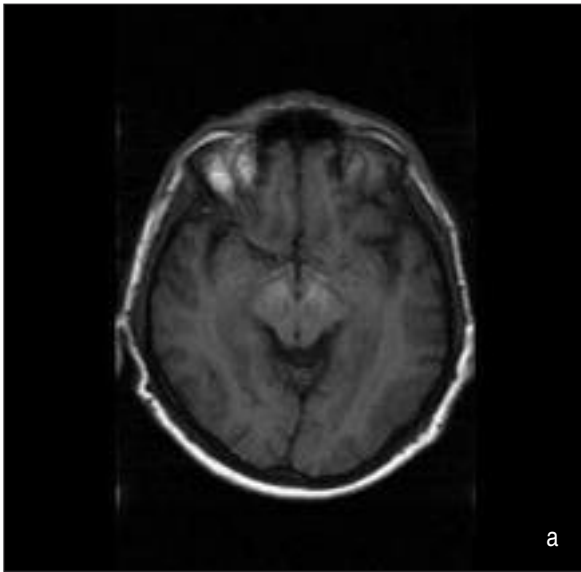
rebral pedinküllerde T1 yüksek sinyalli lezyonlar izlenir, T2 sinyal anormalliği yoktur. Siroz ya da geniş porto sistemik kollateral damarları bulunan hastalarda hiçbir nöropsikiyatrik anormallik bulunmasa dahi bu MRG görüntüleri saptanabilmektedir. Öyküsünde bilinen karaciğer hastalığı olmayan ve hafif derecede ensefalopati tablosuyla başvuran ya da öykü alınmadığı için başvurusunda karaciğer hastalığı bilinmeyen ve tanı koymada MRG görüntülerinden yola çıkılan dört olgu literatür eşliğinde tartışılmış ve ilk üç olgu 45. Ulusal Nöroloji Kongresi'nde "Nöroloji pratiğinde hepatik ensefalopati ve kranial MRG: Üç olgu" isimli poster sunumunda yer almıştır.

OLGU SUNUMLARI

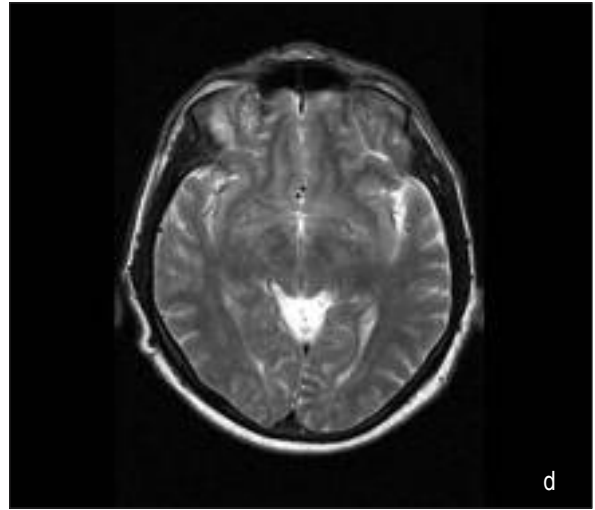
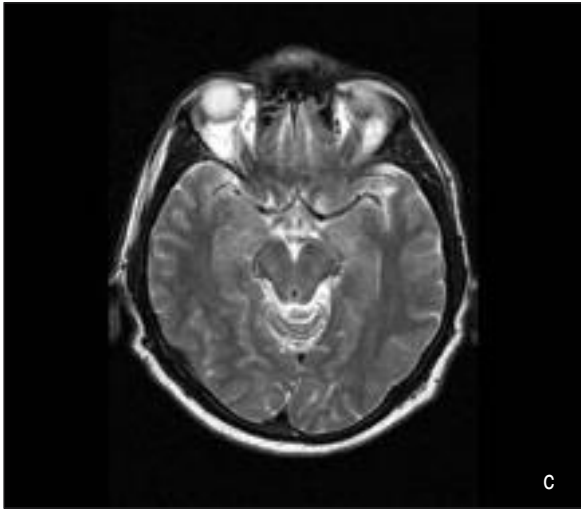
OLGU 1

Kırk üç yaşındaki erkek hasta, anlamsız konuşma ve uygunsuz davranışlar nedeni ile acil servise getirildi. Hastanın eşinden alınan öyküde birkaç gündür süren kusma ve ishal sonrası anlamsız konuşma ve uygunsuz davranışlarının ortaya çıktığı öğrenildi. Bir yıl önce yine bir enterit atağından sonra birkaç gün süren davranış değişikliği, ajitasyon ve olaydan sonrası hatırlayamama öyküsü vardı. Öz geçmişinde üç yıldır alt ekstremitelerde kronik venöz yetmezliği mevcuttu, soy geçmişinde özellik yoktu. Acil serviste yapılan nörolojik muayenesinde bilinci açık, kısmi koopereydi. Basit emirlerin bazılarını yerine

getirebiliyor, sorulara geç ve uygunsuz cevaplar veriyordu. Zaman oryantasyonu kısıtlıydı. Anterograd amnezisi mevcuttu. Diğer nörolojik muayene bulguları normaldi. Biyokimyasal tetkiklerinde total bilirubin 5.2 mg/dL (0.2-1.2 mg/dL), direkt bilirubin 1.5 mg/dL (0-0.2 mg/dL), AST 50 U/L (0-34 U/L), ALT normal sınırlardaydı. Trombosit sayısı düşüktü [41.900 (150-450.000)]. Koagülasyon parametrelerinde PT 20.4 sn (9.4-13.1 sn), APTT 33.7 sn (25.4-34.7 sn), INR 1.67 (0.8-1.2) bulundu. Çekilen kranial MRG'sinde serebral pedinküller ve bazal ganglionlarda T1 hiperintens, T2 izointens lezyonlar izlendi (Resim 1a, 1b, 1c, 1d). Çekilen elektroensefalografisi (EEG)'nde zemin ritminde yavaşlama mevcuttu. Hepatik ensefalopati açısından açlıkta arteryel kanda gönderilen kan amonyak düzeyi yüksek bulundu (291.4 mcg/dL N: 27-102 mcg/dL). Hepatit panelinde HbS antijeni pozitif, anti-HbS antikoru negatif, anti-Hbc IgG antikoru pozitif bulundu. Batın ultrasonografisinde karaciğer sirozu ile uyumlu bulgular mevcuttu, portal ven Doppler ultrasonunda dekompanze karaciğer hastalığı ile uyumlu olarak portal vendede skleroz, splenik vendede dilatasyon ve batında serbest sıvı izlendi. Nöropsikiyatrik değerlendirmede basit dikkatte daralma, dikkatini sürdürmede ileri derecede zorluk ve sözel bellekte hafif, görsel bellekte ileri derecede bozulma saptandı. Hasta kronik hepatit B enfeksiyonuna bağlı hepatik ensefalopati tanısıyla gastroenteroloji kliniğine nakil edildi.



RESİM 1a, b: Kranial MRG'de bazal ganglionlar ve serebral pedinküller düzeyinde T1 kesitlerde hiperintens lezyonlar.

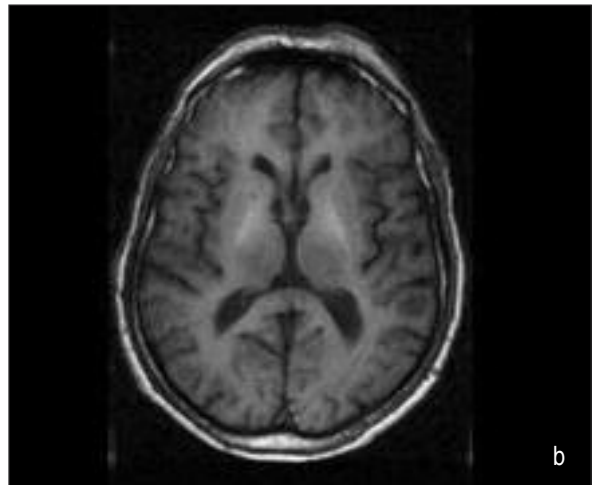
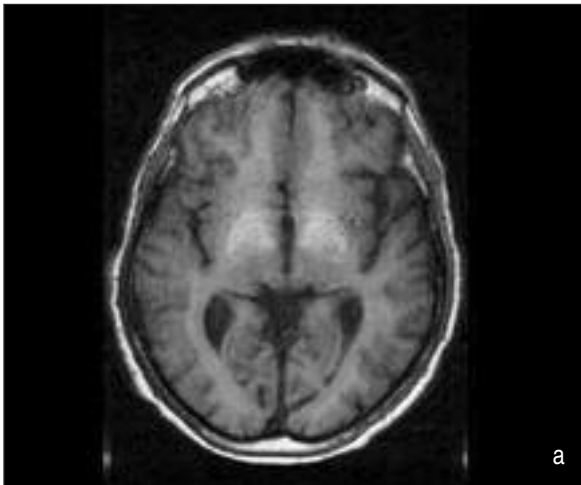


RESİM 1c, d: Kranial MRG'de bazal ganglionlar ve serebral pedinküller düzeyinde T2 kesitlerde izointens lezyonlar.

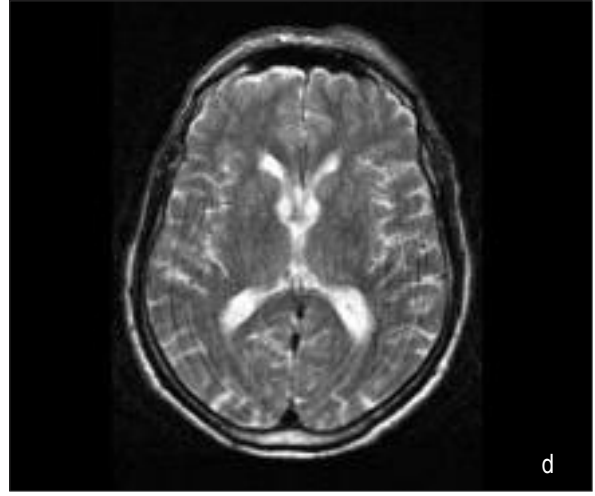
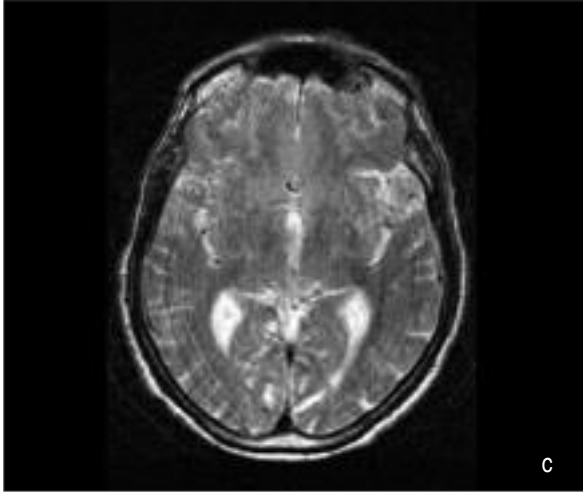
OLGU 2

Seksen bir yaşında erkek hasta, yakınları tarafından bilinci kapalı şekilde bulunarak acil servise getirildi. Öz geçmişinde hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği olan hastanın soy geçmişinde özellik yoktu. Öyküsünde bir ay içinde birkaç kez tekrarlayan bir iki gün sürüp düzelen konfüzyon atakları tariflenen hastanın acil servise gelişinde melena şeklinde gastrointestinal kanaması mevcuttu. Hastanın nörolojik muayenesinde bilinci uykuya meyilliydi, kooperasyon kurulamıyordu, anlamsız verbal yanıtı mevcuttu. Motor lateralizan bulgu ve meningeal irritasyon bulguları yoktu. Laboratuvar testlerinde total bilirubin 1.66 mg/dL (0.2-1.2 mg/dL), direkt bilirubin 0.34 mg/dL (N: 0-0.2 mg/dL), AST 49 U/L (N: 0-

34U/L) bulundu. Tam kan sayımı normaldi. Koagülasyon profilinde PT 16.2 sn (N: 9.4-13.1 sn), INR 1.34 (N: 0.8-1.2) bulundu. Kranial MRG'sinde her iki bazal ganglion düzeyinde T1 hiperintens, T2 izointens lezyonlar izlendi (Resim 2a, 2b, 2c, 2d). Bilincinde değişiklik saptanmayan hastanın EEG'sinde jeneralize ağır zemin ritmi bozukluğu ve trifazik dalgalar izlendi (Resim 3). Kranial MRG'deki lezyonlar ve EEG bulgularıyla olası hepatik ensefalopati açısından istenen açlık arteryel kanda amonyak düzeyi yüksek bulundu (127.7 mcg/dL, N: 27-102 mcg/dL). Batın ultrasonografisinde karaciğer normal büyüklükte ve kaba granüler yapıda olarak izlendi. Portal ven Doppler ultrasonografide splenik ve portal ven kalibrasyon ve akımı normal olarak izlendi. Gastroenteroloji tarafından önerilen denge-



RESİM 2a, b: Kranial MRG'de bazal ganglionlar düzeyinde T1 kesitlerde hiperintens lezyonlar.

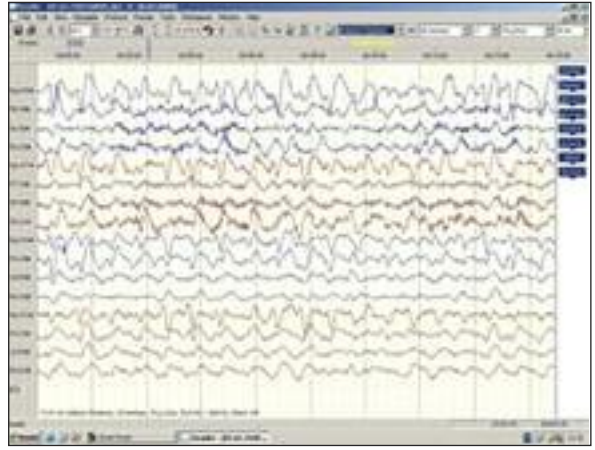


RESİM 2c, d: Kranial MRG'de bazal ganglionlar düzeyinde T2 kesitlerde izointens lezyonlar.

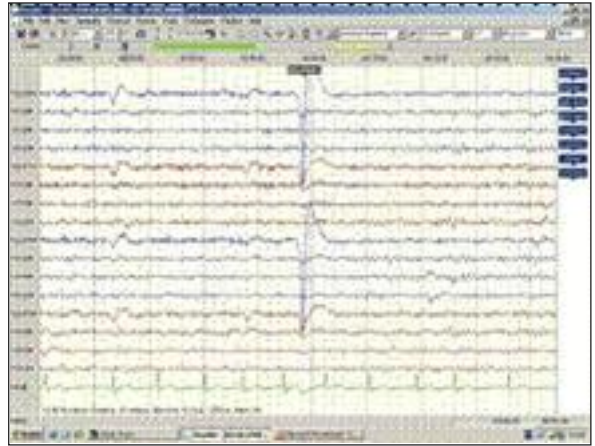
li aminoasit solüsyonu ve laktüloz tedavisinin ikinci gününde hastanın bilinci tamamen açıldı. Tedavi sonrası çekilen EEG normaldi (Resim 4). Hepatit panelinde HBS antijeni negatif, anti-HBS antijen antikor pozitif, anti-HbC IgM negatif, anti-HbC IgG pozitif, anti-HbE antikor pozitif saptandı. Hastaya geçirilmekte olan hepatit B enfeksiyonu tanısıyla gastroenteroloji kliniğine nakil edildi.

OLGU 3

Altmış dokuz yaşında kadın hasta, anlamsız konuşma, hayal görme yakınmalarıyla acil servise getirildi. Öyküsünde tuvalette düşme sonrası anlamsız konuşmalar, davranış bozukluğu ve hayal görme yakınmaları ortaya çıkan hastanın öz ve soy geçmişinde yakınlarından alınan bilgiye göre özellik yoktu. Hastanın acil serviste yapılan nörolojik muayenesinde bilinci uykuya meyilliydi, kooperasyon kısıtlı kurulabiliyordu, oryantasyon değerlendirilemedi. Motor lateralizan bulgu, meningeal iritasyon bulgusu ve patolojik refleksi yoktu. Kranial tomografisi normaldi, kranial MRG'de bilateral periventriküler beyaz cevherde iskemik gliotik odaklar ve bazal ganglionlar seviyesinde T1 hiper, T2 izointens lezyonlar izlendi (Resim 5a, 5b, 5c, 5d). Konfüzyon tablosunda başvuran ve kranial MRG'de karaciğer hastalıklarında görülen lezyonlara benzer görünüm olan hastaya laktüloz verildi. Arteriyel kanda amonyak düzeyi hasta istemediği için gönderilemedi. Tedavinin ikinci gününde bilinci tamamen açılan hastadan alınan anamnezde 10 yıldır karaciğer sirozu tanısı olduğu ve 10 yıl önce özofagus varis operas-



RESİM 3: Trifazik dalgalar.



RESİM 4: Tedavi sonrası normal EEG.

yonu geçirdiği öğrenildi. Batın ultrasonografisinde karaciğer büyüklüğü ve parankim yapısı normal olarak değerlendirildi. Hepatit panelinde anti-HBS antikor pozitif, anti-HbC IgM negatif, anti-HbC IgG

pozitif bulundu. EEG'si normaldi. Gastroenteroloji tarafından değerlendirilen hastaya poliklinik kontrolü önerildi. İzlemde bilinci tamamen açılan ve koopere oryante hale gelen hasta taburcu edildi.

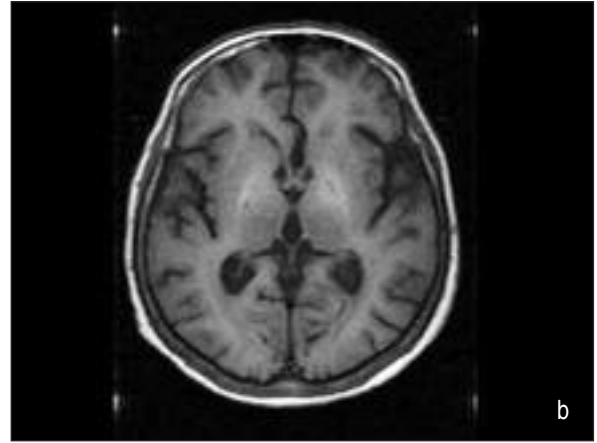
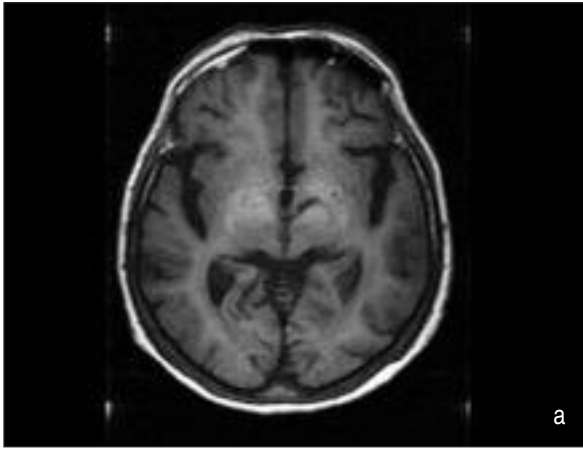
OLGU 4

Elli yaşında erkek hasta, konuşma bozukluğu yakınmasıyla acil servise başvurdu. Ayrıntılı öyküsü alınamayan hastanın nörolojik muayenesinde bilinç uykuya meyilliydi, dizartrik konuşması ve "flapping" tremoru mevcuttu. Çekilen kranial MRG'de substansia nigra ve globus pallidus düzeyinde T1 hiper, T2 izointens lezyonlar izlendi (Resim 6a, 6b, 6c, 6d). Biyokimyasal parametrelerinde ALT normal; AST yüksek bulundu (AST: 58 U/L, N:5 -34 U/L). Total ve direkt bilirubinleri yüksekti (T. Bil: 2.5 mg/dL, N: 0.2-1.2 mg/dL ve D. Bil: 1.3 mg/dL, N: 0-0.5 mg/dL). Koagülasyon parametreleri normal sınırlardaydı. Tam kan sayımında trombosit sayısı

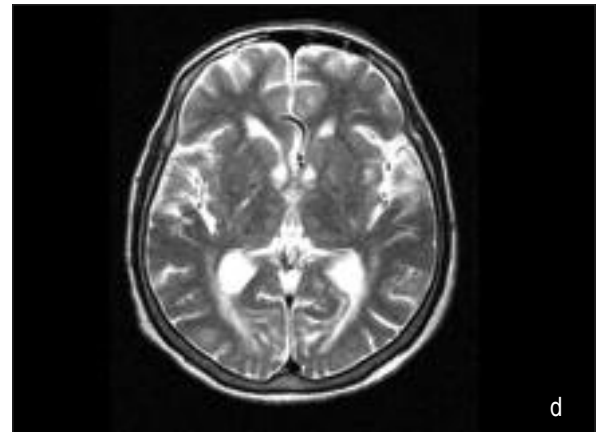
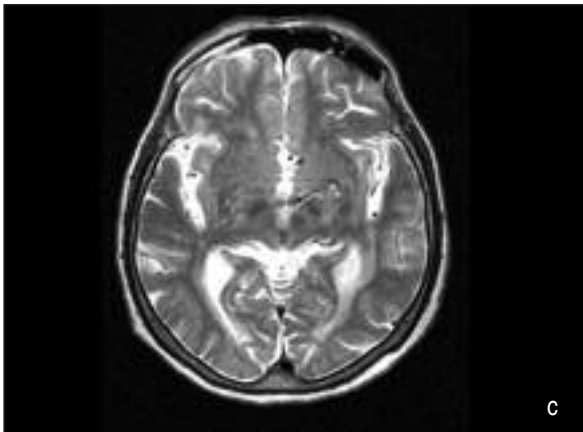
düşüktü (66.300, N: 130-400.000). Eşinden alınan ayrıntılı öyküde hastanın üç yıldır alkole bağlı karaciğer sirozu öyküsü olduğu ve bu süre içinde dört kez, birkaç gün süren konuşma bozukluğu ve konfüzyon atakları olduğu öğrenildi. Batın ultrasonografisinde karaciğer boyutu normalin alt sınırında ve parankimi kaba granüler olarak izlendi. Portal ven çapı artmış bulundu. Dalak boyutları ve splenik ven çapı artmış olarak izlendi. EEG'sinde ensefalopati ile uyumlu olarak zemin ritminde yavaşlama izlendi. Gastroenteroloji ile konsülte edilen hastaya dengeli aminoasit solüsyonu ve laktüloz tedavisi önerildi. Tedavinin ikinci günü bilinci açılan ve konuşma bozukluğu düzelen hasta gastroenteroloji poliklinik kontrolü önerisiyle taburcu edildi.

TARTIŞMA

Hepatik ensefalopati hem akut hem de kronik karaciğer yetmezliğinde görülebilen nöropsikiyatrik bir



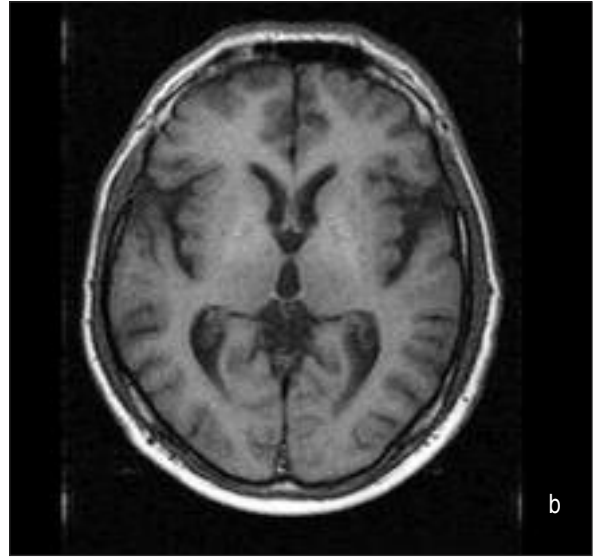
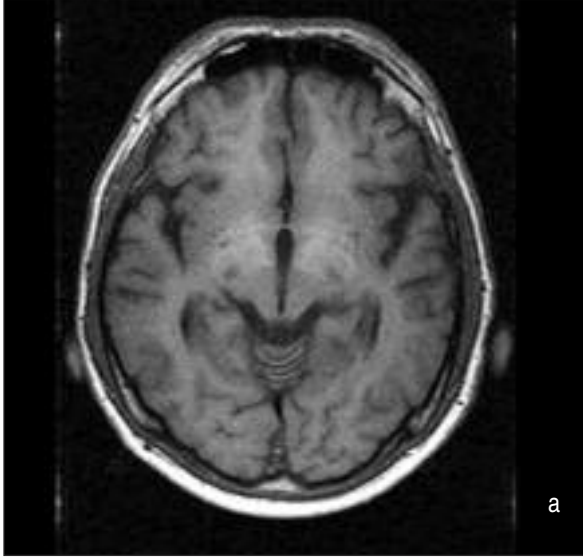
RESİM 5a, b: Kranial MRG'de bazal ganglionlar düzeyinde T1 kesitlerde hiperintens lezyonlar.



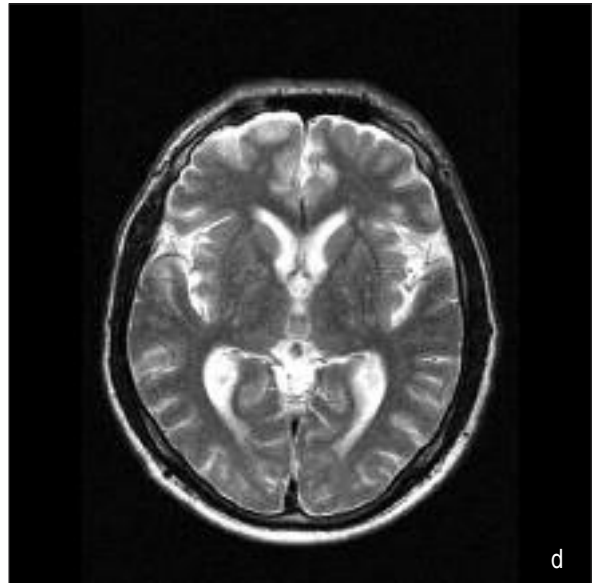
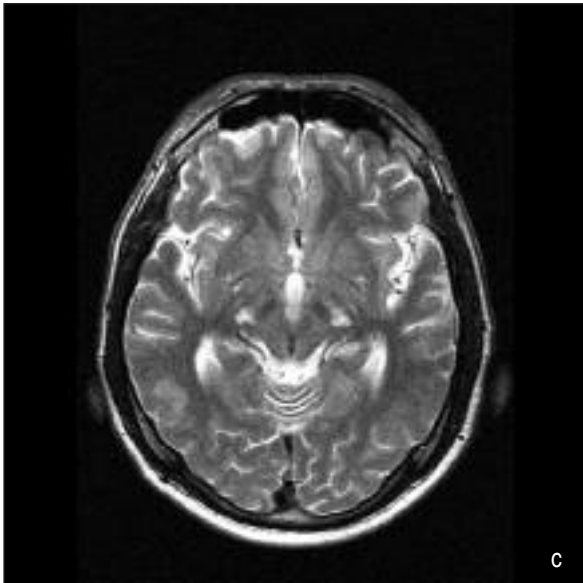
RESİM 5c, d: Bazal ganglionlar düzeyinde T2 kesitlerde izointens lezyonlar.

bozukluktur. Mekanizması tam bilinmemekle birlikte serebral enerji metabolizma bozukluğundan çok nöronlar arası ileti anormalliğine bağlı olduğu düşünülmektedir.⁴ Hepatik ensefalopati sınıflandırılmasında 1998 yılında 11. Dünya Gastroenteroloji Kongresi'nde konuyla ilgili çalışma grubu tarafından oluşturulan sınıflama kabul görmüştür (Tablo 1).⁵ Hepatik ensefalopatinin ileri evrelerinde klinik ve laboratuvar yöntemleri sayesinde tanıda pek fazla zorluk yaşanmaz. Ancak özellikle rutin nörolojik muayene ile gözden kaçabilecek subklinik hepatik ensefalopati tanısında yardımcı tetkiklere

ihtiyaç duyulmaktadır. Sosyoekonomik ve prognostik önemi göz önüne alındığında normal klinik durum ile hepatik ensefalopati arasında yer alan subklinik hepatik ensefalopati tanısına olan ilgi artmıştır.^{5,6} Tanım olarak subklinik hepatik ensefalopati; sirozlu hastalarda normal nörolojik muayeneye eşlik eden karakteristik nöropsikiyatrik değişikliklerdir.⁷ Ancak karaciğerin kendisine ait hastalık olmadan da portal sistemik şantlara bağlı hepatik ensefalopati tablosu ortaya çıkabilir (B tipi hepatik ensefalopati).⁸ Hepatik ensefalopati patogenezinde başta amonyak olmak üzere toksinlerin beyne etki-



RESİM 6a, b: Kranial MRG'de bazal ganglionlar düzeyinde T1 kesitlerde hiperintens lezyonlar.



RESİM 6c, d: Bazal ganglionlar düzeyinde T2 kesitlerde izointens lezyonlar.

TABLO 1: Hepatik ensefalopatinin sınıflandırılması.

- Karaciğerin durumuna göre;
Tip A: Akut karaciğer yetmezliğinde (fulminan karaciğer yetmezliği)
Tip B: Hepatoselüler yetmezlik olmaksızın portal-sistemik şant ile
Tip C: Kronik karaciğer hastalıklarında (Siroz ve portal hipertansiyonda)
- Nörolojik belirtilerin süre ve özelliklerine göre;
Epizodik hepatik ensefalopati (presipite veya spontan)
Persistan hepatik ensefalopati (hafif veya ciddi)
Minimal hepatik ensefalopati (subklinik hepatik ensefalopati)

si rol oynamaktadır. Portal sistemik şantlar nedeniyle amonyağın temizlenmeden dolaşıma katılması kan amonyak düzeyini artırır.⁹ Amonyak düzeyi prognozun bağımsız bir göstergesidir, 150 umol/L'nin üzerindeki değerler beyin herniasyonuyla ilişkili olmasına rağmen arteryel amonyak düzeyi ile hepatik ensefalopati derecesi arasında doğrusal bir ilişki yoktur.¹⁰ Aynı zamanda artmış amonyak seviyesine bağlı olarak astrositlerde artmış amonyak metabolizması ile oluşan glutaminin artışı ozmotik etki ile astrositlerde ödeme neden olmaktadır.¹¹ Amonyak ve manganez birikimi, nörotransmitter regülasyonunda bozulma, anahtar metabolik maddelerin nöronal-astroitik alışverişinde yetersizlik şeklinde astrositik fonksiyon bozukluğuna neden olur, sonuçta nöronal fonksiyonlarda bozulma ve ensefalopati gelişir.² Hepatik ensefalopati tanısında kan amonyak düzeyi ve nöropsikolojik değerlendirme yardımcı yöntemlerdir ancak özellikle acil

servislere başvuran hastalarda pratik değildir. Hepatik ensefalopati patogenezi araştırılırken kranial MRG önerilmektedir.⁹ Sirozlu hastalarda karakteristik görüntüler bazal ganglionlar ve pediküllerde T1 hiperintensiteler ve beyaz cevherde nörospektroskopik anormalliklerdir. Sirozlu hastalardaki MRG bulguları nöropatolojik bulguları da yansıtır, bu görünüm hiperamonyemi ile korele şekilde astrositlerdeki (Alzheimer tip 2 astrositler) ödemle alakalı olabilir. Bu astrositler beyinde korteks, putamen, pallidum, kaudat çekirdek, lateral talamik çekirdek, amigdala, subtalamik çekirdek, substansiya nigra, red nükleus, pontin çekirdek, dentat çekirdekte bulunur. Sirozlu hastaların MRG'lerinin %95'inde bilateral pallidal T1 hiperintensite gözlenir. Benzer pallidal hiperintensite hepatoserebral dejenerasyonda da bildirilmiştir.¹² Bazal ganglionlardaki T1 hiperintensite lerin portosistemik şantlara bağlı manganez birikimine sekonder olduğu düşünülmektedir.^{8,13} Ortotopik karaciğer transplantasyonu (karaciğerin donör organ ile değiştirilmesi) sonrası zamana bağımlı olarak hiperintensitede perinöral astrositlerdeki ödemin çözülmesine bağlı azalma bildirilmiştir.¹⁴ Nörolojik muayenesi normal saptanan subklinik hepatik ensefalopati hastalarda özellikle acil serviste nöropsikiyatrik testler uygulanamayacağından ve bilinci kapalı gelen, öykü alınamayan hastalarda kranial MRG tanıya gitmede en önemli araç olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Amodio P, Del Piccolo F, Marchetti P, Angeli P, Iemolo R, Caregaro L, et al. Clinical features and survival of cirrhotic patients with subclinical cognitive alterations detected by the number connection test and computerized psychometric tests. *Hepatology* 1999;29(6):1662-7.
2. Marchesini G, Bianchi G. Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2001;120(1):170-8.
3. Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, Rodgers JB, Maddrey WC, Seef L, et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy: a double blind controlled trial. *Gastroenterology* 1977;72(4pt 1):573-583
4. Hazell AS, Butterworth RF. Hepatic encephalopathy: An update of pathophysiologic mechanisms. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999;222(2):99-112.
5. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy-definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35(3):716-21.
6. Kircheis G, Wettstein M. Critical flicker frequency for quantification of low grade hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2002;35(1):357-66.
7. Catafau AM, Kulisevsky J, Bernà L, Pujol J, Martin JC, Otermin P, et al. Relationship between cerebral perfusion in frontal-limbic-basal ganglia circuits and neuropsychologic impairment in patients with subclinical hepatic encephalopathy. *J Nucl Med* 2000;41(3):405-10.
8. Córdoba J, Sanpedro F, Alonso J, Rovira A. 1H magnetic resonance in the study of hepatic encephalopathy in humans. *Metab Brain Dis* 2002;17(4):415-29.
9. Mínguez B, García-Pagán JC, Bosch J, Turnes J, Alonso J, Rovira A, et al. Noncirrhotic portal vein thrombosis exhibits neuropsychological and MR changes consistent with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2006;43(4):707-14.
10. Wright G, Jalan R. Management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21(1):95-110.
11. Kreis R, Ross BD, Farrow NA, Ackerman Z. Metabolic disorders of the brain in chronic hepatic encephalopathy detected with H-1 MR spectroscopy. *Radiology* 1992;182(1):19-27.
12. Derici Ş, Seçil Y, Beckmann Y, Yemencioğlu D, Başoğlu M. [Acquired hepatocerebral degeneration: case report]. *Türkiye Klinikleri J Neurol* 2009;4(2):75-9.
13. Rose C, Butterworth RF, Zayed J, Normandin L, Todd K, Michalak A, et al. Manganese deposition in basal ganglia structures results from both portal-systemic shunting and liver dysfunction. *Gastroenterology* 1999;117(3):640-4.
14. Butterworth RF. Pathogenesis of hepatic encephalopathy: new insights from neuroimaging and molecular studies. *J Hepatol* 2003;39(2): 278-85.