

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta
Tese será disponibilizado
somente a partir de 06/08/2023.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Natália de Castro Fim Nakao

**ESTUDOS NEUROFISIOLÓGICOS E DE IMAGEM NA
CIRROSE HEPÁTICA**

**Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Campus de Botucatu, para obtenção
do título de Doutora em Fisiopatologia
em Clínica Médica.**

Orientador: Prof. Dr. Luiz Eduardo Gomes Garcia Betting

Coorientadores: Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro

Prof. Dr. Luiz Antônio de Lima Resende

Botucatu

2021

Natália de Castro Fim Nakao

**ESTUDOS NEUROFISIOLÓGICOS E DE IMAGEM NA
CIRROSE HEPÁTICA**

**Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Campus de Botucatu, para obtenção
do título de Doutora em Fisiopatologia
em Clínica Médica.**

Orientador: Prof. Dr. Luiz Eduardo Gomes Garcia Betting

Coorientadores: Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro

Prof. Dr. Luiz Antônio de Lima Resende

Botucatu

2021

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Nakao, Natália de Castro Fim.

Estudos neurofisiológicos e de imagem na cirrose
hepática / Natália de Castro Fim Nakao. - Botucatu, 2021

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de
Botucatu

Orientador: Luiz Eduardo Gomes Garcia Betting

Coorientador: Fernando Gomes Romeiro

Coorientador: Luiz Antônio de Lima Resende

Capes: 40101070

1. Fígado - Cirrose. 2. Neuroimagem. 3. Ressonância
magnética. 4. Neurofisiologia.

Palavras-chave: Cirrose hepática; Neurofisiologia;
Neuroimagem; Reflexo trigêminofacial; Ressonância
magnética.

Dedicatória

À minha amada família, base de tudo,
e ao meu querido esposo, grande companheiro e incentivador.

Agradecimentos

A Deus, acima de tudo.

Aos professores, em especial meu orientador e coorientadores, por todos os ensinamentos aprendidos.

Aos colegas de profissão e amigos, por todo o apoio.

Aos demais profissionais, pela colaboração.

Aos pacientes, pela confiança.

A essa Universidade que faz parte da minha história.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) - processo 2016/17914-3 - e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo auxílio científico.

“O pouco que sei não dá para compreender a vida, então a explicação está no que desconheço e que tenho a esperança de poder vir a conhecer um pouco mais.”

Clarice Lispector

Conteúdo

Resumo	08
<i>Abstract</i>	10
Lista de abreviaturas	12
Lista de figuras	13
Lista de tabelas	14
 I- Introdução	 15
I.1- Cirrose e encefalopatia hepática	15
I.2- Estudos neurofisiológicos	16
I.2.a- Eletroencefalograma	17
I.2.b- Potenciais evocados	17
I.2.c- Reflexo trigêminofacial	17
I.3- Ressonância magnética	19
II- Justificativa	22
III- Hipóteses	23
IV- Objetivos.	24
V- Métodos	25
V.1- Sujeitos.	25
V.2- RTF	28
V.3- EEG	29
V.4- Ressonância magnética	30
V.5- Análise dos resultados / Estatística.	33
VI- Resultados	34
VII- Discussão	45
VIII- Conclusão	49
IX- Referências	50
 Anexo 1 – RTF de cada paciente	 57
Anexo 2 – Parecer Comitê de Ética	78
Anexo 3 – Termo de consentimento livre e esclarecido	83

Resumo

Introdução: Alterações de nível de consciência podem estar presentes nas hepatopatias, desde sintomas mínimos até quadros de encefalopatia hepática propriamente dita. Sabe-se da relevância e dificuldade para o diagnóstico precoce desse comprometimento. Eletroencefalograma é avaliação neurofisiológica mais utilizada nos casos de encefalopatia hepática, porém não se espera alterações em pacientes sem manifestações clínicas evidentes. Reflexo trigêminofacial ou *blink reflex* é outro método neurofisiológico, quantitativo e acessível, que pode avaliar neurônios do tronco encefálico e suas vias. Foram evidenciadas alterações nesse exame em disfunções do sistema nervoso central secundárias a outras etiologias metabólicas, porém não encontrados estudos nas encefalopatias hepáticas. Exames de imagem como ressonância magnética estrutural quantitativa e funcional estão sendo estudados nesses pacientes, podendo estar alterados mesmo nos quadros de encefalopatia hepática mínima, porém são menos disponíveis. **Objetivos:** Estudar e buscar correlacionar achados do reflexo trigêminofacial com ressonância magnética estrutural quantitativa e funcional em pacientes com cirrose hepática sem encefalopatia clinicamente expressa. **Métodos:** Avaliados pacientes com cirrose hepática sem diagnóstico clínico de encefalopatia atual, provenientes dos Ambulatórios de Hepatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. Submetidos inicialmente a exames de eletroneurografia e *blink reflex*. Em segundo momento, repetido reflexo trigêminofacial, além de realizados exames de ressonâncias magnéticas estrutural quantitativa (morfometria baseada em voxel – VBM) e funcional (análise das redes neurais de repouso) e eletroencefalograma no mesmo dia. Feitas comparações entre pacientes e controles quanto aos parâmetros de neuroimagem e, após, pesquisadas correlações entre os resultados do *blink reflex* e da neuroimagem no grupo de pacientes. Análise estatística feita por meio de modelo linear geral, com $p < 0.05$ corrigido para múltiplas comparações. **Resultados:** Foram estudados 21 pacientes, tendo a maioria cirrose hepática por infecção pelo vírus da hepatite C e classificação Child Pugh A. Grupo controle de 21 pacientes também. Eletroneurografia não evidenciou alterações que pudessem enviesar a interpretação do *blink reflex*. Latências dos reflexos trigêminofaciais estavam alteradas em 28% dos exames dos pacientes, sobretudo quanto as

respostas R2. Verificada redução do volume encefálico em diversas regiões de substância cinzenta e branca nos pacientes, além de alterações nas redes neurais de repouso (sobretudo redução da conectividade cerebral quando avaliadas redes de modo padrão e de saliência). Houve ainda correlação inversa entre resultados do *blink reflex* e ressonância magnética, sendo que quanto maiores as latências, menor a quantidade de tecido cerebral e funcionamento das redes neurais no grupo de pacientes. Eletroencefalograma realizado no mesmo dia não mostrou alterações. A variabilidade dos valores de *blink reflex* entre os dois momentos do exame foi considerada baixa. Metade dos pacientes com reflexos trigêminofaciais alterados já haviam apresentado encefalopatia hepática previamente e um outro teve diagnóstico clínico 3 meses após. **Conclusão:** Reflexo trigêminofacial poderia ser considerado método complementar no estudo de pacientes com cirrose hepática, mesmo sem sinais clínicos evidentes de encefalopatia hepática.

Palavras-chave: neurofisiologia, neuroimagem, cirrose hepática, reflexo trigêminofacial, ressonância magnética

Abstract

Introduction: Changes in level of consciousness may be present in liver diseases, from minimal symptoms to overt hepatic encephalopathy. The relevance and difficulty for early diagnosis of this impairment is known. Electroencephalogram is the most used neurophysiological evaluation in cases of hepatic encephalopathy, however, changes are not expected in patients without evident clinical manifestations. Trigeminal facial reflex or blink reflex is another neurophysiological, quantitative and accessible method that can assess brainstem neurons and their pathways. Alterations in this exam were evidenced in central nervous system dysfunctions secondary to other metabolic etiologies, however, no studies were found in hepatic encephalopathy. Imaging tests such as quantitative structural and functional magnetic resonance imaging are being studied in these patients and may be altered even in minimal hepatic encephalopathy, but they are less available.

Objectives: To study and seek to correlate findings of the blink reflex with quantitative structural and functional magnetic resonance imaging in patients with hepatic cirrhosis without clinically expressed encephalopathy. **Methods:** Patients with hepatic cirrhosis without a clinical diagnosis of current encephalopathy, from the Hepatology Clinics of Botucatu Medical School Clinical Hospital, were evaluated. They were initially submitted to electroneurography and blink reflex exams, and secondly, to repeated trigeminal facial reflex, in addition to structural quantitative (voxel-based morphometry – VBM) and functional magnetic resonance imaging (resting neural network analysis) and electroencephalogram on the same day. Comparisons were made between patients and controls regarding neuroimaging parameters and afterwards correlations were investigated between the results of the blink reflex and neuroimaging in the group of patients. Statistical analysis was performed using a general linear model, with $p < 0.05$ corrected for multiple comparisons. **Results:** Twenty-one patients were studied, the majority having hepatic cirrhosis due to hepatitis C virus infection and Child Pugh A classification. A control group of 21 patients was studied as well. Electroneurography did not show alterations that could bias the interpretation of the blink reflex. Trigeminal facial reflex latencies were altered in 28% of the patients' exams, especially regarding the R2 responses. A reduction in brain volume was found in different regions of gray and

white matter in patients, in addition to alterations in resting neural networks (especially a reduction in brain connectivity when evaluating default mode and salience networks). There was also an inverse correlation between the results of the blink reflex and neuroimaging, so the higher the latencies, the smaller the amount of brain tissue and functioning of neural networks in the group of patients. Electroencephalogram performed on the same day showed no changes. The variability of the blink reflex values between the two moments of the exam was considered low. Half of the patients with altered trigeminal facial reflexes had previously presented hepatic encephalopathy and another had a clinical diagnosis 3 months later. **Conclusion:** Trigeminal facial reflex could be considered a complementary method in the study of patients with liver cirrhosis, even without evident clinical signs of hepatic encephalopathy.

Keywords: neurophysiology, neuroimaging, hepatic cirrhosis, blink reflex, magnetic resonance

Lista de Abreviaturas

cirrose hepática	CH
encefalopatia hepática	EH
substância reticular ativadora ascendente	SRAA
reflexo trigêminofacial	RTF
eletroencefalograma	EEG
potenciais evocados	PE
ressonância magnética	RM
eletroneurografia	ENG

Lista de Figuras

Figura 1 - Anatomia do <i>blink reflex</i> e <i>blink reflex</i> normal	18
Figura 2 - <i>Blink reflex</i> em paciente com encefalite herpética	19
Figura 3 – Algumas redes estudadas na RM funcional	20
Figura 4 – Fluxograma da seleção de pacientes	26
Figura 5 – Exemplo de condução nervosa sensitiva do nervo mediano	28
Figura 6 – Exemplo de condução nervosa motora do nervo mediano	28
Figura 7 – Exemplo de RTF	29
Figura 8 – Processamento de imagens de RM quantitativa	32
Figura 9 – Resultados do RTF de dois pacientes com CH	36
Figura 10 - Resultado da análise quantitativa da RM realizada por meio da morfometria baseada em voxel (VBM) comparando pacientes com CH e controles	38
Figura 11 – Resultado da análise quantitativa da RM realizada por meio da morfometria baseada em voxel (VBM) correlacionando as substâncias branca e cinzenta de pacientes com CH com os resultados do RTF	39
Figura 12 – Análise de conectividade funcional de regiões de interesse (ROI) com todos os voxels. Avaliação das redes de repouso modo padrão (ROI no córtex cingulado posterior) e saliência (ROI no córtex cingulado anterior) em pacientes com CH. Comparação com controles e correlação com RTF	42
Figura 13 – Conectoma demonstrando o resultado da análise de conectividade funcional em repouso avaliando a correlação entre 164 regiões de interesse (ROI) e R2c com estímulos à direita em pacientes com CH	43
Figura 14 - Análise de conectividade funcional entre 32 regiões de interesse (ROI) relacionadas às principais redes de repouso, comparando pacientes com CH versus controles	44

Lista de Tabelas

Tabela 1: Pacientes conforme etiologia e classificação da CH	34
Tabela 2: Resultados da análise do RTF (latências, em ms) de pacientes com CH	37
Tabela 3: Resultados da morfometria baseada em voxels de 21 pacientes com CH e correlação com valores do RTF	40

IX- Referências

- Amodio P, Montagnese S. Clinical neurophysiology of hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol*. 2014; 5: S60–S68.
- Aramideh M, Visser BWO. Brainstem reflexes: electrodiagnostic techniques, physiology, normative data and clinical applications. *Muscle Nerve*. 2002; 26: 14–30.
- Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage*. 2007; 38: 95-113.
- Bajaj JS, Saeian K, Schubert CM, Hafeezullah M, Franco J, Varma RR, et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: the reality beyond the driving test. *Hepatology* (2009) 50:1175–83.
- Braga ASMS, Assis BDRR, Ribeiro JTR, Polla PMSP, Pereira BJH, Fonseca RG, Betting LE. Quantitative EEG evaluation in patients with acute encephalopathy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013; 71(12): 937-42.
- Bragagnolo MA Jr, Teodoro V, Lucchesi LM, Ribeiro TC, Tufik S, Kondo M. Minimal hepatic encephalopathy detection by neuropsychological and neurophysiological methods and the role of ammonia for its diagnosis. *Arq Gastroenterol*. 2009; 46(1): 43-9.
- Brenner RP. The electroencephalogram in altered states of consciousness. *Neurol Clin*. 1985; 3(3): 615-31.
- Brenner RP. The interpretation of the EEG in stupor and coma. *Neurologist*. 2005; 11: 271-84.

Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V, Rodés J. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1999; 30: 890-5.

Chand GB, Wu J, Hajjar I, Qiu D. Interactions of the salience network and its subsystems with the default-mode and the central-executive networks in normal aging and mild cognitive impairment. *Brain Connect.* 2017; 7(7): 401-412.

Chen HJ, Jiao Y, Zhu XQ, Zhang HY, Liu JC, Wen S, et al. Brain dysfunction primarily related to previous overt hepatic encephalopathy compared with minimal hepatic encephalopathy: resting-state functional MR imaging demonstration. *Radiology* (2013) 266: 261–70.

Chen HJ, Lin HL, Chen QF, Liu PF. Altered dynamic functional connectivity in the default mode network in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy. *Neuroradiology* (2017) 59: 905–14.

Chiappa KH. Evoked potentials in clinical medicine. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997.

Chu NS, Yang SS, Liaw YF. Evoked potentials in liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol.* 1997; 12(9-10): S288-93.

Collins DL, Holmes CJ, Peters TM, Evans AC. Automatic 3-D model-based neuroanatomical segmentation. *Hum Brain Mapp.* 1995; 3: 190-208.

Covolan R, Araújo DB, Santos AC, Cendes F. Ressonância magnética funcional: as funções do cérebro reveladas por spins nucleares. *Cienc. Cult.* 2004; 56: 40-42.

Cruccu G, Pauletti G, Agostino R, Berardelli A, Manfredi M. Masseter inhibitory reflex in movement disorders. Huntington's chorea, Parkinson's disease, dystonia, and unilateral masticatory spasm. *Electroenceph Clin Neurophysiol.* 1991; 81: 24–30.

Cruccu G, Agostino R, Inghilleri M, Innocenti P, Romaniello A, Manfredi M. Mandibular nerve involvement in diabetic polyneuropathy and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 1998; 21: 1673–9.

Dumitru D, Zwarts MJ, Amato AA. *Electrodiagnostic medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Hanley & Belfus, Inc.; 2002.

Elwir S, Rahimi RS. Hepatic encephalopathy: an update on the pathophysiology and therapeutic options. *J Clin Transl Hepatol*. 2017; 5(2): 142–51.

Ferenci, P. Hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Rep*. 2017; 5(2): 138–47.

Frederick RT. Current concepts in the pathophysiology and management of hepatic encephalopathy. *Gastroenterol & Hepatol*. 2011; 7(4): 222-33.

Garcia-Martinez R, Rovira A, Alonso J, Jacas C, Simón-Talero M, Chavarria L, Vargas V, Córdoba J. Hepatic encephalopathy is associated with posttransplant cognitive function and brain volume. *Liver Transpl*. 2011; 17(1): 38-46.

Gómez CC, Restrepo G. JC. Minimal hepatic encephalopathy. *Rev Col Gastroenterol*. 2016; 31(2): 148-153.

Grover VP, Crossey MM, Fitzpatrick JA, Saxby BK, Shaw R, Waldman AD, Morgan MY, Taylor-Robinson SD. Quantitative magnetic resonance imaging in patients with cirrhosis: a cross-sectional study. *Metab Brain Dis*. 2016; 31(6): 1315-25.

Guerit JM, Amantini A, Fischer C, Kaplan PW, Mecarelli O, Schnitzler A, Ubiali E, Amodio P; members of the ISHEN commission on neurophysiological investigations. Neurophysiological investigations of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int*. 2009; 29(6): 789-96.

Guevara M, Baccaro ME, Gómez-Ansón B, Frisoni G, Testa C, Torre A, Molinuevo JL, Rami L, Pereira G, Sotil EU, Córdoba J, Arroyo V, Ginès P. Cerebral magnetic

resonance imaging reveals marked abnormalities of brain tissue density in patients with cirrhosis without overt hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2011; 55(3): 564-73.

Ishpekova BA, Christova LG, Alexandrov AS, Thomas PK. The electrophysiological profile of hereditary motor and sensory neuropathy-Lom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76(6): 875-8.

Iversen P, Sorensen M, Bak LK, Waagepetersen HS, Vafae MS, Borghammer P, et al. Low cerebral oxygen consumption and blood flow in patients with cirrhosis and an acute episode of hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* (2009) 136: 863–71.

Kaplan PE, Kaplan C. Blink reflex: review of methodology and its application to patients with stroke syndromes. *Arch Phys Med Rehabil*. 1980; 61(1): 30-3. (abstract)

Kharbanda PS, Prabhakar S, Chawla YK, Das CP, Syal P. Peripheral neuropathy in liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003; 18(8): 922-6.

Kimaid PA, Resende LA, Castro HA, Berzin F, Barreira AA. Blink reflex: comparison of latency measurements in different human races. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002; 60(3-A): 563-5.

Kimura J, Lyon LW. Orbicularis oculi reflex in Wallenberg syndrome: alteration of the late reflex by lesion of the spinal tract and nucleus of the trigeminal nerve. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1972; 35: 228–33.

Kimura J. Electrical elicited blink reflex in diagnosis of multiple sclerosis. Review of 260 patients over a seven-year period. *Brain*. 1975; 98: 413–26.

Kimura J. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice*. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2013.

Kugelberg E (1952). Cited by Compston A. Facial reflexes. *Brain*. 2005; 128: 235–6.

Malin JP. Trigeminal and facial nerve involvement in Charcot-Marie-Tooth disease. An electrodiagnostic study. *J Neurol*. 1981; 226(2): 101-9.

Nardone R, Taylor AC, Höller Y, Brigo F, Lochner P, Trinka E. Minimal hepatic encephalopathy: A review. *Neurosci Res* 2016 Oct;111:1-12.

Norenberg MD. The role of astrocytes in hepatic encephalopathy. *Neurochem Pathol*. 1987; 6(1-2): 13-33. (abstract)

Posner JB, Plum F. Plum and Posner's diagnosis of stupor and coma. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2007.

Preston DC, Shapiro BE. Electromyography and neuromuscular disorders: clinical-electrophysiological correlations. 3rd ed. Elsevier; 2013.

Resende LA, Speciali JG. Hepatic encephalopathy: study of 50 cases. *Arq Neuropsiquiatr*. 1984; 42(4): 322-9.

Resende LA, Caramori JC, Kimaid PA, Barretti P. Blink reflex in end-stage-renal disease patients undergoing hemodialysis. *J Electromyogr Kinesiol*. 2002; 12(2):159-63.

Romeiro FG, Américo MF, Yamashiro FS, Caramori CA, Schelp AO, Santos AC, Silva GF. Acquired hepatocerebral degeneration and hepatic encephalopathy: correlations and variety of clinical presentations in overt and subclinical liver disease. *Arq Neuro-psiquiatr*. 2011; 69(3): 496-501.

Romeiro FG, Augusti L. Nutritional assessment in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *World J Hepatol*. 2015; 7(30): 2940-54.

Rovira A, Alonso J, Córdoba J. MR imaging findings in hepatic encephalopathy. *Am J Neuroradiol*. 2008; 29: 1612–21.

Rushworth G. Observations on blink reflexes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1962; 25(2): 93-108.

Schwendimann RN, Minagar A. Liver disease and Neurology. *Continuum (Minneapolis)*. 2017; 23(3, Neurology of Systemic Disease): 762–77.

Sherlock S, Dooley J. Doenças do fígado e do sistema biliar. 11a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 71-96.

Stawicka A, Zbrzeźniak J, Świdorska A, Kilisińska N, Świdorska M, Jaroszewicz J, Flisiak R. Clinical importance and diagnostic methods of minimal hepatic encephalopathy. *Pol Merkur Lekarski*. 2016;40(236):117-21.

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(10): 1366-71.

Vaquero J, Butterworth RF. The brain glutamate system in liver failure. *J Neurochem*. 2006; 98(3): 661-9.

Vaquero J, Butterworth RF. Mechanisms of brain edema in acute liver failure and impact of novel therapeutic interventions. *Neurol Res*. 2007; 29(7): 683-90.

Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. 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: 715–35.

Weissenborn K. Diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol*. 2015; 5(1): S54-9.

Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connect*. 2012; 2(3): 125-41.

Wiegand J, Berg T. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Deutsch Arztebl Int.* 2013; 110: 85–91.

Wijdicks EF. Hepatic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1660–70.

Zhan C, Chen H-J, Gao Y-Q, Zou T-X. Functional network-based statistics reveal abnormal resting-state functional connectivity in minimal hepatic encephalopathy. *Front. Neurol.* 2019; 10:33.

Zhang LJ, Zheng G, Zhang L, Zhong J, Wu S, Qi R, Li Q, Wang L, Lu G. Altered brain functional connectivity in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy: a functional MR imaging study. *Radiology.* 2012; 265(2): 528-36.

Zhang G, Cheng Y, Liu B. Abnormalities of voxel-based wholebrain functional connectivity patterns predict the progression of hepatic encephalopathy. *Brain Imaging Behav.* (2017) 11:784–96.