

EEG Manifestations in Metabolic Encephalopathy

Chou-Ching K. Lin

Abstract- Normal brain function depends on normal neuronal metabolism, which is closely related to systemic homeostasis of metabolites, such as glucose, electrolytes, amino acids and ammonia. "Metabolic encephalopathy" indicates diffuse brain dysfunction caused by various systemic derangements. Electroencephalogram (EEG) is widely used to evaluate metabolic encephalopathy since 1937, when Berger first observed slow brain activity induced by hypoglycemia.

EEG is most useful in differentiating organic from psychiatric conditions, identifying epileptogenicity, and providing information about the degree of cortical or subcortical dysfunction. In metabolic encephalopathy, EEG evolution generally correlates well with the severity of encephalopathy. However, EEG has little specificity in differentiating etiologies in metabolic encephalopathy. For example, though triphasic waves are most frequently mentioned in hepatic encephalopathy, they can also be seen in uremic encephalopathy, or even in aged psychiatric patients treated with lithium. Spike-and-waves may appear in hyper- or hypo-glycemia, uremic encephalopathy, or vitamin deficiencies, etc.

Common principles of EEG changes in metabolic encephalopathy are (1) varied degrees of slowing, (2) assorted mixtures of epileptic discharge, (3) high incidence of triphasic waves, and (4), as a rule, reversibility after treatment of underlying causes. There are some exceptions to the above descriptions in specific metabolic disorders and EEG manifestations are highly individualized.

Key Words: Metabolic encephalopathy, EEG

From the Department of Neurology, National Cheng Kung University Hospital, Tainan, Taiwan.
Received July 11, 2005. Revised and Accepted August 12, 2005.

Reprint requests and correspondence to: Chou-Ching K. Lin, MD. Department of Neurology, National Cheng Kung University Hospital. No. 138, Sheng Li Road, Tainan, Taiwan.
E-mail: CXL45@mail.ncku.edu.tw

代謝性腦病變的腦波表現

林宙晴

摘要

正常的腦功能需要正常的神經代謝來維持，而正常的神經代謝與全身代謝物諸如葡萄糖、電解質、胺基酸和氨之平衡穩定有密切關係。代謝性腦病變意謂由各種全身系統性代謝失調所造成的瀰漫性腦功能失常。自從 Berger 在 1937 年首先在低血糖患者腦波觀察到慢波，腦波圖被用來評估和監測代謝性腦病變已有多年歷史。

腦波對於區分結構性或精神性病情、確認癲癇和評估大腦皮質和皮質下功能失調之嚴重度最為有用。在代謝性腦病變，腦波變化和腦病變的嚴重程度通常有很好的相關性。然而，腦波對於鑑別診斷各類代謝疾病幾乎毫無幫助。舉例而言，雖然三相波最常在肝病性腦病變出現，在腎病性腦病變，甚至在年老而正在服用鋰鹽的患者也會出現。另外，棘慢波在許多疾病如高血糖、低血糖、腎病性腦病變和維生素缺乏症皆會出現。

腦波變化在代謝性腦病變的一般準則包括：(1)腦波變慢的程度不一；(2)常混雜各式各樣的癲癇波；(3)常見三相波；(4)當代謝疾病改善時，腦波也隨之改善。當然上述準則在各代謝性疾病有一些例外。同時，腦波在每個患者的表現也有很大的變異性。

關鍵字：代謝性腦病變，腦波圖

Acta Neurol Taiwan 2005;14:152-161

前言

神經系統的正常運作依賴穩定平衡的全身性代謝功能。神經系統主要依靠電訊號來傳遞訊息，而電訊號的產生和傳導需要持續的能量供應和穩定的

離子環境。據估計，肝臟製造的葡萄糖有 75% 為大腦所消耗，由此可知代謝功能對神經系統的重要性。

由於大多數代謝異常疾病屬於內科範疇。大部分內科醫師對於腦波並不熟悉，而專研腦波之研究

國立成功大學醫學中心神經科
受文日期：2005 年 7 月 11 日。
修改及接受日期：2005 年 8 月 12 日。

通訊作者：林宙晴醫師。國立成功大學醫學中心神經科，
台南市勝利路 138 號。
E-mail: CXL45@mail.ncku.edu.tw

者和神經科醫師對代謝異常疾病並沒有太多專注，因此代謝異常疾病和腦波之關係除了一些零星的報告之外並沒有非常詳盡的研究。

早期 Berger⁽¹⁾ 首先注意到治療精神分裂患者而以胰島素產生低血糖時腦波會出現慢波。Foley et al.⁽²⁾ 和 Bickford & Butt⁽³⁾ 指出肝昏迷患者腦波有三相波和明顯的慢波。MacGillivray⁽⁴⁾ 報告慢性腎功能不足患者雖然持續洗腎仍會出現腎病性腦病變和腦波變化。之後的研究顯示其他代謝異常也引起腦波的變化。

產生代謝性腦病變 (metabolic encephalopathy) 之疾病

何謂代謝性腦病變，並沒有非常明確的定義。較狹窄的定義認為是身體代謝所需物質供需不正常所引起的腦病變，而較廣泛的定義則泛指任何次發性的腦病變，包括先天性或後天性之代謝異常、血管病變和身體其他器官病變、外來化學物質和藥物、甚至腦膜炎和一些顱內出血^(5,6)。本文並不嘗試給予精確定義，僅依較廣泛的定義列舉大類，然後對較常見的病因加以描述。

引起代謝性腦病變的疾病大致可以區分為四大類(表)。第一類疾病損及大腦所需之氧氣、血液、養分或代謝因子。缺氧的原因主要為肺部疾病和血液攜氧能力降低。缺血的原因主要為心臟疾病、周邊血管擴張、腦循環阻力增加和腦部小血管病變。缺糖的原因則與全身性糖代謝有關。代謝因子異常多屬於維他命缺乏症候群。第二類疾病為身體各代謝相關系統的疾病，諸如肝腎、內分泌腺以及各種離子平衡。第三類為外來之藥物和毒物，包括鎮定麻醉藥劑、化學藥品和重金屬。第四類為產生直接

表. 造成代謝性腦病變之病因大類

- | |
|------------------------------|
| 1. 損及腦部所需氧氣、血液、養分或代謝因子之疾病 |
| 2. 身體各主要代謝相關系統之疾病，如肝、腎和內分泌系統 |
| 3. 外來藥物和化學物質 |
| 4. 產生直接影響腦部毒素之疾病 |
| 5. 其他無法歸類之疾病 |

影響中樞神經毒素之疾病，如腦炎、腦膜炎和蜘蛛膜下出血。最後還有一些無法歸類於上述各項分類的疾病如菌血症、發燒和手術後譫妄(delirium)。

病理機轉

在病理機轉方面，目前並沒有一致的看法。幾個較為可能的理論大類包括血腦障壁(blood-brain barrier)之失調、生化和神經傳導物質之組成比例(profile)和血管性因素。

由於可以產生代謝性腦病變的疾病眾多且性質不同，因此很可能不同疾病的致病機轉並不相同，臨床上看到之表徵和症狀只是大腦功能異常之共通表現。在微觀病理檢查，組織型態的變化不見得在每個病患都會出現。常見的型態變化包括神經組織水腫和壞死，以及在星狀細胞(astrocyte)出現類似阿茲海默症第二型細胞之變化。

在代謝性腦病變常見之腦波變化

在其他腦病變出現的腦波變化在代謝性腦病變皆可出現，只是代謝性腦病變的腦波變化一般都是瀰漫性的，較少區域局限性變化。這些變化包括⁽⁷⁾：

1. 背景波變慢(background slow activity)
2. 瀰漫性連續慢波(diffuse continuous slow activity)
3. 瀰漫性背景波抑制(diffuse background suppression)
4. 瀰漫間歇性慢波(diffuse intermittent slow activity)
5. 瀰漫間歇性規律慢波(diffuse intermittent rhythmic slow activity)
6. 週期性波形(periodic patterns)，週期性一側癲癇放電(periodic lateralized epileptiform discharge, PLED)
7. 三相波(triphasic wave)
8. 突波抑制(burst suppression)
9. 在昏迷患者出現之特殊腦波波形(special EEG patterns seen in patients in coma)

如 α 波、 θ 波和梭波 (spindle) 昏迷。

這些波形可分為三類，第一類代表大腦皮質 (cortical) 功能異常，第二類為大腦皮質下 (subcortical) 功能異常，而第三類為大腦激發性增加。在同一個病患，這些波形常常混雜一起出現。

“背景波變慢”代表的是輕微的大腦皮質功能異常，通常是疾病早期的表現。隨著病情嚴重化，背景波逐漸消失而由頻率較慢之波形所取代，此時稱為“瀰漫性連續慢波”。慢波的大小 (高低) 可能會如同正常 α 波有大小起伏變化，但通常會比正常背景 α 波來得大。當病情更加惡化時，腦波逐漸變小，此時稱為“瀰漫性背景波抑制”，最後甚至完全無法辨識 (isoelectric)。“突波抑制”一般的定義是持續大於一秒而多相大振幅的突波與振幅小於 $10 \mu\text{V}$ 的抑制期交替出現。其所代表的是嚴重的大腦皮質和皮質下功能異常，影響的範圍已經擴及中腦附近⁹⁾。突波的時距可能固定也有不固定的。一研究顯示使用苯巴比妥 (Phenobarbital) 所造成的突波抑制，其突波出現的規律性和突波頻率較無相關。而由缺氧缺血所造成的則沒有類似關係⁹⁾。

“瀰漫間歇性慢波”所出現的慢波波形通常較為同步而波形相似，其代表的是大腦皮質下 (亦即白質或深部構造) 之功能異常。“瀰漫間歇性規律慢波”所代表意義和瀰漫間歇性慢波類似，由於較具規律性因此可能是較深部或腦幹之波形產生器異常所產

生。

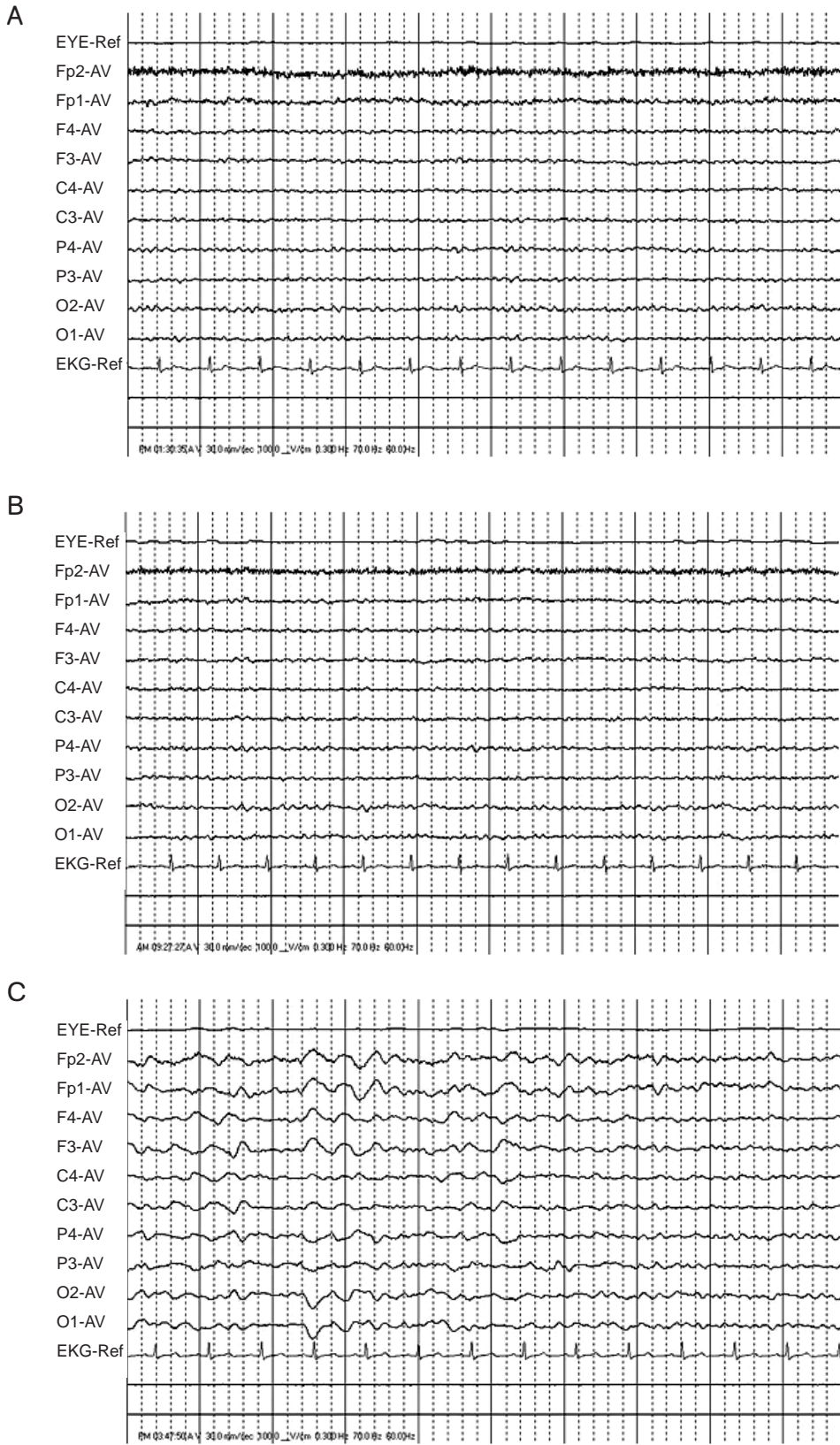
“週期性一側癲癇放電”代表的是一側大腦激發性增加，通常是急性腦組織破壞如腦炎和腦梗塞所產生。隨著急性期過去，雖然腦傷並沒有恢復，此型腦波逐漸消失。“三相波”是代謝性腦病變中最常被提及的腦波特徵之一，以下另段描述。最後有一些特殊腦波波形，如 α 波、 θ 波和梭波昏迷，通常代表大腦反應不佳。 α 波昏迷時， α 波分佈並不侷限在腦部後方而是瀰漫性的，同時不具備如正常背景 α 波對外來光線的反應性和紡錘狀大小變化 (fusiform wax-and-wane)。出現 α 波昏迷時，死亡率超過 90%⁽¹⁰⁾。反之，梭波昏迷則出現類似睡眠第二期的特徵，一般認為代表腦幹功能失調，預後通常良好。

三相波

三相波最初在肝病性腦病變發現，因有負相—正相—負相之型態而得名 (圖一)。第一個負相高度較小時間較短，緊接著大的正相波，最後是緩和而時間較長的負相。典型的特徵包括兩側對稱而同步出現、腦部前方較明顯、腦部前後有些微時間差和通常以小群組 (約 1.5 至 2.5 Hz) 的方式出現。三相中之第一個負相有時型態相當尖銳而會與棘波類似，需要小心鑑識。尤其在一些代謝性腦病變 (如



圖一. 三相波 (虛線所示)。如文中所述，先有一尖小的負波，跟隨一較大之正波，最後是一緩和之負波。



圖二. (A) 一穩定慢性腎衰竭患者之腦波，幾近正常；(B) 隔天血糖降低時背景波稍微變慢；(C) 數月之後一次急性腎功能變差，腦波呈現瀰漫間歇性慢波。

肝病性和腎病性腦病變)，三相波和棘波可能同時存在。

三相波首先在肝病性腦病變發現，後來觀察顯示雖然在肝病性和腎病性腦病變比例最高，大部分代謝性腦病變都有可能出現，甚至在其他之腦病變或使用鋰鹽之精神病患者也會出現。因此不能以三相波來診斷代謝性腦病變，更不能以三相波來鑑別診斷疾病。過去研究顯示各式各樣量化三相波之型態特徵（例如腦部前後三相波之時間差和相位反轉位置）對於疾病之鑑別診斷也沒有助益⁽¹¹⁾。但是在昏迷病患或腦波背景波相當混亂的患者，出現三相波代表預後不佳。

以腦波來定量昏迷程度和疾病嚴重程度

腦波對於意識清醒程度的變化相當敏感，但是個體基礎背景波的變異很大，因此不易由單獨一次腦波記錄來判斷意識清醒程度。反之，腦波用於系列追蹤或連續記錄，可以把握很細微的意識變化。

過去一些學者嘗試將腦波分類，並與昏迷程度建立相關性。由於其中關係複雜，腦波分類若太簡單⁽¹²⁾ 則無法表現臨床昏迷之全貌，若腦波分類太複雜^(13,14) 則臨床運用困難，因此目前尚無一廣泛接受使用之系統。

有些研究嘗試建立某些常見的異常腦波形態與

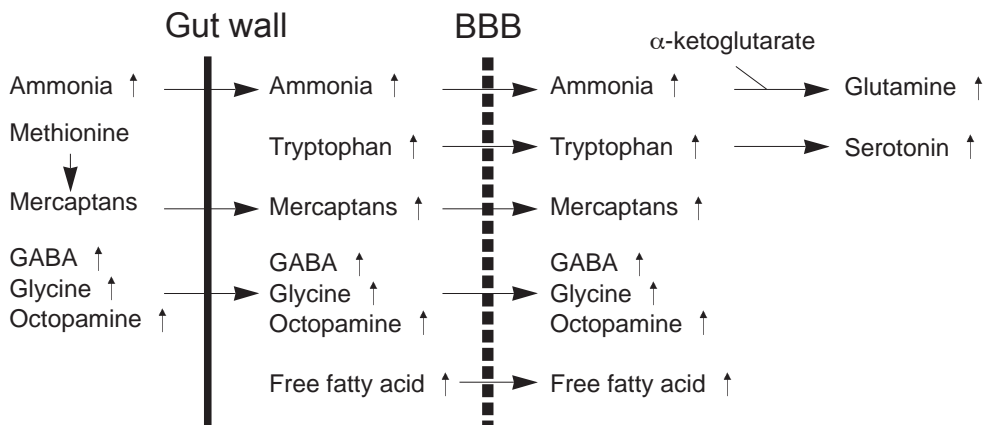
特殊疾病發生率的關係，但都不太成功。整體而言腦波在排除一些非代謝性腦病變之疾病，諸如精神疾病和無抽搐癲癇 (non-convulsive seizure) 時更為有用⁽¹⁵⁾。以腦波來預測預後並不準確，亦即腦波的混亂程度和疾病的嚴重程度沒有正比關係。通常腦波變化和疾病之發生速率也有關係。例如緩慢成長之腦瘤或慢性腎衰竭往往不會造成明顯的腦波變化。圖二所舉之案例顯示一穩定之慢性腎衰竭患者腦波接近正常，當血糖過低時則馬上顯現變化（背景波變慢），而急性腎衰竭時則出現明顯的變化（瀰漫間歇性慢波）。有研究顯示腦波對封閉性腦部外傷和心肺停止之預後有較好的預測性⁽¹⁴⁾。

常見代謝性腦病變之個論

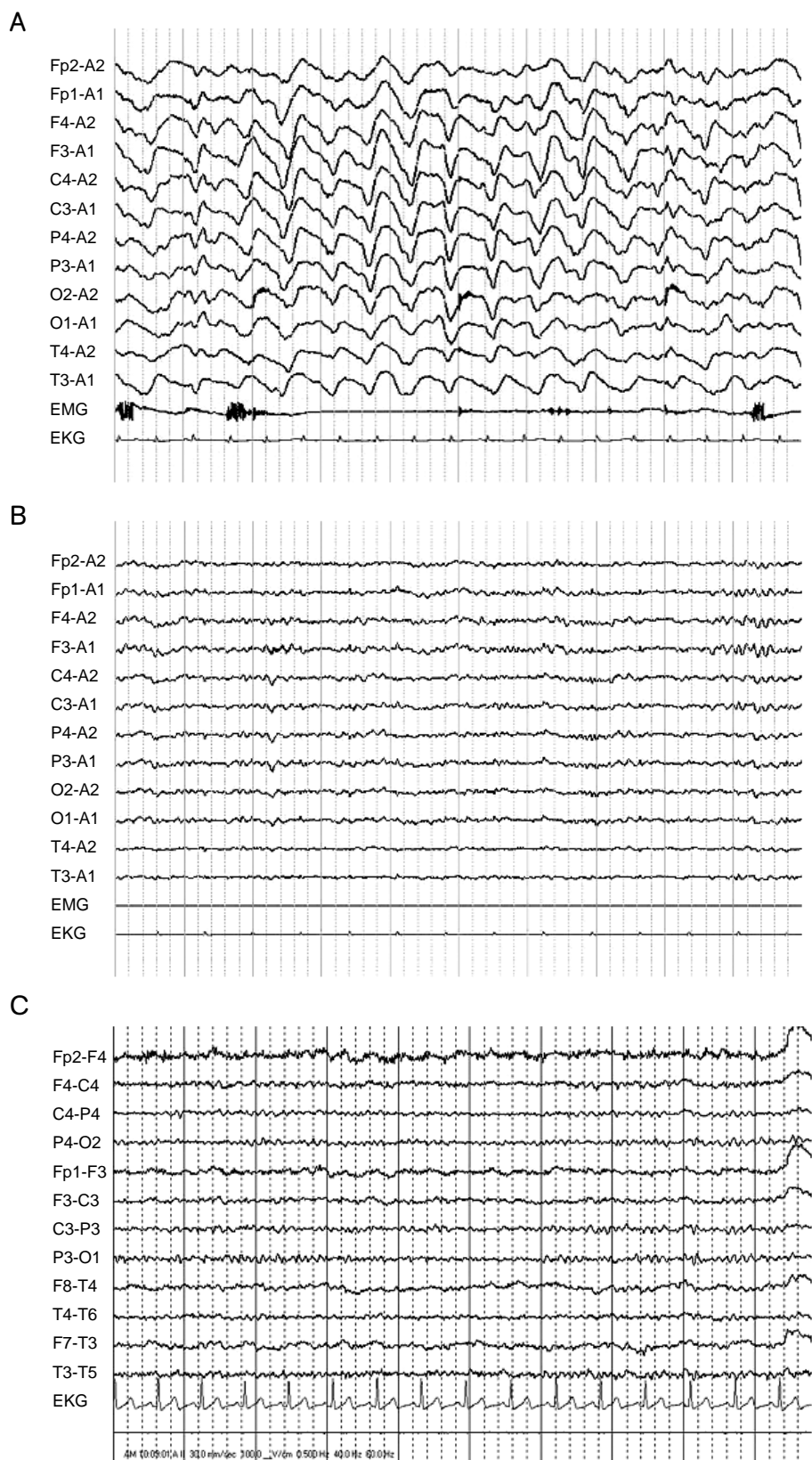
肝病性腦病變

肝病變早期在神經學方面的症狀包括建構性失用症 (constructional apraxia)、心智功能降低、失張性顫抖 (asterixis)、類巴金森氏症步態和肌腱反射下降。病患之意識清醒程度隨肝功能異常程度而下降。

在致病機轉方面，尚無單一機轉可以解釋所有的現象，有可能是許多機轉同時作用。這些機轉包括高血氨、血胺基酸濃度異常、游離脂肪酸增加和血腦障壁通透性增加⁽¹⁶⁾。圖三總結致病機轉。整體而



圖三. 肝病性腦病變之可能致病機轉。圖中列出較被提及之分子及其在中樞神經系統中增加的機轉。



圖四. (A) 一子癇症患者生產前之腦波，呈現瀰漫性連續慢波加上瀰漫間歇性慢波；(B) 生產後三天腦波即迅速恢復到少量之 α 波加 θ 波；(C) 三週後追蹤已經完全正常。

言，正常肝臟負責代謝腸胃道吸收之物質（包括食物和消化道細菌代謝物），當肝功能下降時，吸收物質的代謝不完整導致它們在血液中的含量上升。加上血腦障壁通透性增加，導致這些物質在腦脊髓液中的含量增加而影響腦功能。許多證據顯示由氨和 α -ketoglutarate 結合而產生的 Glutamine 與腦功能失調的嚴重程度有很高的相關性⁽¹⁷⁾。短鍊脂肪酸在腦脊髓液中也增加，而動物實驗顯示這種狀態會產生類似肝病性腦病變的腦波變化⁽¹⁸⁾。

肝病並不一定會產生明顯的腦波變化。腦波變化的程度和病生理機轉有關，如門脈系統腦病變和巨量肝細胞衰竭。以基底核症狀為主的患者（如威爾森氏症，Wilson's disease），腦波幾乎沒有什麼變化。 α 波在早期肝病階段可能不會受到影響。偶而會有極短的慢波插入取代 α 波然後迅速消失。隨著疾病進展，腦波變慢，變慢的程度和血氨濃度升高平行。在肝病性腦病變病患中出現三相波的發生率約為 25%。

腎性腦病變

雖然過去有非常多的研究顯示許多生化變化與腎病性腦病變有關，到目前為止，並沒有確定何者為主要的病理機轉。

急性尿毒症引起之腦病變的臨床表現包括激動不安 (agitation)、意識混亂 (confusion)、肢體震顫、肌躍、昏迷以及癲癇發作等等。大多數的腦波表現是不規律低振幅的慢波，混雜著偶發的 δ bursts。另外亦可能混雜著兩側同步性的慢波及銳波，甚或是明顯的棘波。在急性腎性腦病變中出現三相波的機率在 20% 以下。

慢性尿毒症的病患在長期洗腎的狀況下其臨床症狀及腦波表現一般處於穩定的狀態。在血液中尿素氮 (urea nitrogen) 有大幅變化時，腦波的狀況也會有相對應的表現，例如出現廣泛的慢波。而 8-9% 的病人臨床上沒有癲癇現象但腦波會有陣發性全面性棘慢複合波 (bursts of generalized spike-and-wave) 的出現。此外亦有報告慢性尿毒症的病人腦波表現出光驅動反應 (photoc driving response) 變大，以及在昏沉半睡狀態下，出現一長段高振幅的 12-13 Hz 波和

頭頂銳波 (vertex sharp waves) 增強現象等等。

與血糖相關的腦病變

在低血糖的狀況下，病人常會有意識障礙的情形甚或類似中風的局部神經學症狀，腦皮質的電活動會比腦部深部組織早些消失。然而，血糖的數值，腦波狀態以及臨床意識狀況這三者不見得必然平行變化。換言之，意識狀態以及腦波變化和血糖下降的速度有較密切關係，而與血糖絕對值相關性較低。低血糖腦病變的腦波變化因人而異。多數表現出廣泛的慢波及癲癇波形。一般而言低血糖腦病變發生的是全身性癲癇。但也有病例報告因胰島素瘤 (insulinoma) 引致的低血糖產生複雜性發作。低血糖腦病變的共通特色是一旦矯正低血糖，其腦波也會迅速地恢復正常。

高血糖可分為兩大類：高血糖高滲透壓非酮性昏迷 (HHNK) 和糖尿病酮症酸中毒 (DKA)。如眾所週知，HHNK 較易出現臨床的局部性癲癇。其腦波表現常是混雜著快波及慢波，以及偶爾的癲癇波。由於酮體 (Ketone body) 會抑制癲癇發作⁽¹⁹⁾，因此 DKA 主要是表現出明顯的慢波。

子癲症 (Eclampsia gravidarum)

子癲症病患腦波會有變慢的情形，尤其以枕葉部份最為明顯，偶爾會有局部或全面性的癲癇波形。生產後這樣的腦波表現可以迅速獲得改善（圖四）。

電解質相關的腦病變

低血鈣的主要症狀是強痙症 (tetany)，也可能造成反應遲鈍和意識混淆。嚴重的血鈣過低 (血鈣值 5-6 mg/100 ml) 容易引起癲癇發作。在此時腦波表現出明顯的慢波間雜著局部或全面陣發性的癲癇波 (generalized bursts of spikes) (圖五)。

高血鈣症以中樞神經系統的併發症為主。病人血鈣高於 13 mg/100 ml 時就可能出現神經學症狀、意識障礙及合併腦波的變化。少見發生癲癇。腦波主要呈現出慢波，可能混雜 1-2 Hz 的 δ bursts，也可能出現三相波。



圖五. 一低血鈣患者之腦波顯示左前葉有些銳慢波。患者因癲癇而求診。



圖六. 一維他命B12 缺乏症而產生失智症之患者，腦波呈現瀰漫間歇性慢波。

低鈉血症的腦波大部份呈現廣泛性或全面性的慢波，可能會有棘慢複合波 (spike-and-wave) 的出現。值得注意的是，與低血糖症不同，即使血鈉值已矯正腦波的變化仍需要一段時間才會恢復正常。

維生素及內分泌異常

維生素 B12 缺乏症在臨床上的著名表現是 suba-

cute combined degeneration、意識障礙及失智。病人出現脊髓病變或周邊神經病變時不見得會有腦波異常，而有中樞神經症狀時會有腦波變慢和間歇性規律慢波的情形 (圖六)，有些患者甚會有顳葉區域的棘波或銳波。

Addison's disease 導因於腎上腺機能低下，可能因為造成糖代謝的異常而引起腦波變慢。這樣的腦

波變化可因為治療而改善。Cushing's syndrome 與 Addison's disease 相較，較少引起腦波的變化。但是引起的腦波變化類似高血糖症，混雜著慢波和快波。

甲狀腺機能亢進常見使腦波中的 α 波頻率加快，或是出現快波 (15-30 Hz)，也有可能癲癇陣波或是皮質中央溝 μ 波增強。相反的，甲狀腺機能低下表現出低振幅的慢波。在成人中會產生 α 波光抑制的缺損。

缺氧性腦病變

某些文獻將缺氧性腦病變歸入代謝性腦病變的一環。與絕大多數代謝性腦病變不同的是，缺氧性腦病變有很大的比例是不可逆的，而腦波可以作為預測缺氧性腦病變預後的一個可靠指標。

急性中樞型普林症

症狀侷限在腹痛時腦波通常是正常的。當出現中樞神經症狀時，常出現非兩側對稱之慢波和棘銳波。癲癇發作相當常見，但由於一般抗癲癇藥物會誘發普林症發作，因此治療癲癇是一大問題，目前建議使用的藥物是 Gabapentin。

代謝性腦病變和睡眠

對於代謝性腦病變患者睡眠狀況之研究很少。甚至在嚴重意識不清的狀況下如何定義睡眠也不清楚。有學者認為睡眠時腦波會趨於正常化⁽⁶⁾，但是並沒有確切研究報告支持這種看法。在肝性腦病變的患者，不間斷睡眠期減短但三相波在睡眠時減少⁽²⁰⁾。對於門脈主靜脈分流型肝病性腦病變 (porto-caval encephalopathy) 的一項研究⁽²¹⁾ 顯示病情輕微時，熟睡和慢波睡眠時間減少且入睡期增長。當病情加重時，一般判斷慢波睡眠的準則已經不適用、腦波出現病態慢波、但是動眼期仍會間斷出現。除非病情非常嚴重，睡眠的週期性（動眼和非動眼睡眠交替）不會消失。對於急性腦部⁽²²⁾ 和腦幹⁽²³⁾ 外傷患者，無法辨認出睡眠腦波型態者預後較差。另一研究⁽²⁴⁾ 顯示缺氧後昏迷病患中，會出現睡眠梭波者預後不見

得較好，但是沒有者預後較差。

總結代謝性腦病變之一般原則

1. 大部分疾病引起對稱性的波形變慢，例外包括甲狀腺機能亢進、低血糖會造成波形變快以及中樞型普林症常會有波形不對稱情形出現。
2. 除了背景波變化和慢波之外，可能會有癲癇波出現。腎病比肝病更常出現。
3. 常會有三相波。
4. 腦波變化通常是可逆的。當病情改善時，腦波也跟著改善。

結語

代謝性腦病變所引起的腦波變化非常多樣化，且多數為“非特殊性”變化，因此並不受到重視。但由上述可知，系列腦波記錄可以提供細微變化的證據。腦波為非侵入性、時間解析度高、病情反應時間短且可長時間監視。考慮這些優點，若更常使用腦波且加以研究，應可發現腦波在代謝性腦病變的價值比目前一般所認為的來得更高。

參考文獻

1. Berger H. Das Elektrenkephalogramm des Menschen, 12 Mittlg (12th report). Arch Psychiatr Nervenkr 1937;106: 165-87.
2. Foley JM, Watson CW, Adams RD. Significance of the electroencephalographic changes in hepatic coma. Trans Am Neurol Assoc 1950;51:161-5.
3. Bickford RG, Butt HR. Hepatic coma: The electroencephalograph pattern. J Clin Invest 1996;34:790-9.
4. MacGillivray BB. The EEG in liver disease. In: Remond A. Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, Vol 15C. Amsterdam: Elsevier, 1976:26-50.
5. Kunze K. Metabolic encephalopathies. J Neurol 2002;249: 1150-9.
6. Niedermeyer E, Lopes da Silva FH. Electroencephalogra-

- phy: Basic principles, clinical applications, and related fields. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 417.
7. Ebersole JS, Pedley TA. Current practice of clinical electroencephalography. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003:348.
 8. Bauer G, Niedermeyer E. Acute convulsions. *Clin Electroencephalogr* 1979;10:127-44.
 9. Beydoun A, Yen CE, Drury I. Variance of interburst intervals in burst suppression. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;79:435-9.
 10. Austin EJ, Wilkus RJ, Longstreth WT Jr. Etiology and prognosis of alpha coma. *Neurology* 1988;38:773-7.
 11. Fisch BJ, Klass DW. The diagnostic specificity of triphasic wave patterns. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988; 70:1-8.
 12. Amodio P, Marchetti P, Del Piccolo F, et al. Spectral versus visual EEG analysis in mild hepatic encephalopathy. *Clin Neurophysiol* 1999;110:1334-44.
 13. Synek VM. Prognostically important EEG coma patterns in diffuse anoxic and traumatic encephalopathies in adults. *J Clin Neurophysiol* 1988;5:161-74.
 14. Synek VM. Value of a revised EEG coma scale for prognosis after cerebral anoxia and diffuse head injury. *Clin Electroencephalogr* 1990;21:25-30.
 15. Kaplan PW. The EEG in metabolic encephalopathy and coma. *J Clin Neurophysiol* 2004;21:307-18.
 16. Fraser CL, Arieff AI. Hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 1985;313:865-73.
 17. Hourani BT, Hamlin EM, Reynolds TB. Cerebrospinal fluid glutamine as a measure of hepatic encephalopathy. *Arch Intern Med* 1971;127:1033-6.
 18. Muto Y, Takahashi Y, Kawamura H. Effect of short-chain fatty acids on the electrical activity of neo-, paleo-, and archicortical system. *Brain Nerve* 1964;16:601-8.
 19. Janigro D. Blood-brain barrier, ion homeostasis and epilepsy: possible implications towards the understanding of ketogenic diet mechanisms. *Epilepsy Res* 1999;37:223-32.
 20. Baldy-Moulinier M, Besset A, Calvet B, et al. 24 hour polygraphic study of the waking-up and falling asleep periods in patients with hepatic encephalopathy. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1981;11:123-32.
 21. Kurtz D, Zenglein JP, Imler M, et al. Nocturnal sleep during porto-caval encephalopathy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1970;29:536.
 22. Evans BM, Bartlett JR. Prediction of outcome in severe head injury based on recognition of sleep related activity in the polygraphic electroencephalogram. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:17-25.
 23. Rumpl E, Lorenzi E, Hackl JM, et al. The EEG at different stages of acute secondary traumatic midbrain and bulbar brain syndromes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1979;46:487-97.
 24. Hulihan JF Jr, Syna DR. Electroencephalographic sleep patterns in post-anoxic stupor and coma. *Neurology* 1994; 44:758-60.