



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Arteriell Ammoniak, Dynamik des Aminosäurenstoffwechsels,
Elektroenzephalogramm und psychometrische Befunde nach
Infusion von Ornithin-alpha-Ketoglutarat bei Patienten mit
Leberzirrhose. Eine doppelblinde randomisierte Studie**

Autor: Maximilian Fischer
Einrichtung: I. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. E. Holm

Soweit der ammoniaksenkende Effekt von Ornithinverbindungen bisher belegt ist, wurde er bevorzugt einer Zunahme der Harnstoffsynthese zugeschrieben. Für Ornithin-alpha-Ketoglutarat (OKG) ist erstens der Nachweis eines Einflusses auf die Hyperammoniämie noch nicht durch kontrollierte klinische Studien erbracht und zweitens für den Fall eines solchen Einflusses der Wirkungsmechanismus nicht definiert.

28 Zirrhosepatienten mit hepatischer Enzephalopathie (HE) im subklinischen Stadium bzw. im Stadium I und venösem Plasmaammoniak $> 85\mu\text{g/dl}$ nahmen an einer doppelblinden Studie teil. Die Kranken erhielten an 4 aufeinanderfolgenden Tagen jeweils eine 8-stündige Infusion, wobei randomisiert 0,7g OKG/kg (max. 50g) oder als Placebo 0,9% NaCl zugeführt wurden. Während dieser Zeit sowie 2 Tage vor und 1 Tag nach dem Infusionsregime blieb die Diät standardisiert. An den Tagen -1 und 5 erfolgten postabsorptiv und am Tag 4 5 Stunden nach Infusionsbeginn im Rahmen einer Proteinbelastung arterielle und venöse Blutentnahmen zur Bestimmung des Ammoniaks und der Aminosäuren (AS). Zusätzlich wurden an Tag -1 und 5 postabsorptiv Glukose, Fettsäuren, Insulin, Glukagon und konventionelle klinisch-chemische Größen venös bestimmt und von Tag -2 bis zu Tag 5 die Harnstoffproduktionsrate gemessen. An Tag -1 und 5 ergänzten EEG-Ableitungen und psychometrische Tests das Untersuchungsprogramm.

Das arterielle Ammoniak betrug unter Placebo an Tag -1 im Mittel $123\mu\text{g/dl}$ und an Tag 5 $126\mu\text{g/dl}$, während es unter OKG von $149\mu\text{g/dl}$ auf $118\mu\text{g/dl}$ abfiel. Signifikant unterschiedlich (jeweils $p < 0,05$ vs. Placebo) waren die Ausgangswerte, die Veränderung in der OKG-Gruppe und die Gruppendifferenz bezüglich des Verlaufs von Tag -1 bis Tag 5. Das venöse Ammoniak nahm in der OKG-Gruppe ebenfalls ab ($p < 0,01$), wobei auch eine Gruppendifferenz resultierte ($p < 0,05$). Mit OKG behandelte Patienten zeigten für Methionin, Lysin, Phenylalanin, Tyrosin, Threonin, Glyzin, Serin, Histidin und Asparagin postabsorptiv an Tag 5 niedrigere Spiegel als an Tag -1 ($p < 0,05-0,01$ innerhalb der OKG-Gruppe, für 7 von 9 AS auch vs. Placebo). Diesen an Tag 5 registrierten Veränderungen gingen an Tag 4 um 18.00 Uhr arterielle und/oder venöse Konzentrationsanstiege von Ornithin, Arginin, Prolin, Glutamat, Glutamin, Alanin und der verzweigtkettigen AS sowie eine Verminderung des Zysteins voraus ($p < 0,05-0,001$ vs. Placebo). Die Harnstoffproduktionsrate stieg unter Verum im Mittel von 12,2 (Tag -1 und 1) auf 14,8 g/Tag (Tage 2-4: $p < 0,01$ vs. Placebo). Die Glukose-, Fettsäuren-, Insulin- und Glukagonwerte blieben unter OKG unverändert. Signifikant erniedrigt unter OKG zeigten sich Cholesteroll, Transaminasen und Verschlussenzyme. In der Auswertung des EEG und den psychometrischen Tests ließen sich keine unterschiedlichen Verläufe ausmachen.

Bezüglich der Dynamik des AS-Stoffwechsels unter Infusion von OKG wird herausgestellt, daß zunächst jene AS eine Konzentrationszunahme zeigten, die im Rahmen des Stoffwechsels von OKG entstehen, während mit einer Verzögerung von mehr als 12 Stunden die Spiegel vieler anderer AS gesenkt wurden. Diese Abnahme von AS im Plasma läßt sich teilweise einer muskulären AS-Retention zuschreiben bzw. ist wahrscheinlich durch die oft nachgewiesene OKG-induzierte Proteinanabolie bedingt. Im Gefolge des Überwiegens anaboler Prozesse fließen der Leber aus der Peripherie weniger AS zu, so daß weniger AS-Stickstoff in die Harnstoffsynthese eingeht. Für die letztere sollte dann eine erhöhte Kapazität zur Entgiftung jenes Ammoniaks bleiben, das nicht aus

dem AS-Abbau stammt. Die gemessene Intensivierung der Harnstoffproduktion reicht zur Erklärung des ammoniaksenkenden Effektes von OKG nicht aus; wohl aber ist die „Entlastung“ des Harnstoffzyklus im Gefolge der Proteinanabolie als quantitativ bedeutsam einzustufen. Der Einsatz von OKG bei Patienten mit einer HE läßt sich biochemisch doppelt rechtfertigen, nämlich durch die Abnahme der Hyperammoniämie und durch die Konzentrationsminderung jener AS, deren Derivate als hirntoxische Substanzen oder Transmitter an der Entstehung der zerebralen Symptome beteiligt sind.