

# Therapie der hepatischen Enzephalopathie: Neues und Altes

J. Labenz<sup>1</sup>, K.-U. Petersen<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medizinische Klinik, Diakonie Klinikum jung-stilling

<sup>2</sup> RWTH Aachen

**Auch heute lässt sich die Entstehung einer hepatischen Enzephalopathie (HE) noch am besten mit der Kumulation des Neurotoxins Ammoniak (NH<sub>3</sub>) als Folge einer gestörten Verarbeitung in der Leber erklären. Andere Organe wie Skelettmuskulatur, Lunge und Niere können diesen Ausfall partiell kompensieren, wobei weniger der primär in der Leber lokalisierte Harnstoffzyklus, sondern der Einbau von NH<sub>3</sub> in Glutamat eine Rolle spielt. In der Bilanz bedeutet dies keine wirkliche Entlastung, da das entstehende Glutamin u. a. in Enterozyten und Niere wieder metabolisiert wird und dabei 2 Moleküle NH<sub>3</sub> freisetzt. Pathophysiologisch fällt ins Gewicht, dass auch die Astrozyten vermehrt Glutamin produzieren, dieses aber nur in reduziertem Maße nach extrazellulär abgeben können. Die resultierende Zellschwellung erklärt die selbst bei minimaler hepatischer Enzephalopathie beobachtete Wassereinlagerung im Hirn. An den weiteren Ereignissen – inflammatorische Reaktionen und morphologische Veränderungen der Astrozyten – dürften auch Schädigungen der Mitochondrien mit Beeinträchtigungen des zellulären Energiestoffwechsels beteiligt sein.**

Nach Diagnose und Ursachenabklärung empfehlen sich an Allgemeinmaßnahmen eine genügende Kalorienzufuhr mit einem Eiweißgehalt von 1,2–1,5 g pro kg Körpergewicht (unter Bevorzugung pflanzlicher Eiweiße) sowie eine Supplementation wasser- und fettlöslicher Vitamine und der Spurenelemente Zink und Selen. Als unwirksam erwiesen und sogar kontraproduktiv einzuschätzen ist die frühere Praxis einer Eiweißrestriktion.

Die verfügbaren Möglichkeiten einer medikamentösen Behandlung der HE setzen bei Bildung und Elimination von NH<sub>3</sub> an. Versuche zur Verbesserung der NH<sub>3</sub>-Verwertung sind wenig Erfolg versprechend, soweit sie auf eine (in der Bilanz und pathophysiologisch eher ungünstige) Fixierung von NH<sub>3</sub> in Glutamin abzielen. Dies könnte erklären, warum eine Wirksamkeit verzweigt-kettiger Aminosäuren (Valin, Leucin und Isoleucin) in Studien bisher nicht zweifelsfrei zu belegen war. Mit dem Salz L-Or-

nithin-L-Aspartat stehen 2 Aminosäuren zur Verfügung, die als Teilnehmer am Harnstoffzyklus dessen Entgiftungsfunktion verstärken können. Andererseits fördern sie ebenfalls die Synthese von Glutamin aus Glutamat und NH<sub>3</sub>. Dies könnte der Grund dafür sein, dass eine Wirksamkeit bisher nur in Teilaspekten demonstriert werden konnte und trotz langer Jahre der Verfügbarkeit auch heute noch kontrovers diskutiert wird.

Lactulose (Lactitol) reduziert durch eine Umstellung der Darmflora die intestinale Bildung von NH<sub>3</sub> und befördert seine fäkale Elimination vermittels ihrer laxierenden Wirkung. Eine Wirksamkeit in der Akuttherapie ist bisher nicht schlüssig belegt, kann aber in der Sekundärprophylaxe als erwiesen gelten. Eine Senkung der Mortalitätsrate konnte bisher allerdings nicht aufgezeigt werden.

Mit Antibiotika lässt sich im Darm eine klare Reduzierung der bakteriellen NH<sub>3</sub>-Bildung erreichen, jedoch kommen Neomycin, Metronidazol und Vancomycin aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils bestenfalls für eine Akuttherapie in Betracht. Dem gegenüber erwies sich das praktisch nicht resorbierte Antibiotikum Rifaximin in der Akuttherapie wie in der Rezidivprophylaxe der HE als wirksam und scheint auch bei langfristiger Anwendung sicher zu sein. Bemerkenswert sind die Senkung der Mortalitätsrate und eine im Vergleich mit Lactulose deutlich bessere Verträglichkeit.

## Hepatische Enzephalopathie

Die hepatische Enzephalopathie (HE) ist eine häufige neuropsychiatrische Komplikation der Leberzirrhose, die bei akutem Leberversagen (Typ A), bei portosystemischem Shunt (Typ B) und bei Leberzirrhose auftreten kann (Typ C, Abb. 1) [1]. Von besonderer klinischer Relevanz ist der Typ C, da er eine schlechte Prognose der Leberzirrhose signalisiert [2].

Pathophysiologisch kommt es durch äußere Einflüsse wie z.B. einen erhöhten Anfall des Neurotoxins Ammoniak ( $\text{NH}_3$ ) mit intrazellulärer Akkumulation zu einer Schwellung der Astrozyten mit vermehrter Bildung reaktiver Sauerstoff- und Stickstoffspezies, die in der Konsequenz über eine gestörte Funktion von Astrozyten und Neuronen kognitive und motorische Störungen induzieren (Abb. 2) [3].

Auch wenn neben der Ammoniakhypothese weitere Pathomechanismen diskutiert werden (vgl. Abb. 2), wird ihre Stichhaltigkeit durch die Wirksamkeit davon abgeleiteter Therapieformen unterstützt. Für die HE scheint entscheidend zu sein, dass bei reduzierter metabolischer Kapazität der Leber andere Organe Bedeutung für Bindung und Elimination von Ammoniak ( $\text{NH}_3$ ) gewinnen. Dazu zählen Skelettmuskulatur, Lunge und Nieren [4], sowie, mit fatalen Folgen, die Astrozyten im Hirn. Physiologisch sind diese durch die Fähigkeit zur Glutaminsynthese ausgezeichnet, das sodann von benachbarten Neuronen zur Produktion des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat genutzt wird.

Die Interaktion zwischen Neuronen und Astrozyten verdient eine nähere Betrachtung (Abb. 3). Wie von Brusilow und Kollegen ausgeführt [5], wird der Neurotransmitter Glutamat nach seiner Freisetzung aus Neuronen größtenteils von Astrozyten aufgenommen, in Glutamin überführt und anschließend u.a. in den Extrazellulärraum abgegeben. Von dort gelangt es wieder in Neurone, die es zum Glutamat aufbereiten und für die Signalvermittlung bereithalten. Von besonderer Bedeutung für diesen Zyklus ist ein membranständiger Transporter, der den Ausstrom von Glutamin aus den Astrozyten erleichtert. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass dieser Transporter bei akuter  $\text{NH}_3$ -Überladung an Aktivität verliert. Ähnliches kann für chronische Hyperammonämie abgeleitet werden [6, 7]. Vor dem Hintergrund einer steigenden Konzentration von  $\text{NH}_3$  in den Astrozyten und der daraus resultierenden Mehrsynthese von Glutamin hat das dele-

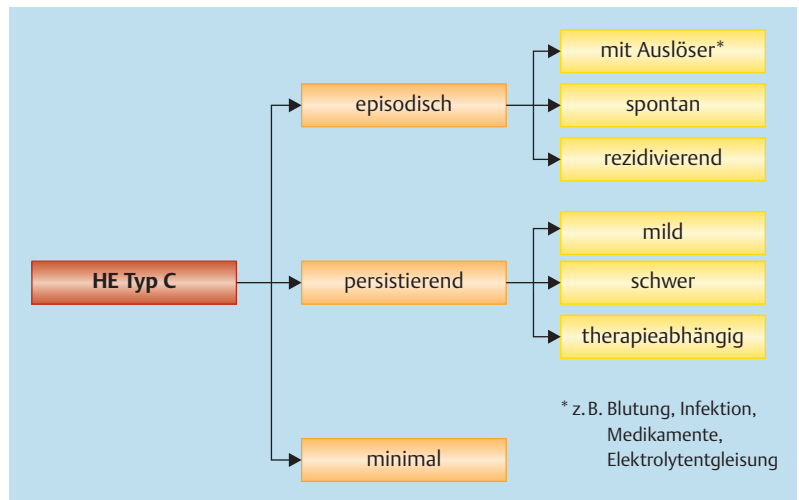


Abb. 1 Verlaufsformen der hepatischen Enzephalopathie bei Leberzirrhose (nach [1]).

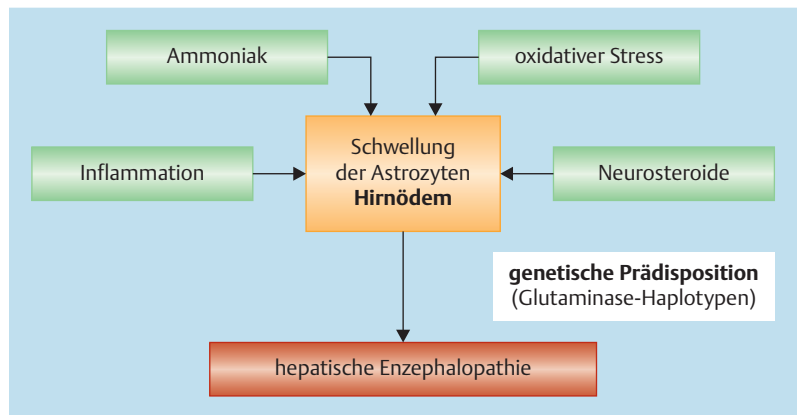


Abb. 2 Pathogenese der hepatischen Enzephalopathie (modifiziert nach [3]).

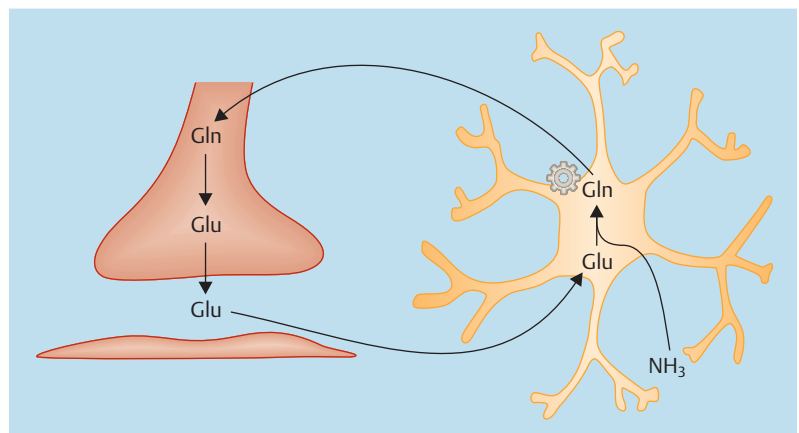


Abb. 3 Rolle von  $\text{NH}_3$  beim Zusammenspiel von Neuronen und Astrozyten bei Synthese und Verwertung von Glutamat. Angedeutet ist ein Transportprotein in der Zellmembran von Astrozyten (rechte Zelle), das die Abgabe von Glutamin in den Extrazellulärraum vermittelt. Gln: Glutamin; Glu: Glutamat.

täre Folgen: Das vermehrt anfallende Glutamin bleibt zu einem beträchtlichen Anteil in der Zelle gefangen und führt nicht nur zu osmotisch bedingter Zellschwellung, sondern auch zu inflammatorischen Reaktionen und letztlich zum Bild der sog. Alzheimer-Typ-II-Astrozytose mit charakteristischen morphologischen Änderungen [7–9]. Die Existenz geringgradiger Ödeme bereits bei minimaler HE ist gut belegt [10].

Als relevant oder sogar entscheidend wird auch ein Glutamin-Einstrom in die Mitochondrien mit nachfolgender Freisetzung von toxischem  $\text{NH}_3$  gesehen. Diese Abläufe sind allerdings bisher nur in vitro untersucht worden [7]. Skepsis gegenüber einer kritischen Rolle in vivo wurde u. a. damit begründet, dass, anders als für schwere Schäden essenzieller Hirnzellen erwartet werden könnte, Primaten nach nicht letalen  $\text{NH}_3$ -Dosen eine vollständige Restitution zeigten und enzephalopathische Patienten sich auch von einer schweren Hyperammonämie wieder voll erholen können [5].

Der Schweregrad der HE kann klinisch nach den West-Haven-Kriterien eingeteilt werden (Tab. 1). Während die Schweregrade 1–4 klinisch offensichtlich sind und keine spezifischen Tests erfordern, kann der Grad 0 – auch bezeichnet als minimale (latente oder subklinische) hepatische Enzephalopathie (MHE) – nur durch psychometrische Testverfahren wie z. B. Zahlenverbindungs-tests oder die Bestim-

mung der kritischen Flimmerfrequenz (CFF – critical flicker frequency) diagnostiziert werden [12]. Die offensichtliche oder manifeste HE kann persistierend oder episodisch verlaufen. Es ist von besonderer klinischer Relevanz, dass mit jeder Episode der HE Hirnleistung irreversibel verloren geht [12]. Das bedeutet, dass nach einer erfolgreich behandelten HE-Episode zwingend eine konsequente Rezidivprophylaxe erfolgen muss.

## Behandlung der HE bei Zirrhose

### Allgemeine Maßnahmen

Im ersten Schritt sind immer andere Ursachen neuropsychiatrischer Symptome bei Patienten mit Zirrhose auszuschließen (z. B. intrazerebrale Blutung, Intoxikation, Hyponatriämie). Anschließend erfolgt die Suche und ggf. gezielte Behandlung auslösender Faktoren (z. B. Infektion, Blutung). Die Ernährung spielt im Behandlungskonzept eine wichtige Rolle. Die früher geübte Praxis einer Eiweißrestriktion ist strikt abzulehnen (allenfalls nach einer Ösophagusvarizenblutung bis zu 3 Tage) [13]; einer der Hauptgründe dabei ist der negative Effekt auf die Muskelmasse und damit auf eines der Organe, die bei der  $\text{NH}_3$ -Verwertung für die gestörte Leber einspringen können (s. u.). Es sollte auf eine genügende Kalorienzufuhr (35–40 kcal pro kg Körpergewicht und Tag) mit einem Eiweißgehalt von ca. 1,2–1,5 g/kg KG/d (bevorzugt pflanzliches Eiweiß) geachtet werden. Darüber hinaus empfiehlt sich eine Supplementation wasser- und fettlöslicher Vitamine sowie der Spurenelemente Zink und Selen.

### Spezifische medikamentöse Maßnahmen

Die verfügbaren medikamentösen Maßnahmen zielen im Wesentlichen auf eine Senkung des Ammoniakspiegels im Blut ab, dem weiterhin eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Hirnschädigung zugeschrieben wird.

**Verzweigt-kettige Aminosäuren** (orale Gemische von Valin, Leucin und Isoleucin) können den Ernährungszustand und die Leberfunktion verbessern und zur Ammoniakentgiftung beitragen, allerdings ist ein positiver Effekt auf die HE nicht zweifelsfrei belegt [14]. Bei intravenöser Anwendung wurden sogar erhöhte  $\text{NH}_3$ -Spiegel berichtet. Dies könnte mit einem weiter unten näher beschriebenen Effekt begründet sein: Die Zufuhr verzweigt-kettiger Aminosäuren stellt vermehrt Glutamat für die  $\text{NH}_3$ -Fixierung in Glutamin bereit; der Abbau von Gluta-

**Tab. 1** Stadieneinteilung des mentalen Status bei hepatischer Enzephalopathie nach den West-Haven-Kriterien (nach [11]).

	Bewusstseinslage	neuropsychiatrische Symptome	neurologische Symptome
Stadium 0 = MHE	normal	Störungen nur durch psychometrische Tests zu erfassen	keine
Stadium 1	leichtgradige mentale Verlangsamung	Eu-/Dysphorie, Reizbarkeit und Angst, reduzierte Aufmerksamkeit	gestörte Feinmotorik (beeinträchtigt Schreibvermögen, Fingertremor)
Stadium 2	verstärkte Müdigkeit, Apathie oder Lethargie	leichte Persönlichkeitsstörung, minimale Desorientiertheit bez. Ort und Zeit	Flapping-Tremor, Ataxie, verwaschene Sprache
Stadium 3	Somnolenz	Aggressivität, ausgeprägte Desorientiertheit bez. Ort und Zeit	Rigor, Krämpfe, Asterixis
Stadium 4	Koma	–	Hirndruckzeichen

MHE: minimale hepatische Enzephalopathie

min führt dann jedoch zur Freisetzung von 2 Molekülen  $\text{NH}_3$  aus jedem Molekül Glutamin [15,16].

**Laktulose (oder Laktitol)** kann über eine Umstellung der Darmflora die intestinale Ammoniakproduktion reduzieren und über seine laxierende Wirkung Bakterien (einschließlich der  $\text{NH}_3$ -Bildner) und  $\text{NH}_3$  eliminieren. Angeführt wird auch eine Absenkung des Stuhl-pH-Werts, durch die eine Umwandlung von Ammoniak ( $\text{NH}_3$ ) in das schlecht resorbierbare Ammonium ( $\text{NH}_4$ ) gefördert wird [17]. Die Wirkung von Laktulose in der Akuttherapie der HE ist bisher nicht schlüssig belegt. Eine placebokontrollierte Studie konnte aber die Wirksamkeit in der Sekundärprophylaxe aufzeigen, ohne dass ein Effekt auf die Mortalität zu erkennen war [18]. Dies war auch das Ergebnis einer Metaanalyse zur minimalen HE, in der 9 Studien mit 434 Patienten eingeschlossen waren [19]. Hauptproblem der Laktulose ist die hohe Frequenz gastrointestinaler Nebenwirkungen, die zur schlechten Therapieadhärenz seitens der Patienten führt [20].

**Orale Antibiotika** können über eine Reduktion der Darmflora, die für die Produktion von Ammoniak und anderen toxischen Substanzen verantwortlich ist, bei der Therapie der HE wirksam sein. Darüber hinaus ist auch ein Effekt auf die Komposition des Mikrobioms denkbar, das bei Patienten mit HE verändert ist [21]. Allerdings kommt ein routinemäßiger bzw. längerfristiger Einsatz der seit Jahren gelegentlich eingesetzten Substanzen wie Neomycin, Metronidazol und Vancomycin aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils nicht in Betracht. Diese Einschätzung gilt nicht für das topisch wirksame Antibiotikum **Rifaximin**, das sich in kontrollierten Studien sowohl in der Akuttherapie als auch in der Rezidivprophylaxe der HE als wirksam erwiesen hat [22,23]. Darüber hinaus scheint diese Substanz auch bei der langfristigen Anwendung sicher zu sein [24]. In einer aktuellen Metaanalyse, die 19 randomisierte, kontrollierte Studien mit 1370 Patienten einschloss, war Rifaximin in der Akuttherapie und in der Sekundärprophylaxe wirksam, darüber hinaus war auch eine Senkung der Mortalitätsrate um 32% zu verzeichnen [25]. Hinsichtlich der Nebenwirkungen ist Rifaximin der Laktulose deutlich überlegen mit der Konsequenz einer wesentlich besseren Therapieadhärenz der Patienten [20]. Das Präparat ist mittlerweile auch in Deutschland in einer Dosierung von  $2 \times 550$  mg zur Rezidivprophylaxe der HE zugelassen. Interessant sind die Beobachtungen, dass durch Rifaximin auch die Häufigkeit anderer Komplika-

kationen der Leberzirrhose wie Ösophagusvarizenblutung, spontane bakterielle Peritonitis und hepatorenales Syndrom offenbar gesenkt werden können und damit die Mortalitätsrate sinkt [26]. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die Senkung des Endotoxinspiegels im Blut mit konsekutiver Verbesserung der hepatischen und allgemeinen Hämodynamik [27].

**L-Ornithin-L-Aspartat (LOLA)**, ein Salz aus 2 Aminosäuren, setzt in Lösung L-Ornithin und L-Aspartat frei. Beide Aminosäuren sind Teilnehmer am Harnstoffzyklus und können so die Fixierung von  $\text{NH}_3$  in Harnstoff unterstützen. Des Weiteren stellen sie über Transaminierungsreaktionen Glutamat zur Verfügung, das seinerseits enzymatisch in Glutamin überführt werden und damit  $\text{NH}_3$  binden kann. Bei der HE-Behandlung wird dieser Effekt v.a. im Skelettmuskel lokalisiert [28]. Hierüber können die Ammoniakspiegel im Blut und im Liquor gesenkt werden. In Verbindung mit der Feststellung, dass nur 15–30% des Blutammoniaks aus dem bakteriellen Stoffwechsel im Darm stammen [29], erscheint dieser alternative Therapieansatz auf den ersten Blick vielversprechend. Obwohl die Substanz seit Jahrzehnten bekannt ist und auch für die Therapie zur Verfügung steht, wird die Wirksamkeit bis heute kontrovers beurteilt. Eine der möglichen Ursachen für diese Diskrepanz könnte sein, dass der Effekt in der Leber bei Patienten mit Zirrhose durch den Untergang funktionsfähiger Hepatozyten und den Umbau der Leberstruktur reduziert ist und auch die alternative Wirkung in der Muskulatur aufgrund der bei Patienten mit Leberzirrhose häufig vorhandenen Muskelatrophie begrenzt ist. Weiterhin unterliegt die Ammoniakbestimmung im Blut erheblichen Störfaktoren, was die Interpretation als Surrogatparameter für die HE erschwert bzw. unmöglich macht [30]. In den folgenden Abschnitten wird die wissenschaftliche Evidenz der Therapie mit LOLA bei HE analysiert. Ob eine vermehrte Glutaminsynthese tatsächlich zielführend sein kann, wird weiter unten diskutiert.

**LOLA bei chronischer HE:** In 2 randomisierten, placebokontrollierten Studien, die in Deutschland durchgeführt wurden, erhielten Patienten mit chronischer HE intravenös (7 Tage) bzw. oral (14 Tage) LOLA. In beiden Studien konnten Verbesserungen der Ammoniakwerte, des Zahlenverbindingstests und der HE-Parameter (mentaler Status, portosystemischer Enzephalopathie-Index) nachgewiesen werden [31,32]. Es muss betont werden, dass Patienten mit episodischer, rekurrerender HE explizit ausgeschlossen wurden. In einer randomisierten

mexikanischen Studie, die 20 Patienten mit HE und erhöhten Ammoniakspiegeln einschloss, wurde LOLA mit Laktulose bei jeweils 10 Patienten verglichen [33]. Während in beiden Gruppen der Ammoniakspiegel in der 2-wöchigen Behandlung deutlich fiel, konnte ein statistisch signifikanter Effekt auf den mentalen Status, den PSE-Index, den Zahlenverbindungstest und auch den Tremor (Asterixis) nur in der LOLA-Gruppe gezeigt werden. In einer offenen, unkontrollierten Studie wurden 191 Patienten mit Zirrhose und HE über 8 Wochen mit LOLA oral behandelt [34]. Es wurde eine Verbesserung der krankheitsbezogenen Lebensqualität festgestellt. Da eine Kontrollgruppe nicht vorhanden ist, bleibt unklar, ob es sich um einen Therapieeffekt oder den natürlichen Krankheitsverlauf handelt. Die Datenlage für Patienten mit episodischer HE ist sehr limitiert. In einer Studie aus Pakistan zeigte sich bei Patienten mit einer HE  $\geq$  Grad 2 ein deutlich positiver Effekt einer adjuvanten LOLA-Therapie in Ergänzung zur Standardbehandlung [35]. Kontrollierte Langzeitdaten zur Rezidivprophylaxe liegen nicht vor.

In einer aktualisierten Metaanalyse wurde die Datenlage aus insgesamt 8 randomisierten Studien (646 Patienten) analysiert, in denen LOLA mit Placebo bzw. keiner Behandlung bei Patienten mit Zirrhose und HE verglichen wurde [36]. In 4 der 8 Studien wurde LOLA oral und in 4 Studien intravenös appliziert. Die Studiendauer schwankte zwischen 3 und 14 Tagen mit einer Ausnahme (3 Monate). In insgesamt 5 Studien ließ sich der Effekt auf die HE beurteilen. Dabei war in jeweils 4 zusammen analysierten Studien ein deutlicher Effekt bei Patienten mit manifester HE und auch bei Patienten mit minimaler HE zu erkennen. Auch wurde in der Metaanalyse von insgesamt 4 Studien ein deutlicher Abfall des Ammoniakspiegels gemessen. Ein Effekt auf die Mortalitätsrate ließ sich dagegen nicht belegen. In 2 kleinen Studien fand sich kein Vorteil von LOLA im Vergleich zu Laktulose bei HE bzw. MHE [33,37]. Diese aktuelle Metaanalyse wurde einer Überprüfung durch das „Centre for Reviews and Dissemination“ der University of New York unterzogen. Bei 3 der 8 Studien wurde ein hohes Bias-Risiko festgestellt durch Probleme bei der Verblindung oder der Verwendung von Per-Protokoll-Ergebnissen infolge unvollständiger Outcome-Daten. Eine weitere Studie hatte ein unklares Bias-Risiko. Insgesamt beurteilten die Autoren die Evidenzbasis als klein und heterogen und die hieraus folgenden Empfehlungen als vorläufig [38].

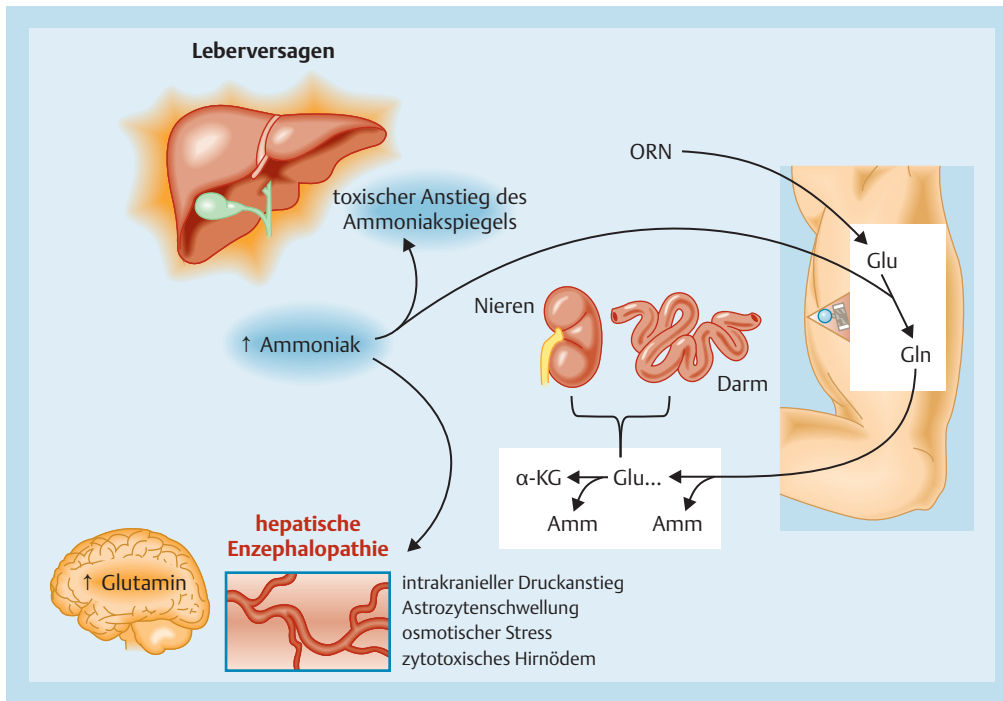
**LOLA bei minimaler HE:** In einer aktuellen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden 64 Patienten mit Leberzirrhose und MHE über 60 Tage mit  $3 \times 5$  g LOLA oral oder Placebo behandelt [39]. Ein signifikanter Effekt auf die MHE ließ sich nicht belegen. Allerdings hatten die mit LOLA behandelten Patienten in den 6 Monaten nach Ende der Therapiephase weniger häufig eine manifeste HE. In einer weiteren randomisierten Studie waren LOLA und Laktulose wie oben erwähnt bei MHE vergleichbar wirksam [37].

**LOLA nach TIPSS:** Patienten, die einen transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt (TIPSS) erhalten, sind gefährdet, eine HE zu entwickeln. Diese ist dann oft mit einer schlechten Prognose assoziiert. Eine prophylaktische Therapie dieser Komplikation nach TIPSS-Anlage ist bisher nicht etabliert. In einer randomisierten, kontrollierten Studie, die 40 Patienten mit Leberzirrhose und TIPSS-Anlage einschloss, kam es unter LOLA an den Tagen 4 und 7 zu einer deutlichen Senkung der venösen Ammoniakspiegel, auch verbesserten sich die Ergebnisse psychometrischer Tests [40]. Hier bedarf es weiterer Studien, insbesondere mit langfristigem Follow-up.

#### **LOLA: Ein probater Wirkstoff, dem nur die guten Studien fehlen?**

Fast schon standardmäßig findet sich in Studien und Übersichten zu LOLA (z.B. [41]) der Hinweis, dass die beobachteten Effekte in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien mit solidem Design untermauert werden sollten – größer, mit längerer Nachbeobachtungszeit und Untersuchung sorgfältig ausgewählter Parameter. Bilanzanalysen werfen allerdings eine Frage auf, die noch vor der angemessenen Gestaltung klinischer Studien steht: Ist die Strategie,  $\text{NH}_3$  mithilfe von Aminosäuren zu entsorgen, wirklich in sich stimmig?

Die Fixierung von  $\text{NH}_3$  in Glutamin bringt zunächst eine rasche Entlastung. Im weiteren Verlauf ist die Bilanz jedoch ungünstig: Je ein Molekül Glutamat und  $\text{NH}_3$  werden für die Bildung von Glutamin benötigt, das sodann in die Zirkulation gelangt und u. a. von Enterozyten katabolisiert wird. Die  $\text{NH}_3$ -Bilanz fällt dabei ungünstig aus. Wie von Holecek [16] dargelegt, entstehen beim Katabolismus von Glutamin pro Molekül 2 Moleküle  $\text{NH}_3$ . Im Hirn könnte ein Sonderfall vorliegen: Ornithin gelangt durch die Blut-Hirn-Schranke [42] und gewinnt so Zugang zu Astrozyten; wie oben geschildert, führt hier die Synthese von Glutamin zu einer intrazellulären



**Abb. 4** Bilanz einer Fixierung von NH<sub>3</sub> durch von Ornithin bereitgestelltes Glutamat. Nach [16].  $\alpha$ -KG:  $\alpha$ -Ketoglutar säure; Gln: Glutamin; Glu: Glutamat; ORN: Ornithin.

Kumulation. Dazu passt, dass Ornithin bei Ratten mit Gallengangsligatur nicht in der Lage war, den Wassergehalt des Gehirns zu beeinflussen [43].

Der Nutzen von Ornithin und Aspartat als Verstärker des Harnstoffzyklus bleibt von dieser Diskussion unberührt, in der Gesamtschau würde ihr positiver Effekt jedoch durch die geschilderten Zusammenhänge eingeschränkt. In neueren Ansätzen wird daher propagiert, Ornithin mit einem Glutaminfänger zu kombinieren: Vorgeschlagen wurde die gleichzeitige Verabreichung von Phenylbutyrat, das im Organismus zu Phenylacetat umgeformt wird, so die Entstehung von Phenylacetylglutamin begünstigt und renal eliminiert wird [43,44]. Wie weit dieser Ansatz tragen kann, bleibt zu prüfen; die Bilanzdiskussion könnte jedoch zum Verständnis des begrenzten Nutzens von LOLA in klinischen Studien beitragen (Abb. 4).

**Zusammenfassend** kann ein Effekt von LOLA bei der Therapie der chronischen HE angenommen werden. Es ist unklar, ob die intravenöse Gabe der oralen überlegen ist. Unzureichend belegt ist bisher die Wirksamkeit bei MHE, in der Rezidivprophylaxe der HE bei episodischem Verlauf und der langfristigen Prophylaxe der HE nach

TIPSS-Anlage. In einer aktuellen Übersichtsarbeit zur evidenzbasierten Therapie der Komplikationen der Leberzirrhose wird LOLA daher als experimentelle Therapie mit nachgewiesenem Effekt bei leichter HE eingestuft [45]. Auf der Basis eines systematischen Literaturreviews der Jahre 2003–2013 kamen Leise und Kollegen [46] zu dem Schluss, dass eine HE in erster Linie mit Laktulose und Rifaximin behandelt werden sollte, während andere Optionen einschließlich LOLA Patienten vorbehalten bleiben, die auf diese Substanzen nicht genügend ansprechen.

#### Fazit für die Praxis

Die hepatische Enzephalopathie ist eine häufige Komplikation der Leberzirrhose mit erheblichen Folgen für den Patienten: gravierende neuropsychiatrische Symptome, die die Lebensqualität einschränken, und reduzierte Lebenserwartung. Oftmals verläuft sie in Episoden. Jede Episode führt zu einem Verlust an kognitiven Fähigkeiten. Ein Überschuss an Ammoniak im Blut mit konsekutiver Akkumulation im Hirn ist einer der wesentlichen Pathomechanismen und Ansatzpunkt für die Therapie. Akute Episoden einer HE können mit Laktulose behandelt werden. Nach Abklingen einer Episode ist eine Rezidivprophylaxe indiziert, die evidenzbasiert mit Rifaximin durchgeführt werden kann. LOLA ist ein Therapeutikum, mit dem die NH<sub>3</sub>-Verstoffwechslung im Organismus gesteigert werden kann. Am Ende des Stoffwechselwegs fällt die Bilanz aber in wichtigen Aspekten ungünstig aus. Dies könnte auch erklären, dass es bisher keine überzeugende klinische Dokumentation für die langfristige Wirksamkeit gibt. Es handelt sich um eine Option für Patienten, die auf die Standardtherapie nicht ansprechen.

## Literatur

- 1 Ferenci P, Lockwood A, Mullen K et al. 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: 716–721
- 2 Jepsen P, Ott P, Andersen PK et al. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010; 51: 1675–1682
- 3 Romero-Gómez M, Jover M, Del Campo JA et al. Variations in the promoter region of the glutaminase gene and the development of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010; 153: 281–288
- 4 Olde Damink SW, Jalan R, Redhead DN et al. Interorgan ammonia and amino acid metabolism in metabolically stable patients with cirrhosis and a TIPSS. *Hepatology* 2002; 36: 1163–1171
- 5 Brusilow SW, Koehler RC, Traystman RJ et al. Astrocyte glutamine synthetase: importance in hyperammonemic syndromes and potential target for therapy. *Neurotherapeutics* 2010; 7: 452–470
- 6 Desjardins P, Du T, Jiang W et al. Pathogenesis of hepatic encephalopathy and brain edema in acute liver failure: role of glutamine redefined. *Neurochem Int* 2012; 60: 690–696
- 7 Zielińska M, Popek M, Albrecht J. Roles of changes in active glutamine transport in brain edema development during hepatic encephalopathy: an emerging concept. *Neurochem Res* 2014; 39: 599–604
- 8 Cichoż-Lach H, Michalak A. Current pathogenetic aspects of hepatic encephalopathy and noncirrhotic hyperammonemic encephalopathy. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 26–34
- 9 Shawcross DL, Shabbir SS, Taylor NJ et al. Ammonia and the neutrophil in the pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatology* 2010; 51: 1062–1069
- 10 Córdoba J, Mínguez B. Hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 70–80
- 11 Zhan T, Stremmel W. Diagnostik und Therapie der minimalen hepatischen Enzephalopathie. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109: 180–187
- 12 Bajaj JS, Schubert CM, Heuman DM et al. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2010; 138: 2332–2340
- 13 Cabral CM, Burns DL. Low-protein diets for hepatic encephalopathy debunked: let them eat steak. *Nutr Clin Pract* 2011; 26: 155–159
- 14 Metcalfe EL, Avenell A, Fraser A. Branched-chain amino acid supplementation in adults with cirrhosis and porto-systemic encephalopathy: Systematic review. *Clin Nutr* 2014; DOI: 10.1016/j.clnu.2014.02.011
- 15 Holeczek M. Branched-chain amino acids and ammonia metabolism in liver disease: therapeutic implications. *Nutrition* 2013; 29: 1186–1191
- 16 Holeczek M. Evidence of a vicious cycle in glutamine synthesis and breakdown in pathogenesis of hepatic encephalopathy—therapeutic perspectives. *Metab Brain Dis* 2014; 29: 9–17
- 17 Petersen KU, Labenz J. Lactulose bei hepatischer Enzephalopathie: Mythen und Fakten. *Thieme Praxis Report* 2012; 4: 1–12
- 18 Sharma BC, Sharma P, Agrawal A et al. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology* 2009; 137: 885–891
- 19 Luo M, Li L, Lu CZ et al. Clinical efficacy and safety of lactulose for minimal hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 1250–1257
- 20 Leevy CB, Phillips JA. Hospitalizations during the use of rifaximin versus lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 737–741
- 21 Bajaj JS. The role of microbiota in hepatic encephalopathy. *Gut Microbes* 2014; 5 [Epub ahead of print]
- 22 Sharma BC, Sharma P, Lunia MK et al. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1458–1463
- 23 Bass NM, Mullen KD, Sanyal A et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010; 362: 1071–1081
- 24 Mullen KD, Sanyal AJ, Bass NM et al. Rifaximin is safe and well tolerated for long-term maintenance of remission from overt hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; DOI: 10.1016/j.cgh.2013.12.021
- 25 Kimer N, Krag A, Moller S et al. Systematic review with meta-analysis: the effects of rifaximin in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 123–132
- 26 Vlachogiannakos J, Viazis N, Vasiannopoulou P et al. Long-term administration of rifaximin improves the prognosis of patients with decompensated alcoholic cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 450–455
- 27 Kalambokis GN, Mouzaki A, Rodi M et al. Rifaximin improves systemic hemodynamics and renal function in patients with alcohol-related cirrhosis and ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 815–818
- 28 Rose C, Michalak A, Rao KV et al. L-ornithine-L-aspartate lowers plasma and cerebrospinal fluid ammonia and prevents brain edema in rats with acute liver failure. *Hepatology* 1999; 30: 636–640
- 29 Häussinger D. Ammonia, Urea Production and pH Regulation. In: Rodes et al., eds. *Textbook of Hepatology*. Oxford, UK: Wiley-Blackwell Publ.; 2007: 181–190
- 30 Blanco Vela CI, Bosques Padilla FJ. Determination of ammonia concentrations in cirrhosis patients – still confusing after all these years? *Ann Hepatol* 2011; 10 (Suppl. 2): S60–S65
- 31 Kircheis G, Nilius R, Held C et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology* 1997; 25: 1351–1360
- 32 Stauch S, Kircheis G, Adler G et al. Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled double-blind study. *J Hepatol* 1998; 28: 856–864
- 33 Poo JL, Gongora J, Sanchez-Avila F et al. Efficacy of oral L-ornithine-L-aspartate in cirrhotic patients with hyperammonemic hepatic encephalopathy. Results of a randomized, lactulose-controlled study. *Ann Hepatol* 2006; 5: 281–288
- 34 Ong JP, Oehler G, Krueger-Jansen C et al. Oral L-ornithine-L-aspartate improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy: an open-label, prospective, multicentre observational study. *Clin Drug Investig* 2011; 31: 213–220
- 35 Abid S, Jafri W, Mumtaz K et al. Efficacy of L-ornithine-L-aspartate as an adjuvant therapy in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *J Coll Physicians Surg Pak* 2011; 21: 666–671
- 36 Bai M, Yang Z, Qi X et al. L-ornithine-L-aspartate for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 783–792
- 37 Mittal VV, Sharma BC, Sharma P et al. A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine-L-aspartate in treatment of minimal he-

- aptic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 725–732
- 38 Bai M, Yang Z, Qi X et al. L-ornithine-l-aspartate for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Centre for Reviews and Dissemination. Im Internet: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=12013030419&UserID=0#.U5XPDGeAMZN>; Stand: 15.07.2014
- 39 Alvares-da-Silva MR, de Araujo A, Vicenzi JR et al. Oral L-ornithine-L-aspartate in minimal hepatic encephalopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatol Res* 2013; DOI: 10.1111/hepr.12235
- 40 Bai M, He C, Yin Z et al. Randomised clinical trial: l-ornithine-l-aspartate reduces significantly the increase of venous ammonia concentration after TIPSS. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 63–71
- 41 Soárez PC, Oliveira AC, Padovan J et al. A critical analysis of studies assessing L-ornithine-L-aspartate (LOLA) in hepatic encephalopathy treatment. *Arq Gastroenterol* 2009; 46: 241–247
- 42 Skowrońska M, Albrecht J. Alterations of blood brain barrier function in hyperammonemia: an overview. *Neurotox Res* 2012; 21: 236–244
- 43 Davies NA, Wright G, Ytrebø LM et al. L-ornithine and phenylacetate synergistically produce sustained reduction in ammonia and brain water in cirrhotic rats. *Hepatology* 2009; 50: 155–164
- 44 Olde Damink SW, Dejong CH, Jalan R. Review article: hyperammonaemic and catabolic consequences of upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 801–810
- 45 Nusrat S, Khan MS, Fazili J et al. Cirrhosis and its complications: evidence based treatment. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5442–5460
- 46 Leise MD, Poterucha JJ, Kamath PS et al. Management of hepatic encephalopathy in the hospital. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 241–253