

Hepatisk encefalopati

Dansk Selskab for Hepatologi*

Læge Michael Sørensen, professor Hendrik Vilstrup, overlæge Susanne Keiding & ledende overlæge Peter Ott

Ca. 75% af Danmarks 12.000 cirrosepatienter får på et tidspunkt hepatisk encefalopati (HE) med symptomer, der varierer fra ændret personlighed til koma. Det varer en uges tid, recidiverer ofte og er sjældent kronisk. Tilstanden er invaliderende og medfører hospitalisering, hvorfor det er den mest resursekrævende komplikation i forbindelse med cirrose. HE ses også ved akut leversvigt, hvor der også kan optræde hjerneødem, hvilket sjældent ses ved kronisk leversygdom.

Trods årelang international forskning er patogenesen fortsat uklar, og mulighederne for forebyggelse og behandling er tilsvarende begrænsede. Med baggrund i tradition, særlige interesser og enestående forskningsmuligheder er man inden for dansk hepatologi dybt engageret i problemstillingen.

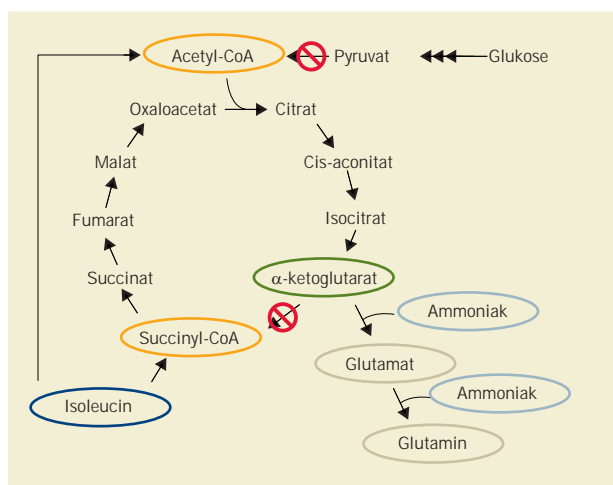
Talrige observationer tyder på, at hjernen opkoncentrerer ammoniak, som afgiftes ved dannelse af glutamin i astrocytterne. I et hyppigt citeret dansk studie påviste man en sammenhæng mellem arterieammoniak og risiko for hjerneødem [1]. Dette var med til at genvække interessen for ammoniaks betydning ved HE. I efterfølgende invasive studier fra Danmark påviste man, at blodammoniak og hjernens ammoniakoptagelse øges ved leversvigt, og at dette ikke kun ledsages

af produktion af glutamin, men også produktion af laktat, hvilket tyder på påvirkning af glukoseomsætningen.

Ældre udenlandske studier gav anledning til den udbredte opfattelse, at cirrosepatienter har øget permeabilitet over blod-hjerne-barrieren for ammoniak, men i et nyt dansk positronemissionstomografi (PET)-studie har man modbevist dette [2]: Hjernens optagelse af ammoniak afhænger kun af koncentrationen i blodet, og permeabiliteten over barrieren er uændret ved HE [2].

Nye magnetisk resonans-skannings-studier tyder på, at ammoniaks hæmning af hjernens glukoseomsætning kan være af betydning. I en aktuel dansk hypotese fokuseres der på ammoniaks påvirkning af hjernens energistofskifte ved direkte hæmning af specifikke enzymer i Krebs' cyklus (**Figur 1**) [3]. Denne »energikriseteori« er attraktiv, fordi den kombinerer leversygdom, forhøjet blodammoniak, hjerneforstyrrelse og et afprøvet behandlingsprincip med forgrenede aminosyrer. Disse ideer afprøves nu i et translationelt forsknings-samarbejde, hvori man kombinerer dyrkede astrocytter og neuroner med PET-undersøgelser af hjernens energistofskifte hos cirrosepatienter. De første resultater fra dyrkede celler viser, at forhøjet ammoniak accelererer glykolysen, og at forgrenede aminosyrer kan indgå i hjernens energistofskifte [4].

Dansk hepatologisk forskning bidrager således til at af-dække ammoniaks rolle i HE's patofysiologi. På længere sigt er håbet at udvikle kausale behandlingsprincipper, hvilket vil være et markant fremskridt for patienter og samfund.



Figur 1. Energikriseteorien. Ammoniak hæmmer to enzymer i Krebs' cyklus (markeret med rødt). Samtidig fjernes substrat (α -ketoglutarat), når ammoniak afgiftes ved omdannelse til glutamin i astrocytterne. Den forgrenede aminosyre isoleucin kan levere acetyl-CoA og succinyl-CoA og derved holde Krebs' cyklus i gang, selv om de to enzymer er hæmmet.

Korrespondance: Michael Sørensen, PET-Centret, Medicinsk Afdeling V, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8000 Århus.

E-mail: michael@pet.auh.dk
Interessekonflikter: Ingen angivet.

*) Peter Ott (fmd.), Henning Grønbaek, Otto Clemmensen, Ulrick Becker, Ole Hamberg, Troels Havelund og André Wettergren.

Litteratur

- Clemmesen JO, Larsen FS, Kondrup J et al. Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. *Hepatology* 1999;29:648-53.
- Keiding S, Sørensen M, Bender D et al. Brain metabolism of ^{13}N -ammonia during acute hepatic encephalopathy in cirrhosis measured by positron emission tomography. *Hepatology* 2006;43:42-50.
- Ott P, Clemmesen O, Larsen FS. Cerebral metabolic disturbances in the brain during acute liver failure: from hyperammonemia to energy failure and proteolysis. *Neurochem Int* 2005;47:13-8.
- Johansen ML, Bak LK, Schousboe A et al. The metabolic role of isoleucine in detoxification of ammonia in cultured mouse neurons and astrocytes. *Neurochem Int* 2007(i trykken).