

Verzweigtkettige Aminosäuren bei Leberzirrhose

Andreas Sieg und Burkhard Kommerell

Seit kurzem sind in Deutschland orale Aminosäurengemische mit einem hohen Anteil verzweigtkettiger Aminosäuren erhältlich (Falkamin®, Lactostrikt®). Dieses in der Hepatologie neue Therapiekonzept beruht auf der erstmals 1971 hypothetisch formulierten „Theorie der falschen Neurotransmitter“ in der Pathogenese der hepatischen Enzephalopathie (1).

Die bei Leberzirrhose regelmäßig vorkommenden Veränderungen der Plasmaamino-säuren mit erniedrigten Spiegeln der verzweigtkettigen Aminosäuren (Valin, Leuzin, Isoleuzin) und erhöhten Spiegeln der aromatischen Aminosäuren (Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan) führen zu einer veränderten Konkurrenz um das gemeinsame Transportsystem an der Blut-Hirn-Schranke. Daraus resultiert ein erhöhter intrazerebraler Einstrom von aromatischen Aminosäuren. Dieser Einstrom wird durch hohe Ammoniakkonzentrationen begünstigt, da Ammoniak in den Hirnzellen zu Glutamin detoxifiziert wird, das dann an der Blut-Hirn-Schranke gegen die aromatischen Aminosäuren ausgetauscht werden kann (2).

Erhöhte intrazerebrale Phenylalaninpiegel sollen den Abbau von Tyrosin zu den echten Neurotransmittern Dopa-

min und Noradrenalin hemmen. Das anfallende Tyrosin kann aber alternativ zu dem falschen (bzw. schwachen) Neurotransmitter Oktopamin metabolisiert werden.

Erhöhte Tryptophankonzentrationen im Liquor führen zusätzlich zur Bildung des inhibitorischen Neurotransmitters Serotonin. Aus den oben genannten Veränderungen resultiert insgesamt eine Verdrängung der echten durch schwache oder inhibitorische Neurotransmitter von den Synapsen. Hierdurch soll eine hepatische Enzephalopathie induziert werden (3).

Die Theorie der falschen Neurotransmitter wird durch Untersuchungen gestützt, in denen erhöhte Plasmaspiegel von aromatischen Aminosäuren und Oktopamin bei hepatischer Enzephalopathie gefunden wurden. Außerdem konnte in unkontrollierten Studien die hepatische Enzephalopathie durch die dopaminergen Substanzen L-Dopa und Bromocriptin gebessert werden (3).

Gegen die Theorie spricht, daß sich tierexperimentell nach intrathekalen Gabe hoher Dosen von Oktopamin kein Koma induzieren ließ. In kontrollierten Studien erwies sich L-Dopa und Bromocriptin als unwirksam in der Behandlung der hepatischen Enze-

phalopathie. Und schließlich wurden bei Patienten, die im Leberkoma verstorben waren, unmittelbar postmortem intrazerebral unveränderte Konzentrationen von Dopamin, Noradrenalin und Oktopamin gegenüber einem Kontrollkollektiv gefunden (3).

Die Theorie der falschen Neurotransmitter kann somit bis heute weder eindeutig bewiesen noch widerlegt werden. Sie hat jedoch zu einem neuen Therapiekonzept mit verzweigtkettigen Aminosäuren bei Leberzirrhose geführt. Diese Therapie wird heute unter zwei Gesichtspunkten durchgeführt, der Verbesserung a) der hepatischen Enzephalopathie und b) der Ernährungssituation der Patienten.

Effekt verzweigtkettiger Aminosäuren auf die hepatische Enzephalopathie

Der Effekt verzweigtkettiger Aminosäuren auf die hepatische Enzephalopathie wird bei parenteraler Gabe in kontrollierten Studien überwiegend positiv beurteilt (4). So wurde eine signifikante Besserung der hepatischen Enzephalopathie im Vergleich zu einer konventionellen Aminosäurenlösung oder zu Neomycin, sowie eine der Laktulose-therapie gleichwertige Besserung beschrieben (4). In zwei Studien wurde allerdings kein signifikanter Unterschied gegenüber 5prozentiger Glukose beobachtet.

Da die parenterale Therapie nur während der Dauer des Klinikaufenthaltes praktikabel ist, wurden orale Aminosäu-

rengemische zur Langzeitbehandlung entwickelt. Nur in einer von acht kontrollierten Studien wurde eine signifikante Verbesserung der hepatischen Enzephalopathie nach Gabe oraler verzweigt-kettiger Aminosäuren nachgewiesen (4). In den übrigen Studien konnte jedoch mit Sicherheit die Verschlechterung einer hepatischen Enzephalopathie unter verzweigt-kettigen Aminosäuren ausgeschlossen werden. Um eine endgültige Bewertung vornehmen zu können, müssen die Ergebnisse weiterer kontrollierter Langzeitstudien abgewartet werden.

Ernährungs-physiologischer Effekt verzweigt-kettiger Aminosäuren

Sowohl tierexperimentell als auch bei Patienten konnte ein antikataboler Effekt der verzweigt-kettigen Aminosäuren mit Steigerung der Proteinsynthese im Skelettmuskel nachgewiesen werden (5). Da bis zu 50 Prozent des anfallenden Ammoniaks im Skelettmuskel metabolisiert werden können (3), ist dieser antikatabole Effekt von besonderer Bedeutung für Patienten mit Leberzirrhose, die ja häufig fehler-nährt sind und eine geringe Muskelmasse aufweisen. Die orale Gabe verzweigt-kettiger Aminosäuren in einer Dosierung zwischen 15 und 20 Gramm pro Tag führte bei Patienten mit Leberzirrhose in etwa 90 Prozent zu einer Verbesserung der Stickstoffbilanz (4). Möglicherweise kann die hepatische Enzephalopathie sekundär durch Verbesserung

der Ernährungssituation über einen gesteigerten Ammoniak-metabolismus im Skelettmuskel gebessert werden.

Indikation verzweigt-kettiger Aminosäuren

Nach Auswertung der gegenwärtig vorliegenden Literatur ist die Therapie mit verzweigt-kettigen Aminosäuren indiziert bei Patienten mit Leberzirrhose oder einer anderen Form chronischer Leberzellschädigung, die zur Vermeidung einer hepatischen Enzephalopathie eine Proteinrestriktionsdiät einhalten müssen.

Besondere Beachtung sollten hier Patienten nach portosystemischer Shunt-Operation finden, die ja eine hohe Eiweißempfindlichkeit aufweisen. Auch bei fehlernährten Leberzirrhotikern mit kataboler Stoffwechsellage und Zeichen des Muskelschwundes sollte eine Zusatzbehandlung mit verzweigt-kettigen Aminosäuren erfolgen.

Für eine Langzeittherapie eignen sich vor allem orale Aminosäurengemische. Die Zufuhr verzweigt-kettiger Aminosäuren sollte zwischen 15 und 20 Gramm pro Tag liegen bei einer Gesamtproteinzufuhr von 1 Gramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag. Die Gabe verzweigt-kettiger Aminosäuren bei latenter (d. h. klinisch nicht manifester) hepatischer Enzephalopathie, die bei etwa 60 Prozent aller Leberzirrhotiker vorliegt (3), muß von dem Ergebnis weiterer kontrollierter Langzeitstudien abhängig gemacht werden und kann ge-

genwärtig noch nicht generell empfohlen werden.

Nicht indiziert sind verzweigt-kettige Aminosäuren bei

► fulminantem Leberversagen, da es hier zu einer Erhöhung aller Plasmaamino-säuren kommt (3).

► Alkoholhepatitis, da diese Patienten konventionelle Aminosäurenlösungen gut vertragen (3).

Eine Kontraindikation besteht bei angeborenen Stoffwechselstörungen der verzweigt-kettigen Aminosäuren (z. B. Ahornsirupkrankheit).

Literatur

- (1) Fischer, J. E. und Baldessarini, R. J.: False Neurotransmitters and hepatic encephalopathy. *Lancet* II (1971) 75-80 - (2) James, J. H.; Jeppson, B.; Ziparo, V.; Fischer, J. E.: Hyperammonemia, plasma amino acid imbalance, and blood brain amino acid transport: a unified theory of portal-systemic encephalopathy. *Lancet* II (1979) 272 - (3) Hoyumpa, A. M.; Schenker, S.: Perspectives in hepatic encephalopathy. *J. Lab. Clin. Med.* 100 (1982) 477-487 - (4) Sieg, A. und Kommerell, B.: Die hepatische Enzephalopathie. Moderne pathogenetische und therapeutische Aspekte. *Innere Medizin* (1984 im Druck) - (5) Fischer, J. E.: Portasystemic Encephalopathy. In: Wright, R. et al. (Hrsg): *Liver and biliary Disease*, pp 973-1001, Saunders, London-Philadelphia-Toronto (1979)

Anschrift der Verfasser:

Dr. med. Andreas Sieg
Professor Dr. med.
Burkhard Kommerell
Ärztlicher Direktor der
Abteilung Innere Medizin IV
(Schwerpunkt
Gastroenterologie)
Medizinische Universitätsklinik
Bergheimer Straße 58
6900 Heidelberg