

Forstyrrelser i ammoniakkmetabolismen ved leversvikt

Sammendrag

Bakgrunn. Alvorlig hepatocellulær dysfunksjon gir forstyrrelser i kroppens nitrogenhomøostase, med fare for utvikling av hepatisk encefalopati. I denne oversiktsartikkelen beskrives de patofysiologiske mekanismene, og data omkring etablerte og nyere behandlingsprinsipper diskuteres.

Materiale og metode. Artikkelen er basert på egne eksperimenter i en modell for akutt leversvikt og på litteratursøk i Medline.

Resultater. I normaltstanden produseres ammoniakk i tarm og nyrer, mens lever og skjelettmuskulatur konsumerer den. Tynntarm og colon er kvantitativt likeverdige produsenter. Intra- og ekstrahepatiske portasystemiske shunter, redusert ureasynthese kapasitet samt redusert perivenøs glutaminsyntese kapasitet bidrar til utviklingen av hyperammonemi ved leversvikt. Nyrene er ved siden av splanchnicus den viktigste produsenten av ammoniakk, men de kan tilpasses hyperammonemi ved redusert frigjøring av ammoniakk til blodet og samtidig økt ekskresjon i urin. Lungene er metabolsk aktive, men den kvantitative betydningen er usikker. Skjelettmuskulaturen bidrar til å redusere ammoniakknivået i kroppen gjennom syntesen av glutamin fra ekvimolare mengder glutamat og ammoniakk.

Fortolkning. Dagens terapianbefalinger om proteinrestriksjon og bruk av antibiotika og laktulose hos pasienter med leversvikt mangler vitenskapelig dokumentasjon. Substratmangel (glutamat) er uheldig for en effektiv ammoniakkmetabolisme. Med nye behandlingsprinsipper søker man å optimalisere substrattilgangen og senke ammoniakknivået ved å stimulere til økt glutaminsyntese i muskulaturen.

Delvis bygd på en studie fra vår gruppe publisert i *American Journal of Physiology, Gastrointestinal and Liver Physiology* (9)

> Se også side 1490

Lars Marius Ytrebø
larsmy@fagmed.uit.no
Anestesiavdelingen
Universitetssykehuset Nord-Norge
9038 Tromsø
og
Universitetet i Tromsø

Alvorlig hepatocellulær dysfunksjon resulterer i en forstyrrelse i kroppens nitrogenhomøostase. Ammoniakk inngår normalt i mange av kroppens biokjemiske prosesser, men er cytotoxisk ved forhøyede plasmanivåer (1) og sterkt assosiert med utviklingen av hepatisk encefalopati hos både dyr og mennesker (2). Hahn og medarbeidere fra Pavlovs gruppe i St. Petersburg var de første som studerte hepatisk encefalopati systematisk (3, 4). De observerte at hunder som hadde fått en Eck-fistel (portakaval shunt) utviklet stupor når de ble føret med kjøtt, og konkluderte derfor med at det eksisterte en kausal relasjon mellom shunting av blod forbi leveren og utviklingen av cerebral dysfunksjon (4).

Den viktigste alternative metode for detoksifisering av ammoniakk går gjennom syntesen av glutamin. Enzymet glutaminsyntase (GS), som finnes i cellenes cytosol, katalyserer syntesen av glutamin fra ekvimolare mengder glutamat og ammoniakk (5). Glutaminsyntase finnes i mange av kroppens organer, og enzymaktiviteten økes av glukokortikoider, hormoner, stress og glutaminmangel (6). Det intramitokondrielle fosfatavhengige enzymet glutaminase (PAG) katalyserer hydrolysen av glutamin slik at glutamat, ammoniakk, energi og substrater for nukleotidsyntesen dannes (fig 1) (7). Forstyrrelser i nitrogenmetabolismen ved akutt og kronisk leversvikt kan derfor ikke forstås uten at man samtidig studerer samspillet mellom glutamat-, glutamin- og ammoniakkmetabolismen i de enkelte organer og i organismen som helhet.

Hensikten med denne oversiktsartikkelen er å beskrive patofysiologien bak forstyrrelsene i ammoniakkmetabolismen ved akutt og ved kronisk leversvikt samt å diskutere eksperimentelle og kliniske forskningsdata i forhold til etablerte og nye behandlingsprinsipper.

Materiale og metode

Artikkelen er basert på egne observasjoner i en grisemodell for akutt leversvikt (8, 9) og på et ikke-systematisk litteratursøk i Medline. En nyere oversiktsartikkel inneholder

de viktigste litteraturhenvisninger for perioden før 1966 (10). Litteratur fra perioden 1966–2006 ble søkt i Pubmed med kombinasjoner av søkeordene «hepatic encephalopathy», «ammonia», «ammonia metabolism», «interorgan ammonia metabolism». Referanselistene i de respektive artiklene ble gjennomgått og kryssjekket opp mot Medline-funnene. Både humane og eksperimentelle studier ble inkludert.

Ammoniakk, glutamin og glutamat

Ved fysiologisk pH finnes 99% av ammoniakkmengden i form av ammoniumionet (NH_4^+) som dannes fra ammoniakkassen og vice versa i ekvilibriumreaksjonen $\text{NH}_3 + \text{H}^+ \leftrightarrow \text{NH}_4^+$. I motsetning til ammoniakk (NH_3), som er en gass, kan ikke ammoniumionet (NH_4^+) diffundere fritt gjennom cellemembraner, det må transporteres ved bærermedierte prosesser (11).

Ammoniakknivået er vanligvis kraftig forhøyet hos pasienter med akutt leversvikt (150–350 $\mu\text{mol/l}$) og i eksperimentelle dyremodeller (8). Hos personer med kronisk leversvikt er det vanligvis noe lavere nivåer, det avhenger av dekompenasjonsgrad (tab 1) (12, 13). De arterielle nivåer av glutamin er vanligvis ikke høyere hos pasienter med kronisk leversvikt enn hos friske frivillige, men er kraftig økt hos mennesker og dyr med akutt leversvikt (9, 12).

Hos pasienter med cirrhose synes det ikke å være redusert glutamatnivå (14). Eksperimentelle data, derimot, tyder på at det eksisterer en relativ glutamatmangel hos dyr med akutt leversvikt, noe som er ugunstig for å kunne opprettholde en effektiv ammoniakkmetabolisme (9). Betydningen av dette funnet i relasjon til interorganmetabolismen av ammoniakk diskuteres senere.

Hovedbudskap

- Alvorlig hepatocellulær dysfunksjon resulterer i en forstyrrelse i kroppens nitrogenhomøostase
- Ammoniakk er nær forbundet med utviklingen av hepatisk encefalopati
- Det mangler vitenskapelig dokumentasjon for nåværende terapianbefalinger om proteinrestriksjon og bruk av laksantia og antibiotika
- Nyere studier indikerer at ammoniakkmetabolismen kan optimaliseres gjennom alternative metabolske veier

Lever

Syntesen av urea foregår i periportale hepatocytter, mens glutaminsyntesen foregår i perivenøse hepatocytter som er lokalisert rundt de terminale hepatiske venyler i leveracini (15). På grunn av deres anatomiske lokalisasjon vil ammoniakk som unnslipper metabolismen i ureasyklus kunne bli tatt opp av de perivenøse hepatocytterne og bli metabolisert til glutamin. Glutaminase i leveren aktiveres av ammoniakk og har derfor en viktig rolle i å kontrollere ammoniakktilførselen til CPS-I (det hastighetskontrollerende enzymet i ureasyklus) (16). I normalsituasjonen er betydningen av glutaminsyntase og glutaminase omtrent lik, derfor er den arteriovenøse differansen for glutamin over leveren tilnærmet null.

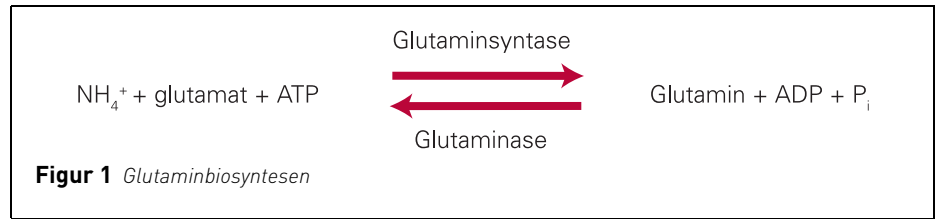
Personer med cirrhose i leveren kan ha intra- og ekstrahepatiske portasystemiske shunter på opptil 50% av portas blodstrøm (17). I tillegg er det hos disse pasientene redusert urea- og glutaminsyntesekapasitet på grunn av hepatocellulær dysfunksjon. Til tross for økt glutaminaseaktivitet unnslipper ammoniumionet clearance i leveren og bidrar derfor til økte ammoniakkverdier systemisk. Som oppsummering kan man derfor hevde at leveren bidrar til økte ammoniakknivåer i systemisk blod både på grunn av nedsatt urea- og glutaminsyntesekapasitet og gjennom intra- og ekstrahepatiske portakavale shunter.

Tarm

Ifølge eldre litteratur er bakteriefloraen i colon en viktig kilde til ammoniakkfrigjøring ved å splitte urea og aminosyrer (18, 19). Men i flere studier er det vist at tynntarmen er en minst like viktig kilde til forhøyede ammoniakkverdier hos pasienter med leversykdom (20, 21) og i friske dyr med øvre gastrointestinalblødning (22). Studier av kimplante dyr har vist at signifikante mengder ammoniakk kommer fra nedbrytningen av aminosyrer (spesielt glutamin) i tynntarmen (20, 23). I tynntarmen er det høy glutaminaseaktivitet, men relativt liten glutaminsyntaseaktivitet (5, 23), noe som gjør tynntarmen til et netto glutaminconsumerende organ. I vår modell fant vi at splanchnicusgebetet bidro til forhøyede ammoniakknivåer vesentlig ved økt portasystemisk shunting, ikke ved økt glutaminnedbrytning i tynntarmen (9). Det finnes relativt lite litteratur om glutamin- og ammoniakkmetabolismen i tarmene hos pasienter med kronisk leversvikt, men det som finnes, støtter observasjonene om at ammoniakk vesentlig frigjøres via eksisterende intra- og ekstrahepatiske portakavale shunter, ikke som et resultat av økt ammoniakkproduksjon fra glutamin (24, 25).

Muskulatur

Skjelettmuskulaturen er vårt viktigste glutaminsyntetiserende organ (26). Diskrepansen mellom et relativt stort opptak av ammo-

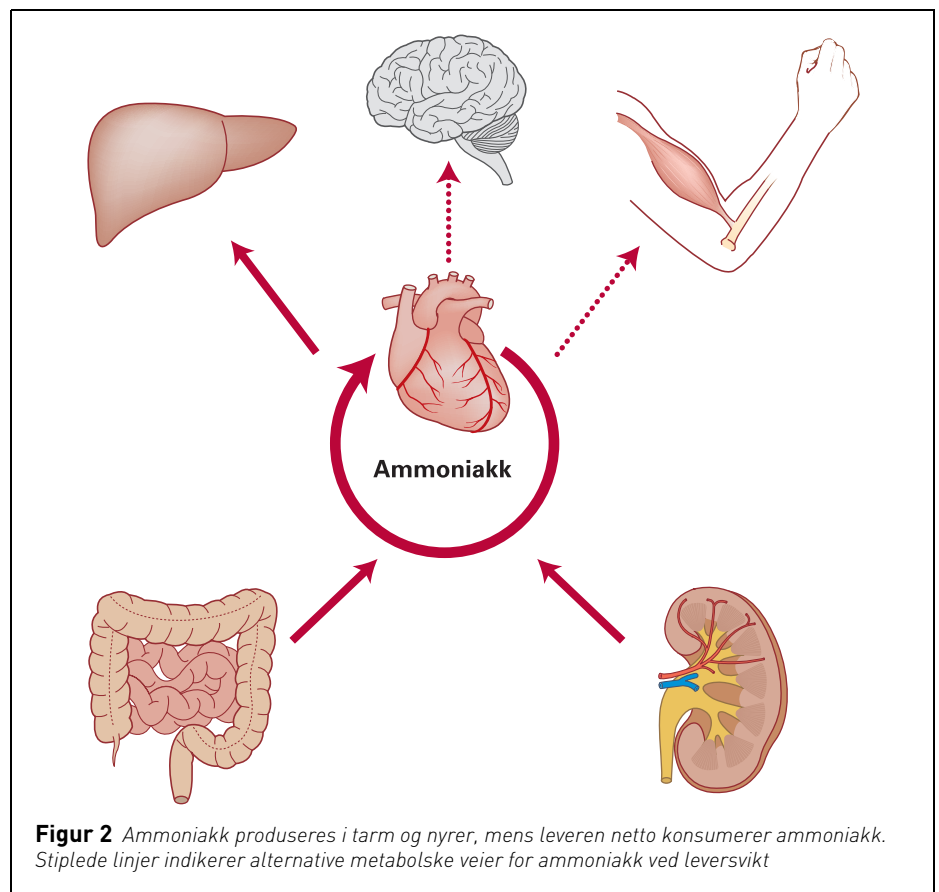


niakk og små arteriovenøse forskjeller i ammoniakknivå i muskulaturen er blitt tolket slik at skjelettmuskulaturen kontinuerlig forbruker og produserer ammoniakk (27). Videre vet vi at netto detoksifisering av ammoniakk bare kan skje ved at stoffet blir tatt opp samtidig som glutamin blir produsert. I vår modell fant vi at glutamin ble frigjort fra skjelettmuskulaturen, men ikke i mengder som avvek fra mengden hos friske kontrolldyr (9). Data fra pasienter med decompensert kronisk leversvikt viser at ammoniakk tas opp, men at det fortsatt er tvil om dette reflekterer en netto detoksifikasjon eller om det bare dreier seg om endringer i muskelens totale mengde ammoniakk og glutamin (28, 29). Det er likevel verdt å merke seg at man ved en simulert øvre gastrointestinalblødning (nitrogenbelastning) fant at skjelettmuskulaturen tok opp signifikante mengder ammoniakk, og relativt større mengder enn i leveren (30). Skjelettmuskulaturen spiller derfor en viktig rolle i detoksifiseringen av ammoniakk ved både akutt og kronisk leversvikt. Årsaken til dette er at

enzymet glutaminsyntase er lokalisert her. Kvantitativt er dette den viktigste alternative metaboliseringsruten for ammoniakk i kroppen.

Nyrer

Nyrene inneholder både glutaminase og glutaminsyntase. De er derfor i stand til både å syntetisere og å degradere glutamin. Studier i dyr og mennesker har vist at nyrene produserer ca. 40 $\mu\text{mol}/\text{min}$ ammoniakk til nyrevenene (70%), mens ca. 30% av den totale renale ammoniakkproduksjonen blir skilt ut i urinen (25). Nyrene er altså organer som netto bidrar med ammoniakk til den systemiske sirkulasjonen under normale fysiologiske forhold. I vår modell for akutt leversvikt fant vi at nyrene bidro signifikant til å øke ammoniakkverdiene systemisk, uten at det var tegn til økt ekskresjon i urinen (9). Kliniske studier har vist at både inntak av føde og simulert blødning hos pasienter med levercirrhose øker ammoniakkutslippet fra nyrene til den systemiske sirkulasjonen, men uten endret ammoniakkutslipp fra



Tabell 1 Nivåer i arterielt plasma av ammoniakk, glutamin og glutamat hos friske individer og hos pasienter med leversykdom (12, 13)

Pasientgruppe	Ammoniakk (µmol/l)	Glutamin (µmol/l)	Glutamat (µmol/l)
Friske frivillige	45	600	50–200
Kompensert kronisk leversvikt	60	600	50–200
Akutt dekompensert kronisk leversvikt	90–120	600	50–200
Akutt leversvikt	150–350	↑↑ (> 1 000)	↓↓ (< 50)

splanchnicusgebetet (30). Nyrene bidrar derfor til å opprettholde hyperammonemien ved akutt og ved kronisk leversvikt. I enkelte dyremodeller og hos mennesket er det derimot vist at nyrene kan tilpasse seg gjennom økt ammoniakkskilling i urinen (30).

Lunger

Lungene inneholder både glutaminsyntase og glutaminase (31) og er derfor et potensielt viktig organ for alternativ ammoniakkmotabolisme. Vi fant tegn til at lungene er metabolsk aktive, men funnene er usikre pga. metodisk usikkerhet (9). Strømningen av glutamin og glutamat i lungene var ikke forskjellig fra null på noe måletidspunkt, men mengden ammoniakk i lungevevet var signifikant høyere hos dyr med akutt leversvikt enn hos friske kontrolldyr. Nyere data fra andre spesier støtter vår antakelse om at lungene spiller en viss rolle for ammoniakkomøstasen (32). Det trengs flere studier.

Hjerne

Hjernen inneholder både glutaminase (nevroner) og glutaminsyntase (astrocytter). Det er vist netto ammoniakkoptyk hos friske frivillige (33, 34). Forutsatt konstant cerebral blodstrøm øker ammoniakktilførselen til hjernen ved arteriell hyperammonemi. Eksperimentelt er det vist at det foregår et netto forbruk av ammoniakk og en netto produksjon av glutamin i rotter med kronisk portakaval shunt og hos dyr med akutt iskemisk leversvikt (35). Nyere data indikerer dog at hjernen ikke kan øke ammoniakkmotabolismen. Årsaken til dette kan være mangel på substrat eller kofaktorer for enzymet eller en indirekte effekt av ammoniakk på ekspresjonen av glutaminsyntase (36).

Diskusjon

Ved normal tilstand produseres det ammoniakk i tarm og nyrer, mens leveren consumerer stoffet (fig 2). Ved svikt i leverfunksjonen kan kroppen omdanne ammoniakk gjennom alternative metabolske veier i skjelettmuskulaturen (kvantitativt viktigst) og i hjernen. Avhengig av etiologi og type leversvikt utvikler pasientene hyperammonemi (tab 1), som er nær forbundet med utviklingen av hepatisk encefalopati. Dette er et nevropsykiatrisk syndrom som rammer pasienter med akutt og pasienter med kronisk leversvikt. Det har meget forskjellig klinisk manifestasjon. Pasienter med akutt le-

versvikt utvikler ofte hjerneødem, med fare for herniering, mens de med dekompensert kronisk leversvikt (acute-on-chronic) ikke utvikler intrakranial hypertensjon. Klinisk er symptomene på encefalopati vanligvis mildere ved dekompensert kronisk leversvikt, og tilstanden omtales gjerne som «minimal hepatisk encefalopati» i engelskspråklig litteratur (37).

Kliniske implikasjoner

Målet for terapianbefalinger for hepatisk encefalopati er å redusere pasientens ammoniakkværdier. Strategien er hovedsakelig basert på å redusere ammoniakkproduksjonen og absorpsjonen fra colon ved bruk av ikke-absorberbare perorale antibiotika og laktulose. Dessuten anbefales redusert inntak av proteiner. Som det fremgår av det foregående kan det settes spørsmålsteget ved rasjonalt for en slik behandlingsstrategi (38). Innføringen av laktulose var basert på ideen om at ved leversvikt var hovedproduksenten av ammoniakk i kroppen bakterier i colon (18). Nå vet vi at dette ikke er tilfellet, og i en nylig publisert Cochrane-oversikt konkluderte forfatterne med at det ikke finnes vitenskapelig grunnlag for verken å anbefale eller fraråde bruk av laktulose (39). For å redusere bakteriefloraen synes antibiotika å være mer effektivt enn laktulose, men det finnes ingen sikre holddepunkter for at dette påvirker dødeligheten (40), og rasjonalt for slik bruk er heller tvilsomt (41, 42).

Proteinrestriksjon er den tredje hovedpilaren i behandlingen av hepatisk encefalopati. Denne anbefalingen er enda dårligere dokumentert (39). Personer med kronisk leversvikt lider av malnutrisjon og trenger et høyere proteininntak enn det som er vanlig for å oppnå positiv nitrogenbalanse. Det er nylig vist at en diett med normalt proteininnhold kan administreres sikkert til pasienter med cirrhose (43). Graden av hepatisk encefalopati ble ikke påvirket, og man begrenset i tillegg katabolismen hos disse pasientene (43).

I de senere år har man i eksperimentelle og kliniske studier konsentrert seg om å redusere ammoniakknivået via alternative metabolske veier. Mest kjent er LOLA-behandlingen (L-ornithin L-aspartate), som virker ammoniakksenkende ved å øke tilgjengeligheten av glutamat slik at skjelettmuskulaturen kan danne glutamin fra ammoniakk og

glutamat (fig 1). Ved hjelp av denne strategien har man kunnet redusere hjerneødem eksperimentelt (44). Klinisk er behandlingen ennå ikke implementert – av ulike årsaker (38). Ved vårt laboratorium tester vi ut ulike andre ammoniakksenkende strategier, som så langt virker lovende, men det vil ennå ta flere år før disse kan prøves ut i randomiserte kliniske forsøk.

Konklusjon

Behandling av pasienter med hepatisk encefalopati er utfordrende og krever inngående kjennskap til glutamin-, glutamat- og ammoniakkmotabolismen og hvordan dette samspillet er endret ved akutt og ved kronisk leversvikt. Tidligere terapianbefalinger om proteinrestriksjon og bruk av antibiotika og laktulose er dårlig dokumentert i litteraturen. Nye, lovende behandlingskonsepter er under utprøving.

Litteratur

- Lin S, Raabe W. Ammonia intoxication: effects on cerebral cortex and spinal cord. *J Neurochem* 1985; 44: 1252–8.
- Butterworth RF. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at ammonia. *Metab Brain Dis* 2002; 17: 221–7.
- Hahn M, Massen O, Nencki M et al. Die Eck'sche Fistel zwischen der unteren Hohlvene und der Pfortader und ihre Folgen für den Organismus. *Arch Exp Pathol Pharm* 1893; 32: 161–210.
- Nencki M, Pavlov J, Zaleski J. Über den Ammoniakgehalt des Blutes und der Organe und die Harnstoffbildung bei den Säugethiere. *Arch Exp Pathol Pharm* 1896; 37: 26–51.
- Windmueller HG, Spaeth AE. Uptake and metabolism of plasma glutamine by the small intestine. *J Biol Chem* 1974; 249: 5070–9.
- Labow BI, Soubra WW, Abcouwer SF. Glutamine synthetase expression in muscle is regulated by transcriptional and posttranscriptional mechanisms. *Am J Physiol* 1999; 276: E1136–45.
- Curthoys NP, Watford M. Regulation of glutaminase activity and glutamine metabolism. *Annu Rev Nutr* 1995; 15: 133–59.
- Ytrebo LM, Nedredal GI, Langbakk B, Revhaug A. An experimental large animal model for the assessment of bioartificial liver support systems in fulminant hepatic failure. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1077–88.
- Ytrebo LM, Sen S, Rose C et al. Interorgan ammonia, glutamate, and glutamine trafficking in pigs with acute liver failure. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291: G373–81.
- Shawcross DL, Damink SW, Butterworth RF et al. Ammonia and hepatic encephalopathy: the more things change, the more they remain the same. *Metab Brain Dis* 2005; 20: 169–79.
- Cooper AJ, Plum F. Biochemistry and physiology of brain ammonia. *Physiol Rev* 1987; 67: 440–519.
- Clemmesen JO, Kondrup J, Ott P. Splanchnic and leg exchange of amino acids and ammonia in acute liver failure. *Gastroenterology* 2000; 118: 1131–9.
- Jalan R, Damink SW, Deutz NE et al. Moderate hypothermia for uncontrolled intracranial hypertension in acute liver failure. *Lancet* 1999; 354: 1164–8.
- Strauss GI, Knudsen GM, Kondrup J et al. Cerebral metabolism of ammonia and amino acids in patients with fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 2001; 121: 1109–19.
- Gebhardt R, Mecke D. Heterogeneous distribution of glutamine synthetase among rat liver parenchymal cells in situ and in primary culture. *Embo J* 1983; 2: 567–70.
- Hausinger D. Hepatocyte heterogeneity in glutamine and ammonia metabolism and the role of an intercellular glutamine cycle during ureogenesis in perfused rat liver. *Eur J Biochem* 1983; 133: 269–75.

>>>

17. Debatin JF, Zahner B, Meyenberger C et al. Azygos blood flow: phase contrast quantitation in volunteers and patients with portal hypertension pre- and postintrahepatic shunt placement. *Hepatology* 1996; 24: 1109–15.
18. Wolpert E, Phillips SF, Summerskill WH. Ammonia production in the human colon. Effects of cleansing, neomycin and acetohydroxamic acid. *N Engl J Med* 1970; 283: 159–64.
19. Folin O, Denis W. Protein metabolism from the standpoint of blood and tissue analysis: the origin and significance of the ammonia in the portal blood. *J Biol Chem* 1912; 11: 161–7.
20. Weber FL jr., Friedman DW, Fresard KM. Ammonia production from intraluminal amino acids in canine jejunum. *Am J Physiol* 1988; 254: G264–8.
21. Weber FL jr., Veach GL. The importance of the small intestine in gut ammonium production in the fasting dog. *Gastroenterology* 1979; 77: 235–40.
22. Sugarbaker SP, Revhaug A, Wilmore DW. The role of the small intestine in ammonia production after gastric blood administration. *Ann Surg* 1987; 206: 5–17.
23. Windmueller HG. Glutamine utilization by the small intestine. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol* 1982; 53: 201–37.
24. Plauth M, Roske AE, Romaniuk P et al. Post-feeding hyperammonaemia in patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunt and liver cirrhosis: role of small intestinal ammonia release and route of nutrient administration. *Gut* 2000; 46: 849–55.
25. 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: 1163–71.
26. Ganda OP, Ruderman NB. Muscle nitrogen metabolism in chronic hepatic insufficiency. *Metabolism* 1976; 25: 427–35.
27. Lockwood AH, McDonald JM, Reiman RE et al. The dynamics of ammonia metabolism in man. Effects of liver disease and hyperammonemia. *J Clin Invest* 1979; 63: 449–60.
28. Dejong CH, Kampman MT, Deutz NE et al. Altered glutamine metabolism in rat portal drained viscera and hindquarter during hyperammonemia. *Gastroenterology* 1992; 102: 936–48.
29. Olde Damink SW, Deutz NE, Dejong CH et al. Interorgan ammonia metabolism in liver failure. *Neurochem Int* 2002; 41: 177–88.
30. Olde Damink SW, Jalan R, Deutz NE et al. The kidney plays a major role in the hyperammonemia seen after simulated or actual GI bleeding in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37: 1277–85.
31. Svenneby G, Torgner IA. Localization and function of glutamine synthetase and glutaminase. *Biochem Soc Trans* 1987; 15: 213–5.
32. Cooper AJ, Freed BR. Metabolism of [13N]ammonia in rat lung. *Neurochem Int* 2005; 47: 103–18.
33. Warter JM, Imler M, Marescaux C et al. Sodium valproate-induced hyperammonemia in the rat: role of the kidney. *Eur J Pharmacol* 1983; 87: 177–82.
34. Warter JM, Brandt C, Marescaux C et al. The renal origin of sodium valproate-induced hyperammonemia in fasting humans. *Neurology* 1983; 33: 1136–40.
35. Dejong CH, Kampman MT, Deutz NE et al. Cerebral cortex ammonia and glutamine metabolism during liver insufficiency-induced hyperammonemia in the rat. *J Neurochem* 1992; 59: 1071–9.
36. Rose C, Felipe V. Limited capacity for ammonia removal by brain in chronic liver failure: potential role of nitric oxide. *Metab Brain Dis* 2005; 20: 275–83.
37. Rose C, Jalan R. Is minimal hepatic encephalopathy completely reversible following liver transplantation? *Liver Transpl* 2004; 10: 84–7.
38. Shawcross D, Jalan R. Dispelling myths in the treatment of hepatic encephalopathy. *Lancet* 2005; 365: 431–3.
39. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003044.
40. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *BMJ* 2004; 328: 1046.
41. Nance FC, Kline DG. Eck's fistula encephalopathy in germfree dogs. *Ann Surg* 1971; 174: 856–62.
42. Warren KS, Newton WL. Portal and peripheral blood ammonia concentrations in germ-free and conventional guinea pigs. *Am J Physiol* 1959; 197: 717–20.
43. Cordoba J, Lopez-Hellin J, Planas M et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol* 2004; 41: 38–43.
44. 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: 636–40.

Manuskriptet ble mottatt 19.7. 2006 og godkjent 26.2. 2007. Medisinsk redaktør Michael Bretthauer.