

The aetiology and some new pathophysiological aspects of hepatic encephalopathy

Literature review

Bárány Zoltán Balázs^{1*}
 Sterczér Ágnes²
 Jócsák Gergely¹
 Frenyó V. László¹
 Kiss Dávid Sándor¹

Z. B. Bárányi^{1*}
 Á. Sterczér²
 G. Jócsák¹
 V. László Frenyó¹
 D. S. Kiss¹

1. Állatorvostudományi Egyetem
 Élettani és Biokémiai Tanszék
 1078 Budapest, István u. 2.

* e-mail:

Barany.Zoltan.Balazs@univet.hu

2. Állatorvostudományi Egyetem
 Belgyógyászati Tanszék és Klinika

A hepaticus encephalopathia kóroktana, kórfejlődésének újabb szempontjai

Irodalmi összefoglaló

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők irodalmi összefoglalásukban bemutatják egy neurológiai kórképnek, a hepaticus encephalopathiának (HE) a kóroktanát. Ebben kulcsfontosságú szerepe van az ammóniának, de emellett a legújabb eredmények a szisztémás gyulladás kóroki szerepét is alátámasztják. A kialakuló cerebrális kórfolyamatok rendkívül komplexek, ezek között szerepel a neurotranszmitter rendszerek, a glutamát–glutamin–ciklus és a bioenergetika megváltozása, az oxidatív stressz, a gyulladás és a vér-agy gát permeabilitásfokozódása is. Az említett kóroki faktorok és agyi kórfolyamatok közül a szerzők néhány újabb eredményt mutatnak be szakirodalmi összefoglalás formájában.

SUMMARY

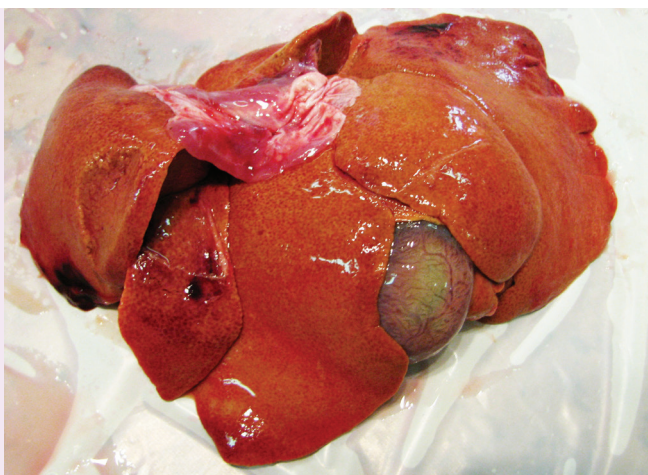
In the present literature review the authors discuss the pathophysiology of a neurological syndrome, namely hepatic encephalopathy (HE). HE is a brain disorder that associated with liver failure or porto-systemic bypass in the absence of hepatic disease. The latter cause is a rare case in humans, but it is the most frequent one in dogs. This syndrome is classified into different groups according to the underlying liver diseases and the neurological manifestations, but many of the papers use only the terms “acute HE” and “chronic HE”. The acute HE is a life-threatening form of this syndrome, due to the developing brain oedema. In addition the mildest, subclinical manifestation of HE, namely minimal HE has also great significance, because it has an adverse impact on quality of life in humans. HE was first characterized in the 1890's, but despite the intensive research the pathophysiology is not fully understood yet. Ammonia has a key role in the pathogenesis of HE due to its elevation in the blood as well as in the brain. Increasingly, systemic inflammation and oxidative stress are being recognized also as etiological factors in HE and act synergistically with ammonia. The cerebral events are also complex, including the alteration of neurotransmitter systems, glutamate–glutamine cycle and bioenergetic as well as oxidative stress, neuroinflammation and increasing of the blood–brain barrier permeability. There is a big significance of astrocyte swelling, which is one of the most important cause of cerebral oedema during acute HE. The precise pathomechanism of this event is especially complex and has not been clarified yet. Some new elements of the etiological factors and cerebral pathophysiological events mentioned above will be discussed basis of the scientific literature.

BELGYÓGYÁSZAT

A HEPATICUS ENCEPHALOPATHIA FOGALMA, ELŐFORDULÁSA

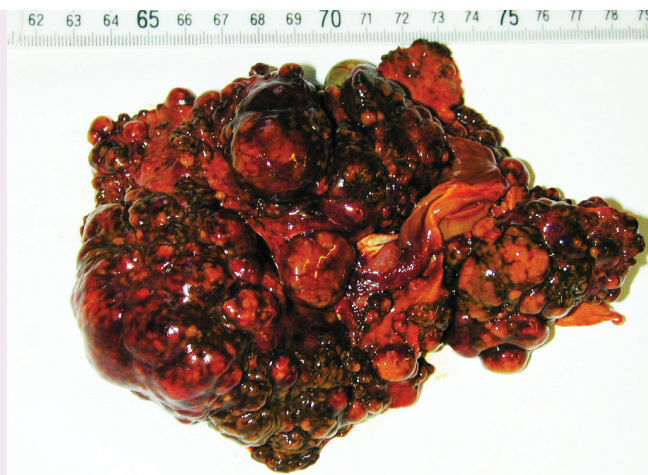
A hepaticus encephalopathia során a máj elégtelen működése és/vagy portoszisztémás sönt miatt agyi működési zavar jön létre

A hepaticus encephalopathia (HE) egy neurológiai kórkép, amely során a máj elégtelen működése és/vagy portoszisztémás sönt (1. és 2. ábra) miatt agyi működési zavar jön létre (19, 25, 86). A kórkép gyakran reverzibilis, hiszen a kiváltó ok megszüntetésével az esetek nagy részében a tünetek is megszűnnek, amit a veleszületett portoszisztémás sönt (CPSS) diagnózisával operált kutyák (83) és májátültetésen átesett humán betegek esetei is bizonyítják (57). A májátültetés heveny májelégtenség esetén az elsődleges terápiát jelenti Európában és az USA-ban (81).



1. ÁBRA. Portoszisztémás sönthepatopathia kutyában (DR. JAKAB CSABA felvétele)

FIGURE 1. Portosystemic shunt hepatopathy in a dog (Photo: DR. CSABA JAKAB)



2. ÁBRA. Macronodularis májcirrhosis kutyában (DR. JAKAB CSABA felvétele)

FIGURE 2. Macronodular liver cirrhosis in a dog (Photo: DR. CSABA JAKAB)

Leírták lóban, szarvasmarhában, kecskében, kutyában, valamint macskában is

Amellett, hogy a HE nagy humán-egészségügyi jelentőségű, a kórkép állatorvosi vonatkozásban sem elhanyagolható, hiszen azt számos állatfajban, többek között lóban (70), szarvasmarhában (11, 55, 91), kecskében (34, 44), kutyában, valamint macskában is leírták (86, 14).

A HE orvosi és állatorvosi szempontból történő etiológiai felosztását, jellemzőit az 1. táblázat mutatja be. A táblázatból kitűnik, hogy kutyák esetében a HE humán besorolási rendszere kis módosítással ugyan, de szintén alkalmazható. Külön kiemelendő, hogy míg kutyákban a HE B típusa, azon belül is a CPSS a HE leggyakoribb oka (14, 51), addig humán vonatkozásban a C típusú HE előfordulása a gyakoribb (77). Fontos megemlíteni, hogy az előbb említett felosztás helyett a tudományos munkák többsége inkább az „heveny HE” és a „idült HE” terminusokat használja (41). A HE a különféle állatfajokban változatos neurológiai tünetek formájában nyilvánulhat meg, melyet a 2. táblázat szemléltet.

A HE KÓROKTANA

AZ AMMÓNIA SZEREPE

Az ammónia egy olyan anyagcseretermék, amely a szervezet élettani működése során többféle úton is keletkezhet. Az ammónia egyrészt a vastagbélben – és kisebb mértékben a gyomorban – zajló bakteriális tevékenység eredményeképp, másrészt pedig a bélhámsejtek glutaminázaktivitása révén termelődik (50). Kiemelendő tehát, hogy az exogén fehérjeforrás (táplálék) mikrobiális

1. TÁBLÁZAT. A HE etiológiai felosztása, főbb orvosi és állatorvosi jellemzői

TABLE 1. Classification of HE by underlying cause and main characteristics in human and veterinary aspects

HE típusa	Állatorvosi jellemzői	Humánorvosi jellemzői
A típus	Diagnózis: heveny májelégtelenséghez (ALF) kapcsolódó HE Előfordulás: KUTYA : 8–10%; MACSKA: gyakoribb	Diagnózis: heveny májelégtelenséghez kapcsolódó HE Előfordulás: ritka (93)
	Oka: KUTYA: toxikózis (xilit, karprofen, paracetamol); infekció (leptospirozis, Canine adenovirus-1) MACSKA: idiopátikus hepatikus lipidózis, benzo-diazepinek per os (90)	Oka: • gyógyszer-mérgezés (paracetamol) • fertőzés (vírusos hepatitis) • autoimmun folyamatok • anyagcserezavarok • ischaemiás károsodás
	Kórlefolyás: agyödéma lehetséges, fokozott intracranialis nyomás (76)	Kórlefolyás: hirtelen beálló, gyors lefutású, agyödéma, fokozott intracranialis nyomás, gyakran fatális
B típus	Diagnózis: veleszületett portovascularis rendellenesség (CPSS) + beszűkült májfunkcióhoz társuló HE Előfordulás: KUTYA/MACSKA: 60–80%	Diagnózis: portoszisztémás sönthöz kapcsolódó HE, hepatocelluláris károsodás nélkül Előfordulás: ritka (42, 54)
	Oka: CPSS következtében májfunkciókiesés, májfejlődési zavara (50)	Oka (64): • intra- v. extrahepatikus CPSS • portális véna hipoplázia • veleszületett ureaciklus elégtelenség
	Kórlefolyás: alkalomszerű megjelenés	Kórlefolyás: fokozatosan kialakuló alkalomszerű megjelenés
C típus	Diagnózis: szerzett (intra- vagy extrahepatikus) söntökhöz (APSC) társuló HE Előfordulás: KUTYA: 20–30%; MACSKA: ritka intrahepatikus sönt: nagytestű kutyák extrahepatikus sönt: macskák és kistestű, ill. „toy” kutyafajták (77)	Diagnózis: májcirrhosis és következményes portális hipertenzió vagy szerzett portoszisztémás sönt által okozott HE Előfordulás: leggyakoribb (77); a májcirrhosis 30–40%-át kíséri (89)
	Oka: súlyos, időlt, diffúz károsodás hatására kialakuló megnövekedett portális hipertenzió és ennek következtében a portoszisztémás kollaterális erek (meglévő, de zárt söntök) megnyílása; májparenchima károsodása; arterioportális fisztula	Oka: • arterioportális fisztula • májcirrózis • hepatitis • portális véna hipoplázia + portális hipertenzió
	Kórlefolyás: alkalomszerű megjelenés	Kórlefolyás: változatos neurológiai és neuropszichiátriai tünetek; neurológiai megjelenés szerint: • alkalomszerű • állandó • minimal (tünetmentes, de rontja a beteg életminőségét) (79), (85)

2. TÁBLÁZAT. A HE tünetei különböző állatfajokban

TABLE 2. Symptoms of HE in different species

Állatfaj	Tünetek
Kutya	bódutság, viselkedésváltozás, fej fálnak nyomása, ataxia, görcsök, hányás, letargia, nyálzás, vakság, remegés, körbenjárás (14, 50, 83)
Macska	nyálzás, étvágytalanság, gyengeség, hányás, letargia (50)
Ló	bódutság, fej fálnak nyomása, tájékozódási zavar, állandó járás (70)
Szarvasmarha	ataxia, gyengeség, visszamaradt növekedés, tompultság, levertség (11, 50, 91)
Kecske	visszamaradt növekedés, átmeneti zavarodottság, lelassultság, ataxia, vakság, fej csóválása, ill. fálnak nyomása, étvágytalanság, körbenjárás, gyengeség, remegés, görcsök, opisthotonus (34, 44)

Az ammónia részben bakteriális tevékenység, részben pedig a bélhámsejtek glutaminázaktivitása révén termelődik

lebontásából származó ammónia mellett a vékonybélhámsejtek által termelt ammóniának is lényeges a szerepe, amit jól mutat az az adat, miszerint a bélben termelődő ammónia mintegy 85%-át a bélhámsejtek glutaminázaktivitása adja (73). Részben ennek a felfedezésnek a talaján változott meg a HE terápiás megközelítése is, miszerint a csökkentett fehérjebevitel helyett a gyakran, de kis mennyiségekben adagolt, viszont nagy biológiai értékű, fehérjetartalmú táplálás elve került előtérbe.

A HE fent említett kiváltó oka, azaz az elégtelen májműködés vagy portoszisztémás sönt olyan módon vezet a neurológiai kórkép kialakulásához, hogy a vastagbélben élő, ureázaktivitással rendelkező baktériumok tevékenységéből származó ammónia nem alakul át karbamiddá, így hyperammonemia alakul ki, amelynek hatására egyes extrahepatikus szövetekben (agy, vázizomzat) fokozódik az ammónia eltávolítása glutaminszintézis által. A keletkezett glutamin az enterocytákban és a vesében a glutaminázreakció során ammóniává és glutamáttá bomlik, így végső soron a hyperammonemia mértéke tovább nő (33).

Az ammónia vérbeli és cerebrospinalis folyadékbeli szintje leginkább heveny májelégtelenség esetén nő meg

Az ammónia vérbeli és cerebrospinalis folyadékbeli szintje heveny májelégtelenség (ALF) esetén nő, amelyet humán vonatkozásban és kísérletes körülmények között egyaránt igazoltak (7, 18, 69, 75), noha az egyes ALF-el járó humán esetekben élettani artériás ammóniaszintet is leírtak (8). Az ALF-ben szenvedő humán betegekben a vérplazmabeli ammóniaszint megemelkedése összefüggésbe hozható az ALF esetén föllépő nagy halálozási aránnyal (24), amelynek hátterében fontos szerepe van az agyödéma miatt kialakuló agyi beékelődésnek (7, 18). Az idült májelégtelenség során kialakuló HE-ben emberek esetében szintén emelkedett plazmabeli ammóniaszintről számoltak be, amely ráadásul korrelált a kialakult tünetek súlyosságával (52, 61, 65). A CPSS-el érintett kutyáknál hasonló összefüggésről számoltak be (83). Fontos megjegyezni, a heveny HE-hez hasonlóan, idült HE-ben szenvedő emberek és kutyák esetében is előfordul, hogy a HE fennállása ellenére is normális vérbeli ammóniaszint mérhető, valamint az, hogy egyes tünetmentes májcirrhosisos esetekben emelkedett plazmabeli ammóniaszint figyelhető meg (52, 61, 65, 84).

Az AST-120 elnevezésű készítmény a bélben helyileg képes megkötni az ammóniát

Az ammónia plazmabeli csökkentésére számos terápiás lehetőség kínálkozik, amelyek egy része még kísérleti stádiumban van. Ezek közül megemlítendő a szferikus szénpartikulumokból álló, AST-120 elnevezésű készítmény, amely a bélben helyileg képes megkötni az ammóniát, és ezáltal a koncentrációgradiensnek megfelelően a vérplazmából ammónia áramlik a bél lumenébe, tovább csökkentve ezzel a plazma ammóniaszintjét (73). Az AST-120 plazmabeli ammóniaszint-csökkentő hatása portocavalis söntös kutyákban és humán betegek májcirrhosisában is igazolt (67). Az L-ornitin-L-aszpartát (LOLA) ugyancsak csökkenti a vérplazma ammóniakoncentrációját, ráadásul a HE tüneteit is enyhíti májcirrhosisos humán betegekben (73). Hasonló eredményekről számoltak be idült májelégtelenséghez társuló HE esetében is (1). A kedvező hatások hátterében az áll, hogy a LOLA-t alkotó egyik molekula, az ornitin szubsztrátként szerepel a karbamidciklusban, valamint az, hogy mind az ornitin, mind pedig az aszpartát enzimatisz uton glutamáttá képes alakulni, ami viszont ammóniával glutamint hoz létre (73). Így tehát a LOLA két ammónia méregtelenítésben szerepet játszó folyamat serkentésén keresztül is kifejti kedvező hatását: egyrészt – elsősorban a vázizomban – serkenti a glutaminszintézist, azaz az ammónia glutamátba való beépülését, másrészt pedig a karbamidciklust stimulálja (1). A LOLA hatásait illetően további vizsgálatok szükségesek, ugyanis ALF-ben nem találtak a májcirrhosis esetében tapasztalt hasonló kedvező hatásokat (73). A glicerol-fenil-butiráttal szintén eredményesen csökkenthető a májcirrhosisban szenvedő betegek vérplazmabeli ammóniaszintje, és a tünetek visszaszorításában is kedvező hatása van azáltal, hogy egyik őt alkotó molekulája egy

Az L-ornitin-L-aszpartát két ammónia méregtelenítésben szerepet játszó folyamat serkentésén keresztül is kifejti kedvező hatását

A glicerol-fenil-butiráttal és az L-ornitin-fenil-acetáttal is csökkenti a vérbeli ammónia szintjét

kémiai átalakulás után összekapcsolódik a glutaminnal, fenil-acetil-glutamint hozva ezzel létre, amely ezt követően a vizelettel ürül, növelve ezzel a nitrogén szervezetből való távozását (23, 67). Hasonló hatást fejt ki az L-ornitin-fenil-acetát is, de ez a vegyület kétféleképpen is hozzájárul az ammóniaszint plazmabeli csökkentéséhez, még hatékonyabbá téve ezzel az ammónia detoxifikálását. Egyrészt az ornitin glutamáttá alakul, mely utóbbi ammóniával glutamint képez (ugyanúgy, mint a LOLA esetében), másrészt a képződő glutamin fenil-acetáttal egyesülve kiürül a szervezetből, biztosítva ezzel, hogy a glutaminból ne képződjön újra ammónia a glutaminázreakció révén (73).

A MANGÁN SZEREPE

Az ammónia vérplazmabeli szintje és a HE súlyossága közötti egyértelmű kapcsolat hiánya (főleg krónikus esetekben) arra hívta fel a figyelmet, hogy a HE tüneteinek kialakításában egyéb tényezők is szerepet játszhatnak (3, 12, 52, 84). Ezek közül kiemelendő a mangán, amelynek szintje májcirrhosisban szenvedő emberekben, nemcsak a vérben (45, 47, 88), hanem az agy bizonyos területein is megemelkedik (47, 75), ráadásul a vészsérum mangánszintje pozitív korrelációt mutat a kialakult HE súlyosságával (45).

A SZISZTÉMÁS GYULLADÁS SZEREPE

A legutóbbi eredmények szerint a szisztémás gyulladás szintén kulcsfontosságú tényező az ammónia és mangán mellett, amely hozzájárul a HE-kórkép kialakulásához. A szisztémás gyulladás klinikai manifesztációja az ún. SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*, szisztémás gyulladással válaszreakció szindróma), amely a szervezet által adott gyulladással válaszreakciót jelent, különféle proinflammatorikus citokinek (TNF- α , IL-1 β , IL-6 stb.) szisztémás felszabadulásának formájában (3, 20). E kórfolyamat hátterében fertőző és nem fertőző (ALF, pancreatitis stb.) kórokok egyaránt szerepelhetnek (3).

Az ALF-ben szenvedő emberek több mint felében mutatható ki mind a SIRS, mind pedig a fertőzés (72), ráadásul az encephalopathia progrediálásának valószínűségét növeli a SIRS fertőzés nélküli megjelenése (72), a SIRS súlyosbodása és a fertőzés önmagában is (87). A szisztémás gyulladás az intracranialis nyomás (ICP) fokozódása révén vezethet az encephalopathia súlyosbodásához, ugyanis azok a betegek, akiknél jelentős ICP mérhető, egyes gyulladással citokinek plazmabeli koncentrációja nagyobb, és a SIRS súlyosabb formában jelentkezik azokhoz a páciensekhez képest, akiknek kisebb mértékű ICP figyelhető meg (36).

Az ALF-hez hasonlóan a májcirrhosis ugyancsak hajlamosít a bakteriális fertőzések kialakulására, elsősorban az enterális flóra által okozott fertőzésre (9), ugyanis emberekben igazolták, hogy előrehaladott májcirrhosisban a bakteriális transzlokáció fokozódik (17). Emellett kutyákban, a CPSS-el járó HE-ben a SIRS súlyosabb formában jelentkezik, mint a HE nélküli egyedekben (83), valamint CPSS-es (és nagyrészt HE-s) kutyákban emelkedett IL-6 plazmabeli szint mérhető (43).

A HE KÓROKI TÉNYEZŐI ÁLTAL ELŐIDÉZETT CEREBRÁLIS FOLYAMATOK

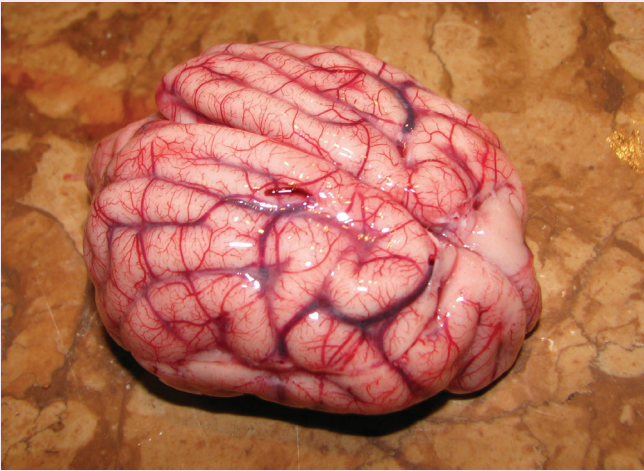
KÓRSZÖVETANI ELTÉRÉSEK HE-BEN

HE-ben az agyvelő szinte egyetlen megfigyelhető kórszöveti elváltozása az astrocytákhöz kötődik (60). Idült HE-re az ún. Alzheimer II. típusú astrocytosis (magnagyobbodott sejtmag, prominens sejtmagvacskák, a sejtmag széli részén elhelyezkedő kromatinállomány), ill. idegsejtkárosodás, míg heveny HE-re az astrocytaduzzadás jellemző, amely utóbbi agyödémához vezet (3. és 4. ábra) (3, 13).

A vészsérum mangánszintje pozitív korrelációt mutat a májcirrhosishoz társuló HE súlyosságával

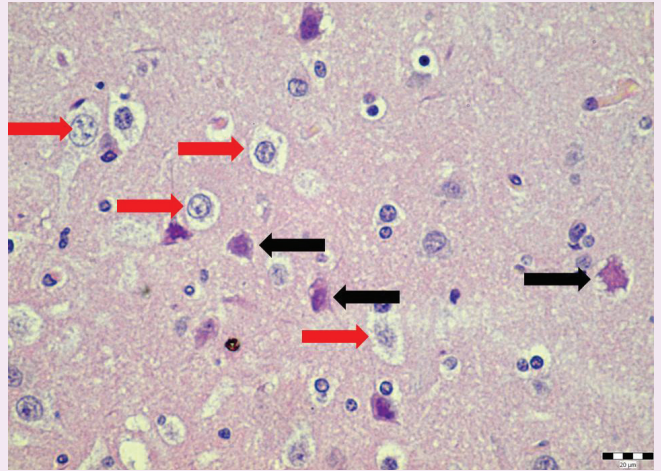
A szisztémás gyulladás szintén kulcsfontosságú tényező, amely hozzájárul a HE-kórkép kialakulásához

A szisztémás gyulladás az intracranialis nyomás fokozódása révén vezethet az encephalopathia súlyosbodásához



3. ÁBRA. Portoszisztémás sönthöz kapcsolódó májelégtelenségben, ill. hepaticus coma tüneteivel elhullott kutya tetemből származó agyvelő
(DR. JAKAB CSABA felvétele)

FIGURE 3. Brain of a dog died due to portosystemic shunt associated liver failure and hepatic coma
(Photo: DR. CSABA JAKAB)



4. ÁBRA. Hepaticus encephalopathiában elhullott kutya agyvelejének kórszöveti felvétele
Multifocalis astrocyta-duzzanat (piros nyilak), és multifocalis neurondegeneratio (fekete nyilak) jelei figyelhetők meg.
H.-E., 400x, Bar = 20 µm
(DR. JAKAB CSABA felvétele)

FIGURE 4. Brain of a dog died due to hepatic encephalopathy
Multifocal astrocyte swelling (red arrows) and multifocal neuronal degeneration (black arrows)
(Photo: DR. CSABA JAKAB)

Az agyban lezajló ammónia-méregtelenítést elsősorban az astrocyták végzik

AZ ASTROCYTA ÉLETTANI SZEREPE

Az astrocyta az agy leggyakoribb gliasejt típusa, nevét a csillag alakú megjelenéséről kapta. Sejtnyúlványaival mind az agyi erekkel, mind pedig az idegsejtek közötti szinapszisokkal kapcsolatban van (ún. *neurovascularis egység*), és ez a speciális helyeződés adott teret annak a korábbi felfogásnak, miszerint az astrocyták fő szerepe a neuronok táplálása és a vérellátás szabályozása (27). Ez a nézet napjainkra nagymértékben módosult, hiszen ismertté vált számos egyéb funkció is, mint például az astrocyták szerepe az ún. glutamát-glutamin-ciklusban (27, 32), a kálium-homeosztázisban (31) és a szinaptikus működésben, amely utóbbi különböző ún. *gliotranszmitterek* (glutamát, ATP, D-serin stb.) astrocytákból történő felszabadulása révén valósul meg (27, 28). A glutamát-glutamin-ciklus jelenti az ammónia méregtelenítésének legfőbb útját (1. ábra), habár növekvő agyi ammóniaszint esetén a neuronokban és az astrocytáiban egy alternatív metabolikus út jelentősége is megnőhet, amely során az ammónia felhasználásával alanin képződik (21). A glutamát-glutamin-ciklus egyik meghatározó enzime, a glutamin-szintetáz, amely szinte kizárólag az astrocytáiban található meg, így az ammónia méregtelenését ez a sejt végzi el (59). Ennek során a preszinaptikus neuronból fölszabaduló glutamátot – miután az kifejtette hatását a posztoszínaptikus membránon – az astrocyta fölveszi, és ammónia segítségével glutamint szintetizál belőle. A glutamin ezt követően az extracelluláris térbe jut, ahonnan a neuronok fölveszik, hogy abból ismét glutamátot állíthassanak elő a mitokondriális foszfátaktiválta glutamináz enzim révén (5).

A GLUTAMÁT–GLUTAMIN-CIKLUS MEGVÁLTOZÁSA ÉS ENNEK KÖVETKEZMÉNYEI HE-BEN

HE során megnő a glutamin mennyisége az agyvelőben

Embereken, kutyákon és patkányokon végzett vizsgálatok is igazolták, hogy a glutamin szintje HE-ben/hyperammonemiában megnő az agyban (14, 16, 57, 66), és *in vitro* igazolást nyert, hogy a glutamin mennyisége mind az astrocytákban (39), mind pedig extracellularisan megnő (22, 84). Májcirrhosisban szenvedő embereken az agyi glutaminszint-emelkedés pozitív kapcsolatot mutat a HE súlyosságával (16, 49), ALF-ben pedig az agyi extracelluláris térben mérhető glutaminkoncentráció korrelál pozitívan az ICP fokozódásával (84).

A glutamin sejten belüli felhalmozódása szerepet játszik az astrocytaduzzadásban, de ennek pathogenezeise nem minden részletében ismert. Az egyik elmélet szerint a glutamin astrocytákban történő felhalmozódása vízbeáramlást fog indukálni az intracelluláris térbe a glutamin ozmotikus aktivitása miatt, ezáltal okozva astrocytaduzzadást. Kompenzációs mechanizmusként az astrocyták és az agy egyik szintén ozmotikusan aktív anyaga, a myo-inositol-tartalma csökken, amely a sejtekből történő fokozott kezdeti kiáramlás és csökkent fölvétel miatt alakul ki. Ezt nemcsak *in vitro* kísérletek, hanem patkányokon és kutyákon végzett vizsgálatok is alátámasztják (14, 35, 66).

A glutamin ozmotikus aktivitásának a sejtduzzadásban betöltött szerepét egyes kutatások eredményei megkérdőjelezik. Ammóniával kezelt astrocyta sejt-kultúrában ugyanis az intracelluláris glutaminszint, valamint a sejtduzzadás mértéke között nem találtak szignifikáns kapcsolatot (39), továbbá a kísérletesen előidézett heveny HE során mért emelkedett agyi extracelluláris glutaminszint nem csökkent a mesterségesen előidézett hypothermia hatására, annak ellenére, hogy az agyödéma szignifikánsan csökkent (74).

Az astrocytákban felhalmozódó glutamin a mitokondriumokba jut, ahol glutamáttá és ammóniává bomlik

Ezek alapján született meg az ún. „trójai faló” elmélet, amely szerint az astrocytákban felhalmozódó glutamin mint „trójai faló” a mitokondriumokba jut, ahol glutamáttá és ammóniává bomlik. A mitokondriumokban felhalmozódó ammónia hatására egyrészt reaktív oxigéngyökök (ROS) keletkeznek, másrészt a mitokondriumok belső membránjában pórusok nyílnak (ez a folyamat az ún. mitokondriális permeabilitás tranzíció – mPT), ezáltal mitokondriális működészavar és következményes celluláris energiahány alakul ki, amely további ROS keletkezéséhez vezet (5. ábra). Az előbb említett folyamatok végül a sejtek duzzadásához vezetnek (2). *In vitro* és patkányokon végzett *in vivo* kísérletek igazolták, hogy az ammónia által indukált astrocytaduzzadás/agyödéma, ROS-termelés/oxidatív stressz és az mPT kialakulása megakadályozható a glutamin mitokondriumba jutásának L-hisztidinnel való gátlásával (63, 68), valamint glutaminszintézis-gátlóval (4, 56, 58, 82). *In vitro* és *in vivo* patkányokon végzett vizsgálatok megmutatták, hogy a glutaminszintézis gátlása ugyan megemeli az artériás ammóniakoncentrációt, de fokozza az ammónia alaninba való beépülését (21).

Az ammónia hatására reaktív oxigéngyökök képződnek, ami astrocytaduzzadást és agyödémát okoz

OXIDATÍV/NITROZATÍV STRESSZ

A fentiek alapján elmondható, hogy a glutamát–glutamin-ciklushoz szorosan kapcsolódik az oxidatív stressz kialakulása és az astrocyták duzzadása. Az astrocytabeli szabadgyök-termelődést nemcsak az ammónia képes indukálni glutaminfelhalmozódás révén, hanem a mangán is önmagában, ráadásul ammóniával együtt a hatásuk összegződik (38, 48, 56). A reaktív gyökök a NADPH-oxidáz és a NO-szintáz enzimek működése során keletkeznek, amelyek végül bonyolult molekuláris folyamatok révén az astrocyták duzzadásához vezetnek (48, 62, 80).

A folyamat öngerjesztő jellegű, ugyanis nemcsak a reaktív gyökök okoznak sejtduzzadást, hanem *vice versa* is, az astrocytaduzzadás is hozzájárul az oxidatív/nitrozatív stressz kialakulásához. Ily módon az ozmotikus és oxidatív stressz egymással szoros kapcsolatban van (48).

Emberekben, májcirrhosishoz társuló HE-ben szintén igazolták az oxidatív stressz jelenlétét, amelynek hátterében a HE, nem pedig a májcirrhosis állt (26). Ezzel ellentétben nem volt mérhető oxidatív stressz a cerebrospinalis folyadékban a B és C típusú HE kísérleti modelljén, amelynek oka egyelőre nem tisztázott (10).

Patkányokon kísérletesen előidézett *minimal HE* és heveny ammóniamérgezés is együtt járt a cerebrális antioxidáns-rendszer kapacitásának csökkenésével, fokozott lipidperoxidációval (a többszörösen telítetlen zsírsavak károsodása, reaktív oxigén-gyökök miatt) és emelkedett NO-szinttel, igazolva ezzel a cerebrális oxidatív/nitro-oxidatív stressz jelenlétét (46, 53). *In vitro* astrocyta sejt kultúrán és *in vivo* patkányokon is bizonyítást nyert, hogy heveny ammóniamérgezés során, a számos (kór) folyamatban fontos szerepet játszó receptorfajtának, az NMDA (N-metil-D-aszpartát) típusú glutamátreceptornak a fokozott aktivációja következik be, amely az indukálható NO-szintézison keresztül NO-termelődéshez, azaz nitrooxidatív stresszhez, ezáltal pedig a glutamin-szintetáz enzim inaktiválódásához vezet (53, 78).

A cerebrális oxidatív stressz kialakulásához és az astrocytaduzzadáshoz egyéb sejtek is hozzájárulnak. Az egyik ezek közül az agyi endothelsejt, amely az idegrendszeri elemek közül elsőként kerül kapcsolatba a szisztémás eredetű ammóniával és egyéb kóros tényezőkkel (5. ábra). Az ammónia fokozott szabadgyök-termelést és NFκB- (*nuclear factor-κB*, egy transzkripció faktor, amely a DNS-hez kapcsolódva, számos gén átírását aktiválja) aktivációt okoz az agyi endothelsejtekben. Ez utóbbi a heveny HE *in vivo* patkánymodelljében is igazolt. Az említett endothelialis folyamatok végül astrocytaduzzadáshoz vezetnek, amelyben az ammónia mellett egyéb kóros tényezők is szerepet játszanak, úgymint a lipopoliszacharidok (LPS, amelyek endotoxaemia során kerülnek a szisztémás keringésbe) és különböző citokinek (37). Az említett faktorok növelik az agyi endothelialis sejteken megtalálható *toll like receptor 4* (TLR4) fehérje expresszióját, amely hozzájárul az astrocyták duzzadásához és patkányokon az agyödéma kialakulásához akut HE-ben (40). A TLR-ek különböző kórokozóbeli molekuláris mintázatokat felismerő képességük révén fontos szereppel bírnak a természetes immunválasz folyamatában, így nem meglepő, hogy lényeges szerepük van az ALF-vel vagy májcirrhosissal járó nagyobb fokú fertőzésre való hajlam (lásd korábban) kialakulásában. Az agyi endothelsejtek mellett a mikroglia szerepe sem elhanyagolható, amelyek a központi idegrendszerbeli immunfolyamatokban játszanak kulcsfontosságú szerepet. Az ammónia a mikrogliaiban is oxidatív stresszt idéz elő, a NADPH-oxidáz aktiválódása révén, ami szintén hozzájárul az astrocyták duzzadásához (92) (5. ábra).

AZ IDEGSZÖVET GYULLADÁSA (NEUROINFLAMMÁCIÓ)

Az idegszövet gyulladásának (ún. *neuroinflammáció*) kialakulásáért elsősorban a mikroglia felelősek, aktiválódásuk és következményes gyulladást okozó faktorok termelése révén (5. ábra). Patkányokon kísérletesen előidézett krónikus hyperammonemiában, valamint idült HE-ben egyaránt agyrégiófüggő mikroglia-aktiválódást (az elágazó morfológiájú mikroglia amöboid alakú lesz), továbbá mikroglia-migrációt és egyes gyulladást markerek szintjének növekedését írták le (71). Más eredmények szintén alátámasztották az idült hyperammonemia és a *minimal HE* gyulladást okozó hatását, amelyet többek között a hippocampusbeli mikroglia aktiválódása, valamint egyes gyulladást citokinek szintjének növekedése révén lehetett igazolni patkányokon (29, 30). Heveny HE-ben ugyancsak szerepet kap az idegszövet gyulladása, amely egyes citokinek megnövekedett mRNS-, ill. fehérjeszintjével volt jellemezhető egerekben (6, 15).

A GYULLADÁS KÖVETKEZMÉNYEI

Az idegszövet gyulladása számos agyi funkcióra hatással lehet, de ezek a működésbeli károsodások gyógyszeresen visszafordíthatóak. Az ibuprofen (nem szteroid gyulladáscsökkentő) csökkenti azt, és helyreállítja a kognitív és motoros funkció-

Az astrocyták duzzadásához az agyi endothelsejtek és a mikroglia is hozzájárulnak

A mikroglia sejtek aktiválódása és az általuk termelt faktorok révén gyulladást idéznek elő

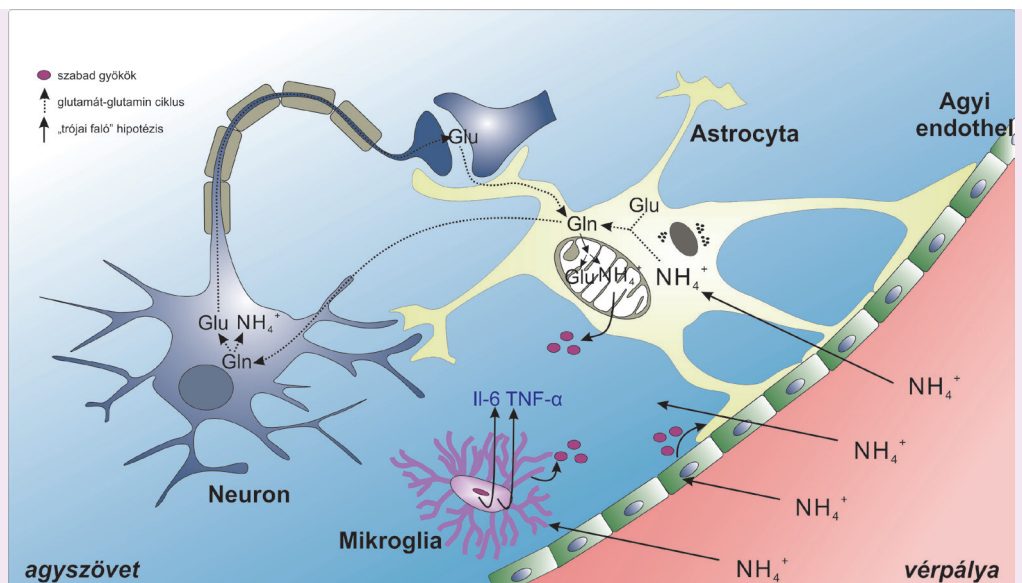
A gyulladás által előidézett agyi működészavar gyógyszeresen visszafordítható

kat az idült hyperammonemia, valamint az idült HE kísérleti patkánymodelljén (71). *Minimal HE*-ben hasonló eredményekről számoltak be egy *in vivo* modellen a sildenafil (5. típusú foszfodiészteráz-gátló) alkalmazásával, amely rendezte a gyulladás-hoz kapcsolódó, hippocampusban megfigyelt eltéréseket, valamint a térbeli tanulási képességet (29). A sildenafilhoz hasonlóan kedvező hatású a szulforafán (nagy mennyiségben megtalálható pl. a brokkoliban [*Brassica oleracea* convar. *botrytis* var. *italica*]) kísérletesen előidézett krónikus hyperammonemiában, a hippocampusbeli gyulladáshoz kapcsolódó paramétereket és a helytanulási képességet illetően (30).

Heveny HE-ben szintén szerepe lehet az idegszövet gyulladásának, az agyödéma kialakulása tekintetében. Egyes citokinreceptorokat kódoló géniütött (knock-out) egereknél ugyanis később alakult ki a komatózus állapot és kisebb fokú agyödéma jelentkezett, mint a vad típusú társaiknál (6).

KÖVETKEZTETÉS

A HE kóroktana és patogenezise rendkívül komplex, melyben egyre nagyobb jelentőséget tulajdonítanak az oxidatív stressznek és a szisztémás, valamint cerebrális gyulladáshoz kapcsolódó folyamatoknak. Ezen ismeretek új terápiás lehetőségeket vetnek föl, melyeket számos *in vivo* eredmény alátámaszt. A HE eredményes konzervatív kezelésének alapja a szerteágazó patomechanizmus molekuláris hátterének egyre jobb megismerése.



5. ÁBRA. A HE agyi kórfolyamatai néhány főbb szempontból

Élettani pH-n az ammónia túlnyomó része ionos formában van jelen a vérpályában, ezért csak ionszűrők és transzporterek révén képes a vér-agy gáton átjutni. Az ammónia agyi méregtelenítését elsősorban az astrocytasejtek a glutamát-glutamin-ciklus segítségével végzik el (az ábrán szaggatott vonallal). Patológias körülmények között az ammónia az astrocyták mitokondriumaiba kerül, káros hatásokat fejtve ki ezzel. Emellett az ammónia az agyi endothelsejtekben és a mikrogliaokban szabadgyök-, ill. citokintermelést indukál, amelyek hozzájárulnak a cerebrális kórfolyamatokhoz.

FIGURE 5. Some of the cerebral pathophysiological aspects of HE

Ammonia, being overwhelmingly in ionic form in the blood stream at physiological pH, is easily transported across blood brain barrier by ion channels and transporters. Cerebral detoxification of ammonia mainly occurs by the glutamate-glutamine cycle in astrocytes (intermittent line). Under pathological conditions ammonia is transported from the cytoplasm to mitochondria causing harmful effects. Ammonia also induces production of cytokine in microglia, and that of free radicals in both cerebral endothelial cells and microglia. All these processes contribute to the cerebral pathophysiology of HE.

IRODALOM

1. AIDRUS, F. – RAZZAQUE, S. et al.: Therapeutic efficacy of l-ornithine l-aspartate in patients with hepatic encephalopathy. *Pakistan J. Neurolog. Sci.*, 2015. 10. 37–41.
2. ALBRECHT, J. – NOENBERG, M. D.: Glutamine: a Trojan horse in ammonia neurotoxicity. *Hepatology*, 2006. 44. 788–794.
3. ALDRIDGE, D. R. – TRANAH, E. J. – SHAWCROSS, D. L.: Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy: Role of Ammonia and Systemic Inflammation. *J. Clin. Exp. Hepatol.*, 2015. 5. S7–S20.
4. BAI, G. – RAMA RAO, K. V. et al.: Ammonia induces the mitochondrial permeability transition in primary cultures of rat astrocytes. *J. Neurosci. Res.*, 2001. 66. 981–991.
5. BAK, L. K. – SCHOUSBOE, A. – WAAGEPETERSEN, H. S.: The glutamate/GABA–glutamine cycle: aspects of transport, neurotransmitter homeostasis and ammonia transfer. *J. Neurochem.*, 2006. 98. 641–653.
6. BÉMEUR, C. – QU, H. et al.: IL-1 or TNF Receptor Gene Deletion Delays Onset of Encephalopathy and Attenuates Brain Edema in Experimental Acute Liver Failure. *Neurochem. Int.*, 2010. 56. 213–215.
7. BERNAL, W. – HALL, C. et al.: Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. *Hepatology*, 2007. 46. 1844–1852.
8. BHATIA, V. – SINGH, R. – ACHARYA, S. K.: Predictive value of arterial ammonia for complications and outcome in acute liver failure. *Gut*, 2006. 55. 98–104.
9. BORZIO, M. – SALERNO, F. et al.: Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig. Liver Dis.*, 2001. 33. 41–48.
10. BOSOI, C. R. – YANG, X. et al.: Systemic oxidative stress is implicated in the pathogenesis of brain edema in rats with chronic liver failure. *Free Radic. Biol. Med.*, 2012. 52. 1228–1235.
11. BUCZINSKI, S. – DUVAL, J. et al.: Portacaval shunt in a calf: Clinical, pathologic, and ultrasonographic findings. *Can. Vet. J.*, 2007. 48. 407–410.
12. BUTTERWORTH, R. F.: Pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: the concept of synergism revisited. *Metab. Brain Dis.*, 2016. 31. 1211–1215.
13. BUTTERWORTH, R. F.: Pathophysiology of Hepatic Encephalopathy: A New Look at Ammonia. *Metab. Brain Dis.*, 2002. 17. 221–227.
14. CARRERA, I. – KIRCHER, P. R. et al.: *In vivo* proton magnetic resonance spectroscopy for the evaluation of hepatic encephalopathy in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 2014. 75. 818–827.
15. CHASTRE, A. – BÉLANGER, M. et al.: Inflammatory Cascades Driven by Tumor Necrosis Factor-Alpha Play a Major Role in the Progression of Acute Liver Failure and Its Neurological Complications. *PLoS One*, 2012. 7. e49670. doi:10.1371/journal.pone.0049670.
16. CHAVARRIA, L. – ALONSO, J. et al.: Brain magnetic resonance spectroscopy in episodic hepatic encephalopathy. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2013. 33. 272–277.
17. CIRERA, I. – MARTIN BAUER, T. et al.: Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J. Hepatol.*, 2001. 34. 32–37.
18. CLEMMESSEN, J. O. – LARSEN, F. S. et al.: Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. *Hepatology*, 1999. 29. 648–653.
19. CORDOBA, J.: Hepatic Encephalopathy: From the Pathogenesis to the New Treatments. *ISRN Hepatol.*, 2014. 1–15. doi:10.1155/2014/236268.
20. CSÓKA B.: Az A2A adenosin receptor szerepe a szépszis regulációjában. Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei. Debreceni Egyetem Molekuláris Orvostudományi Doktori Iskola, 2010.
21. DADSETAN, S. – KUKOLJ, E. et al.: Brain alanine formation as an ammonia-scavenging pathway during hyperammonemia: effects of glutamine synthetase inhibition in rats and astrocyte–neuron co-cultures. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2013. 33. 1235–1241.
22. DE KNEGT, R. J. – SCHALM, S. W. et al.: Extracellular brain glutamate during acute liver failure and during acute hyperammonemia simulating acute liver failure: an experimental study based on *in vivo* brain dialysis. *J. Hepatol.*, 1994. 20. 19–26.
23. DIAZ, G. A. – KRIVITZKY, L. S. et al.: Ammonia Control and Neurocognitive Outcome Among Urea Cycle Disorder Patients Treated With Glycerol Phenylbutyrate. *Hepatology*, 2013. 57. 2171–2179.
24. DROLZ, A. – JÄGER, B. et al.: Clinical impact of arterial ammonia levels in ICU patients with different liver diseases. *Intensive Care Med.*, 2013. 39. 1227–1237.
25. FERENCI, P. – LOCKWOOD, A. 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.
26. GÖRG, B. – QVARTSKHAVA, N. et al.: Oxidative stress markers in the brain of patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy. *Hepatology*, 2010. 52. 256–265.
27. HALASSA, M. M. – HAYDON, P. G.: The tripartite synapse: roles for gliotransmission in health and disease. *Trends Mol. Med.*, 2007. 13. 54–63.
28. HALASSA, M. M. – FELLIN, T. – HAYDON, P. G.: Tripartite synapses: Roles for astrocytic purines in the control of synaptic physiology and behavior. *Neuropharmacology*, 2009. 57. 343–346.
29. HERNANDEZ-RABAZA, V. – AGUSTI, A. et al.: Sildenafil reduces neuroinflammation and restores spatial learning in rats with hepatic encephalopathy: underlying mechanisms. *J. Neuroinflammation*, 2015. 12. 195. doi:10.1186/s12974-015-0420-7.
30. HERNÁNDEZ-RABAZA, V. – CABRERA-PASTOR, A. et al.: Hyperammonemia induces glial activation, neuroinflammation and alters neurotransmitter receptors in hippocampus, impairing spatial learning: reversal by sulforaphane. *J. Neuroinflammation*, 2016. 13. doi:10.1186/s12974-016-0505-y.
31. HERTZ, L. – SONG, D. et al.: Role of the Astrocytic Na⁺, K⁺-ATPase in K⁺ Homeostasis in Brain: K⁺ Uptake, Signaling Pathways and Substrate Utilization. *Neurochem. Res.*, 2015. 40. 2505–2516.
32. HERTZ, L. – ZIELKE, H. R.: Astrocytic control of glutamatergic activity: astrocytes as stars of the show. *Trends. Neurosci.*, 2004. 27. 735–743.
33. HOLECEK, 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.
34. HUMANN-ZIEHANK, E. – BRUEGMANN, M. – GANTER, M.: Hepatoenkephalopathy in a goat: clinical manifestation of an intrahepatic porto-systemic shunt. *Small Rumin. Res.*, 2001. 42. 155–160.
35. ISAACKS, R. E. – BENDER, A. S. et al.: Effect of ammonia and methionine sulfoximine on myo-inositol transport in cultured astrocytes. *Neurochem. Res.*, 1999. 24. 51–59.
36. JALAN, R. – OLDE DAMINK, S. W. et al.: Pathogenesis of intracranial hypertension in acute liver failure: inflammation, ammonia and cerebral blood flow. *J. Hepatol.*, 2004. 41. 613–662.

37. JAYAKUMAR, A. R. – NOREMBERG, M. D.: Emerging Role of NF- κ B in the Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy. *Curr. Signal Transduct. Ther.*, 2012. 7. 35–42.
38. JAYAKUMAR, A. R. – RAMA RAO, K. V. et al.: Combined Effects of Ammonia and Manganese on Astrocytes in Culture. *Neurochem. Res.*, 2004. 29. 2051–2056.
39. JAYAKUMAR, A. R. – RAMA RAO, K. V. et al.: Glutamine in the mechanism of ammonia-induced astrocyte swelling. *Neurochem. Int.*, 2006. 48. 623–628.
40. JAYAKUMAR, A. R. – TONG, X. Y. et al.: Increased toll-like receptor 4 in cerebral endothelial cells contributes to the astrocyte swelling and brain edema in acute hepatic encephalopathy. *J. Neurochem.*, 2014. 128. 890–903.
41. JAYAKUMAR, A. R. – RAMA RAO, K. V. – NOREMBERG, M. D.: Neuroinflammation in Hepatic Encephalopathy: Mechanistic Aspects. *J. Clin. Exp. Hepatol.*, 2015. 5. S21–S28.
42. KANAZAWA, H. – NOSAKA, S. et al.: The classification based on intrahepatic portal system for congenital portosystemic shunts. *J. Pediatric Surg.*, 2015. 50. 688–695.
43. KILPATRICK, S. – GOW, A. G. et al.: Plasma Cytokine Concentrations in Dogs with a Congenital Portosystemic Shunt. *Vet. J.*, 2014. 200. 197–199.
44. KINDE, H. – PESAVENTO, P. A. et al.: Congenital portosystemic shunts and hepatic encephalopathy in goat kids in California: 11 cases (1999–2012). *J. Vet. Diagn. Invest.*, 2014. 26. 173–177.
45. KOBTAN, A. A. – EL-KALLA, F. S. et al.: Higher Grades and Repeated Recurrence of Hepatic Encephalopathy May Be Related to High Serum Manganese Levels. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2016. 169. 153–158.
46. KOSENKO, E. – KAMINSKI, Y. et al.: Blocking NMDA receptors prevents the oxidative stress induced by acute ammonia intoxication. *Free Radic. Biol. Med.*, 1999. 26. 1369–1374.
47. KRIEGER, D. – KRIEGER, S. et al.: Manganese and chronic hepatic encephalopathy. *Lancet*, 1995. 346. 270–274.
48. LACHMANN, V. – GÖRG, B. et al.: Precipitants of hepatic encephalopathy induce rapid astrocyte swelling in an oxidative stress dependent manner. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2013. 536. 143–151.
49. LAUBENBERGER, J. – HAUSSINGER, D. et al.: Proton magnetic resonance spectroscopy of the brain in symptomatic and asymptomatic patients with liver cirrhosis. *Gastroenterology*, 1997. 112. 1610–1616.
50. LIDBURY, J. A. – COOK, A. K. – STEINER, J. M.: Hepatic encephalopathy in dogs and cats. *J. Vet. Emerg. Crit. Care*, 2016. 26. 471–487.
51. LIDBURY, J. A. – IVANEK, R. et al.: Putative precipitating factors for hepatic encephalopathy in dogs: 118 cases (1991–2014). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2015. 247. 176–183.
52. LUO, M. – LI, L. et al.: Correlation between interleukin-6 and ammonia in patients with overt hepatic encephalopathy due to cirrhosis. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.*, 2013. 37. 384–390.
53. MANSOUR, D. F. – NADA, S. A. et al.: Antioxidant and Hypo-Amnemic Activities of Alpha-Lactalbumin and Vitamin C in Thioacetamide-Induced Liver and Brain Damage in Rats. *J. App. Pharm. Sci.*, 2015. 5. 72–81.
54. MANTRY, P. S. – MEHTA-SHARMA, A.: Hepatic encephalopathy. *Encephalopathy – Avid Science*, 2016. 2–76.
55. MARÇAL, V. C. – OEVERMANN, A. et al.: Hepatic encephalomyelopathy in a calf with congenital portosystemic shunt (CPSS). *J. Vet. Sci.*, 2008. 9. 113–115.
56. MURTHY, C. R. K. – RAMA RAO, K. V. et al.: Ammonia-induced production of free radicals in primary cultures of rat astrocytes. *J. Neurosci. Res.*, 2001. 66. 282–288.
57. NAEGELE, T. – GRODD, W. et al.: MR Imaging and ^1H Spectroscopy of Brain Metabolites in Hepatic Encephalopathy: Time-Course of Renormalization after Liver Transplantation. *Radiology*, 2000. 216. 683–691.
58. NOREMBERG, M. D. – BENDER, A. S.: Astrocyte swelling in liver failure: role of glutamine and benzodiazepines. *Acta Neurochir. Suppl. (Wien)*, 1994. 60. 24–27.
59. NOREMBERG, M. D. – MARTINEZ-HERNANDEZ, A.: Fine structural localization of glutamine synthetase in astrocytes of rat brain. *Brain Res.*, 1979. 161. 303–310.
60. NOREMBERG, M. D.: A light and electron microscopic study of experimental portal-systemic (ammonia) encephalopathy. Progression and reversal of the disorder. *Lab. Invest.*, 1977. 36. 618–627.
61. ONG, J. P. – AGGARWAL, A. et al.: Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am. J. Med.*, 2003. 114. 188–193.
62. PANICKAR, K. S. – JAYAKUMAR, A. R. et al.: Ammonia-induced activation of p53 in cultured astrocytes: Role in cell swelling and glutamate uptake. *Neurochem. Int.*, 2009. 55. 98–105.
63. PICHILI, V. B. R. – RAMA RAO, K. V. et al.: Inhibition of glutamine transport into mitochondria protects astrocytes from ammonia toxicity. *Glia*, 2007. 55. 801–809.
64. POLSON, J. – LEE, W. M.: AASLD position paper: The management of acute liver failure. *Hepatology*, 2005. 41. 1179–1197.
65. QURESHI, M. O. – KHOKHAR, N. – SHAFQAT, F.: Ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.*, 2014. 24. 160–163.
66. RACKAYOVA, V. – BRAISSANT, O. et al.: ^1H and ^{31}P magnetic resonance spectroscopy in a rat model of chronic hepatic encephalopathy: in vivo longitudinal measurements of brain energy metabolism. *Metab. Brain Dis.*, 2015. 1–12.
67. RAHIMI, R. S. – ROCKEY, D. C.: Hepatic Encephalopathy: Pharmacological Therapies Targeting Ammonia. *Semin. Liver Dis.* 2016. 36. 48–55.
68. RAMA RAO, K. V. – REDDY, P.V.B. et al.: Brain Edema in Acute Liver Failure: Inhibition by L-Histidine. *Am. J. Pathol.*, 2010. 176. 1400–1408.
69. RAMA RAO, K.V. – JAYAKUMAR, A. R. – NOREMBERG, M. D.: Brain edema in acute liver failure: mechanisms and concepts. *Metab. Brain Dis.*, 2014. 29. 927–936.
70. RECH, R. – BARROS, C.: Neurologic Diseases in Horses. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.*, 2015. 31. 281–306.
71. RODRIGO, R. – CAULI, O. et al.: Hyperammonemia induces neuroinflammation that contributes to cognitive impairment in rats with hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*, 2010. 139. 675–684.
72. ROLANDO, N. – WADE, J. et al.: The Systemic Inflammatory Response Syndrome in Acute Liver Failure. *Hepatology*, 2000. 32. 734–739.
73. ROSE, C. F.: Ammonia-lowering strategies for the treatment of hepatic encephalopathy. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2012. 92. 321–31.
74. ROSE, C. – MICHALAK, A. et al.: Mild hypothermia delays the onset of coma and prevents brain edema and extracellular brain glutamate accumulation in rats with acute liver failure. *Hepatology*, 2000. 31. 872–877.

75. ROSE, C. – BUTTERWORTH, R. F. et al.: Manganese deposition in basal ganglia structures results from both portal-systemic shunting and liver dysfunction. *Gastroenterology*, 1999. 117. 640–644.
76. SALGADO, M. – CORTES, Y.: Hepatic encephalopathy: Diagnosis and treatment. *Compend. Contin. Educ. Vet.*, 2013. 35. E1–E9.
77. SALGADO, M. – CORTES, Y.: Hepatic Encephalopathy: Etiology, Pathogenesis, and Clinical Signs. *Compend. Contin. Educ. Vet.*, 2013. 35. E1–8.
78. SCHLISS, F. – GÖRG, B. et al.: Ammonia induces MK-801-sensitive nitration and phosphorylation of protein tyrosine residues in rat astrocytes. *FASEB J.*, 2002. 16. 739–741.
79. SHAWCROSS, D. L. – DUNK, A. A. et al.: How to diagnose and manage hepatic encephalopathy: a consensus statement on roles and responsibilities beyond the liver specialist. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2016. 28. 146–152.
80. SINKE, A. P. – JAYAKUMAR, A. R. et al.: NFκB in the Mechanism of Ammonia-Induced Astrocyte Swelling in Culture. *J. Neurochem.*, 2008. 106. 2302–2311.
81. SUGAWARA, K. – NAKAYAMA, N. – MOCHIDA, S.: Acute liver failure in Japan: definition, classification, and prediction of the outcome. *J. Gastroenterol.*, 2012. 47. 849–861.
82. TAKAHASHI, H. – KOEHLER, R. C. et al.: Inhibition of brain glutamine accumulation prevents cerebral edema in hyperammonemic rats. *Am. J. Physiol.*, 1991. 261. H825–H829.
83. TIVERS, M. S. – HANDEL, I. et al.: Hyperammonemia and Systemic Inflammatory Response Syndrome Predicts Presence of Hepatic Encephalopathy in Dogs with Congenital Portosystemic Shunts. *PLoS One*, 2014. 9. e82303. doi:10.1371/journal.pone.0082303.
84. TOFTENG, F. – HAUERBERG, J. et al.: Persistent arterial hyperammonemia increases the concentration of glutamine and alanine in the brain and correlates with intracranial pressure in patients with fulminant hepatic failure. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2006. 26. 21–27.
85. TOGNARELLI, J. – GROVER, V. P. et al.: The why and wherefore of hepatic encephalopathy. *Int. J. Gen. Med.*, 2015. 8. 381–390.
86. TORISU, S. – WASHIZU, M. et al.: Brain Magnetic Resonance Imaging Characteristics In Dogs And Cats With Congenital Portosystemic Shunts. *Vet. Radiol. Ultrasound*, 2005. 46. 447–451.
87. VAQUERO, J. – POLSON, J. et al.: Infection and the progression of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Gastroenterology*, 2003. 125. 755–764.
88. VERSIECK, J. – BARBIER, F. et al.: Manganese, copper, and zinc concentrations in serum and packed blood cells during acute hepatitis, chronic hepatitis, and posthepatic cirrhosis. *Clin. Chem.*, 1974. 20. 1141–1145.
89. VILSTRUP, H. – AMODIO, P. et al.: Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study Of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*, 2014. 60. 715–735.
90. WEINGARTEN, M. A. – SANDE, A. A.: Acute liver failure in dogs and cats. *J. Vet. Emerg. Crit. Care*, 2015. 25. 455–473.
91. WEST, H. J.: Clinical and Pathological Studies in Cattle with Hepatic Disease. *Vet. Res. Commun.*, 1997. 21. 169–185.
92. ZEMTSOVA, I. – GÖRG, B. et al.: Microglia activation in hepatic encephalopathy in rats and humans. *Hepatology*, 2011. 54. 204–215.
93. ZHAO, P. – WANG, C. et al.: Causes and Outcomes of Acute Liver Failure in China. *PLoS One*, 2013. 8. e80991. doi:10.1371/journal.pone.0080991.

Közlésre ér.: 2016. jún. 25.