

## **Verzweigtkettige Aminosäuren bei der Behandlung der latenten portosystemischen Enzephalopathie**

### **Eine placebokontrollierte Doppelblind-Cross-over-Studie**

**E.-H. Egberts, H. Schomerus, W. Hamster und P. Jürgens**

Abteilung I, Med. Univ.-Klinik, Tübingen; Neurologische Poliklinik, Tübingen, Allgemeines Krankenhaus St. Georg, Hamburg.

**Zusammenfassung:** In einer placebokontrollierten Doppelblind-Cross-over-Studie an 22 stationären Kranken mit Leberzirrhose wurde die Wirksamkeit der oralen Zufuhr von VKAS geprüft. Mit Hilfe eines ausführlichen psychometrischen Testprogramms war bei diesen Patienten eine latente (subklinische) portosystemische Enzephalopathie nachgewiesen worden. Die Kranken erhielten eine definierte Diät mit 35 kcal und 1 g Protein pro kg/Tag. Zusätzlich wurden verzweigtkettige Aminosäuren bzw. Kasein in einer Dosierung von 0,25/kg/Tag im Cross-over-Verfahren für jeweils eine Woche verabreicht. Die semiquantitative Stickstoffbilanz erhöhte sich unter beiden Behandlungen, wobei die Tendenz zu einem stärkeren Anstieg unter der Behandlung mit VKAS bestand. Gleichzeitig tendierte die Ammoniakkonzentration unter der Behandlung mit VKAS zu einer Abnahme. Unter Berücksichtigung des Cross-over-Modells konnten signifikante, auf die Behandlung mit VKAS zurückzuführende Verbesserungen der psychomotorischen Funktionen (Linienachfahren, Tapping, Steadiness, akustische Reaktionszeit), der Aufmerksamkeit (Zahlentafel) und der praktischen Intelligenz (Zahlensymboltest, Zahlenverbindungstest) nachgewiesen werden.

**Summary:** In a doubleblind cross-over placebo-controlled trial the efficiency of oral treatment with branched chain amino acids was investigated in 22 inpatients with liver cirrhosis. In all patients evidence of latent (subclinical) portalsystemic encephalopathy was obtained by using an extensive psychometric test programme.

Patients received a defined diet of 35 cal/kg/day containing 1 g of protein. In addition, branched chain amino acids or casein in a dosage of 0.25 g/kg/day was administered in a cross-over fashion, each for 1 week. Semiquantitative nitrogen balance increased during both treatments, with a tendency towards a larger increase during branched chain amino acid treatment. At the same time ammonia concentration tended to decrease during branched chain amino acid treatment. Taking into account the cross-over design, significant improvements attributable to branched chain amino acid treatment could be demonstrated in psychomotor functions (line tracing, tapping, steadiness, auditory reaction time), attention (digit table), and practical intelligence (digit symbol, number connection test).

**Schlüsselwörter:** verzweigtkettige Aminosäuren, Aminosäurespiegel, Stickstoffbilanz, Ammoniakprofile, psychometrische Tests

Abkürzungen, die in dieser Arbeit verwendet werden: VKAS = verzweigtkettige Aminosäuren, PSE = portosystemische Enzephalopathie

## Einleitung

Das Wissen über die portosystemische Enzephalopathie (PSE) ist durch psychometrische Testverfahren erweitert worden. Mehrere Autoren haben unabhängig voneinander bei Kranken mit Leberzirrhose erhebliche zerebrale Funktionsstörungen nachgewiesen, die weder klinische Symptome einer PSE noch Auffälligkeiten im Elektroenzephalogramm zeigten. Obwohl die verbale Intelligenz erhalten bleibt, sind Gedächtnis, Abstraktion (8), Handlungs-Intelligenzquotient (32, 35) und die psychomotorischen Fähigkeiten (39) beeinträchtigt (siehe Tab. 1). Die Art und das Ausmaß dieser Beeinträchtigungen können die Eignung zum Führen eines Kraftfahrzeuges vermindern (40). Dieses Stadium der PSE, das sich zwischen Grad 0 und Grad 1 der konventionellen Klassifizierung bewegt (31), wird als *latente PSE* bezeichnet (39).

Es erscheint sinnvoll, Kranke, die beim Führen eines Kraftfahrzeuges sich selbst und andere gefährden könnten, einer Behandlung zu unterziehen. Da es sich dabei um eine Langzeitbehandlung bei Patienten mit wenig subjektiven Symptomen handelt, sollte die Therapie frei von Nebenwirkungen sein. Die Langzeitbehandlung der PSE mit Proteinrestriktion birgt das Risiko einer Proteinmangelernährung in sich. Diese ist bei Kranken mit Leberzirrhose, die sich häufig in einem schlechten Ernährungszustand befinden, besonders unerwünscht. Auch schwer resorbierbare Antibiotika werden in geringen Mengen aufgenommen und können bei chronischer Anwendung nephrotoxische und ototoxische Nebenwirkungen entfalten. Gastrointestinale Nebenwirkungen sowie der unangenehm süßliche Geschmack schränken die Langzeitcompliance für die Behandlung mit Lactulose ein. Durch Infusionen von Aminosäurelösungen

Tab. 1. Psychometrische Untersuchungsergebnisse der nach dem EEG-Befund und nach klinischen Kriterien als normal eingestuft Patienten.

Autor Jahr	Patienten- zahl	Untersuchungs- methode	% patho- logisch	Charakteristik der Ausfälle
Zeegen et al. 1970	34	Reitan Test	38	Konzentrationschwäche
Elithorn et al. 1975	7	5 Teste	28	Geschwindigkeitsab- hängige Tests vermind.
Schomerus u. Hamster 1976	19	Hawie u. a.	60	Verbal-IQ normal Handlungs-IQ vermind.
Smith u. Smith 1977	20	Hawie	?	Verbal-IQ normal Handlungs-IQ vermind.
Rehnström et al. 1977	29	Testbatterie	58	Verbale Leistungen normal
Gilberstadt et al. 1978	36	Hawie	?	Verbal-IQ normal Handlungs-IQ vermind.
Rikkens et al. 1978	30	Testbatterie	60	Handlungs-IQ vermind.
Elsass et al. 1978	5	Testbatterie	60	Gedächtnis und Abstrak- tion vermindert
Sieg et al. 1979	6	Hawie	50	?

Hawie = Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene  
IQ = Intelligenzquotient

sungen mit einem hohen Anteil verzweigt-kettiger Aminosäuren (VKAS) läßt sich das Coma hepaticum günstig beeinflussen, wie anhand einer zusammenfassenden Beurteilung der bisher vorliegenden kontrollierten Studien festgestellt wurde (49). Diese Behandlung erhöht die niedrigen Blutkonzentrationen der VKAS bei Zirrhotikern. Entsprechend dem Konzept von Fischer und Baldessarini (11) könnte dadurch die gestörte Neurotransmission bei der PSE verbessert werden.

Die orale Gabe von VKAS als Nahrungszusatz bei der Behandlung der PSE würde – sollte sie sich als wirksam erweisen – vermutlich Nebenwirkungen vermeiden, da bei den empfohlenen Dosierungen von Valin, Leucin und Isoleucin bisher weder beim Tier (2, 21, 45) noch beim Menschen (9, 15, 23, 26, 30, 37, 43) Nebenwirkungen beobachtet wurden.

In einer früheren Arbeit konnten wir aufzeigen, daß mit VKAS angereicherte Infusionen zu einer meßbaren Verbesserung der zerebralen Funktion bei latenter PSE führen (6). Bei der Behandlung von ambulanten Kranken sind Infusionen keine praktikable Lösung. Wir untersuchten deshalb die Wirksamkeit einer oralen Behandlung mit VKAS bei latenter PSE.

## Material und Methoden

### Patienten

Die Untersuchung umfaßte 22 Kranke mit einer morphologisch diagnostizierten oder klinisch manifesten Leberzirrhose (Tab. 2). Alle Patienten hatten den klinischen Befund einer portalen Hypertension, keiner zeigte klinische Symptome einer PSE (Koma Grad 0). Nur Kranke, bei denen die psychometrischen Tests auf eine Einschränkung der Fahrtauglichkeit hinwiesen, wurden in die Studie aufgenommen. Die Studie wurde vom örtlichen Ethik-Komitee genehmigt.

### Versuchsaufbau

Der Versuchsaufbau ist in Abbildung 1 dargestellt. Die Kranken wurden in 2 Gruppen randomisiert. Alle Patienten wurden für mindestens 3 Wochen auf der selben Station hospitalisiert. Die medikamentöse Therapie, z. B. Diuretika oder Lactulose oder beides, wurde länger als 10 Tage vor Studienbeginn und während

Tab. 2. Zusammensetzung einer Kautablette Verum und Placebo.

Verum <sup>+</sup>		Placebo	
L-Leucin	1,290 g		
L-Isoleucin	0,855 g	Casein	3,0 g
L-Valin	0,855 g		
Vit. B <sub>6</sub> <sup>*</sup>	0,003 g	Vit. B <sub>6</sub> <sup>*</sup>	0,003 g
Hilfsstoffe		Hilfsstoffe	
Fett	0,35 g	Fett	0,53 g
Kohlenhydrate	7,0 g	Kohlenhydrate	5,83 g
Gesamt N <sup>*</sup>	0,37 g	Gesamt N	0,475 g
Cal	37	Cal	39

\*: 0,04 g N unspezifisch aus Hilfsstoffen

\*: Pyridoxinhydrochlorid

\*: als Bramin-hepa® im Handel

Tab. 3. Klinische Daten.

	Gruppe 1 (n = 11)	Gruppe 2 (n = 11)
Geschlecht	7 M; 4 F	9 M; 2 F
Alter (J.)	51 ± 6 (40—59)	52 ± 10 (37—65)
Gewicht (kg)	70 ± 12	66 ± 12
Creatinin-Index (%)	96 ± 19	83 ± 11
Ätiologie		
Alkohol	9	10
Hepatitis	2	1
Diagnose		
klinisch	2	2
morphologisch	9	9
Ösophagusvarizen	8	8
Aszites	7	8
Therapie		
Diuretika	7	8
Lactulose	7	7
Laborwerte		
Albumin g/dl	3,3 ± 0,5	3,1 ± 0,6
γ-Globulin (%)	32 ± 8	31 ± 7
Prothrombin-Index (%)	61 ± 16	57 ± 13
Cholesterin (IE/l)	2,2 ± 0,8	1,8 ± 0,7
Bilirubin (μmol/l)	39 ± 38	58 ± 26
Indocyaningrün HWZ (min.)	18 ± 5	20 ± 7
Fahrtauglichkeit eingeschränkt	7	5
untauglich	4	6

des Versuches nicht geändert. Sämtliche Dosisangaben beziehen sich auf das ideale Körpergewicht. Die Kranken erhielten eine normale Krankenhauskost, die sich aus 12 % ± 1 % Protein, 42 % ± 3 % Kohlenhydrate und 48 % ± 3 % Fett, bezogen auf die Gesamtkalorienzufuhr, zusammensetzte und die entsprechend Lebensmitteltabelle 1 g Protein/kg/Tag und 35 kcal/kg/Tag bereitstellte. Die tatsächliche Nahrungsaufnahme wurde täglich durch Wiegen der nicht verzehrten Speisen bestimmt.

Die VKAS und Placebo wurden in Form von Kautabletten mit Schokoladengeschmack verabreicht, die Zusammensetzung ist in Tabelle 3 aufgeführt. Zur Compliance-Kontrolle diente das in beiden Präparaten enthaltene Vitamin B<sub>6</sub>. Die Medikation betrug 0,25 g/kg/Tag und wurde in 4 Dosen über den Tag verteilt gegeben. Die Behandlung mit VKAS bzw. Placebo wurde der oben definierten Krankenhauskost nach 3 Tagen hinzugefügt. Gruppe 1 erhielt 1 Woche Placebo und in der darauffolgenden Woche VKAS. In Gruppe 2 war die Reihenfolge umgekehrt.

Vor Behandlungsbeginn und am letzten Tag jeder Behandlungsphase wurden psychometrische Tests, EEG-Aufzeichnungen und klinisch-chemische Parameter untersucht und die Ammoniakprofile sowie die Blutzuckerprofile im venösen Blut in stündlichen Abständen zwischen 8 Uhr und 12 Uhr und um 14 Uhr und 16 Uhr bestimmt. Darüber hinaus wurden EEG und psychometrische Tests 4 Wochen nach Beendigung des Versuches wiederholt. Die Serumamino-säuren wurden im Nüchternzustand an den in Abbildung 1 angegebenen Tagen bestimmt. Der 24-Stunden-Urin wurde während der gesamten Versuchsdauer zur Stickstoffbestimmung gesammelt, um eine semiquantitative Stickstoffbilanz zu erstellen.

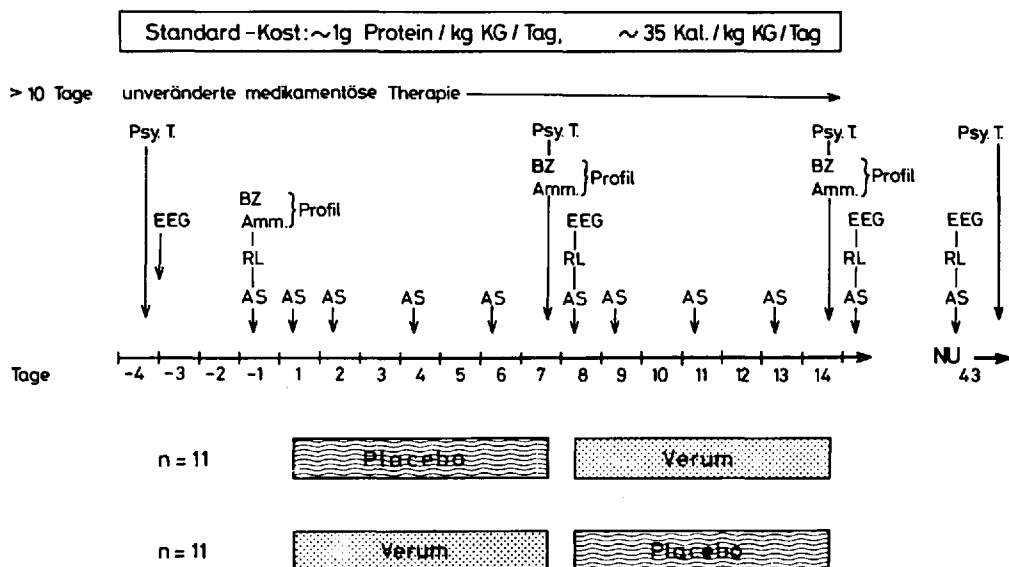


Abb. 1. Graphische Darstellung des Versuchsaufbaus. Psy. T. = psychometrische Tests; RL = Routinelabor; Amm. = Ammoniak; AS = Aminosäurenbestimmung im Serum; NU = Nachuntersuchung.

## Methoden

**Compliance-Kontrolle.** Alle Medikamente wurden in Gegenwart des Pflegepersonals verabreicht. Zusätzlich erfolgte die Bestimmung eines Vitamin B<sub>6</sub>-Metaboliten, nämlich der 4-Pyridoxinsäure im Urin (48).

**Biochemische Methoden.** Die Aminosäurenkonzentrationen wurden mit einem Multichrom-M-Autoanalysator (Beckmann-Instruments Inc., Fullerton, Calif., USA) bestimmt. Freies und Gesamt-Tryptophan wurden gemessen (5). Ammoniak wurde enzymatisch bestimmt (ACMA Dupont, Wilmington, Del., USA). Stickstoff wurde im 24-Stunden-Urin nach Kjeldahl bestimmt.

**Elektroenzephalogramm.** Bei allen EEG-Aufzeichnungen wurde das EEG-Frequenzmuster durch einen der Untersucher (E.-H. E.) ausgemessen (27), bevor der Code gebrochen wurde.

**Psychometrie.** Die intellektuelle Funktion wurde mit dem Culture Fair Intelligence-Test in der für deutsche Erwachsene standardisierten Form bestimmt (52). Daneben wurde der Zahlensymboltest, ein Subtest aus dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE) (51) und der Mehrfach-Wahl-Wortschatz-Test (MWT) (28) angewandt.

Die mnestiche Funktion wurde mit dem visuellen Merkfähigkeitstest geprüft (1). Die Aufmerksamkeit unter Belastung wurde mit dem folgenden Test bestimmt: Revisionstest (29), Aufmerksamkeits-Belastungs-Test d<sub>2</sub> (3) und Aufmerksamkeits-Einstellungs-Test (Zahlentafel) (18). Die psychomotorischen Funktionen wurden mit der motorischen Leistungsserie geprüft, einer mechanisierten Version einer Reihe bekannter Papier- und Bleistift-Tests, mit denen die Faktoren der Feinmotorik nach Fleishman bestimmt wurden (14), z. B. Tapping, Aiming, Dexterity und Steadiness. Die Reaktionsgeschwindigkeit und -genauigkeit wurde mit dem Wiener Reaktionsgerät (19) geprüft, mit dem die Reaktionszeit auf optische, akustische und kombinierte Reize gemessen wurde. Die psychometrischen Tests wurden

jeweils am Morgen in der oben angegebenen Reihenfolge vom gleichen Untersucher (W. H.) ohne Wissen der Behandlungsart durchgeführt. Die Beurteilung der Fahrtauglichkeit erfolgte durch Blindauswertung (nicht fahrtauglich, fahrtauglich mit Beschränkungen, fahrtauglich) nur aufgrund der Ergebnisse der psychometrischen Tests. Einzelheiten des Verfahrens wurden an anderer Stelle angegeben (40).

*Statistische Analyse.* Zum Vergleich der beiden Kollektive wurden unverbundene t-Tests verwendet. Verbundene t-Tests wurden angewandt, um Änderungen innerhalb jeder Behandlungsperiode sowie zwischen der letzten Behandlungsperiode und der ambulanten Nachuntersuchung zu bestimmen.

Durch Anwendung von t-Tests auf das 2-Perioden-Cross-over-Modell wird die Möglichkeit von Einflüssen zwischen den beiden Perioden nicht berücksichtigt. Daher wurde zusätzlich ein multivariates Verfahren für wiederholte Messungen angewandt, das die individuellen Reaktionsdifferenzen zwischen den beiden Perioden, wie von Schneider (38) im einzelnen beschrieben, vergleicht. Dies ermöglicht eine getrennte Beurteilung des Ausmaßes und des Signifikanzniveaus von Medikamenten-, Perioden- und Interaktionseffekten. Da bei Vorliegen eines Interaktionseffektes Interaktionseinflüsse auf Medikamenten- und Periodeneffekte nicht ausgeschlossen werden können, wurden letztere nur bei Fehlen eines signifikanten Interaktionseffektes beurteilt. Diese Medikamenteneffekte sind in den Tabellen 7 und 8 als VKAS-Effekte angegeben.

## Ergebnisse

Beide Gruppen wiesen ähnliche klinische und Labor-Parameter auf, wie in Tabelle 3 dargestellt. Obwohl bei den aufgeführten Variablen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden konnten, waren in der Gruppe 2 die klinischen Daten insgesamt stärker beeinträchtigt als in der Gruppe 1.

Die tatsächliche Nahrungsaufnahme war während der gesamten Versuchsdauer in beiden Gruppen vergleichbar, wie Tabelle 4 zeigt. Die semiquantitative Stickstoffbilanz wurde aus der Differenz zwischen der anhand von Lebensmitteltabellen berechneten oralen Aufnahme und der gemessenen Stickstoffausscheidung im Urin ermittelt. Stickstoffverluste über Fäzes und Haut wurden nicht gemessen. Die semiquantitative Stickstoffbilanz erhöhte sich unter beiden Behandlungen signifikant. Betrachtet man beide Gruppen gemeinsam, so war die semiquantitative Stickstoffbilanz unter VKAS-Behandlung signifikant besser ( $p < 0,05$ ) als unter Casein-Behandlung (Tab. 4), wenngleich das Ausmaß dieses Unterschiedes nicht ausreichend war, um einen Medikamenteneffekt mit der Cross-over-Analyse nachzuweisen. Es konnte kein Einfluß auf Gesamtprotein, Albumin, Transferrin und retinolbindendes Protein festgestellt werden (Tab. 5).

Die Ausscheidung von 4-Pyridoxinsäure, einem Vitamin-B<sub>6</sub>-Metaboliten, erhöhte sich unter der Medikation bei allen Patienten signifikant als Indikator für eine gute Compliance. Am 4. Tag der Behandlung mit VKAS bzw. Placebo wurde ein Plateau der 4-Pyridoxinsäure-Ausscheidung erreicht, weshalb die mittlere Ausscheidung dieses Vitamin-B<sub>6</sub>-Metaboliten in der zweiten Behandlungsperiode jeweils höher war (Tab. 4).

Die klinisch-chemischen Parameter sind in Tabelle 5 dargestellt, sie änderten sich während der Behandlungsphasen nicht. Bei der Kontrolluntersuchung, 4 Wochen nach Therapieende, war in Gruppe 1 ein Anstieg

Tab. 4. Kalorienaufnahme, semiquantitative Stickstoffbilanz und 4-Pyridoxinsäure-Ausscheidung<sup>a</sup>.

	Gruppe 1 (n = 11)			Gruppe 2 (n = 11)		
	vor Therapie (3 Tage)	Placebo (7 Tage)	VKAS (7 Tage)	vor Therapie (3 Tage)	VKAS (7 Tage)	Placebo (7 Tage)
Kalorien/Tag	2043 ± 375	2091 ± 344	2104 ± 354	2031 ± 538	2135 ± 446 <sup>↑</sup>	2204 ± 415
N-Aufnahme (g/Tag)	9,8 ± 1,7	12,2 ± 1,5 <sup>↑↑</sup>	12,5 ± 1,5	9,1 ± 2,8	11,6 ± 2,1 <sup>↑</sup>	11,7 ± 2,2
N-Ausscheidung im Urin (g/Tag)	7,4 ± 1,9	8,1 ± 2,6	7,7 ± 2,1	7,5 ± 1,6	7,4 ± 2,0	8,1 ± 2,1 <sup>↑</sup>
Semiquantitative <sup>b</sup> N-Bilanz (g/Tag)	2,4 ± 2,0	4,1 ± 2,1 <sup>↑</sup>	4,7 ± 1,8	2,2 ± 1,6	4,2 ± 1,9	3,7 ± 2,0 <sup>c</sup>
4-Pyridoxinsäure im Urin (mg/Tag)	0,8 ± 0,5	6,6 ± 2,1 <sup>↑</sup>	8,4 ± 2,5	1,1 ± 0,5	7,7 ± 2,2 <sup>↑</sup>	10,3 ± 4,5

<sup>a</sup> Die Werte sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.<sup>b</sup> Ohne Berücksichtigung von Verlusten über Fäzes und Haut. Zunahme; Abnahme; <sup>↑</sup> = 2 p < 0,05; <sup>↑↑</sup> = 2 p < 0,005.<sup>c</sup> 2 p = 0,076. p-Werte beziehen sich auf verbundene t-Tests. Effekte der verzweigt-kettigen Aminosäuren konnten mit der Cross-over-Analyse nicht nachgewiesen werden.

Tab. 5. Verlaufskontrollen der Parameter des Routinelabors ( $\bar{x} \pm s$ ).

	Gruppe 1; n = 11				Gruppe 2; n = 11			
	Standard-Kost				Standard-Kost			
	1. Tag	+ Placebo 8. Tag	+ Verum 15. Tag	Ø 43. Tag	1. Tag	+ Verum 8. Tag	+ Placebo 15. Tag	Ø 43. Tag
Hämoglobin g/dl	11,7 ± 1,4	11,5 ± 1,6	11,0 ± 1,1	12,2 ± 3,0	12,0 ± 2,4	11,5 ± 1,9	11,6 ± 2,4	12,6 ± 1,9
Thrombozyten 1000/mm <sup>3</sup>	176 ± 111	153 ± 74	149 ± 63	145 ± 79	108 ± 41	120 ± 52	112 ± 52	128 ± 64
Leukozyten 1000/mm <sup>3</sup>	6,2 ± 2,8	6,2 ± 2,6	6,9 ± 3,1	5,8 ± 2,0	6,3 ± 2,5	6,5 ± 2,1	6,0 ± 2,0	6,6 ± 2,8
Quick in %	61 ± 16	66 ± 20	67 ± 23	65 ± 29	57 ± 13	61 ± 19	70 ± 16	68 ± 15
Gesamteiweiß g/dl	7,6 ± 1,0	7,7 ± 1,2	7,6 ± 1,0	7,9 ± 1,0	7,3 ± 0,6	7,4 ± 0,6	7,2 ± 0,4	7,4 ± 0,5
Transferrin mg/dl	255 ± 91	262 ± 96	233 ± 98	3,7 ± 0,6 <sup>b</sup>	196 ± 63	203 ± 74	247 ± 34	3,3 ± 0,5
Albumin g/dl	3,3 ± 0,5	3,4 ± 0,5	3,4 ± 0,6	2,0 ± 1,2	3,1 ± 0,6	3,2 ± 0,6	3,2 ± 0,6	3,3 ± 0,5
Retinol-bindendes Protein mg/dl	1,9 ± 0,9	2,1 ± 0,9	2,4 ± 1,0	2,8 ± 1,6	1,7 ± 0,8	1,8 ± 1,0	1,8 ± 0,9	1,8 ± 0,8
Cholinesterase IE/l	2,2 ± 0,8	2,2 ± 0,8	2,2 ± 0,7	2,8 ± 1,6	1,8 ± 0,7	2,1 ± 1,1	1,7 ± 0,9	2,1 ± 0,7 <sup>b</sup>
GOT (ASAT) IE/l	25 ± 11	31 ± 25	32 ± 34	31 ± 28	25 ± 8	30 ± 8	28 ± 9	24 ± 6
GPT (ALAT) IE/l	16 ± 9	20 ± 13	22 ± 17	18 ± 12	17 ± 4	22 ± 7	22 ± 5	16 ± 4 <sup>c</sup>
γGT IE/l	70 ± 77	56 ± 49	51 ± 44	52 ± 45	92 ± 83	85 ± 75	73 ± 58	74 ± 59
alkalische Phosphatase IE/l	192 ± 126	177 ± 78	174 ± 75	188 ± 59	286 ± 72	272 ± 71	237 ± 95	311 ± 108
Gesamt-Bilirubin mg/dl	2,3 ± 2,2	2,1 ± 2,3	2,1 ± 2,4	2,8 ± 3,5	3,4 ± 1,5	2,8 ± 1,3	2,5 ± 1,0	2,2 ± 0,7
Triglyceride mg/dl	96 ± 35	98 ± 39	93 ± 36	100 ± 56	97 ± 25	98 ± 34	96 ± 19	112 ± 22
Cholesterin mg/dl	151 ± 44	160 ± 42	157 ± 43	170 ± 61	174 ± 47	175 ± 45	177 ± 36	206 ± 27 <sup>b</sup>
Harnstoff mg/dl	34 ± 18	37 ± 20	39 ± 21	30 ± 22	32 ± 16	37 ± 26	33 ± 13	27 ± 9
Kreatinin mg/dl	1,0 ± 0,3	1,1 ± 0,4	1,1 ± 0,4	1,0 ± 0,5	1,0 ± 0,5	1,1 ± 0,5	1,0 ± 0,3	0,9 ± 0,2
Harnsäure mg/dl	6,6 ± 2,2	6,5 ± 2,1	6,4 ± 1,8	6,0 ± 1,6	6,4 ± 1,8	6,5 ± 2,2	6,0 ± 1,8	6,2 ± 1,6
Na <sup>+</sup> mval/l	139 ± 2	139 ± 4	138 ± 4	140 ± 4	136 ± 6	137 ± 5	136 ± 8	138 ± 5
K <sup>+</sup> mval/l	4,5 ± 0,4	4,3 ± 0,4	4,6 ± 0,5	4,2 ± 0,4	4,4 ± 0,7	4,5 ± 0,7	4,3 ± 0,7	4,1 ± 0,5
Ca <sup>++</sup> mval/l	4,6 ± 0,3	4,6 ± 0,3	4,6 ± 0,3	4,7 ± 0,4	4,5 ± 0,4	4,5 ± 0,3	4,6 ± 0,4	4,6 ± 0,2
Phosphat mval/l	2,4 ± 0,4	2,4 ± 0,3	2,5 ± 0,4	2,3 ± 0,3	2,5 ± 0,4	2,3 ± 0,4	2,4 ± 0,4	2,5 ± 0,5
Cl <sup>-</sup> mval/l	107 ± 5	105 ± 5	104 ± 6	104 ± 6	104 ± 8	103 ± 6	103 ± 6	105 ± 5

Die Indizes beziehen sich auf den Vergleich mit der vorangegangenen Untersuchung. <sup>b</sup> = 2 p < 0,05; <sup>c</sup> = 2 p < 0,01



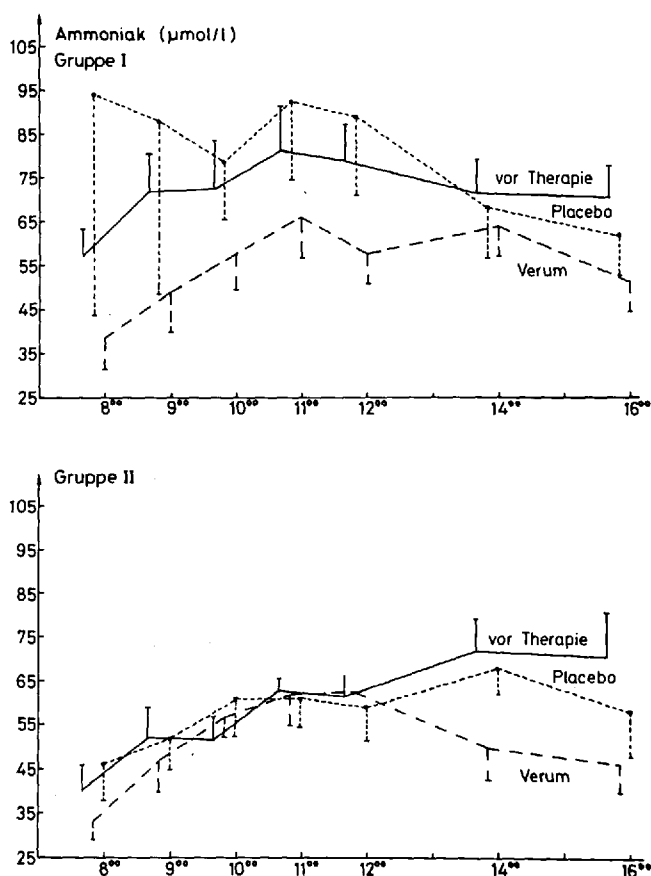


Abb. 2. Ammoniakprofil in  $\mu\text{mol/l}$  vor Therapie und unter der Behandlung mit Placebo und Verum. Die waagrechten Striche geben den Standardfehler des Mittelwertes an.

der Albuminkonzentration und in Gruppe 2 der Cholinesteraseaktivität sowie der Cholesterinkonzentration zu verzeichnen. In Gruppe 2 nahm außerdem die Aktivität der GPT ab.

Unter VKAS-Behandlung gingen die Ammoniakkonzentrationen bei 5 Patienten in jeder Gruppe signifikant zurück. Alle 10 Patienten hatten vor der VKAS-Behandlung erhöhte Ammoniakprofile. Ein Patient in jeder Gruppe mit erhöhten Werten reagierte jedoch nicht in dieser Weise. Die übrigen Patienten hatten durchschnittliche Ammoniakwerte von  $< 50 \mu\text{mol/l}$ . Bei diesen Patienten kam es durch die nachfolgende VKAS-Behandlung zu keiner Abnahme. Die Ammoniakprofile vor und am Ende einer jeden Behandlungsphase sind in Abbildung 2 dargestellt. Das Mittel aus allen Werten eines individuellen Ammoniakprofils wurde als repräsentativ für den Tag angesehen. Der Mittelwert dieser repräsentativen Ammoniakkonzentrationen zeigte eine Tendenz zur Abnahme unter

VKAS-Behandlung. Der durchschnittliche Rückgang der Ammoniakkonzentration unter VKAS-Behandlung betrug etwa  $-20,8 \mu\text{mol/l}$  ( $2 p = 0,087$ ).

Die Blutzuckerprofile wurden in gleicher Weise wie die Ammoniakprofile ausgewertet. Dabei ließ sich ein Anstieg von durchschnittlich  $10,5 \text{ mg/dl}$  Blutglucose im Tagesprofil abschätzen ( $2 p = 0,057$ ). Der Anstieg im Blutzuckerprofil war aber nur bei Kranken mit diabetischer Stoffwechselslage nachweisbar (siehe Tab. 6).

Die Aminosäurenkonzentrationen sowie der abgeschätzte Effekt der VKAS-Behandlung sind in Tabelle 7 dargestellt. Die Aminosäurenkonzentrationen vor der Behandlung waren in beiden Gruppen ähnlich, mit Ausnahme des Aminosäurenquotienten, der in Gruppe 2 niedriger war.

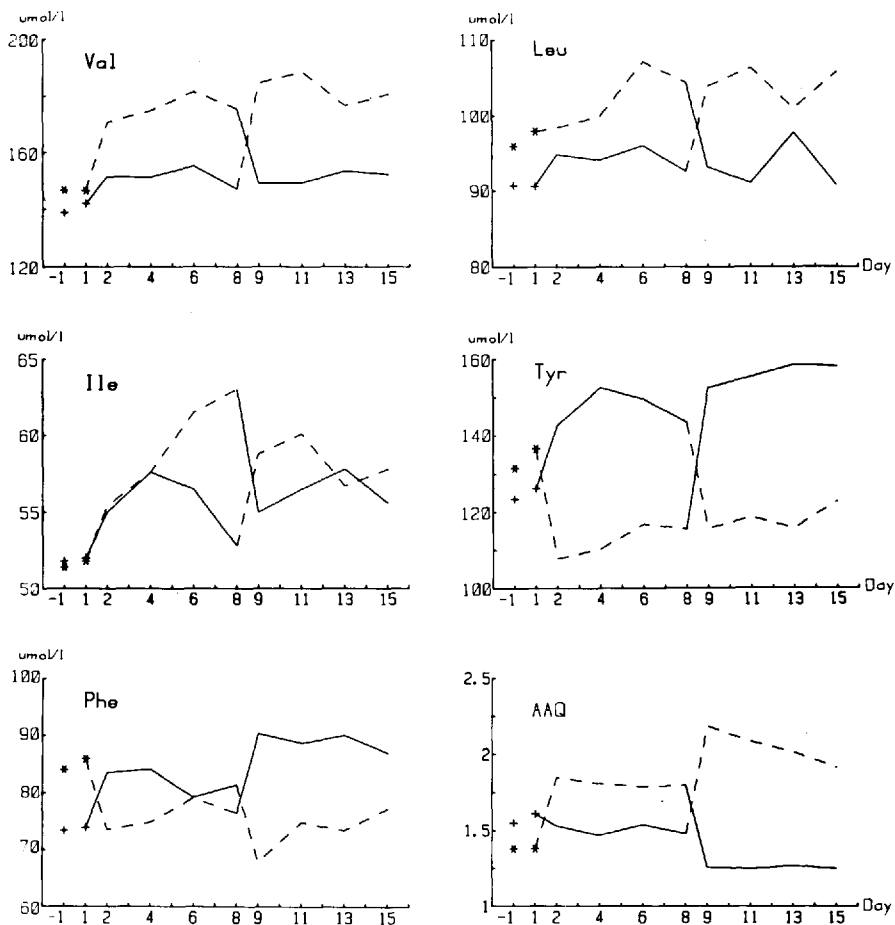


Abb. 3. Verlaufskurven der verzweigt-kettigen Aminosäuren und von Tyrosin, Phenylalanin und Aminosäurenquotient (ASQ) =  $(\text{Val} + \text{Leu} + \text{Ile}) : (\text{Phe} + \text{Tyr})$ . Werte vor Therapie der Gruppe 1 (+), Werte vor Therapie der Gruppe 2 (\*), VKAS-Behandlung (---), Casein-(Placebo-)Behandlung (-).

Tab. 6. Mittelwerte der Blutzuckerprofile in mg/dl.

	n	vor Therapie	Verum	Placebo
ohne Diabetes mellitus	12	118 ± 14	118 ± 15	121 ± 17
mit Diabetes mellitus	5	200 ± 39	254 ± 118	241 ± 62

Bei 5 Patienten wurden keine Blutzuckerprofile gemessen

Valin und Leucin stiegen unter VKAS-Behandlung an, während Phenylalanin, Tyrosin und Gesamt- und freies Tryptophan abnahmen. Daraus resultierte eine Verbesserung des Aminosäurenquotienten. Das Ausmaß dieser Verbesserung war in beiden Gruppen ähnlich, wenngleich die absoluten Werte für den Aminosäurenquotienten in Gruppe 2 aufgrund der geringeren Werte vor der Behandlung niedriger blieben. Die Werte wurden im Nüchternzustand 10 Stunden nach der letzten Medikation ermittelt. Die Abbildung 3 zeigt die Konzentrationen der VKAS und der aromatischen Aminosäuren im Verlauf. Nach dem ersten Behandlungstag wird ein Plateau erreicht. Da sich dies mit wenigen Ausnahmen auf alle Aminosäuren bezieht, wurden in der statistischen Auswertung die Mittelwerte aus allen Messungen während einer Behandlungsperiode verwendet (siehe Tab. 7). In einer Pilotstudie mit Aminosäurentagesprofilen wurden deutlichere Änderungen in gleicher Richtung nach VKAS-Zufuhr beobachtet (6). 4 Wochen nach Versuchsende waren die Aminosäurenkonzentrationen auf die Werte vor der Behandlung zurückgekehrt.

Als Beispiel individueller Verlaufskurven der psychometrischen Untersuchungen werden die Ergebnisse des Liniennachfahrens (Gesamtzeitdauer) für jeden Patienten in Abbildung 4 gezeigt. Die Mittelwerte und

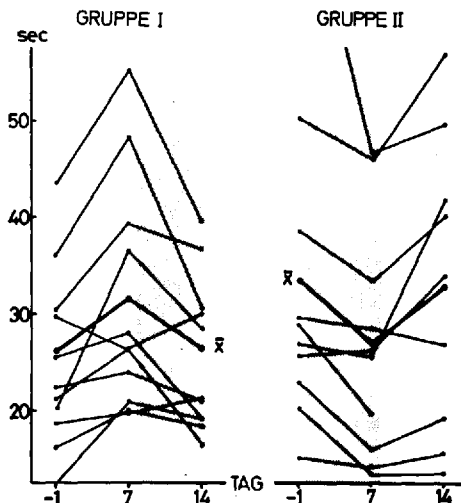


Abb. 4. Individuelle Verlaufskurven beim Liniennachfahren (Gesamtdauer).  $\bar{x}$  = Mittelwert; schraffierter Bereich = Behandlung mit verzweigtkettigen Aminosäuren.

Tab. 7. Aminosäuren-Nüchternwerte im  $\mu\text{mol/l}$ .

Kontrollkollektiv	Gruppe 1 (n = 11)				Gruppe 2 (n = 11)				VKAS-Effekt	
	vor Therapie	Placebo	VKAS	vor Therapie	VKAS	Placebo	VKAS			
	Zeitpunkt (Tg)	- 1.1	2.4.6.8	9.11.13.15	43	- 1.1	2.4.6.8	9.11.13.15		43
Ala	374 (120)	283 (50)	310 (59)	300 (67)	322 (44)	288 (59)	292 (55)	311 (78)	281 (63)	- 25 <sup>c</sup>
Glu	316 (280)	227 (202)	276 (259)	258 (240)	248 (152)	245 (188)	202 (150)	215 (183)	191 (191)	- 62 <sup>c</sup>
Gly	272 (91)	218 (66)	216 (56)	200 (50)	223 (62)	229 (48)	190 (35) <sup>b</sup>	216 (39) <sup>a</sup>	200 (46)	- 39 <sup>e</sup>
Gln	258 (183)	152 (146)	162 (153)	177 (144)	145 (144)	134 (187)	207 (195)	236 (188)	233 (202)	
Val	214 (65)	141 (37)	151 (28)	183 (37) <sup>b</sup>	130 (39) <sup>b</sup>	147 (47)	176 (42) <sup>b</sup>	150 (37) <sup>b</sup>	129 (29) <sup>a</sup>	+ 37 <sup>e</sup>
Pro	208 (77)	185 (37)	213 (52) <sup>a</sup>	189 (44) <sup>a</sup>	213 (42) <sup>a</sup>	234 (76)	203 (51)	262 (116)	220 (42)	- 108 <sup>d</sup>
Lys	162 (68)	153 (33)	161 (35) <sup>a</sup>	143 (40) <sup>b</sup>	143 (48)	172 (37)	140 (28) <sup>b</sup>	164 (25) <sup>b</sup>	126 (23) <sup>a</sup>	- 41 <sup>c</sup>
Thr	143 (48)	164 (40)	164 (41)	125 (29) <sup>b</sup>	158 (41)	205 (50)	150 (37) <sup>b</sup>	197 (51) <sup>b</sup>	166 (31) <sup>a</sup>	- 73 <sup>e</sup>
Ser	126 (48)	131 (30)	135 (26)	120 (27) <sup>b</sup>	136 (44)	131 (33)	113 (26) <sup>b</sup>	127 (25) <sup>a</sup>	113 (33)	- 26 <sup>c</sup>
Tau	118 (64)	72 (21)	73 (21)	69 (16)	66 (20)	68 (27)	62 (20)	67 (20)	53 (19) <sup>a</sup>	
Leu	118 (41)	91 (25)	94 (21)	104 (22) <sup>b</sup>	81 (28) <sup>b</sup>	97 (27)	103 (22)	93 (21) <sup>a</sup>	83 (17)	+ 11 <sup>e</sup>
Arg	92 (36)	106 (24)	111 (38)	109 (55)	116 (37)	116 (21)	105 (22) <sup>a</sup>	116 (26) <sup>b</sup>	109 (18)	- 15 <sup>c</sup>
Orn	83 (35)	78 (17)	75 (23)	70 (24) <sup>a</sup>	74 (22)	77 (26)	71 (21) <sup>a</sup>	78 (17) <sup>a</sup>	66 (12)	- 8 <sup>e</sup>
His	67 (30)	72 (12)	74 (14)	66 (13) <sup>b</sup>	73 (18)	81 (20)	67 (13) <sup>b</sup>	76 (16) <sup>a</sup>	68 (18)	- 16 <sup>c</sup>
Asn	66 (15)	51 (17)	41 (23)	48 (33)	58 (44)	58 (21)	54 (12)	58 (26)	47 (27)	
Ile	66 (24)	52 (11)	55 (11)	58 (10)	41 (12) <sup>b</sup>	52 (12)	59 (13) <sup>a</sup>	56 (12)	51 (14)	
Try	55 (9)	52 (15)	54 (4)	50 (13) <sup>a</sup>	55 (16)	51 (10)	47 (14)	60 (13) <sup>b</sup>	50 (12)	- 12 <sup>e</sup>
Tyr	53 (17)	125 (49)	147 (70) <sup>a</sup>	118 (61)	132 (49)	134 (25)	113 (12) <sup>b</sup>	156 (30) <sup>b</sup>	135 (22) <sup>a</sup>	- 6 <sup>c</sup>
Phe	52 (16)	74 (21)	82 (27) <sup>a</sup>	73 (19) <sup>a</sup>	79 (29)	85 (26)	76 (13)	89 (23) <sup>a</sup>	76 (15) <sup>a</sup>	- 20 <sup>e</sup>
Cys	40 (21)	73 (14)	74 (15)	72 (16)	72 (17)	75 (13)	67 (12) <sup>b</sup>	71 (14) <sup>a</sup>	64 (7)	- 7 <sup>c</sup>
Asp	32 (18)	38 (18)	45 (22) <sup>a</sup>	42 (17)	40 (13)	38 (14)	35 (9)	41 (17)	39 (17)	- 10 <sup>d</sup>
$\alpha$ -Abu	25 (12)	21 (8)	21 (7)	14 (4) <sup>b</sup>	15 (5)	22 (12)	12 (5) <sup>b</sup>	21 (8) <sup>b</sup>	14 (6)	- 13 <sup>c</sup>
Cit	21 (10)	12 (5)	13 (9) <sup>a</sup>	15 (7)	13 (10)	15 (5)	16 (10)	19 (8) <sup>b</sup>	15 (8) <sup>a</sup>	
Met	12 (9)	6 (5)	9 (8)	9 (8)	6 (5)	6 (4)	6 (4)	9 (7)	9 (10)	
CysS	10 (14)	3 (2)	4 (2)	3 (2) <sup>d</sup>	2 (2)	2 (3)	2 (2)	3 (2)	3 (3)	
f. Try	9 (2)	20 (7)	21 (7)	19 (7) <sup>a</sup>	19 (10)	19 (4)	17 (4) <sup>a</sup>	21 (3) <sup>a</sup>	19 (3)	- 5 <sup>e</sup>
Hpr	4 (4)	11 (6)	12 (5)	10 (6)	15 (8)	13 (9)	9 (7)	15 (8) <sup>a</sup>	20 (15)	
ASQ	4.18 (0.99)	1.58 (0.63)	1.51 (0.63) <sup>b</sup>	2.06 (0.86) <sup>b</sup>	1.29 (0.47) <sup>b</sup>	1.38 (0.40)	1.81 (0.43) <sup>b</sup>	1.26 (0.34) <sup>b</sup>	1.28 (0.33)	+ 0.80 <sup>e</sup>

ASQ = Aminosäurenquotient; VKAS = verzweigtkettige Aminosäuren; f. Try = freies Tryptophan; Hpr = Hydroxyprolin; Cys S = Cysteinsäure. Mittelwerte, Standardabweichung in Klammern. Die Kontrollwerte stammen von 34 gesunden Freiwilligen. ASQ = (Leu + Ile + Val) : (Phe + Tyr). Signifikanz der Änderungen innerhalb einer Behandlungsperiode sowie zwischen der letzten Periode und der ambulanten Nachuntersuchung: <sup>a</sup>  $2 p < 0,05$ , <sup>b</sup>  $2 p < 0,005$ . Der VKAS-Effekt in der letzten Spalte ist eine Schätzung des Nettomedikamenteneffektes; das Signifikanzniveau ist durch Indizes angegeben: <sup>c</sup>  $2 p < 0,06$ ; <sup>d</sup>  $2 p < 0,05$ ; <sup>e</sup>  $2 p < 0,005$ .

Tab. 8. Ergebnisse des Elektroenzephalogramms und der psychometrischen Tests von Variablen mit signifikanten Änderungen.

Parameter/Methode	Kontr.	Gruppe 1			Gruppe 2			VKAS-Effekt (n = 22)
		vor Therapie (n = 11)	Placebo (n = 11)	VKAS (n = 11)	Nach-unters. (n = 11)	vor Therapie (n = 11)	Placebo (n = 11)	
Intellektuelle Funktion								
Cult. Fair Test: Punkte	25 (6)	18 (4)	20 (5)	22 (6)↑	22 (4)	13 (7)	17 (8)↑	16 (9) NS
Zahlensymboltest: Punkte	39 (11)	*27 (7)	28 (6)	31 (7)↑	29 (4)	*19 (10)	22 (10)↑	22 (19) + 3 <sup>b</sup>
Zahlenverbindungstest: s	39 (14)	58 (13)	51 (14)↑	42 (8)↑	51 (9)↓	83 (43)	71 (42)↑	86 (93) - 16 <sup>b</sup>
Konzentration/Aufmerksamkeit								
Reversionstest: Punkte	320 (68)	250 (76)	284 (73)↑	306 (71)↑	284 (42)	217 (117)	246 (124)↑	258 (129) NS
Test d 2: Punkte	379 (82)	262 (74)	311 (75)↑	332 (78)↑	309 (59)	232 (94)	266 (114)	275 (124) NS
Zahlentafel: s	271 (81)	390 (121)	337 (114)	267 (65)↑	312 (90)↓	479 (268)	416 (219)↑	437 (377) - 66 <sup>b</sup>
Feinmotorik								
Lange Stifte: s	38 (5)	55 (9)	51 (9)	46 (5)↑	51 (11)↓	58 (16)	52 (16)↑	52 (15) NS
Kurze Stifte: s	46 (12)	58 (10)	56 (11)	53 (9)↑	56 (8)	65 (19)	58 (12)↑	51 (9) NS
Steadiness: s/10	8 (17)	30 (50)	33 (52)	6 (8)↑	4 (1)	40 (77)	21 (24)	14 (36) - 4 <sup>b</sup>
Liniennachfahren: s	29 (13)	26 (8)	32 (12)↓	26 (10)↓	25 (8)	34 (18)	27 (12)↑	26 (15) - 11 <sup>b</sup>
Tapping: Treffer	202 (21)	184 (21)	178 (28)	190 (16)↑	183 (27)	167 (20)	184 (21)↑	174 (29) + 20 <sup>b</sup>
Aiming: s	10 (3)	11 (2)	11 (2)	10 (2)↑	10 (1)	14 (4)	13 (4)	12 (3) NS
Reaktionszeit								
optisch: s/100	26 (4)	31 (5)	33 (6)	30 (5)↑	36 (8)↓	36 (13)	35 (12)	34 (12) NS
akustisch: s/100	20 (3)	25 (3)	25 (3)	24 (3)	27 (7)	26 (10)	25 (7)	28 (10) - 3 <sup>b</sup>
Wahl: s/100	37 (6)	47 (11)	44 (8)	40 (6)↑	44 (8)↓	58 (12)	52 (12)↑	52 (14) NS
EEG								
dom. Frequenz: Wellen/s	8-12	8,3 (1,1)	8,2 (1,3)	8,9 (1,0)↑	8,4 (1,4)	8,7 (1,4)	9,2 (1,5)	8,6 (1,6) + 1 <sup>a</sup>
mittl. dom. Frequenz: W/s	8-12	8,4 (1,0)	8,4 (1,1)	9,0 (0,9)↑	8,6 (1,4)	8,4 (1,5)	9,0 (1,2)↑	8,6 (1,4) NS

Standardabweichung in Klammern. VKAS = verzweigte Aminosäuren; EEG = Elektroenzephalogramm; NS = nicht signifikant; ↑ = Verbesserung, ↓ = Verschlechterung; ↑ = 2 p < 0,05, ↑↑ = 2 p < 0,005. Indizes: <sup>a</sup> 2 p < 0,082, <sup>b</sup> = 2 p < 0,05, <sup>c</sup> = 2 p < 0,005. Das Symbol \* gibt den einzigen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen vor Therapie an. Die Pfeile geben die Signifikanz der Änderungen innerhalb einer Behandlungsperiode, bestimmt durch verbundene t-Tests, an. Die letzte Spalte zeigt den abgeschätzten Nettomedikamenteneffekt und, dargestellt durch Indizes, das mit der multivariaten Cross-over-Analyse bestimmte Signifikanzniveau. Die Nachuntersuchungswerte gehen nicht in die Berechnungen des VKAS-Effektes ein. Die Nachuntersuchungen zeigen jedoch bei manchen Tests eine signifikante Verschlechterung in Gruppe 1, die VKAS als letzte Behandlung erhielt, während in Gruppe 2, die Placebo in der zweiten Behandlungsperiode erhielt, keine Änderung festzustellen war.

Standardabweichungen der psychometrischen Variablen, die signifikante Änderungen aufwiesen, sind in Tabelle 8 aufgeführt. Die mnestische Funktion und der Mehrfach-Wahl-Wortschatz-Test zeigten keine Änderungen.

Gruppe 2 schnitt bei den psychometrischen Untersuchungen durchweg schlechter ab und hatte eine größere Varianz der psychometrischen Testergebnisse als Gruppe 1. Ein signifikanter Unterschied der Werte vor der Behandlung konnte nur beim Zahlensymboltest festgestellt werden. Dies entspricht dem leichten, jedoch nicht signifikanten Unterschied in den klinischen Befunden der Leberfunktion und einem niedrigeren Wert für den Aminosäurenquotienten.

Es konnten signifikante Verbesserungen der intellektuellen Funktion, der Konzentration und Aufmerksamkeit, der Feinmotorik, der Reaktionszeit und der EEG-Frequenz unter VKAS-Behandlung demonstriert werden. Eine VKAS-bedingte Verbesserung, wie in der rechten Spalte der Tabelle 8 angegeben, betrifft den Zahlensymboltest, den Zahlenverbindungstest, die Zahlentafel, Steadiness, Liniennachfahren, Tapping und die akustische Reaktionszeit. Der Einfluß auf die EEG-Frequenz war nur von grenzwertiger Signifikanz. Das Ausmaß der Verbesserungen war in beiden Gruppen ähnlich, wenn die Ergebnisse unter VKAS-Behandlung mit den unmittelbar davor ermittelten Werten verglichen wurden.

Lerneffekte scheinen beim Revisionstest, +13 Punkte (2 p = 0,066) und beim Zahlenverbindungstest, -14 s (2 p = 0,066), wahrscheinlich, wobei letzterer ebenfalls eine signifikante Verbesserung unter VKAS-Behandlung zeigt. Beim Test  $d_2$  war in einer früheren Untersuchung ein signifikanter Lerneffekt nachweisbar (6). Diese Tests zeigen nicht nur in beiden Gruppen unter VKAS-Behandlung, sondern auch in Gruppe 1 unter Placebo-Behandlung eine Verbesserung.

Die Ergebnisse der psychometrischen Untersuchungen 4 Wochen nach Versuchsende wurden mit den am letzten Tag der zweiten Behandlungsperiode erhaltenen Ergebnisse verglichen. Gruppe 1, die in der zweiten Behandlungsperiode VKAS erhielt, zeigte eine signifikante Verschlechterung in folgenden Tests: Zahlenverbindungstest, Benton-Test, Zahlentafel, Lange-Stifte-Umstecken und Reaktionszeit. In Gruppe 2, die während der zweiten Behandlungsperiode Placebo erhielt, wurde keine Änderung beobachtet.

Die Blindauswertung der Fahrtauglichkeit am Ende einer jeden Behandlungsperiode zeigte in einigen Fällen eine Verbesserung der Tauglichkeitseinstufung, insgesamt wurde jedoch keine statistische Signifikanz erreicht.

## Diskussion

Auf der Grundlage der Hypothese der falschen Neurotransmitter (11) sind zahlreiche unkontrollierte Arbeiten über den positiven Effekt von VKAS-Infusionen bei PSE erschienen (4, 12, 22, 34). Bisher sind 5 kontrollierte Studien an Patienten mit Koma Grad 3 bis 4 durchgeführt worden. 2 davon (32, 50) konnten keinen positiven Effekt von VKAS-Infusionen nachweisen. Eine Studie wies sogar auf eine mögliche nachteilige Wirkung hin (50). In einer Studie wurde über eine Verbesserung der Überle-

bensrate und der zerebralen Funktion durch mit VKAS angereicherten Infusionen berichtet (13). In der 4. Studie (36) wurden VKAS-Infusionen mit Lactulose verglichen. Die prospektive randomisierte Studie an 40 Patienten mit schwerem Coma hepaticum hatte eine völlige Restitution des Bewußtseinszustandes bei 70 % der mit VKAS-Infusionen behandelten Kranken und bei 47 % der mit Lactulose behandelten Kranken zum Ergebnis. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. In der letzten Studie (17) wurde eine Verkürzung der Komadauer unter Infusionsbehandlung mit VKAS festgestellt.

Bei Patienten mit Koma Grad 3 bis 4 tragen Faktoren wie Verschlechterung der Leberfunktion, interkurrente Blutungen, Elektrolytimbalancen, Nierenversagen und Infektionen erheblich zum Krankheitsverlauf bei. Keiner dieser Faktoren dürfte durch VKAS-Behandlung kurzfristig beeinflusst werden. Untersuchungen an einem solchen Patientenkollektiv sind daher sehr schwer zu interpretieren, sofern sie keine ausreichend große Patientenzahl umfassen.

Eine andere Situation liegt bei Kranken mit geringgradiger oder latenter Enzephalopathie vor, welche die häufigste Form der PSE darstellt (40). Bei diesen Patienten ist die Leberfunktion relativ stabil, und im allgemeinen bestehen keine lebensbedrohlichen Komplikationen. Die Bedingungen für die Untersuchung eines neuen therapeutischen Prinzips sind hier konstanter. Eine objektive Beurteilung in diesem Stadium der PSE ist nur durch Anwendung eines geeigneten psychometrischen Testprogramms möglich. Die offenkundige Notwendigkeit einer Langzeitbehandlung bei diesen Patienten schließt die Verwendung von Proteinrestriktion und Neomycin weitgehend aus, da diese zu unerwünschten Nebenwirkungen führen können. Die Lactulosebehandlung scheint eine sinnvolle Alternative zu sein. Nach unseren Erfahrungen ist die Akzeptanz aufgrund des unangenehmen Geschmacks und der gastrointestinalen Nebenwirkungen jedoch eingeschränkt, was langfristig eine schlechte Compliance zur Folge hat. Die in unserer Studie verwendeten Tabletten mit verzweigt-kettigen Aminosäuren und Placebo wurden während der auf 2 Wochen begrenzten Versuchsdauer gut toleriert.

In einer Pilotstudie (6) und in der vorliegenden Untersuchung konnten wir eine meßbare Verbesserung der zerebralen Funktionen bei Kranken mit geringgradiger PSE unter oraler VKAS-Behandlung nachweisen. Diese Ergebnisse entsprechen der ersten Beobachtung mit einer oralen VKAS-Behandlung bei einem Patienten (15) und den Ergebnissen einer kontrollierten (26) und einer doppelt blind kontrollierten Studie (23) sowie einer weiteren, erst kürzlich vorgetragenen Doppelblind-Cross-over-Studie (47).

Im Gegensatz zu diesen Befunden berichteten Eriksson et al. (9) über eine Cross-over-Studie an 7 Patienten, in der sie keine signifikante Verbesserung der zerebralen Funktionen feststellten. An dieser Studie kann aufgrund der mangelhaften statistischen Analyse, bei der die psychometrischen Ergebnisse nur durch verbundene t-Tests und ohne Berücksichtigung des Cross-over-Verfahrens verglichen wurden, Kritik geübt werden. McGhee et al. (30) untersuchten 4 stationäre Patienten mit einer anhand eines psychometrischen Testprogramms diagnostizierten subklinischen PSE. In einer Cross-over-Studie wurde mit VKAS angereicherte Diät mit

einem isonitrogenen Casein-Regime verglichen. Es wurden keine Unterschiede festgestellt. Mehrere andere kontrollierte Studien (10, 37, 43, 46), ebenfalls mit geringen Patientenzahlen, in denen zudem nur EEG und Reitan-Test untersucht wurden, erbrachten negative Ergebnisse. In jeder der Untersuchungen mit negativen Ergebnissen war die Zahl der Patienten jedoch wesentlich geringer als in den Untersuchungen mit positivem Ergebnis. Angesichts der geringen Patientenzahlen scheint die Wahrscheinlichkeit eines Typ-II-Fehlers bei diesen Untersuchungen relativ hoch zu sein.

Sieg et al. (42) behandelten 14 ambulante Patienten mit portosystemischem Shunt, die eine auf 40 g Protein beschränkte Diät einhielten, durch Zusatz von 44 g eines mit VKAS angereicherten Proteingemisches und verglichen diese Diät im Doppelblind-Cross-over-Verfahren mit isokalorischen Kohlenhydratgaben. Es wurden keine Unterschiede festgestellt. Nur 3 der 14 Patienten wiesen eine PSE mit Grad 1 auf, und nur diese Patienten hätten aus der Behandlung Nutzen ziehen können. Der Ernährungszustand der Patienten war nicht reduziert, weshalb keine Verbesserung erwartet werden konnte. Die einzige Schlußfolgerung aus dieser Untersuchung besteht darin, daß mit VKAS angereichertes Protein gut toleriert wird.

Zusätzlich zu den positiven Effekten auf die Zerebralfunktion erhöhte sich die semiquantitative Stickstoffbilanz, die sich nur auf die Differenz zwischen oraler Stickstoffaufnahme und Stickstoffausscheidung im Urin bezieht und Stickstoffverluste über Fäzes und Haut unberücksichtigt läßt, unter beiden Behandlungen und zeigte eine verstärkte Tendenz zur Verbesserung unter VKAS-Zufuhr. Darüber hinaus ging die erhöhte Stickstoffaufnahme durch VKAS-Substitution mit einer Abnahme der Blutammoniakspiegel, vermutlich aufgrund eines anabolen VKAS-Effektes, einher. Eine Verbesserung der Stickstoffbilanz unter VKAS-Therapie wurde von zwei anderen Untersuchern nicht festgestellt (23, 30). Unsere Ergebnisse bezüglich des Ammoniaks lassen sich nicht mit den Ergebnissen anderer Autoren vergleichen, da wir Ammoniakprofile bestimmten, während alle anderen mitgeteilten Ergebnisse sich nur auf Nüchternkonzentrationen beziehen.

Bei den Kranken mit unbeeinträchtigtem Glucosestoffwechsel änderten sich die Blutzuckerprofile während der verschiedenen Behandlungsperioden nicht. Kranke mit diabetischer Stoffwechsellage reagierten mit einem Anstieg der Blutzuckerwerte als Folge der vermehrten Kohlenhydratzufuhr, die als Hilfsstoffe in den Kautabletten enthalten waren (siehe Tab. 2).

Die meisten unserer Patienten haben eine alkoholbedingte Zirrrose. Durch Alkoholkonsum an sich kann es zu Störungen der zerebralen Funktion kommen, die sich bei Abstinenz bessern (24). Entsprechende zerebrale Funktionseinschränkungen sind vorwiegend bei Patienten mit starkem Alkoholkonsum und Entzugserscheinungen bei Abstinenz zu finden (20). Keiner unserer Patienten hatte Entzugserscheinungen in der Anamnese. Darüber hinaus wurden alle Patienten mindestens eine Woche vor Aufnahme in die Studie hospitalisiert. Schließlich stellt das Cross-over-Verfahren sicher, daß abstinenzbedingte Verbesserungen als Periodeneffekte hervorgetreten wären, die mit der Cross-over-Analyse von VKAS-Effekten getrennt werden können.



In Gruppe 2 sind die Ausgangsbedingungen in bezug auf Leberfunktion, Aminosäurenkonzentrationen und psychometrische Tests etwas schlechter als in Gruppe 1. Daher könnte angenommen werden, daß Gruppe 2 dringender eine Therapie benötigte. Obwohl die relative Verbesserung unter VKAS-Behandlung in beiden Gruppen vergleichbar war, zeigt es sich, daß die absoluten Werte in Gruppe 1 besser sind. Dies könnte darauf hinweisen, daß Gruppe 2 durch eine höhere Dosierung der VKAS noch mehr profitiert hätte.

Die Verbesserung des pathologischen Aminosäurenmusters und der psychometrischen Variablen in unserer Studie wie auch in anderen Untersuchungen stimmt gut mit der Hypothese der falschen Neurotransmitter überein. Die Gültigkeit dieser Hypothese ist jedoch umstritten. Bisher wurden alle Behandlungsmethoden der PSE aus noch unbewiesenen pathogenetischen Konzepten entwickelt. Sie müssen daher als empirisch angesehen werden. Dies betrifft auch die Behandlung mit VKAS. Verzweigt-kettige Aminosäuren erweisen sich bei der kurzfristigen Behandlung der latenten PSE als wirksam und dürften auch für die Langzeittherapie erfolgversprechend sein. Trotz meßbarer Verbesserungen bei mehreren wichtigen psychometrischen Tests änderte sich in unserer Studie in einigen Fällen die Gesamtbeurteilung, ohne Signifikanz zu erreichen. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, daß die VKAS-Behandlung nur während einer Woche angewandt wurde. Die Wirksamkeit einer Langzeitbehandlung wird gegenwärtig untersucht.

*Danksagung:* Wir danken den pharmazeutischen Werken J. Pfrimmer und Co. in Erlangen, BRD, für die Bereitstellung des oralen Aminosäurenpräparates und für die großzügige Unterstützung bei der Durchführung der Versuche.

### Literatur

1. Benton AL, Spreen O (1972) Der Benton-Test. Bern, Stuttgart: Huber
2. Benton DA, Harper AE, Spiney HE, Elvehjem CA (1956) Leucine, isoleucine and valine relationships in the rat. Arch Biochem Biophys 60:147-55
3. Brickenkamp R (1978) Aufmerksamkeit-Belastungstest d<sub>2</sub>. 6th ed Handanweisung. Verlag für Psychologie, Göttingen
4. Capocaccia V, Calacaterra V, Canginao C et al (1980) Therapeutic effect of branched chain amino acids in encephalopathy. A preliminary study. In: Orloff MJ, Stipa S, Ziparo V (eds) Medical and surgical problems of portal hypertension. Academic Press, London, pp 239-50
5. Denckla WD, Dewey HK (1967) The determination of tryptophan in plasma, liver and urine. J Lab clin Med 69:160-9
6. Egberts EH, Hamster W, Jürgens P et al (1981) Effect of branched chain amino acids on latent portalsystemic encephalopathy. In: Walser M, Williamson JR (eds) Metabolism and clinical implications of branched chain amino and ketoacids. Elsevier/North-Holland, New York, pp 453-63
7. Elithorn A, Lunzer M, Weinmann J (1975) Cognitive deficits associated with chronic hepatic encephalopathy and their response to levodopa. J Neurol Neurosurg Psychiatry 38:794-798
8. Elsass P, Lund Y, Ranek L (1978) Encephalopathy in patients with cirrhosis of the liver. A neuropsychological study. Scand J Gastroenterol 13:241-7
9. Eriksson LS, Person A, Wahren J (1983) Branched chain amino acids in the treatment of chronic hepatic encephalopathy. Gut 23:801-6

10. Ferenci P, Dragosic B, Wewalka F (1981) Oral administration of branched chain amino acids and ketoacids in patients with liver cirrhosis. In: Walser M, Williamson JR (ed) *Metabolism and clinical implications of branched chain amino and ketoacids*. Elsevier/North-Holland, New York Amsterdam, Oxford pp 507–12
11. Fischer JE, Baldessarini RJ (1971): False neurotransmitters and hepatic failure. *Lancet* ii:75–80
12. Fischer JE, Ebeid AM, Rosen HM, James JH, Keane JM, Soeters PB (1976) Improvement in hepatic encephalopathy by normalization of plasma amino acid patterns. *Gastroenterology* 70:981
13. Fischer JE (1984) The utilisation of BCAA in the treatment of hepatic coma. In: Capocaccia L, Fischer JE, Rossi-Fanelli F (eds) *Hepatic encephalopathy in chronic liver failure*. Plenum, New York, pp 311–21
14. Fleishman EA (1962) A factor analysis of psychomotor abilities. *J Exp Psychol* 46:95–105
15. Freund H, Yoshimura N, Fischer JE (1979) Chronic hepatic encephalopathy. Long term treatment with a branched chain amino acid enriched elemental diet. *JAMA* 242:347–9
16. Golverstadt S, Gilberstadt H, Buegel B, Collier R, McClain CJ, Zieve L (1978) Defective intellectual function in alcoholic cirrhotics and noncirrhotic alcoholics: Relationship to severity of liver disease. *Gastroenterology* 74:1037
17. Gluud C, Dejgaard A, Hardt F, Kristensen M, Koehler L, Melgaard B, Schütten JJ, Vilstrup H (1983) The Copenhagen Coma Group: Preliminary results of treatment with balanced amino acid infusion in patients with hepatic encephalopathy (Abstr). *Scand J Gastroent* 18, (Suppl 86):19
18. Hamster W, Mayer K (1982) Aufmerksamkeit-Einstellungs-Test (AET). Betz Testgesellschaft, Weinheim (in press)
19. Hamster W (1982) Wiener Reaktionsgerät. Handanweisung. G. Schuhfried, Mödling
20. Hamster W, Schomerus H (in press) Latent portalsystemic encephalopathy. II. Which is the role of alcohol in the expression of cerebral functional defects? *Dig Dis Sci*
21. Harper JE, Benevenga NJ, Wohlhueter RM (1970) Effects of ingestion of disproportionate amounts of amino acids. *Physiol Rev* 50:428–558
22. Holm E, Fiene R, Striebel JP, Haux P, Kirchmeier J (1978) Spontane und infusionsabhängige Konzentrationen der Plasmaamino-säuren bei Leberinsuffizienz. Biochemische Daten und EEG. In: Wewalka F, Dragosics B (eds) *Aminosäuren, Ammoniak und hepatische Enzephalopathie*. G. Fischer, Stuttgart, pp 176–94
23. Horst D, Grace N, Conn HO et al (1981) A double blind randomized comparison of dietary protein and oral branched chain amino acid solution in cirrhotic patients with chronic portal systemic encephalopathy (abstr). *Hepatology* 1: 518
24. Kish GB, Hagen JM, Woody MM, Harvey HM (1980) Alcoholics' recovery from cerebral impairment as a function of duration of alcoholism. *J Clin Psychol* 36:584–9
25. Laidlaw J, Read AE (1963) The EEG in hepatic encephalopathy. *Clin Sci* 24:109–20
26. Langhans W, Holm E, Staedt U, Hartmann M (1981) Diätetische Anwendung verzweigtkettiger Aminosäuren bei Patienten mit Leberzirrhose (abstr). *Z Gastroenterologie* 19:495
27. Lehrl S, Fuchs H, Lugauer J, Schumacher H, Nusko G (1977) *Manual zur Funktionspsychose Skala*. Vless Verlag, Vaterstetten
28. Lehrl S (1977) Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest MWT-B. D. Staube, Erlangen

29. Marschner G, Hamster W (1980) Revisions-Test. Handanweisung. Verlag für Psychologie, Göttingen
30. McGhee A, Henderson JM, Millikan WJ et al (1983) Comparison of the effects of hepatic aid and a casein modular diet on encephalopathy, plasma amino acids and nitrogen balance in cirrhotic patients. *Ann Surg* 197:288-93
31. Parsons-Smith BG, Summerskill WHJ, Dawson AM, Sherlock S (1957) The electroencephalograph in liver disease. *Lancet* ii:867-71
32. Michel H, Pomier Layrargues G, Aubin JP, Bories P, Mirouze D, Bauret P (1984) Treatment of acute hepatic encephalopathy by infusion of a modified amino acid solution. In: Capocaccia L, Fischer JE, Rossi-Fanelli F (eds) *Hepatic encephalopathy in chronic liver failure*. Plenum, New York, pp 301-10
33. Rehnström S, Simert G, Hansson JA, Johnson G, Vang J (1977) Chronic hepatic encephalopathy. A psychometrical study. *Scand J Gastroenterol* 12:305-11
34. Reiter HJ, Bode JCh (1978) Zufuhr nutzungsadaptierter Aminosäurengemische bei schwerer hepatischer Enzephalopathie. *Z Gastroenterologie* 16:457-64
35. Rikkers L, Jenko P, Rudman D, Freides D (1978) Subclinical hepatic encephalopathy: detection, prevalence and relationship to nitrogen metabolism. *Gastroenterology* 75:462-9
36. Rossi-Fanelli F, Riggio O, Cangiano C et al (1982) BCAA vs. lactulose in the treatment of hepatic coma. *Dig Dis Sci* 27:929-35
37. Schäfer K, Winther MB, Ukida M, Lewelling H, Reiter J, Bode JJ (1981) Influence of an orally administered protein mixture enriched in branched chain amino acids on the chronic hepatic encephalopathy of patients with liver cirrhosis. *Z Gastroenterologie* 19:356-62
38. Schneider B (1983) Crossover designs and repeated measurements. *Neuropsychobiology* 10:49-55
39. Schomerus H, Hamster W (1976) Latent portalsystemic encephalopathy. *Digestion* 14:5-6
40. Schomerus H, Hamster W, Blunck H, Reinhard U, Mayer K, Dölle W (1981) Latent portalsystemic encephalopathy. *Dig Dis Sci* 26:622-30
41. Sieg A, Gärtner U, Striebel JP et al (1979) Parenterale Aminosäurenbehandlung bei Patienten mit Leberzirrhose. *Inn Med* 6:209-16
42. Sieg A, Walker S, Czygan P et al (1983) Branched-chain amino acid-enriched elemental diet in patients with cirrhosis of the liver. A double blind crossover trial. *Z Gastroenterologie* 21:644-50
43. Simko V (1983) Long term tolerance of a special amino acid oral formula in patients with advanced liver disease. *Nutr Reports Intern* 27:765-73
44. Smith HH, Sikorski Smith L (1977) Wais functioning of cirrhotic and noncirrhotic alcoholics. *J clin Psychol* 33:309-313
45. Spolter PD, Harper AE (1961) Leucine-isoleucine antagonism in the rat. *Am J Physiol* 200:513-8
46. Swart GD, Frenkel M, van der Berg JWO (1981) Minimum protein requirements in advanced liver disease. In: Walser M, Williamson JR (eds) *Metabolism and clinical implications of branched chain amino and ketoacids*. Elsevier/North-Holland, New York Amsterdam Oxford, pp 427-32
47. Tschepe A, Holm E, Leweling H, Staedt U, Weber K (1962) European society of parenteral and enteral nutrition, München 9.-11. September 1985
48. Udenfried S (1962) Fluorescence assay in biology and medicine. Academic, New York London, pp 253-63
49. Vilstrup H, Dejgaard A (1984) Treatment of hepatic encephalopathy with branched chain amino acid enriched solutions. A review of randomized controlled trials. In: *Branched chain amino ketoacids in health and disease*. Karger, Basel, pp 497-504
50. Wahren J, Denis J, Desurmont S et al (1981) Is i.v. administration of BCAA effective in the treatment of hepatic encephalopathy? (abstr). In: *Proceedings of*

- the Third Congress of the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition. Maastricht, The Netherlands, September 27-30
51. Wechsler D (1964) Die Messung der Intelligenz Erwachsener. 3rd ed Bern. Huber, Stuttgart
52. Weiss RH (1971) Grundintelligenztest CFT3 Skala 3. G. Westermann, Braunschweig

Eingegangen 7. Januar 1986

Für die Verfasser:

Dr. E.-H. Egberts, Abteilung I, Medizinische Universitätsklinik Tübingen,  
7400 Tübingen