

Catedra de anatomie umană și medicină operatorie (cond.: prof. dr. T. Maros, doctor-docent, profesor emerit, membru corespondent al Academiei de științe medicale) a I.M.F. Tîrgu Mureș

## HIPERAMONIEMIA, FACTOR PRIMAR ÎN DECLANȘAREA SINDROMULUI DE ENCEFALOPATIE HEPATICĂ \*

dr. T. Maros, dr. Magda T. Seres-Sturm

Încă în secolul trecut s-a emis teoria „hepatotoxinelor“, care susținea că insuficiența hepatică severă ar fi determinată de „anumite“ produse de dezintegrare ale țesutului hepatic alterat. Printre factorii declanșatori ai acestor stări, în epoca biochimiei moderne s-a conturat tot mai mult rolul patogenetic al intoxicației amoniacale.

Hiperamoniemia endogenă, determinată genetic pe baza unei disenzimii ereditare, este amintită tot mai frecvent în literatura de specialitate (Russel și colab. 1962; Rett, 1967; Rett și Stöckl, 1968; Rett, 1969), fiind capabilă să provoace la copii: tulburări caracteristice pe traseul EEG și leziuni histologice grave în s.n.c.

Amoniacul exogen, rezultat din putrefacția bacteriană a conținutului intestinal, se consumă pe fondul metabolic normal al hepatocitului, iar surplusul se epurează prin mecanismele fiziologice binecunoscute. Din această cauză gradul amoniemiei normale este de ordinul milimolilor (Brown și colab., 1957). Bazați pe considerentul că sediul preferat al resorbției amoniacale ar fi intestinul gros (Silen și colab. 1955), unii autori au propus extirparea colonului (Légér, 1963) sau excluderea acestuia prin ileosigmoidectomie (Mc.Dermott, Victor și Point, 1962), în scopul prevenirii episoadelor comatoase la bolnavii cirofici. Din intestinul subțire se pot resorbi de asemenea importante cantități de amoniac (White și colab., 1955; Mc.Dermott, 1957; Fischer și Faloan, 1957; Ewe și Summers-Kill, 1965), în jejun avînd loc o resorbție pasivă, pe cînd în ileon acest proces se desfășoară cu consum de energie (Mossberg, Ross și Weingarten, 1965, 1966; Mossberg și Ross, 1967; Mossberg, 1967). Gradul maxim de resorbție al amoniacului provenit din hemoragii digestive se constată atunci, cînd singele stagnează mai mult timp în stomac (Young și colab., 1957; Bessman și Mirick, 1958). Eritrocitele administrate pe cale gastrică produc în singele portal o hiperamoniemie mult mai accentuată decît plasma sanguină (Bessmann și Hawkins, 1963). În privința amoniacului exogen de natură proteică, unii aminoacizi (ca: glutamina, asparagina și metionina) produc prin absorbție digestivă o hiperamoniemie portală mult mai mare decît cistina (Webster și Gabuzda, 1957; Webster, Davidson și Gabuzda, 1958; Kisfaludy, Büki și Mészáros, 1964).

În condițiile unui regim circulator hepatic nealterat, ficatul metabolizează și epurează în ritm normal amoniacul endo- și exogen, concentrația obișnuită a acestuia în singele periferic crescînd tranzitoriu după alimentație și activitate musculară, mai accentuat în eritrocite decît în plasmă (Seligson și Hirahara, 1957; Ternberg și Hershey, 1960; Mondzag, Ehrlich și Seegmiller, 1965). În singele portal valorile normale ale azotului amoniacal pot să crească pînă la 250 gamma % (Conway, 1957; Martini, 1961). Diversitatea de opinii în privința valorii amoniemiei normale

\* Comunicat la ședința din 10 aprilie 1971. a Secției de chirurgie a Filialei U.S.S.M. Mureș.

se datorește în primul rând multiplelor metode de laborator folosite pentru determinarea amoniacului liber. *Castaigne, Cambier și Schuller* (1965) susțin că amoniemia patologică depășește întotdeauna 25 gamma %, iar în jurul valorilor de 50—95 gamma % apar tulburări psihice, care pot evolua până la stări comatoase. Cu toate acestea, pragul normal de amoniemie este și azi o problemă controversată (*Müller-Beissenhirtz și Keller*, 1965; *Müting și colab.*, 1968). În caz de ciroză, dar mai ales în encefalopatia portală, valorile medii ale amoniemiei cresc până la 130—360 gamma %, fapt care — pe lângă tulburarea mecanismelor de epurare amoniacală — denotă că toxicul invadează circulația generală prin shunturile portosistemice intra- și extrahepatice caracteristice cirozei. Atingând pragul critic, declanșează simptomele nervoase cunoscute ale insuficienței hepatice studiate pe larg între anii 1950—1960.

Consecințele acestor stări sînt și mai evidente în cazul anastomozelor portocave chirurgicale, care derivă amoniacul intestinal în circulația generală.

Integritatea angioarhitectonicii hepatice reprezintă așadar factorul esențial, care condiționează epurarea și detoxifierea amoniacului în ficat (*Summerskill*, 1955; *Riddell*, 1955; *Rappaport și colab.*, 1956). Modificările relației capilar-parenchim și raporturile nefuncționale între nodulii regenerativi și capilarele nou-formate în ciroză determină circumstanțele favorizante ale dismetabolismului amoniacal, cu grave repercusiuni asupra neuronilor cerebrali. Se pare că în aceste condiții aportul de singe oxigenat prin artera hepatică contribuie pînă la o anumită limită la susținerea funcțiilor enzimactice cu rol în metabolizarea amoniacului (*Potvin, Rappaport și Scott*, 1961; *Potvin*, 1963; *Keynes*, 1963).

Efectele dăunătoare ale surplusului de amoniac din circulația sistemică, asupra funcțiilor cerebrale, au fost semnalate încă în primii ani ai secolului nostru de *Bickel, Pravidci și Nentchi*. În lumina acestor date, s-a emis vechea ipoteză potrivit căreia producerea amoniacului cerebral ar fi corelată cu starea funcțională a centrilor nervoși superiori (*Tashiro*, 1922; *Winterstein și Hirschberg*, 1925). Această teorie este susținută de observația recentă după care concentrația amoniacului cerebral scade simțitor în starea de hibernație (*Godin și colab.*, 1967).

Concepția potrivit căreia amoniacul din țesutul cerebral ar fi „un indicator al stării funcționale a creierului” a fost confirmată de soții *Vladimirov* (1953, 1954), *Urba* (1955) și *Kosyakov* (1956), fiind demonstrată prin aplicarea diferiților stimuli cu acțiune excitatorie asupra centrilor din creier (*Richter și Dawson*, 1948; *Torda*, 1953; *Bañez, Pscheidt și Stone*, 1954; *Budanova*, 1955; *Kosyakov*, 1956; *Rozengart, Maslova și Panyukov*, 1956; *Tsukada și colab.*, 1958; *Ihara*, 1958; *Naruse și colab.*, 1960; *Stone, Tews și Mitchell*, 1960; *Salvatore, Bocchini și Cimino*, 1963). La bolnavii cu simptome de excitație psihomotorie nivelul ridicat al amoniemiei în lichidul c.r. se consideră ca un fenomen constant, cu valoarea indicativă (*Baiburtyan*, 1963). Mai nou *Badiu și Mison-Crighel* (1966) arată creșterea amoniacului liber în focarele epileptogene după aplicarea locală de mescalină, considerînd că acest fenomen se datorește excitabilității corticale și blocării mecanismelor enzimactice de contracarare a hiperamoniemiei.

În condiții obișnuite, surplusul de amoniac din s.n.c. este neutralizat și descompus de sistemele enzimactice ale neuronilor (*Bessman S. P. și Bessman A. N.*, 1955). In vitro amoniacul blochează activitatea transaminazei glutamic-oxalacetice (*Porter și Folch*, 1957), iar la bolnavii în coma hepatică diminuează consumul de O<sub>2</sub> al creierului (*Fazekas și colab.*, 1956), ceea ce a sugerat ideea că amoniacul deprimă activitatea enzimelor oxidoreductoare fixate de mitocondrii, îngreunînd mecanismele de transfer electronic în neuroni (*Okada*, 1967). Producînd leziuni mitocondriale severe (*David și Kettler*, 1961), afectează selectiv suportul generator de energie al neuronului, fapt ce rezultă și din cercetările mai noi care au demonstrat acțiunea teratogenă a amoniacului la embrionul în creștere (*Notz*, 1967). Se mai învinuie efectul deprimant asupra acetilcolinei și colinesterazei din s.n. (*Torda*, 1953; *Martens*, 1955), tulburări de pH (*Bessman și colab.*, 1961; *Moore, Strohmeyer și Chalmers*, 1963) care ușurează interferarea amoniacului în principalele circuite

oxidative necesare bunei funcționări a sistemului neuronal (Warren și Schenker, 1963). Mai nou s-a arătat că ionii de  $\text{—NH}_4\text{—}$  deprimă concentrația de ATP și fosfocreatină în trunchiul cerebral (Schenker și colab., 1967), provocând totodată și depleția alfa-cetoglutaratului în ariile corticale (Shorey, Mc.Candless și Schenker, 1967).

Numeroase lucrări citate azi în literatura mondială consideră amoniacul ca „veriga comună” a tuturor accidentelor neuroase în stările de insuficiență hepatică, tratind pe larg mecanismele prin care ionii de amoniu provoacă „asfixia biochimică” a neuronilor prin acțiunea lor toxică directă, sau prin tulburarea proceselor energetico-oxidative la nivelul neuronilor. Conflictul nemijlocit cu substratul enzimatic neuronal este înlesnit de starea de hipoxie, respectiv de toți factorii care măresc viteza de disociere a ionilor de  $\text{—NH}_4\text{—}$  în amoniac liber liposolubil și permeabilitatea barierei hepatoencefalice (Broman și Lindberg-Broman, 1945; Karr și Hendrichs, 1949; Eiseman și colab., 1955; Iwahashi, 1956; Warren, 1958; Warren și Nathan, 1958; Roberge și Charbonneau, 1968). Suferința neuronală declanșată experimental prin administrarea sărurilor de amoniu care pun în libertate ioni de  $\text{—NH}_4\text{—}$ , se traduce pe traseul EEG prin apariția unor unde încetinite, subvoltage și trifazice (Wakabayashi, 1960; Potvin, Rappaport și Scott, 1961; Berl și colab., 1962), asemănătoare aceloră înscrise la om în comele hepatice (Parsons-Smith și colab., 1957). În cazuri mai grave apar succesiuni de contracții tonice și clonice, urmate de decesul animalelor (Chen și Bohner, 1956). La cîinii readuși din coma amoniacală persistă un timp semne neurologice reziduale (Eiseman și Clark, 1958). Autorii care au studiat caracterul reacției neuronale în circumstanțele arătate, afirmă că mărirea concentrației de amoniac în creier — independent de cauza declanșatoare — este expresia comună a tulburărilor metabolice care însoțesc stările de excitație ale s.n.c. (Gershnovich și Krisschevskaia, 1954; Gray, Johnston și Spearing, 1956; Takahashi și colab., 1961; Badiu și Mison-Crighel, 1966; Wiechert și Göllnitz, 1969). În etapa următoare are loc faza de deprimare a funcțiilor cerebrale (letargie și comă), reacția avind deci un caracter bifazic (Salvatore, Bocchini și Cimino, 1963).

Persistența excesului de amoniac în s.n.c. se datorește fie deficienței mecanismelor de detoxifiere amoniacală la nivelul creierului (Bessman, 1959), fie desaminării exagerate a substanțelor azotoase introduse în mari cantități în organism (Greenstein și colab., 1956; Bessman, 1956; Fahey, Nathans și Rairigh, 1957; Sherlock, 1958). Din acest punct de vedere sînt edificatoare vechile observații, care au scos în evidență efectele neurotoxice exercitate de alimentația bogată în carne la cîinii și bolnavii cirofici purtători de fistule porto-cave. De altfel, toleranța scăzută a animalelor cu fistulă Eck — mai ales de tip „end-to-side” (Zuidema și colab., 1962) — și predispoziția lor la tulburări neuroase au fost din nou confirmate de Dempser, Billing și Vaughan (1962).

Pe lângă tulburările citoenzimactice amintite mai sus, fenomenele neuroase și psihice care însoțesc excesul de amoniac în creier se datoresc influenței negative a ionilor de  $\text{—NH}_4\text{—}$  asupra principalelor surse de energie neuronală (ATP, fosfocreatina și glicogenul), care coincid frecvent cu simptomele clinice observate la animalele tratate cu săruri de amoniu (Muntz și Hurwitz, 1951; Holzer și With, 1958, 1960; Holzer și Grunicke, 1961; Loecker, 1964; Valenzuela, 1965, 1966; Kloppick, Jacobasch și Rappaport, 1967; Glogner, 1967; Schenker și colab. 1967).

Din cele de mai sus rezultă importanța teoretică și practică a modelelor experimentale de producere a hiperamoniemiei, asociate cu simptome clinice, biochimice și histologice de suferință neuroasă.

În ultimii 40 de ani s-au elaborat o serie de metode bazate pe administrarea unor săruri de amoniu în curentul sanguin sau pe cale digestivă, a căror simplă înșirare ar necesita pagini întregi. Mai nou s-a arătat că semnele clinice ale intoxicației amoniacale se manifestă pregnant în cazul dozării intraduodenale (Gips, Que și Trip, 1968), mai ales cînd toxicul resorbit pătrunde direct în circulația sistemică prin shunturile porto-cave intra- și extrahepatice. De aceea, unii autori au reco-

mandat mai de mult testul amoniemiei provocate prin administrarea orală a săru-  
rilor de amoniu, pentru punerea în evidență „pe cale biochimică” a colateralelor  
portosistemice în caz de ciroză la om (*Hennrich și Breuer, 1959; Stahl, 1959; Tsu-  
kiyama și colab., 1961, Martini și Wiebel, 1964*).

Dozarea repetată a amoniacului în singele venos și arterial periferic constituie  
de asemenea un important reper la aprecierea măsurilor terapeutice instituite cu  
scopul de a reduce formarea în exces a amoniacului intestinal (*Martini, Strohmeyer  
și Dölle, 1959; Gross, 1961; Martini, 1961; Schreiber și colab., 1961; Haefely, Hürli-  
mann și Staub, 1962; Voegt, 1962; Egense, 1963*). Mai recent s-a demonstrat că im-  
portante cantități de amoniac ajung în circulația sistemică prin limfa vehiculată de  
canalul toracic. Paralel cu creșterea amoniemiei în singele venos, apar simptomele  
nervoase și psihice ale encefalopatiei hepatice (*Müller-Beissenhirtz și Keller, 1965;  
Fish, Mahaffey și Pope, 1967*) însoțite de modificări pe traseul EEG (*Eichler, 1964*).

După *Castaigne, Cambier și Schuller (1965)* ascensiunea rapidă a amoniacului  
sanguin la câteva minute după administrarea per orală a 0.50—1.50 g clorură de  
amoniu, constituie indiciul cert al existenței shunturilor porto-cave. În schimb,  
dacă amoniograma repetată semnalează creșterea lentă a amoniacului din singele  
periferic, avem de a face cu o insuficiență hepatică fără shunturi de derivație porto-  
sistemică.

Plecind de la premisa că hiperamoniemia joacă un rol hotărîtor în producerea  
sindromului de encefalopatie hepatică (*Sarles și colab., 1966*), măsurile de prevenire  
a acestor stări vizează pe de o parte reducerea sintezei de amoniac în intestin, iar  
pe de altă parte micșorarea absorbției sale din tubul digestiv în circulația portală,  
respectiv înlăturarea surplusului de amoniac din circulația sistemică.

Restrîngerea aportului de proteine din alimente, antibioterapia, rășinile schim-  
bătoare de ioni (*Schiff, 1963*), administrarea de ornitină, arginină, acid glutamic și  
aspartic, separat sau în diferite combinații (*Gullino, Mitbender și Moore, 1961;  
Manning, 1964; Salvatore și colab., 1964; Sakaguchi, 1966; Matsuzaki, 1967; Gold-  
sworthy, Middleton și Kelly, 1968; Hoek și colab., 1969*), împreună cu o serie de  
proceduri aplicate în ultimul timp, cum sînt: epurarea singelui printr-un circuit  
extracorporeal conținînd schimbători de ioni (*Neslon și Ching, 1964; Zuidema și  
colab., 1964*), prin hemodializă, (*Weg și colab., 1954*), dializă peritoneală (*Nienhuis,  
Mulmed și Kelley, 1963*), exsanguinotransfuzie (*Berger și colab., 1966*), perfuzii  
printr-un ficat heterolog (*Eiseman, Liem și Roffucci 1965*), dializă limfatică (*Fish,  
Mahaffey și Pope, 1967*) și altele, urmăresc fiecare protejarea organismului, pe căi  
diferite, față de efectele nocive ale intoxicației amoniacele.

Ținînd cont de faptul că encefalopatia hepatică este determinată adesea de  
leziuni citolitice extinse în ficat, care degajă produși de dezintegrare cu efecte  
neurotoxice, ne-am propus să studiem acest tip de hiperamoniemie mai apropiat de  
condițiile naturale.

Cu mai bine de un deceniu în urmă, am demonstrat că excizia și reimplanta-  
rea fragmentelor de ficat în cavitatea peritoneală provoacă la cobai, iepuri și cîini  
o mortalitate mult superioară celei înregistrate după implantarea fragmentelor de  
rinichi și splină (*Maros și colab., 1958, 1959*). Autogrefele hepatice sufereau o des-  
compunere rapidă (în 48 de ore), provocînd o secreție peritoneală serosanguino-  
lentă de mici proporții, spre deosebire de implantatele renale și splenice care-și pă-  
strau structura timp de mai multe săptămîni, fără să declanșeze o reacție perito-  
neală.

La cîinii purtători de grefe hepatice am remarcat semne de intumescență neuro-  
nală, picnoze, dezintegrări celulare și leziuni anoxice în scoarța cerebrală, cerebel  
și trunchiul cerebral (*Maros și colab., 1959, 1964*). Faptul, că fragmentele de ficat  
implantate subcutan la același animal își păstrau structura microscopică la două  
săptămîni după grefare, ne-a condus la ideea că leziunile neuronale sînt determi-  
nate de factorii rezultați în urma descompunerii fulgerătoare a grefelor hepatice în  
cavitatea peritoneală. Era firesc să presupunem acțiunea neurotoxică a produșilor  
de autoliză, fiindcă semnele clinice de suferință neuroasă (somnolență, apatie și

stările comatoase) se agravau treptat la toți cîinii înainte de deces. Dozările de amoniac în singele periferic indicau o hiperamoniemie care în primele 14 ore depășea de 3—6 ori valorile inițiale, menținindu-se la un nivel ridicat și după 35 de ore de la implantare. Spre deosebire de cîinii cu implantate renale și splenice, la care concentrația de amoniac nu s-a modificat față de valorile obținute înainte de intervenție. Am dedus, că autoliza rapidă a grefelor de ficat în cavitatea peritoneală provoacă o ascensiune vădită a amoniemiei în singele periferic, fiind cauza generatoare a deceselor în masă, asociate cu semne clinice și morfologice de gravă suferință a s.n.c.

În legătură cu modelul nostru de producere a hiperamoniemiei experimentale, este necesar să arătăm că după unii autori (*Wangensteen și Waldron*, 1928; *Andrews și Hrdina*, 1931) autoliza peritoneală a implantelor de ficat proaspăt generează la cîinii o toxemie fulminantă, cauzată de *Clostridium Welchii* prezent totdeauna în ficatul cîinilor (*Ellis și Dragstedt*, 1930; *Rewbridge*, 1931; *Dragstedt, Haymond și Ellis*, 1934; *Andrews și colab.*, 1937; *Schweinburg și Sylvester*, 1953). Deznodămîntul fatal s-ar datora deci septicemiei, ce se instalează ca o consecință a peritonitei generalizate cauzată de microorganismele de origine intestinală, ajunse în peritoneu datorită creșterii permeabilității peretelui intestinal (*Schweinburg și Heimberg*, 1949; *Cohn și colab.*, 1960).

În experimentele noastre semne de peritonită generalizată s-au manifestat în proporție foarte redusă, înregistrindu-se mai mult fenomene de iritație locală în jurul implantelor hepatice. Ori, *Clostridium Welchii* fiind un germeni patogen deosebit de agresiv, peritonita ar fi trebuit să apară la majoritatea cîinilor cu implant de ficat. În schimb, hiperamoniemia, semnele clinice, cit și leziunile morfologice care reflectau suferința s.n.c. au apărut constant la aceste animale. Prin urmare, nu avem motive să ne îndoim că în declanșarea simptomelor de mai sus un rol holăritor revine excesului de amoniac rezultat din autoliza grefelor hepatice.

În ultimii ani am efectuat o serie de investigații cu scopul de a aduce unele precizări referitoare la caracterul intoxicației amoniale de origine citolitică. Iată câteva din constatările noastre preliminare.

Aplicînd pe un mare număr de cîinii metoda de implantare a autografelor de ficat în cavitatea peritoneală, am confirmat că hiperamoniemia masivă, însoțită de simptomele nervoase mai sus amintite (sommolență, apatie, comă) sînt fenomene ce se repetă consecvent în circumstanțele arătate. În timp ce cîinii cu implant hepatic pier în primele zile în proporție de peste 50 %, martorii la care fragmentul de ficat a fost scos din organism supraviețuiesc fără excepție intervenția. Dozarea electroliților din singe indică creșterea sodiului plasmatic și scăderea celui eritrocitar, în timp ce potasiul manifestă o tendință de scădere în ambele compartimente, paralel cu ascensiunea rapidă a amoniacului sanguin (*Maros, Dumitrescu, Vofkori și László A.*, 1970). Același procent de mortalitate l-am găsit la o altă serie de cîinii cu implant hepatic, împreună cu creșterea semnificativă față de martorii a activității transaminazei glutamic-piruvice, fapt ce constituie încă un argument în favoarea autolizei rapide a grefelor de ficat în cavitatea peritoneală (*Maros, Vofkori și László A.*, 1970).

Însămînțările pe medii de cultură pentru anaerobi, efectuate la o nouă serie au confirmat doar la un singur cîine prezența anaerobului *Clostridium Welchii*, fapt ce nu concordă cu afirmațiile autorilor citați mai sus (*Maros, László J., Vofkori și László A.*, 1971). Și la această serie am înregistrat același grad de hiperamoniemie, procent de mortalitate și semne clinice ca la loturile anterioare, însoțite de modificări pe traseul EEG asemănătoare celor înțînute în encefalopatia hepatică (*Maros, Popoviciu, Vofkori și László A.*, 1971).

Din cele de mai sus rezultă că autoliza rapidă a țesutului hepatic propriu, implantat în cavitatea peritoneală, provoacă o degajare masivă de amoniac, care ajunge în circulația sistemică, provocînd în majoritatea cazurilor o intoxicație amoniacală cu sfîrșit letal.

Hiperamoniemia de origine citotoxică, însoțită de creșterea remarcabilă a transaminazei glutamic-piruvice, schimbă raportul dintre sodiul plasmatic și eritrocitar, producând în același timp leziuni neuronale în s.n.c., exprimate electrofiziologic și morfologic. Pe baza cercetărilor noastre de până acum posibilitatea toxemiei anaerobe poate fi exclusă ca factor generator al deceselor.

Cercetările noastre ne-au întărit în convingerea că, în studiul problemelor legate de geneza și combaterea stărilor de hiperamoniemie, modelul experimental preconizat de noi este superior procedurilor folosite de alți autori.

Sosit la redacție: 6 aprilie 1971.

### Bibliografie

1. ANDREWS E., HRDINA L.: Surg Gynecol. Obst. (1931), 52, 61; 2. ANDREWS E., HARKINS H., HARMAN P. H., HUDSON J.: Ann. Surg. (1937), 105, 392; 3. BADIU G., MISON-CRIGHEL N.: J. Neurochem. (1966), 13, 1217; 4. FAIBURTYIAN A. G.: Vopr. Med. Khimii (1963), 9, 601; 5. BENITEZ D., PSCHIEDT G. R., STONE W. E.: Amer. J. Physiol. (1954), 176, 488; 6. BERGER R. L., LIVERSAGE R. M. Jr., CHALMERS T. C., GRAHAM J. H., MCGOLDRICK D. M., STOHLMAN F. Jr.: New Engl. J. Med. (1966), 274, 497; 7. BERL S., TAKAGAKI G., CLARKE D. D., WAELSCH H.: J. Biol. Chem. (1962), 237, 2562; 8. BESSMAN S. P., BESSMAN A. N.: J. Clin. Invest. (1955), 34, 622; 9. BESMANN A. N., MIRICK G. S.: J. Clin. Invest. (1953), 37, 990; 10. BESSMAN S. P.: Adv. Clin. Chem. (1959), 2, 133; 11. BESSMAN S. P., RUDO F., ADAMS COWLEY R.: Surgery (1961), 50, 478; 12. BESMAN A. N., HAWKINS R.: Gastroenterology (1963), 45, 368; 13. BICKEL: citat de RISSEL, STEFENELLI și WEWALKA, 1957; 14. BROMAN T., LINDBERG-BROMAN A. M.: Acta Physiol. Scand. (1945), 10, 102; 15. BROWN R. H., BUDA H. D., KORKES S., HANDLER P.: Acta Biochem. Biophys. (1957), 66, 301; 16. BUDANOVA A. M.: Izv. Akad. Nauk S.S.S.R., ser. biol. (1955), 6, 80; 17. CASTAIGNE P., CAMBIER J., SCHULLER E.: Presse Méd. (1965), 73, 2319; 18. CHEN G., BOHNER B.: J. Pharmacol. (1956), 117, 142; 19. COHN I., COTHAR A. M., ATIK A., LUMPKIN W. M., DUDSON T. L., WERNETTE G. J.: Ann. Surg. (1960), 152, 827; 20. CONWAY E. J.: „Microdiffusion Analysis and Volumetric Error“, 4<sup>th</sup> revised Ed. Crosby Lockwood and Ltd., London, 1957; 21. DAVID H., KETTLER L. H.: Z. Zellforsch. u. mikr. Anat. (1961), 53, 857; 22. DEMPSEY W. J., BILLING B. H., VAUGHAN L. C.: Rev. Franc. Étud. Clin. Biol. (1962), 7, 1071; 23. DRAGSTEDT L. R., HAYMOND H. E., ELLIS J. C.: Arch. Surg. (1934), 28, 232; 24. EGENSE J.: Acta Med. Scand. (1963), 73, 7; 25. EICHLER M.: Science, (1964), 144, 886; 26. EISEMAN B., FOWLER W. J., WHITE P. J., CLARK G. M.: Surg. Forum (1955), 6, 369; 27. EISEMAN B., CLARK G. M.: Surgery (1958), 43, 476; 28. EISEMAN B., LIEM D. S., ROFFUCCI P.: Ann. Surg. (1965), 162, 329; 29. ELLIS J. C., DRAGSTEDT L. R.: Arch. Surg. (1930), 20, 8; 30. EWE K., SUMMERSKILL W. H. J.: J. Lab. Clin. Med. (1965), 65, 39; 31. FAHEY J. L., NATHANS D., RAIRIGH D.: Amer. J. Med. (1957), 23, 860; 32. FAZEKAS J. F., TICKTIN H. E., EHRMENTRAUT W. R., ALMAN R. W.: Amer. J. Med. (1956), 21, 843; 33. FISCHER C., FALON W. W.: New Engl. J. Med. (1957), 56, 1030; 34. FISH J. C., MAHAFFEY W. C., POPE N. A.: Texas Rep. Biol. Med. (1967), 25, 172; 35. GERSHENOVICH Z. S., KRISCHEWSKAIA A. A.: Dokl. Nauk S.S.R. (1954), 95, 837; 36. GIPS H. C., QUE G. S., TRIP J. A.: T. Gastroent. (1968), 1, 299; 37. GLOGNER P.: Z. ges. exp. Med. (1967), 144, 210; 38. GODIN Y., MARK J., KAYSER CH., MANDEL P.: J. Neurochem. (1967), 14, 142; 39. GOLDSWORTHY D., MIDDLETON M. D., KELLY K. A.: Arch. Biochem. (1968), 128, 153; 40. RAY J., JOHNSTON J. M., SPEARING C. W.: Fed. Proc. (1956), 15, 265; 41. REENSTEIN J. P., WINITZ M., GULLINO P., BIRNBAUM S. M., OTEY M. C.: Arch. Biochem. Biophys. (1956), 64, 319; 42. GROS H.: Dtsch. med. J. (1961), 12, 21; 43. GULLINO P. M., MITBANDER V. B., MOORE T. B.: J. Lab. Clin. Med. (1961), 57, 671; 44. HAEFELY W., HÜRLIMANN A., STAUB H.: Med. Klin. (1962), 1, 696; 45. HENNRICH G., BREUER H.: Ärztl. Wschr. (1959), 14, 73; 46. HOEK

J. B., CHARLES R., De HAAN E. J., TAGER J. M.: *Biochim. Biophys. Acta* (1969), 172, 407; 47. HOLZER H., WITT J.: *Biochem. Z.* (1958), 330, 545; 48. HOLZER H., GRUNICKE H.: *Biochim. Biophys. Acta* (1961), 53, 591; 49. IHARA K.: *Okayama Igakkai Zasshi* (1958), 70, 4218; 50. IWAHASHI N.: *Kumamoto Med. J.* (1956), 9, 97; 51. KARR N. W., HENDRICHES E. L.: *Amer. J. Med. Sci.* (1949), 218, 302; 52. KEYNES W. M.: *J. Physiol. (London)*, 1963, 166, 50 P; 53. KISFALUDY S., BÜKI B., MÉSZÁROS S.: *Acta Med. Hung.* (1964), 20, 365; 54. KLOPPICK E., JACOBASCH G., RAPPAPORT S.: *Acta Biol. Med. Germ.* (1967), 18, 37; 55. KOSYAKOV K. S.: *Farmakol. i Toksikol.* (1956), 19, 17; 56. LEGER L.: *Presse Méd.* (1963), 46, 2181; 57. MANNING R. T.: „Chemistry of Ammonia Intoxication. *Biochemical Clinics*“. Vol. 3, Reuben H. Donnelley Corp., New York, 1964; 58. MAROS T., KELEMEN J., NAGY B., ÁBRAHÁM AL.: *Naturwiss.* (1958), 45, 399; 59. MAROS T., KELEMEN J., NAGY B., ÁBRAHÁM AL.: *Arkhiv patol. (Moskova)*, 1959, 10, 39; 60. MAROS T.: „Interrelațiile visceroviscerale și neuro-viscerale ale ficatului“, Edit. Acad. R.P.R., București, 1964; 61. MAROS T., DUMITRESCU C., VOFKORI J., LÁSZLÓ A.: Modificările electroliților plasmatici și eritrocitari în hiperamoniemiă experimentală (manuscris); 62. MAROS T., LÁSZLÓ A., LÁSZLÓ J., POPOVICIU L., VOFKORI J.: Date nepublicate; 63. MARTENS R.: *Acta Clin. Belg.* (1955), 10, 124; 64. MARTINI G. A., STROHMAYER G., DÖLLE W.: *Medizinische* (1959), 2, 2549; 65. MARTINI G. A.: *Dtsch. med. Wschr.* (1961), 86, 1351; 66. MARTINI G. A., WIEBEL J. P.: *Med. Klin.* (1964), 59, 618; 67. MATSUZAKI S.: *Shikoku Acta Med.* (1967), 23, 37; 68. McDERMOTT W. V. Jr.: *New Engl. J. Med.* (1957), 257, 1076; 69. McDERMOTT W. V. Jr., VICTOR M., POINT W. W.: *New Engl. J. Med.* (1962), 267, 850; 70. MONDZAC A., EHRlich G. E., SEEGMILLER J. E.: *J. Lab. Clin. Med.* (1965), 66, 526; 71. MOORE E. W., STROHMAYER G. W., CHALMERS TH. C.: *Amer. J. Med.* (1963), 35, 350; 72. MOSSBERG S. M., ROSS G., WEINGARTEN B.: *Nature* (1966), 212, 1588; 73. MOSSBERG S. M.: *Amer. J. Physiol.* (1967), 213, 1327; 74. MOSSBERG S. M., ROSS G.: *J. Clin. Invest.* (1967), 46, 490; 75. MUNTZ A., HURWITZ J.: *Arch. Biochem. Biophys.* (1951), 32, 137; 76. MÜLLER-EISENHIRTZ W., KELLER H.: *Klin. Wschr.* (1965), 43, 43; 77. MÜTING D., HEINZE J., REIKOWSKI J., BETZIEN G., SCHWARTZ M., SCHMIDT F. H.: *Clin. Chim. Acta* (1968), 19, 391; 78. NARUSE H., KATO M., KUROKAWA M., HABA R., YABE T.: *J. Neurochem.* (1960), 5, 359; 79. NEALON T. F., CHING N. P.: „Ionexchange Resins in Hepatic Coma, *Biochemical Clinics*“, No. 3, The Liver. Reuben H. Donnelley Corp., New York, 1964; 80. NIENHUIS L. I., MULMED E. I., KELLEY J. W.: *Amer. J. Surg.* (1963), 106, 980; 81. OKADA M.: *Vitamins (Kyoto)*, 1967, 35, 356; 82. PARSONS-SMITH B. G., SUMMERSKILL W. H. J., DAWSON A. M., SHERLOCK S.: *Lancet* (1957), 867; 83. PORTER H., FOLCH J.: *Arch. Neurol. Psych.* (1957), 77, 8; 84. POTVIN P., RAPPAPORT A. M., SCOTT J. W.: *Clin. Sci.* (1961), 21, 59; 85. POTVIN P.: *Laval Méd.* (1963), 34, 1230; 86. PRAVDICH și NENTCHI: citați de Köppich F., Blanc G., Gheorghiu B. in *Med. Int.*, 1957, 2, 254; 87. RAPPAPORT A. M., HIRAKI G. Y., ROSENFELD B., COWAN C. R., LANG J.: *Amer. J. Physiol.* (1956), 186, 193; 88. RETT A.: *Wien. med. Wschr.* (1966), 116, 723; 89. RETT A., STÖCKL W.: *Wien. med. Wschr.* (1968), 118, 311; 90. RETT A.: *Fortschr. Med.* (1969), 87, 507; 91. REWBRIDGE A. G.: *Surg. Gynecol. Obst.* (1931), 52, 205; 92. RICHTER D., DAWSON R. M. C.: *J. Biol. Chem.* (1948), 176, 1199; 93. RIDDELL A. G.: *Proc. Roy. Soc. Med.* (1955), 48, 481; 94. ROBERGE A., CHARBONEAU R.: *Rev. Can. Biol.* (1968), 27, 321; 95. ROZENGART V. I., MASLOVA M. N., PANYUKOV A. N.: *Dokl. Akad. Nauk S.S.S.R.* (1956), 110, 122; 96. RUSSEL A., LEVIN B., OBERHOLZER V. G., SINCLAIR L.: *Lancet* (1962), 2/7258, 699; 97. SAKAGUCHI C.: *Jap. J. Hyg.* (1966), 21, 296; 98. SALVATORE F., BOCCHINI V., CIMINO F.: *Biochem. Pharmacol.* (1963), 12, 1; 99. SALVATORE F., CIMINON F., D'AYELLO-CARACCIOLLO M., CITTADINI D.: *Arch. Biochem.* (1964), 107, 499; 100. SARLES, H. E., SMITH G. H., FISH J. C., REMMERS A. R.: *Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs* (1966), 12; 101. SCHENKER S., McCANDLESS D. W., BROPHY E., LEWIS M. S.: *J. Clin. Invest.* (1967), 46, 838; 102. SCHIFF L.: „Diseases of the Liver“, J. B. Lippincott

Co., Philadelphia, 1963; 103. SCHREIBER H. W., SCHÖNFELDER M., SCHRIEFERS K. H., BREUER H.: *Med. Klin.* (1961), 56, 1052; 104. SCHWEINBURG F., HEIMBERG F.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* (1949), 71, 146; 105. SCHWEINBURG F. B., SYLVESTER E. M.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* (1953), 82, 527; 106. SELIGSON D., HIRAHARA K.: *J. Lab. Clin. Med.* (1957), 49, 962; 107. SHERLOCK S.: *Amer. J. Med.* (1958), 24, 805; 108. SHOREY J., McCANDLESS D. W., SCHENKER S.: *Gastroenterology* (1967), 53, 706; 109. SILEN W., HARPER H. A., MAWDSLEY D. L., WEIRICH W. L.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* (1955), 88, 138; 110. STAHL J.: *Dtsch. med. J.* (1959), 10, 325; 111. STONE W. E., TEWS J. K., MITCHELL E. N.: *Neurology* (1960), 10, 241; 112. SUMMERSKILL W. H. J.: *Proc. Roy. Soc. Med.* (1955), 48, 482; 113. TAKAHASHI R., NASU T., TAMURA T., KARIYA T.: *J. Neurochem.* (1961), 7, 103; 114. TASHIRO S.: *Amer. J. Physiol.* (1922), 60, 519; 115. TERNBERG J. L., HERSHEY F. B.: *J. Lab. Clin. Med.* (1960), 56, 766; 116. TORDA C.: *J. Pharmacol.* (1953), 107, 197; 117. TSUKADA Y., TAKAGAKI G., SUGIMOTO S., HIRANO S.: *J. Neurochem.* (1958), 2, 295; 118. TSUKIYAMA K., OMURA J., OBAYASHI Y., KUGA CH., SEKIHARA T., SHIMO M.: *Med. J. Osaka univ.* (1961), 12, 95; 119. VALENZUELA J. E.: *Writings Rep. Scott White Clin.* (1965—1966), 4, 46; 120. VLADIMIROV G. E.: *Fiziol. Journ. U.S.S.R.* (1953), 39, 1; 121. VLADIMIROVA E. A.: „*Biokhim. Nervnoi Sistemi*“, *Izd. Akad. Nauk. Ukr. S.S.S.R.*, 1954; 122. VOEGT H.: *Ther. d. Gegenw.* (1962), 101, 257; 123. VRBA R.: *Nature* (1955), 176, 1258; 124. WAGENSTEEN O. H., WALDRON G. W.: *A. M. A. Arch. Surg.* (1928), 17, 430; 125. WAKABAYASHI Y.: *Folia Psychiat. Neurol. Jap.* (1960), 14, 235; 126. WARREN K. S.: *J. Clin. Invest.* (1958), 37, 497; 127. WARREN K. S., NATHAN D. G.: *J. Clin. Invest.* (1958), 37, 124; 128. WARREN K. S., SCHENKER S.: *J. Clin. Invest.* (1963), 42, 990; 129. WEBSTER L. T. Jr., GABUZDA G. J.: *J. Lab. Clin. Med.* (1957), 50, 426; 130. WEBSTER L. T. Jr., DAVIDSON Ch. S., GABUZDA G. J.: *J. Lab. Clin. Med.* (1958), 52, 501; 131. WEG J. G., HARRIS S.R.E., MILLER M. B., WILTSIE D. S., Mc.PHAUL J. J., FINKEL M.: *Texas J. Med.* (1964), 60, 736; 132. WHITE L. P., PHEAR E. A., SUMMERSKILL W. H. J., SHERLOCK S.: *J. Clin. Invest.* (1955), 34, 158; 133. WIECHERT P., GÖLLNITZ G.: *J. Neurochem.* (1969), 16, 317; 134. WINTERSTEIN H., HIRSCHBERG E.: *Biochem. Z.* (1925), 156, 138; 135. ZUIDEMA G. D., GAISFORD W. D., RAKOLTA G., FLETCHER M. M., BURTON W. D., CHILD C. G.: *Arch. Surg.* (1962), 85, 776; 136. YOUNG P. C., BURNSIDE CH. R., KNOWLES H. G., SCHIFF L.: *J. Lab. Clin. Med.* (1957), 50, 11.