

Artikelen

Ammoniak in bloed: indicaties, klinische betekenis en toepassing van ammoniakbepalingen

J.R. HUIZENGA¹, C.H. GIPS² en A. TANGERMAN³

In de (poli)kliniek wordt ammoniak vaak geassocieerd met het voorkomen van leverziekte of met erfelijke metabole ziekten. Soms kan de klinische interpretatie van een ammoniakuitslag in bloed of plasma moeilijk zijn. Een standaard referentiemethode voor het bepalen van ammoniak in bloed of plasma is (nog) niet in de literatuur beschreven.

Ammoniakbepalingen worden bij volwassenen meestal aangevraagd bij leverfalen, (sub-klinische) leverencefalopathie of encefalopathie door onbekende oorzaak, (pre)levercoma en bij kinderen met verdenking op (erfelijke) metabole ziekten met afwijkingen in de ureumcyclus en leverfalen.

Om een ammoniakuitslag goed te kunnen beoordelen is inzicht in de bepalingsmethodiek en in het ammoniakmetabolisme van groot belang. Bij het bestuderen van leverziekte kunnen veneuze ammoniakspiegels een vertekend beeld geven, vanwege de bijdrage van ammoniak afkomstig van andere organen aan veneus bloed. De arteriële ammoniakconcentratie is voornamelijk afkomstig van de lever en is daarom een betere maat voor de bepaling van de functie ervan. In plaats van arterieel bloed kan capillair bloed uit de oorlel een uitstekend alternatief zijn. Voor de bepaling hiervan is een methode nodig die weinig bloed nodig heeft (bijvoorbeeld d.m.v. de Blood Ammonia Checker - BAC - II; 20 µl vol bloed).

Methodologisch kan bij geselecteerde patiëntengroepen met de indofenolmethode onderscheid worden gemaakt tussen een endogeen en exogeen levercoma en kan de enzymatische methode als onderzoekstest voor het aantonen van levercirrose dienen. Met de BAC II kan onderscheid worden gemaakt tussen patiënten met leverencefalopathie en neurologische encefalopathie en tussen gezonden en patiënten met leverziekte en/of leverencefalopathie. Bij simultaan gebruik van de BAC II en de indofenolmethode kan het verschil tussen beide worden verklaard door de

interferentie van aminozuren bij de indofenolmethode (IFI). Deze methode kan bij patiënten met leverencefalopathie de ernst van de onderliggende leverziekte aangeven. Voor de routine heeft de bepaling van ammoniak in bloed met de BAC II de voorkeur.

Trefwoorden: ammoniak; klinische praktijk; oorzaken; indicaties; methodologie

In de klinische praktijk worden ammoniakbepalingen in bloed en/of plasma meestal aangevraagd om na te gaan of leverziekte de oorzaak is bij (pre)comateuze patiënten en om een indruk te krijgen van de ernst van leverencefalopathie bij leverpatiënten (1). Ook kan een ammoniakbepaling worden aangevraagd om de behandeling van een leverziekte te volgen of om de functie van een nieuwe lever na levertransplantatie te controleren (2). Ammoniakbepalingen bij kinderen worden vaak aangevraagd bij erfelijke metabole ziekten (3).

In het menselijk lichaam wordt het ammoniumion gevormd uit ammoniakgas en vice versa in een evenwichtsreactie: $\text{NH}_3 (\text{gas}) + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{NH}_4^+$, met een pKa van ongeveer 9,2 (4). Bij een fysiologische pH van 7,3 is 99 % in de vorm van NH_4^+ en 1 % als vrij gas aanwezig. In dit artikel wordt met ammoniak de totale hoeveelheid $\text{NH}_3 + \text{NH}_4^+$ bedoeld.

Naast pathofysiologische mechanismen kunnen methodologische verschillen variaties veroorzaken in het ammoniakgehalte van bloed. Verschillende bepalingmethoden kunnen resulteren in verschillende normaalwaarden (5,6).

In dit artikel wordt een overzicht gegeven van arterieel versus veneus ammoniak in bloed voor het bepalen van de functie van de lever. De indicaties voor het bepalen van ammoniak in bloed of plasma en de klinische betekenis van ammoniak in bloed in relatie tot methoden die vaak worden gebruikt, worden besproken.

Arterieel versus veneus ammoniak in bloed voor het bepalen van de functie van de lever

Het ammoniakgehalte van bloed bij de mens is onder normale fysiologische omstandigheden vrij stabiel. In gezonde personen is er een evenwicht tussen de productie en uitscheiding van ammoniak. Gedetailleerde informatie over de ammoniakbijdrage van elk orgaan(systeem) afzonderlijk kan worden verkregen door het arteriële en veneuze verschil tussen het ammoniakgehalte over een orgaan te meten, tezamen

Onderwijsinstituut, Faculteit der Medische Wetenschappen¹ en International School of Hepatology and Tropical Medicine GISH-T², Rijksuniversiteit Groningen; Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, KUN, Sint Radboud Ziekenhuis³, Nijmegen

Correspondentie: Dr. Ing. J.R. Huizenga, Onderwijsinstituut Faculteit der Medische Wetenschappen, RUG, Antonius Deusinglaan 1, 9713 AV Groningen.
Ingekomen: 10.02.98

met de bloedstroom door het orgaan. Bij het bestuderen van leverziekte kunnen veneuze ammoniakspiegels een vertekend beeld geven. Andere organen kunnen voor een belangrijk deel ook bijdragen aan veneus ammoniak. Zo verhogen bewegende spieren het ammoniakgehalte van bloed, terwijl rustende spieren ammoniak metaboliseren en dus verlagen. Daar de lever het enige orgaan is dat de ammoniakverwijderende ureumcyclus bevat, is het ammoniakgehalte van de levervene het laagste en bepaalt de lever uiteindelijk het arteriële bloedammoniakgehalte (7). Bij het bestuderen van leverziekte moeten daarom arteriële ammoniakspiegels gemeten worden om de bijdrage van de lever aan het ammoniakmetabolisme vast te stellen.

Bloed

Onder normale omstandigheden is het ammoniakgehalte van rode bloedcellen (RB) hoger dan van plasma. Ongeveer 75 % van het ammoniak in volbloed is aanwezig in RB (8). Bloed van een normale persoon bevat totaal ongeveer 150 μmol ammoniak (d.w.z. 30 $\mu\text{mol/l}$ in 5 l bloed; 115 μmol in RB en 35 μmol in plasma). Daar de pH in RB lager is dan in plasma zou passieve diffusie van ammoniak een rol kunnen spelen in de verdeling van ammoniak tussen RB en plasma. Normaal worden er tussen bloed en plasma geen of geringe verschillen gevonden in ammoniakspiegels (4).

In de literatuur worden meestal de (geautomatiseerde) enzymatische, colorimetrische of BAC II (microdiffusie) methoden voor routine en research doeleinden gebruikt (6). Wanneer een ammoniakmethode ter beschikking staat die weinig bloed of plasma nodig heeft kan capillair bloed gebruikt worden (BAC II, 20 μl volbloed) (9). Capillair bloed uit een vingerprik is o.a. wegens verontreiniging met zweet ongeschikt (10,11). Wij hebben een vergelijkend onderzoek verricht naar het ammoniakgehalte van capillair bloed uit een oorlel en simultaan afgenomen arterieel bloed (12). De waarden in een gezonde controlegroep en in een patiëntengroep zonder en met leverziekte werden met elkaar vergeleken. Het ammoniakgehalte in bloed uit de oorlel verschilde niet met dat van arterieel bloed in de twee patiëntengroepen. De ammoniakconcentratie van bloed uit de oorlel in de totale controlegroep ($n=124$, spreiding 7-45 $\mu\text{mol/l}$, mediaan 20 $\mu\text{mol/l}$) komt overeen met eerder gepubliceerde referentiewaarden (13). De correlatie tussen het ammoniakgehalte van bloed uit de oorlel en arterieel bloed was goed en de conclusie was dat capillair

bloed een goed alternatief is voor arterieel bloed. Bij kinderen (neonaten) is een goede correlatie gevonden tussen het ammoniakgehalte van plasma uit een hielprik en arterieel plasma (14). Bij kinderen (en neonaten) wordt dan ook bij voorkeur bloed uit de oorlel afgenomen voor het bepalen van ammoniak.

Indicaties voor het bepalen van ammoniak in bloed

Onder pathofysiologische omstandigheden kunnen verhoogde ammoniakspiegels in bloed voorkomen bij een aangetaste, verminderde functie van de lever, bij afwijkingen van de ureumcyclus, bij een verandering in aminozuurpatroon of organische zuren en incidenteel bij enige zeldzaam voorkomende ziekten (tabel 1) (3). Erfelijke metabole ziekten, zoals een gebrek aan ornithinecarbamytransferase met verhoogde spiegels van citrulline en argininosuccinaat (ureumcyclus), zijn zeldzaam en komen meestal voor bij pasgeborenen en kinderen (15). Bij pasgeborenen, gedurende de eerste 48 uur, kan het vinden van een verhoogde ammoniakwaarde van eminent belang zijn voor de opsporing van bovengenoemde afwijkingen (16). Bij zowel kinderen als volwassenen die intraveneuze voeding krijgen zijn verhoogde ammoniakspiegels geconstateerd. De etiologie is onbekend (17). In de literatuur zijn bij pasgeborenen en kinderen met asfyxie, infecties of sepsis eveneens verhoogde ammoniakspiegels gepubliceerd (18-20) evenals bij kinderen en volwassenen met Reye's syndroom (21), na therapie met natriumvalproaat (22), met urineweginfectie (23) en met leukemie (24). Bij patiënten met neuropsychiatrische symptomen van onduidelijke oorsprong is het wenselijk ammoniak te bepalen om onderliggend leverlijden uit te sluiten (25).

De meest voorkomende indicaties voor het bepalen van een nuchtere ammoniakspiegel in arterieel bloed en/of plasma bij volwassenen, kinderen en pasgeborenen zijn in tabel 2 vermeld. In het algemeen is de klassieke indicatie voor een nuchtere ammoniakbepaling om leverziekte uit te sluiten als oorzaak bij (pre)comateuze patiënten, voor het aantonen van leverencefalopathie of bij het vervolgen van een behandeling bij leverpatiënten. Het bepalen van ammoniak voor en direct na een levertransplantatie kan inzicht geven in de metabole, functionele werking van een nieuwe lever (2). In sommige gevallen en eventueel afhankelijk van de methodologie kan het ammoniakgehalte normaal zijn. Een orale of rectale ammoniakbelastingstest kan hier uitkomst bieden (26). De meest voorkomende indicatie bij kinderen (en neonaten) is een erfelijke metabole ziekte met afwijkingen

Tabel 1. Oorzaken van verhoogde ammoniakspiegels bij pasgeborenen, kinderen en volwassenen

- Erfelijke metabole ziekten met afwijkingen in de ureumcyclus
- Intraveneuze voeding
- Pasgeborenen: asfyxie, infectie, sepsis
- Kinderen/volwassenen: Reye's syndroom
therapie met natriumvalproaat
urineweginfectie, leukemie, shock,
hartfalen
leverziekte met (sub)klinische
encefalopathie

Tabel 2. Indicaties voor het bepalen van (nuchter) ammoniak bij volwassenen, kinderen en pasgeborenen

1. Endogeen of exogeen lever (pre)coma
2. (Pre)coma of neuropsychiatrische afwijkingen door onbekende oorzaak
3. Bekende porta-systemische encefalopathie
4. Vervolgen van de ziekte en/of effect van therapie
5. Bloeding van het bovenste deel van het maagdar kanaal
6. Verdenking porta-systemische collaterale circulatie
7. Metabole ziekten met afwijkingen in de ureumcyclus
8. Voor en direct na levertransplantatie

in de ureumcyclus. Gezien de spierbijdrage aan het ammoniakmetabolisme bestaat er geen indicatie om ammoniak in perifeer, veneus bloed te bepalen (7). Bij erfelijke metabole ziekten moeten naast de bepaling van ammoniak ook andere biochemische parameters zoals aminozuren en organische zuren worden bepaald (3).

Enige klinische toepassingen van ammoniakmethoden bij patiënten met leverziekte

Naast pathofysiologische mechanismen kunnen methodologische verschillen het arteriële ammoniakgehalte van bloed en/of plasma van leverpatiënten eveneens beïnvloeden. Verschillende methoden kunnen verschillende (referentie)waarden opleveren. Uit de literatuur is bekend dat de directe indofenolmethode voor volbloed (27) geremd wordt door aromatische aminozuren (28). Verhoogde aromatische aminozuren (tryptofaan, tyrosine, fenylalanine) worden met name gevonden bij patiënten met ernstige leverencefalopathie (eindstadium leverziekte) of acuut fulminant leverfalen (29). Deze remming wordt niet gevonden bij het gebruik van de Blood Ammonia Checker (BAC) I (30) of BAC II (9). In de kliniek kunnen dan ook de verschillen tussen de methoden worden toegepast. De enzymatische methode voor plasma kan worden gestoord door hemolytische, troebele of (donker)gele serummonsters (31).

Indofenolmethode

Wanneer alleen de directe indofenolmethode wordt gebruikt is het mogelijk onderscheid te maken tussen een endogeen (vanuit de lever als gevolg van acuut leverfalen) en een exogeen porta-systemische levercoma (elektrolytencoma). Bij een endogeen levercoma worden ten gevolge van verhoogde aromatische aminozuren vaak erg lage ammoniakwaarden (soms nul) in het bloed gevonden, terwijl een hoog ammoniakgehalte in bloed op een exogeen levercoma wijst met een betere prognose. Dit onderscheid kan niet gemaakt worden op basis van elektro-encefalografisch onderzoek (25).

Het bepalen van ammoniak met de indofenolmethode vlak voor een levertransplantatie en direct na recirculatie kan inzicht verschaffen over het functioneren van de nieuwe lever (2). Bij 17 patiënten uit de beginfase van de levertransplantaties in Groningen (1979-1981) werd gedurende de vier episoden van de operatieprocedure (donormelding: I; vlak voor de anhepatische fase: II; tijdens de anhepatische fase: III en één uur na implantatie van een nieuwe lever: IV) in arterieel bloed het ammoniakgehalte bepaald. Als referentie werd een groep van 16 patiënten zonder leverziekte gebruikt. Het ammoniakgehalte in de stadia I, II en III was hoger dan dat bij de referentiegroep. Het gehalte in stadium IV verschilde niet van het gehalte van de referentiegroep, hetgeen betekende dat binnen 1 uur na implantatie van een nieuwe lever en met herstelde bloedcirculatie het ammoniakgehalte genormaliseerd was. In een longitudinale analyse bleek dat de concentratie tijdens stadium III hoger en in stadium IV lager was dan dat in de stadia I en II.

Enzymatisch, indofenolmethode en BAC I

Het bepalen van een nuchtere ammoniakspiegel met een enzymatische methode bij leverpatiënten kan een bruikbare onderzoekstest zijn voor het aantonen van cirrose (5). Bij 106 niet encefalopathische leverpatiënten (56 hadden cirrose en 50 geen cirrose) en 51 controlepatiënten zonder leverziekte werd simultaan met een enzymatische methode voor plasma (32), met de indofenolmethode (33) en met de BAC I voor volbloed (30) in arteriële monsters het ammoniak bepaald. De patiënten met cirrose hadden met de enzymatische methode en met de BAC I hogere ammoniakwaarden dan de niet-cirrose groep en dan de controlegroep. Bovendien kon met de enzymatische methode de niet-cirrose groep van de controlegroep worden onderscheiden. De indofenolmethode kon geen onderscheid maken tussen leverpatiënten en de controlegroep.

Indofenolmethode en BAC II

In een studie om leverencefalopathie met behulp van ammoniakmetingen vast te stellen werd arterieel ammoniak simultaan bepaald met de indofenolmethode (33) en de BAC II (9) bij leverpatiënten met (n=70) en zonder (n=55) leverencefalopathie. De resultaten werden vergeleken met die van 39 patiënten zonder leverziekte en 13 patiënten met neurologische encefalopathie zonder leverziekte (34). Eerder was in ons laboratorium waargenomen dat bij patiënten met ernstig leverfalen de indofenol reactie soms totaal geremd werd en een in vitro onderzoek had aangetoond dat deze remming veroorzaakt werd door aromatische aminozuren (28). Deze aminozuren kunnen in verhoogde mate aanwezig zijn in bloed van patiënten met leverencefalopathie. Het verschil tussen de BAC II- en ammoniakwaarden met de indofenolmethode werd aangeduid als interferentie met de indofenolreactie (IFI) en uitgedrukt in $\mu\text{mol -N/l}$. Terwijl in de controlegroepen de verschillen tussen de waarden met de BAC II- en de indofenolmethode klein of afwezig waren, bleven de indofenolwaarden in de patiënten met leverziekte achter bij de BAC II waarden. Bij toenemende BAC II spiegels nam IFI ook toe, vermoedelijk als gevolg van een toename van de aminozuren die de indofenolmethode remmen. Het was mogelijk om met de BAC II en IFI lever- en neurologische encefalopathie patiënten van elkaar te onderscheiden. In deze studie werd met de indofenolmethode geen verschil gevonden tussen de controlegroep en de leverpatiënten. Door gebruik te maken van beide methoden en IFI werd een verschil tussen patiënten met en zonder leverencefalopathie gevonden (34).

Conclusies

Veel organen of orgaansystemen spelen een belangrijke rol bij het in stand houden van het arteriële ammoniakgehalte van bloed. Het berekenen van de bijdrage van elk orgaan(systeem) afzonderlijk is gecompliceerd doordat zowel onder normale als pathofysiologische omstandigheden weinig kwantitatieve gegevens bekend zijn (7). Bij het verwijderen van ammoniak speelt de lever een cruciale rol. Tijdens leverfalen is de ontgiftingsroute vaak aange-

tast. De mate en ernst van aantasting met betrekking tot ammoniakverwerking is moeilijk te kwantificeren. Wanneer een BAC II ter beschikking staat kan bij zowel volwassenen als kinderen het ammoniakgehalte van capillair oorlelblood worden bepaald. Het verkrijgen van bloed uit een oorlel kan bij het bed plaatsvinden, is patiëntvriendelijk en een kwantitatieve uitslag kan binnen 5 minuten verkregen worden.

Leverfalen, leverencefalopathie, encefalopathie door onbekende oorzaak en (pre)levercoma zijn bij volwassenen de belangrijkste reden om een arteriële ammoniakbepaling aan te vragen. Kinderen en/of pasgeborenen met verdenking op metabole ziekte(n) met afwijkingen in de ureum- en/of citroenzuurcyclus of leverfalen vormen de belangrijkste indicatie voor het bepalen van een ammoniakspiegel. Bij volwassenen en kinderen kan een ammoniakbepaling worden gebruikt voor het vervolgen van de ziekte of het effect van de therapie.

Indien in een ziekenhuis meerdere methoden voor het bepalen van ammoniak in arterieel bloed beschikbaar zijn kan met één methode of met een combinatie van methoden bepaalde patiëntengroepen worden onderscheiden. Met de indofenolmethode kan bijvoorbeeld onderscheid worden gemaakt tussen een endogeen of exogeen levercoma en de enzymatische methode kan als onderzoekstest worden gebruikt voor het aantonen van levercirrose (5). Met de BAC II kan zowel onderscheid worden gemaakt tussen patiënten met leverencefalopathie en neurologische encefalopathie evenals tussen gezonden en patiënten met leverziekte of leverencefalopathie (34). Het bepalen van ammoniak in bloed met de BAC II voor zowel routine als research doeleinden heeft dan ook de voorkeur. In waterige biologische vloeistoffen die geen of nauwelijks aminozuren bevatten door o.a. veelvuldige verdunning (liquor, speeksel, zweet) kan de indofenolmethode uitstekend worden gebruikt. Wanneer de remming van de indofenolmethode door aromatische aminozuren in bloed van leverpatiënten wordt gevalideerd kan een combinatie van de BAC II en indofenolmethode informatie geven over de ernst van de onderliggende leverziekte en kan vervolgens de metabole functie van de lever worden vervolgd tot bijvoorbeeld het tijdstip voor een levertransplantatie.

Literatuur

- Conn HO, Bircher J (eds). Hepatic encephalopathy: management with lactulose and related carbohydrates. Med-Ed Press, East Lansing, Michigan, USA, 1989.
- Huizenga JR, Gips CH, Krom RAF. Arterial blood ammonia during orthotopic liver transplantation as an indicator of waste elimination by the new liver. *Clin Chim Acta* 1995; 239: 103-106.
- Green A. When and how should we measure plasma ammonia? *Ann Clin Biochem* 1988; 25: 199-209.
- Gips CH. Ammonia in clinical medicine. I. Some aspects of ammonia metabolism. *Folia Med Neerl* 1970; 13: 14-21.
- Huizenga JR, de Bruijn KM, Gips CH. Can a single fasting arterial ammonia predict the presence of cirrhosis? In: *Advances in ammonia metabolism and hepatic encephalopathy*. Soeters PB, Wilson JHP, Meijer AJ, Holm E (eds). Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, The Netherlands, 1988: 593-600.
- Huizenga JR. Ammonia in human fluids. Methodology and clinical applications. Thesis, University of Groningen, The Netherlands, 1995.
- Huizenga JR, Gips CH, Tangerman A. The contribution of various organs to ammonia formation: a review of factors determining the arterial ammonia concentration. *Ann Clin Biochem* 1996; 33: 23-30.
- Conn HO. Studies on the origin and significance of blood ammonia. II. The distribution of ammonia in whole blood, plasma and erythrocytes of man. *Yale J Biol Med* 1966; 39: 38-53.
- Huizenga JR, Tangerman A, Gips CH. A rapid method for blood ammonia determination using the new blood ammonia checker (BAC) II. *Clin Chim Acta* 1992; 210: 153-155.
- Brusilow SW, Gordes EH. Ammonia secretion in sweat. *Am J Physiol* 1968; 214: 513-517.
- Quero JC, Huizenga JR, Chamuleau RAFM, Blijenberg BG, Gips CH, Schalm SW. Determination of ammonia in capillary and arterial blood simultaneously using the Blood Ammonia Checker II. In: *Advances in hepatic encephalopathy and metabolic nitrogen exchange*. Capocaccia L, Merli M, Riggio O (eds). CRC Press, Boca Raton, 1995: 414-419.
- Huizenga JR, Gips CH, Conn HO, Jansen PLM. Determination of ammonia in ear-lobe capillary blood is an alternative to arterial blood ammonia. *Clin Chim Acta* 1995; 239: 65-70.
- Huizenga JR, Tangerman A, Gips CH. Determination of ammonia in biological fluids. *Ann Clin Biochem* 1994; 31: 529-534.
- Schwartz JB, Cheng MH, Ramos AD, Merritt RJ, Platzker ACG. Capillary plasma ammonia concentration in neonates receiving total parenteral nutrition. Comparison with arterial and venous concentrations. *J Perinatol* 1990; 10: 376-379.
- Leonard JV. Hyperammonaemia in childhood. In: *Chemical pathology and the sick child*. Clayton BE (ed). Blackwell, Oxford, 1984: 96-119.
- Ballard RA, Vinocur B, Reynolds JW, Wennberg RP, Merritt A, Sweetman L, Nyhan WL. Transient hyperammonemia of the preterm infant. *New Engl J Med* 1978; 299: 920-925.
- Seashore JH, Seashore MR, Riely C. Hyperammonaemia during total parenteral nutrition in children. *J Parenteral Ext Nutri* 1982; 6: 114-118.
- Goldberg RN, Cabal LA, Sinatra FR, Plajstek CE, Hodgman JE. Hyperammonemia associated with perinatal asphyxia. *Pediatrics* 1979; 64: 336-341.
- Barnes PM, Wheldon DB, Eggerding C, Marshall WC, Leonard JV. Hyperammonaemia and disseminated herpes simplex infection in the neonatal period. *Lancet* 1982; ii: 1362-1363.
- Beddis IR, Hughes EA, Rosser E, Fenton JCB. Plasma ammonia levels in newborn infants admitted to an intensive care baby unit. *Arch Dis Child* 1980; 55: 516-520.
- Tarlow M. Reye's syndrome and aspirin. *Br Med J* 1986; 292: 1543-1544.
- Coulter DL, Allen RJ. Hyperammonaemia with valproic acid therapy. *J Pediatr* 1981; 99: 317-319.
- Drayna CJ, Titcomb CP, Varma RR, Soergel KH. Hyperammonaemia encephalopathy caused by infection in a neurogenic bladder. *N Engl J Med* 1981; 304: 766-768.
- Watson AJ, Karp JE, Gordon Walker W, Chambers T, Risch VR, Brusilow SW. Transient idiopathic hyperammonaemia in adults. *Lancet* 1985; ii: 1271-1274.
- Gips CH. Ammonia in clinical medicine. II. Diagnostic ammonia tests. *Folia Med Neerl* 1970; 13: 21-26.
- Gips CH. Diagnostische ammoniakproeven. Thesis, University of Groningen, The Netherlands, 1968.
- Gips CH, Wibbens-Alberts M. Ammonia determination in blood using the TCA direct method. *Clin Chim Acta* 1968; 22: 183-186.

28. Gips CH, Reitsem A. Influence of non-protein nitrogen substances on the indophenol reaction. *Clin Chim Acta* 1971; 33: 257-259.
29. Rosen HM, Yoshimura N, Hodgman JM, Fischer JE. Plasma amino acid patterns in hepatic encephalopathy of differing etiology. *Gastroenterology* 1977; 72: 483-487.
30. Huizenga JR, Gips CH. Determination of blood ammonia using the ammonia checker. *Ann Clin Biochem* 1983; 20: 187-189.
31. Da Fonseca-Wollheim F. Ultrafiltrate analysis confirms the specificity of the selected method for ammonia determination. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992; 30: 15-19.
32. Da Fonseca-Wollheim F. Direkte Plasmaammoniakbestimmung ohne Enteiweissung. *J Clin Chem Clin Biochem* 1973; 11: 426-431.
33. Huizenga JR, Gips CH. Measurements of ammonia in blood. A comparison of three analytical methods. *Tijdschr NVKC* 1985; 10: 105-107.
34. Huizenga JR, van Dam GM, Gips CH. Arterial ammonia with Blood Ammonia Checker II and with indophenol reaction to assess presence of hepatic encephalopathy. *Clin Chim Acta* 1996; 252: 73-82.

Summary

Ammonia in whole blood: indications, significance and application of some ammonia determinations. Huizenga JR, Gips CH, Tangerman A. Ned Tijdschr Klin Chem 1998; 23: 214-218.

In clinical practice ammonia has often been associated with the occurrence of liver disease or with (inherited) metabolic disorders. The clinical interpretation of an ammonia result is sometimes difficult owing to origin and indication of ammonia determination and methodology. In the literature a standard ammonia reference method has not yet been described.

In adults, determinations of ammonia are requested in liver failure, (subclinical) hepatic encephalopathy or encephalopathy of unknown origin and (pre)coma hepaticum of any origin whatsoever. In children, ammonia determinations are requested at suspicion of (inherited) metabolic diseases with abnormalities in the urea cycle and impaired liver function. In both patient groups ammonia determination can be used to follow the course of disease and/or to monitor the therapy.

To judge properly on a result, insight in ammonia methodology and in metabolism of ammonia is very important. When studying liver disease venous blood ammonia levels may give a discrepancy owing to the contribution of other organs to ammonia metabolism. Since the liver is the only organ where the ammonia removing urea cycle operates, as a result of which under normal circumstances the hepatic venous ammonia level is the lowest in the body, the liver can ultimately be expected to determine the arterial ammonia level. As for ammonia determination capillary blood from an ear-lobe is a reliable, attractive alternative to arterial blood ammonia some methods can be used needing a few blood or plasma drops (e.g. Blood Ammonia Checker - BAC - II, 20 µl whole blood).

Methodically, in selected patient groups the indophenol direct method can distinguish between an endogenous and exogenous hepatic coma and the enzymatic method can be useful as a screening test for the presence of cirrhosis. The BAC II apparatus is effective in discriminating patients with hepatic encephalopathy from patients with neurological encephalopathy and in discriminating normality from liver disease or hepatic encephalopathy. At simultaneous use of the BAC II and indophenol method the difference between the BAC and indophenol ammonia can express the interference with the indophenol method (IFI) by amino acids. IFI may eventually be shown to rapidly assess the severity of the underlying liver disease. In blood, BAC II is the ammonia determination of choice.

Key-words: ammonia; clinical practice; causes; indications; methodology.