K.H.W. Böker · M.P. Manns · Abteilung Gastroenterologie und Hepatologie,
Medizinische Hochschule Hannover

Akutes Leberversagen

Zum Thema

Das akute Leberversagen ist ein lebensbedrohlicher medizinischer Notfall. Es betrifft häufig jüngere Patienten, stellt erhebliche Anforderungen an die versorgende Intensiv-einheit und ist eine der wesentlichen Indika-tionen für die Lebertransplantation. Die dynamische Weiterentwicklung der ge-samten Hepatologie in den letzten Jahren hat auch die Behandlung des akuten Leber-versagens erheblich verändert. Ein verbes-sertes Verständnis der pathophysiologischen Probleme dieses Krankheitsbildes führte da-bei zur Entwicklung spezieller Handlungs-strategien, die über eine allgemeine Inten-sivunterstützung weit hinausgehen. Das ent-stehende Gesamtkonzept der intensivmedi-zinischen Behandlung reicht von der Substitution fehlender Eiweißfaktoren bis zur differenzierten Prognoseabschätzung im Hinblick auf eine Lebertransplantation. Der vorliegende Artikel soll einen Überblick geben über spezifische Ursachen, charakteri-stische Probleme und therapeutische Ansät-ze in dieser internistisch-intensivmedizini-schen Notfallsituation. Neben einer Reihe in-tensivmedizinischer Standardprobleme sind vor allem die Behandlung von Enzephalopa-thie, Hirnödem, Nierenversagen, metaboli-schen Störungen und des hyperdynamen Kreislaufversagens Gegenstand der Darstel-lung. Das akute Leberversagen zeigt sich da-bei als pathophysiologisch komplexes Multi-organversagen, dessen Prognose entschei-dend von entschlossenem und orientiertem Handeln abhängt.

Schlüsselwörter

Akutes Leberversagen · Pathophysiologie · Therapie · Prognose

Definition

Als akutes Leberversagen bezeichnet man den Ausfall der Leberfunktion bei Patienten, die vorher keine chronische Leberkrankheit hatten. Diese Definiti-on trennt das akute Leberversagen von Endstadien chronischer Leberkrank-heiten, bei denen es ebenfalls zum Le-berausfall kommen kann. Stellt sich ein solcher terminaler Leberausfall bei chronischer Leberkrankheit als rasch progredientes Ereignis dar, spricht man gelegentlich von einem „akut auf chro-nischen“ Leberversagen; strenggenom-men handelt es sich dabei aber nicht um ein akutes Leberversagen im ei-gentlichen Sinn.

Das akute Leberversagen wird an-hand einer typischen Befundkonstella-tion definiert, nämlich als die Kombi-nation aus Ikterus und Gerinnungsstö-rung als Zeichen der Leberinsuffizienz und einer Bewusstseinsstörung bei he-patischer Enzephalopathie. Eine präzi-se Definition ist von erheblicher klini-scher Bedeutung. Die schlechte Spon-tanprognose des akuten Leberversa-gens tritt erst in dem Moment ein, in dem die Enzephalopathie zu der schwe-ren Leberfunktionsstörung hinzutritt [1].

Das akute Leberversagen kann dar-überhinaus nach der Dynamik seiner Entwicklung noch weiter unterteilt werden. Man spricht von fulminantem Leberversagen, wenn zwischen dem Ausfall der Leberfunktion und dem Be-ginn der Enzephalopathie weniger als 7 Tage liegen, von akutem Leberversagen bei einer Zwischenzeit von 8–28 Tagen und von subakutem oder protrahier-tem Leberversagen, wenn zwischen Ik-terus und Enzephalopathie mehr als 4 Wochen vergangen sind. Diese Unter-teilung ist zur Einschätzung der Pro-gnose hilfreich, hat sich jedoch im

praktischen Sprachgebrauch nicht all-gemein durchgesetzt [2].

Ätiologie

Ein akutes Leberversagen kann aus ver-schiedener Ursache auftreten. Tabelle 1 zeigt eine Auflistung der wesentlichen Diagnosen. Die häufigsten Ursachen ei-nes akuten Leberversagens in Deutsch-land sind virale Hepatitiden und Medi-kamententoxizität. Zu den selteneren Ursachen zählen Knollenblätterpilzver-giftungen, akute Manifestationen des M. Wilson und das Budd-Chiari Syn-drom. Man beobachtet hierbei deutli-che geographische Unterschiede; so ist in Großbritannien die Paracetamolver-giftung die häufigste Ursache für ein Leberversagen, in den Mittelmeerlän-dern dominiert die Hepatitis B, und in Deutschland sehen wir besonders oft idiosynkratische Medikamentenreak-tionen [3].

Akute Virushepatitis

Hepatitis A

Bei akuter Hepatitis A wird ein akutes Leberversagen relativ selten gesehen, nämlich bei etwa 0,1 bis 0,4% der hos-pitalisierten Patienten [4]. Da wieder-um nur ein kleiner Teil der Patienten mit Hepatitis A überhaupt hospitali-siert wird, dürfte die tatsächliche Häu-figkeit des akuten Leberversagens bei HAV-Infektion noch niedriger liegen. Trotzdem ist in nordeuropäischen Län-dern die Hepatitis A für bis zu 20% der Fälle von akutem Leberversagen ver-

Dr. K.H.W. Böker
Abteilung Gastroenterologie und Hepatologie,
Medizinische Hochschule, Carl-Neuberg-Straße 1,
D-30623 Hannover

Tabelle 1

Ursachen eines akuten Leberversagens**Virale Erkrankungen**

Akute Hepatitis A

Akute Hepatitis B

(mit oder ohne Delta Superinfektion)

(Akute Hepatitis C)*

NonA-nonB-nonC-Hepatitis

Akute Hepatitis E

Andere Viren: (HSV, HHV-6, CMV, EBV, VZV, Parainfluenza)**

Toxizität/Idiosynkrasie

Paracetamol Überdosis

Halogenierte Kohlenwasserstoffe

Halothan, Isofluran, Enfluran

Idiosynkratische Reaktionen:

INH, Rifampicin, NSAID, Gold, Sulfonamide,

Tetracycline, Ketokonazol, MAO-Hemmer,

trizyklische Antidepressiva, Allopurinol,

Valproinsäure, Phenytoin, Disulfiram,

Methyldopa, Amiodaron, Propylthiouracil,

Dideoxyinosin.

Tetrachlor-Kohlenwasserstoff,

Kumarin-Derivate

Sonstige Ursachen

Amanita-Intoxikation

Akute Schwangerschaftsfettleber

Reyes-Syndrom

(Autoimmune Hepatitis)*

Morbus Wilson

Budd-Chiari-Syndrom

Hyperthermie/Hitzschlag

Sepsis

* selten

** Einzelfallberichte

Hepatitis B

Bei Hepatitis B Infektion ist das Risiko, ein akutes Leberversagen zu entwickeln, höher als bei der Hepatitis A. Etwa 11% aller hospitalisierten Hepatitis B Patienten erleiden diese schwerste Verlaufsform [2]. Das Risiko ist für Frauen etwas größer als für Männer und dann besonders hoch, wenn gleichzeitig eine Hepatitis D Infektion vorliegt. Dabei sind allerdings die meisten Fälle auf eine Delta-Superinfektion bei chronischer Hepatitis B zurückzuführen, im Sinne eines „akut auf chronischen“ Leberversagens; nur etwa 25% sind akute HBV + HDV Koinfektionen, die im eigentlichen Sinne als akutes Leberversagen aufzufassen sind [6].

Akut auf chronische Leberversagen können bei Hepatitis B auch während spontaner Exazerbationen im Verlauf und nach Absetzen einer immun-suppressiven Therapie beobachtet werden [7]. Das Hepatitis B Virus ist nicht direkt zytopathologisch, und die Leberschädigung ist im wesentlichen Folge der immunologischen Antwort auf die Infektion und die Elimination befallener Zellen. Demzufolge wird das akute Leberversagen als überschießende Immunantwort auf die HBV Infektion aufgefasst [8]. Zum Zeitpunkt der klinischen Manifestation des Leberversagens ist oft bereits kein HBsAg mehr nachweisbar, das HBe-Antigen im Serum ist bereits wieder negativ, und nur bei einem kleinen Teil der Patienten ist noch HBV-DNA im Serum nachweisbar [9]. Ob die HBe-Antigen negativen prä-core stop codon Mutanten häufiger als der nichtmutierte HBV-Wildtyp mit einem akuten Leberversagen einhergehen, ist fraglich [10].

Die Diagnose der akuten Hepatitis B kann durch Nachweis von IgM Antikörpern gegen Core-Antigen (IgM Anti-HBc) im Serum gestellt werden, die Delta Hepatitis wird durch IgM Anti-HDV diagnostiziert. Der Nachweis von HBsAg im Serum bedeutet dagegen nicht automatisch, daß das Leberversagen durch Hepatitis B verursacht wurde. Es bleibt auch bei chronischer Hepatitis B positiv, einer Situation, die eher durch eine schwache Immunantwort auf die HBV-Infektion gekennzeichnet ist und in deren Verlauf ein akutes Leberversagen selten auftritt.

Hepatitis C

Das Risiko, nach einer Hepatitis C Infektion ein akutes Leberversagen zu entwickeln, ist sehr gering. Genaue Zahlen liegen nicht vor, da bisher keine größeren Serien publiziert wurden; die früher als „post-Transfusionshepatitis“ klassifizierten Fälle, von denen die meisten Hepatitis C bedingt waren, zeigten jedoch fast nie ein akutes Leberversagen. Einzelfälle von HCV assoziiertem akutem Leberversagen sind aber berichtet worden [11].

Weitere Virushepatitiden

Ein erheblicher Teil der Patienten mit fulminantem Leberversagen zeigt ein Krankheitsbild, welches mit einer Virushepatitis gut vereinbar wäre, bei dem sich jedoch keine der bekannten Virusinfektionen objektivieren lässt. Diese „kryptogene Hepatitis“ ist besonders häufig in der Gruppe der protrahierten, subakuten Leberversagen. Hier macht sie in einzelnen Studien bis zu 90% der Fälle aus [12].

Bei der in Deutschland extrem seltenen Hepatitis E Virus Infektion werden akute Leberversagen recht häufig beschrieben. Das Risiko soll für Männer bei etwa 3%, bei schwangeren Frauen sogar bei 10–20% liegen. Besonders groß ist die Sterblichkeit im dritten Trimenon der Schwangerschaft [13]. Ob diese Daten auch außerhalb der Dritten Welt so reproduziert werden, steht noch nicht fest, jedenfalls scheint aber die HEV-Infektion häufiger zum akuten Leberversagen zu führen als HAV und HBV. Seltene virale Ursachen für ein fulminantes Leberversagen sind Infektionen mit Herpes simplex Viren Typ 1 und 2, Herpesvirus Typ 6, Varizella-Zoster Virus, Epstein-Barr- und Zytomegalievirus. Auch bei Parainfluenza Virusinfektionen sind vereinzelt fulminante Hepatitiden beschrieben worden [14].

Medikamente**Paracetamol**

Die Paracetamol-Überdosierung wird vor allem in Großbritannien häufig gesehen, jedoch nimmt auch in Deutschland die Zahl der Fälle tendenziell zu. Meist handelt es sich um eine in suizidaler Absicht eingenommene Überdo-

antwortlich. Dies dürfte bedingt sein durch den schweren Verlauf der Erkrankung bei Infektion im Erwachsenenalter.

Die Pathogenese des akuten Leberversagens bei HAV-Infektion ist nicht vollständig geklärt. Zwar wird das Hepatitis A Virus als direkt zytopathologisch angesehen, neuere Befunde deuten aber daraufhin, daß neben der direkt zellschädigenden Wirkung ein wahrscheinlich durch zytotoxische T-Zellen vermittelter Immunprozess, für die akute Zerstörung der Leber verantwortlich sein könnte [5]. Die Diagnose der Hepatitis A kann durch Nachweis von IgM-Antikörpern gegen das HAV im Serum leicht gestellt werden. Diese Antikörper treten frühzeitig im Verlauf auf und persistieren für mehrere Monate.

sis. Die Toxizität ist weitgehend dosisabhängig und vorhersagbar. Oberhalb einer eingenommenen Menge von 10–12 g ist in der Regel mit deutlicher Lebertoxizität zu rechnen; gelegentlich beobachtet man jedoch auch Fälle von Leberschädigung bei Einnahme von therapeutischen Mengen, besonders bei Patienten, die chronisch Alkohol trinken oder Medikamente einnehmen, die zu einer P450-Enzyminduktion führen [15]. Die Metabolisierung des Acetaminophens über das P450-Oxygenasensystem führt zur Bildung eines toxischen, instabilen Metaboliten, der normalerweise durch Konjugation mit Glutathion schnell inaktiviert wird.

Bei Erschöpfung des Glutathionpools kommt es zur Akkumulation dieses Metaboliten und damit zur Zellschädigung durch Lipidperoxidation [16]. Blutspiegel des Paracetamols – 4 bis 16 h nach Einnahme – können Patienten identifizieren, die möglicherweise eine Lebernekrose erleiden werden. N-Acetylcystein stabilisiert den Glutathionpool und kann so die Toxizität des Paracetamols erheblich reduzieren. Es muß möglichst früh im Verlauf intravenös verabreicht und sollte weitergegeben werden, bis keine Blutspiegel des Paracetamols mehr nachweisbar sind [17]. Das Vollbild des Leberversagens entwickelt sich verzögert, typischerweise tritt erst am 3. oder 4. Tag nach Einnahme der Substanz eine sich dann rasch verschlechternde Enzephalopathie ein, gleichzeitig geht die Leber-Syntheseleistung zurück und das Bilirubin steigt an [18].

Halothan

Die Halothan-Hepatitis ist der Prototyp einer idiosynkratischen Medikamentenreaktion. Sie kann – wenngleich seltener – auch nach Anästhesie mit anderen Halogen-Kohlenwasserstoffen auftreten [19]. Typischerweise entwickelt sich schon innerhalb von 1–2 Wochen nach Exposition bei den betroffenen Patienten eine rasch progrediente, hochikterische Hepatitis. In der Regel tritt eine Leberschädigung erst nach mindestens zweifacher Halothanexposition auf, in seltenen Fällen kann jedoch schon die erste Exposition zur Hepatitis führen.

Betroffen sind typischerweise übergewichtige Frauen im mittleren Le-

bensalter mit atopischer Diathese. Es handelt sich um eine allergisch-toxische Reaktion, bei der halothanspezifische Antikörper beschrieben worden sind [20]. Diese können aber international nur von wenigen Labors bestimmt werden, so daß die Diagnose in der Regel aufgrund des klinischen Verlaufs gestellt werden muß.

Weitere Medikamente

Idiosynkratische Reaktionen mit Leberversagen können durch eine ganze Reihe von Medikamenten ausgelöst werden [21]. Meist tritt die Reaktion in zeitlich kurzem Abstand nach Beginn der Exposition auf. Angesichts der großen Zahl potentiell verursachender Medikamente ist eine positive Bestätigung der Diagnose oft schwierig, zumal valide Bestätigungsteste fehlen. Selten können Antikörperphänomene oder klinische Hinweise für andere Hypersensitivitätsreaktionen hilfreich sein; meist bleibt aber die Diagnose einer idiosynkratischen Medikamentenreaktion eine Ausschußdiagnose.

Sonstige Ursachen:

Knollenblätterpilzvergiftung

Knollenblätterpilzvergiftungen sind in Zentraleuropa im Spätsommer/Herbst nicht selten. Diagnostisch hilfreich ist der typische Verlauf der Vergiftung [22]: innerhalb der ersten 6–12 Stunden nach Ingestion treten schwere abdominelle Schmerzen, Übelkeit und häufig blutiges Erbrechen auf. Hiervon erholen sich die Patienten langsam, und es folgt eine relativ symptomarme Phase von 1–3 Tagen, während derer sich aber die biochemischen Leberwerte ständig und dramatisch verschlechtern [23]. Kennzeichnend ist ein rascher Abfall der Gerinnungsfaktoren bei steilem Anstieg der Transaminasen. Am 3.–5. Tag nach Vergiftung entwickelt sich dann das Vollbild des akuten Leberversagens, wobei sehr rasch ein Multiorganversagen, insbesondere mit Niereninsuffizienz eintritt. In entsprechenden toxikologischen Instituten kann der Nachweis der Amanita-Toxine aus dem Blut die Diagnose sichern und so retrospektiv zur Klärung fraglicher Fälle beitragen. Therapeutisch werden Penicillin G und Silibinin (Mariendistel)

verwendet; Studien zur Therapie existieren jedoch praktisch nicht.

Akute Schwangerschaftsfettleber

Die akute Schwangerschaftsfettleber ist eine Komplikation des letzten Trimesters der Schwangerschaft. Kennzeichnend ist die massive, mikrovesikuläre Verfettung der Leber. Abzugrenzen sind andere schwangerschaftsassozierte Leberfunktionsstörungen, insbesondere das HELLP (Hypertonus-elevated Liver-enzymes-low platelet) Syndrom, welches in die Gruppe der schweren Gestosen einzuordnen ist [24]. Bei allen schwangerschaftsbezogenen Leberfunktionsstörungen ist, wenn irgend möglich, die sofortige Beendigung der Schwangerschaft anzustreben. Danach kommt es in aller Regel zu einer raschen Erholung der Leberfunktion.

M. Wilson

Ein akutes Leberversagen als Erstmanifestation eines Morbus Wilson tritt nur bei jungen Menschen, meist im 2. oder 3. Lebensjahrzehnt auf. Klinisch sind diese Fälle durch die Trias aus akutem Leberversagen, Coombs-negativer hämolytischer Anämie und diskrepanz gering erhöhten Serumenzymwerten, insbesondere für die alkalische Phosphatase, gekennzeichnet [25]. Oft findet sich ein Kayser-Fleischer Kornealring. Histologisch besteht trotz der Präsentation als akutes Leberversagen in diesen Fällen immer schon eine Zirrhose. Die Urin-Kupfer-Ausscheidung ist extrem erhöht und kann neben dem erhöhten Serum-Kupfer und dem in diesen Fällen fast immer erniedrigten Serum-Coeruloplasmin zur Diagnosefindung helfen. Auch das Verhältnis von alkalischer Phosphatase im Serum (U/l) zum Gesamt-Bilirubin (umol/l) ist als diagnostisches Kriterium vorgeschlagen worden. Ein Wert von weniger als 2 bei Patienten mit fulminantem Leberversagen gilt als suggestiv für das Vorliegen eines M. Wilson [26].

Weitere Ursachen

Weitere Ursachen für ein akutes Leberversagen sind das Budd-Chiari Syndrom, wenn gleichzeitig alle 3 Lebervenen-Hauptäste verschlossen sind [27], Hitze-Schock, insbesondere nach vor-

hergegangenen Alkoholexzess [28], septische Infektionen und kardiovaskuläre Schockzustände.

Prognose

Die Prognose des akuten Leberversagens ist abhängig von der zugrundeliegenden Ätiologie, dem Alter des Patienten und der Dynamik, mit der sich das Krankheitsbild entwickelt [3]. Entwickelt sich das Leberversagen fulminant, d. h. liegen zwischen Ikterus und Enzephalopathie weniger als 7 Tagen, so ist die Prognose besser, als bei langsamerer Entwicklung. Besonders schlecht ist die Prognose bei subakutem Leberversagen, welches sich über Wochen bis zum Vollbild steigert. Eine ungünstige Prognose haben das Leberversagen infolge Medikamententoxizität und Non A- Non B- Non C-Hepatitis, eher günstig ist sie dagegen bei Leberversagen nach Hepatitis A. Sehr belastet ist die Prognose bei Kindern unter 10 und bei Patienten über 40 Jahren. Insgesamt hat sich die Prognose des akuten Leberversagens durch die Weiterentwicklung der Intensivmedizin in den letzten 20 Jahren zwar verbessert, noch immer liegen aber die Überlebensraten nach Eintritt einer Enzephalopathie bei alleiniger konservativer Therapie bei nur 30–60%, je nach Patient und Diagnose, d. h. etwa jedem 2. Patienten mit akutem Leberversagen kann nur noch mit einer Lebertransplantation geholfen werden [29]. Patienten die ein akutes Leberversagen überleben, erholen sich in der Regel vollständig. Nur selten bleiben zerebrale, renale oder hepatische Residuen zurück [30].

Klinische Probleme und Therapie

Enzephalopathie und Hirnödem

Die hepatische Enzephalopathie gehört zu den essentiellen klinischen Befunden eines akuten Leberversagens. Sie wird eingeteilt in 4 Schweregrade, wobei die Tiefe der Enzephalopathie insbesondere in den Anfangsstadien eines Leberversagens und bei sogenanntem „late onset hepatic failure“ deutlich wechseln kann.

Der Grad der Enzephalopathie hat prognostische Bedeutung. Bleibt der Patient ansprechbar und orientiert (En-

zephalopathiegrade 1 und 2), so ist die Prognose gut; tritt jedoch eine höhergradige Enzephalopathie ein, wird die Prognose generell deutlich schlechter und weniger vorhersagbar [31]. Das Risiko eines Multiorganversagens und die Gefahr eines Hirnödems steigen parallel zum Grad der Enzephalopathie an.

Die Pathophysiologie der Enzephalopathie ist multifaktoriell und nicht vollständig geklärt. Funktionell kommt es zu einer Verschlechterung des neuronalen Energiestoffwechsels und einer Störung der Blut-Hirn-Schranke. Ammoniak, Phenole, Fettsäuren, Mercaptane und sogenannte Mittelmoleküle sind alle als verursachende Substanzen angeschuldigt worden. Neuerdings ist auch die Bedeutung der Gamma-Aminobuttersäure-(GABA) für die „endogene Narkose“ der hepatischen Enzephalopathie untersucht worden. Bei dieser Substanz handelt es sich um den wesentlichsten inhibitorischen Neurotransmitter im ZNS, sein Wirkungsprofil läßt eine Vermittlung der Enzephalopathie über den GABA-Rezeptor als möglich erscheinen [32]. Die GABA-Spiegel im Plasma bei Patienten mit akutem Leberversagen sind erhöht. Andererseits sind die GABA-Konzentrationen im Hirngewebe und im Liquor bei Patienten mit schwerer Enzephalopathie meist normal. Alternativ sind Mechanismen untersucht worden, die die Empfindlichkeit des GABA-Rezeptors steigern könnten, insbesondere der Benzodiazepin-Rezeptor, der mit dem GABA-Rezeptor in der Plasmamembran neuronaler Zellen einen supramolekularen Komplex bildet. Ein endogener Benzodiazepinligand von etwa 10.000 Dalton Molekulargewicht ist im Liquor von Patienten mit hepatischer Enzephalopathie und bei Patienten die an einem akuten Leberversagen verstarben, beschrieben worden [33].

Konsequenterweise wurde versucht, durch Gabe von Benzodiazepin-antagonisten die hepatische Enzephalopathie zu verhindern. Die Erfolge einer solchen Therapie sind zwar in einzelnen Fällen eindrucksvoll, jedoch stets nur kurzfristig und so variabel, daß die Stimulation des GABA-Rezeptors nicht die alleinige Erklärung für die Enzephalopathie sein kann [34]. Ebenfalls diskutiert wurden die Bildung „falscher Neurotransmitter“ im Serum und im ZNS sowie die Verände-

rungen des zirkulierenden Aminosäureprofils als mögliche Ursache der Enzephalopathie. Trotz langjähriger Diskussionen ist die Genese der hepatischen Enzephalopathie letztlich ungeklärt, gesichert ist aber, daß die Aufnahme stickstoffhaltiger Substanzen aus dem Darm die Symptomatik verschlechtert. Eiweißkarenz und hohe Einläufe mit Laktulose sind deshalb insbesondere in frühen Enzephalopathiestadien empfehlenswert (Tabelle 2).

Klinische Zeichen des Hirnödems

Das Hirnödem ist eine der häufigsten Todesursachen bei akutem Leberversagen. 75–80% der Patienten mit Enzephalopathie Grad 4 entwickeln ein Hirnödem, unabhängig von der dem Leberversagen zugrundeliegenden Ursache [35]. Jüngere Patienten sind sehr gefährdet, besonders bei fulminantem Verlauf; bei subakutem Leberversagen wird ein Hirnödem selten beobachtet. Klinisch findet sich bei Patienten, die ein Hirnödem entwickeln, initial ein systolischer Blutdruckanstieg, eine Hyperventilation, träge Pupillenreaktionen und schließlich ein Ausfall der Hirnstammreflexe. Klassische Stauungspapillen sieht man selten. Eine direkte Messung des intrakraniellen Druckes muß angestrebt werden, wird jedoch durch die ausgeprägte Gerinnungsstörung im Verlauf immer schwerer möglich. Patienten, die eine zunehmende Enzephalopathie entwickeln, sollten darum möglichst frühzeitig eine peridurale Hirndrucksonde erhalten [36].

Druckmessung bei Beatmeten. Bei beatmeten Patienten ist die direkte Druckmessung besonders wünschenswert, da klinische Hirndruckzeichen bei ihnen kaum noch evaluierbar sind. Außerdem ermöglicht die direkte Druckmessung die bessere Führung der Patienten während diagnostischer oder therapeutischer Eingriffe, die den Hirndruck erhöhen können, wie z. B. Bronchoskopie oder Hämodialyse. Bei einer eventuell nachfolgenden Transplantation ist die Hirndruckmessung von großem Vorteil, da es im Verlauf der Operation zu erheblichen Schwankungen des zerebralen Perfusionsdrucks kommen kann [37]. Die Komplikationsrate der periduralen intrakraniellen Druckmessung liegt insgesamt bei etwa 4%

Tabelle 2
Spezifische Probleme und Therapieansätze beim akuten Leberversagen

Problem	Monitoring	Therapieoptionen
Enzephalopathie	Graduierung 1–4 Ansprache neurologische Untersuchung	NPO Laktulose-Einläufe Flumazenil
Hirnödem	systolische RR-Spitzen intrakranielle Druckmessung juguläre O ₂ -Sättigung	(Hyperventilation) Mannitol Thiopental Luxus-Oxygenierung
Hyperdynames Kreislaufversagen	EKG-Monitor i. a. Druckmessung Pulmonalkatheter Laktat	Katecholamine ACC (?) Prostacyclin (?)
Nierenversagen	Urinmenge Urin-Natrium Serumkreatinin	Hydratation optimieren Dopamin low-dose CAVH/CVVH
hepato-pulmonales Syndrom	paO ₂ /paCO ₂ elektive Intubation Pulmonalkatheter	cave Überwässerung hohes FiO ₂ niedriger intrathorakaler Druck
Gerinnungsstörungen	Prothrombinzeit (Quick) Faktor II, V, AT III Fibrin-Spaltprodukte Thrombozyten	fresh frozen plasma (Soll >20%) AT III Substitution auf >50% low dose Heparin H ₂ -Blocker-Prophylaxe
Metabolische Entgleisung	BZ-Kontrollen Na ⁺ , K ⁺ , pH, HCO ₃ ⁻ Harnstoff	Glucose Dauerinfusion i. v. Ernährung
Sepsis	Mikrobiolog. Kulturen Abstriche CRP Procalcitonin	prophylakt. SDD nach Intubation: Prophylakt. Antibiose

NPO=nüchtern lassen

ACC=Acetylcystein

CAVH=kontinuierliche arterio-venöse Hämofiltration

CVVH=kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration

SDD=selektive Darmdekontamination

bei Verwendung moderner Drucksonden [38].

Bedeutung der zerebralen Druckerhöhung

Die zerebrale Druckerhöhung ist wegen ihrer negativen Folgen für die Hirndurchblutung von großer klinischer Relevanz. Der zerebrale Perfusionsdruck errechnet sich als Differenz von Hirndruck und dem arteriellen Mitteldruck, so daß bei steigendem Hirndruck und fallendem arteriellen Mitteldruck der zerebrale Perfusionsdruck rasch abnimmt [39]. Kritisch sind Werte unter 50 mmHg, länger anhaltende Werte unter 40 mmHg werden nur selten überlebt [40]. Patienten, die in Gefahr sind, ein Hirnödem zu entwickeln, sollten in ruhiger Umgebung gepflegt werden, der

Oberkörper soll 45% angehoben gelagert werden, und direkte Manipulationen am Patienten sollen auf ein Minimum beschränkt bleiben. Patienten mit Enzephalopathie Grad 3 und 4 sollten elektiv intubiert werden um zu verhindern, daß eine Aspiration eintritt und um eine maschinelle Hyperventilation zu ermöglichen.

Ein Monitoring des Sauerstoffgehalts in der V. jugularis im Vergleich zur arteriellen Sauerstoffspannung ermöglicht eine Abschätzung des zerebralen Sauerstoffverbrauchs [41]. Dieser sollte im Verlauf erfaßt werden, um eine Verschlechterung frühzeitig erkennen und therapeutisch reagieren zu können. Auch ein Anstieg des jugulären Laktatspiegels deutet auf eine ungenügende Sauerstoffversorgung des Gehirns hin.

In frühen Stadien des Hirnödems ist die intrakranielle Druckerhöhung schwankend und der zerebrale Blutfluß erhöht. Die Sauerstoffaufnahme des Gehirns ist noch normal. Mit fortschreitendem Ödem wird die Druckerhöhung stärker und zeigt keine Schwankungen mehr. Nunmehr sinkt der zerebrale Perfusionsdruck, in der Folge kommt es zu einer Abnahme des zerebralen Blutflusses und zu einer Verminderung der Sauerstoffzufuhr. In diesen Stadien steigt die arteriell/juguläre Sauerstoffdifferenz deutlich an, da die zerebrale Sauerstoffextraktion steigt, um den verminderten Blutfluß zu kompensieren. In Spätstadien reicht die Hirndurchblutung nicht mehr für eine Versorgung der Nervenzellen aus, es kommt zum Hirntod [42]. Dieser tritt unter Umständen auch ohne Zeichen einer zerebellären Einklemmung auf.

Therapie im Frühstadium. Therapeutisch ist die Hyperventilation auf paCO₂ Werte zwischen 30 und 35 nur in Frühstadien erfolgversprechend. Nimmt mit fortschreitender Druckerhöhung der zerebrale Blutfluß ohnehin ab, so ist keine Hyperventilation mehr angezeigt. Mannitol zur osmotischen Hirnödemtherapie ist das wichtigste Therapieprinzip. Es ist besonders in frühen und mittleren Stadien des Hirnödems wirksam, verliert in späten Stadien jedoch deutlich an Effizienz [43]. Die Wirkung des Mannitol geht mit einer osmotischen Diurese einher. Zeigen Patienten ohne Nierenversagen nach Gabe von 0,3 bis 0,4 mg/kg Mannitol keine Zunahme der Diurese, soll die Plasma-Osmolarität gemessen werden; bei einer Osmolarität von weniger als 320 mOsm soll die Gabe in gleicher Dosis unmittelbar wiederholt werden. Bei Patienten mit Nierenversagen ist Mannitol nur wirksam, wenn innerhalb von 15 min nach Administration das 3-Fache des zugeführten Volumens durch Ultrafiltration entfernt wird.

Therapie im Spätstadium. In späten Stadien sind eine Verminderung des Sauerstoffbedarfs durch Gabe von Thiopental und eine Verbesserung des Sauerstoffangebots durch Erhöhung des inspiratorischen Sauerstoffs („Luxus-Oxygenierung“) die einzig verbleibenden Therapieansätze [44]. Eine Überwässerung der Patienten mit fulminantem

Leberversagen muß durch sorgfältige Volumenüberwachung und Flüssigkeitsbilanzierung verhindert werden. Fällt der zerebrale Perfusionsdruck unter 50 mmHg, muß durch Katecholamine der arterielle Mitteldruck angehoben werden. In diesem Stadium sollte der Patient flach gelagert werden, um den zerebralen Blutfluß zu optimieren. Die Gabe von Dexamethason bei hepatisch induziertem Hirnödem ist nicht hilfreich [45].

Kardiovaskuläres System und Hämodynamik

Systolische Blutdruckerhöhungen bei Patienten mit Grad 4 Enzephalopathie sind Hinweise für eine intrakranielle Druckerhöhung. Typischerweise findet sich bei Patienten mit akutem Leberversagen dagegen ein hypotoner, hyperdynamer Kreislauf, ähnlich der Situation bei Patienten mit Sepsis. Die Situation wird gekennzeichnet durch ein hohes Herz-Zeit-Volumen bei deutlich erniedrigtem peripheren Widerstand sowie niedrigen diastolischen Blutdruckwerten [31]. Relative Hypovolämie durch Vasodilatation führt zu niedrigen zentralvenösen, pulmonalarteriellen und linksventrikulären Füllungsdrücken. Die Patienten mit Grad 4 Enzephalopathie und hohem Hirndruckrisiko müssen mit einem Pulmonalkatheter überwacht werden, um sie optimal hydrieren und die peripheren Widerstände mit Katecholaminen präzise einstellen zu können. Sobald der Hämoglobinwert unter 11g% absinkt, sollte der Flüssigkeitsersatz immer mit Blutkonserven erfolgen. Persistiert das hypotone Kreislaufversagen trotz adäquater Hydratation, so ist die Prognose sehr schlecht. Katecholamine können die Situation stabilisieren, sind aber nur dann mit einer Verbesserung der Prognose verbunden, wenn sie eingesetzt werden, um weitergehende therapeutische Maßnahmen zu ermöglichen.

Adrenalin und Noradrenalin verbessern die Kreislafsituation durch Steigerung des peripheren Widerstandes und unterstützen darüber hinaus die myokardiale Kontraktionskraft, keine der beiden Substanzen erhöht aber die Sauerstoffaufnahme in peripheren Geweben. Zusätzliche Maßnahmen zur Verbesserung des mikrovaskulären Sau-

erstoffangebots und der peripheren Sauerstoffaufnahme werden insbesondere von angelsächsischen Arbeitsgruppen sehr empfohlen. Diese konnten zeigen, daß die intravenöse Gabe von Prostacyclin die Mikrozirkulation und den Sauerstoffverbrauch in der Peripherie verbessert [46] und eine Dauerinfusion von N-Acetylcystein, in Dosen wie bei Paracetamolintoxikation, die Sauerstoffextraktion und den Sauerstoffverbrauch steigern kann [47]. Insgesamt sollen als Zielgrößen der hämodynamischen Maßnahmen folgende Richtwerte erreicht werden: Ein Herzindex von über 4,5 l/min/m², ein peripherer Widerstandsindex von über 700 dyn×s×cm⁻⁵ und ein Sauerstoffverbrauch von über 170 ml/min/m².

Nierenversagen

Zwischen 30–75% der Patienten mit akutem Leberversagen entwickeln ein Nierenversagen mit Oligo-Anurie und Kreatininanstieg [48]. Bei Paracetamol- und Knollenblätterpilzvergiftung ist das Nierenversagen ein direkter Effekt der zugrundeliegenden Intoxikation und entwickelt sich häufig schon vor Eintritt der Enzephalopathie. Patienten mit Leberversagen anderer Ursache zeigen typischerweise bei fortgeschrittener Enzephalopathie zunächst ein funktionelles Nierenversagen mit Abfall des Urin-Natriums auf unter 10 mmol/l mit anschließendem Tubuluschaden und Anurie [49]. Ein verminderter intravasaler Druck durch Hypovolämie oder Vasodilatation trägt zur Verschlechterung der Nierenfunktion bei und muß ausgeglichen werden. Das Nierenversagen bei Leberversagen ist gekennzeichnet durch eine extreme intrarenale Vasokonstriktion. Diese ist lange Zeit reversibel und führt erst nach protrahiertem Verlauf zu bleibenden Schäden an der Niere. Dopamin in niedriger Dosis (2 bis 4 µg/kg/h) kann in Frühstadien möglicherweise die Verschlechterung der Nierenfunktion durch eine Verbesserung des renalen Blutflusses verzögern, solange die Patienten noch nicht anurisch sind. Hohe Dosen Furosemid sind wirkungslos und nicht empfehlenswert, andere nephrotoxische Medikamente wie Aminoglykoside, Vancomycin und auch Mannitol sollen nur mit strenger Indikation zur Anwendung kommen [50].

Die Prognose des akuten Leberversagens wird durch das zusätzliche Nierenversagen erheblich verschlechtert; nur 30% der Patienten mit fulminanter Hepatitis A oder B überleben diese Befundkonstellation. Die Nierenersatztherapie soll frühzeitig, noch vor Erreichen der sonst üblichen Dialysekriterien begonnen werden, um eine Überwässerung mit Lungenödem und die Gefahr des Auftretens eines Hirnödems zu vermeiden. Die Patienten sind häufig kreislaufinstabil, daher sind kontinuierliche Hämofiltrationsverfahren gegenüber intermittierender Dialyse vorzuziehen.

Pulmonale Komplikationen

Mit höhergradiger Enzephalopathie und insbesondere bei beginnender intrakranieller Druckerhöhung zeigen viele Patienten eine deutliche arterielle Hypoxämie [51], welche auch unter Beatmung ein hohes Sauerstoffangebot notwendig macht. Die Ursachen hierfür sind vielfältig. Patienten mit Leberversagen haben häufig bronchopulmonale Infektionen. Bei der Hälfte der Patienten lassen sich pathogenen Keime im Trachealsekret finden, und etwa ein Viertel der Patienten zeigt bronchopneumonische Infiltrate im Röntgenbild [52]. Häufig entwickelt sich zudem ein pulmonales Kapillarleck mit nichtkardialen Lungenödem und ARDS-ähnlichem Bild, insbesondere wenn große Mengen Albumin, Gerinnungsfaktoren und Frischplasma substituiert werden müssen.

Unabhängig von diesen eher unspezifischen pulmonalen Veränderungen beobachtet man bei einem Teil der Patienten darüber hinaus ein deutliches Ventilations/Perfusions-Mismatch. Die Situation erinnert an das bei chronischen Lebererkrankungen beobachtete „hepatopulmonale Syndrom“ [53] und ist gekennzeichnet durch eine erhebliche intrapulmonale Vasodilatation, die zu einem funktionellen Rechts-Links Shunt führt. Hohe Sauerstoffpartialdrucke sind erforderlich, um eine ausreichende Oxygenierung des Blutes sicherzustellen. Bei der Beatmung dieser Patienten soll dennoch der Atemwegsmitteldruck nicht wesentlich gesteigert werden, um nicht durch Stauung des venösen Rückflusses die Entwicklung eines Hirnödems zu begünstigen.

Gerinnungsstörung

Schwere Gerinnungsstörungen gehören obligat zum klinischen Bild des akuten Leberversagens. Die Natur dieser Gerinnungsstörungen ist komplex und umfaßt sowohl einen Mangel an prokoagulatorischen Faktoren als auch ein Defizit an Inhibitoren der Gerinnung und der Fibrinolyse [54]. Man findet bei akutem Leberversagen einen Mangel an Fibrinogen, Prothrombin, Faktor II, V, VII, IX, Protein S, Protein C, und Antithrombin III. Die Prothrombinzeit („Quick-Wert“) wird häufig als aussagekräftiger Indikator für die Schwere des Leberversagens benutzt [55]; sie mißt hauptsächlich die Faktoren II, V, VII und X. Neben einer verminderten Produktion durch die Leber spielt auch ein gesteigerter peripherer Verbrauch an Gerinnungsfaktoren für die niedrigen Spiegel eine Rolle. Zwar sieht man nur selten das Vollbild der Verbrauchskoagulopathie, bei Anwendung sensitiver Suchtests zeigen jedoch fast alle Patienten Zeichen der intravasalen Gerinnung [56].

Antithrombin III-Mangel findet sich bei fast allen Patienten. Substitution auf Werte über 50% ist assoziiert mit einer längeren Halbwertszeit für Heparin und einer geringeren Koagulopathierate, insbesondere bei Patienten, die dialysiert oder hämofiltriert werden müssen [57].

Ebenfalls gut dokumentiert sind qualitative und quantitative Störungen der Thrombozyten. Mehr als zwei Drittel der Patienten haben zirkulierende Thrombozytenzahlen unter 100.000/ul. Die Thrombozytenaggregation ist gestört, jedoch findet sich eine gesteigerte Adhäsionsbereitschaft der Thrombozyten, möglicherweise als Folge gesteigerter von Willebrand Faktor Spiegel [58].

In frühen Untersuchungen wurden klinisch schwere Blutungen bei 30% aller Patienten beschrieben. Seither hat die großzügige Substitution mit gefrorenem Frischplasma diese Rate deutlich vermindert. Die häufigste Blutungsquelle mit relevantem Blutverlust ist die Schleimhaut im Magen und oberen Dünndarm [59]. Dies ist Folge der akuten Stauungsgastritis mit häufig ausgedehnten Erosionen der Magenschleimhaut. Patienten im akuten Leberversagen müssen daher unbedingt H₂-Blocker oder Protonenpumpen-In-

hibitoren zur Blutungsprophylaxe erhalten.

Metabolische Störungen

Hypoglykämie. Patienten mit akutem Leberversagen entwickeln häufig eine schwere Hypoglykämie. Die Hypoglykämie kann die mentale Situation der Patienten erheblich verschlechtern und wird gelegentlich als sich verschlechternde Enzephalopathie verkannt [44]. Umgekehrt werden durch eine fortgeschrittene Enzephalopathie die Zeichen der Hypoglykämie maskiert, weshalb bei deutlich enzephalopathischen Patienten engmaschige Blutzuckerkontrollen notwendig sind. Zeigen sich Unterzuckerungstendenzen (BZ unter 3,5 mmol/l=60 mg%), muß intravenös Glukose substituiert werden. Die Ursachen der Hypoglykämie neigung sind vielfältig. Zum einen kommt es mit fortschreitender Verschlechterung der Leberfunktion zu einem Versagen der Glukoneogenese; gleichzeitig sind die Patienten meist schon länger ohne adäquate Nahrungsaufnahme, wodurch die Glykogenspeicher leer sind [60]. Darüber hinaus zeigen viele der Patienten eine Hyperinsulinämie durch verminderte hepatische Insulinextraktion [61].

Azidose. Störungen des Säure-Basen-Haushalts sind ebenfalls häufig. Bei Paracetamolintoxikation entwickeln bis zu 30% bei Patienten eine metabolische Azidose. Diese geht der Enzephalopathie zeitlich voraus und ist von der Nierenfunktion unabhängig [62]. Sie verschlechtert die Prognose erheblich; das Absinken des arteriellen pH-Wertes auf unter 7,3 am zweiten Tag nach Einnahme oder später ist mit einer Letalität von 90% assoziiert. Demgegenüber beobachtet man bei nur 5% der Patienten mit akutem Leberversagen anderer Genese eine Azidose, die ebenfalls mit einer sehr schlechten Prognose assoziiert ist. Hier handelt es sich meist um Laktatazidosen, bedingt durch mangelnde Sauerstoffaufnahme in der Peripherie [63]. Die Ursache liegt in Mikrozirkulationsstörungen durch Tonusveränderungen der Arteriolen, Mikrothromben bei intravasaler Gerinnungsneigung und dem Gewebsödem bei erhöhter Kapillarpermeabilität. Maßnahmen gegen die Laktatazidose, wie Hämodialy-

se und Bikarbonatsubstitution, bleiben wirkungslos, solange nicht die zugrundeliegende Mikrozirkulationsstörung behoben werden kann.

Öfter als schwere Azidosen sieht man bei akutem Leberversagen eine metabolische Alkalose. Diese wird bedingt durch ein Versagen der Harnstoffsynthese in der Leber, wodurch die beiden Vorläufersubstrate der Harnstoffbildung, Ammonium und Bikarbonat, akkumulieren [64]. In Assoziation mit der Alkalose wird gehäuft eine Hypokaliämie gesehen.

Ernährung bei Leberversagen

Die wenigsten Patienten mit akutem Leberversagen sind schon vor ihrer Erkrankung mangelernährt. Mit Verschlechterung der Leberfunktion kommt es jedoch in fast allen Fällen zur Ausbildung einer deutlich katabolen Stoffwechsellage, die Patienten verlieren rasch an Körpermasse. Glukoseinfusionen sind notwendig zur Verhinderung von Unterzuckerungszuständen; eine intravenöse Ernährung ausschließlich mit Glukose führt aber schnell zu einer schweren Verfettung des funktionsfähigen Restparenchyms der Leber [60].

Sollen ausreichend Kalorien angeboten werden, steht man daher vor einer Reihe praktischer Probleme. Enterale Sondenernährung, obgleich für die Leberregeneration wegen der portalen Anflutung der Substrate wünschenswert, läßt sich wegen Darmatonie und Gefahr einer Verschlechterung der Enzephalopathie durch das Einbringen von Protein in den Darm nicht umsetzen. Bei intravenöser Ernährung ist man durch die damit u. U. einhergehende Volumenbelastung limitiert. Lange Zeit hat man sich gescheut, Patienten im Leberversagen intravenöse Fette anzubieten. Neuere Ergebnisse zeigen jedoch, daß eine parenterale Ernährung mit Lipiden und Aminosäuren in der Lage ist, die negative Stickstoffbilanz der Patienten zu korrigieren [65]. Ob hierbei mit verzweigtkettigen Aminosäuren angereicherte Lösungen einen Vorteil über Standardmischungen haben ist immer noch unklar. Substitution wasserlöslicher Vitamine ist sinnvoll. Ob fettlösliche Vitamine und Spurenelemente substituiert werden müssen ist fraglich, dennoch neigen die

meisten Zentren zu einer Gabe zumindest von Vitamin K.

Sepsis

Patienten mit fulminantem Leberversagen haben eine schwerwiegende Störung ihrer Immunabwehr mit gestörter Neutrophilen- und Kupfferzellfunktion sowie einem Mangel an Opsoninen (Komplementfaktoren, Fibronectin) [66]. Bei Patienten mit Enzephalopathie von Grad 2 und schwerer finden sich pathologische mikrobiologischer Kulturbefunde in 80% der Fälle. Am häufigsten sind Infektionen der Atemwege (62%), gefolgt von positiven Urin- (48%) und Blutkulturbefunden (20%). Die häufigsten gefundenen Erreger sind Staphylokokken, Streptokokken und coliforme Bakterien. Darüber hinaus zeigen 32% der Patienten eine Pilzinfektion, meistens mit Candidaarten, die meist später im Verlauf auftritt [67]. Die Gefahr für Infektionen ist besonders groß bei gleichzeitigem Nierenversagen und maschineller Beatmung. Tägliche Kulturen aller erreichbaren Körperhöhlen und Flüssigkeiten sind unbedingt notwendig, um jederzeit über die aktuelle Keimsituation und die Resistenzlage informiert zu sein.

Das klinische Bild des akuten Leberversagens weist zahlreiche Übereinstimmungen mit dem der Sepsis auf. Insbesondere das hyperdynamische Kreislaufversagen und die latente Verbrauchskoagulopathie lassen die Abgrenzung von gramnegativen Infektionen häufig schwierig werden. Auch sind Infektionen neben dem Hirnödem die häufigste Todesursache bei Patienten mit akutem Leberversagen. Es ist daher immer wieder versucht worden, die Prognose des akuten Leberversagens durch prophylaktische Gabe von Antibiotika und Antimykotika zu verbessern. Dabei konnte gezeigt werden, daß eine Kombination aus intravenösen Breitspektrum-Antibiotika und oralen Antimykotika die Prognose der Patienten signifikant verbessern kann [68], insbesondere dann, wenn sie später eine Lebertransplantation brauchen. Dabei kommt der prophylaktischen Antimykotika-Gabe im Rahmen einer sogenannten selektiven Darmdekontamination die größte Bedeutung zu.

Spezifische Therapie

Ein Schwangerschaftstest soll bei allen weiblichen Patienten mit Leberversagen unmittelbar durchgeführt werden. Handelt es sich um ein schwangerschaftsassoziertes Leberversagen, muß, wenn irgend möglich, die Schwangerschaft beendet werden, wodurch die Leberfunktion in aller Regel kurzfristig normalisiert wird [69]. Antidote stehen für die Paracetamolintoxikation und möglicherweise für die Vergiftung mit Amanita-Toxinen zur Verfügung. Bei Paracetamolintoxikation ist die frühzeitige, hochdosierte Gabe von Azetylcystein unter Umständen lebensrettend und muß so lange durchgehalten werden, bis keine Metabolite der Substanz mehr nachweisbar sind. Möglicherweise profitieren die Patienten sogar von einer Gabe der Substanz bis zur Erholung der Leberfunktion [70]. Bei Knollenblätterpilzintoxikation wird Legalon® (Mariendistel, Silibinin) gegeben, obwohl die Wirksamkeit strenggenommen nicht erwiesen ist. Darüber hinaus sind spezifische Therapien des akuten Leberversagens nicht als wirksam gesichert. Insulin und Glukagon-Dauerinfusionen wurden eingesetzt, um die Leber-Regeneration zu fördern. Die Ergebnisse zeigten jedoch keine überzeugenden Effekte, und die Gefahr der Blutzucker-Entgleisung ist hoch [71].

Untersuchungen der zirkulierenden „hepatic growth factor“ (HGF) Spiegel zeigen, daß dieser leberspezifische Wachstumsfaktor bei Patienten mit Leberversagen in fast allen Fällen deutlich erhöht ist; bei Patienten, die starben oder transplantiert werden mußten, sogar noch deutlicher als bei solchen, die sich erholten [72]. Andererseits zeigen Studien, daß eine Erhöhung des alpha-Fetoproteins im Verlauf des akuten Leberversagens mit einer positiven Prognose assoziiert ist [73]. Demnach ist die Situation im akuten Leberversagen durch maximale Regenerations-Stimulation gekennzeichnet. Das Überleben der Patienten hängt jedoch von der tatsächlich eintretenden Hepatozytenproliferation ab, die wiederum entscheidend vom Ausmaß der zugrundeliegenden Schädigung bestimmt wird. Zukünftige Ansätze werden daher darauf gerichtet sein müssen, die Pathomechanismen der zugrundeliegenden Krankheiten zu charakterisieren und Schädigungs-

mechanismen frühzeitig zu unterbrechen.

Hierzu unternommene Versuche haben bisher leider nicht überzeugt. Interferon verbessert nicht das Überleben bei fulminanter Virushepatitis [74], und der Versuch, viral induzierte fulminante Hepatitiden durch intravenöses Prostaglandin E₁ zu behandeln, blieb ohne reproduzierbaren Erfolg [75].

Leber-Ersatzverfahren

Bei der Entwicklung maschineller Leber-Ersatzverfahren werden grundsätzlich 2 Ansätze verfolgt. Auf der einen Seite stehen eine Reihe von Filtrationsverfahren. Die Grundkonzeption ist hierbei, daß die Patienten mit akutem Leberversagen letztlich an der fehlenden Entgiftungsfunktion der Leber versterben, also an einer endogenen Vergiftung, die durch Filtration und Entfernung der relevanten Toxine verhindert sein müßte [76]. Ursprünglich wurden hierzu Plasmapheresen durchgeführt, später wurden Kohlefilter und Adsorber-Harze verwendet. Neueste Maschinen benutzen eine Kombination aus Plasmapherese und Spezialadsorbentien.

Die Ergebnisse zahlreicher publizierter Studien zeigen, daß die Effekte der verschiedenen Filtrationsverfahren jeweils nur passager und insgesamt enttäuschend sind. Zwar bessert sich häufig, besonders bei den ersten Behandlungen, der Bewußtseinszustand der Patienten unter der Filtration, nach Ende der Behandlung kommt es jedoch unmittelbar zu einer erneuten Verschlechterung auf das Ausgangsniveau; eine Verbesserung der Gesamtprognose konnte nie gezeigt werden [77]. Ein wesentliches Handicap bei der Entwicklung effektiver Filtrationssysteme ist, daß bis heute unklar ist, welche Substanzen entfernt werden müßten und welche andererseits möglicherweise protektiv und für das Überleben essentiell sein könnten. Daher ist bis heute nicht einmal klar, ob nicht eine konsequente Filtration letztendlich die Prognose sogar verschlechtern würde, indem sie z. B. kompensatorisch erhöhte Regenerationsfaktoren absenkt.

Auf der anderen Seite werden seit Jahren Versuche unternommen, Zellkultursysteme, sogenannte „Bioreaktoren“, zu entwickeln, die zumindestens

Tabelle 3

„Kings College Kriterien“ für die Indikationsstellung zur Lebertransplantation bei akutem Leberversagen

Patienten werden mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit eine Transplantation benötigen, wenn folgende Befunde erhoben werden:

Prothrombinzeit >100 sec (=Quick <7% bzw. INR >6,7)

oder mindestens drei der folgenden:

- ungünstige Ätiologie
 - kryptogene Hepatitis,
 - Halothan-Hepatitis,
 - Medikamententoxizität
- Ikterus mehr als 7 Tage vor Enzephalopathie
- Alter <10 oder >40 Jahre
- Prothrombinzeit >50 sec (=Quick <15% bzw. INR >4)
- Serum Bilirubin >300 µmol/l

Spezialkriterien für die Paracetamolintoxikation:

Arterieller pH <7,3

oder alle drei folgenden:

- Prothrombinzeit >100 sec (=Quick <7%; INR >6,7)
- Kreatinin >300 µmol/l
- Enzephalopathie Grad 3 oder 4

zeitweise die Leberfunktion übernehmen könnten, bis eine Restitution der eigenen Leber erfolgt oder ein geeignetes Transplantat verfügbar wird. Auch bei diesen Ansätzen sind bisher die grundlegenden Probleme ungelöst [78]. Reaktoren mit humanen Leberzellkulturen sind von fraglichem Wert, da man praktisch eine humane Leber opfern muß um den Bioreaktor zu beladen. Man muß sich fragen ob es nicht sinnvoller wäre, diese dann gleich zu transplantieren. Bei Verwendung von Schweine-Hepatozyten ist die Biokompatibilität unklar; werden andererseits immortalisierte humane Leberzell-Linien verwendet, muß deren differenzierte Funktionstüchtigkeit nachgewiesen und eine Verschleppung der potentiell malignen Zellen in den Organismus des Patienten verhindert werden.

Somit steht bis heute kein anwendungsfähiger Bioreaktor zur Verfügung. Die Forschung auf dem Gebiet der Leber-Ersatzverfahren ist jedoch aktiv, und es erscheint durchaus möglich, daß in den nächsten Jahren funktionsfähige Konzepte umgesetzt und zur klinischen Erprobung gebracht werden.

Lebertransplantation

Die Lebertransplantation hat von allen Therapieformen des akuten Leberversagens für sich genommen die größte Verbesserung der Prognose bewirkt.

Die Langzeit-Überlebensraten liegen zwar mit knapp 60% 5 Jahre nach Transplantation unter denen bei elektiver Transplantation für chronische Leberkrankheiten [79], stellen aber gegenüber der infausten Spontanprognose bei den transplantierten Patienten eine enorme Verbesserung dar (Tabelle 3). Die hohe postoperative Todesrate ist Ausdruck der großen Häufigkeit septischer Infektionen bei den Patienten. Diese hängt von der Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation, der Notwendigkeit maschineller Beatmung und dem Ausmaß des Multiorganversagens (Dialyse etc.) ab [80].

Die Indikationsstellung zur Transplantation bei akutem Leberversagen muß unter Berücksichtigung der Ätiologie und des Verlaufes erfolgen. Grundsätzlich soll jede Chance zu einer Erholung der Leberfunktion ohne Transplantation genutzt werden, da in Fällen, in denen ein akutes Leberversagen überlebt wird, sehr häufig eine restitutio ad integrum erfolgt. Ist andererseits die Prognose ohne Transplantation ersichtlich infaust, muß schnellstmöglich eine Transplantation erfolgen. Die Patienten müssen daher frühzeitig in ein Transplantationszentrum verlegt werden, und die Abschätzung der Prognose muß laufend überprüft werden.

Bei einigen Erkrankungen ist die Prognose mit Eintritt einer Enzephalopathie Grad 3 oder 4 praktisch immer

infaust, so z. B. bei akuter Wilson-Krise oder der Halothanhepatitis. Für andere Erkrankungsgruppen sind Prognose-Scores entwickelt worden, mit deren Hilfe die Notwendigkeit einer Transplantation frühzeitig erkennbar werden soll [81]. So konnten französische Arbeitsgruppen zeigen, daß ein Absinken des Faktors V auf unter 20% bei Hepatitis B induziertem Leberversagen retrospektiv von keinem der Patienten überlebt worden war. Zusätzliche Berücksichtigung der Konzentration des alpha-Fetoproteins erhöhte noch die Vorhersagekraft des Scores.

Die ausführlichsten Prognosescores kommen aus England von der Gruppe um Roger Williams. Sie ermöglichen mit Hilfe klinischer und biochemischer Befunde eine Identifizierung von Patienten mit hohem Überlebensrisiko, wobei zwischen „Paracetamol-Intoxikation“ und „anderen Ursachen“ unterschieden wird. Die positive Vorhersagekraft sowohl der französischen als auch der englischen Scores ist mit über 85% hoch, jedoch liegt die negative Vorhersagekraft enttäuschend niedrig bei nur etwa 50%, d. h. jeder 2. Patient, der laut Prognoseberechnung ohne Transplantation hätte überleben sollen, mußte dennoch transplantiert werden oder verstarb [55].

Die Ergebnisse der Transplantation sind abhängig vom präoperativen Zustand der Patienten. Prognostisch besonders ungünstig sind Blutungen, Nierenversagen, exzessive Bilirubinerhöhungen und länger bestehende Enzephalopathie Grad 4 [82]. Nach Transplantation kann ein vorbestehendes Hirnödem noch bis zu 12 Stunden fortbestehen, und die intrakranielle Druckmessung sollte fortgesetzt werden. Das Risiko bakterieller Infektionen und Pilzinfektionen ist nach Transplantation unter der einsetzenden Immunsuppression besonders hoch. Die schlechtere Langzeit-Überlebensrate gegenüber anderen Indikationsgruppen bei den tendenziell jüngeren Patienten ist durch die hohe Rate septischer Infektionen mit tödlichem Ausgang bedingt. Um Patienten mit potentiell reversiblen Leberversagen die lebenslange Immunsuppression zu ersparen, wurde die Technik der „auxiliären, partiellen orthotopen Lebertransplantation“ (APOLT) entwickelt [83]. Hierbei wird bei der erkrankten Leber der linke

Leberlappen reseziert und durch ein Teiltransplantat ersetzt. Das Transplantat übernimmt die Leberfunktion, bis sich die eigene Leber des Empfängers erholt hat. Im weiteren kann dann die Immunsuppression abgesetzt werden und das Transplantat atrophiert, während die eigene Leber zu normaler Größe hypertrophiert. Solche Teiltransplantationen sind inzwischen weltweit für eine ganze Reihe von Indikationen erfolgreich durchgeführt worden. Das Konzept funktioniert jedoch nur, wenn sich die eigene Leber tatsächlich zügig erholt.

Fazit für die Praxis

Ein akutes Leberversagen kann aus verschiedenen Ursachen auftreten. In Deutschland sind fulminante Hepatitis A und B sowie Medikamententoxizität die häufigsten Diagnosen. Die Diagnose beinhaltet neben schwersten Störungen der Leberfunktion obligat das Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie. Die Prognose hängt von der zugrundeliegenden Ätiologie, dem Alter des Patienten und der Dynamik des Krankheitsbildes ab. Besonders schlecht ist sie bei Medikamententoxizität und kryptogener Hepatitis sowie bei Kindern, älteren Patienten und langsam progredientem Krankheitsbild.

Trotz maximaler Intensivtherapie muß schließlich fast die Hälfte der Patienten einer Lebertransplantation zugeführt werden. Deshalb sollten Patienten mit dem Krankheitsbild frühzeitig in Transplantationszentren verlegt werden. Die wichtigsten spezifischen Probleme der Patienten mit akutem Leberversagen sind die Entwicklung eines Hirnödems, das rasch eintretende Multiorganversagen und die Infektanfälligkeit durch gestörte Immunabwehr. Frühzeitig muß man bei sich verschlechternder Vigilanz an die Anlage einer Hirndrucksonde zur intrakraniellen Druckmessung denken. Zusätzlich hilfreich ist das Monitoring der jugulären Sauerstoffsättigung. Mannitol und Thiopental sind wesentliche Medikamente zur Behandlung des Hirnödems, kontrollierte Hyperventilation ist nur in den Anfangsstadien wirksam.

Dem Multiorganversagen soll man mit kontrollierter Beatmung, kontinuierlicher Hämodilution, Katecholaminen und intravenöser Ernährung entgegenreten. Hierzu ist die Indikation ebenfalls früh zu

stellen, um Hypoxie und Überwässerung zu verhindern, die beide dem Hirnödem Vorschub leisten.

Spezifische Therapien existieren nur für wenige Unterformen des Leberversagens. So kann mit rechtzeitiger Azetylstyrol-Gabe die Toxizität der Paracetamol-überdosierung gemildert oder sogar verhindert werden. Bei Amanita-Intoxikation ist neben der Entfernung des Toxins die Gabe von Penicillin G und Legalon üblich. Schwangerschaftsassozierte Leberversagen sind eine Indikation zum Schwangerschaftsabbruch, wenn möglich.

Künstliche Leberersatzverfahren mit speziellen Plasmapherese- plus Adsorber-Verfahren sind noch in der Erprobungsphase und haben sich für den klinischen Einsatz noch nicht als vorteilhaft erwiesen. Die Indikation zur Lebertransplantation soll so spät wie möglich gestellt werden, jedoch vor Eintritt irreversibler Schäden. Dies wird ermöglicht durch spezielle Prognosescores.

Literatur

- O'Grady JG (1996) **Pathogenesis of acute liver failure.** Trop Gastroenterol 17:199–201
- Hoofnagle JH, Carithers RJ, Shapiro C, et al. (1995) **Fulminant hepatic failure: summary of a workshop.** Hepatology 21:240–252
- Williams R (1996) **Classification, etiology, and considerations of outcome in acute liver failure.** Semin Liver Dis 16:343–348
- O'Grady (1992) **Management of acute and fulminant hepatitis A.** Vaccine 10 [Suppl 11]:S21–S23
- Vallbracht A, Gabriel P, Maier K (1986) **Cell mediated cytotoxicity in hepatitis A virus infection.** Hepatology 6:1308–1314
- Mendez L, Reddy KR, Di PR, et al. (1991) **Fulminant hepatic failure due to acute hepatitis B and delta co-infection.** Am J Gastroenterol 86:895–897
- Meyer RA, Duffy MC (1993) **Spontaneous reactivation of chronic hepatitis B infection leading to fulminant hepatic failure. Report of two cases and review of the literature.** J Clin Gastroenterol 17:231–234
- Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP (1986) **Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes.** Semin Liver Dis 6:97–106
- Gimson A, Tedder R, White Y (1983) **Serological markers in fulminant Hepatitis B.** Gut 24:615
- Liang TJ, Hasegawa K, Rimon N, et al. (1991) **A hepatitis B virus mutant associated with an epidemic of fulminant hepatitis [see comments].** N Engl J Med 324:1705–1709
- Theilmann L, Solbach C, Toex U, et al. (1992) **Role of hepatitis C virus infection in German patients with fulminant and subacute hepatic failure.** Eur J Clin Invest 22:569–571
- Gimson AE (1996) **Fulminant and late onset hepatic failure.** Br J Anaesth 77:90–98
- Irshad M (1997) **Hepatitis E virus: a global view of its seroepidemiology and transmission pattern.** Trop Gastroenterol 18:45–49
- Williams R, O'Grady JG, Davies SE, et al. (1992) **Liver transplantation and hepatitis viruses.** Arch Virol Suppl 4:311–316
- Bray GP, Harrison PM, O'Grady JG, et al. (1992) **Long-term anticonvulsant therapy worsens outcome in paracetamol-induced fulminant hepatic failure [see comments].** Hum Exp Toxicol 11:265–270
- Harrison PM, Keays R, Bray GP, et al. (1990) **Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine [see comments].** Lancet 335:1572–1573
- O'Grady JG (1997) **Paracetamol hepatotoxicity: how to prevent.** J R Soc Med 90:368–370
- Pereira LM, Langley PG, Hayllar KM, et al. (1997) **Coagulation factor V and VIII/V ratio as predictors of outcome in paracetamol induced fulminant hepatic failure: relation to other prognostic indicators.** Gut 33:98–102
- Neuberger JM (1990) **Halothane and hepatitis. Incidence, predisposing factors and exposure guidelines.** Drug Saf 5:28–38
- Van Pelt F, Straub P, Manns M (1995) **Molecular basis of drug induced immunological liver injury.** Semin Liver Dis 15:283–300
- Pohl L (1990) **Drug induced allergic hepatitis.** Semin Liver Dis 10:305–315
- O'Brien BK (1996) **A fatal Sunday brunch: Amanita mushroom poisoning in a Gulf Coast family.** Am J Gastroenterol 91:581–583
- Koppel C (1993) **Clinical symptomatology and management of mushroom poisoning.** Toxicol 31:1513–1540
- Riely CA (1994) **Hepatic disease in pregnancy.** Am J Med 96(1A):18–22
- Stremmel W, Meyerrose KW, Niederau C, et al. (1991) **Wilson disease: clinical presentation, treatment, and survival [see comments].** Ann Intern Med 115:720–726
- Berman DH, Leventhal RI, Gavalier JS, et al. (1991) **Clinical differentiation of fulminant Wilsonian hepatitis from other causes of hepatic failure.** Gastroenterology 100:1129–1134
- Kuo PC, Johnson LB, Hastings G, et al. (1996) **Fulminant hepatic failure from the Budd-Chiari syndrome. A bridge to transplantation with transjugular intrahepatic portosystemic shunt.** Transplantation 62:294–296
- Feller RB, Wilson JS (1994) **Hepatic failure in fatal exertional heatstroke [letter].** Aust N Z J Med 24
- Williams R, Wendon J (1994) **Indications for orthotopic liver transplantation in fulminant liver failure.** Hepatology 20:5–10
- Karvoutzis G, Redeker A, Peters R (1974) **Long term follow up of patients surviving fulminant viral hepatitis.** Gastroenterology 67:870

31. Ellis A, Wendon J (1996) **Circulatory, respiratory, cerebral, and renal derangements in acute liver failure: pathophysiology and management.** *Semin Liver Dis* 16:379–388
32. Jones EA, Schafer DF, Ferenci P, et al. (1984) **The GABA hypothesis of the pathogenesis of hepatic encephalopathy: current status.** *Yale J Biol Med* 57:301–316
33. Jones EA, Basile AS, Skolnick P (1990) **Hepatic encephalopathy, GABA-ergic neurotransmission and benzodiazepine receptor ligands.** *Adv Exp Med Biol* 272:121–134
34. Gyr K, Meier R (1991) **Flumazenil in the treatment of portal systemic encephalopathy – an overview.** *Intensive Care Med* 17 [Suppl 1]:39–42
35. Blei AT (1995) **Pathogenesis of brain edema in fulminant hepatic failure.** *Prog Liver Dis* 13:311–330
36. Cordoba J, Blei AT (1995) **Cerebral edema and intracranial pressure monitoring.** *Liver Transpl Surg* 1:187–194
37. Keays R, Potter D, O'Grady J, et al. (1991) **Intracranial and cerebral perfusion pressure changes before, during and immediately after orthotopic liver transplantation for fulminant hepatic failure.** *Q J Med* 79:425–433
38. Blei AT, Olafsson S, Webster S, et al. (1993) **Complications of intracranial pressure monitoring in fulminant hepatic failure [see comments].** *Lancet* 341:157–158
39. Munoz SJ, Moritz MJ, Martin P, et al. (1993) **Relationship between cerebral perfusion pressure and systemic hemodynamics in fulminant hepatic failure.** *Transplant Proc* 25:1776–1778
40. Aggarwal S, Kramer D, Yonas H, et al. (1994) **Cerebral hemodynamic and metabolic changes in fulminant hepatic failure: a retrospective study.** *Hepatology* 19:80–87
41. Larsen FS, Ejlersen E, Clemmesen JO, et al. (1996) **Preservation of cerebral oxidative metabolism in fulminant hepatic failure: an autoregulation study.** *Liver Transpl Surg* 2:348–353
42. Wijdicks EF, Plevak DJ, Rakela J, et al. (1995) **Clinical and radiologic features of cerebral edema in fulminant hepatic failure [see comments].** *Mayo Clin Proc* 70:119–124
43. Williams R, Gimson AE (1991) **Intensive liver care and management of acute hepatic failure.** *Dig Dis Sci* 36:820–826
44. Lee WM (1996) **Management of acute liver failure.** *Semin Liver Dis* 16:369–378
45. Davies MH, Mutimer D, Lowes J, et al. (1994) **Recovery despite impaired cerebral perfusion in fulminant hepatic failure [see comments].** *Lancet* 343:1329–1330
46. Wendon JA, Harrison PM, Keays R, et al. (1992) **Effects of vasopressor agents and epoprostenol on systemic hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure.** *Hepatology* 15:1067–1071
47. Devlin J, Ellis AE, McPeake J, et al. (1997) **N-acetylcysteine improves indocyanine green extraction and oxygen transport during hepatic dysfunction.** *Crit Care Med* 25:236–242
48. Mendoza A, Fernandez F, Mutimer DJ (1997) **Liver transplantation for fulminant hepatic failure: importance of renal failure.** *Transpl Int* 10:55–60
49. Davison AM (1996) **Hepatorenal failure.** *Nephrol Dial Transplant* 8:24–31
50. Munoz SJ (1993) **Difficult management problems in fulminant hepatic failure.** *Semin Liver Dis* 13:395–413
51. Bihari DJ, Gimson AE, Williams R (1986) **Cardiovascular, pulmonary and renal complications of fulminant hepatic failure.** *Semin Liver Dis* 6:119–128
52. Wyke RJ (1989) **Bacterial infections complicating liver disease.** *Baillieres Clin Gastroenterol* 3:187–210
53. Krowka MJ (1993) **Clinical management of hepatopulmonary syndrome.** *Semin Liver Dis* 13:414–422
54. Pereira SP, Langley PG, Williams R (1996) **The management of abnormalities of hemostasis in acute liver failure.** *Semin Liver Dis* 16:403–414
55. Anand AC, Nightingale P, Neuberger JM (1997) **Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: an assessment of the King's criteria.** *J Hepatol* 26:62–68
56. Langley PG, Forbes A, Hughes RD, et al. (1990) **Thrombin-antithrombin III complex in fulminant hepatic failure: evidence for disseminated intravascular coagulation and relationship to outcome.** *Eur J Clin Invest* 20:627–631
57. Langley PG, Keays R, Hughes RD, et al. (1991) **Antithrombin III supplementation reduces heparin requirement and platelet loss during hemodialysis of patients with fulminant hepatic failure.** *Hepatology* 14:251–256
58. Langley P, Hughes R, Williams R (1985) **Increased Faktor VIII complex in fulminant hepatic failure.** *Thromb Haemostas* 54:693–696
59. Ellison RT, Perez PG, Welsh CH, et al. (1996) **Risk factors for upper gastrointestinal bleeding in intensive care unit patients: role of helicobacter pylori.** *Federal Hyper-immune Immunoglobulin Therapy Study Group.* *Crit Care Med* 24:1974–1981
60. Barber JR, Teasley KM (1984) **Nutritional support of patients with severe hepatic failure.** *Clin Pharm* 3:245–253
61. Fiaccadori F, Pedretti G, Ferreri C, et al. (1991) **Insulin and glucagon levels in fulminant hepatic failure in man.** *Dig Dis Sci* 36:801–808
62. O'Grady JG (1997) **Paracetamol-induced acute liver failure: prevention and management.** *J Hepatol* 1:41–46
63. Pandha HS (1992) **Treating acidosis in fulminant hepatic failure: the case against use of bicarbonate solutions [letter; comment].** *N Z Med J* 105:937
64. Häussinger D, Gerok W (1986) **The effect of urea synthesis on extracellular pH in isolated perfused rat liver.** *Biochem J* 236:261–265
65. Alexander WF, Spindel E, Hartly RF, et al. (1989) **The usefulness of branched chain amino acids in patients with acute or chronic hepatic encephalopathy.** *Am J Gastroenterol* 84:91–96
66. Acharya SK, Dasarathy S, Irshad M (1995) **Prospective study of plasma fibronectin in fulminant hepatitis: association with infection and mortality.** *J Hepatol* 23:8–13
67. Rolando N, Philpott HJ, Williams R (1996) **Bacterial and fungal infection in acute liver failure.** *Semin Liver Dis* 16:389–402
68. Rolando N, Wade JJ, Fagan E, et al. (1992) **An open, comparative trial of aztreonam with vancomycin and gentamicin with piperacillin in patients with fulminant hepatic failure.** *J Antimicrob Chemother* 30:215–220
69. Baez TA, Gonzalez KC (1994) **Acute fatty liver of pregnancy. Case report and review of the literature.** *P R Health Sci J* 13:9–12
70. Janes J, Routledge PA (1992) **Recent developments in the management of paracetamol (acetaminophen) poisoning.** *Drug Saf* 7:170–177
71. Woolf GM, Redeker AG (1991) **Treatment of fulminant hepatic failure with insulin and glucagon. A randomized, controlled trial.** *Dig Dis Sci* 36:92–96
72. Hughes RD, Zhang L, Tsubouchi H, et al. (1994) **Plasma hepatocyte growth factor and bili-protein levels and outcome in fulminant hepatic failure.** *J Hepatol* 20:106–111
73. Jain SK, Rohatgi A, Raman KK, et al. (1995) **Study of serum prealbumin and serum alpha fetoprotein in cases of fulminant hepatic failure.** *J Assoc Physicians India* 43:462–463
74. Sanchez-Tapias J, Mas A, Costa J (1987) **Recombinant interferon therapy in fulminant viral hepatitis.** *J Hepatol* 5:205–210
75. Cattral MS, Altraif I, Greig PD, et al. (1994) **Toxic effects of intravenous and oral prostaglandin E therapy in patients with liver disease.** *Am J Med* 97:369–373
76. Malchesky PS (1994) **Nonbiological liver support: historic overview.** *Artif Organs* 18:342–347
77. McGuire BM, Sielaff TD, Nyberg SL, et al. (1995) **Review of support systems used in the management of fulminant hepatic failure.** *Dig Dis* 13:379–388
78. Jauregui HO, Chowdhury NR (1996) **Use of mammalian liver cells for artificial liver support.** *Cell Transplant* 5:353–367
79. Bismuth H, Samuel D, Castaing D, et al. (1996) **Liver transplantation in Europe for patients with acute liver failure.** *Semin Liver Dis* 16:415–425
80. McCashland TM, Shaw BJ, Tape E (1996) **The American experience with transplantation for acute liver failure.** *Semin Liver Dis* 16:427–433
81. Lake JR, Sussman NL (1995) **Determining prognosis in patients with fulminant hepatic failure: when you absolutely, positively have to know the answer [editorial].** *Hepatology* 21:879–882
82. Ascher NL, Lake JR, Emond JC, et al. (1993) **Liver transplantation for fulminant hepatic failure.** *Arch Surg* 128:677–682
83. Gubernatis G, Pichlmayr R, Kemnitz J, et al. (1991) **Auxiliary partial orthotopic liver transplantation (APOLT) for fulminant hepatic failure: first successful case report.** *World J Surg* 15:660–665