

Leberdysfunktion beim Intensivpatienten



Zusammenfassung

Für die Diagnose des Leberversagens im engeren Sinne ist neben der Koagulopathie und dem Ikterus das Vorliegen einer hepatischen Enzephalopathie (HE) maßgeblich. Dabei muss das „akut-auf-chronische“ Leberversagen bei vorbestehendem Leberparenchymschaden vom akuten Leberversagen ohne vorbestehende schwere Leberschädigung abgegrenzt werden. Insbesondere das „akut-auf-chronische“ Versagen ist ein typisches Problem der operativen Intensivmedizin. „Dynamische“ Tests wie Clearance-Bestimmungen dienen der Beurteilung des aktuellen Funktionszustands der Leber im Hinblick auf die untersuchten Partialfunktionen sowie die Durchblutungssituation zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt und können zur kurzfristigen Verlaufs- und Therapiekontrolle beitragen. Traditionelle „statische“ Tests sind dagegen weniger sensitive und träge reagierende Parameter zur Beurteilung der Leberfunktion und eignen sich besser zur Prognosebeurteilung chronischer Lebererkrankungen. Eine kausale Therapie des akuten Leberversagens ist nur bei einigen Ursachen möglich, muss aber, wenn indiziert, unverzüglich begonnen werden. Die weitere Therapie ist auf die Verhinderung und Therapie der Komplikationen des Leberversagens ausgerichtet. Neue Behandlungsoptionen der für Verlauf und Prognose mitentscheidenden extrahepatischen Komplikationen der schweren Leberinsuffizienz wurden mit zunehmendem Verständnis der Pathophysiologie der Le-

Hepatic dysfunction in intensive care patients

M. Bauer · A. Kortgen

berdysfunktion evaluiert, so die Therapie des hepatorenenal Syndroms (HRS) mit Albumin und Vasopressoren. Die Lebertransplantation bleibt für den Patienten mit absehbar infauster Prognose die letzte Therapieoption. Die extrakorporale Leberunterstützung ist insbesondere zur Behandlung extrahepatischer Organkomplikationen und zur Überbrückung bis zur Regeneration der Leber bzw. bis zur Lebertransplantation bedeutsam. Die Verfügbarkeit der Leberdialyse hat in einigen Zentren zum Einsatz bei MODS geführt; diese Indikation ist im Sinne der evidenzbasierten Medizin jedoch bislang nicht gesichert.

Summary

Acute liver failure is characterized by severe hepatocellular dysfunction manifesting as coagulopathy and jaundice, but also by the presence of encephalopathy as a systemic complication of impaired liver function. Acute liver failure in the absence of chronic liver disease must be distinguished from acute-on-chronic failure in chronic liver disease, since these entities require different therapeutic strategies. Acute-on-chronic failure is a typical problem of pre-existing liver disease in the postoperative care setting. ‘Dynamic’ tests, such as the clearance of a dye, investigating perfusion and excretory function simultaneously, readily provide useful information regarding current organ function and response to treatment in the absence of pre-existing liver disease. In contrast, emerging evidence suggests that conventional

Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum „Sepsis & Sepsisfolgen“, Universitätsklinikum Jena
(Sprecher: Prof. Dr. M. Bauer)
Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Jena
(Direktor: Prof. Dr. K. Reinhart)



PIN-Nr. 200912

Schlüsselwörter

Akutes Leberversagen – Akut-auf-chronisches Leberversagen – Spontan-bakterielle Peritonitis – Hepatische Enzephalopathie – Hepatorenales Syndrom – Leberfunktionstest

Keywords

Acute Liver Failure – Acute-on-Chronic – Spontaneous Bacterial Peritonitis – Hepatic Encephalopathy – Hepatorenal Syndrome – Liver Function Tests

laboratory markers are superior for assessing cirrhosis and its decompensation. Causal treatment of liver failure is not always possible, but must then be initiated without delay. Further treatment is aimed at preventing complications and correcting the sequelae of impaired liver function. Recent advances in the treatment of prognosis-relevant extrahepatic complications include the use of albumin and vasopressors in the hepatorenal syndrome. Liver transplantation, however, remains the last therapeutic option in liver failure with a predictably poor outcome. Albumin dialysis may ameliorate extrahepatic complications, most notably encephalopathy, and is used primarily as a bridge to transplantation. In some centres the availability of albumin dialysis has led to its use in patients with MODS and secondary liver dysfunction, although this indication is not yet adequately supported by presently available evidence.

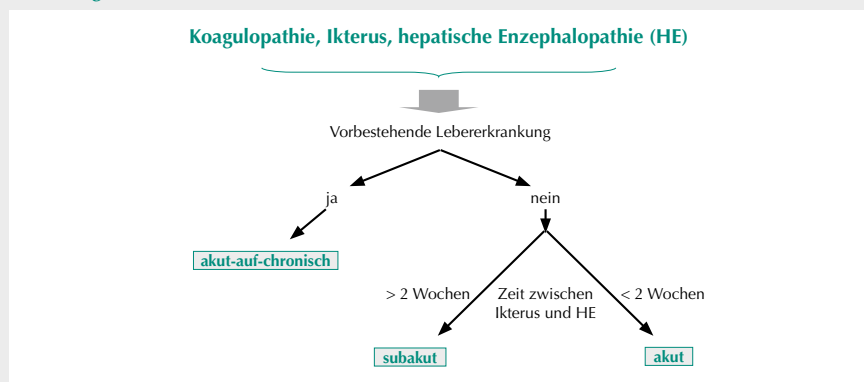
Einleitung

Aufgrund der zentralen Rolle der Leber mit ihren vielfältigen Stoffwechsel- und Immunfunktionen führt eine Beeinträchtigung der Leberfunktion zu multiplen extrahepatischen Organfunktionsstörungen, die letztendlich in einem Multiorganfunktionsyndrom gipfeln. Vor diesem Hintergrund ist die Einschätzung einer vorhandenen oder sich entwickelnden Leberdysfunktion von großer intensivmedizinischer Bedeutung.

Das (seltener) Leberversagen im engeren Sinne – z.B. als Komplikation einer Hepatitis oder einer Vergiftung – ist durch die Trias Koagulopathie, Ikterus und hepatische Enzephalopathie (HE) definiert [1,2].

Beim Leberversagen liegt damit eine kombinierte Synthese- und Exkretionsstörung der Leber vor, die durch eine extrahepatische Organfunktionsstörung kompliziert wird. Die HE grenzt das Leberversagen von anderen schweren Lebererkrankungen wie einer akuten Hepatitis ab (Abb. 1).

Abbildung 1



Klassifikation der Leberdysfunktion und des Leberversagens in der Intensivmedizin.

Das Leberversagen im engeren Sinne beruht auf einer Störung der Leberexkretions- und -syntheseleistung, klinisch diagnostiziert anhand des Ikterus und der Koagulopathie. Die hepatische Enzephalopathie grenzt das Leberversagen von schweren akuten Lebererkrankungen (wie Hepatitiden) ab. Das Zeitintervall zwischen Ikterus und hepatischer Enzephalopathie gibt Hinweise auf die Prognose; subakute Verlaufsformen haben eine höhere Mortalität. Der Ausschluss einer vorbestehenden Lebererkrankung mit Dekompensation im Verlauf ist diagnostisch und therapeutisch bedeutsam. Insgesamt ist die akute Verschlechterung einer vorbestehenden Lebererkrankung eine häufig unterschätzte Problematik in der operativen Intensivmedizin.

Die pathophysiologischen Manifestationen der Leberdysfunktion bei Schock und Sepsis (mit führender exkretorischer Dysfunktion) sind letztlich mehr oder minder schwer ausgeprägte Varianten dieses Krankheitsbildes.

Extrahepatische Organfunktionsstörungen – hier insbesondere die zur Definition des Leberversagens herangezogene HE sowie das hepatorenale Syndrom (HRS) – gehen bei schweren Lebererkrankungen mit einer substanziellen Prognoseverschlechterung einher.

Der Zeitraum zwischen dem Auftreten des Ikterus und der HE (Abb. 1) unterscheidet das akute (Zeitraum <2 Wochen) vom subakuten (Zeitraum >2 Wochen) Leberversagen [3]. Eine andere Einteilung [1] definiert ein hyperakutes (0-7 Tage), ein akutes (8-28 Tage) und ein subakutes Leberversagen (29-72 Tage zwischen Ikterus und HE).

Darüber hinaus ist das „akut-auf-chronische“ Leberversagen – bei Patienten mit präexistenter chronischer Leberinsuffizienz bzw. chronischem Leberversagen auf dem Boden einer Leberzirrhose

mit akuter Dekompensation der Leberfunktion – vom akuten Leberversagen sui generis zu unterscheiden, da Pathophysiologie und diagnostisches und therapeutisches Vorgehen – bis hin zur Möglichkeit der Listung zur notfallmäßigen Lebertransplantation – divergieren. Stressereignisse wie Sepsis oder Schock führen häufig zur Dekompensation einer Leberzirrhose, und Patienten mit Leberzirrhose sind für Infektionen während des Krankenhausaufenthaltes prädestiniert.

Die perioperative Verschlechterung einer chronischen Leberdysfunktion ist eine typische – und häufig unterschätzte – Problematik in der operativen Intensivmedizin.

Pathophysiologische Aspekte der Leberdysfunktion

Differenzielle Genexpression und zentraler Stoffwechsel

Funktionell und morphologisch lassen sich in der Leber verschiedene Zellpopulationen unterscheiden, die die vielfältigen Aufgaben der Leber im In-

termediärstoffwechsel und als Filter- und Immunorgan erfüllen.

Den mengenmäßig bedeutsamsten Anteil bilden die Hepatozyten. Sie erbringen neben Synthese- und Stoffwechselfunktionen (Harnstoffsynthese, Protein-, Glukose-, Lipidstoffwechsel, Metabolisierung von Xenobiotika usw.) wichtige Exkretionsleistungen (Bilirubin, Gallensäuren, Steroidhormone, Xenobiotika wie Medikamente). Viele Schlüsselenzyme der genannten Stoffwechselwege erfahren im Rahmen der Reorganisation der Genexpression im Verlauf von Akutereignissen, z.B. eines Schockgeschehens oder eines septischen Krankheitsbildes, eine Modulation ihrer Aktivität. Neben Änderungen im hormonalen Milieu scheinen hierfür adaptive Vorgänge als Ausdruck einer Stressgenexpression, z.B. die „Akut-

Phase“-Reaktion der Zelle, verantwortlich zu sein. Beispiele hierfür sind die gesteigerte Synthese von C-reaktivem Protein und Fibrinogen (positive Akut-Phase-Proteine) bei parallel verminderter Albuminsynthese (negative Akut-Phase-Proteine). Diese Umstellung des Hepatozytenstoffwechsels erfolgt unter dem Einfluss von Entzündungsmediatoren, die zum Teil von den organständigen Makrophagen der Leber (Kupfferzellen) nach Phagozytose von Bakterien und deren Bestandteilen gebildet werden. Die Kupfferzellen übernehmen damit eine Clearancefunktion und sind für die parakrine Regulation der Hepatozyten mitverantwortlich [4].

Daneben ist die Regulation des zonalen hepatozellulären Stoffwechsels über den Sauerstoffpartialdruck – insbesondere im Schock – von zentraler pathophy-

siologischer Bedeutung. Bereits unter physiologischen Bedingungen nimmt der Sauerstoffpartialdruck entlang der Sinusoide vom Portalfeld zur Zentralvene kontinuierlich ab. An den oxidativen Stoffwechsel gekoppelte energieverbrauchende Prozesse sind in der Regel periportal im Bereich mit der höheren Sauerstoffspannung lokalisiert, während energieliefernde Prozesse in den Hepatozyten der Perizentralregion ablaufen, die bereits unter physiologischen Bedingungen nur grenzwertig mit Sauerstoff versorgt sind. Zu den ersteren zählen z.B. die Glukoneogenese und die Harnstoffsynthese, zu den letzteren z.B. die Glutaminsynthese.

Perfusionsstörungen als Pathomechanismus der Leberdysfunktion

Mit einem Anteil von etwa 25% am Herzzeitvolumen gehört die Leber zu

den am besten durchbluteten Organen. Etwa 70% der hepatischen Perfusion erfolgt über die V. portae, deren Anteil damit normalerweise den der A. hepatica weit übertrifft. Durch die partielle Desoxygenierung während der Passage des Magen-Darm-Traktes trägt das Pfortaderblut aber nur mit 50% zum gesamten Sauerstoffangebot an die Leber bei. Der Anteil beider Gefäße an der Leberperfusion kann im Rahmen der Nahrungsaufnahme variieren, da der Fluss in der Pfortader wesentlich von der Durchblutung der unpaaren Bauchorgane (Splanchnikusorgane) und damit vom Widerstand in den dem Magen-Darm-Trakt vorgeschalteten Arteriolen abhängt.

Die terminalen Pfortadervenolen und die Leberarteriolen stehen unter der Kontrolle des autonomen Nervensystems, aber auch intrinsische Faktoren sind an der Regulation beteiligt. Änderungen des Pfortaderblutflusses führen zu entsprechend gegenläufigen Reaktionen des leberarteriellen Blutflusses (hepatic arterial buffer response) bzw. bei Erhöhung des Pfortaderdrucks zur Zunahme des mesenterialarteriellen Widerstandes (veno-arterial response). Unter bestimmten pathologischen Bedingungen scheinen diese Regulationsmechanismen erheblich gestört zu sein. Im Bereich der Mikrohämodynamik scheint ebenfalls ein Regulationsmechanismus auf sinusoidaler Ebene (reversible und graduelle Sinuskontraktion durch perisinusoidal gelegene Zellen) zu bestehen.

Bei regionalem Versagen dieser Mechanismen kann ein funktioneller Shunt entstehen, der trotz ausreichendem globalem Sauerstoffangebot an die Leber zu lokaler Hypoxie der Hepatozyten insbesondere im Bereich der um die Perizentralvene gelegenen Hepatozyten führt.

Abhängig von der Art, Dauer und Intensität der Schädigung kann es zur Nekrose von Hepatozyten kommen. Zu dieser primären Schädigung der Hepatozyten gesellen sich in der Folge sekundäre Schädigungen durch Zyto-

kine und zytotoxische Mediatoren und Entzündungszellen hinzu, die durch aktivierte Kupfferzellen gebildet oder angelockt werden. Die beeinträchtigte Endotoxin- und Bakterien clearance in Verbindung mit einer Störung des Komplement-Systems erklärt maßgeblich das bei Patienten mit Leberdysfunktion beobachtete erhöhte Infektionsrisiko [5].

Leberdysfunktion und Pathogenese des MODS

Allgemeines

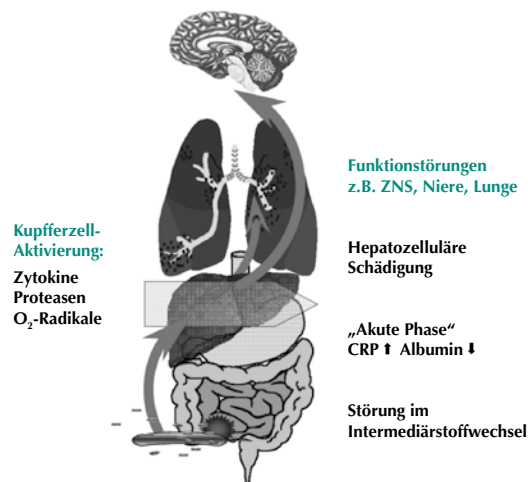
Aufgrund der zentralen Rolle der Leber im Stoffwechsel mit den vielfältigen metabolischen Funktionen und den Exkretions- und Clearanceleistungen können aus der Leberdysfunktion zahlreiche Beeinträchtigungen anderer Organsysteme resultieren, die zu weiteren Organfunktionsstörungen führen und letztlich in einer Multiorgandysfunktion gipfeln können (Abb. 2). Zu diesen extrahepatischen Komplikationen gehören die HE, das HRS, das hepatopulmonale Syndrom, die hepatisch bedingte Kardio-

Tabelle 1

West-Haven-Kriterien der hepatischen Enzephalopathie.

Grad	Symptome
0	keine
I	leichte mentale Verlangsamung
	Euphorie oder Angst
	Aufmerksamkeitsdefizit
	verminderte Additionsrechenleistung
	Reizbarkeit
II	gestörte Feinmotorik
	Lethargie, Apathie
	Persönlichkeitsveränderungen
	minimale zeitliche oder örtliche Desorientierung
	leichte Persönlichkeitsstörung
III	verminderte Subtraktionsrechenleistung
	Somnolenz bis Stupor
	Reaktion auf verbale Reize vorhanden
IV	Desorientiertheit
	Koma
	keine Reaktion auf verbale Reize

Abbildung 2



Pathomechanismen der Leberdysfunktion beim kritisch Kranken am Beispiel der Sepsis.

Neben der schockbedingten Hypoxie können Entzündungsmediatoren wie TNF- α oder Toxine und toxische Metabolite zu Funktionsstörungen und Parenchymverlust beitragen; daneben beeinträchtigen Entzündungsmediatoren und Hypoxie die Genexpression von Schlüsselenzymen des Intermediärstoffwechsels. Störungen der Partialfunktionen der Leber führen bei akuter oder „akut-auf-chronischer“ Verschlechterung der Leberfunktion zu vielfältigen extrahepatischen Organdysfunktionen, die letztendlich ein Multiorgandysfunktionssyndrom unterhalten können.

myopathie, eine hyperdynamische Kreislaufsituation und Störungen der Hämostase – aber auch weniger offensichtliche Dysfunktionen z.B. der Schilddrüse oder der Nebenniere.

Hepatische Enzephalopathie (HE)

Die Störungen der metabolischen und exkretorischen Leistungen der Leber führen bei schwerer Organinsuffizienz zur Akkumulation neurotoxischer Substanzen, die an der Entstehung der HE beteiligt sind.

Eine HE kann sowohl im Rahmen eines akuten Leberversagens als auch bei der chronischen Leberinsuffizienz auftreten. Die HE wird klassisch in die Schweregrade 0 bis IV eingeteilt (Tab. 1). Klinische Zeichen sind leichte mnestiche Störungen (Grad I) bis zum Koma (Grad IV). Bei chronischen Lebererkrankungen kann eine subklinische HE mit

verminderter Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit vorliegen, die durch psychometrische Tests nachzuweisen ist und als Grad 0 bezeichnet wird. Treten bestimmte Faktoren – insbesondere eine gastrointestinale Blutung mit vermehrter Proteinbelastung der Leber – hinzu, kann sich aus dem Grad 0 eine klinisch manifeste HE entwickeln. Weitere auslösende Faktoren können z.B. hepatotoxische Substanzen und Medikamente sowie Perfusionsstörungen der Leber sein. Die Interaktion der beschriebenen Faktoren, die typisch in der perioperativen Phase zusammenwirken können, triggert dann das komplexe neuropsychiatrische Bild [6].

Hepatorenales Syndrom (HRS)

Das HRS zählt zu den schwerwiegendsten Komplikationen chronischer Lebererkrankungen, kann aber auch den Verlauf der akuten Leberdysfunktion komplizieren. Kennzeichnend ist ein funktionelles Nierenversagen, das

durch Aktivierung verschiedener endogener vasoaktiver Mediatorsysteme mit Störungen der arteriellen Zirkulation hervorgerufen wird. Eine (chronische) portale Hypertension führt zur vermehrten Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) im Splanchnikusgebiet und damit verbunden zur lokalen Vasodilatation und Darmkongestion, woraus wiederum eine relative Hypovolämie im großen Kreislauf resultiert, die eine Aktivierung vasokonstriktorischer Mediatorsysteme mit konsekutiver renaler Vasokonstriktion auslöst. Parallel dazu scheint die zirrhotische Kardiomyopathie das Entstehen eines HRS zu begünstigen. Das HRS ist prinzipiell reversibel.

Zu den Diagnosekriterien des HRS bei chronischer schwerer Leberinsuffizienz mit begleitender portaler Hypertension gehören die Zirrhose mit Aszites, ein Anstieg des Plasma-Kreatinins auf $>1,5$ mg/dl und der Ausschluss anderer Ursachen für das akute Nierenversagen – wie andere Nierenparenchymerkrankungen,

Schocksymptomatik und Behandlung mit nephrotoxischen Substanzen. Das klinische Bild bessert sich dabei weder durch Flüssigkeitszufuhr/Volumenexpansion (1,5 Liter 0,9% NaCl bzw. Humanalbumin 1 g/kg KG) noch durch Absetzen der diuretischen Therapie, die meist im Rahmen der Aszitestherapie erfolgt [7-9].

Klinisch werden das HRS Typ I und das HRS Typ II unterschieden. Das HRS Typ I ist rasch progredient mit einer Verdoppelung des Kreatinins auf >2,5 mg/dl (226 µmol/l) in weniger als 2 Wochen; die Letalität wird mit >60% in 2 Wochen angegeben. Das HRS Typ II ist durch eine langsamere Verschlechterung der Niereninsuffizienz meist über mehrere Monate hinweg gekennzeichnet.

Eine prototypische Konstellation für die Entwicklung eines HRS Typ I liegt bei Patienten mit Leberzirrhose vor, wenn diese eine Sepsis entwickeln oder sich einem Notfalleingriff unterziehen müssen.

Zirrhose Kardiomyopathie

Im Rahmen einer Leberzirrhose tritt häufig eine direkte Störung der kardialen Funktion auf, die u.a. durch Gallensäuren und Zytokine hervorgerufen wird. Die Kreislauflage ist bei vermindertem systemischem Gefäßwiderstand und niedrigem arteriellem Druck im Sinne einer hyperdynamen Zirkulation mit erhöhtem Herzzeitvolumen verändert; bei Normalisierung des peripheren Gefäßwiderstands (z.B. nach Lebertransplantation) kann sich die Pumpleistung im Rahmen der Nachlasterhöhung jedoch verschlechtern. Zusätzlich können Störungen des Erregungsablaufes (wie QT-Verlängerungen) bestehen [10].

Hepatopulmonales Syndrom und sekundäre pulmonale Hypertension

Bei schweren Lebererkrankungen treten häufig auch pulmonale Beeinträchtigungen auf. Als hepatischer Hydrothorax (häufig mit begleitenden Kompressionsatektasen) wird die An-

sammlung von Flüssigkeit (analog zur Aszitesbildung) in der Thoraxhöhle bei schwerer dekompensierter Leberzirrhose bezeichnet. Daneben entwickelt ein Teil der Patienten ein hepatopulmonales Syndrom mit arterieller Hypoxämie, die sich charakteristisch im Liegen bessert. Viel seltener, aber prognostisch wichtig ist eine sekundäre pulmonale Hypertonie mit erhöhtem pulmonalarteriellen Widerstand bei vorbestehender portaler Hypertonie, die sog. portopulmonale Hypertonie, mit histopathologischen Veränderungen der Lungenarterien mit Mediahypertrophie, Intimafibrose und Proliferation der Adventitia [11].

Diagnostische Einschätzung der Leberfunktion

Grundlagen

Aufgrund der Vielzahl der Leberfunktionen können diese nicht mit einem einzigen Test bewertet werden; dies gelingt erst durch Zusammenschau verschiedener Tests als Befundmuster.

Den traditionellen statischen Tests (z.B. Bestimmung von Gerinnungsfaktoren und leberspezifischen Enzymen, Quantifizierung von Albumin oder Bilirubin) stehen die dynamischen Tests gegenüber – zur Beurteilung der Leberfunktion dienen hier die Clearanceleistung z.B. für Indocyaningrün (ICG-Clearance), die

Fähigkeit zur Bildung von Metaboliten nach Zufuhr bestimmter Substanzen wie im MEGX (Monoethylglycinylidid)-Test, die Syntheseleistung wie im Aminosäuren-Clearance-Test oder die Quantifizierung der Eliminationskapazität z.B. für Galaktose (Tab. 2).

Statische Tests

Leberenzyme

Zur Beurteilung der Leberfunktion werden häufig die Aktivitäten von mehr oder weniger leberspezifischen Enzymen im Plasma gemessen, die sich im Wesentlichen in zwei Gruppen einteilen lassen: Enzyme, die das Ausmaß der Störung der hepatozellulären Integrität widerspiegeln (Transaminasen), und solche, die Indikatoren für eine Cholestase sind (alkalische Phosphatase, γ -Glutamyltransferase).

- Die wichtigsten Transaminasen sind die Alanin-Aminotransferase (ALT oder ALAT; früher GPT, Glutamat-Pyruvat-Transaminase) und die Aspartat-Aminotransferase (AST oder ASAT; früher GOT, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase). Sie kommen in unterschiedlicher Konzentration in verschiedenen Geweben vor. Hohe ALT-Konzentrationen finden sich lediglich in der Leber, während hohe AST-Konzentrationen auch in Herzmuskel, Niere, Gehirn, Pankreas, Lunge, Leukozyten und Erythrozyten vorkommen. Die ALT befindet sich im Zytoplasma der Hepatozyten, während die AST zu 30% im Zyto-

Tabelle 2

Einteilung und Informationsgehalt gebräuchlicher Leberfunktionstests. Die Abkürzungen sind im Text erläutert.

Testtyp	Parameter	Informationsgehalt
Statische Tests	ALT, AST	hepatozelluläre Integrität
	γ -GT, AP	Cholestase
	Bilirubin	Exkretionsleistung
	Albumin	Syntheseleistung
	Gerinnungsfaktoren	Syntheseleistung
Dynamische Tests	MEGX-Test	Metabolisierungskapazität
	ICG-Clearance	Clearanceleistung
	Aminosäuren-Clearance-Test	Syntheseleistung

plasma und zu 70% in den Mitochondrien lokalisiert ist. Die Höhe des Aminotransferasen-Anstiegs hat jedoch nur geringe prognostische Aussagekraft und korreliert unzureichend mit dem Ausmaß eventueller Leberzellnekrosen.

- Führende Cholestaseparameter sind die alkalische Phosphatase (AP) und die γ -Glutamyl-Transferase (γ -GT). Die AP kommt in den meisten Organen einschließlich Leber, Knochen, Dünndarm, Niere, Plazenta und Leukozyten vor. Mäßig erhöhte Plasmaaktivitäten finden sich jedoch auch bei Hepatitiden, Leberzirrhose oder malignen Tumoren der Leber sowie bei einer Vielzahl von Knochenerkrankungen, entzündlichen Darmerkrankungen und verschiedenen extrahepatischen Tumorerkrankungen (z.B. Bronchialkarzinom, Hypernephrom). Die Plasmaaktivität der γ -GT ist bei Cholestase sowie unter antikonvulsiver Therapie und bei chronischem Alkoholkonsum erhöht. AP und γ -GT eignen sich zur Verlaufskontrolle von Lebererkrankungen, die mit einer Cholestase einhergehen, einschließlich der typischen Exkretionsstörung in der Intensivmedizin.

Bilirubin

Der überwiegende Teil des Bilirubins entsteht aus dem Abbau von Häm und wird albumingebunden zur Leber transportiert. Bilirubin wird enzymatisch mit Glucuronsäure zur wasserlöslichen Form (direktes Bilirubin) konjugiert und anschließend über die Gallenwege in den Darm ausgeschieden. Dort erfolgt die Reduktion zu Urobilinogen, das partiell einem enterohepatischen Kreislauf unterliegt.

Eine Hyperbilirubinämie mit Ikterus kann prähepatischen (z.B. Hämolyse), intrahepatischen (Hepatitis, Parenchymschaden) oder posthepatischen Ursprungs (Cholestase) sein. Die Differenzierung gelingt meist durch Quantifizierung des relativen Anteils von direktem und indirektem Bilirubin in Kombination mit weiterer Enzymdiagnostik.

Syntheseparameter

Typische Parameter zur Quantifizierung der hepatozellulären Syntheseleistung sind die Albuminkonzentration, die Aktivität der Cholinesterase (CHE) sowie die Globalteste der Blutgerinnung und die Bestimmung von Einzelfaktoren. Diese Indikatoren charakterisieren das Ausmaß des Verlustes an Hepatozyten; beim Intensivpatienten sind sie jedoch oft nur sehr eingeschränkt hilfreich. Wie bereits beschrieben, wird im Rahmen der Akut-Phase-Reaktion die Syntheseleistung der Leber auf Ebene der Genexpression (transkriptional) so verändert, dass die Plasma-Albuminkonzentration abfallen kann, ohne dass die globale Syntheseleistung beeinträchtigt ist. Gerinnungswerte können wiederum durch eine Aktivierung der Gerinnung im Rahmen der Grunderkrankung und durch viele intensivmedizinische Maßnahmen (z.B. Gabe von Frischplasma oder anderen Gerinnungspräparaten, Argatroban-Medikation) beeinflusst werden, und die Gabe von Humanalbumin oder Frischplasma kann zur Erhöhung der Albumin- bzw. Cholinesterase-Konzentrationen führen.

Zusammenfassende Wertung

Konventionelle statische Parameter können wertvolle diagnostische und differenzialdiagnostische Hilfen sein. Untersuchungen an Intensivpatienten, bei denen dynamische Leberfunktionstests mit statischen Laborwerten verglichen wurden, haben jedoch ergeben, dass nur wenige statische Parameter eine prognostische Wertigkeit besitzen. Auch bei Patienten im septischen Schock zeigten sich statische Tests – verglichen mit dynamischen Tests – weniger sensitiv zur Beurteilung einer hepatozellulären Dysfunktion [12,13]. Statische Parameter haben dagegen Vorteile in der Bewertung der Prognose chronischer Lebererkrankungen [14]. Dies gilt insbesondere für Score-Systeme, die mehrere Parameter gleichzeitig betrachten. Hier ist das „Model for endstage liver disease“ (MELD) ein weit verbreitetes Scoringssystem für Patienten mit Leberzirrhose, in das die Laborwerte von Bilirubin, Kreatinin und INR einfließen.

Dynamische Tests

Allgemeines

Dynamische Tests quantifizieren die aktuelle funktionelle Leberleistung zum Zeitpunkt der Bestimmung und beruhen auf der Fähigkeit der Leber, bestimmte Substanzen zu metabolisieren und/oder zu eliminieren.

Sie unterscheiden sich im Hinblick auf die Partialfunktionen der Leber und vor allem in Bezug auf Praktikabilität und Verfügbarkeit. Für die klinische Praxis beim kritisch Kranken sind die Bestimmung der Indocyaningrün-Elimination und der MEGX-Test geeignet. Charakteristisch für alle dynamischen Tests ist ihre prinzipielle Abhängigkeit sowohl von der metabolischen Kapazität als auch vom Leberblutfluss.

Indocyaningrün-Elimination

Indocyaningrün (ICG) ist ein anionischer Farbstoff, der an Plasmaproteine bindet und rezeptorvermittelt exklusiv in die Hepatozyten aufgenommen und unverändert biliär sezerniert wird. Die Elimination einer Bolusinjektion folgt einer Kinetik 1. Ordnung; die Geschwindigkeit der Abnahme der ICG-Plasmakonzentration ist proportional zur jeweiligen ICG-Plasmakonzentration.

Die Messung der Plasmaverschwindrate von ICG (plasma disappearance rate of ICG, PDR_{ICG}) kann bettseitig, nicht-invasiv und transkutan mit Hilfe der Pulsdensitometrie, die auf dem Prinzip der Pulsoxymetrie beruht, erfolgen. Die gebräuchliche Injektionsdosis beträgt 0,25-0,5 mg/kg KG. Der Normalwert der PDR_{ICG} bei Erwachsenen ist 18-25%/min. Die Elimination des ICG ist abhängig von der sinusoidalen Perfusion und dem Membrantransport.

Die ICG-Elimination erwies sich in klinischen Studien als guter prognostischer Parameter. So bestand in einer retrospektiven Untersuchung bei 336 Intensivpatienten eine gute Korrelation zwischen PDR_{ICG} und Letalität. Die PDR_{ICG} der Überlebenden lag im Median bei 16,5%/min, die der im Verlauf verstorbenen Patienten bei 6,4%/min [15].

In einer prospektiven Untersuchung an Patienten mit schwerer Sepsis war eine $PDR_{ICG} < 8\%/min$ mit einem schlechten Ergebnis assoziiert [13]. Eine erniedrigte ICG-Clearance hat auch prognostische Aussagekraft für die perioperative Letalität von Patienten mit Leberzirrhose, z.B. bei Leberresektionen [16] und kardiochirurgischen Eingriffen [17]. Aufgrund ihrer einfachen bettseitigen Bestimmbarkeit ist die PDR_{ICG} auch zur kurzfristigen Verlaufsbeurteilung und Therapiesteuerung geeignet [12,18].

MEGX-Test

Mit dem MEGX-Test wird die cytochromabhängige Metabolisierungskapazität bestimmt. Der Test basiert auf der hepatischen Konversion von Lidocain zu Monoethylglycinoxylid (MEGX). Wie bei der ICG-Elimination zeigen sich auch beim MEGX-Test bereits in der frühen Krankheitsphase signifikante Unterschiede in Abhängigkeit vom späteren Überleben der Patienten.

Wie alle dynamischen Testverfahren hängen die ICG-Elimination und der MEGX-Test neben der spezifischen hepatozellulären Funktion auch vom hepatischen Blutfluss ab.

Diagnostik extrahepatischer Manifestationen des Leberversagens

Die Entwicklung extrahepatischer Funktionsstörungen bestimmt vielfach die Prognose des Patienten mit schwerer Leberdysfunktion.

Eine qualitative und/oder quantitative Bewusstseinsstörung ist für die Diagnose „Leberversagen“ obligat; allerdings ist der Beitrag einer Leberdysfunktion an der Entwicklung einer Bewusstseinsstörung in MODS schwer einzuschätzen. Weiterhin können als typische extrahepatische Manifestationen Störungen der Herz- und Kreislauffunktion, der Nierenfunktion sowie des Gasaustausches auftreten, die diagnostisch geklärt und symptomatisch therapiert werden müssen. Als supportives Therapiever-

fahren für ausgewählte extrahepatische Komplikationen – wie HE und HRS – steht grundsätzlich die extrakorporale Leberunterstützung zur Verfügung [19].

Therapie des Leberversagens

Allgemeines

Ein akutes oder „akut-auf-chronisches“ Leberversagen sowie die schwere Leberdysfunktion bei Sepsis oder nach Leberchirurgie bedürfen grundsätzlich der intensivmedizinischen Behandlung, wobei insbesondere die Prophylaxe und Therapie von Komplikationen im Vordergrund stehen.

Spezifische Therapieoptionen

Nur für wenige Ursachen des Leberversagens sind spezifische Therapiemaßnahmen verfügbar; hierzu gehören die

- frühzeitige hochdosierte N-Acetylcystein-Therapie bei Paracetamol-Intoxikation,
- Gabe von Silibinin bei Amanita-Intoxikation,
- antivirale Therapie (z.B. mit Lamivudin bei Hepatitis B),
- Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) bei Budd-Chiari-Syndrom,
- Gabe von Kortikosteroiden bei Autoimmun-Hepatitis,
- Entbindung bei schwangerschaftsassoziertem Leberversagen.

Symptomatische und supportive Therapie

Ulkusprophylaxe

Bei akutem und „akut-auf-chronischem“ Leberversagen soll zur Stressulkusprophylaxe eine Säuresuppression erfolgen, da zum einen häufig eine Blutungsneigung besteht und zum anderen Magenschleimhauterosionen im Rahmen einer Stauungsgastritis beschrieben sind.

Ernährung

Die Ernährungstherapie im Leberversagen zielt auf eine Abschwächung der Katabolie und Aufrechterhaltung der

Glukosehomöostase. Der Energiebedarf ist um 20-30% erhöht. Zur Deckung des Bedarfs eignen sich Glukose und Lipide, die in einer Relation von 60:40 oder auch 50:50 zugeführt werden sollen [20]. Hyperglykämien sind zu vermeiden und erfordern ggf. die adäquate Zufuhr von Insulin. Glukoseaustauschstoffe sollen vermieden werden, da sie eine hepatische Metabolisierung erfordern. Eine Eiweißrestriktion kann bei höhergradiger HE gerechtfertigt sein; bei schwerer Mangelernährung von Patienten mit Leberzirrhose werden hingegen bis 1,5 g Aminosäuren/kg KG/Tag auch für Patienten mit HE Grad I oder II empfohlen [20]. Die Applikation verzweigtkettiger Aminosäuren hatte in einer Metaanalyse bei Patienten mit HE keinen Einfluss auf die Letalität [21]; die Gabe gilt bei HE Grad III und IV aber als gerechtfertigt [20]. Aus pathophysiologischer Sicht scheint der Einsatz entsprechend adaptierter Aminosäurelösungen mit einem höheren Anteil verzweigtkettiger und geringerem Anteil aromatischer Aminosäuren sinnvoll, um die bestehenden Aminosäureimbalancen auszugleichen. Die metabolische Überwachung soll neben der regelmäßigen Blutzucker-Bestimmung mindestens eine Kontrolle der Laktat-, Ammoniak-, Harnstoff- und Triglyzerid-Konzentrationen umfassen. Auch der Elektrolythaushalt bedarf einer engmaschigen Überwachung; Hypophosphatämien sind bei der Paracetamol-Intoxikation, aber auch bei „akut-auf-chronischem“ Leberversagen bei Alkoholabusus häufig. Bei „akut-auf-chronischem“ Leberversagen muss auch mit Vitamindefiziten gerechnet werden; aus diesem Grund sollen neben Spurenelementen auch wasser- und fettlösliche Vitamine substituiert werden [20]. Wann immer möglich, ist der enteralen Ernährung der Vorzug vor der parenteralen Ernährung zu geben.

L-Ornithin-L-Aspartat (LOLA)

LOLA – in hoher Dosierung (40 g/d) intravenös verabreicht – kann durch Steigerung der Harnstoffsynthese erhöhte Ammoniakspiegel prinzipiell senken und den Verlauf einer HE günstig beeinflussen. Allerdings gibt es hierzu widersprüchliche Studienergebnisse;

möglicherweise ist der Effekt beim akuten Leberversagen geringer als bei chronischen Verlaufsformen [22,23].

Laktulose

Die Gabe von Laktulose dient der Ansäuerung des Darminhaltes und der Beschleunigung der Darmpassage. Durch Erniedrigung des pH-Werts im Kolon wird die Ammoniak-Bildung durch Supprimierung ureaseproduzierender Bakterien reduziert und die Resorption des Ammoniaks durch Bildung schlecht resorbierbarer Ammonium-Ionen vermindert. Laktulose ist zur Therapie und Prophylaxe einer HE geeignet [24].

Prophylaktische Antibiotikagabe und selektive Darmdekontamination

Durch selektive Darmdekontamination (SDD) kann bei Leberinsuffizienz die Häufigkeit der Infektion mit Keimen der Darmflora reduziert werden. Bei gleichzeitiger systemischer Antibiose konnte jedoch kein zusätzlicher Nutzen der SDD gezeigt werden.

Im Rahmen der Therapie einer gastrointestinalen Blutung bei Leberzirrhose soll eine prophylaktische Antibiotikagabe erfolgen [25].

In klinischen Studien wurden mit unterschiedlicher Therapiedauer (1-10 Tage) Fluorchinolone und Amoxicillin/Clavulansäure (allein oder in Kombination) wie auch Cephalosporine, Imipenem/Cilastatin sowie schlecht resorbierbare Antibiotika zur enteralen Applikation im Sinne einer SDD verwendet. Eine Überlegenheit eines Regimes konnte in einer Metaanalyse nicht gezeigt werden [25].

Die Gabe vorwiegend nicht-resorbierbarer Antibiotika kann auch einen positiven Einfluss auf den Verlauf einer HE haben. Rifaximin hat hier aufgrund der geringen Nebenwirkungsrate möglicherweise Vorteile [24,26].

Hirndrucktherapie

Die Therapie des erhöhten Hirndrucks in Folge eines akuten Leberversagens unterscheidet sich nicht von der Therapie des erhöhten Hirndrucks bei anderen Krankheitsbildern. Durch kontinuierliche Infusion hypertoner

(30%iger) NaCl-Lösung konnte in einer prospektiv-randomisierten Studie an 30 Patienten mit akutem Leberversagen und HE Grad III und IV der intrakranielle Druck über 48 Stunden gesenkt und die Inzidenz eines erhöhten intrakraniellen Drucks reduziert werden [27]. Insgesamt ist die Evidenz für den positiven Effekt hirndrucksenkender Maßnahmen bei Patienten mit Leberversagen jedoch gering.

Gerinnungstherapie

Zum Bild des akuten Leberversagens gehören definitionsgemäß Gerinnungsstörungen. Dabei sind die hepatisch synthetisierten Gerinnungsfaktoren ebenso vermindert wie die hier synthetisierten Gerinnungsinhibitoren. Begleitend können die Faktor-VIII-Konzentrationen erhöht sein, so dass sich eine prokoagulatorische Situation entwickeln kann. Außerdem bestehen häufig Zeichen einer Hyperfibrinolyse. Eine Korrektur der Globaltests der Gerinnung durch Gabe von Frischplasma oder Gerinnungsfaktoren ohne bestehende Blutungszeichen ist nur selten indiziert. Dies gilt auch vor invasiven Maßnahmen wie der Anlage von arteriellen oder zentralvenösen Kathetern, Thorax- oder Aszitesdrainagen sowie Endoskopien, bei denen keine Biopsien durchgeführt werden. Neben der Störung der plasmatischen Gerinnung können auch eine Thrombozytopenie und Thrombozytopathie vorliegen. Beim akuten Leberversagen werden Thrombozytentransfusionen bei Werten < 20.000/µl empfohlen; bei chronischen Verlaufsformen ist eine prophylaktische Gabe bei Werten > 10.000/µl nicht erforderlich.

N-Acetylcystein

Spezifische Standardtherapie bei Paracetamol-Intoxikation ist die hochdosierte Gabe von N-Acetylcystein (NAC). NAC rekonstituiert die hepatischen Reserven an Glutathion, das zur Entgiftung des N-Acetyl-p-Benzochinonimin, eines toxischen Metaboliten des Paracetamol, benötigt wird. Für den Erfolg der Therapie ist ein frühzeitiger Beginn wichtig [28]. Auch beim nicht Paracetamol-induzierten Leberversagen kann die frühzeitige hochdosierte Therapie mit NAC

die Überlebensrate nicht-transplantierte Patienten erhöhen [29].

Glutathion ist der wesentliche Schutzfaktor der Hepatozyten vor toxischen Radikalen, so dass einzelne Arbeitsgruppen die mehr oder weniger hochdosierte Verabreichung zur Therapie der Leberdysfunktion bei Patienten mit Sepsis propagieren. In einzelnen Studien konnte eine Verbesserung der Sauerstoffextraktionsrate und der Splanchnikusperfusion bei Patienten mit Sepsis gezeigt werden [30].

Vasopressoren

Entsprechend der pathophysiologischen Konzepte zum HRS wird bei dieser wesentlichen Komplikation des Leberversagens der Einsatz von Vasopressoren empfohlen, um die Vasodilatation im Splanchnikusgebiet zu vermindern. Die längerfristige Anwendung kann den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen, was insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Albumin gezeigt werden konnte [31]. Am besten evaluiert ist die Therapie mit Terlipressin [32] – aber auch mit Noradrenalin können wohl ähnliche Resultate erzielt werden [33]. Auch zur Therapie der Ösophagusvarizenblutung werden Vasokonstriktoren (v.a. Terlipressin) verwendet; Terlipressin kann jedoch den zerebralen Blutfluss und den intrakraniellen Druck erhöhen [34].

Albumin

Die Therapie mit Albumin bei Patienten mit Lebererkrankungen ist in bestimmten Fällen gerechtfertigt. So ist die Volumenexpansion mit Albumin begleitend zur Durchführung einer großvolumigen Parazentese sinnvoll, um die Begleiterscheinungen der Parazentese mit arterieller Vasodilatation, Stimulation der vasoaktiven Systeme und akuter Verschlechterung der Nierenfunktion abzumildern oder zu verhindern. Hierzu werden 8 g Albumin/l Aszites bei Parazentesevolumina von mehr als 5 l empfohlen [8,35]. Auf künstliche Kolloide soll verzichtet werden [35].

Bei spontan-bakterieller Peritonitis, die häufig Auslöser eines HRS ist, konnte die Applikation von Albumin zusätzlich zur Antibiotikatherapie mit Cefotaxim in ei-

ner randomisierten Studie das Auftreten einer schweren Nierendysfunktion und die Mortalität senken. Die Gabe von Albumin scheint jedoch nur bei Hochrisikopatienten mit einem Bilirubin >4 mg/dl ($>68,4$ $\mu\text{mol/l}$) und einem Kreatinin >1 mg/dl ($>88,4$ $\mu\text{mol/l}$) einen positiven Effekt zu haben [36,37]. Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass die allgemeine Volumentherapie in beiden Studien unzureichend beschrieben ist. Auch beim HRS selbst wird Albumin in Kombination mit Vasokonstriktoren empfohlen [35].

Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS)

Der TIPS ist ein interventionelles Verfahren zur Senkung des Pfortaderhochdrucks, bei dem unter radiologischer Kontrolle mit einem Stent eine Verbindung zwischen einer Lebervene und einem Pfortaderast geschaffen wird. Im Gegensatz zu entsprechenden chirurgischen Verfahren ist der TIPS mit einer geringeren periinterventionellen

Mortalität verbunden. Ein TIPS kann bei therapierefraktärem Azites und beim HRS sinnvoll sein, birgt aber die Gefahr der Entstehung oder Verschlechterung einer hepatischen Enzephalopathie. Die Anlage eines TIPS schließt eine Lebertransplantation nicht aus; er kann vielmehr als Überbrückung bis zur Verfügbarkeit eines Organs dienen. Die Anlage ist regelmäßig kontraindiziert bei HE $>$ Grad I oder einem Plasma-Bilirubin >5 mg/dl (85 $\mu\text{mol/l}$).

Extrakorporale Leberersatztherapie

Grundlagen

Extrakorporale Leberersatzverfahren verfolgen prinzipiell zwei Therapieziele: Neben dem Ersatz der Entgiftungsfunktion wird versucht, durch „Bioreaktoren“ mit homologen oder heterologen Leberzellen die Funktion des Leberparenchyms global zu ersetzen. Derzeit gilt die Entgiftung mittels extrakorporaler

Verfahren als besonders bedeutsam, da die Akkumulation toxischer Substanzen zu einer weiteren Verschlechterung der Leberfunktion und zur Beeinträchtigung anderer Organsysteme im Sinn einer endogenen Vergiftung führt („toxic liver syndrome“). Daher können extrahepatische Organkomplikationen wie eine HE eine Indikation zur extrakorporalen Ersatztherapie darstellen.

Letztendlich ist die Therapie mit extrakorporalen Leberersatzverfahren darauf ausgerichtet, die Zeit bis zur Transplantation einer Leber oder im Idealfall bis zur Erholung der erkrankten Leber zu überbrücken.

In einer Metaanalyse der Cochrane Library wurden Studien verschiedenster extrakorporaler Verfahren seit dem Jahr 1973 untersucht. Bei inhärenten methodischen Limitationen konnte beim akuten Leberversagen keine Reduktion der Letalität nachgewiesen werden,

während beim „akut-auf-chronischen“ Leberversagen durch den Einsatz extrakorporaler Leberunterstützungsverfahren die Letalität verringert wurde. Die HE wurde insgesamt günstig beeinflusst [38].

Bei allen extrakorporalen Leberersatzverfahren, bei denen albumingebundene Stoffe eliminiert werden, muss davon ausgegangen werden, dass neben toxischen Stoffen auch albumingebundene Medikamente effektiv entfernt werden. Dies muss ggf. bei der Dosierung z.B. von Antibiotika berücksichtigt werden; ggf. sind die Plasmakonzentrationen der entsprechenden Medikamente zu bestimmen.

Isoliert maschinelle Verfahren

Bei den rein maschinellen Verfahren steht die Unterstützung der Entgiftungsfunktion der Leber im Vordergrund. Hierfür wurden zunächst klassische Entgiftungsverfahren wie Hämodialyse, Hämoadsorption oder Hämo-perfusion evaluiert, die jedoch keine Verbesserung der Prognose zeigen konnten. Neuere Verfahren haben insbesondere die Elimination der albumingebundenen Substanzen („Leberdialyse“) zum Ziel.

- Im **Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS)** werden zur maschinellen Reinigung des Blutes von toxischen Substanzen die extrakorporalen Methoden der Hämodiafiltration, der Adsorption und der konventionellen Hämodialyse miteinander kombiniert. Das Patientenblut fließt zunächst durch einen Filter mit einer proteinbeschichteten Polysulfon-Hohlfasermembran. Als primäre Dialysatflüssigkeit dient Albuminlösung, die proteingebundene Toxine aus dem Blut aufnehmen soll. In einem Kreislauf zirkuliert das Albumin über einen Aktivkohlefilter und einen Anionenaustauscher und wird so regeneriert. Zur Elimination wasserlöslicher Toxine enthält der Albuminkreislauf einen weiteren konventionellen Dialysefilter. Aufgrund der Porengröße der Membran werden Substanzen mit einem Molekulargewicht >50 kDa nicht entfernt. Unter anderem sinken so die Spiegel von Bilirubin, Gallensäuren, mittel-

und kurzkettigen freien Fettsäuren, aromatischen Aminosäuren und Kupfer sowie von wasserlöslichen Stoffen wie Kreatinin, Harnstoff und Ammoniak. Auch die Konzentrationen von Zytokinen (wie TNF- α und Interleukin 6) werden reduziert. Gestörte Organfunktionen – z.B. von Gehirn, Niere, Kreislauf und Leber – können verbessert werden [39]. Eine Metaanalyse belegt jedoch die geringe Evidenz für die Durchführung des Verfahrens. Obwohl schon Tausende Patienten behandelt wurden, konnten die Autoren lediglich 4 randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 67 eingeschlossenen Patienten identifizieren. Die Analyse der Daten zeigte keinen Überlebensvorteil beim akuten und „akut-auf-chronischen“ Leberversagen (Relatives Risiko: 0.56; Konfidenzintervall 0.28-1.14; $p=0,11$ [40]). Derzeit laufende Studien zur Albumindialyse sind von ihrer „Power“ her eher nicht geeignet, die Datenlage fundamental zu verbessern.

- Bei der **Single Pass Albumin Dialysis (SPAD)** wird herkömmliche Dialysierflüssigkeit mit Humanalbumin angereichert (Zielkonzentration z.B. 4-5%). Als Filter dient ein High-flux-Polysulfon-Filter, so dass wie beim MARS albumingebundene Stoffe eliminiert werden. Das Albumin wird jedoch nicht regeneriert, sondern nach Passage des Dialysefilters verworfen. Zur SPAD sind derzeit nur In-vitro-Studien, Kasuistiken sowie eine retrospektive Untersuchung publiziert. Die retrospektiven Daten deuten auf eine vergleichbare Elimination zumindest von Bilirubin wie bei MARS hin [41].
- Bei der **Fraktionierten Plasmaseparation und Adsorption (Prometheus-System)** wird das Plasma zunächst durch einen albumindurchlässigen Filter separiert und danach in einem Sekundärkreislauf über zwei Adsorber geleitet. In einem zweiten Schritt findet zusätzlich eine konventionelle Dialyse statt. Auch mit diesem System können albumingebundene Substanzen wie Bilirubin und Gallensäuren sowie wasserlösliche

Stoffe eliminiert werden. Verglichen mit MARS liegen für das Prometheus-System weniger Daten vor.

Bioartifizielle Verfahren („Bioreaktoren“)

In den letzten Jahren wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen bioartifizielle Systeme entwickelt, die Kulturen von unterschiedlichen isolierten Leberzellen verwenden. Schweinehepatozyten sind leicht verfügbar, tragen aber das prinzipielle Risiko der Übertragung von Viruserkrankungen und einer immunologischen Antwort auf die Fremddantigene. Menschliche Tumorzelllinien können einfach kultiviert werden, haben aber schlechte metabolische Eigenschaften und bergen das Risiko der Übertragung von Tumorzellen. Die verwendete Leberzellmasse in den evaluierten Systemen erreicht regelmäßig maximal 500 g, also etwa ein Drittel der normalen Leberzellmasse eines Erwachsenen.

Auch für bioartifizielle Verfahren sind die evidenzbasierten Daten gering. In einer prospektiv-randomisierten Multizenterstudie wurde das auf Schweinehepatozyten basierende HepatAssist-System an 171 Patienten mit fulminantem und subfulminantem Leberversagen bzw. primärem Transplantatversagen nach Lebertransplantation untersucht. Die 30-Tage-Überlebensrate betrug 71% für die HepatAssist-Gruppe und 62% für die Kontrollgruppe (Cox Regression: Risk Ratio 0.67; $p=0.13$). In einer Subgruppenanalyse der Patienten mit fulminantem und subfulminantem Leberversagen zeigte sich ein signifikanter Unterschied nach Adjustierung für verschiedene Einflussgrößen (Cox-Regression: Risk Ratio 0.56; $p=0.048$) [42].

Lebertransplantation

Für Patienten mit schwerem akutem und „akut-auf-chronischem“ Leberversagen und sehr schlechter Prognose ist die Lebertransplantation oft die einzige Möglichkeit, die Prognose zu verbessern. Die Indikation zur Lebertransplantation ist gegeben, wenn die Wahrscheinlichkeit des Spontanüberlebens gering ist. Grundlage für die Organzuteilung bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen

kungen ist der oben bereits erwähnte MELD-Score. Patienten mit akutem Leberversagen ohne vorbestehende Leberzirrhose können „hoch-dringlich“ zur Lebertransplantation gemeldet werden; ihnen wird von Eurotransplant bevorzugt ein Organ zugeteilt. Es muss eine frühzeitige Kontaktaufnahme mit einem Transplantationszentrum erfolgen, um den günstigsten Zeitpunkt für eine Transplantation nicht zu verpassen.

Literatur

- O'Grady JG, Schalm SW, Williams R: Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993;342:273-75
- Polson J, Lee WM: American Association for the Study of Liver Disease. AASLD position paper: The management of acute liver failure. *Hepatology* 2005;41:1179-97
- Rifai K, Bahr MJ: Akutes Leberversagen. *Internist* 2003;44:585-98
- Bauer M, Paxian M, Kortgen A: Akutes Leberversagen - Aktuelle Aspekte zur Diagnostik und Therapie. *Anaesthesist* 2004;53:511-30
- Ashare A, Monick MM, Powers LS, Yarovinsky T, Hunninghake GW: Severe bacteremia results in a loss of hepatic bacterial clearance. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:644-52
- Bernal W, Auzinger G, Sizer E, Wendon J: Intensive care management of acute liver failure. *Semin Liver Dis* 2008;28:188-200
- Arroyo V, Fernandez J, Ginès P: Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis* 2008;28:81-95
- Gerbes AL, Gülberg V, Sauerbruch T, Wiest R, Appenrodt B, Bahr MJ, et al: S3-Leitlinie „Aszites, spontan bakterielle Peritonitis, hepatorenales Syndrom“. *Z Gastroenterol* 2011;49:749-79
- Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V: Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310-18
- Møller S, Henriksen JH: Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol* 2010;53:179-90
- Halank M, Miehlke S, Kolditz M, Hoeffken G: Portopulmonale Hypertonie. *Z Gastroenterol* 2005;43:677-85
- Kimura S, Yoshioka T, Shibuya M, Sakano T, Tanaka R, Matsuyama S: Indocyanine green elimination rate detects hepatocellular dysfunction early in septic shock and correlates with survival. *Crit Care Med* 2001;29:1159-63
- Kortgen A, Paxian M, Werth M, Recknagel P, Rauchfuss F, Lupp A, et al: Prospective assessment of hepatic function and mechanisms of dysfunction in the critically ill. *Shock* 2009;32:358-65
- Kortgen A, Recknagel P, Bauer M: How to assess liver function? *Curr Opin Crit Care* 2010;16:136-41
- Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A: Prognostic value of the indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients. *Chest* 2002;122:1715-20
- Hemming AW, Scudamore CH, Shackleton CR, Pudek M, Erb SR: Indocyanine green clearance as a predictor of successful hepatic resection in cirrhotic patients. *Am J Surg* 1992;163:515-18
- Watanabe Y, Kumon K: Assessment by pulse dye-densitometry indocyanine green (ICG) clearance test of hepatic function of patients before cardiac surgery: its value as a predictor of serious postoperative liver dysfunction. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999;13:299-303

18. Kortgen A, Silomon M, Pape-Becker C, Buchinger H, Grundmann U, Bauer M: Thoracic but not lumbar epidural anaesthesia increases liver blood flow after major abdominal surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26:111-16
19. Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS Jr, McGuire B, Lynch P, Mehta R, et al: Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:1853-62
20. Plauth M, Cabré E, Campillo B, Kondrup J, Marchesini G, Schütz T, et al: ESPEN guidelines on parenteral nutrition: Hepatology. *Clinical Nutrition* 2009;28:436-44
21. Als-Nielsen B, Koretz RL, Kjaergard LL, Gluud C: Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD001939
22. Acharya SK, Bhatia V, Sreenivas V, Khanal S, Panda SK: Efficacy of L-ornithine L-aspartate in acute liver failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2009;136:2159-68
23. Kircheis G, Nilius R, Held C, Berndt H, Buchner M, Görtelmeyer R, et al: Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology* 1997;25:1351-60
24. Prakash R, Mullen KD: Medscape. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:515-25
25. Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, Leibovici L: Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding (Cochrane review). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2004*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
26. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al: Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010;362:1071-81
27. Murphy N, Auzinger G, Bernal W, Wendon J: The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. *Hepatology* 2004;39:464-70
28. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J: Acute liver failure. *Lancet* 2010;376:190-201
29. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, Fontana RJ, Stravitz RT, Larson AM, et al: Acute Liver Failure Study Group. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009;137:856-64
30. Rank N, Michel C, Haertel C, Lenhart A, Welte M, Meier-Hellmann A, Spies C: N-acetylcysteine increases liver blood flow and improves liver function in septic shock patients: Results of a prospective, randomised, double-blind study. *Crit Care Med* 2000;28:3799-3807
31. Ortega R, Ginès P, Uriz J, Cárdenas A, Calahorra B, De Las Heras D, et al: Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002;36:941-48
32. Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A: Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010;5:576-84
33. Dobre M, Demirjian S, Sehgal AR, Navaneethan SD: Terlipressin in hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2011;43:175-84
34. Shawcross DL, Davies NA, Mookerjee RP, Hayes PC, Williams R, Lee A, Jalan R: Worsening of cerebral hyperemia by the administration of terlipressin in acute liver failure with severe encephalopathy. *Hepatology* 2004;39:471-75
35. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53:397-417
36. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, et al: Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341:403-9
37. Sigal SH, Stanca CM, Fernandez J, Arroya V, Navasa M: Restricted use of albumin for spontaneous bacterial peritonitis. *Gut* 2007;56:597-99
38. Liu JP, Gluud LL, Als-Nielsen B, Gluud C: Artificial and bioartificial support systems for liver failure (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2004*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
39. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Koball S, Hickstein H, Reisinger EC: Albumin dialysis MARS: knowledge from 10 years of clinical investigation. *ASAIO J* 2009;55:498-502
40. Khuroo MS, Khuroo MS, Farahat KL: Molecular adsorbent recirculating system for acute and acute-on-chronic liver failure: a meta-analysis. *Liver Transpl* 2004;10:1099-1106
41. Kortgen A, Rauchfuss F, Götz M, Settmacher U, Bauer M, Sponholz C: Albumin dialysis in liver failure: comparison of molecular adsorbent recirculating system and single pass albumin dialysis – a retrospective analysis. *Ther Apher Dial* 2009;13:419-25
42. Demetriou AA, Brown RS, Busuttill RW, Fair J, McGuire BM, Rosenthal P, et al: Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann Surg* 2004;239:660-70.

Korrespondenz- adresse



**Prof. Dr. med.
Michael Bauer**

Sprecher Integriertes Forschungs-
und Behandlungszentrum
„Sepsis & Sepsisfolgen“
Universitätsklinikum Jena
Erlanger Allee 101
07740 Jena, Deutschland
Tel.: 03641 9323110
Fax: 03641 9323112
E-Mail:
michael.bauer@med.uni-jena.de

MULTIPLE-CHOICE-FRAGEN**CME 9/2012****1. Das hepatorenale Syndrom (HRS) stellt eine typische Organdysfunktion bei Patienten mit Leberzirrhose dar. Welche der folgenden Aussagen trifft nicht zu?**

- a. Bei Patienten mit HRS kann die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) sinnvoll sein
- b. Das HRS Typ I hat eine hohe Letalität
- c. Ein HRS ist prinzipiell reversibel
- d. Der Einsatz nephrotoxischer Substanzen stützt die Diagnose HRS
- e. Das HRS Typ I ist durch ein rasches Nierenversagen charakterisiert

2. Zur Einschätzung der Leberfunktion und der Leberschädigung stehen im klinischen Alltag verschiedene Tests zur Verfügung. Welche der folgenden Aussagen trifft nicht zu?

- a. Als direktes Bilirubin wird die wasserlösliche konjugierte Form bezeichnet
- b. Die Aspartat-Aminotransferase (AST) findet sich in hoher Konzentration nicht nur in der Leber, sondern auch in vielen anderen Organen
- c. Beim Intensivpatienten ist die Albuminkonzentration ein guter Parameter zur Einschätzung der Synthesekapazität der Leber
- d. Die Alanin-Aminotransferase (ALT) ist im Zytoplasma der Hepatozyten lokalisiert
- e. Bestimmte medikamentöse Therapien können zu einem Anstieg der Plasmaaktivität der γ -Glutamyl-Transferase (γ -GT) führen

3. Im Rahmen eines Leberversagens kann auch die Funktion extrahepatischer Organe beeinträchtigt werden.**Welche der folgenden Aussagen trifft zu?**

- a. Ein hepatopulmonales Syndrom führt in erster Linie zu einer Hyperkapnie und nicht zu einer Hypoxämie
- b. Die Kreislaufsituation bei Patienten mit Leberzirrhose ist durch einen niedrigen systemischen Gefäßwiderstand gekennzeichnet
- c. Eine hepatische Enzephalopathie führt nicht zu einer quantitativen Bewusstseinstörung bis zum Koma
- d. Das HRS Typ I entsteht durch eine Vasodilatation der Nierenarterien
- e. Ein erhöhtes Herzzeitvolumen schließt eine zirrhotische Kardiomyopathie sicher aus

4. Die Leber hat eine zentrale Rolle im Organismus; ein akutes Leberversagen geht deshalb oft mit einer schlechten Prognose einher. Welche der folgenden Aussagen trifft nicht zu?

- a. Patienten mit akutem Leberversagen können hochdringlich zur Lebertransplantation gelistet werden
- b. Die hepatische Enzephalopathie (HE) gehört zu den Diagnosekriterien des akuten Leberversagens
- c. Bei einer Paracetamol-Intoxikation soll frühzeitig hochdosiert Acetylcystein gegeben werden
- d. Koagulopathie und Ikterus sind typische Symptome eines akuten Leberversagens
- e. Eine virale Hepatitis löst kein akutes Leberversagen aus

5. Die Gabe von Humanalbumin wird im Rahmen einer Lebererkrankung in einigen Situationen empfohlen. Welche der folgenden Aussagen trifft zu?

- a. Bei einer spontan bakteriellen Peritonitis kann die Gabe von Humanalbumin die Mortalität senken

- b. Bereits bei einer Aszitesdrainage von 1 l soll Albumin substituiert werden
- c. Beim HRS soll entweder Albumin oder ein Vasokonstriktor gegeben werden, aber keine Kombination von Albumin und Vasokonstriktor erfolgen
- d. Alternativ zu Humanalbumin werden bei Patienten mit Leberzirrhose auch künstliche Kolloide empfohlen
- e. Bei einer spontan bakteriellen Peritonitis erhöht die Gabe von Humanalbumin die Rate an Nierendysfunktionen

6. Die Messung der Plasmaelimination von Indocyaningrün ist eine Möglichkeit zur Messung der Leberfunktion. Welche der folgenden Aussagen trifft nicht zu?

- a. Die Plasmaelimination von Indocyaningrün (ICG) kann bettseitig bestimmt werden
- b. Der Normalwert der Plasmaverschwinderate von ICG (plasma disappearance rate of ICG, PDR_{ICG}) beträgt bei Erwachsenen 18-25%/min
- c. Die PDR_{ICG} ist unabhängig von der Leberperfusion
- d. Eine erniedrigte PDR_{ICG} geht bei kritisch kranken Patienten mit einer Verschlechterung der Prognose einher
- e. Indocyaningrün wird an Plasmaproteine gebunden

7. Beim Leberversagen stellen u.a. die extrakorporalen Leberersatzverfahren eine Therapieoption dar. Welche der folgenden Aussagen trifft zu?

- a. Bei hepatischer Enzephalopathie dürfen keine extrakorporalen Leberunterstützungsverfahren eingesetzt werden
- b. Extrakorporale Leberunterstützungsverfahren können die Zeit bis zur Verfügbarkeit eines Organs zur Lebertransplantation überbrücken

- c. Klassische Entgiftungsverfahren wie Hämodialyse, Hämoadsorption oder Hämo-perfusion verbessern die Prognose von Patienten mit Leberversagen
- d. Das Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) ist in zahlreichen randomisierten Studien an über tausend Patienten untersucht worden.
- e. Rein maschinelle extrakorporale Leberunterstützungsverfahren ersetzen vorwiegend die Synthesefunktionen der Leber

8. Die hepatische Enzephalopathie (HE) ist eine typische extrahepatische Organfunktionstörung beim Leberversagen. Welche der folgenden Aussagen trifft nicht zu?

- a. Eine hepatische Enzephalopathie kann sowohl bei einem akuten als auch bei einem chronischen Leberversagen auftreten
- b. Persönlichkeitsveränderungen können Ausdruck einer hepatischen Enzephalopathie sein
- c. Bei einer chronischen Leberinsuffizienz kann sich nach einer gastrointestinalen Blutung eine manifeste hepatische Enzephalopathie entwickeln

- d. Somnolenz bis Stupor sind typische klinische Zeichen für den Grad 2 der HE
- e. Patienten mit HE Grad 4 sind komatös

9. Neben einer spezifischen Therapie werden auch symptomatische und supportive Therapieformen beim Leberversagen eingesetzt. Welche der folgenden Aussagen trifft zu?

- a. Bei Patienten mit Leberzirrhose und hepatischer Enzephalopathie Grad I oder II werden bis zu 1,5 g Aminosäuren/kg KG/Tag empfohlen
- b. Eine Stressulkusprophylaxe soll unterbleiben
- c. Laktulose führt zur Alkalisierung des Darminhalts
- d. Die parenterale Ernährung ist gegenüber der enteralen Ernährung zu bevorzugen
- e. Der Kalorienbedarf im Leberversagen soll nur über Glukose gedeckt werden

10. Welche der folgenden Aussagen zur symptomatischen supportiven Therapie beim Leberversagen trifft nicht zu?

- a. Nach einer gastrointestinalen Blutung soll bei Patienten mit Leberzirrhose eine prophylaktische Antibiotikagabe erfolgen
- b. L-Ornithin-L-Aspartat kann durch Steigerung der Harnstoffsynthese erhöhte Ammoniakspiegel prinzipiell senken
- c. Rifaximin kann den Verlauf einer hepatischen Enzephalopathie positiv beeinflussen
- d. Eine Hirndrucktherapie bei Patienten mit akutem Leberversagen orientiert sich an der Therapie des Hirndrucks anderer Genese
- e. Zur Vermeidung einer Blutung sollen stets Normalwerte der Globalteste der Gerinnung angestrebt werden.

Antworten CME
Heft 9/2011

FRAGE				
1 a	2 b	3 c	4 a	5 d
6 e	7 d	8 b	9 e	10 d

TEILNAHMEBEDINGUNGEN an der zertifizierten Fortbildung

Zur kostenfreien Teilnahme müssen Sie den o.a. Kurs mit der folgenden **PIN-Nummer** buchen: **200912**

Je Fortbildungsbeitrag ist ein Satz von Multiple-choice-Fragen zu beantworten. Entsprechend den Bewertungskriterien der Bayerischen Landesärztekammer erhalten Sie zwei Fortbildungspunkte, wenn Sie mindestens 70% der Fragen zutreffend beantwortet haben. Bei 100% richtiger Antworten erhalten Sie drei Fortbildungspunkte.

Die richtigen Antworten werden unmittelbar nach Einsendeschluss in dieser Zeitschrift bekanntgegeben.

Die Fortbildungspunkte werden auch von den anderen Ärztekammern, gemäß den jeweiligen Bestimmungen, anerkannt.

Einsendeschluss: 01.09.2013

Weitere Informationen: E-Mail: atanasovska@dgai-ev.de, Tel.: 0911 933780.

www.my-bda.com

