

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

Extrakorporale

Leberunterstützungsverfahren

Kramer L

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2005; 3 (2), 13-16

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatologie

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the



Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Extrakorporale Leberunterstützungsverfahren

L. Kramer

Seit der erfolgreichen Einführung der Hämodialyse in den 1950er Jahren wurden ungezählte Versuche extrakorporaler Entgiftungsverfahren bei akutem und chronischem Leberversagen durchgeführt. Bis heute konnten jedoch nur sehr bescheidene Erfolge erzielt werden. Die Leberfunktionen sind so komplex, daß sie durch extrakorporale Verfahren, selbst bei zusätzlicher Verwendung biologischer Materialien (bioartificial liver support), nicht ersetzt werden können. Insbesondere beim chronischen Leberversagen steht die „endogene Intoxikation“ meist im Hintergrund der klinischen Problematik. Erschwerend für die Behandlung ist auch die Mitbeteiligung anderer Organsysteme, insbesondere Kreislauf und Niere, und die Komplikation der hepatischen Enzephalopathie. Aus heutiger Sicht ist der Einsatz extrakorporaler Entgiftungsmethoden vor allem bei akutem Leberversagen mit hepatischer Enzephalopathie zur Entfernung gesicherter Toxine wie Ammoniak und Glutamin sowie bei cholestatischen Lebererkrankungen zur Behandlung des refraktären Pruritus sinnvoll.

Following the introduction of renal dialysis into clinical medicine, extracorporeal detoxification has been widely used to treat patients with acute and chronic liver disease. Unfortunately, none of these attempts has indicated considerable success. Most hepatic functions are too complex to be replaced by extracorporeal methods, even if biologic materials are integrated (bioartificial liver support). In contrast to uremia, chronic liver failure is characterized by various problems not related to endogenous intoxication. A major clinical problem is the frequent occurrence of additional organ failures, in particular circulatory and renal failure and the propensity of patients with hepatic failure to develop encephalopathy. Extracorporeal detoxification is currently used in patients with acute liver failure to remove toxins such as ammonia and glutamine. Refractory cholestatic pruritus has been identified as a further potential indication. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2005; 3 (2): 13–16.

Dekompensierte Lebererkrankungen stellen eine extreme therapeutische Herausforderung dar. Letalitätsraten von bis zu 80% beim seltenen, akuten (fulminanten) Leberversagen mit fortgeschrittener hepatischer Enzephalopathie konnten durch Einführung der notfallmäßigen Transplantation und Entwicklungen in der Intensivmedizin zwar gesenkt werden, weiterhin versterben jedoch viele Patienten bereits vor einer Transplantation oder entwickeln irreversible neurologische Defizite. Ursachen sind der dramatische Verlauf der Enzephalopathie bei hyperakutem Leberversagen (Entwicklung eines Coma hepaticum mit Hirnödemen und Hirnstammeinklemmung innerhalb weniger Tage, Tabelle 1) und die eingeschränkte akute Verfügbarkeit von Spenderorganen. Eine der ersten klinischen Fallserien des akuten Leberversagens identifizierte prolongiertes Koma und Alter unter 30 Jahren als wichtige klinische Risikofaktoren für das Auftreten zerebraler Herniation [1].

Patienten mit fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankungen und akuter Dekompensation infolge von Blutungen, Infektionen oder Nierenversagen weisen ebenfalls hohe Mortalitätsraten auf. Im Unterschied zum viel selteneren akuten Leberversagen ist aber eine akute Transplantation dieser Patienten mangels verfügbarer Spenderorgane und der Häufigkeit bakterieller Infektionen mit Sepsis und Multiorganversagen nicht möglich. Extrakorporale Behandlungsansätze stellen daher einen Behandlungsversuch von medikamentös nicht therapierbaren Folgeerscheinungen der hepatozellulären Insuffizienz dar, um für den Gesamtorganismus kritische Komplikationen bis zum Einsetzen von Leberregeneration, Transplantation oder Überwindung auslösender Ursachen zu überbrücken. Eine Dauertherapie wie bei Hämodialyse ist nicht möglich. Als immanentes Therapieziel solcher Blut- und Plasmabehandlungen ist die Wiederherstellung einer mit wissenschaftlichen Mitteln nicht definierbaren „Homöostase“ zu sehen, was auch als – vielfach unbewußte – Reverenz an die Vier-Säfte-Lehre Galens interpretiert werden kann.

Hepatische Enzephalopathie bei akutem Leberversagen

Die hepatische Enzephalopathie stellt eine der häufigsten Indikationen zur Durchführung extrakorporaler Therapiemaßnahmen dar und ist die dominierende Todesursache bei hyperakutem Leberversagen. Ihre heutige Interpretation als „endogene Intoxikation“ bestand bereits in der Antike, u. a. bei Galen („bilis ad caput recurrens delirii causa“), geht aber im wesentlichen auf Experimente des 19. Jahrhunderts zurück: Der russische Physiologe Nicolai Eck konnte 1877 bei Hunden mit portocavaler Anastomose durch Fleischfütterung Symptome der hepatischen Enzephalopathie auslösen und diskutierte eine kausale Rolle von Ammoniak, dem wichtigsten Toxin des Leberversagens. Die „Ammoniak-Hypothese“ wurde jedoch aufgrund der mäßigen Korrelation zwischen venösen Ammoniak-Plasmakonzentrationen und Enzephalopathie lange vernachlässigt. Erst 1999 wurde ein kausaler Zusammenhang zwischen hohen arteriellen Ammoniakkonzentrationen (arterielle Konzentrationen entsprechen der tatsächlichen Ammoniakexposition des Gehirns) und dem späteren Auftreten zerebraler Herniation aufgezeigt (Abbildung 1) [2]. In den bei akutem Leberversagen typischen Konzentrationen von 100–400 µmol/l wirkt Ammoniak vorwiegend als indirektes Toxin, da erst die in Astrozyten stattfindende „Entgiftung“ durch das Enzym Glutaminsynthetase zur intrazellulären Akkumulation von Glutamin und damit zu einem osmotischen Hirnödem mit Auslösung von Vasodilatation und zerebraler Hyperämie führt.

Historische Entwicklung

Nachdem Studien mit Dialyseverfahren zur Entfernung kleiner und wasserlöslicher Toxine in der Frühzeit der Intensivmedizin keine eindeutige Reduktion der Mortalität bei akutem Leberversagen zeigten, wurde eine pathophy-

Tabelle 1: Aktuelle Definition des akuten (fulminanten) Leberversagens (Nachdruck mit Genehmigung von Elsevier aus: [7])

Subtyp des Leberversagens	Hyperakut	Akut	Subakut
Enzephalopathie	++	++	+
Dauer Ikterus – Enzephalopathie	0–7 Tage	2–28 Tage	29–72 Tage
Hirnödem	Häufig	Häufig	Selten
Prothrombinzeit (INR)	+++	+++	+
Bilirubin	+	++	++
Prognose	Mäßig	Schlecht	Schlecht

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin IV, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. Ludwig Kramer, Klinik für Innere Medizin IV, Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien, E-mail: Ludwig.Kramer@univie.ac.at

siologisch entscheidende Rolle höhermolekularer und proteingebundener Substanzen in der Pathogenese des Leberversagens postuliert. Solche bei Leberversagen akkumulierenden Toxine sind häufig an Plasmaeiweißkörper gebunden und daher schlecht dialysierbar. Allerdings blieben entsprechende Therapieversuche wie Plasmaaustausch oder Hämo-perfusion ebenfalls ohne dauerhaften Erfolg [3]. Zunehmend wurde daher die Integration porciner oder humaner Hepatozyten, teilweise auch ganzer Organe, in extrakorporale Systeme („bioartificial liver support“) gefordert, was erst in den letzten 12 Jahren durch Fortschritte in Zellkultur und Dialysetechnik technisch realisierbar wurde. Die klinische Wirksamkeit dieser komplexen Systeme ist allerdings mehr als fraglich, zumal die vielfältigen metabolischen Funktionen der Leber durch extrakorporale Systeme auch quantitativ keineswegs ausreichend ersetzt werden können.

Neue pathophysiologische Erkenntnisse lassen den Einsatz vitaler Leberzellen zugunsten quantitativ suffizienter und biokompatibler Detoxifikationsmethoden wieder in den Hintergrund treten. Insbesondere die späte Rückbesinnung auf die Ammoniak-Hypothese und die Entwicklung neuer Entgiftungssysteme haben das Interesse an Dialyseverfahren – mit und ohne Entfernung albumingebundener Toxine – neu geweckt. Eine wissenschaftlich fundierte Bestätigung dieses Trends ist bei Patienten mit akutem Leberversagen allerdings noch ausständig.

„Artificial liver support“

Nicht-biologische Entgiftungsverfahren („artificial liver support“) werden beim Leberversagen seit den 1950er Jahren eingesetzt. In den Anfangszeiten wurden vorwiegend Blutaustausch, „cross-dialysis“ (extrakorporaler Austausch von Plasmafiltrat mit Gesunden) sowie Dialyse-

verfahren eingesetzt. Der Einsatz konventioneller und High-flux-Hämodialyse bei Patienten mit fulminantem Leberversagen [4, 5] bewirkte eine temporäre neurologische Verbesserung, jedoch keine Reduktion der Mortalität (die damaligen Patientenzahlen erlauben keine statistisch fundierte Aussage). Am Londoner King's College Hospital wurden ähnliche Erfahrungen mit High-flux-Hämodialyse gemacht [6]. Beide Arbeitsgruppen fanden jedoch keinen Zusammenhang zwischen neurologischer Verbesserung und Leberregeneration. Jene Patienten, welche an einem Hirnödem verstarben, wiesen sogar geringere histologische Leberschäden auf als jene, welche aus anderen Gründen verstarben. Dieser scheinbare Widerspruch ist dadurch zu erklären, daß Patienten mit hyperakutem Leberversagen früh am Hirnödem infolge der raschen Entwicklung hoher Ammoniak- und astrozytärer Glutaminkonzentrationen versterben, welche durch die zerebrale Osmoregulation nicht ausreichend kompensiert werden können. Der rasche Ablauf der Erkrankung und das oft jüngere Alter dieser Patienten bedeuten jedoch auch frühere Regeneration und insgesamt bessere Prognose [7]. Patienten mit langsamer Progression überleben aufgrund erhaltener Kompensationsmechanismen zunächst länger, versterben aber meist an Infektionen und Multiorganversagen.

Aus heutiger Sicht ist einleuchtend, daß Patienten mit akutem Leberversagen am ehesten durch extrakorporale Entfernung von Ammoniak profitieren. Mangelndes pathophysiologisches Verständnis führte jedoch lange zum therapeutischen Ziel einer Entfernung höhermolekularer Toxine: Zunächst wurde am Londoner King's College Hospital der Einsatz von Aktivkohleperfusion bei fulminantem Leberversagen propagiert. Zwei große randomisierte Studien [3, 8] zeigten keinen Überlebensvorteil bei Patienten mit akutem Leberversagen und höhergradiger Enzephalopathie Grad III und IV, was auch auf eine geringe Biokompatibilität zurückgeführt wurde. Die von Ash entwickelte Modifikation (BioLogic-DT) verwendete pulverisierte Aktivkohle zeigte jedoch ähnliche Biokompatibilitätsprobleme [9, 10].

Die Plasmapherese, ein Austausch von Patienten- gegen Spenderplasma, steht zwischen nichtbiologischen und biologischen Verfahren. Auch unter Plasmapherese wurden positive Wirkungen auf Enzephalopathie und Hämodynamik beschrieben, allerdings kann das Verfahren bei akutem Leberversagen schwere Nebenwirkungen auslösen. Eine geplante randomisierte Studie in Europa wurde bislang noch nicht realisiert.

Zuletzt wurden Systeme entwickelt, welche die Entfernung von Toxinen aus dem Blut durch Bindung an Albumin in einem geschlossenen (Molecular Adsorbent and

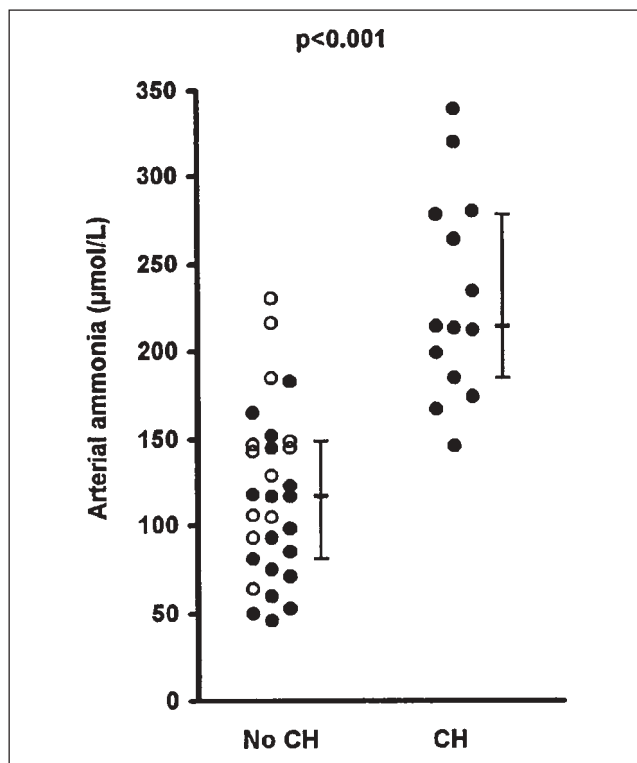


Abbildung 1: Arterielle Ammoniakkonzentrationen bei 30 Patienten mit akutem Leberversagen ohne zerebrale Herniation (No CH) und 14 Patienten, welche an zerebraler Herniation verstarben (CH). Linke Seite: O Lebertransplantation ● Tod aus anderen Ursachen (Nachdruck mit Genehmigung von John Wiley & Sons Inc. aus: [2]).

Tabelle 2: Schweregrade der hepatischen Enzephalopathie bei akutem Leberversagen

Grad der Enzephalopathie	Symptome
I	Stimmungsveränderung, milde Konfusion, verlangsamte Sprache, Biorhythmusstörung, geringer „flapping tremor“
II	Lethargie und/oder Aggression, Konfusion, deutlicher „flapping tremor“
III	Schwere Verwirrung bis Somnolenz, Sprache inkohärent, weckbar durch laute Anrede
IV	Leberkoma. Initial Reaktion auf Schmerzreiz; später fehlende Reaktion, gestörte Pupillomotorik, Myoklonien, Streckkrämpfe, Einklemmungssymptome

Recycling System, MARS) oder offenen Kreislauf (Fractionated plasma separation and adsorption, FPSA-Prometheus) erreichen. Erste Studien zeigen eine offensichtliche Wirkung bei kombiniertem Leber- und Nierenversagen, wurden aber trotz geringer Behandlungszahlen nach Erreichen statistischer Signifikanz vorzeitig abgebrochen [11, 12]. Das MARS-System scheint jedoch – wie das Prometheus-System, welches auf kombinierter Dialyse- und Adsorptionsbehandlung beruht – eine deutlich bessere Biokompatibilität als ältere Verfahren aufzuweisen. Daneben wird auch die Hochvolumen-Hämofiltration an einigen Zentren mit Erfolg eingesetzt.

„Biological/bioartificial liver support“

Bereits vor einigen Dekaden wurde angesichts fehlender Erfolge konventioneller Nierenersatzverfahren versucht, fehlende „biologische“ Leberfunktionen durch extrakorporale Perfusion von Hepatozytensuspensionen, Carriergebundenen „immobilisierten“ Enzymen, frischen Leberdissektaten oder sogar ganzen Organen zu ersetzen. Die klinischen Ergebnisse dieser obskuren Verfahren sind aufgrund des Fehlens adäquater Studien nicht beurteilbar. Biologische bzw. „bioartifizielle“ (mit Entgiftungsverfahren kombinierte) Formen der Leberunterstützung erhielten erst durch technische Entwicklungen der letzten 15 Jahre entscheidenden Auftrieb. Sie wurden bisher ausschließlich als Überbrückung bis zur Transplantation bei akutem Leberversagen eingesetzt, sind aber aufgrund des enormen technischen, logistischen und finanziellen Aufwands klinisch nur in Ausnahmefällen verfügbar. Versuche, solche Systeme bis zur Marktreife zu entwickeln, sind angesichts der Seltenheit des akuten Leberversagens ausnahmslos gescheitert.

Sussman präsentierte 1991 das Hepatix-System [13], eine mit Vollblut perfundierte Kapsel mit ca. 300 g Hepatoblastomzellen, die durch eine semipermeable Membran von den Blutzellen getrennt waren. Aufgrund fehlender klinischer Effizienz dieser metabolisch gering aktiven und potentiell malignen Zellen wurde eine Modifikation (VitaGen ELAD) entwickelt [14], die inzwischen aber ebenfalls nicht mehr produziert wird. Demetriou und Mitarbeiter entwickelten einen Bioreaktor unter Verwendung porciner

Hepatozyten (50–80 g, HepatAssist®), welcher durch Kryokonservierung einsatzfähig gehalten werden sollte. In einer großen multinationalen Studie konnten Überlebensvorteile allerdings nur für Subgruppen gezeigt werden [15]. Der von Gerlach und Mitarbeiter entwickelte komplexe Bioreaktor (Berlin Extracorporeal Liver Support) wurde an bislang 9 Patienten als Überbrückung vor Transplantation eingesetzt. Die Erkennung der potentiell infektiösen porcinen Retroviren führte schließlich zum Ersatz porciner durch humane Zellen.

Eine Metaanalyse bisheriger Leberunterstützungsverfahren

In einer Metaanalyse aller publizierten randomisierten Studien versuchten Kjaergard et al. erstmals, Kriterien der Evidence-based Medicine bei extrakorporalen Leberunterstützungsverfahren anzuwenden [16]. Angesichts größtenteils kleiner, nicht-randomisierter Studien mußten 473 der 528 Referenzen als Duplikate, nicht-klinisch oder irrelevant, bereits initial ausgeschlossen werden. Von 55 weiteren Studien gelangten lediglich 12 (!) bis zur primären Analyse, mit 244 Patienten in Behandlungs- und 239 in Kontrollgruppen (Tabelle 3). Als Hauptergebnis der Studie formulierten die Autoren, daß der Einsatz extrakorporaler Unterstützungssysteme bei akutem Leberversagen keinen signifikanten Effekt auf die Mortalität zeigte. Lediglich bei der Subgruppe mit akut-auf-chronischem Leberversagen wurden Hinweise auf eine Reduktion der Mortalität gefunden (RR = 0,67). Diese Schlußfolgerungen beruhen auf verhältnismäßig geringen Patientenzahlen und sollten mit Vorsicht interpretiert werden. Sowohl Einschlusskriterien wie auch angewandte Therapieformen waren viel zu heterogen, um sie kollektiv über einen Zeitraum von fast 30 Jahren zu beurteilen. Schließlich wurden alle Studien auf Intensivstationen durchgeführt, deren Therapiekonzepte sich seit 1973 grundlegend verändert haben. Auch die häufige Funktion von Firmengründern als Studienautoren ist mit unabhängiger Interpretation nicht immer vereinbar.

Die Notwendigkeit einer großen und methodisch adäquaten Studie moderner Leberersatzstrategien ist somit

Tabelle 3: Mortalitätseffekte extrakorporaler Leberunterstützungsverfahren bei akuten und chronischen Lebererkrankungen – Metaanalyse von 12 randomisierten, kontrollierten Studien (mod. nach [16]).

Publikation; Jahr	Mortalität (n) Interventions- gruppe	Kontroll- gruppe	Relatives Risiko (95% CI)
1. Akutes Leberversagen			
Redeker & Yamahori 1973	14/15	9/13	1,35 (0,92–1,98)
O'Grady et al. 1988	19/29	20/33	1,08 (0,74–1,58)
Hughes et al. 1994	4/5	2/5	2,00 (0,63–6,38)
Ellis et al. 1996	4/12	5/12	0,80 (0,28–2,27)
Mazariegos et al. 1997	1/5	1/5	1,00 (0,08–11,93)
Wilkinson et al. 1998	0/1	1/2	0,50 (0,04–7,10)
He et al. 2000	10/37	15/33	0,59 (0,31–1,14)
Stevens et al. 2001	20/73	30/74	0,68 (0,42–1,08)
Gesamt	72/177	83/177	0,95 (0,71–1,29)
2. „Acute-on-chronic liver failure“			
Kramer et al. 1998	4/10	4/10	1,00 (0,34–2,93)
Wilkinson et al. 1998	3/5	3/3	0,60 (0,39–1,23)
Ellis et al. 1999	5/5	5/5	NA
Mitzner et al. 2001	6/8	5/5	0,75 (0,50–1,12)
He et al. 2000	10/27	17/27	0,59 (0,33–1,04)
Heemann et al. 2002	1/12	6/12	0,17 (0,02–1,18)
Gesamt	29/67	40/62	0,67 (0,51–0,90)

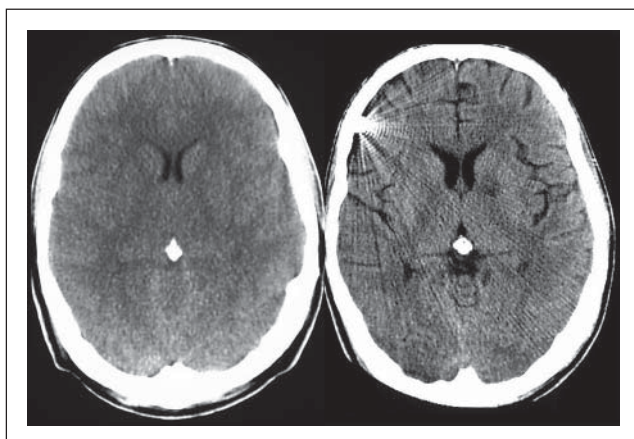


Abbildung 2: Effekte frühzeitiger Detoxifikation bei Ecstasy/Kokain-induziertem akutem Leberversagen und refraktärem Hirnödem. Eine Transplantation wurde aufgrund von Drogenkonsum abgelehnt. Der Vergleich kranialer Computertomographien vor (arterieller Ammoniakwert 318 µmol/l, linke Seite) und nach 4 Tagen kontinuierlicher Behandlung durch FPSA-Prototyp (Ammoniak < 50 µmol/l) zeigt eine völlige Rückbildung des Hirnödems mit Wiederherstellung der Grau-Weiß-Differenzierung und Normalisierung der inneren und äußeren Liquorräume (Nachdruck mit Genehmigung vom Springer-Verlag aus: [18]).

auch nach dieser Metaanalyse gegeben. Ihre Realisierung wird durch hohe Kosten und organisatorische, aber auch logistische Probleme erschwert. So sind z. B. koma-töse Patienten nach geltendem Recht von randomisierten Mediziner-Studien ausgeschlossen. Die Vielzahl potentieller Toxine sowie die mangelnde Selektivität derzeitiger Therapieverfahren stellen die Hauptprobleme in der Entwicklung und klinischen Prüfung von Leberunterstützungssystemen dar. Die komplexen metabolischen Funktionen der Leber können auch mit heutiger Technologie nicht ersetzt werden; der extrakorporale Einsatz von Hepatozyten ist zudem quantitativ limitiert.

Zunehmende Einsicht in pathophysiologische Zusammenhänge sollten jedoch langfristig die Definition relevanter Toxine gegenüber bloßen Indikatoren wie z. B. dem Serumbilirubin ermöglichen und läßt einige Indikationen sinnvoll erscheinen: Detoxifikationsverfahren führen bei vielen Patienten mit therapierefraktärem cholestatischem Pruritus zur Rückbildung der Symptome [17]. Auch die Absenkung von Ammoniak durch das Prometheus-System oder hochvolumige Hämo-filtration bei akutem Leberversagen sind ermutigend (Abbildung 2). Eine weitere mögliche Indikation stellt das hepatorenale Syndrom dar. Zur definitiven Klärung der Rolle extrakorporaler Leberunterstützungsverfahren sind allerdings multizentrische randomisierte Studien erforderlich. Eine pathophysiologische Basis wäre – im Unterschied zur Ära der Hämo-perfusion und Plasmapherese – inzwischen vorhanden.

Literatur:

1. Ware AJ, D'Agostino AN, Combes B. Cerebral edema: a major complication of massive hepatic necrosis. *Gastroenterology* 1971; 61: 877–84.
2. Clemmesen JO, Larsen FS, Kondrup J, Hansen BA, Ott P. Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. *Hepatology* 1999; 29: 648–6.
3. O'Grady JG, Gimson AE, O'Brien CJ, Pucknell A, Hughes RD, Williams R. Controlled trials of charcoal hemoperfusion and prognostic factors in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1988; 94: 1186–92.
4. Opolon P, Lavallard MC, Huguet C, et al. Hemodialysis versus cross hemodialysis in experimental hepatic coma. *Surg Gynecol Obstet* 1976; 142: 845–53.
5. Denis J, Opolon P, Nusinovi V, Granger A, Darnis F. Treatment of encephalopathy during fulminant hepatic failure by haemodialysis with high permeability membrane. *Gut* 1978; 19: 787–93.
6. Silk DB, Trewby PN, Chase RA, Mellon PJ, Hanid MA, Davies M, et al. Treatment of fulminant hepatic failure by polyacrylonitrile-membrane haemodialysis. *Lancet* 1977; ii: 1–3.
7. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: Redefining the syndromes. *Lancet* 1993; 342: 273–75.
8. O'Grady JG, Alexander GJM, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97: 439–45.
9. Kramer L, Gendo A, Madl C et al. Biocompatibility of a cuprophane-charcoal-based detoxification device in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1193–200.
10. Kramer L, Gendo A, Madl C, Mullen KD, Kaminski-Russ K, Sunder-Plassmann G, et al. A controlled study of sorbent suspension dialysis in chronic liver disease and hepatic encephalopathy. *Int J Artif Organs* 2001; 24: 434–42.
11. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2000; 6: 277–86.
12. Heemann U, Treichel U, Look J, et al. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study. *Hepatology* 2002; 36: 949–58.
13. Sussmann NL, Chong MG, Koussayer T et al. Reversal of fulminant hepatic failure using an extracorporeal liver assist device. *Hepatology* 1992; 16: 60–5.
14. Ellis AJ, Hughes RD, Wendon JA, et al. Pilot-controlled trial of the extracorporeal liver assist device in acute liver failure. *Hepatology* 1996; 24: 1446–51.
15. Demetriou AA, Brown RS Jr, Busuttil RW, Fair J, McGuire BM, Rosenthal P, Am Esch JS 2nd, Lerut J, Nyberg SL, Salizzoni M, Fagan EA, de Hemptinne B, Broelsch CE, Muraca M, Salmeron JM, Rabkin JM, Metselaar HJ, Pratt D, De La Mata M, McChesney LP, Everson GT, Lavin PT, Stevens AC, Pitkin Z, Solomon BA. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann Surg* 2004; 239: 660–70.
16. Kjaergard LL, Liu J, Als-Nielsen B, Gluud C. Artificial and bioartificial support systems for acute and acute-on-chronic liver failure: a systematic review. *JAMA* 2003; 289: 217–22.
17. Bellmann R, Graziadei IW, Feistritz C, Schwaighofer H, Stellaard F, Sturm E, Wiedermann CJ, Joannidis M. Treatment of refractory cholestatic pruritus after liver transplantation with albumin dialysis. *Liver Transpl* 2004; 10: 107–14.
18. Kramer L, Bauer E, Schenk P, Steininger R, Vigl M, Mallek R. Successful treatment of refractory cerebral oedema in ecstasy/cocaine-induced fulminant hepatic failure using a new high-efficacy liver detoxification device (FPSA-Prometheus). *Wien Klin Wochenschr* 2003; 115: 599–603.



Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Ludwig Michael Kramer

Geboren 1964 in Wolfsberg, Kärnten, Medizinstudium an der Universität Wien. 1992–1998 Ausbildung zum FA für Innere Medizin an der Universitätsklinik für Innere Medizin IV, AKH Wien (Vorstand: o. Univ.-Prof. Dr. A. Gangl). 2002 Habilitation an der Universität Wien. 2004–2005 universitäre Zusatzausbildung als Klinischer Studienleiter. Derzeit als stationsführender Facharzt an der Universitätsklinik für Innere Medizin IV tätig.

Forschungsschwerpunkt im Bereich metabolische Enzephalopathie und extrakorporale Organunterstützung, Spezialisierung in Internistischer Intensivmedizin, Gastroenterologie und Hepatologie. Theodor Billroth-Preis 1994, 1999, Paracelsus-Preis 2000.

Studienaufenthalt als Research Fellow am King's College Hospital in London bei Prof. Dr. Roger Williams im Jahr 1996, Durchführung von Studien mit extrakorporaler Leberersatztherapie. Mehr als 100 nationale und internationale Vorträge und Präsentationen, Lehrtätigkeit, Buch- und Zeitschriftenbeiträge, dzt. 65 Originalarbeiten.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)