

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral - und Transplantationschirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

Single-Pass Albumin Dialyse (SPAD) zur Therapie des akuten Leberversagens In-vitro Dosisfindungsstudie

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Gesa - Henrike Nawrot
aus Gießen

Datum der Promotion: 27.02.2015

Zusammenfassung

Aufgabenstellung:

Das artifizielle Leberersatzverfahren Single-Pass Albumin Dialyse (SPAD) wird im akuten Leberversagen verwendet. Im Rahmen von *In-vitro*-Versuchsreihen im Sinne einer Dosisfindungsstudie wurden die Parameter Albuminkonzentration und Dialysatflussgeschwindigkeit evaluiert, um ein möglichst effizientes und ökonomisches Verfahren zu entwickeln. Grundlage der Studie ist das theoretische Modell der Arbeitsgruppe um Prof. Patzer. Dieses sagt aus, dass eine deutlich geringere Albuminkonzentration von 0,1% ebenso effektiv sei wie üblicherweise 4-5%, um eine optimale Detoxifikationskapazität zu erzielen [1]. Eine weitere Hypothese besagt, dass das Entfernen gelöster Substanzen aus dem Blut unabhängig von Blutfluss- und Dialysatflussgeschwindigkeit sei, sobald Albumin im Dialysat vorhanden sei [1].

Methodik:

In 6-stündigen Versuchen wurde 2000 ml toxinbeladenes humanes Plasma mit Standard-Dialysemaschinen kontinuierlich hämodiafiltriert. In der ersten Versuchsreihe wurde mit vier verschiedenen Albuminkonzentrationen (1%, 2%, 3%, 4%) die Elimination albumingebundener und wasserlöslicher Toxine bei konstanter Dialysatflussgeschwindigkeit von 700 ml/h untersucht. In der zweiten Versuchsreihe wurde die Elimination albumingebundener und wasserlöslicher Toxine mit vier verschiedenen Dialysatflussgeschwindigkeiten (350, 500, 700, 1000 ml/h) bei konstanter Albuminkonzentration von 3% untersucht. Konzentrationen von Gesamt-Bilirubin, konjugiertem Bilirubin, Gallensäuren, Ammoniak, Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure wurden gemessen und statistisch ausgewertet.

Ergebnisse:

In der ersten Versuchsreihe wurden Gesamt-Bilirubin, konjugiertes Bilirubin und Gallensäuren mit steigender Albuminkonzentration signifikant gesenkt. Die Albuminkonzentration hatte keinen signifikanten Effekt auf Ammoniak, Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure. In der zweiten Versuchsreihe wurden Gesamt-Bilirubin und Gallensäuren mit steigender Dialysatflussgeschwindigkeit signifikant reduziert. Die Dialysatflussgeschwindigkeit hatte keinen signifikanten Effekt auf konjugiertes Bilirubin, Ammoniak, Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure.

Schlussfolgerung:

Die Hypothese, dass eine Albuminkonzentration von 0,1% ausreichend sei für eine effiziente Albumindialyse, konnte mit diesem Versuchsaufbau nicht bestätigt werden. Es zeigte sich, dass steigende Albuminkonzentrationen und steigende Dialysatflussgeschwindigkeiten zu einer verstärkten Elimination albumingebundener Toxine führen, aber keinen Einfluss auf die Elimination wasserlöslicher Toxine haben.

Schlagwörter:

Akutes Leberversagen, Albumindialyse, Single-Pass Albumin Dialyse, Albumin

Abstract

Objective:

The artificial liver support system single-pass albumin dialysis (SPAD) is used in acute liver failure. By *in-vitro* experiments the parameters albumin concentration and dialysate flow rate were evaluated to develop a system as efficient and economic as possible. Background of the objective is the theoretical model of the working group around Prof. Patzer, that a much lower albumin concentration of 0,1% is as effective as usually 4-5% for optimal detoxification capacity [1]. Another hypothesis is that removal of solutes from blood is independent of blood flow rate and dialysate flow rate once albumin is present in the dialysate [1].

Methods:

In 6 hours-experiments 2000 ml toxin-loaded human plasma was continuously hemodiafiltrated with standard dialysis machines. In the first series elimination of albumin-bound and water-soluble toxins were tested with four different albumin concentrations (1%, 2%, 3%, 4%) at constant dialysate flow rate of 700 ml/h. In the second test series elimination of albumin-bound and water-soluble toxins were tested with four different dialysate flow rates (350, 500, 700, 1000 ml/h) at constant albumin concentration of 3%. Levels of total bilirubin, conjugated bilirubin, bile acids, ammonia, creatinin, urea and uric acid were measured and evaluated statistically.

Results:

In the first test series total bilirubin, conjugated bilirubin and bile acids were significantly reduced with rising albumin concentration. Albumin concentration had no significant effect on ammonia, creatinin, urea and uric acid. In the second series total bilirubin and bile acids were significantly removed. Dialysate flow rate had no significant effect on conjugated bilirubin, ammonia, creatinin, urea and uric acid.

Conclusion:

The hypothesis, that 0,1% albumin concentration is sufficient for an efficient albumin dialysis could not be confirmed with this test setup. It became apparent, that increasing albumin concentrations and dialysate flow rates result in enhanced removal of albumin bound toxins, but have no effect on water soluble toxins.

Keywords:

Acute liver failure, albumin dialysis, single-pass albumin dialysis, albumin

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Das akute Leberversagen	1
1.1.1	Definition	1
1.1.2	Ätiologie	1
1.1.3	Epidemiologie.....	2
1.1.4	Pathophysiologie	3
1.1.5	Prognose	7
1.1.6	Konventionelle Therapie.....	8
1.2	Extrakorporale Leberersatztherapie	10
1.2.1	Biologische/ Bioartifizielle Systeme	12
1.2.2	Artifizielle Systeme	14
1.3	Aufgabenstellung.....	23
2	Material und Methoden.....	24
2.1	Versuchsaufbau	24
2.1.1	Pumpen- und Filtersysteme.....	24
2.1.2	Plasmakreislauf	25
2.1.3	Albumin-Pumpe.....	26
2.1.4	Versuchsablauf.....	27
2.2.	Verwendete Substanzen	28
2.2.1	Zugesetzte Toxine	28
2.2.2	Plasma	29
2.2.3	Dialyselösung	29
2.3	Probenmanagement.....	30
2.3.1	Entnahmetechnik und –zeitpunkt	30
2.3.2	Analyse der biochemischen Parameter	30
2.4	Statistik.....	30
3	Ergebnisse	32
3.1	Reihe A (Albuminkonzentrationen).....	33
3.2	Reihe B (Flussgeschwindigkeiten)	47
3.3	Detoxifikationskapazität des SPAD-Systems für Gesamt-Bilirubin, Gallensäuren und Ammoniak	62
4	Diskussion.....	64

5	Zusammenfassung.....	79
	Literaturverzeichnis	82
	Danksagung	96
	Lebenslauf.....	97
	Publikation.....	98
	Eidesstattliche Versicherung	99
	Tabellenverzeichnis.....	100
	Abbildungsverzeichnis.....	102

Abkürzungsverzeichnis

AMC-BAL	Academic Medical Center - Bioartificial Liver
ALV	Akutes Leberversagen
BLSS	Bioartificial Liver Support System
CMV	Cytomegalievirus
CVVHDF	Continuous veno-venous hemodiafiltration
EBV	Ebstein-Barr-Virus
ECLP	Extrakorporale Leberperfusion
ELAD	Extracorporeal Liver Assist Device
FSPA	Fractionated Plasma Separation and Adsorption
HE	Hepatische Enzephalopathie
HELLP-Syndrom	Haemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet-Syndrom
HGF	Hepatic growth factor
HHV-6	Humanes Herpesvirus Typ 6
HRS	Hepatorenales Syndrom
HSV	Herpes-simplex-Virus
INR	International Normalized Ratio
MARS	Molecular Adsorbent Recirculating System
MELS	Modular Extracorporeal Liver Support
SEPET	Selektive Plasmafiltrationstherapie
SIRS	systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
SPAD	Single-Pass Albumin Dialyse
TGF- β 1	Transforming growth factor- β 1
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
VZV	Varizella-zoster-Virus

1 Einleitung

1.1 Das akute Leberversagen

1.1.1 Definition

Das akute Leberversagen (ALV) ist ein seltenes und lebensbedrohliches Krankheitsbild, das den Ausfall der Leberfunktion bei bisher gesunden Patienten bezeichnet. Diese Definition trennt das akute Leberversagen von Endstadien chronischer Leberkrankheiten, bei denen es ebenfalls zum Leberausfall kommen kann [2, 3]. Es ist eine potentiell reversible Dysfunktion der Leberzellen, so dass im Falle eines Überlebens fast immer eine Restitutio ad Integrum erfolgt. Charakteristisch ist die klinische Trias Ikterus, Koagulopathie und hepatische Enzephalopathie [4].

Trey et al. beschrieb 1970 das akute Leberversagen als potentiell reversiblen Zustand mit einem Beginn der Enzephalopathie innerhalb von 8 Wochen nach Auftreten der ersten Symptome [2]. Bernuau et al. beobachtete 1986 ein akutes und subakutes Leberversagen. Der Unterschied beruhte auf dem Intervall zwischen Auftreten erster ikterischer Symptome und dem Beginn der hepatischen Enzephalopathie (0-2 Wochen vs. 2-10 Wochen) [5]. 1993 entwickelte O'Grady et al. eine weiterführende Unterteilung des akuten Leberversagens. Auch hier dient der zeitliche Abstand zwischen dem Auftreten des Ikterus und dem Beginn der hepatischen Enzephalopathie (HE) als Grundlage für die zurzeit am häufigsten benutzte Definition: Hyperakutes (< 7 Tage), akutes (7 bis 28 Tage) und subakutes (5-12 Wochen) Leberversagen [6]. Davon zu unterscheiden ist das late-onset Leberversagen, bei dem die HE erst zwischen 8 und 24 Wochen nach Beginn der ersten Symptome auftritt [7]. Seit 1999 existiert eine modifizierte Definition, die zwei Entitäten unterscheidet: Das akute Leberversagen mit dem Auftreten einer HE innerhalb von 4 Wochen und das subakute Leberversagen, bei dem die HE erst innerhalb von 4 Wochen bis 6 Monaten nach Auftreten der ersten Symptome entsteht [8].

1.1.2 Ätiologie

Das akute Leberversagen kann viele Ursachen haben. *Tabelle 1* zeigt eine Auflistung der wesentlichen Diagnosen. Hauptursachen in Deutschland sind hepatotrope Virusinfektionen sowie Medikamententoxizität [9]. Einige Substanzen wirken dosisabhängig toxisch mit unmittelbarer Zerstörung der Hepatozyten wie Paracetamol

und das Amanita-Toxin des Knollenblätterpilzes. Andere Substanzen hingegen verursachen eine idiosynkratische Medikamentenreaktion, d.h., eine nicht vorhersehbare nicht dosisabhängige Schädigung. Somit löst entweder das Medikament selbst eine Hypersensitivitätsreaktion aus, oder abnorme Stoffwechselreaktionen bilden toxische Metabolite [10]. Nahezu jedes pharmakologische Präparat hat das Potential zur schweren Leberschädigung. Beschrieben wurden sie auch nach Einnahme von pflanzlichen Präparaten [11].

Tab. 1: Ätiologie des akuten Leberversagens

Viral	Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis C, Hepatitis E, Hepatitis D-Superinfektion, CMV, EBV, HSV, HHV-6, VZV, Parainfluenza
Idiosynkratisch	Halogenierte Kohlenwasserstoffe (Halothan, Isofluran, Enfluran), Kumarine, Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, nichtsteroidale Antiphlogistika, Sulfonamide, Ketokonazol, trizyklische Antidepressiva, pflanzliche Präparate
Toxisch	Paracetamol, Amanita-Toxin, Insoniazid, Tetracycline, Methotrexat, Tetrachlorkohlenstoff, Drogen (Amphetamine, Kokain, Ecstasy), Lösungsmittel
Sonstige Ursachen	Morbus Wilson, Autoimmunhepatitis, Budd-Chiari-Syndrom, akute Schwangerschaftsfettleber, HELLP-Syndrom, Sepsis

Modifiziert nach [9]

1.1.3 Epidemiologie

Das akute Leberversagen ohne anamnestisch vorgeschädigte Leber tritt in Deutschland in schätzungsweise 200-500 Fällen pro Jahr auf [12, 13]. Sowohl in Europa als auch in den USA hat sich die häufigste Ursache für das ALV von der akuten Hepatitis A und B zur Paracetamolintoxikation bzw. Medikamententoxizität gewandelt [14]. In Deutschland tritt am häufigsten die Medikamententoxizität mit 32% [15] bzw. 40% [16] auf. Virale Hepatitiden sind nur noch in 21% [15] bzw. 23% [16] der Fälle nachzuweisen. In 24% [15] bzw. 21% [16] der Fälle ist die Genese unklar. In Schweden [17], England [18] und in den USA [19, 20], ist die Paracetamolintoxikation die häufigste Ursache für das ALV. Weltweit nimmt die akute virale Hepatitis A, B und E die Führungsrolle ein [21-24].

Die Mortalität des akuten Leberversagens schwankt zwischen 40-90% und ist überwiegend abhängig von der Ätiologie [25, 26]. Die Überlebensrate mit medikamentöser Therapie allein beträgt weniger als 20% [3]. Patienten mit Paracetamolüberdosierung, akuter Schockleber und akuter Hepatitis A haben eine günstige Prognose mit spontanen Erholungsraten zwischen 58% bis 64%. Im Vergleich dazu haben Patienten mit idiosynkratischer Medikamentenreaktion, autoimmuninduzierter Hepatitis und akutem Leberversagen unbestimmter Ursache nur eine spontane Erholungsrate von 20-25% [27]. Weitere unabhängige Faktoren, die die Überlebensrate beeinflussen, sind Stadium und Dauer der Enzephalopathie sowie die Prävention von Komplikationen [28]. Die Mortalität der Patienten, die eine fortschreitende hepatische Enzephalopathie Grad III bis IV mit Hirnödemen und letztendlich irreversiblen ischämischen Hirnschaden entwickeln, erreicht trotz Intensivtherapie 80% und kann zurzeit nur durch eine rechtzeitige Lebertransplantation reduziert werden [29]. Die Einführung der notfallmäßigen Lebertransplantation war die effektivste therapeutische Stufe im akuten Leberversagen und reduzierte die Mortalität von 60-85% auf 40-50%. Neueren Daten zufolge müssen in Europa 8% aller ALV transplantiert werden [30]. Dennoch ist die 1-Jahresüberlebensrate von ungefähr 60% nach notfallmäßiger Lebertransplantation wesentlich niedriger verglichen mit elektiven Lebertransplantationen [31]. Trotz erweiterter Spenderkriterien besteht immer noch eine große Differenz zwischen der Anzahl zur Transplantation Angemeldeten und Häufigkeit der Transplantationen [32].

1.1.4 Pathophysiologie

Die Mechanismen, die zum Untergang der Hepatozyten führen, sind unterschiedlich, aber die Symptome des akuten Leberversagens sind von der Ätiologie relativ unabhängig. Der Parenchymuntergang in der Leber stellt die gemeinsame Endstrecke aller Erkrankungen dar [3]. Das akute Leberversagen führt zu einem Verlust der vielfältigen Aufgaben der Leber, so dass es zu einem komplexen Krankheitsbild kommt mit Wegfall der Stoffwechselfunktion der Leber, herabgesetztem Protein- und Lipoproteinabbau, gehemmter Harnstoff- und Gallensäureproduktion sowie gestörter, aber lebensnotwendiger Exkretionsfunktion der Leber. Die gehemmte Biotransformation von Pharmaka lässt eine Reihe von unvorhersehbaren Toxinen im Körper anfallen. Es kommt zu einer Ansammlung von toxischen Stoffwechselzwischenprodukten sowie

Bilirubin, Gallensäuren, Ammoniak im Körper. Die überwiegende Zahl der anfallenden Toxine liegt an das Trägerprotein Albumin gebunden vor und ist somit nicht wasserlöslich. Albumingebundene, im Leberversagen relevante Giftstoffe sind aromatische Aminosäuren, Gallensäuren, Bilirubin, digoxinähnliche Substanzen, endogene Benzodiazepine, Indole, Mercaptane, mittel- und kurzkettige Fettsäuren, Stickoxid, Phenole und Prostacyclin [33]. Ammoniak liegt dagegen in wasserlöslicher Form vor. Durch die anhaltende Akkumulation der Giftstoffe werden insbesondere Leber, Gehirn, Nieren und das Herz-Kreislaufsystem stark beeinträchtigt und initiieren einen Circulus vitiosus (schematisch dargestellt in *Abbildung 1*), den es zu durchbrechen gilt.

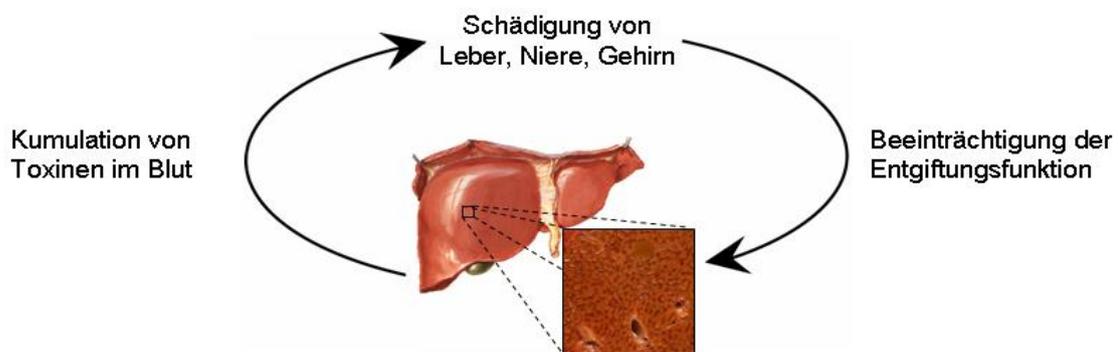


Abb. 1: Circulus vitiosus des akuten Leberversagens. (Mit freundlicher Genehmigung der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Sauer et al.)

Hepatische Enzephalopathie

Das akute Leberversagen führt stets zur hepatischen Enzephalopathie (HE), einer reversiblen Funktionsstörung des Gehirns [34]. Den West-Haven-Kriterien nach werden vier Stadien unterschieden, die ineinander übergehen und von leichter Verwirrung über Somnolenz bis hin zum schweren Koma reichen [35]. Die HE ist eine der wichtigsten prognostischen Faktoren im akuten Leberversagen, d.h. je schwerer die HE, desto höher die Mortalität [36, 37]. Die Pathophysiologie ist multifaktoriell und noch nicht vollständig geklärt. Verursacht wird sie durch aus dem Darm resorbierte oder im Rahmen des Metabolismus anfallende Substanzen, die normalerweise in der Leber einem First-Pass-Metabolismus unterliegen, die aber bei Vorliegen einer eingeschränkten hepatischen Eliminationsleistung nicht ausreichend entgiftet werden. Die Akkumulation wasserlöslicher Toxine wie Ammoniak, Glutamin, Mercaptane,

kurzkettiger Fettsäuren, aromatischer Aminosäuren und ‚falscher‘ Neurotransmitter werden als verursachende Substanzen angesehen.

Eine zentrale Position in der Pathogenese der HE scheint Ammoniak einzunehmen, entweder direkt oder indirekt als Neurotoxin. Im akuten Leberversagen ist die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke für viele Stoffe - unter anderem Ammoniak - erhöht. Je höher die Konzentration an Ammoniak im Blut ist, desto größer ist die Aufnahme in das Gehirn, so dass die Astrozyten einer größeren Menge an toxischem Ammoniak ausgesetzt sind [38]. Argumente gegen die Ammoniakhypothese basieren vor allem auf der Beobachtung, dass 10% der Patienten mit einer HE normale Ammoniakkonzentrationen im Serum aufweisen [39]. Trotzdem besteht eine Korrelation zwischen Ammoniakspiegel und Schweregrad der HE. Außerdem ist Ammoniak an der erhöhten Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke beteiligt und beeinträchtigt sowohl die Neurotransmission als auch die Sauerstoff- und Glucosemetabolisierung [40]. Wahrscheinlich ist Ammoniak ein Hauptmediator, aber nicht alleine verantwortlich für Entstehen und Ausmaß einer hepatischen Enzephalopathie.

Aktueller ist die Ammoniak/Glutamin-Hypothese. Das Konzept sieht Ammoniak und indirekt auch Glutamin als Verursacher von oxidativem Stress, welcher eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der HE spielt. Glutamin entsteht in Astrozyten im Rahmen des Ammoniak-Stoffwechsels aus Glutamat. Das verantwortliche Enzym ist das einzige im Nervensystem verfügbare Ammoniak-Entgiftungssystem. Die Konzentration von Glutamin steigt im akuten Leberversagen stark an. Die intrazelluläre Glutaminakkumulation durch Hyperammonämie führt über die Generierung von freien Radikalen zu Zellschwellung. Somit trägt eine Erhöhung des Ammoniakspiegels zur Entstehung eines Hirnödems bei [41, 42].

Eine weitere Hypothese ist die der ‚falschen‘ Neurotransmitter. Bei Lebererkrankungen ist das quantitative Verhältnis zwischen aromatischen und verzweigtkettigen Aminosäuren im Plasma in Richtung der aromatischen Aminosäuren verschoben, die Vorstufen der Neurotransmittersynthese im Gehirn darstellen. Entsprechend der Hypothese werden durch das Überangebot an Vorstufen über sekundäre Stoffwechselwege falsche Neurotransmitter produziert, die dann mit den echten um die gleiche Bindungsstelle konkurrieren [43]. Eine Reduktion der Durchblutung durch

Hypovolämie, Hypoxie und Schock verschlechtert eine bereits eingeschränkte Ammoniakelimination zusätzlich. Auch andere Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts, Hemmung der Harnstoffsynthese durch Diuretikatherapie, metabolische Azidose, schwere Infekte und chirurgische Eingriffe können eine HE auslösen [44].

Hirnödem

Im Gegensatz zum chronischen Leberversagen, bei dem es zur Gegenregulation kommt, induziert ein erhöhter Ammoniakspiegel im akuten Leberversagen eine Schwellung der Astroglia. Die Patienten entwickeln ein progredientes Hirnödem, welches zu einem erhöhten intrakraniellen Druck führt und ohne Therapie in der Herniation des Hirnstammes enden kann. Die Mortalität beträgt dabei über 90% [45].

Akutes Nierenversagen

Im Rahmen des akuten Leberversagens kommt es häufig zum akuten Nierenversagen, welches mit einer schlechten Prognose assoziiert ist [46, 47]. Ursachen dafür sind entweder die direkte Toxizität von Acetaminophen und dem Aflatoxin oder am häufigsten die akute Tubulusnekrose durch Hypotension, Ischämie und Reperfusion [46-49]. Funktionell ähnelt es dem Bild des hepatorenalen Syndroms (HRS), welches bei der chronischen Leberzirrhose [50], aber auch gelegentlich im Rahmen eines akuten Leberversagens auftreten kann [51]. Häufig kommt frühzeitig ein kontinuierliches Nierenersatzverfahren zur Anwendung [52, 53].

Hämodynamische Veränderungen

Typischerweise findet sich bei Patienten im akuten Leberversagen ein hypotoner, hyperdynamer Kreislauf, ähnlich dem klinischen Bild der Sepsis. Es findet sich ein hohes Herz-Zeit-Volumen mit deutlich erniedrigtem peripherem Widerstand bis hin zum Schock und Multiorganversagen [3, 54].

Gerinnungsstörungen

Zum klinischen Bild des akuten Leberversagens gehören schwere Veränderungen vieler Gerinnungsparameter [2, 54]. Die Prothrombinzeit ist regelhaft verlängert bzw. der INR (International Normalized Ratio) $> 1,5$ [55] und wird als Indikator für die

Lebersynthesefunktion benutzt [37, 56] bzw. dient als Prognosefaktor im ALV [55, 56]. Die klassische Interpretation besagt, dass das Blutungsrisiko im ALV vermeintlich hoch ist. Neuere Daten weisen jedoch darauf hin, dass aufgrund gleichzeitiger verminderter Konzentration sowohl pro- als auch antikoagulatorischer Faktoren die Hämostase bei suffizienter Thrombozytenzahl [57] erhalten ist bzw. sogar eine tendenzielle Hyperkoagulabilität vorliegt [58-61].

Infektionen

Die gestörten Funktionen der Kupffer-Zellen, Neutrophilen sowie Monozyten haben den Verlust der Immunkompetenz zur Folge [62, 63]. Die reduzierte Synthese von Komplementfaktoren und Akute-Phase-Proteinen trägt ebenso zu einer relativen Immunsuppression bei [64]. Die Barriere- und Entgiftungsfunktion der Leber ist gestört, so dass es zur portosystemischen Einschwemmung von Keimen kommen kann. Dies führt bei ca. 30-40% [65, 66] der Patienten zu bakteriellen Infektionen sowie bei über der Hälfte der Patienten zu einem systemischen inflammatorischen Response-Syndrom (SIRS) bzw. einer Sepsis [63, 65]. Der Ausprägungsgrad des SIRS mit begleitender bakterieller oder Pilzinfektion korreliert dabei mit der Höhe der Mortalität [67, 68].

Metabolische Störungen

Patienten mit akutem Leberversagen entwickeln häufig schwere Hypoglykämien aufgrund gestörter Glukoneogenese durch alimentären Mangel sowie durch Hyperinsulinämie aufgrund reduzierter hepatischer Elimination. Störungen des Säure-Basen-Haushalts sind ebenfalls nicht selten. Die Patienten entwickeln häufig eine metabolische Azidose, die gleichzeitig als prognostischer Faktor und als Indikator zur Lebertransplantation dient [37].

1.1.5 Prognose

Das Leberversagen hat unter konservativer Therapie eine schlechte Prognose. Bei Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie III° bis IV° Grades liegt die Mortalität ohne Lebertransplantation zwischen 60% und 80% [2, 26]. Ist die Prognose infaust, muss vor dem Auftreten lebensbedrohlicher Komplikationen wie Hirnödem, Blutungen oder Multiorganversagen schnellstmöglich eine Lebertransplantation angestrebt werden [3]. Die Lebertransplantation ist die Standardtherapie für das irreversible akute

Leberversagen bei Patienten, die entsprechend der klinischen und biochemischen Parameter nur noch eine Überlebenschance von weniger als 20% haben [26]. Zur besseren Prognoseabschätzung wurden verschiedene Bewertungssysteme entwickelt. Gemäß den Richtlinien der Bundesärztekammer zur Organtransplantation gelten in Deutschland die King's-College-Kriterien [37] und die Clichy-Kriterien bei akuter Hepatitis B [5]. Die Evaluation beider Systeme durch andere Arbeitsgruppen [56, 69, 70] hat gezeigt, dass Patienten mit erfüllten Bedingungen eine sehr schlechte Prognose haben. Die Sensitivität und der negative prädiktive Wert beider Prognosesysteme sind aber gering, so dass unter den verbleibenden Patienten noch viele mit letalen Verläufen sind [9]. Neben dem King's-College-Kriterien konnte bei Patienten mit Paracetamolintoxikation gezeigt werden, dass auch der APACHE-II-Score [71] und die arterielle Laktatkonzentration [72] geeignet sind, Patienten mit schlechter Prognose zu identifizieren. Ebenso soll eine Hyperphosphatämie [73] bei schwerer Paracetamolintoxikation eine höhere Sensitivität und prognostische Genauigkeit besitzen, verglichen mit den King's-College-Kriterien. Eine Kombination von Hyperphosphatämie und King's-College-Kriterien verbessert die Sensitivität auf 94% [29].

Die Prognose des akuten Leberversagens ist abhängig von der Ätiologie, dem Alter des Patienten, der spontanen Regenerationsfähigkeit der Leber sowie dem Auftreten von Komplikationen. Entwickelt sich das ALV fulminant, d.h. liegen zwischen Ikterus und Enzephalopathie weniger als 7 Tage, so ist die Prognose besser als beim subakuten Leberversagen mit besonders schlechter Prognose. Ätiologisch gesehen haben die idiosynkratische Medikamententoxizität und Morbus Wilson einen überwiegend letalen Ausgang, die Hepatitis A dagegen hat die günstigste Prognose. Kinder unter 10 Jahren und Erwachsene über 40 Jahren haben bei Eintritt einer höhergradigen hepatischen Enzephalopathie nur noch eine Überlebenschance von 10% [37]. Patienten, die ein akutes Leberversagen überleben, erholen sich in der Regel vollständig. Nur selten bleiben zerebrale, renale oder hepatische Residuen zurück [3].

1.1.6 Konventionelle Therapie

Die konventionelle Standardtherapie zielt darauf, die auslösenden Ereignisse des Leberversagens zu beseitigen sowie sekundäre Organdysfunktionen zu vermeiden bzw.

zu therapieren. Spezifische Therapiemaßnahmen sind nur für sehr wenige Ursachen des Leberversagens möglich. Hierzu gehören die Giftelimination bei Intoxikationen, die N-Acetylcystein-Therapie bei Paracetamolintoxikation, die Gabe von Penicillin und Silibinin bei Amatoxinvergiftung sowie die Kupferelimination bei M. Wilson. Bei fulminanter Hepatitis B mit Leberversagen kann die antivirale Therapie mit Tenofovir, Telbivudin und Entecavir [74-76] hilfreich sein, bei Herpes-Simplex-Virus- oder Cytomegalie-Hepatitis die Gabe von Aciclovir bzw. Ganciclovir. Beim HELLP-Syndrom ist die rasche Entbindung lebensrettend [77]. Trotzdem kann ein fortschreitendes Leberversagen dadurch nicht immer verhindert werden. Das Hauptproblem des akuten Leberversagens gleich welcher Ätiologie ist der plötzliche Verlust einer Vielzahl an funktionsfähigen Hepatozyten, weniger die mangelnde Fähigkeit der verbliebenen Zellen zur Regeneration [78].

Insgesamt hat sich die Prognose des akuten Leberversagens durch die Weiterentwicklung der Intensivmedizin zwar verbessert, dennoch mussten im Zeitraum von 1988-2009 in Europa 8% aller ALV transplantiert werden [30]. Die Lebertransplantation hat von allen Therapieformen die größte Verbesserung der Prognose bewirkt. Die Langzeitüberlebensraten liegen zwar mit ca. 60% 5 Jahre nach Transplantation unter denen bei elektiver Transplantation für chronische Leberkrankheiten, stellen aber gegenüber der Mortalität von über 90% bei konventioneller Therapie eine deutliche Verbesserung dar. Die Indikation zur Lebertransplantation im akuten Leberversagen muss unter Berücksichtigung der Ätiologie und des Verlaufs erfolgen. Grundsätzlich sollte jede Chance zur spontanen Erholung der Leberfunktion ohne Transplantation genutzt werden, da in Fällen in denen ein akutes Leberversagen überlebt wird, häufig eine Restitutio ad Integrum erfolgt. Außerdem müssen die Nachteile einer Lebertransplantation wie lebenslange Immunsuppression, das erhöhte Risiko von Infektionen und malignen Tumoren, das Operationsrisiko und hohe Kosten in Betracht gezogen werden [79]. Patienten mit akutem Leberversagen werden, sofern sie die Kriterien erfüllen, als hochdringlich auf die Warteliste gesetzt und bevorzugt berücksichtigt. Ein limitierender Faktor ist der Mangel an zur Verfügung stehender Spenderorgane. Bei manchen Grunderkrankungen ist eine Lebertransplantation nicht indiziert. Dazu zählen verschiedene Arten von Infektionen, metastatische Tumorerkrankungen, maligne psychische Erkrankungen, Alkoholismus, Drogenabhängigkeit sowie schwere Erkrankungen anderer Organe [32].

1.2 Extrakorporale Leberersatztherapie

Einige Zentren versuchen durch den Einsatz extrakorporaler Leberersatzverfahren die mangelnde Fähigkeit der verbliebenen Hepatozyten zur Regeneration zu unterstützen, denn häufig erlangen diejenigen Patienten, die ein akutes Leberversagen ohne Transplantation überleben, ihre volle Leberfunktion zurück und haben eine normale Lebenserwartung [80]. Für Patienten mit akutem und akut-auf-chronischem Leberversagen könnte somit die Wartezeit auf ein akzeptables Spenderorgan überbrückt werden. Auch für Patienten, deren Transplantat primär nicht adäquat funktioniert, wäre diese Möglichkeit der temporären Unterstützung denkbar. Ebenso wäre eine überbrückende Therapie für Patienten mit Kontraindikationen für eine Lebertransplantation die einzige Behandlungsoption.

Alle Leberersatzverfahren basieren auf der These, dass die Entfernung von Toxinen aus dem Patientenblut die Erholung der Leber unterstützt und dieser erlaubt, ihre regenerativen Fähigkeiten wiederzuerlangen. Ziel ist es, die Funktion der Hepatozyten soweit zu stabilisieren, bis die natürliche Regenerationsfähigkeit der Leber zu einer Zustandsverbesserung führt, die im Idealfall keine Therapie mehr benötigt (Bridging-to-Regeneration) oder bis ein geeignetes Spenderorgan zur Verfügung steht (Bridging-to-Transplantation). Teilfunktionen der Leber wie Synthese und Stoffwechselregulation lassen sich temporär in gewissem Maß kompensieren. Die Entgiftungsfunktion ist allerdings mit konservativen Mitteln bisher nicht ersetzbar. Das akute Leberversagen schreitet weiter fort, da die Präsenz der akkumulierten Toxine den Untergang weiterer Leberzellen fördert. Hier liegt der primäre Ansatzpunkt der extrakorporalen Leberersatzverfahren [12]. Grundlage extrakorporaler Leberersatzverfahren ist die Annahme, dass zirkulierende toxische Substanzen, die im akuten Leberversagen durch die eingeschränkte hepatozelluläre Funktion akkumulieren, zu einem Circulus vitiosus führen mit der Folge einer weiteren Leberschädigung und somit weiteren Akkumulation von Toxinen. Das ideale System soll den Circulus vitiosus effizient unterbrechen sowie unkompliziert, kostengünstig ohne unerwünschte Nebenwirkungen klinisch eingesetzt werden können. Schwierig ist dabei das Entfernen derjenigen Substanzen, die fest an Albumin gebunden sind und somit durch konventionelle Dialyse nicht erreichbar sind. Werden diese Substanzen entfernt (schematisch dargestellt in *Abbildung 2*), erhält die Leber ihre regenerativen Fähigkeiten zurück.

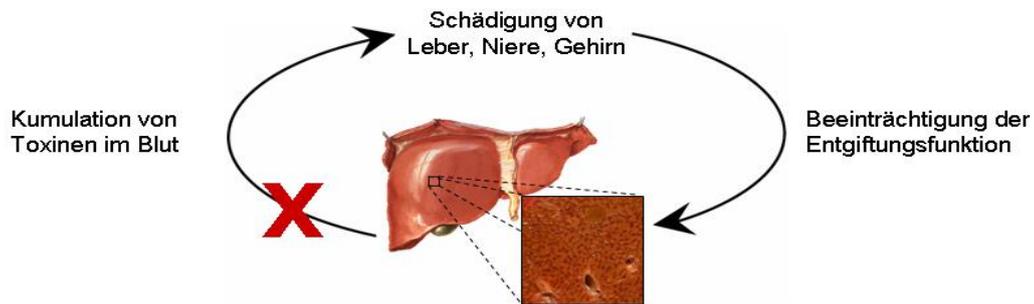


Abb. 2: Der Circulus vitiosus der Leberschädigung im akuten Leberversagen wird unterbrochen, indem die Entgiftungsfunktion der Leber ersetzt wird. Die Restitutio ad Integrum wird erleichtert. (Mit freundlicher Genehmigung der Arbeitsgruppe um Prof. Sauer et al.)

Das Konzept der künstlichen Leber wurde Mitte der 1950er Jahre entwickelt und wird seitdem immer weiter optimiert [81, 82]. Für die Behandlung des ALV befinden sich zurzeit verschiedene Leberersatzverfahren in klinischer Erprobung mit unterschiedlich hohen Bindungskraften zu den akkumulierten Toxinen. Man unterscheidet einerseits biologische/ bioartifizielle Systeme (siehe *Tabelle 2*), die sowohl metabolische Unterstützung als auch die Detoxifikationsfunktion bereitstellen und andererseits artifizielle nicht-zellbasierte reine Detoxifikationssysteme (siehe *Tabelle 3*).

Tabelle 2: Übersicht biologischer/ bioartifizieller Leberunterstützungsverfahren

System	Zellarten/ Prinzip
AMC-BAL	Porcine Hepatozyten
ELAD	HepG2-Zellen (C3A) mit Ultrafiltration
MELS	Humane Hepatozyten mit SPAD und Highflux-Dialyse
HepatAssist	Porcine Hepatozyten mit Hämadsorption
BLSS	Porcine Hepatozyten
ECLP	Extrakorporale Leberperfusion: Blut perfundiert eine humane oder xenogene Leber

Modifiziert nach [83]

1.2.1 Biologische/ Bioartifizielle Systeme

Hinter dem Einsatz biologischer Komponenten wie Leberzellen oder kompletter Organe steht die Vorstellung, dass nicht nur Teilaufgaben wie die Eliminationsfunktion, sondern auch die komplexen Synthese- und Regulationsleistungen der erkrankten Leber ersetzt oder zumindest unterstützt werden müssen. Bioartifizielle Systeme bestehen aus einem Bioreaktor, in dem Hepatozytenkulturen in einer speziellen Matrix gehalten werden. In einem darin befindlichen hochkomplexen Hohlfaser-Kapillarnetz zirkuliert das Patientenblut oder -plasma, wobei der Austausch von Nährstoffen, Metaboliten und Toxinen zwischen dem Plasma und den Hepatozyten in beide Richtungen erfolgen soll. Es werden entweder humane Hepatozyten aus abgelehnten Spenderorganen, tierische Hepatozyten oder Zellkulturreihen (immortalisierte Zellen oder Tumorzelllinien) verwendet. Aufgrund erheblicher logistischer und infektiologischer Probleme bei sowohl humanen (hoher Bedarf pro Patient, eingeschränkte funktionelle Kapazität außerhalb der Leber, ungelöstes Problem des Galleabflusses, potentielle Induktion von Neoplasien) als auch xenogenen Hepatozyten (Tieraufzucht unter strengsten Bedingungen, das Risiko von Zoonosen, insbesondere das porcine endogene Retrovirus (PERV) [84, 85]) sowie immunologischer Inkompatibilitäten wurde die Entwicklung der bioartifiziellen Systeme nicht weiter vorangetrieben. Diese Systeme können entweder ohne zusätzliche Techniken verwendet werden oder wie das HepatAssist- und MELS-System (siehe *Tabelle 2*) mit nicht-biologischen Techniken kombiniert werden.

ELAD

Für das Extracorporeal Liver Assist Device (ELAD) werden immortalisierte humane Hepatoblastom-Zellen in modifizierten Dialysemodulen benutzt. Eine Studie mit 11 Patienten wies die Sicherheit des Systems nach [86]. Eine Studie an 24 Patienten erbrachte zwar den Nachweis der Biokompatibilität, ein günstiger Effekt auf das Überleben wurde aber nicht nachgewiesen [87]. Mit einer modifizierten Version des initialen ELAD wurden 5 Patienten erfolgreich bis zur Lebertransplantation behandelt [83, 88].

HepatAssist

Das HepatAssist-System verwendet porkine Hepatozyten zusammen mit dem Verfahren der Hämadsorption. In mehreren Studien mit insgesamt 66 Patienten gelang das Bridging-to-Transplantation [89-92]. Eine große randomisierte, kontrollierte Multicenter-Studie mit insgesamt 171 Patienten [93] bestätigte die Sicherheit des HepatAssist-Systems und zeigte einen positiven Effekt auf das 30-Tage-Überleben in der Subgruppe von Patienten im fulminanten und subfulminanten Leberversagen.

BLSS

Das Bioartificial Liver Support System (BLSS) verwendet porkine Hepatozyten. Erste Erfahrungen in einer Phase-I/II-Studie an 4 Patienten [94] bzw. einem Patienten [95] schätzten das System als sicher ein.

AMC-BAL

Die Amsterdam Medical Center Bioartificial Liver (AMC-BAL) ähnelt im Aufbau dem HepatAssist-System, die porkinen Hepatozyten werden dabei ausschließlich mit Sauerstoff versorgt. Während der Therapie kommen die porkinen Hepatozyten in direkten Kontakt mit dem Patientenplasma. Eine Phase-I-Studie mit 7 Patienten zeigte die Sicherheit des Systems [96, 97].

MELS

Das Modular Extracorporeal Liver Support System (MELS) setzt sich aus einem biologischen und einem artifiziellen Verfahren zusammen. Es gibt einen Bioreaktor (*Cellmodule*) mit humanen Leberzellen, der mit einem *DetoxModule* zur Single-Pass Albumin Dialyse und ggf. kontinuierlicher veno-venöser Hämodiafiltration kombiniert wird. Mit Hilfe des *DetoxModule* werden nicht nur albumingebundene und wasserlösliche Toxine entfernt, sondern auch die Hepatozyten im Inneren des Bioreaktors von der biochemischen Last befreit und die Gallensäurenexkretion der Hepatozyten im Bioreaktor ersetzt. Es können sowohl porkine als auch humane Hepatozyten aus abgelehnten Spenderorganen verwendet werden [98-101]. Das System ist eine Weiterentwicklung des auf porkinen Hepatozyten basierenden Berlin Extracorporeal Liver Support Systems (BELS) [102, 103]. Zwei Phase-I-Studien wurden mit dem MELS-System auf der Basis von humanen Hepatozyten an insgesamt 16

Patienten erfolgreich zur Überbrückung bis zur Transplantation durchgeführt [101, 104]. Ein Patient wurde erfolgreich bis zur Re-Transplantation bei primärer Nonfunktion mit humanen Hepatozyten behandelt [105].

ECLP

Über die extrakorporale Leberperfusion berichtete erstmalig Bernard 1855 [106]. Bei der ECLP wird Patientenblut durch eine xenogene oder allogene Leber perfundiert [107, 108]. Technische Schwierigkeiten und früher Funktionsverlust durch hyperakute Abstoßungsreaktionen sowie hohes Infektionsrisiko sind die Hauptgründe, weshalb dieses Verfahren schnell wieder verlassen wurde. Bei schneller Desintegration des perfundierten Organs wurden gegebenenfalls mehrere Tierlebern pro Tag eingesetzt. Im Rahmen von 2 Metaanalysen konnte eine Verbesserung von Patientenüberleben oder HE nicht gezeigt werden, so dass eine klinische Anwendung außerhalb experimenteller Studien nicht gerechtfertigt ist [83, 109, 110].

1.2.2 Artificielle Systeme

Die Partialfunktionen der Leber sind durch intensivmedizinische Therapie unterschiedlich gut behandelbar. Die meisten der anfallenden Toxine sind stark proteingebunden, dabei ist das wichtigste Transportprotein das Albumin. Am schwierigsten gestaltet sich der Ersatz der Entgiftungsfunktion von proteingebundenen Substanzen wie Bilirubin, Gallensäuren, aromatischen Aminosäuren, Fettsäuren und Zytokinen. Dies führte zu der Entwicklung von artifiziellen Leberersatzverfahren. *Tabelle 3* zeigt eine Übersicht aller artifiziellen Leberersatzverfahren. In den 1950er Jahren begannen die ersten Versuche, die infauste Prognose des akuten Leberversagens durch reine Hämodialyse zu verbessern [111]. Auch Studien mit anderen klassischen Dialyseverfahren zeigten keinen therapeutischen Erfolg. Viele der akkumulierenden Moleküle können aufgrund der starken Proteinbindung durch klassische Dialyseverfahren nicht entfernt werden, da der dafür notwendige Konzentrationsgradient an freiem ungebundenem Stoff nicht hergestellt werden kann. Hier ist das Prinzip der Albumindialyse ein hilfreiches Verfahren.

Tabelle 3: Übersicht artifizierlicher Leberunterstützungsverfahren

Albumindialyse	SPAD	CVVHDF-Dialyse gegen Albuminlösung
	MARS	Dialyse gegen einen Kreislauf mit Albuminlösung (Wiederaufbereitung mit Adsorbentien und Low-Flux-Dialyse)
	Prometheus/ FSPA	Fraktionierte Plasmaseparation mit direkter Albuminaufbereitung (im Sekundärkreislauf) und High-Flux-Dialyse
	SEPET	Plasmafiltration mit Austauschtransfusion
BioLogic-DT		Hämodiadsorption
BioLogic-DTPF		Hämodiadsorption mit Plasmapherese
Klassische Dialyseverfahren		Hämodialyse
		Hämoperfusion
		Hämofiltration
		Hämodiafiltration
		Plasmapherese Austauschtransfusion

Modifiziert nach [83]

SPAD

Die meisten der im akuten Leberversagen anfallenden Toxine sind stark proteingebunden, dabei ist das wichtigste Transportprotein im Plasma das Albumin. Die akkumulierenden Moleküle können aufgrund der starken Proteinbindung durch klassische Dialyseverfahren nicht entfernt werden, da der dafür notwendige Konzentrationsgradient an freiem ungebundenem Stoff nicht hergestellt werden kann. Dadurch, dass man freies unbesetztes Albumin in die Dialysatlösung gibt, werden zusätzliche Bindungsstellen auf der Dialyseseite des Kreislaufs angeboten. Diese wiederum bilden einen Gradienten für die albumingebundenen Moleküle im Plasma, so dass sie zu den freien Bindungsstellen des Albumins auf der Dialysatseite transportiert werden (siehe *Abbildung 3*). Somit dient Albumin als Akzeptor für die wasserunlöslichen Toxine. Bei der Single-Pass Albumin Dialyse SPAD (siehe *Abbildung 3, 4a, 4b, 5*) fließt das Patientenblut durch einen Kreislauf mit einem für Albumin impermeablen Highflux-Hämodialysefilter, der auch bei Hämodiafiltration verwendet wird und identisch zu dem

im MARS-Aufbau benutzten Filtertyp ist. Die andere Seite der Filtermembran wird durch eine der physiologischen Konzentration entsprechende 4,5 %ige Albuminlösung im Gegenstromprinzip umspült (siehe *Abbildung 4a, 4b, 5*). Diese Albuminlösung wird allerdings nach Passieren des Filters verworfen (single-pass) und nicht wie im MARS-Konzept wieder aufbereitet, so dass das Patientenblut stets den frischen, ungebundenen Albuminbindungsstellen an der Membran ausgesetzt ist. Eine kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration (CVVHDF) kann im Kreislauf über denselben Filter durchgeführt werden. SPAD ist ein einfaches Verfahren der Albumindialyse, welches herkömmliche Dialysemaschinen ohne zusätzliche Geräte verwendet.

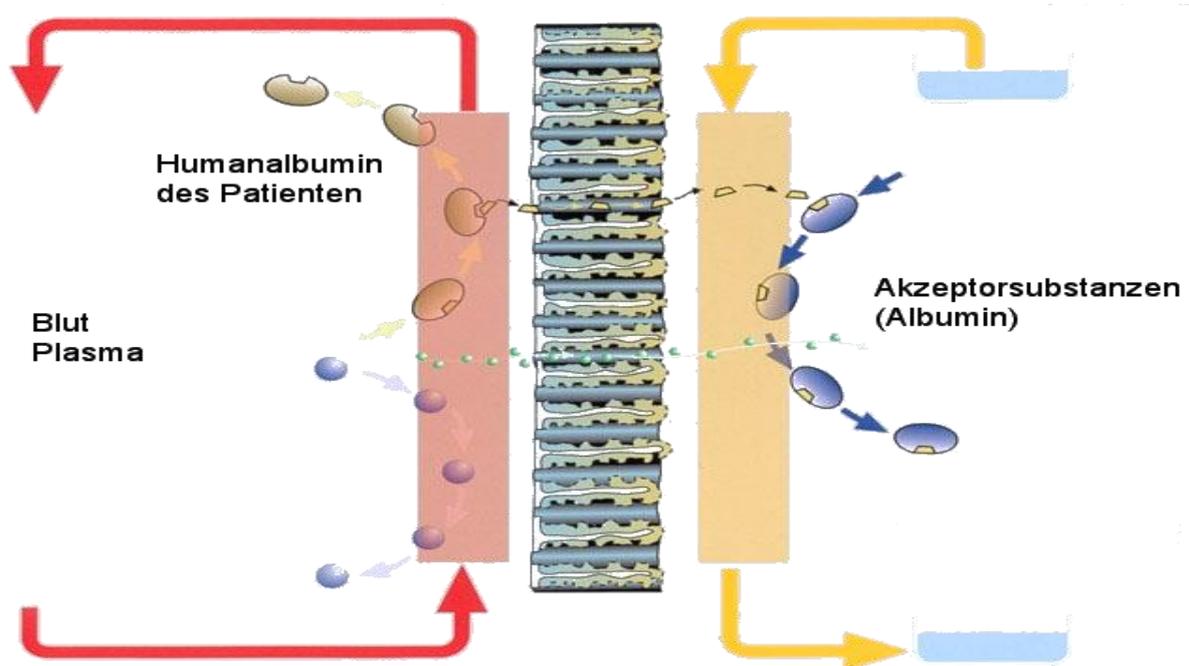


Abb. 3: Darstellung des zugrunde liegenden Prinzips der Albumindialyse. (Mit freundlicher Genehmigung der Arbeitsgruppe um Prof. Sauer et al.)

Bisher wurden nur wenige Daten über klinische Anwendungen des SPAD-Verfahrens veröffentlicht. Sauer et al. verglich in einer *In-vitro*-Studie die Detoxifikationskapazität von SPAD (4,4% Albuminlösung) mit MARS und der CVVHDF. Das SPAD-System führte zu einer signifikant stärkeren Ammoniak- und Bilirubinreduktion als das MARS-System. Die Elimination der Gallensäuren war gleichwertig für SPAD und MARS [112]. Eine Analyse der Detoxifikationskapazität von SPAD und MARS *in-vivo* bei Patienten im akuten Leberversagen ergab eine gleichwertige Effektivität der beiden Systeme [113].

Kreyman et al. berichtete über die Therapie eines Patienten im fulminanten Leberversagen aufgrund von M. Wilson. Die Single-Pass Albumin Dialyse (4,4% Albuminlösung) entfernte Bilirubin und Kupfer, der Patient überlebte das Multiorganversagen und es trat eine Besserung der hepatischen Enzephalopathie auf, so dass er erfolgreich lebertransplantiert werden konnte [114]. Collins et al. behandelte eine Patientin im akuten Leberversagen aufgrund von M. Wilson mit dem SPAD-System (5% Albumin). Die Spiegel von Kupfer, konjugiertem Bilirubin und Kreatinin sanken, während hingegen die Gallensäuren stiegen und sich kein Effekt auf die Ammoniakkonzentration zeigte [115]. Seige et al. berichtete über drei Patienten im akut-auf-chronischem Leberversagen und schwerer hepatischer Enzephalopathie. Durch das SPAD-Verfahren (4,5% Albumin) wurden bei allen Patienten der Bilirubin- und Ammoniakspiegel sowie die HE effektiv gesenkt, zwei Patienten wurden erfolgreich transplantiert [116]. Chawla et al. berichtete über eine Patientin mit schwerer Hyperbilirubinämie und Pruritus aufgrund von intrahepatischer Cholestase, der durch zwei unterschiedliche SAPD-Anwendungen Linderung verschafft werden konnte. Die erste Behandlung erfolgte mit 1,85% Albumin wodurch insgesamt 203,1 mg/dl Bilirubin entfernt werden konnten, die andere Anwendung erfolgte mit 5% Albumin, wodurch 229 mg/dl Bilirubin entfernt wurden [117]. Rahman et al. berichtete über einen Patienten mit hyperakutem Leberversagen aufgrund einer Hepatitis A mit hepatorenalem Syndrom und hepatischer Enzephalopathie. Die Anwendung von SPAD (4% Albumin) über vier Tage führte zu einer dramatischen Verbesserung der Leberfunktion und der biochemischen Parameter [118]. Boonsrirat et al. untersuchte die Effizienz des SPAD-Verfahrens in Bezug auf die Bilirubinreduktion und das Patientenüberleben. Bei 12 Patienten mit akut und akut-auf-chronischem Leberversagen kam es unter Anwendung einer 2%igen Albuminkonzentration zu einer signifikanten Verbesserung der Spiegel von Gesamt-Bilirubin, konjugiertem Bilirubin, Kreatinin und Harnstoff, während die Ammoniakkonzentration unverändert blieb [119]. Eine Fall-Kontroll-Studie von Karvellas et al. untersuchte retrospektiv 13 Patienten im akuten Paracetamol-induziertem Leberversagen, wovon sechs mit SPAD (5% Albumin) behandelt wurden. Es ist die einzige Studie, in der keine signifikanten Veränderungen von klinischen, physiologischen und biochemischen Parametern beschrieben wurden [120]. Eine Studie von Ringe et al. untersuchte Anwendbarkeit, Effizienz und Sicherheit der Single-Pass Albumin Dialyse (3,5-4,5% Albuminlösung) bei neun Kindern. Es zeigte sich, dass sieben Kinder mit ALV unterschiedlicher Genese erfolgreich entweder transplantiert

(n=6) werden konnten bzw. die Leber spontan regenerierte (n=1). Sechs der neun Kinder überlebten. Bei sechs Kindern konnte durch die SPAD-Anwendung die hepatische Enzephalopathie deutlich reduziert werden, die Werte für Ammoniak, Bilirubin und Gallensäuren fielen bei allen Patienten [121]. Eine Fallstudie berichtet von der erfolgreichen Anwendung von SPAD (4,5% Albumin) bei einem Kind mit Carbamazepin-Intoxikation [122].

MARS

Stange et al. führte 1993 das Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS) ein [123, 124]. Das Patientenblut wird dabei über eine albuminimprägnierte Highflux-Dialysemembran dialysiert. Im Gegenstromprinzip zirkulieren 600 ml einer 20%igen Albuminlösung in einem geschlossenen Kreislauf. Anschließend durchströmt diese Lösung einen Anionenaustauscher sowie einen Kohlefilter und wird danach zusätzlich durch eine Standarddialyselösung nach dem Prinzip der kontinuierlichen veno-venösen Hämodialyse (CVVHD) oder Hämodiafiltration (CVVHDF) dialysiert und somit teilweise gereinigt. Das Prinzip des Albumins als Akzeptor für proteingebundene Toxine verbindet das MARS-System mit der Single-Pass Albumin Dialyse. Die Mehrzahl der Studien untersucht das akut-auf-chronische und nicht das akute Leberversagen [125-131]. MARS-Anwendungen verbesserten Komplikationen des akuten und akut-auf-chronischen Leberversagens wie hepatische Enzephalopathie, erhöhten intrakraniellen Druck sowie biochemische Parameter [4, 126, 128, 131-134]. Bei therapierefraktärem Pruritus erwiesen sich MARS-Anwendungen an 20 Patienten als erfolgreich [135]. Eine effektive Zytokinelimination [136] ist mit dem MARS-System dagegen nicht möglich. Die Datenlage zur Therapie des Typ I-HRS ist widersprüchlich. Ältere Daten zeigen eine erfolgreiche Behandlung [126, 127], neuere Studien Daten verneinen dies [137, 138]. Fallberichte weisen auf MARS als eine mögliche Behandlungsform bei ALV aufgrund von Intoxikation hin [139]. Eine Metaanalyse fand unter 206 Studien nur 4 randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 67 Patienten mit akut-auf-chronischem Leberversagen und kam zu der Schlussfolgerung, dass eine MARS-Anwendung im akuten Leberversagen keinen signifikanten Überlebensvorteil für die Patienten bietet, verglichen mit der Standardtherapie [140]. Eine weitere Metaanalyse von 10 Studien fand eine signifikante Verbesserung der Bilirubinspiegel und der HE, aber keinen Einfluss auf das Überleben [141]. Eine aktuelle große randomisierte und kontrollierte Studie mit 102 Patienten mit ALV konnte keine definitive Beurteilung zur Sicherheit und

Effizienz liefern [142]. Auch eine aktuelle große randomisierte, kontrollierte Studie mit 156 Patienten im akut-auf-chronischen Leberversagen zeigte zwar einen signifikanten Dialyseeffekt und eine nicht signifikante Verbesserung einer HE, aber aufgrund der teilweise sehr kurzen Anwendung keinen signifikanten Überlebensvorteil [143].

Prometheus, FSPA

Das Prometheus-Verfahren ist eine weitere Methode der Albumindialyse und beruht auf fraktionierter Plasmaseparation und –adsorption (FSPA) kombiniert mit Hämodialyse. Patientenplasma wird durch einen albumindurchlässigen Filter in einen Sekundärkreislauf geführt, wo es über jeweils einen Adsorber mit Ionenaustauscher und Neutralharz gereinigt wird. Somit findet ein direkter Kontakt zwischen dem albuminhaltigen Plasma und den Adsorbentien statt. Die Zugabe einer Albuminlösung in den Sekundärkreislauf entfällt hier im Gegensatz zum MARS-System. Das gereinigte Albumin/ Plasma wird dem Blutkreislauf zurückgeführt, anschließend wird eine High-Flux-Hämodialyse durchgeführt [144]. Die Pilot-Studie an 11 Patienten mit dekompenziertem akut-auf-chronischen Leberversagen zeigte nach zwei Behandlungen signifikante Verbesserungen aller proteingebundenen und wasserlöslichen Laborparameter [145]. Weitere Studien an Patienten mit akut-auf-chronischem Leberversagen [129, 146] bzw. Patienten mit HRS [129, 147] bestätigten dies. Eine Untersuchung an 9 Patienten mit akut-auf-chronischem Leberversagen zeigte zwar eine signifikante Reduktion albumingebundener und wasserlöslicher Substanzen, aber keinen Effekt auf Zytokine, Gerinnungsfaktoren oder andere Proteine [148]. Eine Verbesserung von schwerem cholestatischen Pruritus durch das Prometheus-Verfahren wurde in 7 Fällen beschrieben [149]. In einer Studie über 85 Prometheus-Anwendungen bei 27 Patienten mit ALV und akut-auf-chronischem-Leberversagen wurden die Spiegel von Bilirubin, Ammoniak, Stickstoff, Kreatinin, Harnstoff und pH signifikant gesenkt. Vier Patienten erhielten eine Lebertransplantation, bei neun Patienten war diese nicht mehr notwendig [150]. Eine Studie an 114 Patienten mit akutem Leberversagen multipler Genese mit insgesamt 278 FSPA-Anwendungen zeigte signifikante Verbesserungen aller biochemischen Parameter. 22 der überlebenden Patienten erhielten eine Lebertransplantation, sechs Patienten erholten sich vollständig [151]. Bei 9 Patienten mit Intoxikation mit dem Amanita-Toxin war die Therapie mit dem Prometheus-System erfolgreich [152]. Mehrere klinische Vergleiche zwischen dem MARS- und Prometheus-Verfahren bei akut-auf-chronischem Leberversagen zeigten eine Überlegenheit der

Detoxifikationskapazität des Prometheus-Systems, besonders in Bezug auf fest albumingebundene Substanzen. Dies wird durch den direkten Kontakt des toxinbeladenen Plasmas mit den Adsorbern erklärt [129, 130]. Für die Elimination von Gallensäuren und Zytokinen konnte mit dem Prometheus-Verfahren im Vergleich zum MARS-System im akut-auf-chronischen Leberversagen hingegen kein Vorteil festgestellt werden [130, 136, 153]. Sowohl MARS- als auch Prometheus-Behandlungen führen zu gleichwertigen, vorübergehenden Verbesserungen des Redoxzustandes von Albumin [154]. In einer großen randomisierten, kontrollierten Studie an 145 Patienten mit akut-auf-chronischem Leberversagen senkte das Prometheus-Verfahren zwar signifikant die Bilirubinkonzentration, aber es konnte kein statistisch signifikanter Überlebensvorteil nachgewiesen werden [155].

SEPET

Die Grundlage der selektiven Plasmafiltrationstherapie ist eine Standarddialyse, die mit dem Verfahren der Plasmafiltration kombiniert wird. Obwohl das fraktionierte Plasma wie bei Prometheus eine für Albumin durchlässige selektive Membran passiert, findet keine Regeneration statt. Stattdessen wird das albuminhaltige Blutplasma, welches die Toxine des Patienten enthält, verworfen und durch Spenderplasma und frisches Albumin ersetzt. Verglichen mit dem Plasmaaustausch ist in diesem Verfahren der Plasmaverbrauch deutlich geringer. Tierexperimentelle Studien zeigten ein längeres Überleben der SEPET-Gruppe und Verbesserung aller Laborparameter bis auf Bilirubin [156]. Größere Moleküle wie zum Beispiel der Hepatozyten-Wachstumsfaktor (HGF) und verschiedene Immunglobuline wurden zurückgehalten, während kleinere Moleküle wie Interleukin-6, TNF- α und C3a fast vollständig entfernt wurden [156, 157]. Eine klinische Studie sollte ursprünglich 2008 bewilligt werden [158].

BioLogic-DT

BioLogic-DT kombiniert das Verfahren der Hämadsorption mit dem der Hämodialyse. Hämoadsorption ist ein Prozess, bei dem Blut eine Dialysemembran passiert, in dem sich eine Suspension aus Aktivkohle und Kationenaustauscher befindet [159, 160]. In der weiteren Entwicklung wurde das Verfahren um die Plasmaseparation erweitert (BioLogic-DTPF: Detoxifier Plasma Filter) [161]. In mehreren kontrollierten Studien zeigte sich zwar eine Verbesserung der biochemischen Parameter und der Klinik, jedoch nicht der Mortalität [162-164].

Hämoperfusion

Bei diesem Verfahren wird das Patientenblut oder -plasma über Adsorbentien geleitet, an denen sich die Giftstoffe anlagern. Es findet eine deutliche Entfernung von Stoffen überwiegend mittlerer Molekülgröße statt [165]. Es wurden zahlreiche klinische Studien mit verschiedenen Sorten von Austauschharzen durchgeführt, die sich besonders effektiv in der Entfernung lipophiler Substanzen zeigten [166, 167]. Die weiteste Verbreitung fand die Verwendung von Aktivkohle als Adsorbtionsmittel für mögliche Toxine [168]. Anfängliche Probleme stellten die Bioinkompatibilität, eine starke Thrombenbildung, der Verlust von Thrombozyten und die Entwicklung einer disseminierten intravaskulären Gerinnung dar. Trotz verschiedener Beschichtungstechniken der Aktivkohle konnte der Abfall der Thrombozyten durch den direkten Kontakt zwischen Patientenblut und Kohle nicht verhindert werden. Es zeigte sich in kontrollierten Studien zwar eine Verbesserung des neurologischen Status, aber keine Verbesserung im Überleben [169].

Plasmapherese/ -austausch

Bei der Plasmapherese werden größere Mengen Patientenblut mittels maschinellem Zentrifugieren oder Filtrieren in Plasma und seine korpuskulären Bestandteile getrennt. Damit können die proteingebundenen Toxine, die im Plasma zirkulieren, entfernt werden. Das mit Toxinen beladene Patientenplasma wird entsprechend mit frischem Spenderplasma ausgetauscht, welches einige der Substanzen enthält, die normalerweise eine gesunde Leber produziert. Die ersten Berichte von Trey, Lepore und anderen Arbeitsgruppen [170-174] zeigten eine geringgradige Verbesserung der neurologischen Symptomatik. Insgesamt zeigte sich nur ein geringfügig günstigerer Effekt auf das Überleben der Patienten. Diese Behandlung ist assoziiert mit einer erhöhten Gefahr an Infektionen, allergischen Reaktionen sowie der Gefahr der Überwässerung des Patienten durch große Mengen an zugeführtem Spenderplasma. Außerdem ist dieses Verfahren nicht effektiv in der Entfernung proteingebundener Toxine, zusätzlich besteht noch die Gefahr der Entfernung lebensnotwendiger Substanzen für das akute Leberversagen. Des Weiteren ist das Verfahren sehr kostenintensiv und logistisch aufwendig. Dennoch wird die Plasmapherese immer noch gelegentlich angewendet, obwohl es als Behandlungsmöglichkeit verlassen wurde.

Hämodialyse

Die Technik basiert auf dem Prinzip der Diffusion und Osmose. In jahrzehntelangen Anwendungen weltweit zeigte sich in den Studien zwar eine Verbesserung des Komats, aber keine Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit, da nur die wasserlöslichen Toxine entfernt werden können [175-177].

Hämofiltration

Hämofiltration ist die kontinuierliche Beseitigung von gelösten Substanzen über eine permeable Membran mit Hilfe von Konvektion und Ultrafiltration. Sie zeigte nur begrenzten Erfolg im akuten Leberversagen [178, 179].

Hämodiafiltration

Die kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration - einer Kombination aus Hämofiltration und Hämodialyse - bedeutet Konvektion großer Moleküle und Diffusion kleiner Moleküle über eine Membran. Es ist ein schonendes Verfahren zur Entfernung wasserlöslicher Toxine aus dem Patientenblut. Wasserunlösliche, proteingebundene Stoffe können damit aber nicht entfernt werden. Diese Feststellung führte zur der Anwendung von Albumin als Rezeptormolekül für diese Toxine. Über die Anwendung der Hämodiafiltration im akuten Leberversagen sind nur Fallberichte veröffentlicht worden. Diese wiesen auf verbesserte biochemische Parameter und neurologischen Status hin [178, 180, 181].

1.3 Aufgabenstellung

Die Albumindialyse ist in bestimmten ausgewählten Fällen ein Verfahren zur Behandlung des akuten Leberversagens als Überbrückung der Wartezeit auf eine Lebertransplantation (Bridging-to-Liver-Transplantation). Das MARS-Verfahren wird vielfältig eingesetzt, aber das SPAD-System ist eine interessante Alternative. Als wesentlicher Kostenfaktor hat sich das Albumin herausgestellt [112]. Zurzeit werden unterschiedliche Albuminkonzentrationen, die auf ersten Erfahrungen der Albumindialyse basieren. Aufgrund von theoretischen Modellen wurde die Hypothese aufgestellt, dass eine Albuminkonzentration von 1 g/l (entsprechend 0,1%) ausreichend sei für eine effiziente Albumindialyse. Daher wird im Rahmen der vorliegenden Arbeit der Einfluss der Albuminkonzentration und der Dialysatflussgeschwindigkeit auf die Konzentration von albumingebundenen und wasserlöslichen Toxinen untersucht. In der ersten Versuchsreihe A wird die Albuminkonzentration von 1-4% variiert bei konstanter Dialysatflussgeschwindigkeit. In einer zweiten Versuchsreihe B wird die Dialysatflussgeschwindigkeit von 350-1000 ml/h variiert bei konstanter Albuminkonzentration.

Ziel ist es, die thermodynamischen Berechnungen der Arbeitsgruppe um Prof. Patzer zu bestätigen, dass eine Albuminkonzentration von 1 g/l ausreichend sei für eine effektive Albumindialyse. Eine weitere Hypothese lautet, dass sobald auch nur ein Minimum an Albumin im Dialysat vorhanden sei, das Entfernen gelöster Substanzen aus dem Blut unabhängig sei von Blutfluss- und Dialysatflussgeschwindigkeit [1].

Mit Hilfe dieser *In-vitro*-Studie soll durch die Optimierung der Parameter Albuminkonzentration und Dialysatgeschwindigkeit eine möglichst effiziente und gleichzeitig ökonomische Methode entwickelt werden, um die Entgiftungskapazität der Single-Pass Albumin Dialyse zu maximieren.

2 Material und Methoden

2.1 Versuchsaufbau



Abb. 4a: Herkömmlicher *In-vitro*-Aufbau des SPAD-Systems. Für die aktuelle Aufgabenstellung wurde das Verfahren verfeinert und eine zusätzliche Pumpe für Albumin angebaut, damit sich die Albumin-Standardbikarbonat-Lösung nicht entmischt.

Abb. 4b: Aktueller Aufbau des *In-vitro*-SPAD-Systems. Die zusätzliche Albumin-Pumpe ist unten links im Bild dargestellt. Ansonsten ist der Versuchsaufbau mit *Abbildung 4a* identisch.

2.1.1 Pumpen- und Filtersysteme

Der Versuchsaufbau (siehe *Abbildung 4b* und *5*) bestand aus der Standard-Dialysemaschine Trio der Fa. Braun (B. Braun Trio, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland). Sie beinhaltete vier untereinander vernetzte Rollerpumpen: Eine Pumpe zur Plasmazirkulation sowie drei weitere zur Flüssigkeitsbilanzierung. Eine Pumpe transportierte die Albuminlösung (Standardbikarbonatlösung vermischt mit Albumin), eine zweite sorgte für die Postdilution, die dritte Pumpe hatte die Aufgabe der kontinuierlichen Hämodiafiltration. Jeweils eine Messkammer mit Ultraschallsensor pro Pumpenmonitor kontrollierte die Flüssigkeitsbilanz. Diese Kammern dienten ferner der regelmäßigen Kalibrierung der Walzenpumpen nach jedem Messzyklus. Dank dieser Technik wurden eventuell notwendige Korrekturen zeitnah und automatisch durchgeführt. Es kamen die dafür hergestellten Schlauchsysteme (B. Braun Melsungen

wurden Luer-Lock-3-Wege-Hähne zwischengeschaltet. Ein 3-Wege-Hahn befand sich direkt am Ausgang zwischen Deckel und arterieller Leitung und ein weiterer 20 cm von dem Filter entfernt auf der Dialyseseite der Membran. Die Temperatur der Flasche wurde mit einem Wasserbad bei $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ gehalten. Zur Sicherstellung einer korrekten Vermischung der verschiedenen Substanzen wurde die Flasche im Wasserbad mit einer konstanten Geschwindigkeit gleichmäßig mechanisch bewegt (siehe *Abbildung 6*).

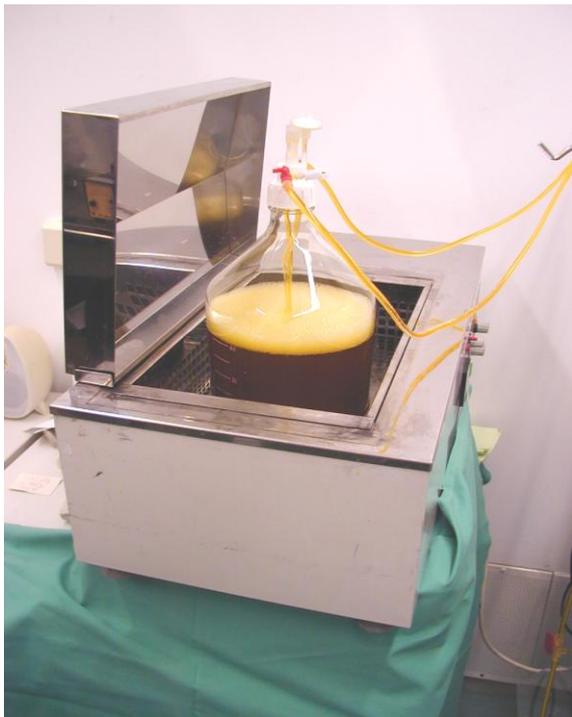


Abb. 6: Das Plasmareservoir, bestehend aus einer Durangewindeflasche mit 1500 ml Plasma, 100 ml Toxinlösung und 400 ml Albuminlösung (20%), wird kontinuierlich in einem Wasserbad bei $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ gehalten und zur korrekten Durchmischung mit einer konstanten Geschwindigkeit mechanisch bewegt.

2.1.3 Albumin-Pumpe

Um eine zu jedem Zeitpunkt exakte Albuminkonzentration während der sechs Stunden Versuchszeit zu gewährleisten und um ein Absinken der Albuminmoleküle in der Standardbikarbonatlösung zu verhindern, wurde eine zusätzliche Pumpe (Pumpe 4) angeschlossen. Vermischt mit einer definierten Flüssigkeitsmenge einer zweiten Standarddialyselösung (Dialysat II über Pumpe 3), ergab es eine exakt konzentrierte Albuminlösung (siehe *Abbildung 4b und 5*).

2.1.4 Versuchsablauf

Das Plasma zirkulierte mit einer konstanten Flussgeschwindigkeit von 180 ml/min (Pumpe 1) durch einen High-Flux-Hämodiafilter (HdF 100 S Polysulfone Hämodiafilter, Fresenius AG, Bad Homburg, Deutschland). Der Filter bestand aus Hohlfaserkapillaren, die innen von Blut durchströmt und an der Außenseite im Gegenstromprinzip eine Albuminlösung vorbeigeleitet wurde. Die Albuminlösung wurde verworfen, nachdem sie den Filter passiert hatte. Für die kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration wurde eine Standardbikarbonatlösung (Dialysat I) mit konstanter Geschwindigkeit über den venösen Schenkel als Postdilution dem Plasma zugeführt (Pumpe 2) und anschließend wieder über die Hohlfaserkapillaren filtriert (Pumpe 5). Dabei wurde stets auf eine ausgeglichene Flüssigkeitsbilanz geachtet. Um möglichst viele verschiedene Einstellungen miteinander vergleichen zu können, wurden zwei Versuchsreihen gebildet:

In der ersten Versuchsreihe (Reihe A) wurden vier verschiedene Albuminkonzentrationen (1%, 2%, 3%, 4%) getestet bei gleichzeitig konstanten Flussgeschwindigkeiten des Plasmakreislaufs (Pumpe 1) und der Dialysatlösungen (Pumpen 2, 3, 5). Die Konzentration der Albuminlösung wurde durch die Geschwindigkeit der Albuminpumpe (Pumpe 4) gesteuert. Da albumingebundene Toxine einen pathophysiologisch elementaren Faktor in der Entstehung und Unterhaltung des akuten Leberversagens darstellen, diente hier als Markersubstanz das Bilirubin.

In der zweiten Versuchsreihe (Reihe B) wurden bei konstanter Albuminkonzentration (ermittelt aus Versuchsreihe A) vier unterschiedliche Flussgeschwindigkeiten (350, 500, 700, 1000 ml/h) der Dialysatlösung (Pumpe 3) getestet. Die Albuminkonzentration wurde durch Anpassung der Albuminpumpengeschwindigkeit (Pumpe 4) konstant gehalten. Die Geschwindigkeit der Pumpe 5 wurde entsprechend angepasst.

Tabelle 4: Versuchsparameter der Reihe A und B (Versuchszahl = n)

	Reihe A	Reihe B
Albuminkonzentration	1% (n=4) 2% (n=4) 3% (n=5) 4% (n=4)	3%
Flussgeschwindigkeiten		
Plasma (Pumpe 1)	180 ml/min	180 ml/min
Dialysat I (Pumpe 2)	1000 ml/h	1000 ml/h
Dialysat II (Pumpe 3)	700ml/h	350 ml/h (n=4) 500 ml/h (n=4) 700 ml/h (n=4) 1000 ml/h (n=4)
Albuminlösung (Pumpe 4)	35 ml/h (1%) 70 ml/h (2%) 105 ml/h (3%) 140 ml/h (4%)	52,5 ml/h (350 ml/h) 75 ml/h (500 ml/h) 105 ml/h (700 ml/h) 150 ml/h (1000 ml/h)
Abfallpumpe (Pumpe 5)	1700 ml/h	1350 ml/h (350 ml/h) 1500 ml/h (500 ml/h) 1700 ml/h (700 ml/h) 2000 ml/h (1000 ml/h)
Flüssigkeitsbilanz	+/- 0 ml/h	+/- 0 ml/h

2.2. Verwendete Substanzen

2.2.1 Zugesezte Toxine

Substanzen, die an der Pathogenese des akuten Leberversagens beteiligt sind bzw. als Indikator herangezogen werden können, wurden dem Plasma zugesetzt. Dabei wurden dreifach erhöhte pathologische Werte angestrebt. Um diese Mischung von toxischen Substanzen zu erhalten, wurden

41,5 mg Chenodeoxycholsäure	(Sigma-Aldrich Chemie GmbH Steinheim, Deutschland)
25,8 mg Cholsäure	(Sigma-Aldrich Chemie)
25,5 mg Dehydrocholsäure	(Sigma-Aldrich Chemie)
7,9 mg Deoxycholsäure	(Sigma-Aldrich Chemie)
3,8 mg Lithocholsäure	(Sigma-Aldrich Chemie)
305,8 mg unkonjugiertes Bilirubin	(Mixed Isomeres, Sigma-Aldrich Chemie)
16 mg Ammoniumchlorid	(Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland)
79,2 mg Kreatinin	(Merck KGaA)
2402,4 mg Harnstoff	(Sigma-Aldrich Chemie)
269 mg Harnsäure	(Merck KGaA)

aufgelöst in 100 ml einer 0,1 molaren NaOH-Lösung. Danach wurde der pH-Wert durch Titrieren mit einer 20%igen Essigsäurelösung auf 7,4 eingestellt. Diese 100 ml Toxinmischung wurde mit 1500 ml humanem Plasma und 400 ml 20%iger Albuminlösung (Grifols Deutschland GmbH, Langen) vermischt.

2.2.2 Plasma

Humanes Plasma diente aus rheologischen Gründen als Ersatz für Patientenblut. Es wurde Plasma von Patienten verwendet, die sich aufgrund nephrologischer Erkrankungen einer Plasmapherese unterziehen mussten. Die Verwendung des andernfalls verworfenen Plasmas erfolgte unter Zustimmung der lokalen Ethikkommission und nach individueller Einwilligung der Patienten. Das Material wurde mit 5 IE/ ml heparinisiert und bei -30°C eingefroren. Nach dem Wiederauftauen des Plasmas für die Versuche erfolgte vor der Verwendung eine Befreiung von Fibringerinnseln. Um vergleichbare Versuchsbedingungen zu schaffen wurde in allen Experimenten jeweils 1500 ml humanes Plasma verwendet.

2.2.3 Dialyselösung

Es kamen sowohl bei der Postdilution im Rahmen der veno-venösen Hämodiafiltration als auch bei der Herstellung der Albuminlösung die gleichen Standarddialyselösungen zur Verwendung (Hämodiafiltrationslösung HF-BIC 35-210, Fresenius Medical Care Deutschland GmbH, Deutschland).

2.3 Probenmanagement

2.3.1 Entnahmetechnik und –zeitpunkt

Es wurden unmittelbar vor Versuchsbeginn 10 ml Plasmaproben am 3-Wege-Hahn des arteriellen Zuflusses gewonnen, sowie nach Versuchsbeginn alle 10 Minuten für eine halbe Stunde. Anschließend wurden alle 30 Minuten Plasmaproben gewonnen. Gesamt-Bilirubin-, konjugiertes Bilirubin-, Gallensäuren-, Ammoniak-, Kreatinin-, Harnstoff- und Harnsäurespiegel wurden bestimmt. Aufgrund von Lagerungsschwierigkeiten der Proben, Aufwand und Kostenintensität der laborchemischen Bestimmung wurden die Gallensäuren nur einmal zu Beginn des Versuchs (Zeitpunkt 0 min) und einmal am Ende des Versuchs (Zeitpunkt 360 min) bestimmt und dies bei nur jeweils drei Versuchen pro Fragestellung.

2.3.2 Analyse der biochemischen Parameter

Alle Proben wurden im Zentrallabor der Charité, Campus Virchow Klinikum mittels nachfolgend aufgeführter Standardanalysetechniken untersucht: Bilirubin wurde mittels kalorimetrischer Messung (Roche Diagnostik GmbH, Mannheim, Deutschland) quantifiziert: Gesamt-Bilirubin mit der Dichlorphenyldiazonium-Methode (DPD), konjugiertes Bilirubin mit der Azobilirubin-Methode nach Jendrassik-Grof. Harnstoff wurde mit Hilfe der Kinetischen UV-Methode nach Talke und Schubert (Roche Diagnostik GmbH, Mannheim, Deutschland) bestimmt. Harnsäure wurde mit Hilfe des Kinetischen UV-Tests mit Urease ermittelt (Roche Diagnostik GmbH, Mannheim, Deutschland). Kreatinin wurde mit einer kinetischen kalorimetrischen Methode nach Jaffé (Roche Diagnostik GmbH, Mannheim, Deutschland) bestimmt. Ammoniak wurde durch die UV-vermittelte enzymgebundene Glutamatdehydrogenase-Methode nachgewiesen (Roche Diagnostik GmbH, Mannheim, Deutschland). Die Gallensäuren sind durch einen enzymatischen Steroiddehydrogenase-Farbtest mit Nitrotetrazolium-Blau ermittelt worden (Merckotest Gallensäuren, E. Merck, Darmstadt, Deutschland).

2.4 Statistik

Für die statistische Analyse wurde die Software R 2.13.1 (The R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) verwendet. Aufgrund der geringen Fallzahl wurden nicht parametrische Verteilungen angenommen und der Median sowie der Interquartilsabstand (25%-/ 75%-Perzentile) als deskriptive Parameter angewendet. Die

Konzentrationen der jeweiligen Stoffmengen von Zeitpunkt 0 bis 360 wurden sowohl als absolute als auch als relative Werte betrachtet. Aufgrund der unterschiedlichen Startkonzentrationen erfolgte eine Normierung der Daten auf den jeweiligen Startwert. Der zeitliche Verlauf der Daten wurde durch Logarithmierung der Daten linearisiert. Die Änderung der Konzentrationen über die gesamte Zeit wurde als Differenz berechnet ($\Delta = t_{360} - t_0$). Die Unterschiede der Deltas zwischen den verschiedenen Gruppen (Albuminkonzentrationen /Flussgeschwindigkeiten) wurden mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests bzw. paarweise mit dem Mann-Whitney-U-Test für nicht-verbundene verteilungsfreie Daten überprüft.

Die Abhängigkeit der Konzentrationen von der Zeit sowie den unterschiedlichen Gruppen (Albuminkonzentrationen /Flussgeschwindigkeiten) wurde mit Hilfe des allgemeinen linearen Modells überprüft. Der Zusammenhang zwischen Zeit und Gruppe wurde als sogenannter Interaktionsterm (Zeit*Gruppe) in das Modell eingefügt. Das Interaktionsmodell beschreibt den Einfluss zweier Größen auf einen dritten abhängigen Parameter. Eine Interaktion liegt vor, wenn die Wirkung der einen unabhängigen Variable auf die dritte Größe von der Ausprägung der anderen Variablen abhängt. Mit Hilfe des Interaktionsterms können Unterschiede im Kurvenverlauf beurteilt werden. Für die grafische Darstellung der Konzentrationen wurden Kurvenverläufe sowie Boxplots verwendet. Ein p-Wert kleiner oder gleich 0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet.

3 Ergebnisse

In der ersten Versuchsreihe A wurde die Albuminkonzentration von 1-4% variiert bei konstanter Dialysatflussgeschwindigkeit von 700 ml/h. Es wurde untersucht, welche Albuminkonzentration zur stärksten Elimination von Toxinen führt. Eine Unterteilung in albumingebundene und wasserlösliche Toxine erfolgte aufgrund der pathophysiologischen Unterschiede. Markersubstanz war Gesamt-Bilirubin.

3.1 Reihe A (Albuminkonzentrationen)

Gesamt-Bilirubin

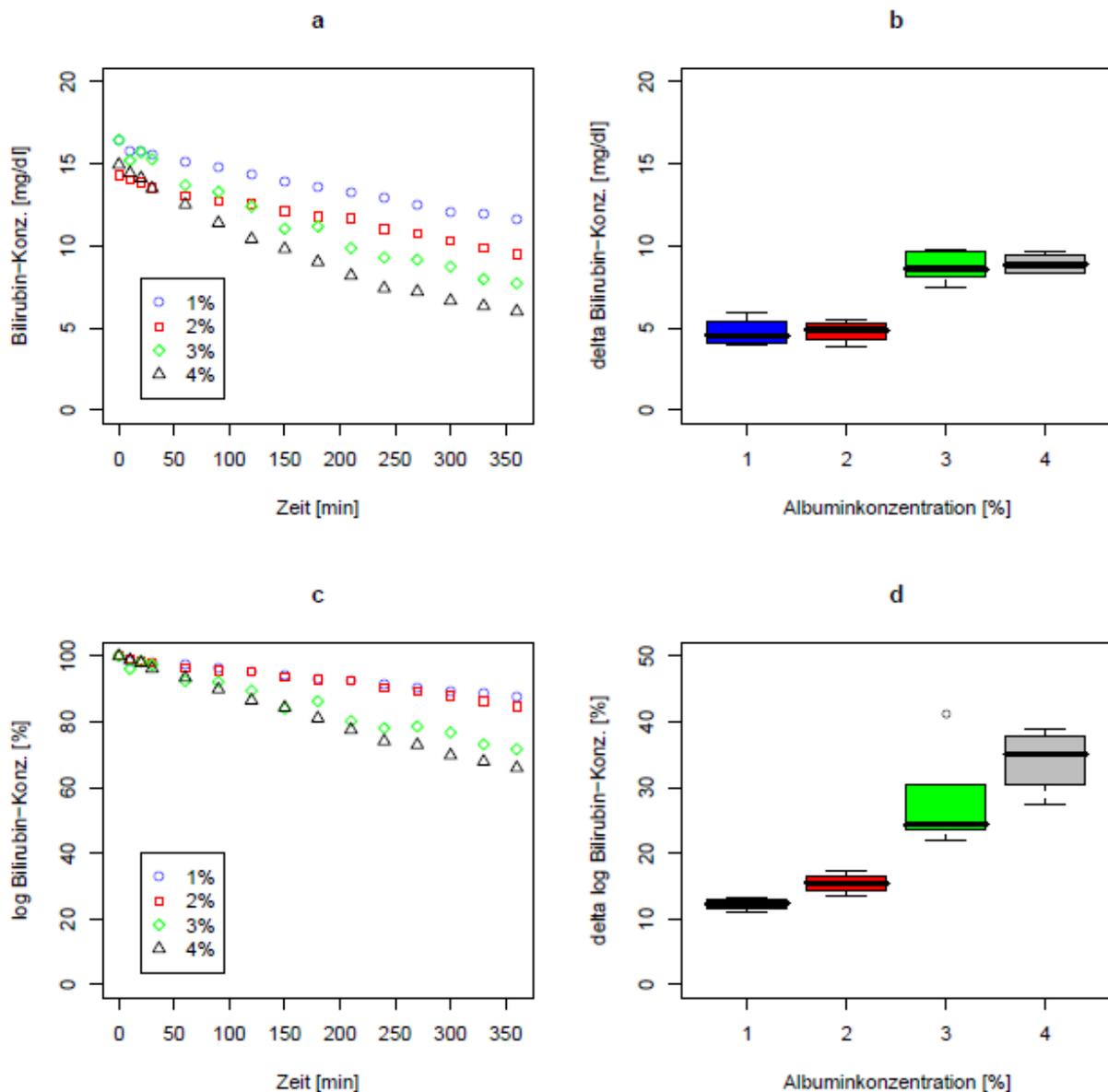


Abb. 7: Zeitlicher Verlauf der absoluten (a) und normierten (c) Mittelwerte der Bilirubin-Konzentration bei vier verschiedenen Albuminkonzentrationen. Darstellung der Abnahme der Bilirubin-Konzentration als absolute (b) und normierte Boxplots (d).

Nach Normierung und Logarithmierung der Daten zeigte sich, dass unter Verwendung der 1%igen Albuminlösung die Bilirubinkonzentration im Median nur um 29,3 (27,5/30,7)% von 15,7 (15,3/16,8) mg/dl auf 11,3 (11,0/11,9) mg/dl sank. Durch Erhöhung der Albuminkonzentration auf 2% stieg die Bilirubinreduktion um 33,1 (31,7/35,0)% von 14,9 (14,2/15,0) mg/dl auf 9,6 (9,1/10,0) mg/dl. Die Zunahme der

Albuminkonzentration auf 3% steigerte die Bilirubinreduktion auf 50,5 (50,0/57,8)% von 16,8 (16,4/17,2) mg/dl auf 8,6 (7,1/8,9) mg/dl. Eine weiterer Anstieg der Konzentration auf 4% senkte der Bilirubinspiegel um 61,6 (58,0/63,4)% von 15,4 (14,8/15,5) mg/dl auf 5,9 (5,4/6,5) mg/dl (alle Werte in Median mit oberem und unterem Quartil).

Tab. 5: Koeffizient, Standardfehler, t-Wert und p-Wert der Mittelwerte und Interaktion von Gesamt-Bilirubin bei verschiedenen Albuminkonzentrationen im Verhältnis zur Zeit. Referenzkonzentration ist 3% Albumin.

Zeit	Koeffizient	Standardfehler	t-Wert	p-Wert
Albuminkonzentration 1%	3,16	1,59	1,98	0,049
Albuminkonzentration 2%	3,83	1,59	2,40	0,017
Albuminkonzentration 4%	0,51	1,59	0,32	0,747
Zeit * Albuminkonzentration 1%	0,07	0,01	8,58	<0,0001
Zeit * Albuminkonzentration 2%	0,07	0,01	7,43	<0,0001
Zeit * Albuminkonzentration 4%	-0,02	0,01	-3,03	0,003

Im linearen Modell zeigte sich für Gesamt-Bilirubin ein signifikanter Einfluss der Albuminkonzentration. Die Mittelwerte der Gruppen 1% vs. 3% sowie 2% vs. 3% unterschieden sich signifikant, während die Gruppe 4% vs. 3% keinen signifikanten Unterschied aufwies. Signifikant unterschiedliche Kurvenverläufe im Verhältnis zur Zeit zeigten sich für alle drei Gruppen (1% vs. 3%, 2% vs. 3% und 4% vs. 3%).

Konjugiertes Bilirubin

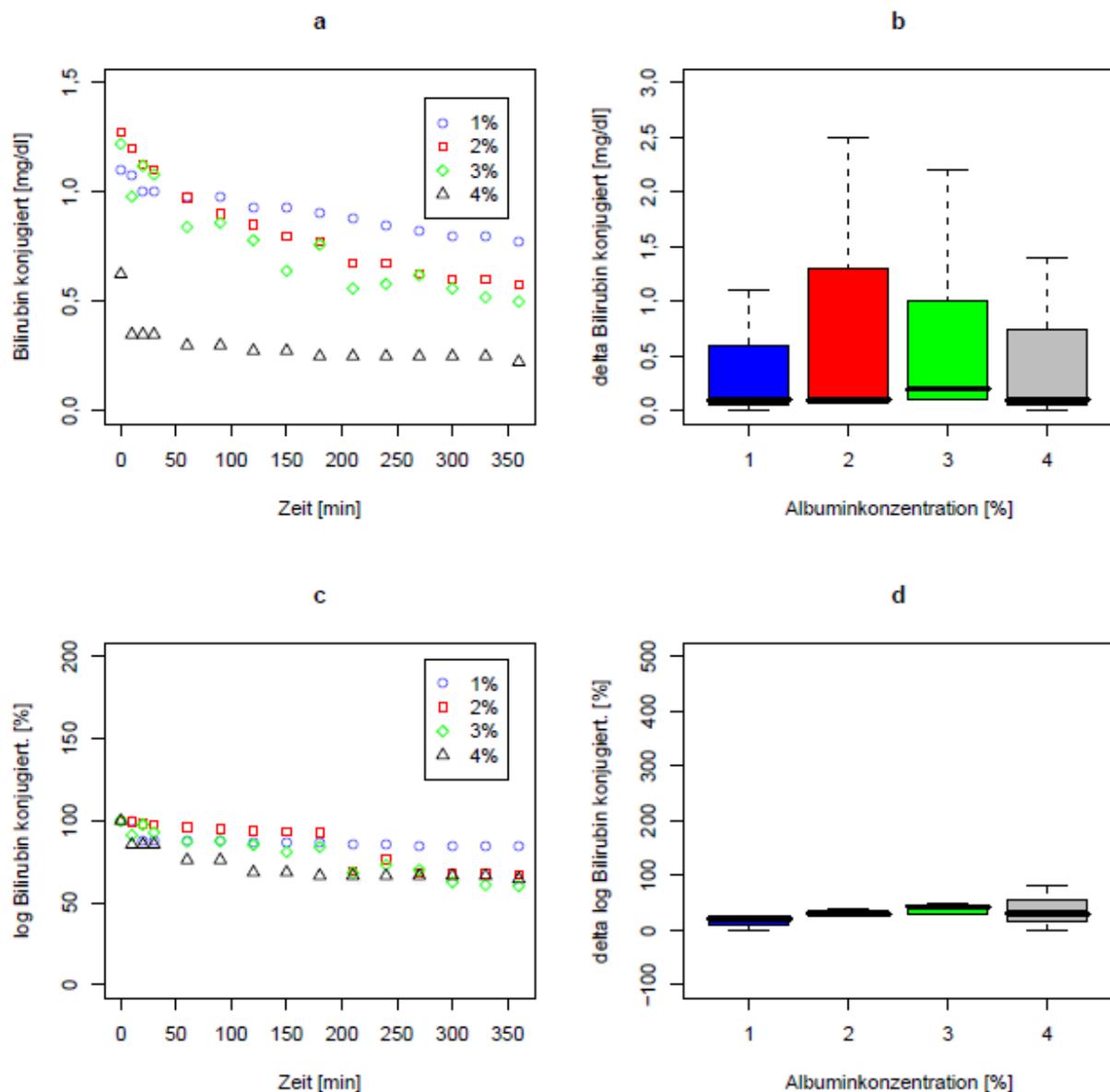


Abb. 8: Zeitlicher Verlauf der absoluten (a) und normierten (c) Mittelwerte der Konzentration konjugierten Bilirubins bei vier verschiedenen Albuminkonzentrationen. Darstellung der Abnahme der Konzentration konjugierten Bilirubins als absolute (b) und normierte Boxplots (d).

Nach Normierung und Logarithmierung der Daten zeigte sich, dass die 1%ige Albuminlösung konjugiertes Bilirubin im Median um 25,0 (18,8/27,0)% von 0,4 (0,4/1,1) mg/dl auf 0,3 (0,3/0,8) mg/dl reduzierte. Die 2%ige Albuminlösung reduzierte konjugiertes Bilirubin um 33,3 (33,3/40,0)% von 0,3 (0,3/1,3) mg/dl auf 0,2 (0,2/0,6) mg/dl. Unter Verwendung der 3%igen Albuminlösung zeigte sich ein Abfall um 50,0 (33,3/55,6)% von 0,4 (0,3/1,8) mg/dl auf 0,2 (0,2/0,8) mg/dl. Unter der 4%igen

Albuminlösung sank der Spiegel des konjugierten Bilirubins um 33,3% (25,0/47,0) von 0,3 mg/dl (0,3/0,6) auf 0,2 mg/dl (0,2/0,2) (alle Werte in Median mit oberem und unterem Quartil).

Tab. 6: Koeffizient, Standardfehler, t-Wert und p-Wert der Mittelwerte und Interaktion von konjugiertem Bilirubin bei verschiedenen Albuminkonzentrationen im Verhältnis zur Zeit. Referenzkonzentration ist 3% Albumin.

Zeit	Koeffizient	Standardfehler	t-Wert	p-Wert
Albuminkonzentration 1%	-2,99e+00	5,49e+00	-0,54	0,586
Albuminkonzentration 2%	6,46e+00	5,49e+00	1,18	0,240
Albuminkonzentration 4%	-1,15e+00	5,49e+00	-2,09	0,037
Zeit * Albuminkonzentration 1%	8,39e-02	2,78e-02	3,02	0,002
Zeit * Albuminkonzentration 2%	-7,10e-04	2,78e-02	-0,03	0,979
Zeit * Albuminkonzentration 4%	4,78e-02	2,78e-02	1,72	0,086

Im linearen Modell zeigte sich für konjugiertes Bilirubin ein signifikanter Einfluss der Albuminkonzentration. Die Mittelwerte der Gruppe 3% vs. 4% Albumin unterschieden sich signifikant, während die Mittelwerte der Gruppen 1% vs. 3% sowie 2% vs. 3% keinen signifikanten Unterschied aufwiesen. Einen signifikant unterschiedlichen Kurvenverlauf über die Zeit zeigte sich für die Gruppe 1% vs. 3% Albumin.

Gallensäuren

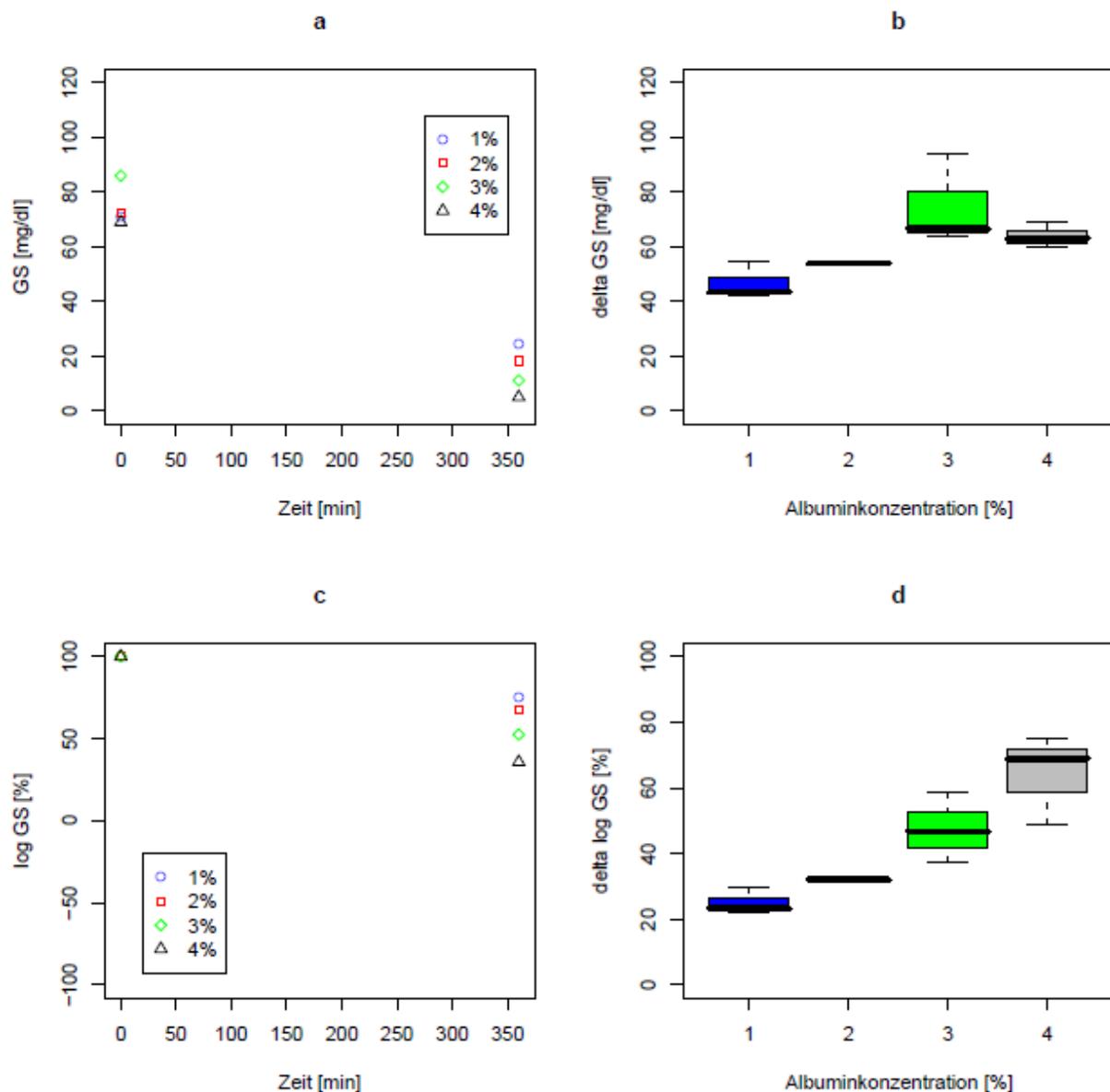


Abb. 9: Zeitlicher Verlauf der absoluten (a) und normierten (c) Mittelwerte der Gallensäuren-Konzentration bei vier verschiedenen Albuminkonzentrationen. Darstellung der Abnahme der Gallensäuren-Konzentration als absolute (b) und normierte Boxplots (d).

Unter der 1%igen Albuminlösung wurden insgesamt 140,1 $\mu\text{mol/l}$ Gallensäuren entfernt: Die Spiegel fielen im ersten Versuch von 71,4 auf 27,9 $\mu\text{mol/l}$, im zweiten Versuch von 75,1 auf 20,6 $\mu\text{mol/l}$ und im dritten Versuch von 67,3 auf 25,2 $\mu\text{mol/l}$. Die Erhöhung der Albuminkonzentration auf 2% steigerte die Gallensäurenelimination, insgesamt wurden 162,0 $\mu\text{mol/l}$ entfernt: Die Konzentrationen fielen im ersten Versuch von 72,3 auf 17,9 $\mu\text{mol/l}$, im zweiten Versuch von 72,1 auf 18,4 $\mu\text{mol/l}$ und im dritten Versuch von 72,2 auf

18,3 $\mu\text{mol/l}$. Die 3%ige Albuminlösung steigerte die Elimination und entfernte insgesamt 224,5 $\mu\text{mol/l}$ Gallensäuren: Der Spiegel wurde im ersten Versuch von 106,2 auf 12,0 $\mu\text{mol/l}$, im zweiten Versuch von 79,2 auf 15,6 $\mu\text{mol/l}$ und im dritten Versuch von 72,6 auf 5,9 $\mu\text{mol/l}$ gesenkt. Die 4%ige Albuminlösung entfernte insgesamt nur 191,6 $\mu\text{mol/l}$ Gallensäuren: Die Werte fielen im ersten Versuch von 66,7 auf 3,7 $\mu\text{mol/l}$, im zweiten Versuch von 68,4 auf 8,7 und im dritten Versuch von 71,8 auf 2,9 $\mu\text{mol/l}$.

Tab. 7: Koeffizient, Standardfehler, t-Wert und p-Wert der Mittelwerte und Interaktion von Gallensäuren bei verschiedenen Albuminkonzentrationen im Verhältnis zur Zeit. Referenzkonzentration ist 3% Albumin.

Zeit	Koeffizient	Standardfehler	t-Wert	p-Wert
Albuminkonzentration 1%	2,45	1,17	2,10	0,037
Albuminkonzentration 2%	2,18	1,17	1,87	0,063
Albuminkonzentration 4%	1,62	1,17	1,39	0,167
Zeit * Albuminkonzentration 1%	-0,01	0,01	-1,42	0,159
Zeit * Albuminkonzentration 2%	-0,01	0,01	-1,29	0,198
Zeit * Albuminkonzentration 4%	-0,01	0,01	-0,89	0,377

Im linearen Modell zeigte sich für die Gallensäuren ein signifikanter Einfluss der Albuminkonzentration. Die Mittelwerte der Gruppe 1% vs. 3% unterschieden sich signifikant, während die Gruppen 2% vs. 3% sowie 4% vs. 3% keinen signifikanten Unterschied aufwiesen. Unterschiedliche Kurvenverläufe über die Zeit zeigten sich in keiner der Gruppen.

Ammoniak

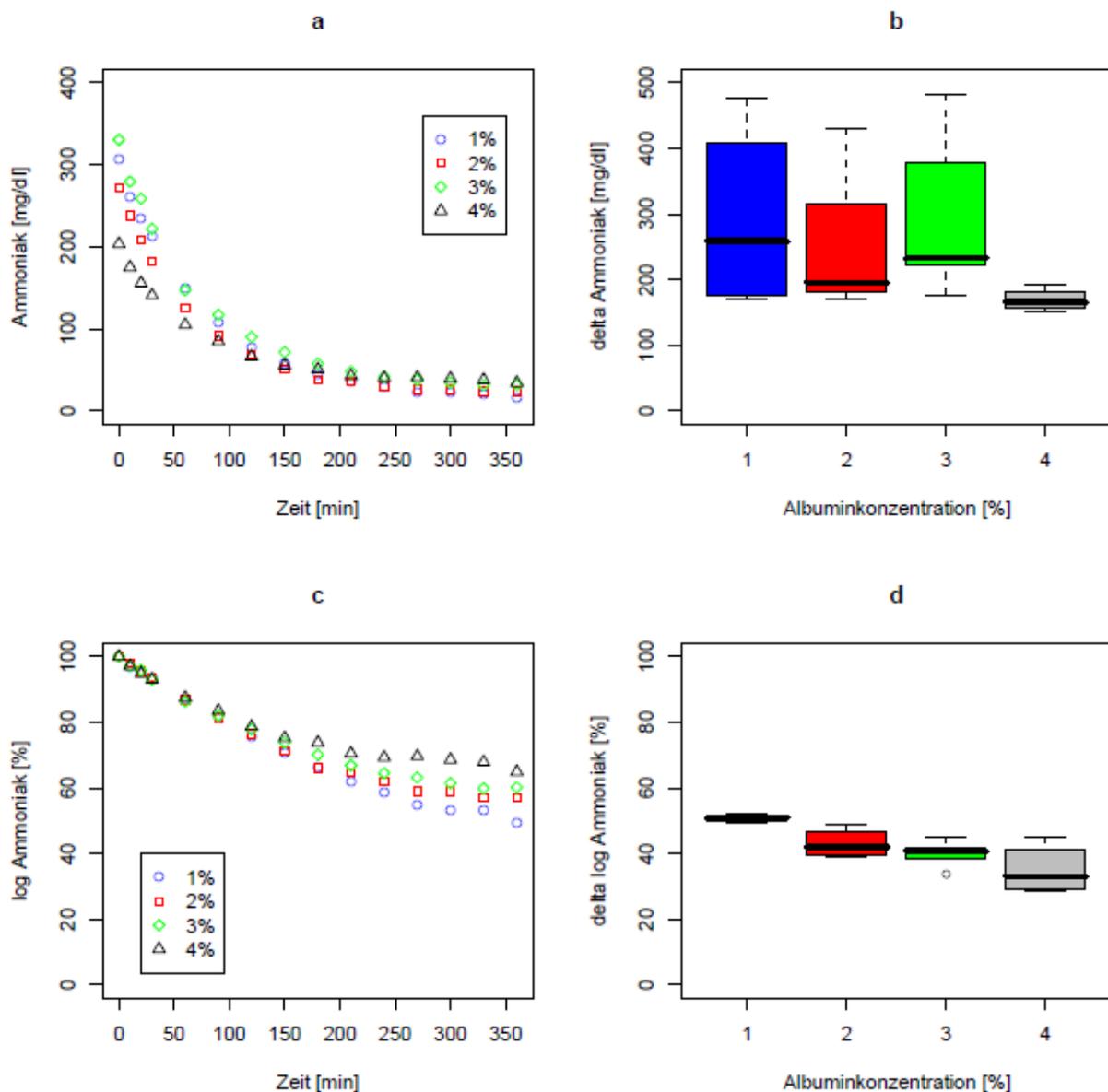


Abb. 10: Zeitlicher Verlauf der absoluten (a) und normierten (c) Mittelwerte der Ammoniak-Konzentration bei vier verschiedenen Albuminkonzentrationen. Darstellung der Abnahme der Ammoniak-Konzentration als absolute (b) und normierte Boxplots (d).

Nach Normierung und Logarithmierung der Daten zeigte sich, dass die 1%ige Albuminlösung Ammoniak im Median um 93,8 (93,0/95)% von 275,4 (190,2/392,8) $\mu\text{mol/l}$ auf 16,2 (13,2/19,3) $\mu\text{mol/l}$ reduzierte. Die 2%ige Albuminlösung senkte den Ammoniakspiegel um 90,3 (88,0/93,0)% von 216,2 (209,6/278,2) $\mu\text{mol/l}$ auf 25,3 (22,1/27,2) $\mu\text{mol/l}$. Eine weitere Steigerung der Albuminkonzentration auf 3% reduzierte Ammoniak nur noch um 88,8 (88,2/91,5)% von 263,8 (263,1/412,7) $\mu\text{mol/l}$ auf 31,2

(30,9/35,2) $\mu\text{mol/l}$. Die 4%ige Albuminlösung senkte den Ammoniakspiegel nur noch um 82,8 (79,6/86,8)% von 202,4 (184,6/221,4) $\mu\text{mol/l}$ auf 36,4 (24,6/46,2) $\mu\text{mol/l}$ (alle Werte in Median mit oberem und unterem Quartil).

Tab. 8: Koeffizient, Standardfehler, t-Wert und p-Wert der Mittelwerte und Interaktion von Ammoniak bei verschiedenen Albuminkonzentrationen im Verhältnis zur Zeit. Referenzkonzentration ist 3% Albumin.

Zeit	Koeffizient	Standardfehler	t-Wert	p-Wert
Albuminkonzentration 1%	0,07	4,20	0,02	0,988
Albuminkonzentration 2%	1,30	4,20	0,31	0,757
Albuminkonzentration 4%	1,32	4,20	0,31	0,754
Zeit * Albuminkonzentration 1%	-0,01	0,02	-0,62	0,535
Zeit * Albuminkonzentration 2%	-0,01	0,02	-0,41	0,686
Zeit * Albuminkonzentration 4%	0,02	0,02	0,98	0,329

Im linearen Modell zeigte sich für Ammoniak kein signifikanter Einfluss der Albuminkonzentration. Weder die Mittelwerte der Gruppen noch die Kurvenverläufe über die Zeit unterschieden sich signifikant.

Kreatinin

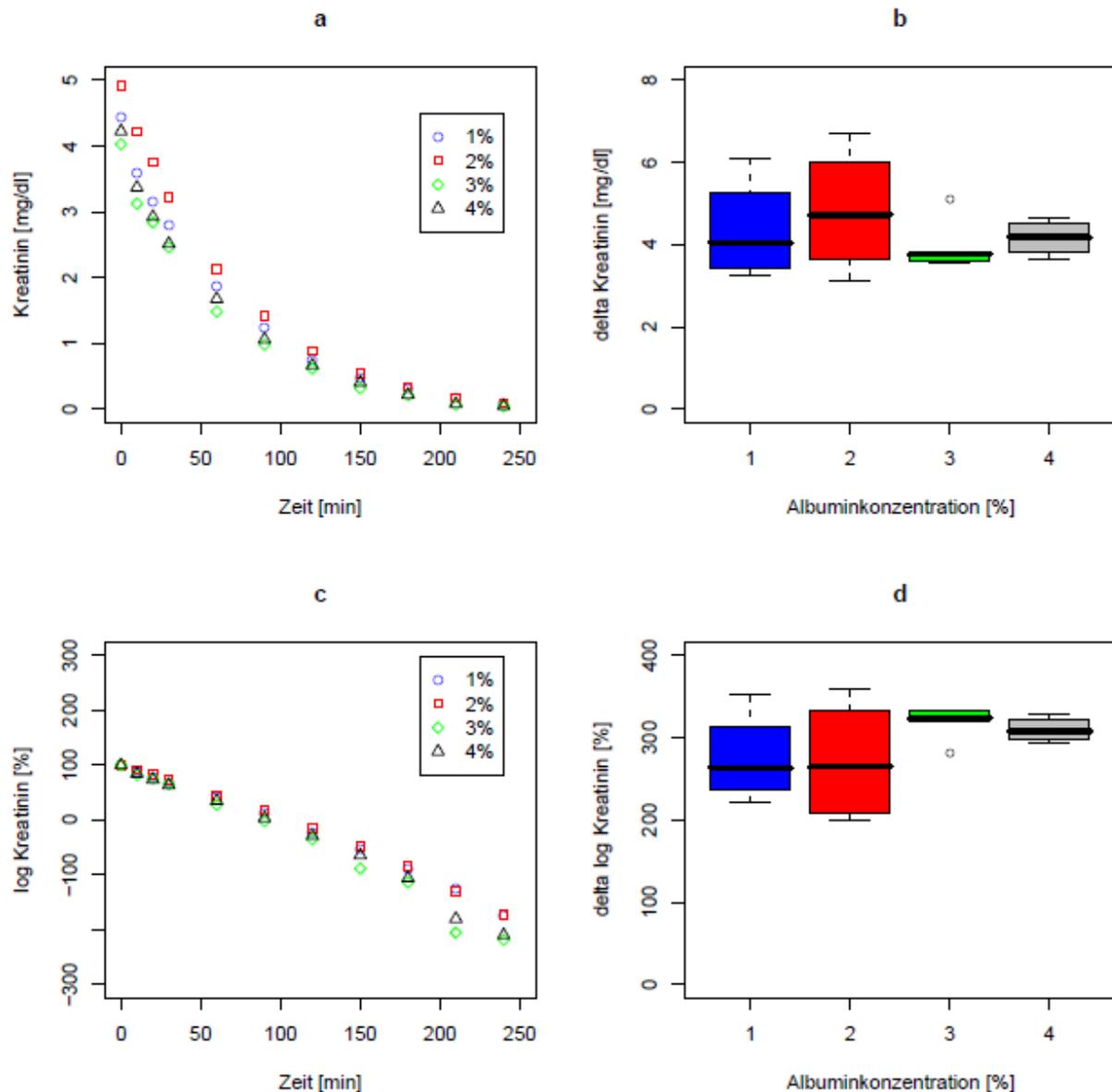


Abb. 11: Zeitlicher Verlauf der absoluten (a) und normierten (c) Mittelwerte der Kreatinin-Konzentration bei vier verschiedenen Albuminkonzentrationen. Darstellung der Abnahme der Kreatinin-Konzentration als absolute (b) und normierte Boxplots (d).

Nach Normierung und Logarithmierung der Daten zeigte sich, dass jede Albuminkonzentration Kreatinin fast vollständig bis an die Nachweisbarkeitsgrenze aus dem Plasma entfernte. Die 1%ige Albuminlösung reduzierte Kreatinin im Median um 98,8 (98,6/99,0)% von 4,1 (3,6/5,0) mg/dl auf 0,1 (0,1/0,1) mg/dl. Die 2%ige Albuminlösung senkte den Kreatininspiegel um 99,0 (98,7/99,1)% von 4,8 (3,9/5,8) mg/dl auf 0,1 (0,1/0,1) mg/dl. Die 3%ige Albuminlösung reduzierte Kreatinin um 98,7

(98,6/98,7)% von 3,8 (3,6/3,9) mg/dl auf 0,1 (0,1/0,1) mg/dl. Die 4%ige Albuminlösung senkte Kreatinin um 98,8 (98,7/98,9)% von 4,2 (4,0/4,5) mg/dl auf 0,1 (0,1/0,1) mg/dl (alle Werte in Median mit oberen und unterem Quartil).

Tab. 9: Koeffizient, Standardfehler, t-Wert und p-Wert der Mittelwerte und Interaktion von Kreatinin bei verschiedenen Albuminkonzentrationen im Verhältnis zur Zeit. Referenzkonzentration ist 3% Albumin.

Zeit	Koeffizient	Standardfehler	t-Wert	p-Wert
Albuminkonzentration 1%	2,96	4,93	0,60	0,549
Albuminkonzentration 2%	5,14	4,93	1,04	0,299
Albuminkonzentration 4%	0,25	4,93	0,05	0,959
Zeit * Albuminkonzentration 1%	-0,01	0,02	-0,33	0,745
Zeit * Albuminkonzentration 2%	-0,02	0,02	-0,67	0,506
Zeit * Albuminkonzentration 4%	-0,00	0,02	-0,02	0,987

Das lineare Modell zeigte für Kreatinin keinen signifikanten Einfluss der Albuminkonzentration. Weder die Mittelwerte noch die Kurvenverläufe über die Zeit wiesen signifikante Unterschiede auf.

Harnstoff

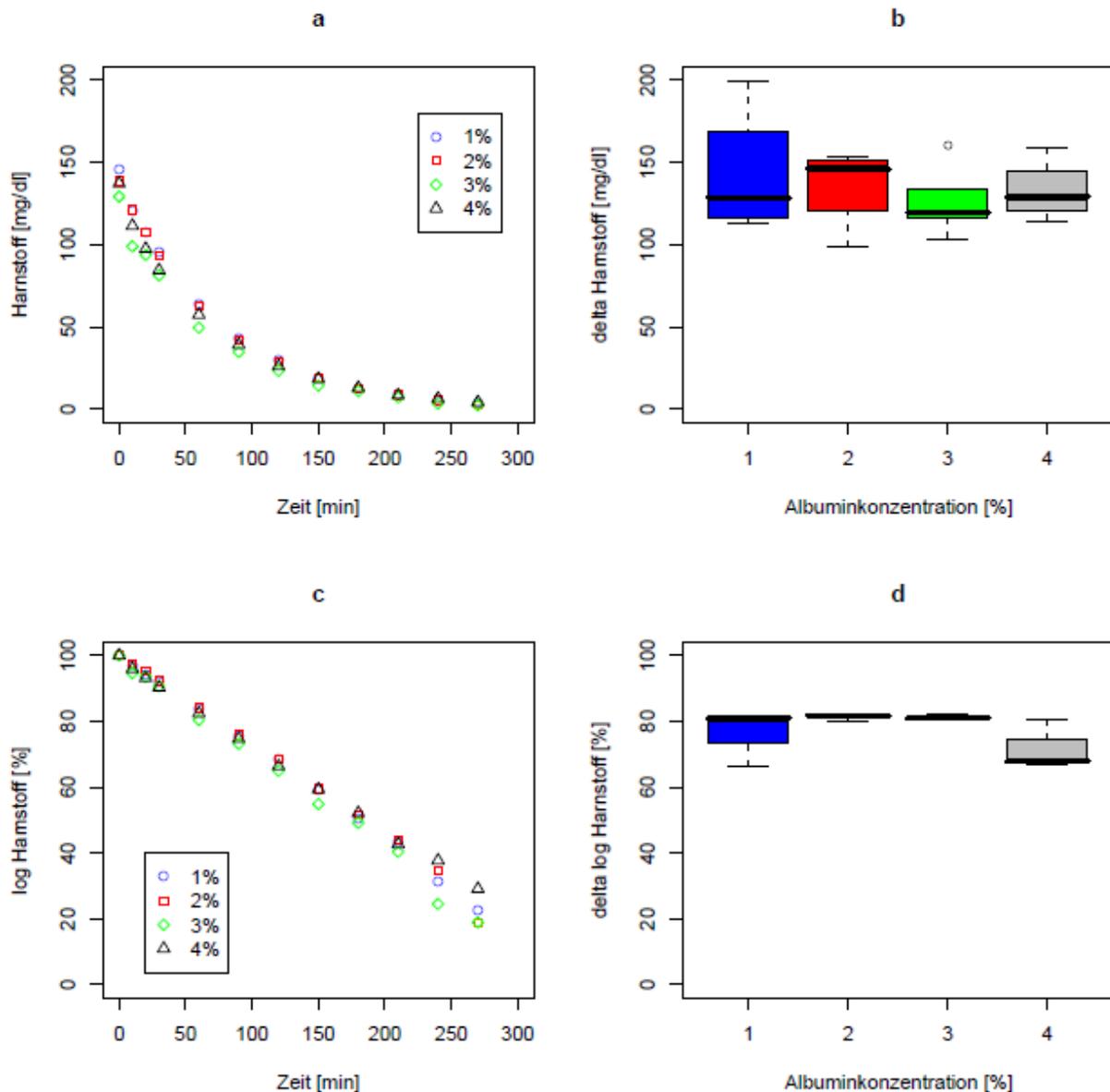


Abb. 12: Zeitlicher Verlauf der absoluten (a) und normierten (c) Mittelwerte der Harnstoff-Konzentration bei vier verschiedenen Albuminkonzentrationen. Darstellung der Abnahme der Harnstoff-Konzentration als absolute (b) und normierte Boxplots (d).

Nach Normierung und Logarithmierung der Daten zeigte sich, dass jede Albuminkonzentration Harnstoff fast vollständig von aus dem Plasma entfernte. Die 1%ige Albuminlösung reduzierte Harnstoff im Median um 98,1 (98,0/98,4)% von 131,0 (119,8/175,0) mg/dl auf 2,5 (2,5/2,5) mg/dl. Die 2%ige Albuminlösung reduzierte Harnstoff um 98,3 (98,1/98,4)% von 148,5 (134,0/153,0) mg/dl auf 2,5 (2,5/2,5) mg/dl. Durch die 3%ige Albuminlösung sank der Harnstoffspiegel um 98,0 (98,0/98,2)% von

122,0 (119,0/136,0) mg/dl auf 2,5 (2,5/2,5) mg/dl. Die 4%ige Albuminlösung senkte die Harnstoffkonzentration um 98,1 (98,1/98,2)% von 134,0 (128,5/134,0) mg/dl auf 2,5 (2,5/2,5) mg/dl (alle Werte in Median mit oberem und unterem Quartil).

Tab. 10: Koeffizient, Standardfehler, t-Wert und p-Wert der Mittelwerte und Interaktion von Harnstoff bei verschiedenen Albuminkonzentrationen im Verhältnis zur Zeit. Referenzkonzentration ist 3% Albumin.

Zeit	Koeffizient	Standardfehler	t-Wert	p-Wert
Albuminkonzentration 1%	3,54	4,67	0,76	0,449
Albuminkonzentration 2%	5,52	4,67	1,18	0,238
Albuminkonzentration 4%	1,35	4,67	0,29	0,773
Zeit * Albuminkonzentration 1%	-0,0	0,02	-0,49	0,624
Zeit * Albuminkonzentration 2%	-0,02	0,02	-0,78	0,434
Zeit * Albuminkonzentration 4%	-0,00	0,02	-0,11	0,914

Das lineare Modell zeigte für Harnstoff keinen signifikanten Einfluss der Albuminkonzentration. Weder die Mittelwerte der Gruppen noch die Kurvenverläufe über die Zeit wiesen signifikante Unterschiede auf.

Harnsäure

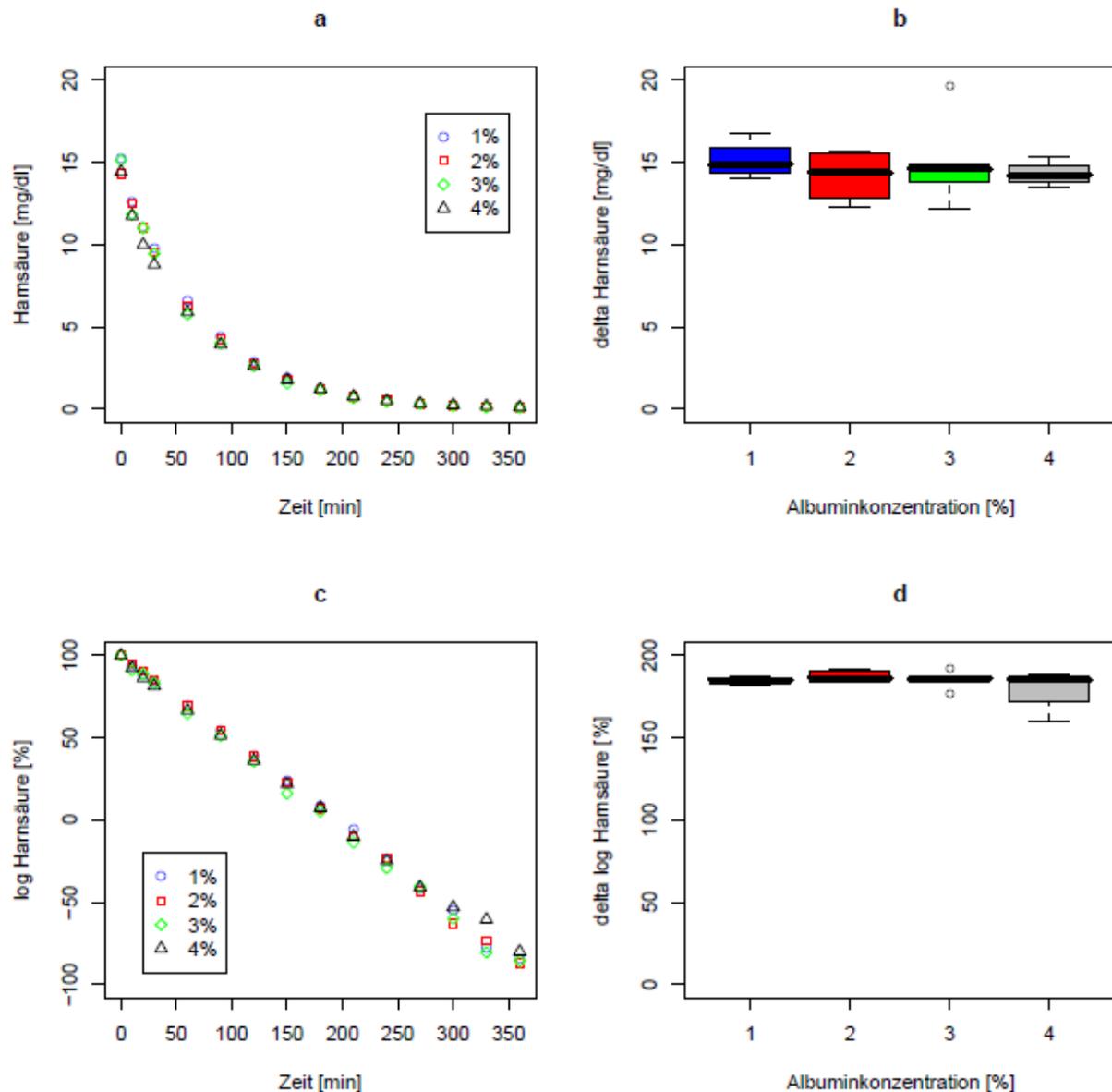


Abb. 13: Zeitlicher Verlauf der absoluten (a) und normierten (c) Mittelwerte der Harnsäure-Konzentration bei vier verschiedenen Albuminkonzentrationen. Darstellung der Abnahme der Harnsäure-Konzentration als absolute (b) und normierte Boxplots (d).

Nach Normierung und Logarithmierung der Daten zeigte sich, dass alle Albuminkonzentrationen zu einer fast vollständigen Entfernung von Harnsäure bis an die Nachweisbarkeitsgrenze führten. Die 1%ige Albuminlösung senkte den Harnsäurespiegel im Median um 99,3 (99,3/99,4)% von 15,0 (14,7/15,5) mg/dl auf 0,1 (0,1/0,1) mg/dl. Die 2%ige Albuminlösung senkte den Harnsäurespiegel um 99,3 (99,2/99,4)% von 14,5 (13,2/15,6) mg/dl auf 0,1 (0,1/0,1) mg/dl. Die 3%ige

Albuminlösung reduzierte Harnsäure um 99,3 (99,3/99,3)% von 14,5 (13,2/15,6) mg/dl auf 0,1 (0,1/0,1) mg/dl. Mit Hilfe der 4%igen Albuminlösung sank die Harnsäurekonzentration um 99,3 (99,1/99,3)% von 14,4 (14,1/14,7) mg/dl auf 0,1 (0,1/0,1) mg/dl (alle Werte in Median mit oberem und unterem Quartil).

Tab. 11: Koeffizient, Standardfehler, t-Wert und p-Wert der Mittelwerte und Interaktion von Harnsäure bei verschiedenen Albuminkonzentrationen im Verhältnis zur Zeit. Referenzkonzentration ist 3% Albumin.

Zeit	Koeffizient	Standardfehler	t-Wert	p-Wert
Albuminkonzentration 1%	2,18	4,70	0,46	0,644
Albuminkonzentration 2%	4,56	4,70	0,97	0,333
Albuminkonzentration 4%	0,12	4,70	0,03	0,979
Zeit * Albuminkonzentration 1%	-0,01	0,02	-0,26	0,792
Zeit * Albuminkonzentration 2%	-0,01	0,02	-0,62	0,537
Zeit * Albuminkonzentration 4%	0,00	0,02	0,07	0,945

Im linearen Modell zeigte sich für Harnsäure kein signifikanter Einfluss der Albuminkonzentration. Weder die Mittelwerte der Gruppen noch die Kurvenverläufe über die Zeit wiesen signifikante Unterschiede auf.

3.2 Reihe B (Flussgeschwindigkeiten)

In der zweiten Versuchsreihe B wurde die Dialysatflussgeschwindigkeit von 350-1000 ml/h variiert bei konstanter Albuminkonzentration. Vorausberechnungen der Versuchsreihe A wiesen auf eine nur geringfügige Differenz zwischen 4%igem und 3%igem Albumin in der Eliminationsfähigkeit der Referenzsubstanz Gesamt-Bilirubin hin. Außerdem deutete eine Theorie der Arbeitsgruppe um Prof. Patzer an, dass eine Albumindialyse immer noch effektiv sei, selbst wenn eine geringere Albuminkonzentration als für den maximalen Nutzen notwendig, verwendet werden würde [182]. Somit wurde eine Albuminkonzentration von 3% gewählt. Eine Unterteilung in albumingebundene und wasserlösliche Toxine erfolgte aufgrund der pathophysiologischen Unterschiede.

Gesamt-Bilirubin

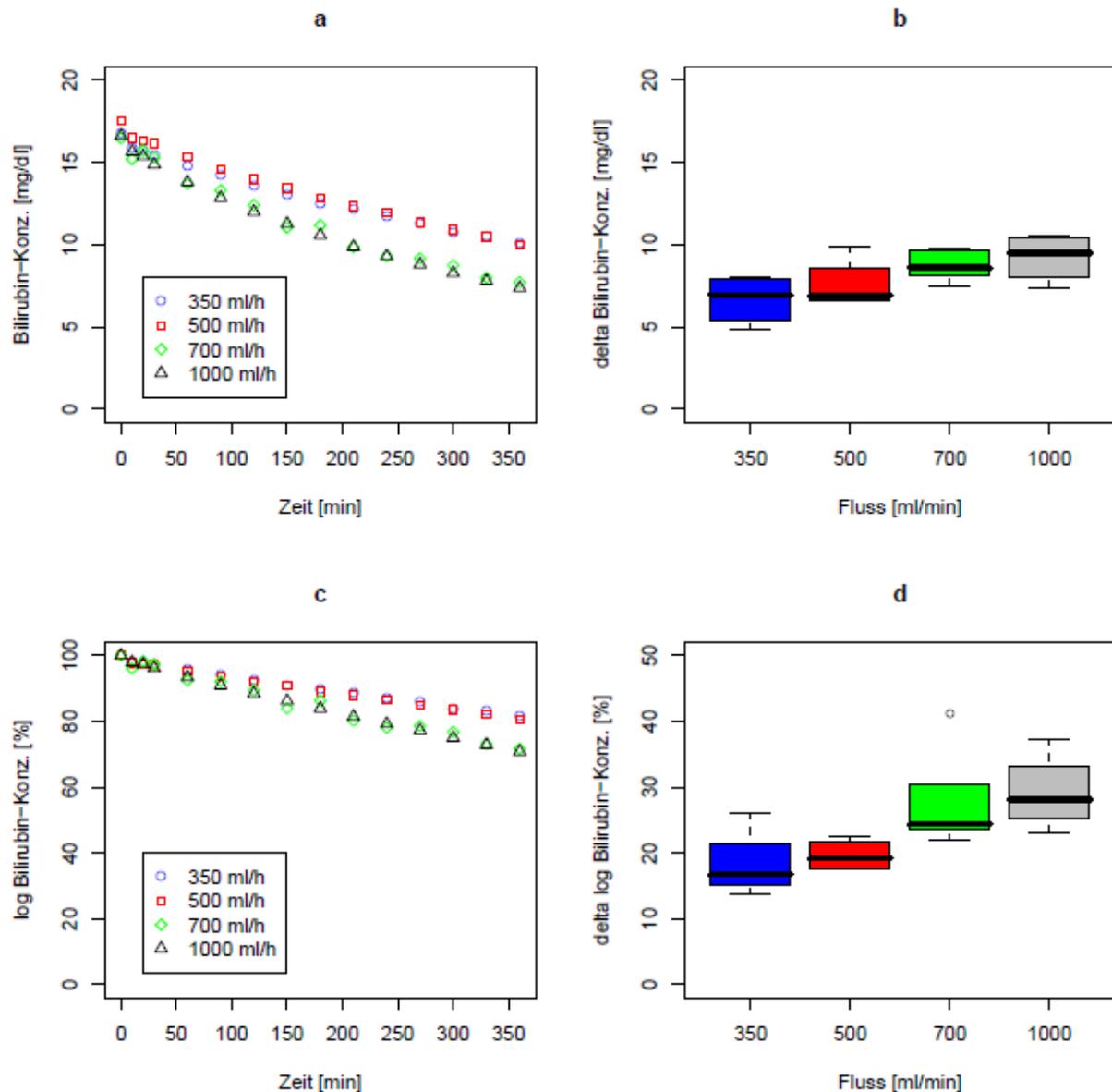


Abb. 14: Zeitlicher Verlauf der absoluten (a) und normierten (c) Mittelwerte der Bilirubin-Konzentration bei unterschiedlichen Dialysatgeschwindigkeiten und 3% Albumin. Darstellung der Abnahme der Bilirubin-Konzentration als absolute (b) und normierte (c) Boxplots.

Nach Normierung und Logarithmierung der Daten zeigte sich, dass die Dialysatflussgeschwindigkeit von 350 ml/h Gesamt-Bilirubin im Median um 38,4 (35,7/42,5)% von 16,0 (15,5/17,2) mg/dl auf 10,4 (9,6/10,9) mg/dl senkte. Die Erhöhung auf 500 ml/h steigerte die Bilirubinreduktion um 41,6 (39,2/45,2)% von 16,9 (16,7/17,7) mg/dl auf 10,2 (16,7/17,7) mg/dl. Die Steigerung auf 700 ml/h reduzierte den Bilirubinspiegel um 50,5 (50,0/57,7)% von 16,8 (16,4/17,2) mg/dl auf 8,6 (7,1/8,9) mg/dl.

Eine Dialysatgeschwindigkeit von 1000 ml/h führte zu einer Bilirubinreduktion von 55,1 (51,9/58,7)% von 16,1 (6,0/16,7) mg/dl auf 7,8 (7,1/8,1) mg/dl (alle Werte in Median mit oberem und unterem Quartil).

Tab. 12: Koeffizient, Standardfehler, t-Wert und p-Wert der Mittelwerte und Interaktion von Gesamt-Bilirubin bei verschiedenen Flussgeschwindigkeiten im Verhältnis zur Zeit. Referenzgeschwindigkeit ist 700 ml/h.

Zeit	Koeffizient	Standardfehler	t-Wert	p-Wert
Flussgeschwindigkeit 350 ml/h	1,26	1,73	0,73	0,466
Flussgeschwindigkeit 500 ml/h	0,74	1,73	0,43	0,669
Flussgeschwindigkeit 1000 ml/h	-0,44	1,73	-0,25	0,800
Zeit * Flussgeschwindigkeit 350 ml/h	0,04	0,01	4,77	<0,0001
Zeit * Flussgeschwindigkeit 500 ml/h	0,04	0,01	4,07	<0,0001
Zeit * Flussgeschwindigkeit 1000 ml/h	-0,00	0,01	-0,40	0,692

Im linearen Modell zeigte sich für Gesamt-Bilirubin ein signifikanter Einfluss der Flussgeschwindigkeit. Signifikant unterschiedliche Kurvenverläufe über die Zeit zeigten sich für die Gruppen 350 vs. 700 ml/h und Gruppe 500 vs. 700 ml/h. Die Mittelwerte der Gruppen 350 ml/h vs. 700 ml/h, 500 ml/h vs. 700 ml/h und 1000 ml/h vs. 700 ml/h wiesen keinen signifikanten Unterschied auf.

Konjugiertes Bilirubin

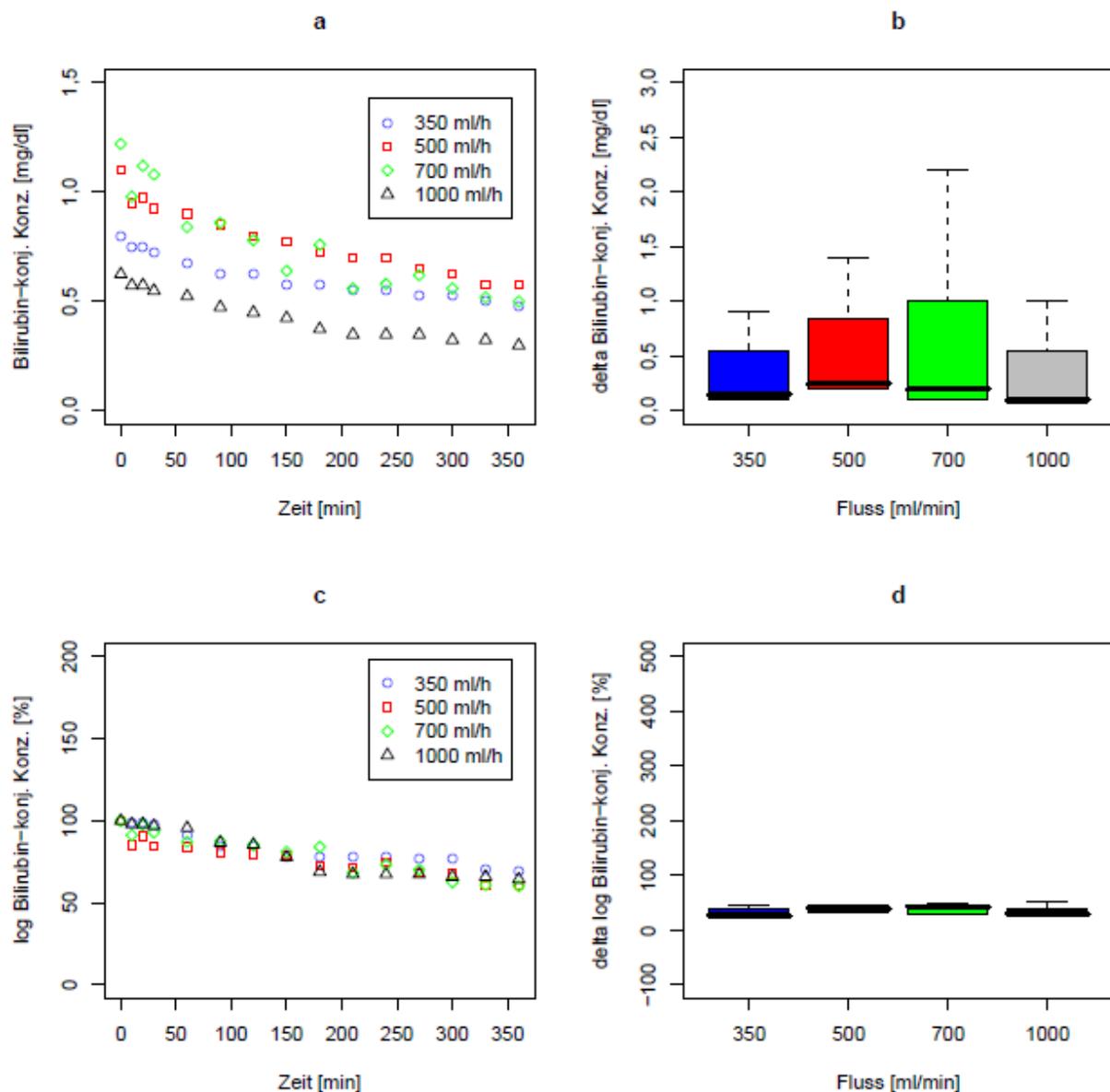


Abb. 15: Zeitlicher Verlauf der absoluten (a) und normierten (c) Mittelwerte der Konzentration konjugierten Bilirubins bei unterschiedlichen Dialysatgeschwindigkeiten und 3% Albumin. Darstellung der Abnahme der Konzentration konjugierten Bilirubins als absolute (b) und normierte (c) Boxplots.

Nach Normierung und Logarithmierung der Daten zeigte sich, dass eine Dialysatflussgeschwindigkeit von 350 ml/h konjugiertes Bilirubin im Median nur um 35,0 (25,0/46,3)% von 0,4 (0,4/0,8) mg/dl auf 0,3 (0,3/0,5) mg/dl reduzierte. Die Erhöhung auf 500 ml/h steigerte die Bilirubinreduktion um 50,0 (46,9/50,0)% von 0,6 (0,4/1,3) mg/dl auf 0,4 (0,2/0,7) mg/dl. Eine weitere Anhebung der Dialysatflussgeschwindigkeit

auf 700 ml/h reduzierte Bilirubin um 50,0 (33,3/55,6)% von 0,4 (0,3/1,8) mg/dl auf 0,2 (0,2/0,8) mg/dl zur Folge. Die Dialysatgeschwindigkeit von 1000 ml/h senkte den Spiegel von konjugiertem Bilirubin nur um 33,3 (33,3/40,6)% von 0,3 (0,3/0,6) mg/dl auf 0,2 (0,2/0,3) mg/dl (alle Werte in Median mit oberem und unterem Quartil).

Tab. 13: Koeffizient, Standardfehler, t-Wert und p-Wert der Mittelwerte und Interaktion von konjugiertem Bilirubin bei verschiedenen Flussgeschwindigkeiten im Verhältnis zur Zeit. Referenzgeschwindigkeit ist 700 ml/h.

Zeit	Koeffizient	Standardfehler	t-Wert	p-Wert
Flussgeschwindigkeit 350 ml/h	1,35	3,49	0,39	0,699
Flussgeschwindigkeit 500 ml/h	-6,54	3,49	-1,87	0,062
Flussgeschwindigkeit 1000 ml/h	2,47	3,49	0,71	0,481
Zeit * Flussgeschwindigkeit 350 ml/h	0,03	0,02	1,54	0,125
Zeit * Flussgeschwindigkeit 500 ml/h	0,02	0,02	1,37	0,172
Zeit * Flussgeschwindigkeit 1000 ml/h	-0,00	0,02	-0,07	0,947

Im linearen Modell zeigte sich für konjugiertes Bilirubin kein signifikanter Einfluss der Flussgeschwindigkeit. Weder die Gruppen der Mittelwerte noch die Kurvenverläufe über die Zeit wiesen signifikante Unterschiede auf.

Gallensäuren

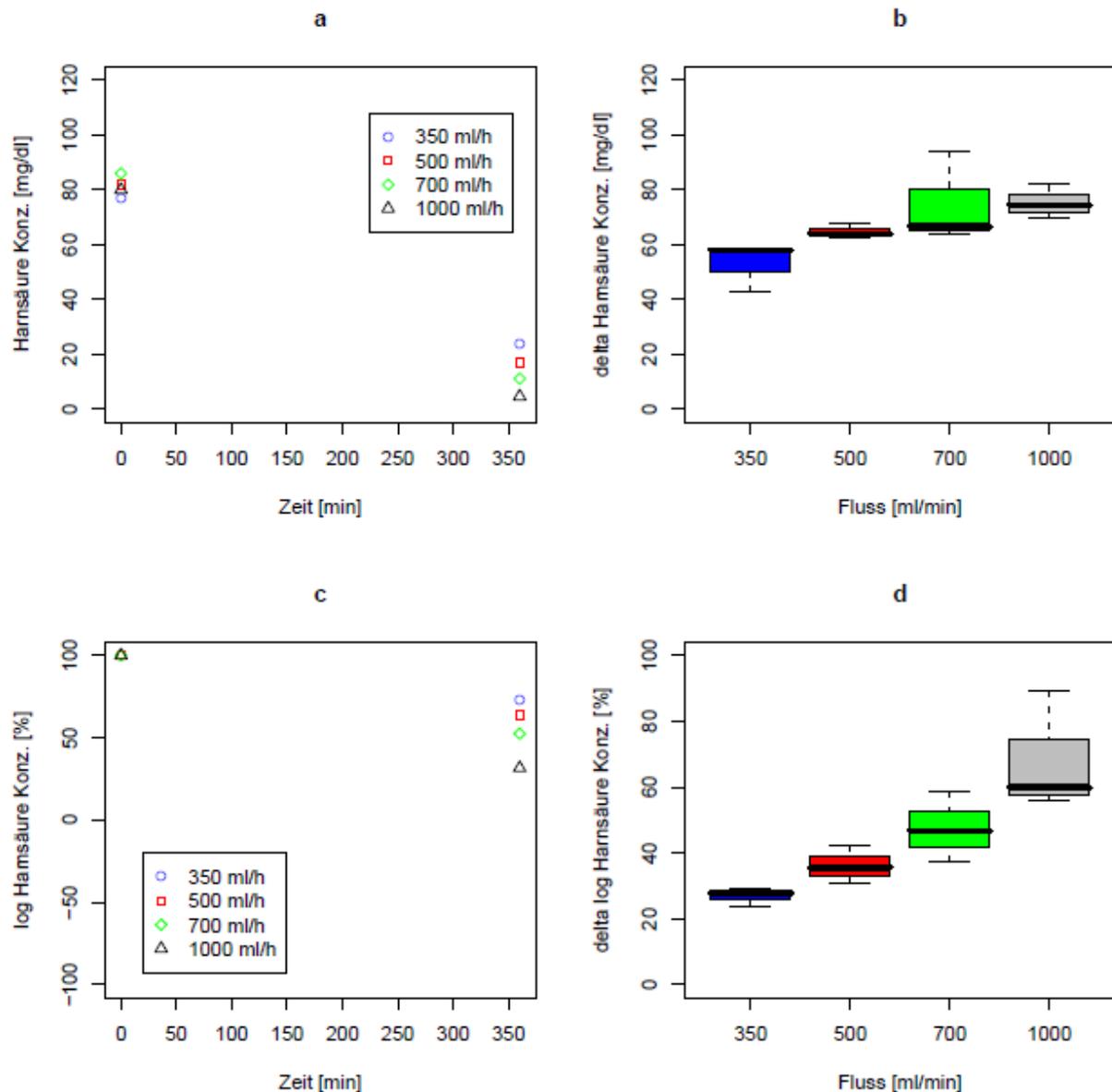


Abb. 16: Zeitlicher Verlauf der absoluten (a) und normierten (c) Mittelwerte der Gallensäuren-Konzentration bei unterschiedlichen Dialysatgeschwindigkeiten und 3% Albumin. Darstellung der Abnahme der Gallensäuren-Konzentration als absolute (b) und normierte (c) Boxplots.

Bei einer Dialysatflussgeschwindigkeit von 350 ml/h wurden insgesamt 168 $\mu\text{mol/l}$ Gallensäuren aus dem Plasma entfernt: Der Spiegel sank im ersten Versuch von 80,5 auf 22,5 $\mu\text{mol/l}$, im zweiten Versuch von 76,7 auf 25,1 $\mu\text{mol/l}$ und im dritten Versuch von 82,6 auf 24,2 $\mu\text{mol/l}$. Durch die Anhebung der Dialysatgeschwindigkeit auf 500 ml/h stieg die Menge der entfernten Gallensäuren auf insgesamt 194,5 $\mu\text{mol/l}$. Die Konzentration fiel von im ersten Versuch von 84,0 auf 21,4 $\mu\text{mol/l}$, im zweiten Versuch

von 80,9 auf 17,0 $\mu\text{mol/l}$ und im dritten Versuch von 80,5 auf 12,5 $\mu\text{mol/l}$. Bei einer Geschwindigkeit von 700 ml/h stieg die Gallensäurenreduktion, insgesamt wurden 224,5 $\mu\text{mol/l}$ entfernt: Der Spiegel sank im ersten Versuch von 72,6 auf 5,9 $\mu\text{mol/l}$, im zweiten Versuch von 79,2 auf 15,6 $\mu\text{mol/l}$ und im dritten Versuch von 106,2 auf 12,0 $\mu\text{mol/l}$. Durch eine weitere Anhebung der Dialysatgeschwindigkeit auf 1000 ml/h wurden insgesamt nur 225,9 $\mu\text{mol/l}$ Gallensäuren entfernt. Die Werte fielen im ersten Versuch von 80,2 auf 5,8 $\mu\text{mol/l}$, im zweiten Versuch von 76,3 auf 6,8 $\mu\text{mol/l}$ und im dritten Versuch von 83,6 auf 1,6 $\mu\text{mol/l}$.

Tab. 14: Koeffizient, Standardfehler, t-Wert und p-Wert der Mittelwerte und Interaktion von Gallensäuren bei verschiedenen Flussgeschwindigkeiten im Verhältnis zur Zeit. Referenzgeschwindigkeit ist 700 ml/h.

Zeit	Koeffizient	Standard- fehler	t-Wert	p-Wert
Flussgeschwindigkeit 350 ml/h	2,44e-14	2,86e+00	8,53e-15	1,0
Flussgeschwindigkeit 500 ml/h	-7,25e-16	2,86e+00	-2,54e-16	1,0
Flussgeschwindigkeit 1000 ml/h	-1,68e-15	2,86e+00	-5,88e-16	1,0
Zeit * Flussgeschwindigkeit 350 ml/h	5,11e-02	1,12e-02	4,55	0,00
Zeit * Flussgeschwindigkeit 500 ml/h	2,12e-02	1,12e-02	1,89	0,078
Zeit * Flussgeschwindigkeit 1000 ml/h	-1,95e-02	1,12e-02	-1,74	0,102

Im linearen Modell zeigte sich für die Gallensäuren ein signifikanter Einfluss der Flussgeschwindigkeit. Der Kurvenverlauf über die Zeit der Gruppe 350 vs. 700 ml/h unterschied sich signifikant. Die Mittelwerte der Gruppen 350 ml/h vs. 700 ml/h, 500 ml/h vs. 700 ml/h und 1000 ml/h vs. 700 ml/h wiesen keinen signifikanten Unterschied auf.

Ammoniak

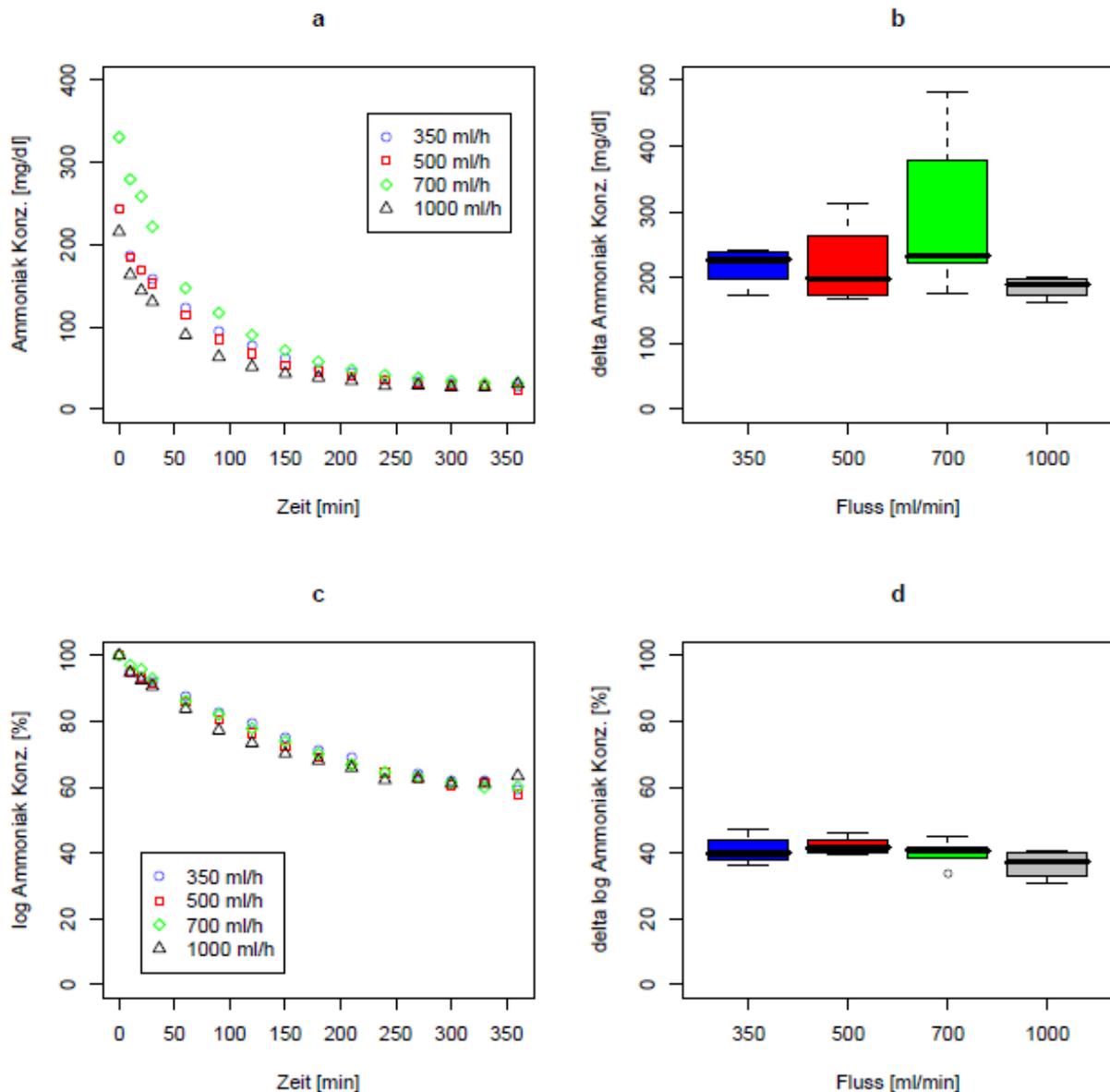


Abb. 17: Zeitlicher Verlauf der absoluten (a) und normierten (c) Mittelwerte der Ammoniak-Konzentration bei unterschiedlichen Dialysatgeschwindigkeiten und 3% Albumin. Darstellung der Abnahme der Ammoniak-Konzentration als absolute (b) und normierte (c) Boxplots.

Nach Normierung und Logarithmierung der Daten zeigte sich dass, bei einer Dialysatflussgeschwindigkeit von 350 ml/h der Ammoniakspiegel im Median um 88,5 (87,2/90,4)% von 257,1 (240,4/260,2) $\mu\text{mol/l}$ auf 26,0 (23,6/28,7) $\mu\text{mol/l}$ sank. Die Geschwindigkeit von 500 ml/h reduzierte den Ammoniakspiegel um 90,4 (89,4/90,9)% von 222,7 (200,9/265,3) $\mu\text{mol/l}$ auf 24,7 (22,2/26,8) $\mu\text{mol/l}$. Unter einer Geschwindigkeit von 700 ml/h sank der Ammoniakspiegel um 88,8 (88,2/91,5)% von 263,8 (263,1/412,7) $\mu\text{mol/l}$ auf 31,2 (30,9/35,2) $\mu\text{mol/l}$. Eine Steigerung der Dialysatgeschwindigkeit auf

1000 ml/h führte zu einer Ammoniakreduktion von 86,5 (83,5/88,6)% von 219,2 (212,4/222,7) $\mu\text{mol/l}$ auf 29,7 (25,5/34,9) $\mu\text{mol/l}$ (alle Werte in Median mit oberem und unterem Quartil).

Tab. 15: Koeffizient, Standardfehler, t-Wert und p-Wert der Mittelwerte und Interaktion von Ammoniak bei verschiedenen Flussgeschwindigkeiten im Verhältnis zur Zeit. Referenzgeschwindigkeit ist 700 ml/h.

Zeit	Koeffizient	Standardfehler	t-Wert	p-Wert
Flussgeschwindigkeit 350 ml/h	-1,86	4,04	-0,46	0,646
Flussgeschwindigkeit 500 ml/h	-3,96	4,04	-0,98	0,328
Flussgeschwindigkeit 1000 ml/h	-7,10	4,04	-1,76	0,080
Zeit * Flussgeschwindigkeit 350 ml/h	0,01	0,02	0,72	0,473
Zeit * Flussgeschwindigkeit 500 ml/h	0,02	0,02	0,87	0,388
Zeit * Flussgeschwindigkeit 1000 ml/h	0,03	0,02	1,48	0,141

Im linearen Modell zeigte sich für Ammoniak kein signifikanter Einfluss der Flussgeschwindigkeit. Weder die Mittelwerte der Gruppen noch die Kurvenverläufe über die Zeit wiesen signifikante Unterschiede auf.

Kreatinin

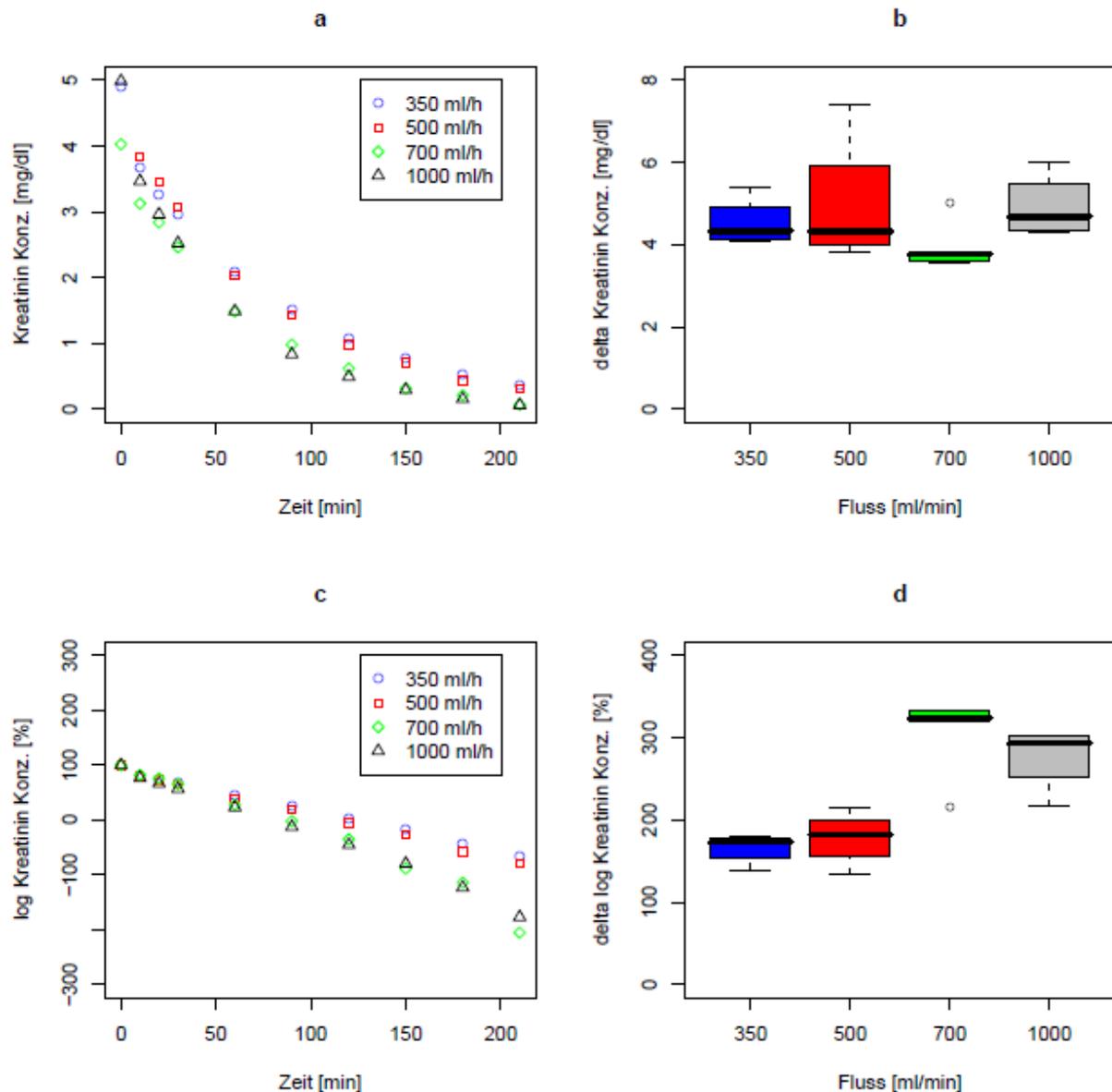


Abb. 18: Zeitlicher Verlauf der absoluten (a) und normierten (c) Mittelwerte der Kreatinin bei unterschiedlichen Dialysatgeschwindigkeiten und 3% Albumin. Darstellung der Abnahme der Kreatinin-Konzentration als absolute (b) und normierte (c) Boxplots.

Nach Normierung und Logarithmierung der Daten zeigte sich, dass alle Dialysatflussgeschwindigkeiten Kreatinin bis an die Nachweisbarkeitsgrenze entfernten. Bei einer Geschwindigkeit von 350 ml/h sank der Kreatininspiegel im Median um 98,9 (98,7/98,9)% von 4,7 (4,5/5,0) mg/dl auf 0,05 (0,0/0,06) mg/dl. Eine Geschwindigkeit von 500 ml/h reduzierte Kreatinin um 99,5 (98,9/100,0)% von 4,6 (4,4/4,4) mg/dl auf 0,03 (0,0/0,06) mg/dl. Eine Geschwindigkeit von 700 ml/h senkte der Kreatininspiegel

um 98,7 (98,6/98,7)% von 3,8 (3,6/3,8) mg/dl auf 0,05 (0,05/0,05) mg/dl. Eine Geschwindigkeit von 1000 ml/h führte zu einer Kreatininreduktion um 98,9 (98,9/99,0)% von 4,7 (4,4/5,3) mg/dl auf 0,05 (0,05/0,05) mg/dl (alle Werte in Median mit oberem und unterem Quartil).

Tab. 16: Koeffizient, Standardfehler, t-Wert und p-Wert der Mittelwerte und Interaktion von Kreatinin bei verschiedenen Flussgeschwindigkeiten im Verhältnis zur Zeit. Referenzgeschwindigkeit ist 700 ml/h.

Zeit	Koeffizient	Standardfehler	t-Wert	p-Wert
Flussgeschwindigkeit 350 ml/h	1,43	4,72	0,30	0,762
Flussgeschwindigkeit 500 ml/h	-1,19	4,72	-0,25	0,801
Flussgeschwindigkeit 1000 ml/h	-8,15	4,72	-1,73	0,086
Zeit * Flussgeschwindigkeit 350 ml/h	0,01	4,72	0,22	0,823
Zeit * Flussgeschwindigkeit 500 ml/h	0,01	4,72	0,47	0,640
Zeit * Flussgeschwindigkeit 1000 ml/h	0,03	4,72	1,12	0,265

Im linearen Modell zeigte sich für Kreatinin kein signifikanter Einfluss der Flussgeschwindigkeit. Weder die Mittelwerte der Gruppen noch die Kurvenverläufe über die Zeit wiesen signifikante Unterschiede auf.

Harnstoff

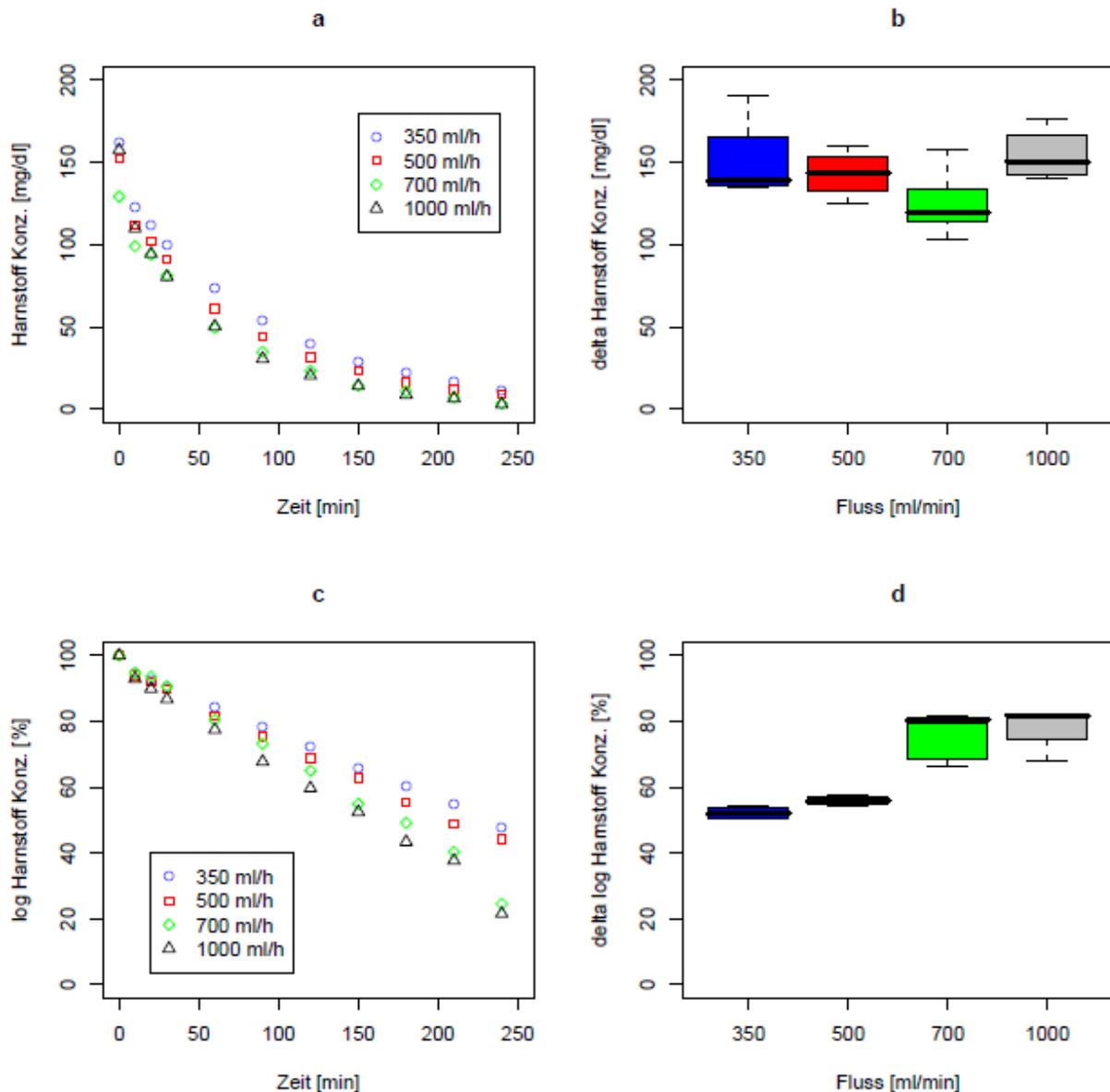


Abb. 19: Zeitlicher Verlauf der absoluten (a) und normierten (c) Mittelwerte der Harnstoff-Konzentration bei unterschiedlichen Dialysatgeschwindigkeiten und 3% Albumin. Darstellung der Abnahme der Harnstoff-Konzentration als absolute (b) und normierte (c) Boxplots.

Nach Normierung und Logarithmierung der Daten zeigte sich, dass alle Dialysatflussgeschwindigkeiten Harnstoff bis an die Nachweisbarkeitsgrenze entfernten. Bei einer Dialysatgeschwindigkeit von 350 ml/h wurde der Harnstoffspiegel im Median um 98,3 (98,3/98,6)% von 150,0 (148,0/164,3) mg/dl auf 2,5 (2,5/2,5) mg/dl reduziert. Die Geschwindigkeit von 500 ml/h senkte den Harnstoffspiegel um 98,3 (98,2/98,4)% von 153,0 (145,8/159,5) mg/dl auf 2,5 (2,5/2,5) mg/dl. Unter einer Geschwindigkeit von

700 ml/h wurde die Harnstoffkonzentration um 98,0 (97,9/98,2)% von 122,0 (119,0/136,0) mg/dl auf 2,5 (2,5/2,5) mg/dl reduziert. Eine Geschwindigkeit von 1000 ml/h führte zu einem Harnstoffabfall von 98,4 (98,3/98,5)% von 154,0 (148,3/163,3) mg/dl auf 2,5 (2,5/2,5) mg/dl (alle Werte in Median mit oberem und unterem Quartil).

Tab. 17: Koeffizient, Standardfehler, t-Wert und p-Wert der Mittelwerte und Interaktion von Harnstoff bei verschiedenen Flussgeschwindigkeiten im Verhältnis zur Zeit. Referenzgeschwindigkeit ist 700 ml/h.

Zeit	Koeffizient	Standardfehler	t-Wert	p-Wert
Flussgeschwindigkeit 350 ml/h	1,42	4,47	0,32	0,751
Flussgeschwindigkeit 500 ml/h	-0,90	4,48	-0,20	0,841
Flussgeschwindigkeit 1000 ml/h	-8,24	4,47	-1,84	0,067
Zeit * Flussgeschwindigkeit 350 ml/h	0,01	0,02	0,25	0,800
Zeit * Flussgeschwindigkeit 500 ml/h	0,01	0,02	0,27	0,792
Zeit * Flussgeschwindigkeit 1000 ml/h	0,03	0,02	1,16	0,247

Im linearen Modell zeigte sich für Harnstoff kein signifikanter Einfluss der Flussgeschwindigkeit. Weder die Mittelwerte der Gruppen noch die Kurvenverläufe über die Zeit wiesen signifikante Unterschiede auf.

Harnsäure

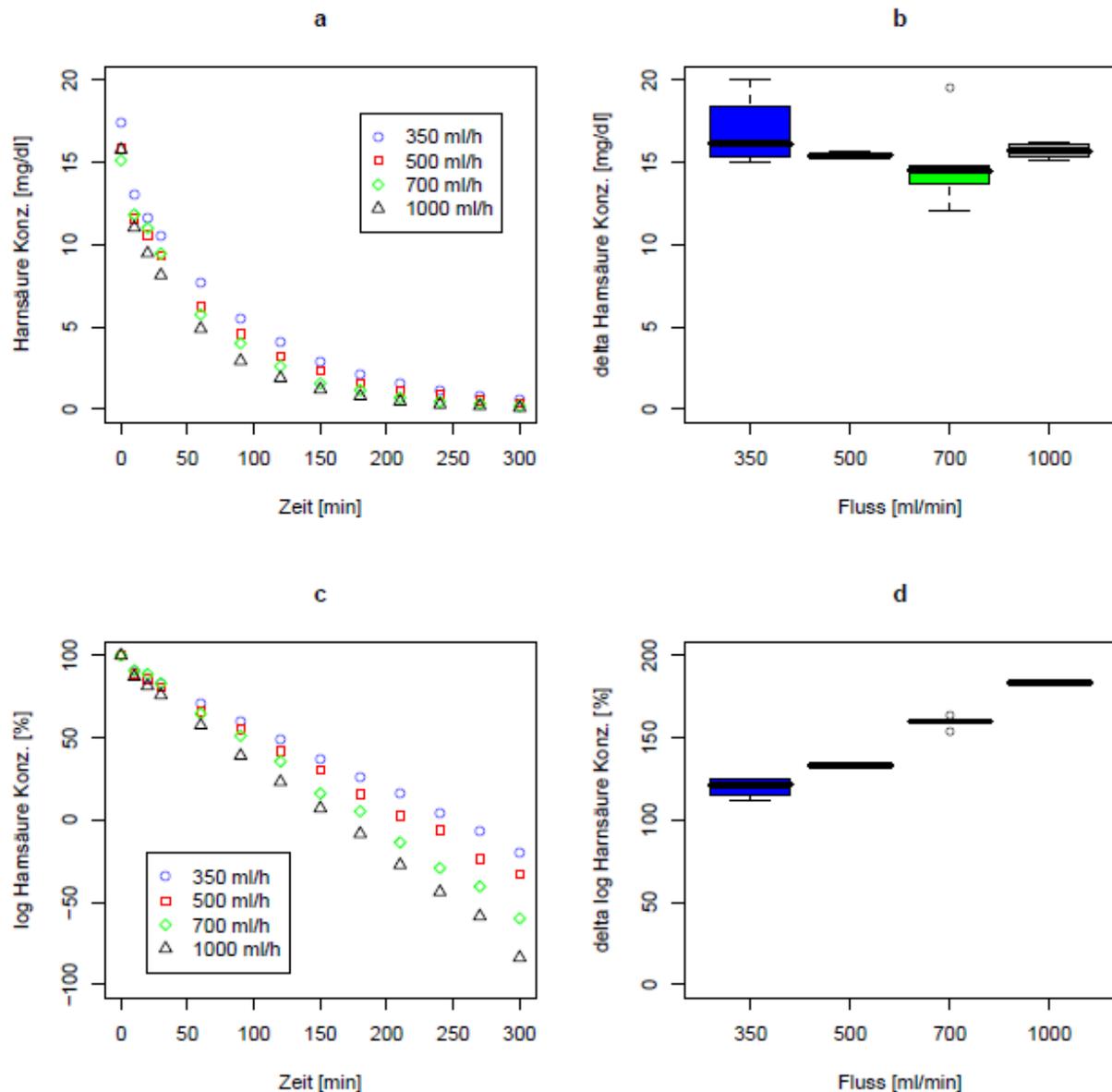


Abb. 20: Zeitlicher Verlauf der absoluten (a) und normierten (c) Mittelwerte der Harnsäure-Konzentration bei unterschiedlichen Dialysatgeschwindigkeiten und 3% Albumin. Darstellung der Abnahme der Harnsäure-Konzentration als absolute (b) und normierte (c) Boxplots.

Nach Normierung und Logarithmierung der Daten zeigte sich, dass alle Dialysatflussgeschwindigkeiten Harnsäure bis an die Nachweisbarkeitsgrenze entfernten. Bei einer Dialysatgeschwindigkeit von 350 ml/h fiel der Harnsäurespiegel im Median um 98,1 (98,1/98,2)% von 16,7 (16,0/18,2) mg/dl auf 0,3 (0,3/0,3) mg/dl. Eine Geschwindigkeit von 500 ml/h senkte den Harnsäurespiegel um 98,7 (98,7/98,8)% von 15,8 (15,7/16,0) mg/dl auf 0,2 (0,2/0,2) mg/dl. Unter einer Geschwindigkeit von 700 ml/h

sank der Harnsäurespiegel um 99,3 (99,3/99,3)% von 14,7 (13,9/15,0) mg/dl auf 0,1 (0,1/0,1) mg/dl. Eine Geschwindigkeit von 1000 ml/h führte zu einem Harnsäureabfall von 99,4 (99,4/99,4)% von 15,8 (15,5/16,1) mg/dl auf 0,1 (0,1/0,1) mg/dl (alle Werte in Median mit oberem und unterem Quartil).

Tab. 18: Koeffizient, Standardfehler, t-Wert und p-Wert der Mittelwerte und Interaktion von Harnsäure bei verschiedenen Flussgeschwindigkeiten im Verhältnis zur Zeit. Referenzgeschwindigkeit ist 700 ml/h.

Zeit	Koeffizient	Standardfehler	t-Wert	p-Wert
Flussgeschwindigkeit 350 ml/h	0,17	4,54	0,04	0,970
Flussgeschwindigkeit 500 ml/h	-1,92	4,54	-0,42	0,673
Flussgeschwindigkeit 1000 ml/h	-8,60	4,54	-1,89	0,060
Zeit * Flussgeschwindigkeit 350 ml/h	0,01	0,02	0,49	0,628
Zeit * Flussgeschwindigkeit 500 ml/h	0,01	0,02	0,59	0,559
Zeit * Flussgeschwindigkeit 1000 ml/h	0,03	0,02	1,17	0,245

Im linearen Modell zeigte sich für Harnsäure kein signifikanter Einfluss der Flussgeschwindigkeit. Weder die Mittelwerte der Gruppen noch die Kurvenverläufe über die Zeit wiesen signifikante Unterschiede auf.

3.3 Detoxifikationskapazität des SPAD-Systems für Gesamt-Bilirubin, Gallensäuren und Ammoniak

Tab. 19: Absolute und relative Differenz der Konzentrationen von Gesamt-Bilirubin, Gallensäuren und Ammoniak zum Zeitpunkt 0 und 360 min der Versuchsreihe A mit vier unterschiedlichen Albuminkonzentrationen und einer Dialysatflussgeschwindigkeit von 700 ml/h.

Albumin-Konzentration	1%	2%	3%	4%
Gesamtbilirubin				
abs. Differenz (mg/dl)	-15,7 (-15,3/-16,8)	-14,9 (-14,2/-15,0)	-16,8 (-16,4/-17,2)	-15,4 (-14,8/-15,5)
rel. Differenz (%)	-29,3 (-27,5/-30,7)	-33,1 (-31,7/-35,0)	-50,5 (-50,0/-57,7)	-61,6 (-58,0/-63,4)
Gallensäuren				
abs. Differenz (µmol/l)	-71,4 (-69,4/-73,3)	-72,2 (-72,2/-72,3)	-79,2 (-75,9/-92,7)	-68,4 (-67,5/-70,1)
rel. Differenz (%)	-20,7 (-19,7/-21,4)	-21,3 (-19,2/-21,5)	-18,5 (-17,9/-19,3)	-19,8 (-19,8/-21,4)
Ammoniak				
abs. Differenz (µmol/l)	-275,4 (-190,2/-392,6)	-216,2 (-209,6/-278,2)	-263,8 (-263,1/-412,7)	-202,4 (-184,6/-221,4)
rel. Differenz (%)	-93,8 (-93,1/-94,9)	-90,3 (-87,8/-92,9)	-88,8 (-88,2/-91,5)	-82,8 (-79,6/-86,8)

Alle Werte als Median mit oberem und unterem Quartil.

Tab. 20: Absolute und relative Differenz der Konzentrationen von Gesamt-Bilirubin, Gallensäuren und Ammoniak zum Zeitpunkt 0 und 360 min der Versuchsreihe B mit vier unterschiedlichen Dialysatflussgeschwindigkeiten und einer Albuminkonzentration von 3%.

Dialysatfluss- Geschwindigkeit	350 ml/h	500 ml/h	700 ml/h	1000 ml/h
Gesamtbilirubin				
abs. Differenz (mg/dl)	-16,0 (-15,5/-17,2)	-16,9 (-16,7/-17,7)	-16,8 (-16,4/-17,2)	-16,1 (-16,0/-16,7)
rel. Differenz (%)	-38,4 (-35,7/-42,5)	-41,6 (-39,2/-45,2)	-50,5 (-50,0/-57,7)	-55,1 (-51,9/-58,7)
Gallensäuren				
abs. Differenz ($\mu\text{mol/l}$)	-80,5 (-74,1/-81,6)	-80,9 (-80,7/-82,5)	-79,2 (-75,9/-92,7)	-80,2 (-78,3/-81,9)
rel. Differenz (%)	-70,7 (-66,8/-71,4)	-79,0 (-76,8/-81,7)	-88,7 (-84,5/-90,3)	-92,8 (-91,9/-95,4)
Ammoniak				
abs. Differenz ($\mu\text{mol/l}$)	-257,1 (-240,4/-260,2)	-222,7 (-200,9/-265,3)	-263,8 (-263,1/-412,7)	-219,2 (-212,4/-222,7)
rel. Differenz (%)	-88,5 (-87,2/-90,4)	-90,4 (-89,4/-90,9)	-88,8 (-88,2/-91,5)	-86,5 (-83,5/-88,6)

Alle Werte als Median mit oberem und unterem Quartil.

Tabelle 19 und *20* stellen die Ergebnisse dieser Studie für Gesamt-Bilirubin, Gallensäuren und Ammoniak als wichtige Vertreter der proteingebundenen und wasserlöslichen Toxine dar. Es zeigte sich deutlich, dass mit steigender Albuminkonzentration im Dialysat mehr Gesamt-Bilirubin entfernt wurde. Bis zu einer Dialysatgeschwindigkeit von 700 ml/h erhöhte sich die Reduktion von Gesamt-Bilirubin, eine weitere Anhebung auf 1000 ml/h senkte die Reduktion wieder. Der Gallensäurenspiegel wurde durch die Albuminkonzentration im Dialysat nicht signifikant beeinflusst, aber mit steigender Dialysatflussgeschwindigkeit wurden signifikant mehr Gallensäuren entfernt. Die Ammoniakkonzentration wurde weder durch die Albuminkonzentration noch durch die Dialysatgeschwindigkeit signifikant beeinflusst.

4 Diskussion

Funktionen von Albumin

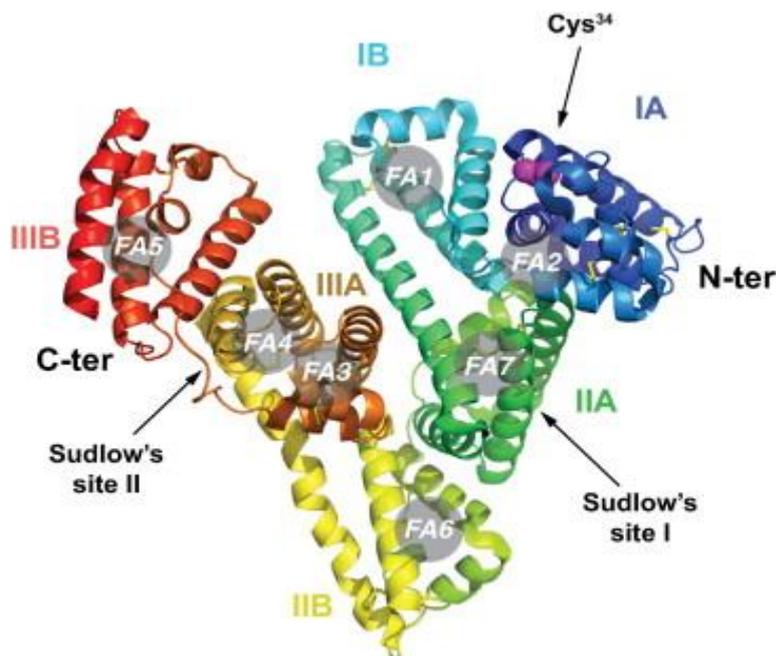


Abb. 21: Molekulare Struktur des humanen Albumins mit seinen vielen Bindungsseiten (Entnommen aus [183]).

Albumin ist das Protein mit der höchsten Konzentration im Blut und hat viele wichtige Aufgaben. Die Konzentration im Serum schwankt zwischen 35-50 g/l und beträgt im Durchschnitt $42,0 \pm 3,5$ g/l. Albumin transportiert Fettsäuren, Gallensäuren, Eicosanoide, Bilirubin, Hormone und Metalle [184] und besitzt antioxidative Fähigkeiten [185]. Besonders hydrophobe mittelgroße Substanzen wie Bilirubin sind fest an Albumin gebunden [184]. Das Albuminmolekül besitzt multiple Bindungsseiten, die abhängig sind von Umgebungsfaktoren wie pH, Bindungskräften und Temperatur [186]. Awad et al zeigte mit *In-vitro*-Versuchen, dass die Clearance von unkonjugiertem Bilirubin größer ist bei niedrigem pH (7,0 vs. 7,5) und unabhängig scheint von der Temperatur (20°C vs. 40°C) [187]. Weisinger et al. stellte fest, dass die Bindungsaffinität von Bilirubin zu humanem Albumin und einer Reihe von Medikamenten hoch ist bei geringen Albuminkonzentrationen und abfällt mit steigender Albuminkonzentration. Die Affinität von Bilirubin zu Albumin ist nicht konstant und variiert sowohl mit der Albuminkonzentration, als auch mit der Zusammensetzung der Pufferlösung. Weisinger et al. bemerkte, dass die Bindung bei physiologischen Konzentrationen wahrscheinlich weniger stark ist als bisher geglaubt [188]. Oxidativer Stress könnte bei schweren

Erkrankungen wie dem akuten Leberversagen den Redoxzustand der Albuminmoleküle beeinflussen. Die oxidativen Modifikationen des Albumins haben verschiedene Konsequenzen für die Funktion. Die Pharmakokinetik des Moleküls selbst wird verändert, oxidierte Formen werden schneller aus dem Kreislauf entfernt, die antioxidativen Eigenschaften werden gestört und es beeinflusst wiederum die Medikamentenbindungsfähigkeit. Es ist sehr wahrscheinlich, dass die Alterationen der Albuminfunktion eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Organdysfunktion im akuten Leberversagen spielen. Dennoch erlaubt die Diversivität der Albuminmodifikationen und die Diversivität an Medikamenten keine generelle Schlussfolgerung [189].

Allgemeine Beschreibung des Verfahrens

Die Single-Pass Albumin Dialyse (SPAD) ist ein einfaches, auf der herkömmlichen veno-venösen Hämodiafiltration basierendes Detoxifikationsverfahren, welches in ausgewählten Fällen des akuten Leberversages zum Einsatz kommt. Das SPAD-System wird verwendet, um die natürliche Regeneration der Leber zu unterstützen (Bridging-to-Regeneration) oder um die Wartezeit auf ein passendes Spenderorgan zu überbrücken (Bridging-to-Transplantation). Der Dialyselösung wird Humanalbumin als Akzeptorsubstanz hinzugegeben, um einen Toxinaustausch von der Patienten- zur Dialyseseite zu bewirken für Moleküle, die aufgrund der starken Proteinbindung durch Standarddialyse oder Hämofiltration nicht entfernt werden können.

Grundlagen der Experimente

Bisher wurden fast ausschließlich Fallberichte von klinischen SPAD-Anwendungen publiziert. Des Weiteren existieren nur eine *In-vivo*- und eine *In-vitro*-Studie über den Vergleich der SPAD-Methode mit dem MARS-System. Eine Untersuchung zur Verbesserung der Entgiftungskapazität der Single-Pass Albumin Dialyse für ein möglichst effizientes und gleichzeitig ökonomisches Verfahren hat bisher kaum stattgefunden. Die Arbeitsgruppe um Prof. Patzer stellte anhand von thermodynamischen Berechnungen und Experimenten ein theoretisches Modell zur Optimierung der Albumindialyse auf. Die Grundlage der Experimente ist die These, dass 1 g/l Albumin (entsprechend 0,1%) im Dialysat ausreicht, um eine ebenso effektive Toxinreduktion des Patientenblutes zu erreichen, wie mit den klinisch üblichen Konzentrationen von 40-50 g/l des SPAD-Systems [1], oder sogar von 100 g/l [73, 133,

190-192] – 200 g/l [1, 123, 125, 127, 193] des MARS-Verfahrens. Eine weitere These lautet, dass sobald auch nur ein Minimum an Albumin im Dialysat vorhanden sei, die Toxinelimination (bei gegebenem Dialysefilter) unabhängig sei von Blut- und Dialysatflussgeschwindigkeit [1].

Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten einen statistisch signifikanten Anstieg der Elimination proteingebundener Toxine mit steigender Albuminkonzentration im Dialysat. Dies zeigt sich für Gesamt-Bilirubin in sowohl signifikant unterschiedlichen Kurvenverläufen über die Zeit in allen drei Gruppen (1% vs. 3%; 2% vs. 3% und 4% vs. 3% Albumin) als auch in signifikant unterschiedlichen Mittelwerten in zwei Gruppen (1% vs. 3% und 2% vs. 3% Albumin). Auch konjugiertes Bilirubin wies sowohl signifikant unterschiedliche Mittelwerte der Gruppe 3% vs. 4% Albumin als auch signifikant unterschiedliche Kurvenverläufe über die Zeit für die Gruppe 1% vs. 3% Albumin auf. Ebenso wiesen die Gallensäuren signifikant unterschiedliche Mittelwerte in der Gruppe 1% vs. 3% Albumin auf. Die Höhe der Albuminkonzentration im Dialysat hatte wie erwartet keinen Einfluss auf die wasserlöslichen Stoffe Ammoniak, Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure, sie wurden stets bis an die Nachweisbarkeitsgrenze entfernt. Die Berechnungen zeigten außerdem, dass eine zunehmende Dialysatflussgeschwindigkeit zu einem statistisch signifikanten Anstieg der Elimination proteingebundener Toxine führt. Dies zeigte sich für Gesamt-Bilirubin in signifikant unterschiedlichen Kurvenverläufen über die Zeit für die Gruppen 350 vs. 700 ml/h und 500 vs. 700 ml/h. Die Gallensäuren wiesen signifikant unterschiedliche Kurvenverläufe über die Zeit für die Gruppe 350 vs. 700 ml/h auf. Die wasserlöslichen Toxine wurden wie erwartet bei allen Dialysatflussgeschwindigkeiten stets bis an die Nachweisbarkeitsgrenze entfernt. Nur die Ammoniakelimination fiel bei einer Geschwindigkeit >500 ml/h wieder ab, dies aber statistisch nicht signifikant. Die Dialysatflussgeschwindigkeit hatte keinen Einfluss auf konjugiertes Bilirubin.

Diskussion der theoretischen Modelle und Versuche von Patzer et al.

Die Ergebnisse dieser *In-vitro*-Studie können die thermodynamischen Berechnungen von Patzer et al., dass eine Albuminkonzentration von 1 g/l ausreichend sei für eine ebenso effektive Albumindialyse wie die üblichen 40-50 g/l Albumin des SPAD-Systems [1] und sogar 100 [73, 133, 190-192] – 200 g/l [1, 123, 125, 127, 193] Albumin des

MARS-Verfahrens, nicht bestätigen. Die Ergebnisse deuten daraufhin, dass das SPAD-System mit Zunahme der Albuminkonzentration und Anstieg der Dialysatflussgeschwindigkeit mehr albumingebundene Toxine eliminiert. Die Thesen, dass sobald Albumin im Dialysat vorhanden sei, die Elimination von Toxinen unabhängig von der Dialysatgeschwindigkeit sei [1] bzw. die höchstmögliche realisierbare Geschwindigkeit benötige [194], konnten ebenfalls durch diese Studie nicht bestätigt werden. Eine genauere Aussage lässt sich aufgrund der hohen Kosten vermutlich nur mit Hilfe eines Modells mit maßstabsgetreuer Verkleinerung des Systems mit entsprechend geringeren Flussraten und Volumina realisieren (siehe Mini-SPAD S. 76).

Ein weitere Anhaltspunkt für die Abhängigkeit der Elimination proteingebundener Stoffe von der Höhe der Albuminkonzentration ist eine Untersuchung über den Einfluss verschiedener Albuminkonzentrationen (40, 60, 100, 150 g/l) auf die Fähigkeit des MARS-Systems, unkonjugiertes Bilirubin, Chenodeoxycholsäure und Diazepam zu entfernen. Die Studie weist auch auf eine Korrelation der Höhe der Albuminkonzentration mit der Clearance albumingebundener Stoffe hin. Dabei könnte eine Albuminkonzentration von 100g/l das beste Kosten-Nutzenverhältnis für das MARS-System haben [195].

Mehrere Arbeitsgruppen haben gezeigt, dass die Clearance dialysepflichtiger Stoffe von drei Faktoren abhängig ist: Dem Blutfluss, der Dialysatflussgeschwindigkeit und dem Massentransferkoeffizienten des Stoffes [196-198]. Eine weitere mögliche Erklärung für die vermehrte Elimination albumingebundener Stoffe bei steigenden Dialysatflüssen bieten mehrere nephrologische Arbeitsgruppen [199-201]: Durch mathematische Berechnungen und *In-vitro*-Messungen zeigten sie, dass die Clearance proteingebundener und wasserlöslicher Stoffe zunimmt bei gleichzeitiger Erhöhung sowohl des Massentransferkoeffizienten des Stoffes (K_oA) (Maß für die Durchlässigkeit der Membran für eine Substanz und eine bestimmte Oberfläche A), als auch der Dialysatflussgeschwindigkeit in aber zur Zeit klinisch nicht üblichen Höhen. Grundlage für diese Berechnungen ist die Hypothese, dass eine Erhöhung des Dialysatflusses die Konzentration des zu untersuchenden Stoffes im Dialysat reduziert. Bei sehr hohen Flussgeschwindigkeiten nähert sich die Konzentration des Stoffes im Dialysat gegen Null und maximiert so den Konzentrationsgradienten zum Plasma hin. Alle Messungen

und Berechnungen sind aber nur in sehr begrenztem Maß auf die Fragestellungen dieser Studie übertragbar, da sie ohne Albumin im Dialysat durchgeführt wurden, so dass eine Clearance albumingebundener Stoffe kaum stattfand. Eine weitere Erklärung für die zunehmende Reduktion proteingebundener und wasserlöslicher Stoffe durch eine höhere Dialysatgeschwindigkeit ist die Theorie, dass die gestiegene Geschwindigkeit eine mehr uniforme Flussverteilung im Dialysekompartiment verursacht und somit stagnierende Bezirke an der angrenzenden Dialysemembran-Grenzschicht minimiert, die wenig zum Massentransfer beitragen. Des Weiteren könnte ein angestiegener Dialysatfluss die Dicke der dialysatseitigen Grenzschichten reduzieren und somit den dialysatseitigen Widerstand zum Massentransfer herabsetzen [199, 202]. Vermutlich zeigten sich diese Zusammenhänge nicht in den Versuchen von Patzer et al., da die Blut- (100–400 ml/min) und Dialysatflussgeschwindigkeiten (50–400 ml/h) teilweise in Bereichen getestet wurden, die klinisch nicht relevant sind. Außerdem wurden komplexe thermodynamische Berechnungen anhand von Ergebnissen begründet, die nur aus einem einzigen *In-vitro*-Versuch (n=1) pro Fragestellung generiert wurden.

2006 veröffentlicht die Arbeitsgruppe um Prof. Patzer zwei weitere Artikel. In der einen Publikation [194] stellt Patzer et al. das identische thermodynamische Modell auf Basis gleicher Daten von 2003 [1] vor. Anhand weiterer thermodynamischer Berechnungen wird die Schlussfolgerung geändert und steht nun im Widerspruch zur Publikation von 2003: Um die Effizienz zu maximieren, müsse nun die klinisch langsamste mögliche Blutflussgeschwindigkeit und die schnellstmögliche Dialysatflussgeschwindigkeit ausgewählt werden, zusammen mit einem nicht-albuminpermeablen und gleichzeitig hoch permeablen Filter. Außerdem wird die These, dass 1 g/l Albumin ausreichend sei für eine effektive Albumindialyse [1] verworfen und nun eine höhere Albuminkonzentration von < 2 g/l für maximale Effizienz gefordert.

In der anderen Publikation von 2006 [182] stellt die Arbeitsgruppe um Prof. Patzer neue *In-vitro*-Versuche vor. Bezugnehmend auf das theoretische Modell von 2003 wird nun die Schlussfolgerung gezogen, dass eine Dialysemembran mit maximal hohem Massentransferkoeffizient KoA (d.h. Maß für die Durchlässigkeit der Membran für eine Substanz und eine bestimmte Oberfläche A) und eine abgeänderte Albuminkonzentration von nun 0,5-2 g/l notwendig seien für eine effektive

Albumindialyse. Diese Albuminkonzentration sei aber nicht - wie 2003 postuliert - völlig unabhängig von Blut- und Dialysatflussgeschwindigkeit, sondern im Gegenteil nicht nur abhängig von der Dialysatgeschwindigkeit, sondern auch vom Toxin, welches entfernt werden soll. Es wird postuliert, dass die Höhe der Albuminkonzentration sich nur auf die Reduktion relativ fest gebundener Stoffe wie unkonjugiertes Bilirubin auswirke, aber kaum die Reduktion relativ locker gebundener Stoffe wie Gallensäuren verbessere [182]. Somit werde umso weniger Albumin im Dialysat benötigt, je stärker der Stoff an Albumin gebunden ist, d.h., um unkonjugiertes Bilirubin zu entfernen, benötige man weniger Albumin im Dialysat als zur Entfernung von Gallensäuren. Dabei werde die maximale Reduktion erreicht, wenn die Albuminkonzentration im Dialysat nahezu Null sei. Diese These konnte in dieser Studie ebenfalls nicht bestätigt werden. Wie in den Ergebnissen der Reihe A und B zu erkennen, werden sowohl mit steigender Albuminkonzentration als auch mit steigender Dialysatflussgeschwindigkeit die Bilirubin- und Gallensäurenspiegel statistisch signifikant reduziert. Das suffiziente Entfernen von Gallensäuren sowohl durch SPAD [112, 121] als auch durch MARS und Prometheus konnte bereits durch Studien belegt werden [130, 203].

Patzer et al. sieht die berechneten Hypothesen von 0,5-2 g/l [182] bzw. < 2 g/l [194] Albuminkonzentration in der Dialysatlösung unterstützt durch einen Fallbericht von Chawla et al. [117], welcher zwei einzelne SPAD-Versuche beinhaltet. Im ersten Versuch wurden 1,85% Albumin und im zweiten 5% Albumin im Dialysat verwendet. Der Gesamt-Bilirubinspiegel wurde einmal vor und einmal nach der Therapie gemessen und betrug 50,4 mg/dl und 39,0 mg/dl bei 1,85% Albumin (22% Bilirubinreduktion) sowie 47,1 mg/dl und 39,7 mg/dl bei 5% Albumin (15,5% Bilirubinreduktion). Den statistischen Berechnungen von Chawla et al. nach bestand kein signifikanter Unterschied. Somit sei laut Patzer et al. bewiesen, dass 1,85% und 5% Albuminkonzentration gleichwertig seien für eine effiziente Albumindialyse.

Vergleich der Versuchsbedingungen

Vergleicht man die Versuchsbedingungen der Arbeitsgruppe um Prof. Patzer mit dieser SPAD-Studie (siehe *Tabelle 21*), so zeigt sich, dass die Arbeitsgruppe um Patzer et al. deutlich geringere Volumina und Bilirubinkonzentrationen im Reservoir sowie deutlich geringere Albuminkonzentrationen im Dialysat verwendet. Außerdem werden deutlich langsamere Dialysatflussgeschwindigkeiten, niedrigere Temperaturen sowie

unterschiedliche Filter verwendet im Vergleich zu dieser SPAD-Studie, so dass es Einschränkungen im direkten Vergleich der Versuchsparameter gibt.

Tab. 21: Vergleich der Versuchsparameter von Patzer et al. und der SPAD-Studie

Parameter	Patzer et al. 2003 [1]	Patzer et al. 2006 [182]	SPAD
Volumen Reservoir	250 ml	250 ml	2000 ml
Bilirubinkonzentration Reservoir	684 µmol/l	540 µmol/l	261,4 µmol/l
Albuminkonzentration Reservoir	40 g/l	41,4 g/l	40 g/l
Albuminkonzentration Dialysat	Rinderalbumin 4, 8, 12 g/l	Humanalbumin 0,4, 1, 1,6 g/l	Humanalbumin 10, 20, 30, 40 g/l
Filter	Rinderalbumin Cobe Centrysystem 300HG (keine Information verfügbar)	Humanalbumin Baxter CT 110G cellulose triacetate hollow fibres	Humanalbumin HdF 100 S Fresenius Polysulfone Hemoflow
Temperatur	22°C	22°C	37°C
Blutflussrate	100-400 ml/min	100-180 ml/min	180 ml/min
Dialysatflussrate	50-400 ml/min	600-2150 ml/h	350-1000 ml/h

Referenzbereich für Gesamt-Bilirubin: 2-21 µmol/l

Membran-Fouling

Patzer et al. sieht 2003 Anhaltspunkte für eine zweite Art des Bilirubintransports via Dialysemembran [1]. Es wird postuliert, dass nach 180 min Versuchszeit eine zweite Art von Transport von Bilirubin auftritt, was zu einer verstärkten Bilirubinreduktion führen soll. Dieses Phänomen ist in dieser Studie zu keinem Zeitpunkt erkennbar. Ursächlich sollen mit Albuminmolekülen gesättigte Poren der Dialysemembran den Transport von Bilirubin durch direkten Kontakt der Bilirubinmoleküle untereinander fördern [1] wie schon von Stange et al. [123] postuliert. Die Daten einer *In-vitro*-Studie lassen vermuten, dass Albuminmoleküle an der Oberfläche der Dialysefiltermembran absorbiert werden, da die theoretisch errechnete von der effektiv gemessenen

Albuminkonzentration abweicht. Daher sei die höhere Clearance der Stoffe in der ersten Versuchsstunde der zusätzlichen Adsorption dieser Stoffe an der Dialysemembran geschuldet. Nach Oberflächensättigung des Dialysatfilters sei die Entfernung der Stoffe nur noch konzentrationsabhängig [195]. Dieser Vorgang kann auch in technischen Anlagen auftreten und ist eine leistungsvermindernde Verschmutzung von Oberflächen (sog. Fouling). Das Fouling poröser Membranen beruht auf mehreren Mechanismen: Es kommt zur Adsorption von Makromolekülen, die nicht membrangängig sind. Diese setzen sich entweder in die Porenöffnung, was zu einem Flussabfall direkt zu Beginn führt. Oder es kommt zur Ablagerung membrangängiger Makromoleküle in den Membranporen. Dies hat eine Verengung des effektiven Porendurchmessers zur Folge und führt zur Erhöhung des Filtrationswiderstandes. Die Ursachen des Foulings sind noch nicht vollständig geklärt. Mit beteiligt sind elektrostatische Kräfte sowie hydrophobe Wechselwirkungen (van-der-Waals-Kräfte). Eine Möglichkeit in technischen Anlagen zur Wiederherstellung der Funktionalität dieser Membranen ist, die Flussgeschwindigkeit konstant oder intermittierend anzuheben [204]. Daher ist wahrscheinlich die deutlich geringere Dialysatflussgeschwindigkeit der Studie von Patzer et al. 2003 in klinisch nicht relevanten Höhen im Vergleich zu dieser Studie ursächlich für das Fouling der Dialysefiltermembran. Für die Theorie des Foulings spricht eine Beobachtung in dieser Studie. In der Versuchsreihe A sank die Ammoniakreduktion mit steigender Albuminkonzentration bei konstanter Flussgeschwindigkeit, dies aber ohne statistische Signifikanz. Üblicherweise werden wasserlösliche Stoffe durch Dialyse vollständig entfernt, dabei wird kein Albumin benötigt. Erklärbar wäre dieses Phänomen nach Cordoba et al. durch die drei Variablen Blutflussgeschwindigkeit, Filteroberfläche und Dialysatgeschwindigkeit, die die Elimination von Ammoniak beeinflussen. Unter klinischen Bedingungen ist die Blutflussgeschwindigkeit eine konstante Größe und somit unerheblich. Die im Verlauf der Dialyse zunehmende Verstopfung der Poren der Filtermembran durch Albuminmoleküle mit steigender Albuminkonzentration (sog. Fouling) und somit langsame Verkleinerung der Dialysefilteroberfläche wäre eine mögliche Erklärung für dieses Ereignis. Cordoba et al. stellte aber fest, dass unter klinisch durchführbaren Bedingungen allein durch das Erhöhen der Dialysatgeschwindigkeit eine vermehrte Extraktion von Ammoniak möglich ist [197]. Auch verschiedene Arbeitsgruppen stellten während MARS-Anwendungen fest, dass die High-Flux-Membran und Adsorber nach ca. 6 Stunden gesättigt waren und somit die Clearance albumingebundener Toxine

gegen Null sank [192], bzw. nach 8-9 Stunden maximal gesättigt waren mit kompletten Funktionsverlust [133].

Limitationen

Die geringe Anzahl der Versuche dieser *In-vitro*-Studie stellt eine Limitation in der Aussagefähigkeit dar. Gewisse Zusammenhänge waren nur im Diagrammverlauf erkennbar. Da dies aber eine experimentelle Studie in der Grundlagenforschung darstellt und die benötigten Rohstoffe wie z. B. Albumin und Plasma sehr teuer und aufwendig sind, war nur eine geringe Versuchsanzahl möglich. Eine weitere mögliche Fehlerquelle ist die hohe Lichtempfindlichkeit von Bilirubin und dadurch Anfälligkeit für labortechnische Messfehler.

Diskussion der Ergebnisse im Vergleich zum MARS-System

Im Vergleich zum MARS-Verfahren stellt das SPAD-System kontinuierlich freie ungebundene Adsorbermoleküle (Albumin) zur Verfügung und weist dabei eine vergleichbare Entgiftungskapazität wie das MARS-Verfahren auf. Die Fähigkeit des SPAD-Systems zur Toxinelimination ist dabei weder durch die Bindungskapazität eines Kohlefilters und Adsorbers noch durch die Sättigung der zirkulierenden Albuminlösung eingeschränkt. Die Entgiftungskapazität und –effektivität nimmt jedoch beim MARS-Verfahren im Verlauf stetig ab, während sie bei der SPAD-Methode annähernd gleich bleibt [112, 192, 205]. Auch das Prometheus-Verfahren weist einen Abfall der Toxinelimination nach mehr als 6 Stunden auf, was auf eine Sättigung der Adsorber hinweist [130, 203]. Verschiedene MARS- Studien zeigten einen signifikanten Abfall der Reduktion von Bilirubin und Gallensäuren bereits nach 4 [206] bzw. 6 Stunden [192] bzw. maximale Filtersättigung nach 8-9 Stunden mit kompletten Funktionsverlust [133]. Die Anwendungsdauer des MARS- und des Prometheus-Verfahrens ist somit durch seine Konzeption limitiert: Durch die aus dem Blut entfernten Substanzen werden die Adsorber nach einem gewissen Zeitraum gesättigt und man müsste sie austauschen, wollte man die Behandlung effektiv fortführen [130, 205]. Das SPAD-Verfahren kann hingegen ohne Zeitbegrenzung einfach durch die fortlaufende Zugabe frischer Humanalbuminlösung durchgeführt werden [112]. Die Single-Pass Albumin Dialyse mit kontinuierlicher Hämodiafiltration ist ein leicht realisierbares Verfahren, welches auf jeder Intensivstation verhältnismäßig unkompliziert benutzt werden kann, das relativ kostengünstig im Verbrauchsmaterial und mühelos aufzubauen ist. Nebenwirkungen

sind bisher nicht bekannt. Sie ist einfach an ein CVVHDF-System anzupassen, welches bei diesem Krankheitsbild sowieso schon vorhanden ist. Die CVVHDF ist bei instabilem Blutdruck und kritisch Kranken besser durchführbar, Albumin ist einfach hinzuzufügen. Das SPAD-System ist eine mögliche Alternative in Zentren ohne Zugang zu MARS-Systemen und erlaubt Albumindialyse in Kliniken, die schon die technischen Voraussetzungen für Nierenersatzverfahren haben [207].

Table 22 stellt die Detoxifikationskapazität verschiedener MARS-Studien gegenüber.

Tab. 22: Vergleich der relativen Differenz der Parameter Gesamt-Bilirubin, Gallensäuren und Ammoniak nach unterschiedlichen MARS-Anwendungen.

Gesamt-Bilirubin	Gallensäuren	Ammoniak	Studie
-15,2%	-67,5%	-15%	Stange [128]
-35,4%			Mitzner [127]
-33,1%			Stange [190]
-13,3%		-50,7%	Awad [4]
-52%		-76,8%	Sorkine [133]
-36,1%			Evenepoel [192]
-30,3%	-71,4%	-80,4%	SPAD/
-15,2%	-71,7%	-60,3%	MARS
			Sauer [112]
-23,8%	-29,7%		Laleman [203]
-22,5%	-45,5%		Klammt [208]
	-45,4%		Stadlbauer [153]
-15,7±10,7%	-65,7±3%		Evenepoel [130]
-28±6%		-35±14%	Krisper [129]
-12,9%		-15,4%	MARS/
-12,4%		+12,2%	SPAD
			Kortgen [113]
-26,12%			Bañares [143]
-34,2%		-55,6%	Donati [134]

Alle Werte sind als Median oder als Mittelwert mit Standardabweichung dargestellt.

Der Vergleich zahlreicher MARS-Anwendungen (*Tabelle 22*) mit den Ergebnissen dieser SPAD-Studie (siehe *Tabelle 19* und *20*) zeigt, dass Gesamt-Bilirubin durch das SPAD-Verfahren in beiden Versuchsreihen stets gleichwertig oder stärker reduziert wird. Sowohl der Gallensäuren- als auch der Ammoniakspiegel werden in beiden SPAD-Versuchsreihen stets stärker reduziert, als in den MARS-Studien. Die relative Differenz wurde mangels Daten näherungsweise aus den Mittelwerten bzw. Medianen der Literatur berechnet. Dieser Vergleich unterstützt die Ergebnisse von Sauer et al. und Kortgen et al. [112, 113], dass die SPAD-Methode eine ebenso potente Detoxifikationskapazität besitzt und MARS gegenüber ein ebenbürtiges System darstellt.

Eine *In-vitro*-Studie zum Vergleich der Verfahren SPAD und MARS mit der CVVHDF in Bezug auf die Detoxifikationskapazität zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Elimination der im Leberversagen anfallenden toxischen Substanzen [112]. Eine Analyse der klinischen Detoxifikationskapazität der Single-Pass Albumin Dialyse im Vergleich zum MARS-Verfahren zeigte eine gleichwertige Effektivität der beiden Systeme [113]. Das Ergebnis einer *In-vitro*-Studie [195], die verschiedene Albuminkonzentrationen des MARS-Systems (40, 60, 100, 150 g/l) in der Fähigkeit Kreatinin, Chenodeoxycholsäure und Diazepam zu entfernen verglich, gibt Hinweise darauf, dass 100 g/l Albumin für das MARS-System das beste Kosten-Nutzen-Verhältnis haben könnte.

Ein Vergleich der Kosten der verschiedenen Albumindialyseverfahren zeigt, dass die Kosten für eine Behandlung von durchschnittlich 6 Stunden für MARS und Prometheus ca. 2200,- Euro betragen. Neben dem großen apparativen Aufwand gestalten sich Aufbau und Betrieb der Systeme auf der Intensivstation als sehr aufwändig. Mit der im Rahmen dieser Arbeit erstmals systematisch untersuchten Single-Pass Albumin Dialyse (SPAD) besteht eine einfache und mit ca. 700,- Euro Materialkosten eine kostengünstige Alternative zum MARS-Konzept [209]. Auch Kortgen et al. bestätigt, dass SPAD eine einfache und kostengünstige Alternative für den extrakorporalen Leberersatz darstellt, da die Kosten für die Albuminlösung durch die höheren Kosten für die notwendigen MARS-Materialien und Personalkosten während des Aufbaus übertroffen werden [113]. Ebenso berichtet Chawla et al., dass weltweit viele Zentren aufgrund der hohen Kosten der MARS-Behandlung keinen Zugang zu dieser Therapie

haben. In Ländern mit Möglichkeiten der CVVHDF-Dialyse, ist das Hinzufügen von Albumin eine unkomplizierte, kostengünstige und einfache Lösung [117].

Die Arbeitsgruppe um Peszynski et al. bezeichnet die Stabilisierer der im klinischen Alltag üblicherweise verwendeten Albuminlösung als nachteilig und begründet dies mit früheren Experimenten, die nicht nachvollziehbar sind. Es wird die Schlussfolgerung gezogen, dass MARS somit gegenüber SPAD sicherer sei, da die in den MARS-Versuchen verwendete Dialysatflussgeschwindigkeit und somit die Clearance wasserlöslicher Stoffe höher sei [210]. Eine in-vitro-Studie über die Auswirkungen der Bindungseigenschaften von Albumin bei Exposition von Kohlefiltern und Austauscherharzen gegenüber Albuminlösungen unterschiedlicher Hersteller mit unterschiedlichen Konzentrationen an Stabilisierern zeigte dagegen nur einen begrenzten Einfluss auf die Bindungseigenschaften von Albumin [211]. Die jahrzehntelangen Erfahrungen aus dem klinischen Alltag können die Sicherheit der Humanalbuminlösung bisher nur bestätigen.

Des Weiteren wird von Chawla et al. der Natriumgehalt der im Handel erhältlichen Albuminlösung für problematisch erachtet. Dabei wird nicht beachtet, dass sowohl beim MARS- als auch beim SPAD-System ein Dialyseverfahren angeschlossen ist, d.h., die Natriumkonzentration ist sehr gut steuerbar. Der ebenso erwähnte Verdünnungseffekt des Dialysats durch Zugabe von Albumin ist aufgrund der geringen Menge an Albumin klinisch vernachlässigbar. Die befürchteten Konzentrationsänderungen albumingebundener Medikamente sind nicht nur ein mögliches Thema des SPAD-Systems, sondern aller Albumindialyseverfahren [117]. In einem intensivmedizinischen Umfeld finden deshalb nicht nur häufige Kontrollen der Serumelektrolyte, sondern auch der Medikamentenspiegel statt.

Klinische Bedeutung

Toxische Substanzen, die im akuten Leberversagen akkumulieren, sind unter anderem Mediatoren der Inflammation, Endotoxine, Anaphylatoxine und Inhibitoren des Zellwachstums (TGF- β 1). Es zeigte sich, dass nach massivem Verlust von Leberparenchym die Blutspiegel von beiden positiven (HGF) wie negativen (TGF- β 1) Regulatoren der Hepatozytenproliferation und die proinflammatorischen Zytokine wie Interleukin 6 und TNF- α dramatisch ansteigen. Rozga et al. stellte fest, dass diese

Veränderungen der Zytokinprofile mit Mechanismen interferieren, die die Hepatozytenproliferation und Expression leberspezifischer Gene regulieren [156]. Es wäre denkbar, dass SPAD - nun optimiert - diese Zytokinspiegel vermehrt senkt und somit die Regeneration der Leber unterstützt. Neuere Studien offenbarten hingegen, dass sowohl das MARS- als auch Prometheus-Verfahren die Zytokinspiegel nicht signifikant senken können [136, 212], vermutlich aufgrund der hohen Re-Syntheserate. Eine kontinuierliche 24-Stunden-Behandlung - eventuell für einige Tage hintereinander - wäre eine interessante Option, wenn unter der Standard-Behandlungsdauer nur ein Steady-State der Stoffkonzentration erreicht wird. Steady-State bedeutet, dass die Clearancegeschwindigkeit in-vivo der Generationsgeschwindigkeit eines Stoffes und seiner Transferrate zwischen mehreren Flüssigkeitskompartimenten entspricht, wie schon von Krisper et al. beobachtet [129]. Rifai et al. berichtet, dass während der Prometheusanwendung keine signifikante Gesamt-Bilirubinreduktion stattfand und die Konzentration des unkonjugierten Bilirubins sogar anstieg [145].

Aufgrund der hohen Kosten konnte die Versuchsanzahl in der vorliegenden Studie nicht erhöht werden. Um bei zukünftigen Studien die Kosten in einem vertretbaren Rahmen halten zu können, wäre ein Modell mit geringeren Flussraten und Volumina von großem Vorteil. Eine maßstabsgetreue Verkleinerung des Systems bei gleichzeitiger Übertragbarkeit der Ergebnisse auf klinische Anlagen wurde in der Arbeitsgruppe bereits entwickelt. Dieses System untersucht die komplexen dynamischen Prozesse und sich wechselseitig beeinflussende Parameter der Detoxifikation mittels Hohlfaserkapillaren und Nanosorbentien.

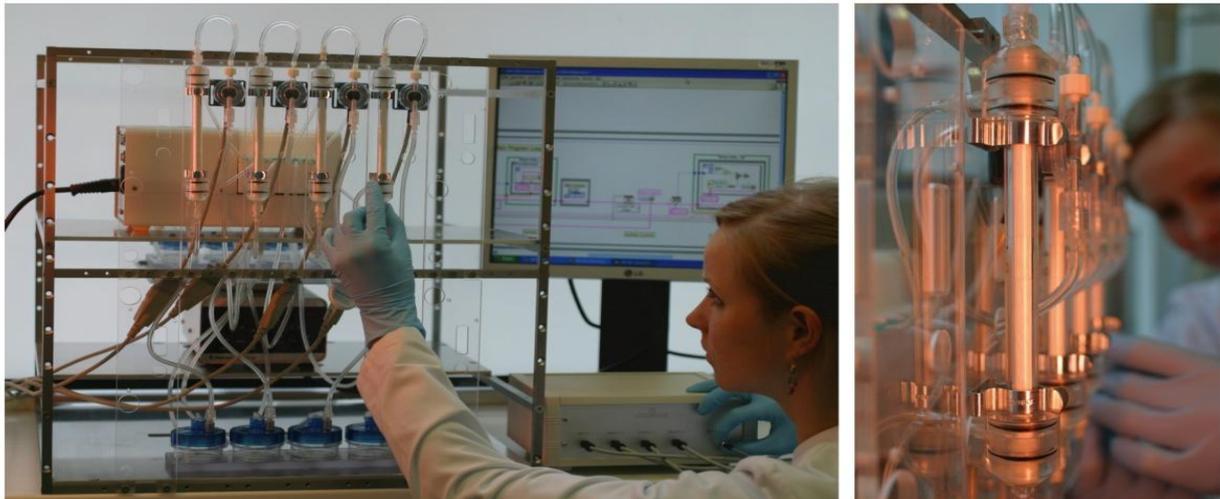


Abb. 22: Mini-SPAD (Mit freundlicher Genehmigung der Arbeitsgruppe um Prof. Sauer et al.)

Nach wie vor ist die Lebertransplantation die einzige kurative Therapieoption für das irreversible akute Leberversagen. Bei der chronischen Leberzirrhose besteht im Gegensatz dazu keine Option auf eine Notfalltransplantation, sodass die akut dekompensierte Leberzirrhose ein wichtiges Einsatzgebiet für die Single-Pass Albumin Dialyse darstellen könnte. Sie könnte helfen, die hohe Mortalität dieser Patientengruppe zu verringern, indem diese wieder soweit stabilisiert wird, dass sie die „normale“ Wartezeit zur Transplantation (Monate bis Jahre) übersteht. Drei Metaanalysen verschiedener extrakorporaler Verfahren seit 1973 kommen jedoch zu dem Resultat, dass die Mortalität des akut-auf-chronischen Leberversagens, aber nicht des akuten Leberversagens durch den Einsatz extrakorporaler Leberunterstützungssysteme im Vergleich zur Standardtherapie signifikant reduziert werden kann [213-215]. Nichtsdestotrotz wurden signifikante Reduktionen der Bilirubinspiegel unter Verwendung artifizierlicher Leberersatzverfahren sowohl bei Patienten mit akut-auf-chronischem als auch akutem Leberversagen beobachtet [213, 214]. Dies weist darauf hin, dass eine effektive Entfernung albumingebundener Stoffe stattgefunden hat [213]. Eine Metaanalyse deutet an, dass durch die Verwendung artifizierlicher Leberersatzverfahren weniger Patienten mit akut-auf-chronischem-Leberversagen transplantiert werden müssen [214]. Insgesamt ist die Aussagekraft aufgrund der geringen Fallzahl und der Heterogenität der Studien jedoch gering. Weitere vielversprechende Indikationen für die Anwendung des SPAD-Verfahrens könnten der therapierefraktäre cholestatische Pruritus, Intoxikationen mit proteingebundenen Substanzen und Abstoßungsreaktionen nach Lebertransplantation sein [216, 217].

Ob die Ergebnisse dieser *In-vitro*-Studie auf Patienten im akuten Leberversagen übertragen werden können und ob dieses Verfahren einen günstigen Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat, ist ungewiss. Weitere randomisierte Studien sind notwendig, um diese Ergebnisse zu bestätigen.

5 Zusammenfassung

Das akute Leberversagen ist eine schwere Leberfunktionsstörung mit oft tödlichem Ausgang. In Deutschland sterben jährlich rund 200-500 Menschen an diesem Krankheitsbild [13]. Das Ziel der Leberersatzverfahren ist, die Funktion der Leber soweit und solange zu stabilisieren, bis die natürliche Regeneration der Leber eintritt (Bridging-to-Regeneration) oder ein Spenderorgan für eine Lebertransplantation zur Verfügung steht (Bridging-to-Transplantation). Verschiedene Funktionen der Leber lassen sich in gewissem Maße kompensieren. Möglichkeiten, die Entgiftungsfunktion der Leber zu ersetzen, sind limitiert. Hier liegt der primäre Ansatzpunkt der extrakorporalen Leberersatzverfahren. Grundlage extrakorporaler Leberersatzverfahren ist die Annahme, dass zirkulierende toxische Substanzen, die im akuten Leberversagen durch die eingeschränkte hepatozelluläre Funktion akkumulieren, zu einem Circulus vitiosus führen mit der Folge einer weiteren Leberschädigung und somit weiteren Akkumulation von Toxinen. Das ideale System soll den Circulus vitiosus effizient unterbrechen sowie unkompliziert, kostengünstig ohne unerwünschte Wirkungen klinisch eingesetzt werden können. Das Prinzip der Single-Pass Albumin Dialyse beruht darauf, die albumingebundenen Toxine des Patienten zu lösen, indem unbeladenen „frische“ Albuminmoleküle als Toxinträger angeboten werden [187]. Diese wiederum bilden einen Gradienten für albumingebundene Stoffe, so dass sie zu den freien Bindungsstellen des Albumins auf der Dialysatseite transportiert werden (siehe *Abbildung 3*). Somit dient Albumin als Akzeptor für die wasserunlöslichen Toxine. Zur Single-Pass Albumin Dialyse existieren bisher nur wenige Publikationen. Die in den SPAD-Versuchen der Charité verwendete 4,4%ige Albuminlösung beruhte auf Angaben der Arbeitsgruppen um Prof. Awad, Seige und Kreymann [114, 116, 187, 218].

Die Arbeitsgruppe um Prof. Patzer stellte mittels thermodynamischer Berechnungen die Hypothese auf, dass 1 g/l [1, 182, 194] bzw. < 2 g/l [182] bis hin zu 0,5 g/l [182] Albumin im Dialysat ausreichen, um eine gleichwertige effektive Albumindialyse durchzuführen verglichen mit 40-50 g/l (SPAD) und 100-200 g/l (MARS) Albumin. Diese Hypothese konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden. Eine weitere These, dass sobald Albumin im Dialysat vorhanden sei, die Toxinelimination unabhängig sei von sowohl Blut- als und Dialysatflussgeschwindigkeit [1], konnte durch diese Studie ebenfalls nicht bestätigt werden. Die Hypothese, dass die Elimination von Toxinen die höchstmögliche

realisierbare Flussgeschwindigkeit benötige [194], konnte ebenfalls in dieser Studie nicht bestätigt werden. Auch konnte die These, dass die Albuminkonzentration im Dialysat sich nur auf die Reduktion relativ fest gebundener Stoffe wie unkonjugiertes Bilirubin auswirke, aber kaum die Entfernung relativ locker gebundener Stoffe wie Gallensäuren verbessere [182], ebenfalls nicht bestätigt werden. Das suffiziente Entfernen von Gallensäuren sowohl durch SPAD [112, 121] als auch durch MARS und Prometheus [130, 203] wurde bereits belegt. Der Einfluss der Blutflussgeschwindigkeit und der Massentransferkonstante KoA des Filters wurden in dieser Studie nicht untersucht.

Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass eine steigende Albuminkonzentration bis 4% (entsprechend 40 g/l) bei einer Dialysatgeschwindigkeit von 700 ml/h zu einer statistisch signifikanten Zunahme der Elimination der albumingebundenen Stoffe Gesamt-Bilirubin, konjugiertes Bilirubin und Gallensäuren aus dem Plasma führt. Die Albuminkonzentration hatte auf die Elimination wasserlöslicher Toxine wie erwartet keinen Einfluss. Nur die Ammoniakreduktion sank mit steigender Albuminkonzentration, dies aber nicht statistisch signifikant. Vermutlich ist dieses Ergebnis bei längerer Anwendungsdauer klinisch vernachlässigbar. Ebenso deuten die Ergebnisse darauf hin, dass eine steigende Dialysatgeschwindigkeit bis 700 ml/h bei einer Albuminkonzentration von 3% die Elimination der albumingebundenen Toxine Gesamt-Bilirubin und Gallensäuren statistisch signifikant erhöht. Eine weitere Steigerung auf 1000 ml/h erhöhte die zwar Bilirubinreduktion, dies aber nicht signifikant. Wasserlösliche Toxine wurden wie erwartet stets bis an die Nachweisbarkeitsgrenze entfernt.

Als Referenz für die Versuchsreihe B wurde eine Albuminkonzentration von 3% gewählt. Vorausberechnungen der Versuchsreihe A wiesen auf eine nur geringfügige Differenz zwischen 4% und 3% Albumin in der Eliminationsfähigkeit der Referenzsubstanz Gesamt-Bilirubin hin. Außerdem deutete eine Theorie der Arbeitsgruppe um Prof. Patzer an, dass eine Albumindialyse immer noch effektiv sei, selbst wenn eine geringere Albuminkonzentration als für den maximalen Nutzen notwendig, verwendet werden würde [182].

Die nun neu evaluierte Albumindialyse SPAD wäre möglicherweise in ausgewählten Fällen des akuten Leberversagens hilfreich, die Detoxifikationsfunktion der Leber zu unterstützen. Die Erkenntnisse der Studie könnten zu einer breiteren klinischen Anwendung führen. Die extrem einfache und effektive Technik der Single-Pass Albumin Dialyse wurde lange Zeit unterschätzt, obwohl sie im Vergleich zu anderen Leberunterstützungssystemen wie das MARS-System deutlich ökonomischer und einfacher zu bedienen ist.

Ob die *In-vitro*-Ergebnisse der Studie auf Patienten in akutem Leberversagen übertragen werden können und ob sie günstige Auswirkungen auf das Überleben haben, ist noch ungewiss. Weitere randomisierte klinische Studien sind dafür notwendig, um dies zu klären. Aufgrund der vielen Limitationen und Heterogenität der Studien zu artifiziellen Leberersatzverfahren ist es überdies zur Zeit schwierig, evidenzbasierte, klinische und biochemische Kriterien zu definieren, um die Therapie damit zu beginnen bzw. die optimale Dauer der Therapie zu bestimmen. Diese Ziele müssen in größeren Studien erarbeitet werden um die wirklichen Auswirkungen der Albumindialyse abzuschätzen.

Literaturverzeichnis

1. Patzer, J., Bane, S, *Bound Solute Dialysis*. ASAIO J, 2003. **49**(3): p. 271-281.
2. Trey, C., Davidson, CS, *The Management of fulminant hepatic failure*. Prog Liver Dis, 1970. **3**: p. 282-298.
3. Böker, K., *Akutes Leberversagen*. Internist, 2001. **42**: p. 545-563.
4. Awad, S., Swaniker, F, Magee, J, Punch, J, Bartlett, RH, *Results of a phase I trial evaluating a liver support device utilizing albumin dialysis*. Surgery, 2001. **130**(2): p. 354-62.
5. Bernuau, J., Bernard, R, Benhamou, JP, *Fulminant and subfulminant liver failure. Definitions and causes*. Semin Liver Dis 1986. **6**(2): p. 97-106.
6. O'Grady, J., Schalm, SW, Williams, R, *Acute liver failure: Redefining the syndromes*. Lancet, 1993. **342**(8866): p. 273-75.
7. Gimson, A., Ede, RJ, Portmann, B, Williams, R, *Late-onset hepatic failure: Clinical, serological and histological features*. Hepatology, 1986. **6**: p. 288-294.
8. Tandon, B., Bernuau, J, O'Grady, J, Gupta, SD, Krisch, RE, Liaw, YF, Okuda, K, Acharya, SK, *Recommendations of the International Association for the Study of the Liver subcommittee on nomenclature of acute and subacute liver failure*. Journal of Gastroenterology and Hepatology 1999. **14**: p. 403-404.
9. Rifai, K., Bahr, MJ, *Akutes Leberversagen*. Internist, 2003. **44**(5): p. 585-598.
10. Teschke, R. (2001) *Toxische Leberschäden durch Arzneimittel*. Dtsch Arztebl **98**, A-2584 / B-2206 / C-2070.
11. Chitturi, S., Farrell, GC, *Herbal hepatotoxicity: an expanding but poorly defined problem*. J Gastroenterol Hepatol, 2000. **15**(10): p. 1093-1099.
12. Hessel, F., Grabein, K, Schnell-Inderst, P, Siebert, U, Caspary, W, Wasem, J (2006) *Extracorporeal hemodialysis with acute or decompensated chronic liver failure*. **7**, Doc08.
13. Canbay, A., Tacke, F, Hadem, J, Trautwein, C, Gerken, G, Manns, MP, *Acute Liver Failure: A Life-Threatening Disease*. Dtsch Arztebl Int, 2011. **108**(42): p. 714-720.
14. Ichai, P., Samuel D, *Epidemiology of liver failure*. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2011. **35**: p. 610-617.
15. Hadem, J., Tacke, F, Bruns, T, Langgartner, J, Strnad, P, Denk, GU, Fikatas, P, Manns, MP, Hofmann, WP, Gerken, G, Grünhage, F, Umgelter, A, Trautwein, C, Canbay, A, for the Acute Liver Failure Study Group Germany, *Etiologies and Outcomes of Acute Liver Failure in Germany*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012. **10**(6): p. 664-669.
16. Canbay, A., Jochum, C, Bechmann, LP, Festag, S, Gieseler, RK, Yüksel, Z, Lütkes, P, Saner, FH, Paul, A, Gerken, G, *Acute Liver Failure in a Metropolitan Area in Germany: a Retrospective Study (2002-2008)*. Z Gastroenterol. 2009, 2008. **47**(9): p. 807-813.
17. Wei, G., Bergquist, A, Broomé, U, Lindgren, S, Wallerstedt, S, Almer, S, Sangfelt, P, Danielsson, A, Sandberg-Gertzén, H, Löf, L, Prytz, H, Björnsson, E, *Acute Liver Failure in Sweden: Etiology and Outcome*. J Intern Med, 2007. **262**(3): p. 393-401.
18. Bernal, W., *Changing patterns of causation and the use of transplantation in the United Kingdom*. Semin Liver Dis, 2003. **23**(3): p. 227-237.
19. Ostapowicz, G., Fontana, RJ, Schiødt, FV, Larson, A, Davern, TJ, Han, SH, McCashland, TM, Shakil, AO, Hay, JE, Hynan, L, Crippin, JS, Blei, AT, Samuel,

- G, Reisch, J, Lee, WM, *Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the united states*. Ann Intern Med, 2002. **137**: p. 947-954.
20. Larson, A., Polson, J, Fontana, RJ, Davern, TJ, Lalani, E, Hynan, LS, Reisch, JS, Schiødt, FV, Ostapowicz, G, Shakil, AO, Lee, WM, *Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study*. Hepatology, 2005. **42**(6): p. 1364-72.
 21. Sugawara, K., Nakayama, N, Mochida, S, *Acute liver failure in Japan: definition, classification, and prediction of the outcome*. J Gastroenterol, 2012. **47**(8): p. 849-861.
 22. Wu, Y., Ho, MC, Hu, RH, et al., *Liver transplantation for acute liver failure*. Transplantation Proceedings 2004. **36**(2226-27).
 23. Li, L., Zhang, YM, Liu, XL, Du, WB, Huang, JR, Yang, Q, Xu, XW, Chen, YM, *Artificial liver support system in china: a review over the last 30 years*. Ther Apher Dial, 2006. **10**(2): p. 160-7.
 24. Dalton, H., Bendall, R, Ijaz, S, Banks, M, *Hepatitis E: an emerging infection in developed countries*. Lancet Infect Dis, 2008. **8**(11): p. 698-709.
 25. Lee, W., *Acute liver failure in the united states*. Semin Liver Dis, 2003. **23**(3): p. 217-226.
 26. Bismuth, H., Samuel, D, Castaing, D, Williams, R, Pereira, SP *Liver transplantation in Europe for patients with acute liver failure*. Semin Liver Dis 1996. **16**(4): p. 415-25.
 27. Lee, W., Squires, RH Jr, Nyberg, SL, Doo, E, Hoofnagle, JH, *Acute liver failure: summary of a workshop*. Hepatology, 2008. **47**(4): p. 1401-15.
 28. Chapman, R., Forman, D, Peto, R, *Liver transplantation for acute hepatic failure?* Lancet, 1990. **335**(8680): p. 32-5.
 29. Kramer, L., *Acute liver failure*. Wien Klin Wochenschr, 2004. **116**(3): p. 67-81.
 30. Adam, R., Karam, V, Delvart, V, O'Grady, J, Mirza, D, Klempnauer, J, Castaing, D, Neuhaus, P, Jamieson, N, Salizzoni, M, Pollard, S, Lerut, J, Paul, A, Garcia-Valdecasas, JC, Rodríguez, FS, Burroughs, A, *All contributing centers (www.eltr.org), European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA), Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR)*. J Hepatol, 2012. **57**(3): p. 675-688.
 31. Adam, R., Cailliez, V, Majno, P, Karam, V, McMaster, P, Caine, RY, O'Grady, J, Pichlmayr, R, Neuhaus, P, Otte, JB, Hoeckerstedt, K, Bismuth, H, *Normalised intrinsic mortality risk in liver transplantation: European liver transplant registry study*. Lancet, 2000. **356**: p. 612-627.
 32. Organtransplantation, D.S.; Available from: www.dso.de.
 33. Sen, S., Williams, R *New liver support devices in acute liver failure: a critical evaluation*. Semin Liver Dis 2003. **23**(3): p. 283-94.
 34. Hoofnagle, J., Carithers, RL, Shapiro, C, Ascher, N, *Fulminant hepatic failure: summary of a workshop*. Hepatology, 1995. **21**(1): p. 240-52.
 35. Ferenci, P., Lockwood, A, Mullen, K, Tarter, R, Weissenborn, K, Blei, AT, *Hepatic encephalopathy - definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology Vienna 1998*. Hepatology 2002. **35**(3): p. 716-721.
 36. O'Grady, J., *Acute liver failure*. Postgrad Med J, 2005. **81**(953): p. 148-154.
 37. O'Grady, J., Alexander, GJM, Hayllar, KM, Williams, R, *Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure*. Gastroenterology, 1989. **97**: p. 439-445.

38. Blei, A., Olafsson, S, Therrien, G, Butterworth, RF, *Ammonia-induced brain edema and intracranial hypertension in rats after portacaval anastomosis*. Hepatology, 1994. **19**(6): p. 1437-44.
39. Haeussinger, D., Gerok, W, ed. *Rückwirkungen von Lebererkrankungen auf das zentrale Nervensystem: Hepatogene Enzephalopathie*. 2nd edn ed. 1995, Urban u. Schwarzenberg: München, Wien, Baltimore. 845-859.
40. Stewart, C., Cerhan, J, *Hepatic Encephalopathy: A Dynamic or Static Condition*. Metab Brain Dis, 2005. **20**(3): p. 193-204.
41. Norenberg, M., Jayakumar,, AR, Rama Rao KV, *Oxidative stress in the pathogenesis of hepatic encephalopathy*. Metabolic Brain Disease, 2004. **19**(3/4): p. 313-329.
42. Blei, A., *Pathophysiology of brain edema in fulminant hepatic failure, revisited*. Metab Brain Dis 2001. **16**: p. 85-94.
43. Fraser, C., Arieff, MD, *Hepatic Encephalopathy*. N Engl J Med, 1985. **313**(14): p. 865-873.
44. Haeussinger, D., *Nitrogen metabolism in liver: structural-functional organization and physiological implications*. Biochem J, 1990. **267**: p. 281-290.
45. Jalan, R., *Pathophysiological basis of therapy of raised intracranial pressure in acute liver failure*. Neurochem Int, 2005. **47**(1-2): p. 78-83.
46. Moore, J., Love, E, Craig, DG, Hayes, PC, Simpson, KJ, *Acute kidney injury in acute liver failure: a review*. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2013. **Epub ahead of print**.
47. Moore, K., *Renal failure in acute liver failure*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1999. **11**(9): p. 967-975.
48. Jain, S., Pendyala, P, Varma, S, Sharma, N, Joshi, K, Chawla, Y, *Effect of renal dysfunction in fulminant hepatic failure*. Trop Gastroenterol, 2000. **21**(3): p. 118-120.
49. Bernal, W., Auzinger, G, Sizer, E, Wendon, J, *Intensive care management of acute liver failure*. Semin Liver Dis, 2008. **28**(2): p. 188-200.
50. Lata, J., *Hepatorenal syndrome*. World J Gastroenterol, 2012. **18**(36): p. 4978-4984.
51. Guevara, M., Ginès, P, *Hepatorenal Syndrome*. Dig Dis, 2005. **23**: p. 47-55.
52. Wu, V., Ko, WJ, Chang, HW, Chen, YS, Chen, YW, Chen, YM, Hu, FC, Lin, YH, Tsai, PR, Wu, KD, *Early renal replacement therapy in patients with postoperative acute liver failure associated with acute renal failure: effect on postoperative outcomes*. J Am Coll Surg, 2007. **205**(2): p. 266-276.
53. Auzinger, G., Wendon, J, *Intensive care management of acute liver failure*. Curr Opin Crit Care, 2008. **14**(2): p. 179-188.
54. Williams, R., *Classification, etiology and considerations of outcome in acute liver failure*. Semin Liver Dis, 1996. **16**: p. 343-8.
55. Lee, W., *Acute liver failure*. Semin Respir Crit Care Med, 2012. **33**(1): p. 36-45.
56. Anand, A., Nightingale, P, Neuberger JM, *Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: An assessment of the King's criteria*. J Hepatol, 1997. **26**(1): p. 62-68.
57. Stravitz, R., Lisman, T, Luketic, VA, Sterling, RK, Puri, P, Fuchs, M, Ibrahim, A, Lee, WM, Sanyal, AJ, *Minimal effects of acute liver injury/acute liver failure on hemostasis as assessed by thromboelastography*. J Hepatol, 2012. **56**(1): p. 129-136.

58. Lisman, T., Bakhtiari, K, Adelmeijer, J, Meijers, JC, Porte, RJ, Stravitz, RT, *Intact thrombin generation and decreased fibrinolytic capacity in patients with acute liver injury or acute liver failure*. J Thromb Haemost, 2012. **10**(7): p. 1312-1319.
59. Lisman, T., Caldwell, SH, Burroughs, AK, Northup, PG, Senzolo, M, Stravitz, RT, Tripodi, A, Trotter, JF, Valla, DC, Porte, RJ, *Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs*. J Hepatol, 2010. **53**(2): p. 362-371.
60. Northup, P., Sundaram, V, Fallon, MB, Reddy, KR, Balogun, RA, Sanyal, AJ, Anstee, QM, Hoffman, MR, Ikura, Y, Caldwell, SH, *Hypercoagulation and thrombophilia in liver disease*. J Thromb Haemost, 2008. **6**(1): p. 2-9.
61. Hugenholtz, G., Adelmeijer, J, Meijers, JC, Porte, RJ, Stravitz, RT, Lisman, T, *An unbalance between von Willebrand factor and ADAMTS13 in acute liver failure: implications for hemostasis and clinical outcome*. Hepatology, 2013. **58**(2): p. 752-761.
62. Wigmore, S., Walsh, TS, Lee, A, Ross, JA, *Pro-inflammatory cytokine release and mediation of the acute phase protein response in fulminant hepatic failure*. Intensive Care Med, 1998. **24**(3): p. 224-229.
63. Antoniadou, C., Berry, PA, Wendon, JA, Vergani, D, *The importance of immune dysfunction in determining outcome in acute liver failure*. J Hepatol, 2008. **49**(5): p. 845-861.
64. Leber, B., Spindelboeck, W, Stadlbauer, V, *Infectious complications of acute and chronic liver disease*. Semin Respir Crit Care Med, 2012. **33**(1): p. 80-95.
65. Rolando, N., Wade, J, Davalos, M, Wendon, J, Philpott-Howard, J, Williams, R, *The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure*. Hepatology, 2000. **32**(4 Pt. 1): p. 734-739.
66. Wade, J., Rolando, N, Philpott-Howard, J, Wendon, J, *Timing and aetiology of bacterial infections in a liver intensive care unit*. J Hosp Infect, 2003. **53**(2): p. 144-146.
67. Rolando, N., Harvey, F, Brahm, J, Philpott-Howard, J, Alexander, G, Gimson, A, Casewell, M, Fagan, E, Williams, R, *Prospective study of bacterial infection in acute liver failure: an analysis of fifty patients*. Hepatology, 1990. **11**(1): p. 49-53.
68. Rinella, M., Sanyal, A, *Intensive management of hepatic failure*. Semin Respir Crit Care Med, 2006. **27**(3): p. 241-261.
69. Shakil, A., Kramer, D, Mazariegos, GV, Fung JJ, Rakela, J, *Acute liver failure: Clinical features, outcome analysis and applicability of prognostic criteria*. Liver Transpl, 2000. **6**(2): p. 163-169.
70. Pauwels, A., Mostefa-Kara, N, Florent, C, Levy, VG, *Emergency liver transplantation for acute liver failure. Evaluation of London and Clichy criteria* J Hepatol 1993. **17**(1): p. 124-127.
71. Mitchell, I., Bihari, D, Chang, R, Wendon, J, Williams R, *Earlier identification of patients at risk from acetaminophen-induced acute liver failure*. Crit Care Med, 1998. **26**(2): p. 279-284.
72. Bernal, W., Donaldson, N, Wyncoll, D, Wendon, J, *Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: A cohort study*. Lancet, 2002. **16**(359(9306)): p. 558-563.
73. Heemann, U., Treichel, U, Loock, J, Philipp, T, Gerken, G, Malago, M, Klammt, S, Loehr, M, Liebe, S, Mitzner, S, Schmidt, R, Stange, J, *Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study*. Hepatology, 2002. **36**(4 Pt 1): p. 949-958.

74. Jochum, C., Gieseler, RK, Gawlista, I, Fiedler, A, Manka, P, Saner, FH, Roggendorf, M, Gerken, G, Canbay, A, *Hepatitis B-associated acute liver failure: immediate treatment with entecavir inhibits hepatitis B virus replication and potentially its sequelae*. Digestion, 2009. **80**(4): p. 235-240.
75. Jindal, A., Kumar, M, Sarin, SK, *Management of acute hepatitis B and reactivation of hepatitis B*. Liver Int, 2012. **33**(Suppl. 1): p. 164-175.
76. Tillmann, H., Zachou, K, Dalekos, GN, *Management of severe acute to fulminant hepatitis B: to treat or not to treat or when to treat?* Liver Int, 2012. **32**(4): p. 544-553.
77. Bauer, M., Paxian, M, Kortgen, A, *Acute liver failure. Current aspects of diagnosis and therapy*. Anaesthesist, 2004. **53**(6): p. 511-530.
78. Wolf, H., Michalopoulos, GK, *Hepatocyte regeneration in acute fulminant and nonfulminant hepatitis: A study of proliferating cell nuclearantigen expression* Hepatology, 1992. **15**(4): p. 707-713.
79. Busuttil, R., Colonna, JO 2nd, Hiatt, JR, Brems, JJ, el Khoury, G, Goldstein, LI, Quinones-Baldrich, WJ, Abdul-Rasool, IH, Ramming KP, *The first 100 liver transplants at UCLA*. Ann Surg, 1987. **206**: p. 387-402.
80. Sussman, N., Gislason, GT, Kelly, JH, *Extracorporeal liver support. Application to fulminant hepatic failure*. J Clin Gastroenterology, 1994. **18**: p. 707-713.
81. Williams, R., *Artificial Liver Support in fulminant hepatic failure*. Bull N Y Acad Med, 1975. **51**(4): p. 508-518.
82. Gazzard, B., Weston, MJ, Murray-Lyon, IM, Flax, H, Record, CO, Williams, R, Portmann, B, Langley, PG, Dunlop, EH, Mellon, PJ, Ward, MB, *Charcoal haemoperfusion in the treatment of fulminant hepatic failure*. Lancet, 1974. **1**(7870): p. 1301-7.
83. Rifai, K., Bahr, MJ, Schneider, A, Manns, MP, *Liver replacement therapy. Reliable indications in acute liver failure*. Internist, 2003. **44**(12): p. 1485-1490.
84. Nyberg, S., Hibbs, JR, Hardin, JA, Germer, JJ, Persing, DH, *Transfer of porcine endogenous retrovirus across hollow fiber membranes*. Transplantation Proceedings, 1999. **76**: p. 1251-1255.
85. Patience, C., Takeuchi, Y, Weiss, RA, *Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs*. Nat Med, 1997. **3**: p. 282-6.
86. Sussman, N., Gislason, GT, Conlin, CA, Kelly JH, *The Hepatix extracorporeal liver assist device: initial clinical experience*. Artif Organs, 1994. **18**(5): p. 390-6.
87. Ellis, A., Hughes, RD, Wendon, JA, Dunne, J, Langley, PG, Kelly, JH, Gislason, GT, Sussman, NL, Williams, R, *Pilot-controlled trial of the extracorporeal liver assist device in acute liver failure*. Hepatology, 1996. **24**: p. 1446-1451.
88. Millis, J., Cronin, DC, Johnson R, Conjeevaram, H, Conlin, C, Trevino, S, Maguire, P, *Initial experience with the modified extracorporeal liver-assist device for patients with fulminant hepatic failure: system modifications and clinical impact*. Transplantation Proceedings, 2002. **74**: p. 1735-1746.
89. Samuel, D., Ichai, P, Feray, C, Saliba, F, Azoulay, D, Arulnaden, JL, Debat, P, Gigou, M, Adam, R, Bismuth, A, Castaing, D, Bismuth, H, *Neurological improvement during bioartificial liver sessions in patients with acute liver failure awaiting transplantation*. Transplantation Proceedings, 2002. **73**(2): p. 257-264.
90. Rozga, J., Podesta, L, LePage, E, Morsiani, E, Moscioni, AD, Hoffman, A, Sher, L, Villamil, F, Woolf, G, McGrath, M, et al., *A bioartificial liver to treat severe acute liver failure*. Ann Surgery, 1994. **219**: p. 538-546.

91. Mullon, C., Pitkin, Z, *The HepatAssist bioartificial liver support system: clinical study and pig hepatocyte process*. Expert Opin Investig Drugs, 1999. **8**(3): p. 229-235.
92. Demetriou, A., Rozga, J, Podesta, L, Lepage, E, Morsiani, E, Moscioni, AD, Hoffman, A, McGrath, M, Kong, L, Rosen, H, et al., *Early clinical experience with a hybrid bioartificial liver*. Scand J Gastroenterol Suppl, 1995. **208**: p. 111-117.
93. Demetriou, A., Brown, SR, 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 Surgery, 2004. **239**: p. 660-670.
94. Mazariegos, G., Kramer, DJ, Lopez, RC, Shakil, AO, Rosenbloom, AJ, DeVera, M, Giraldo, M, Grogan, TA, Zhu, Y, Fulmer, ML, Amiot, BP, Patzer, JF, *Safety observations in phase I clinical evaluation of the Excorp Medical Bioartificial Liver Support System after the first four patients*. ASAIO J, 2001. **47**(5): p. 471-475.
95. Mazariegos, G., Patzer, JF 2nd, Lopez, R, Giraldo, M, Devera, ME, Grogan, TA, Zhu, Y, Fulmer, ML, Amiot, BP, Kramer, DJ, *First clinical use of a novel bioartificial liver support system (BLSS)*. Am J Transplant, 2002. **2**(3): p. 260-6.
96. van de Kerkhove, M., Di Florio, E, Scuderi, V, Mancini, A, Belli, A, Bracco, A, Dauri, M, Tisone, G, Di Nicuolo, G, Amoroso, P, Spadari, A, Lombardi, G, Hoekstra, R, Calise, F, Chamuleau, RA, *Phase I clinical trial with the AMC-bioartificial liver*. Int J Artif Organs, 2002. **25**(10): p. 950-9.
97. van de Kerkhove, M., Hoekstra, R, Chamuleau, RA, van Gulik, TM, *Clinical application of bioartificial liver support systems*. Ann Surgery, 2004. **240**(2): p. 216-30.
98. Gerlach, J., Ziemer, R, Neuhaus, P, *Fulminant liver failure: relevance of extracorporeal hybrid liver support systems*. Int J Artif Organs, 1996. **19**(1): p. 7-13.
99. Sauer, I., Neuhaus, P, Gerlach, J, *Concept for modular extracorporeal liver support for the treatment of acute hepatic failure*. Metab Brain Dis 2002. **17**(4): p. 477-84.
100. Sauer, I., Obermeyer, N, Kardassis, D, *Development of a hybrid liver support system*. Ann N Y Acad Sci 2001. **944**: p. 308-19.
101. Sauer, I., Zeilinger, K, Obermayer, N, Pless, G, Grünwald, A, Pascher, A, Mieder, T, Roth, S, Goetz, M, Kardassis, D, Mas, A, Neuhaus, P, Gerlach, JC, *Primary human liver cells as source for modular extracorporeal liver support - a preliminary report*. Int J Artif Organs, 2002. **25**(10): p. 1001-5.
102. Gerlach, J., Encke, J, Hole, O, Muller, C, Ryan, CJ, Neuhaus, P, *Bioreactor for a larger scale hepatocyte in vitro perfusion*. Transplantation Proceedings, 1994. **58**: p. 984-988.
103. Gerlach, J., Encke, J, Hole, O, Muller, C, Courtney, JM, Neuhaus, P, *Hepatocyte culture between three dimensionally arranged biomatrix-coated independent artificial capillary systems and sinusoidal endothelial cell co-culture compartments*. Int J Artif Organs, 1994. **17**(5): p. 301-306.
104. Sauer, I., Kardassis, D, Zeilinger, K, Pascher, A, Gruenwald, A, Pless, G, Irgang, M, Kraemer, M, Puhl, G, Frank, J, Müller, AR, Steinmüller, T, Denner, J,

- Neuhaus, P, Gerlach, JC, *Clinical extracorporeal hybrid liver support - phase I study with primary porcine liver cells*. Xenotransplantation, 2003. **10**: p. 460-469.
105. Sauer, I., Zeilinger, K, Pless, G, Kardassis, D, Theruvath, T, Pascher, A, Goetz, M, Neuhaus, P, Gerlach, JC, *Extracorporeal liver support based on primary human liver cells and albumin dialysis - treatment of a patient with primary graft non-function*. J Hepatol, 2003. **39**(4): p. 649-653.
106. Bernard, C., ed. *Sur le mecanisme de la formation du sucre dans la foie*. Vol. 41. 1855, CR Acad Sci: Paris. 461.
107. Lie, T., Gütgemann, A, Siedeck, M, Rommelsheim, K, Müller, J, Dengler, HJ, Lelbach, WK, ed. *Treatment of hepatic coma using extracorporeal perfusion with baboon and human liver as well as with activated charcoal*. Langenbecks Archiv Chirurgie 1976. 99-103.
108. Eiseman, B., Van Wyk, J, Griffen, WO, *Methods for extracorporeal hepatic assist*. Surg Gynecol Obstet, 1966. **123**(3): p. 522-30.
109. Pascher, A., Sauer, IM, Hammer, C, Gerlach, JC, Neuhaus, P, *Extracorporeal liver perfusion as hepatic assist in acute liver failure: a review of world experience*. Xenotransplantation, 2002. **9**: p. 309-324.
110. Stockmann, H., Hiemstra, CA, Marquet, RL, IJzermans, JN, *Extracorporeal perfusion for the treatment of acute liver failure*. Ann Surg, 2000. **231**: p. 460-470.
111. Kiley, J., Welch, HF, Pender, JC, Welch, CS, *Removal of blood ammonia by hemodialysis*. Proc Soc Exp Biol Med, 1956. **91**(3): p. 489-90.
112. Sauer, I., Goetz, M, Steffen, I, Walter, G, Kehr, DC, Schwartlander, R, Hwang, YJ, Pascher, A, Gerlach, JC, Neuhaus, P, *In vitro comparison of the molecular adsorbent recirculation system (MARS) and single-pass albumin dialysis (SPAD)*. Hepatology, 2004. **39**(5): p. 1408-14.
113. 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**(5): p. 419-425.
114. Kreymann, B., Seige, M, Schweigart, U, Koop, KF, Classen, M, *Albumin dialysis: Effective removal of copper in a patient with fulminant Wilson disease and successful bridging to liver transplantation: a new possibility for the elimination of protein-bound toxins* Hepatology, 1999. **31**(6): p. 1080-1085.
115. Collins, K., Roberts E, Adeli, K, Bohn, D, Harvey, E, *Single pass albumin dialysis (SPAD) in fulminant Wilsonian liver failure: a case report*. Pediatr Nephrol, 2008. **23**: p. 1013-1016.
116. Seige, M., Kreymann, B, Jeschke, B, Schweigart, U, Kopp, KF, Classen, M, *Long-term treatment of patients with acute exacerbation of chronic liver failure by albumin dialysis*. Transplant Proc, 1999. **31**(1-2): p. 1371-1375.
117. Chawla, L., Georgescu, F, Abell, B, Seneff MG, Kimmel PL, *Modification of continuous venovenous hemodiafiltration with single-pass albumin dialysate allows removal of serum bilirubin*. Am J of Kidney Dis, 2005. **45**(3): p. E51-E56.
118. Rahman, E., Al Suwaida, AK, Askar, A, *Single pass albumin dialysis in hepatorenal syndrome*. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2008. **19**(3): p. 479-84.
119. Boonsrirat, U., Tiranathanagul, K, Srisawat, N, Susantitaphong, P, Komolmit, P, Praditpornsilpa, K, Tungsanga, K, Eiam-Ong, S *Effective Bilirubin Reduction by Single-Pass Albumin Dialysis in Liver Failure*. Artificial Organs, 2009. **33**(8): p. 648-653.

120. Karvellas, C., Bagshaw, S, McDermid, R, Stollery, D, Bain, V, Gibney, RT, *A Case-Control Study of Single-Pass Albumin Dialysis for Acetaminophen-Induced Acute Liver Failure*. Blood Purif, 2009. **28**: p. 151-158.
121. Ringe, H., Varnholdt, V, Zimmering, M, Luck, W, Gratopp, A, König, K, Reich, S, Sauer, I, Gaedicke, G, Querfeld, U, *Continuous veno-venous single-pass albumin hemodiafiltration in children with acute liver failure*. Pediatr Crit Care Med, 2011. **12**(3): p. 257-264.
122. Askenazi, D., Goldstein, SL, Chang, IF, Elenberg, E, Feig, D, *Management of a Severe Carbamazepine Overdose Using Albumin-Enhanced Continuous Venovenous Hemodialysis*. Pediatrics, 2004. **113**: p. 406-409.
123. Stange, J., Mitzner, S, Ramlow, W, Gliesche T, Hickstein, H, Schmidt, R, *A New Procedure for the Removal of Protein Bound Drugs and Toxins*. ASAIO J, 1993. **39**: p. M621-M625.
124. Stange, J., Ramlow, W, Mitzner, S, Schmidt, R, Klinkmann, H, *Dialysis against a Recycled Albumin Solution Enables the Removal of Albumin-Bound Toxins*. Artif Organs, 1993. **17**(9): p. 809-813.
125. Mitzner, S., Stange, J, Klammt, S, Peszynski, P, Schmidt, R, Nöldge-Schomburg, G, *Extracorporeal Detoxification Using the Molecular Adsorbent Recirculating System for Critically Ill Patients with Liver Failure*. J Am Soc Nephrol, 2001. **12**: p. S75-S82.
126. Mitzner, S., Klammt, S, Peszynski, P, Hickstein, H, Korten, G, Stange, J, Schmidt, R, *Improvement of Multiple Organ Functions in Hepatorenal Syndrome During Albumin Dialysis with the Molecular Adsorbent Recirculating System*. Ther Apher, 2001. **5**(5): p. 417-422.
127. Mitzner, S., Stange, J, Klammt, S, Risler, T, Erley, CM, Bader, BD, Berger, ED, Lauchart, W, Peszynski, P, Freytag, J, Hickstein, H, Looock, J, Löhr, JM, Liebe, S, Emmrich, J, Korten, G, Schmidt R, *Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: Results of a prospective, randomized, controlled clinical trial*. Liver Transplantation, 2000. **6**(3): p. 277-286.
128. Stange, J., Mitzner, S, Risler, T, Erley, C, Lauchart, W, Goehl, H, Klammt, S, Peszynski, P, Freytag, J, Hickstein, H, Löhr, M, Liebe, S, Schareck, W, Hopt, U, Schmidt, R, *Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS): Clinical Results of a New Membrane-Based Blood Purification System for Bioartificial Liver Support*. Artif Organs, 1999. **23**(4): p. 319-330.
129. Krisper, P., Haditsch, B, Stauber, R, Jung, A, Stadlbauer, V, Trauner, M, Holzer, H, Schneditz, D, *In vivo quantification of liver dialysis: Comparison of albumin dialysis and fractionated plasma separation*. J of Hepatology, 2005. **43**(451-457).
130. Evenepoel, P., Laleman, W, Wilmer, A, Claes, K, Kuypers, D, Bammens, B, Nevens, F, Vanrenterghem, Y, *Prometheus Versus Molecular Adsorbents Recirculating System: Comparison of Efficiency in Two Different Liver Detoxification Devices*. Artificial Organs, 2006. **30**(4): p. 276-284.
131. Stange, J., Hassanein, TI, Mehta, R, Mitzner, SR, Bartlett, RH, *The molecular adsorbents recycling system as a liver support system based on albumin dialysis: a summary of preclinical investigations, prospective randomized, controlled clinical trial and clinical experience from 19 centres*. Artif J Organs 2002. **26**: p. 103-110.
132. Camus, C., Lavoué, S, Gacouin, A, Le Tulzo, Y, Lorho, R, Boudjéma, K, Jacquelinet, C, Thomas, R, *Molecular adsorbent recirculating system dialysis in*

- patients with acute liver failure who are assessed for liver transplantation. Intensive Care Med, 2006. 32: p. 1817-1825.*
133. Sorkine, P., Ben Abraham, R, Szold, O, Biderman, P, Kidron, A, Merchav, H, Brill, S, Oren, R, *Role of the molecular adsorbent recycling system (MARS) in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic liver failure. Crit Care Med, 2001. 29(7): p. 1332-6.*
 134. Donati, G., La Manna, G, Cianciolo, G, Grandinetti, V, Carretta, E, Cappuccilli, M, Panicali, L, Iorio, M, Piscaglia, F, Bolondi, L, Coli, L, Stefoni, S, *Extracorporeal Detoxification for Hepatic Failure Using Molecular Adsorbent Recirculating System: Depurative Efficiency and Clinical Results in a Long-Term Follow-Up. Artif Organs, 2013.*
 135. Parés, A., Herrera, M, Avilés, J, Sanz, M, Mas, A, *Treatment of resistant pruritus from cholestasis with albumin dialysis: combined analysis of patients from three centers. J Hepatol, 2010. 53(2): p. 307-312.*
 136. Stadlbauer, V., Krisper, P, Aigner, R, Haditsch, B, Jung, A, Lackner, C, Stauber, R, *Effect of extracorporeal liver support by MARS and Prometheus on serum cytokines in acute-on-chronic liver failure. Critical Care, 2006. 10(6): p. R169.*
 137. Wong, F., Raina, N, Richardson, R, *Molecular adsorbent recirculating system is ineffective in the management of type 1 hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis with ascites who have failed vasoconstrictor treatment. Gut, 2010. 59(3): p. 381-386.*
 138. Lavayssière, L., Kallab, S, Cardeau-Desangles, I, Nogier, MB, Cointault, O, Barange, K, Muscari, F, Rostaing, L, Kamar, N, *Impact of molecular adsorbent recirculating system on renal recovery in type-1 hepatorenal syndrome patients with chronic liver failure. J Gastroenterol Hepatol, 2013. 28(6): p. 1019-1024.*
 139. Wittebole, X., Hantson, P, *Use of the molecular adsorbent recirculating system (MARS™) for the management of acute poisoning with or without liver failure. Clin Toxicol (Phila), 2011. 49(9): p. 782-793.*
 140. Khuroo, M., Khuroo, MS, Farahat, K, *Molecular Adsorbent Recirculating System for Acute and Acute-on-Chronic Liver Failure: A Meta-analysis. Liver Transpl, 2004. 10(9): p. 1099-1106.*
 141. Vaid, A., Chweich, H, Balk, EM, Jaber, BL, *Molecular adsorbent recirculating system as artificial support therapy for liver failure: a meta-analysis. ASAIO J, 2012. 58(1): p. 51-59.*
 142. Saliba, F., Camus, C, Durand, F, Mathurin, P, Letierce, A, Delafosse, B, Barange, K, Perrigault, PF, Belnard, M, Ichaï, P, Samuel, D, *Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med, 2013. 159(8): p. 522-531.*
 143. Bañares, R., Nevens, F, Larsen, FS, Jalan, R, Albillos, A, Dollinger, M, Saliba, F, Sauerbruch, T, Klammt, S, Ockenga, J, Pares, A, Wendon, J, Brünner, T, Kramer, L, Mathurin, P, de la Mata, M, Gasbarrini, A, Müllhaupt, B, Wilmer, A, Laleman, W, Eefsen, M, Sen, S, Zipprich, A, Tenorio, T, Pavesi, M, Schmidt, HH, Mitzner, S, Williams, R, Arroyo, V, *Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. Hepatology, 2013. 57(3): p. 1153-62.*
 144. Falkenhagen, D., Strobl, W, Vogt, G, Schrefl, A, Linsberger, I, Gerner, FJ, Schoenhofen, M, *Fractionated plasma separation and adsorption system: a novel system for blood purification to remove albumin bound substances. Artif Organs, 1999. 23(1): p. 81-86.*

145. Rifai, K., Ernst, T, Kretschmer, U, Bahr, MJ, Schneider, A, Hafer, C, Haller, H, Manns, MP, Fliser, D, *Prometheus - a new extracorporeal system for the treatment of liver failure*. J Hepatol, 2003. **39**(6): p. 984-990.
146. Evenepoel, P., Laleman, W, Wilmer, A, Claes, K, Maes, B, Kuypers, D, Bammens, B, Nevens, F, Vanrenterghem, Y, *Detoxifying capacity and kinetics of prometheus--a new extracorporeal system for the treatment of liver failure*. Blood Purif, 2005. **23**(5): p. 349-358.
147. Rifai, K., Ernst, T, Kretschmer, U, Hafer, C, Haller, H, Manns, MP, Fliser, D, *The Prometheus device for extracorporeal support of combined liver and renal failure*. Blood Purif, 2005. **23**: p. 298-302.
148. Rifai, K., *Removal selectivity of Prometheus: a new extracorporeal liver support device*. World J Gastroenterol, 2006. **12**: p. 940-944.
149. Rifai, K., Hafer, C, Rosenau, J, Athmann, C, Haller, H, Peter, Manns, M, Fliser, D, *Treatment of severe refractory pruritus with fractionated plasma separation and adsorption (Prometheus)*. Scand J Gastroenterol, 2006. **41**(10): p. 1212-1217.
150. Sentürk, E., Esen, F, Özcan, P, Rifai, K, Pinarbasi, B, Cakar, N, Telci, L, *The treatment of acute liver failure with fractionated plasma separation and adsorption system: Experience in 85 applications*. Journal of Clinical Apheresis 2010. **25**: p. 195-201.
151. Grodzicki, M., Kotulski, M, Leonowicz, K, Zieniewicz, K, Krawczyk, M *Results of Treatment of Acute Liver Failure Patients With Use of the Prometheus FSPA System*. Transplant Proc, 2009. **41**: p. 3079-3081.
152. Bergis, D., Friedrich-Rust, M, Zeuzem, S, Betz, C, Sarrazin, C, Bojunga, J, *Treatment of Amanita phalloides intoxication by fractionated plasma separation and adsorption (Prometheus®)*. J Gastrointestin Liver Dis, 2012. **21**(2): p. 171-176.
153. Stadlbauer, V., Krisper, P, Beuers, U, Haditsch, B, Schneditz, D, Jung, A, Putz-Bankuti, C, Holzer, H, Trauner, M, Stauber, RE, *Removal of bile acids by two different extracorporeal liver support systems in acute-on-chronic liver failure*. ASAIO J, 2007. **53**(2): p. 187-193.
154. Oettl, K., Stadlbauer, V, Krisper, P, Stauber, RE, *Effect of extracorporeal liver support by molecular adsorbents recirculating system and Prometheus on redox state of albumin in acute-on-chronic liver failure*. Ther Apher Dial, 2009. **13**(5): p. 431-436.
155. Kribben, A., Gerken, G, Haag, S, Herget-Rosenthal, S, Treichel, U, Betz, C, Sarrazin, C, Hoste, E, Van Vlierberghe, H, Escorsell, A, Hafer, C, Schreiner, O, Galle, PR, Mancini, E, Caraceni, P, Karvellas, CJ, Salmhofer, H, Knotek, M, Ginès, P, Kozik-Jaromin, J, Rifai K, HELIOS Study Group, *Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure*. Gastroenterology, 2012. **142**(4): p. 782-789.
156. Rozga, J., Umehara, Y, Trofimenko, A, *A novel plasma filtration therapy for hepatic failure: preclinical studies*. Ther Apher Dial, 2006. **10**(2): p. 138-44.
157. Ho, D., Fan, S, To, J, Woo, Y, Zhang, Z, Lau, C, Wong, J, *Selective plasma filtration for treatment of fulminant hepatic failure induced by D-galactosamine in a pig model* Gut, 2002. **50**: p. 869-876.
158. Arbios. Available from: www.arbios.com/liver/patients.htm.

159. Ash, S., Blake, DE, Carr, DJ, Carter, C, Howard, T, Makowka, L, *Clinical effects of a sorbent suspension dialysis system in treatment of hepatic coma (the BioLogic-DT)*. Int J Artif Organs, 1992. **15**: p. 151-161.
160. Ash, S., *Hemodiabsorption in treatment of acute hepatic failure and chronic cirrhosis with ascites*. Artif Organs, 1994. **18**: p. 355-62.
161. Ash, S., Blake, DE, Carr, DJ, Harker KD, *Push-pull sorbent based pheresis for treatment of acute hepatic failure - The BioLogic-Detoxifier/ Plasma Filter System*. ASAIO J, 1998. **44**: p. 129-139.
162. Hughes, R., Pucknell, A, Routley, D, Langley, PG, Wendon, JA, Williams, R, *Evaluation of the BioLogic-DT sorbent suspension dialyser in patients with Fulminant hepatic failure*. Int J Artif Organs, 1994. **17**(12): p. 657-662.
163. Wilkinson, A., Ash, SR, Nissenson, AR, *Hemodiabsorption in treatment of hepatic failure*. J Transpl Coord, 1998. **8**(1): p. 43-50.
164. Ellis, A., Hughes, RD, Nicholl, D, Langley, PG, Wendon, JA, O'Grady, JG, Williams, R, *Temporary extracorporeal liver support for severe acute hepatitis using the BioLogic-DT*. Int J Artif Organs 1999. **22**(1): p. 27-34.
165. Schlechter, D., Nealon, TF, Gibbon, JH, *A simple extracorporeal device for reducing elevated blood ammonia levels*. Surgery, 1958. **44**: p. 892-897.
166. Rosenbaum, J., Kramer, MS, Raja, R, Boreyko, C, *Resin hemoperfusion: a new treatment for acute drug intoxication*. N Engl J Med, 1971. **284**(15): p. 874-883.
167. Juggi, J., *Extracorporeal cation-exchange circuits in the treatment hypaammonaemia of hepatic failure*. Med J Aust, 1973. **1**: p. 926-930.
168. Gimson, A., Braude, S, Mellon, PJ, Canalese, J, Williams, R, *Earlier charcoal haemoperfusion in fulminant hepatic failure*. Lancet, 1982. **2**(8300): p. 681-3.
169. O'Grady, J., 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**(5 Pt 1): p. 1186-92.
170. Trey, C., Burns, DG, Saunders, SJ, *Treatment of hepatic coma by exchange blood transfusion*. N Engl J Med, 1966. **274**(473-481).
171. Jones, E., Clain, D, Clink, HM, MacGillivray, M, Sherlock, S, *Hepatic coma due to acute hepatic necrosis treated by exchange-blood-transfusion*. Lancet, 1967. **2**(7508): p. 169-72.
172. Lepore, M., Martel, AJ, *Plasmapheresis with plasma exchange in hepatic coma. Methods and results in five patients with acute fulminant hepatic necrosis*. Ann Intern Med, 1970. **72**: p. 165-174.
173. Lepore, M., Stutman, LJ, Bonanno, CA, Conklin, EF, Robilotti, JG Jr, McKenna, PJ, *Plasmapheresis with plasma exchange in hepatic coma. II. Fulminant viral hepatitis as a systemic disease*. Arch Intern Med, 1972. **129**: p. 900-907.
174. Matsubara, S., Okabe, K, Ouchi, K, Miyazaki, Y, Yajima, Y, Suzuki, H, Otsuki, M, Matsuno, S, *Continuous removal of middle molecules by hemofiltration in patients with acute liver failure*. Crit Care Med, 1990. **18**: p. 1331-38.
175. Opolon, P., Rapin, JR, Huguet, C, Granger, A, Delorme, ML, Boschat, M, Sausse, A, *Hepatic failure coma (HFC) treated by polyacrylonitrile membrane (PAN) hemodialysis (HD)*. Trans Am Soc Artif Intern Organs, 1976. **22**: p. 701-710.
176. Knell, A., Dukes, DC, *Dialysis procedures in acute liver coma*. Lancet, 1976. **2**(7982): p. 402-3.
177. Jones, R., Strader, LD, Berry, WC, *Peritoneal dialysis in liver coma*. US Armed Forces Med J, 1959. **10**: p. 977-982.

178. Agarwal, R., Farber, MO, *Is continuous veno-venous hemofiltration for acetaminophen-induced acute liver and renal failure worthwhile?* Clin Nephrol, 2002. **57**: p. 167-70.
179. Bellomo, R., Ronco, C, *Continuous hemofiltration in the intensive care unit.* Crit Care Med, 2004. **4**: p. 339-345.
180. Sadamori, H., Yagi, T, Inagaki, M, Shima, Y, Matsuda, H, Tanaka, N, Sakaguchi, K, Tsuji, T, Matsumi, M, Katayama, H, Hirakawa, N, *High-flow-rate haemodiafiltration as a brain-support therapy proceeding to liver transplantation for hyperacute fulminant hepatic failure.* Eur J Gastroenterol Hepatol, 2002. **14**: p. 435-439.
181. Mori, T., Eguchi, Y, Shimizu, T, Endo, Y, Yoshioka, T, Hanasawa, K, Tani, T, *A case of acute hepatic insufficiency treated with novel plasmapheresis plasma diafiltration for bridge use until liver transplantation.* Ther Apher Dial, 2002. **6**: p. 463-466.
182. Patzer, J., Safta, SA, Miller, RH, *Slow Continuous Ultrafiltration with Bound Solute Dialysis.* ASAIO J, 2006. **52**: p. 47-58.
183. Arroyo, V., García-Martínez, R, Salvatella, X, *Human serum albumin, systemic inflammation, and cirrhosis.* Journal of Hepatology, 2014. **61**(2): p. 396-407.
184. Theodore, P., Jr., ed. *All about Albumin: Biochemistry, Genetics, and Medical Applications* 1996, Academic Press. 432.
185. Quinlan, G., Martin, GS, Evans, TW *Albumin: biochemical properties and therapeutic potential.* J Hepatol 2005. **421**(6): p. 1211-19.
186. Varshney, A., Sen, P, Ahmad, E, Rehan, M, Subbarao, N, Khan, RH, *Ligand binding strategies of human serum albumin: how can the cargo be utilized?* Chirality, 2010. **22**(1): p. 77-87.
187. Awad, S., Rich, PB, Kolla, S, Younger, JG, Reickert, CA, Downing, VP, Bartlett, RH, *Characteristics of an albumin dialysate hemodiafiltration system for the clearance of unconjugated bilirubin.* ASAIO J, 1997. **43**(5): p. 745-749.
188. Weisiger, R., Ostrow, JD, Koehler, RK, Webster, CC, Mukerjee, P, Pascolo, L, Tiribelli, C, *Affinity of Human Serum Albumin for Bilirubin Varies with Albumin Concentration and Buffer Composition.* J Biol Chem, 2001. **276**(32): p. 29953-29960.
189. Oettl, K., Stauber RE, *Physiological and pathological changes in the redox state of human serum albumin critically influence its binding properties.* British Journal of Pharmacology, 2007. **151**: p. 580-590.
190. Stange, J., Mitzner, SR, Klammt, S, Freytag, J, Peszynski, P, Loock, J, Hickstein, H, Korten, G, Schmidt, R, Hentschel, J, Schulz, M, Löhr, M, Liebe, S, Schareck, W, Hopt, UT, *Liver support by extracorporeal blood purification: a clinical observation.* Liver Transpl, 2000. **6**(5): p. 603-613.
191. Kapoor, D., Williams, R, Jalan, R, *MARS: a new treatment for hepatorenal failure. Molecular adsorbent and recirculating system.* Gastroenterology, 2000. **119**(6): p. 1799-1800.
192. Evenepoel, P., Maes, B, Wilmer, A, Nevens, F, Fevery, J, Kuypers, D, Bammens, B, Vanrenterghem, Y, *Detoxifying capacity and kinetics of the molecular adsorbent recycling system. Contribution of the different inbuilt filters.* Blood Purif, 2003. **21**(3): p. 244-252.
193. Mitzner, S., Klammt, S, Stange, J, Schmidt, R, *Albumin regeneration in liver support-comparison of different methods.* Ther Apher Dial, 2006. **10**(2): p. 108-17.

194. Patzer, J., *Principles of bound solute dialysis*. Ther Apher Dial, 2006. **10**(2): p. 118-124.
195. Drexler, K., Baustian, C, Richter, G, Ludwig, J, Ramlow, W, Mitzner, S, *Albumin Dialysis Molecular Adsorbents Recirculating System: Impact of Dialysate Albumin Concentration on Detoxification Efficacy*. Ther Apher, 2009. **13**(5): p. 393-398.
196. Cramer, I., *Messung von Rezirkulation und Clearance an temporären Doppellumenkathetern*. 2009.
197. Cordoba, J., Blei, AT, Mujais, S, *Determinants of ammonia clearance by hemodialysis*. Artif Organs, 1996. **20**: p. 800-803.
198. Hörl, W., Wanner C, ed. *Dialseverfahren in Klinik und Praxis. Technik und Klinik*. 6. Auflage ed. 2004, Georg Thieme Verlag.
199. Leyboldt, J., Cheung, AK, *Increases in mass transfere area coefficients and urea Kt/V with increasing dialysate flow rate are greater for high-flux dialyzers*. Am J Kidney Dis 2001. **38**(3): p. 575-579.
200. Meyer, T., Leeper, EC, Bartlett, DW, *Increasing dialysate flow and dialyzer mass transfer area coefficient to increase the clearance of protein-bound solutes*. Am Soc Nephrol, 2004. **15**: p. 1927-35.
201. Luo, F., Patel, KP, Marquez, IO, Plummer, NS, Hostetter, TH, Meyer, TW, *Effect of increasing dialyzer mass transfer area coefficient and dialysate flow on clearance of protein-bound solutes: a pilot crossover trial*. Am J Kidney Dis, 2009. **53**(6): p. 1042-49.
202. Ouseph, R., Ward, RA, *Increasing dialysate flow rate increases dialyzer urea mass transfer-area coefficients during clinical use*. Am J of Kidney Dis, 2001. **37**(2): p. 316-320.
203. Laleman, W., Wilmer, A, Evenepoel, P, Elst, IV, Zeegers, M, Zaman, Z, Verslype, C, Fevery, J, Nevens, F, *Effect of the molecular adsorbent recirculating system and Prometheus devices on systemic haemodynamics and vasoactive agents in patients with acute-on-chronic alcoholic liver failure*. Crit Care, 2006. **10**(4): p. R108.
204. Melin, T., Rautenbach, R, ed. *Membranverfahren. Grundlagen der Modul- und Anlagenauslegung*. 3. Auflage ed. 2007, Springer. 583.
205. Patzer, J., *Thermodynamic considerations in solid adsorption of bound solutes for patient support in liver failure*. Artif Organs, 2008. **32**(7): p. 499-508.
206. Bellmann, R., Graziadei, I, Feistritzer, C, Schwaighofer, H, Stellaard, F, Sturm, E, Wiedermann, C, Joannidis, M, *Treatment of refractory cholestatic pruritus after liver transplantation with albumin dialysis*. Liver Transpl, 2004. **10**(1): p. 107-114.
207. Tissières, P., Sasbón, JS, Devictor, D, *Liver support for Fulminant hepatic failure: Is it time to use the MARS System in children?* . Pediatr Crit Care Med, 2005. **6**(5): p. 585-591.
208. Klammt, S., Mitzner, S, Stange, J, Look, J, Heemann, U, Emmrich, J, Reisinger, E, Schmidt, R *Improvement of Impaired Albumin Binding Capacity in Acute-on-Chronic Liver Failure by Albumin Dialysis*. Liver Transpl, 2008. **14**: p. 1333-1339.
209. Sauer, I., *Innovative Strategien zur Therapie des Leberversagens - artifizielle, bioartifizielle und biologische Leberunterstützungskonzepte*. 2008.
210. Peszynski, P., Klammt, S, Peters, E, Mitzner, S, Stange, J, Schmidt, R, *Albumin dialysis: single pass vs. recirculation (MARS)*. Liver, 2002. **22**(Suppl.2): p. 40-42.
211. De Bruyn, T., Meijers, B, Evenepoel, P, Laub, R, Willems, L, Augustijns, P, Annaert, P, *Stability of therapeutic albumin solutions used for molecular*

- adsorbent recirculating system-based liver dialysis*. *Artif Organs*, 2012. **36**(1): p. 29-41.
212. Roth, G., Faybik, P, Hetz, H, *Pro-inflammatory interleukin-18 and Caspase-1 serum levels in liver failure are unaffected by MARS treatment*. *Dig Liver Dis*, 2009. **41**(6): p. 417-23.
213. Liu, J., Gluud, LL, Als-Nielsen, B, Gluud, C, *Artificial and bioartificial support systems for liver failure*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004. **1**(CD003628).
214. Zheng, Z., Li, X, Li, Z, Ma, X, *Artificial and bioartificial liver support systems for acute and acute-on-chronic hepatic failure: A meta-analysis and meta-regression*. *Exp Ther Med*, 2013. **6**(4): p. 929-936.
215. Kjaergard, L., 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**(2): p. 217-222.
216. Rifai, K., *Extracorporeal albumin dialysis*. *Hepatol Res*, 2008. **38**: p. S41-S45.
217. Krisper, P., Stauber, RE, *Technology insight: artificial extracorporeal liver support - how does Prometheus compare with MARS ?* *Nat Clin Pract Nephrol*, 2007. **3**(5): p. 267-76.
218. Kreymann, B., Seige, M, Schweigart, U, Koop, KF, Classen, M *Efficient removal of copper as well as uremic and hepatic toxins by albumin containing dialysate (case report)*. *J of Am Soc of Nephrol*, 1995. **6**(3): p. 495.

Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei meinem Ehemann und allen bedanken, die mich in meiner Arbeit unterstützt und ermutigt haben. Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Igor M. Sauer, der diese Arbeit mit großem Interesse und Engagement betreut hat. Mein ausdrücklicher Dank gilt Ingo Steffen, der mir stets hilfreich zur Seite stand und jederzeit ein wertvoller Ansprechpartner war. Bedanken möchte ich mich auch bei Max Götz für die technische Einarbeitung. Des Weiteren möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Arbeitsgemeinschaft Experimentelle Chirurgie bedanken, besonders bei Ruth Schwartlander, Ulrich Stumborg und Gesine Pless für ihre hilfreiche Unterstützung, die Bereitstellung der Geräte sowie für die angenehme Arbeitsatmosphäre.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikation

Gesa-Henrike Nawrot hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Sauer IM, Goetz M, Steffen I, Walter G, Kehr DC, Schwartlander R, Hwang YJ, Pascher A, Gerlach JC, Neuhaus P. **In vitro comparison of the molecular adsorbent recirculation system (MARS) and single-pass albumin dialysis (SPAD)**. Hepatology 2004; 39(5): 1408-14

Ich habe bei den Versuchen assistiert sowie bei der Literaturrecherche und Diskussion der Publikation mitgewirkt. Zudem habe ich an der Erstellung des Artikels und der Bearbeitung der Revision beteiligt.

Unterschrift der Doktorandin

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Gesa-Henrike Nawrot, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Single-Pass Albumin Dialyse (SPAD) zur Therapie des akuten Leberversagens - In-vitro Dosisfindungsstudie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet. Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Ätiologie des akuten Leberversagens

Tab. 2: Übersicht biologischer/ bioartifizieller Leberunterstützungsverfahren

Tab. 3: Übersicht artifizieller Leberunterstützungsverfahren

Tab. 4: Versuchsparameter der Reihe A und B

Tab. 5: Koeffizient, Standardfehler, t-Wert und p-Wert der Mittelwerte und Interaktion von Gesamt-Bilirubin bei verschiedenen Albuminkonzentrationen im Verhältnis zur Zeit. Referenzkonzentration ist 3% Albumin.

Tab. 6: Koeffizient, Standardfehler, t-Wert und p-Wert der Mittelwerte und Interaktion von konjugiertem Bilirubin bei verschiedenen Albuminkonzentrationen im Verhältnis zur Zeit. Referenzkonzentration ist 3% Albumin.

Tab. 7: Koeffizient, Standardfehler, t-Wert und p-Wert der Mittelwerte und Interaktion von Gallensäuren bei verschiedenen Albuminkonzentrationen im Verhältnis zur Zeit. Referenzkonzentration ist 3% Albumin.

Tab. 8: Koeffizient, Standardfehler, t-Wert und p-Wert der Mittelwerte und Interaktion von Ammoniak bei verschiedenen Albuminkonzentrationen im Verhältnis zur Zeit. Referenzkonzentration ist 3% Albumin.

Tab. 9: Koeffizient, Standardfehler, t-Wert und p-Wert der Mittelwerte und Interaktion von Kreatinin bei verschiedenen Albuminkonzentrationen im Verhältnis zur Zeit. Referenzkonzentration ist 3% Albumin.

Tab. 10: Koeffizient, Standardfehler, t-Wert und p-Wert der Mittelwerte und Interaktion von Harnstoff bei verschiedenen Albuminkonzentrationen im Verhältnis zur Zeit. Referenzkonzentration ist 3% Albumin.

Tab. 11: Koeffizient, Standardfehler, t-Wert und p-Wert der Mittelwerte und Interaktion von Harnsäure bei verschiedenen Albuminkonzentrationen im Verhältnis zur Zeit. Referenzkonzentration ist 3% Albumin.

Tab. 12: Koeffizient, Standardfehler, t-Wert und p-Wert der Mittelwerte und Interaktion von Gesamt-Bilirubin bei verschiedenen Flussgeschwindigkeiten im Verhältnis zur Zeit. Referenzgeschwindigkeit ist 700 ml/h.

- Tab. 13: Koeffizient, Standardfehler, t-Wert und p-Wert der Mittelwerte und Interaktion von konjugiertem Bilirubin bei verschiedenen Flussgeschwindigkeiten im Verhältnis zur Zeit. Referenzgeschwindigkeit ist 700 ml/h.
- Tab. 14: Koeffizient, Standardfehler, t-Wert und p-Wert der Mittelwerte und Interaktion von Gallensäuren bei verschiedenen Flussgeschwindigkeiten im Verhältnis zur Zeit. Referenzgeschwindigkeit ist 700 ml/h.
- Tab. 15: Koeffizient, Standardfehler, t-Wert und p-Wert der Mittelwerte und Interaktion von Ammoniak bei verschiedenen Flussgeschwindigkeiten im Verhältnis zur Zeit. Referenzgeschwindigkeit ist 700 ml/h.
- Tab. 16: Koeffizient, Standardfehler, t-Wert und p-Wert der Mittelwerte und Interaktion von Kreatinin bei verschiedenen Flussgeschwindigkeiten im Verhältnis zur Zeit. Referenzgeschwindigkeit ist 700 ml/h.
- Tab. 17: Koeffizient, Standardfehler, t-Wert und p-Wert der Mittelwerte und Interaktion von Harnstoff bei verschiedenen Flussgeschwindigkeiten im Verhältnis zur Zeit. Referenzgeschwindigkeit ist 700 ml/h.
- Tab. 18: Koeffizient, Standardfehler, t-Wert und p-Wert der Mittelwerte und Interaktion von Harnsäure bei verschiedenen Flussgeschwindigkeiten im Verhältnis zur Zeit. Referenzgeschwindigkeit ist 700 ml/h.
- Tab. 19: Absolute und relative Differenz der Konzentrationen von Gesamt-Bilirubin, Gallensäuren und Ammoniak zum Zeitpunkt 0 und 360 min der Versuchsreihe A mit vier unterschiedlichen Albuminkonzentrationen und einer Dialysatflussgeschwindigkeit von 700 ml/h.
- Tab. 20: Absolute und relative Differenz der Konzentrationen von Gesamt-Bilirubin, Gallensäuren und Ammoniak zum Zeitpunkt 0 und 360 min der Versuchsreihe B mit vier unterschiedlichen Dialysatflussgeschwindigkeiten und einer Albuminkonzentration von 3%.
- Tab. 21: Vergleich der Versuchsparameter von Patzer et al. und der SPAD-Studie.
- Tab. 22: Vergleich der relativen Differenz der Parameter Gesamt-Bilirubin, Gallensäuren und Ammoniak nach unterschiedlichen MARS-Anwendungen.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Circulus vitiosus des akuten Leberversagens. (Mit freundlicher Genehmigung der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Sauer et al.)

Abb. 2: Der Circulus vitiosus der Leberschädigung im akuten Leberversagen wird unterbrochen, indem die Entgiftungsfunktion der Leber ersetzt wird. Die Restitutio ad Integrum wird erleichtert. (Mit freundlicher Genehmigung der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Sauer et al.)

Abb. 3: Darstellung des zugrunde liegenden Prinzips der Albumindialyse. (Mit freundlicher Genehmigung der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Sauer et al.)

Abb. 4a: Herkömmlicher *In-vitro*-SPAD-Aufbau. Für die aktuelle Aufgabenstellung wurde das Verfahren verfeinert und eine zusätzliche Pumpe für Albumin angebaut, damit sich die Albumin-Standardbikarbonat-Lösung nicht entmischt.

Abb. 4b: Aktueller Aufbau des *In-vitro*-SPAD-Systems. Die zusätzliche Albumin-Pumpe ist unten links im Bild dargestellt. Ansonsten ist der Versuchsaufbau mit *Abbildung 4a* identisch.

Abb. 5: Schematischer Versuchsaufbau des SPAD-Verfahrens. (Modifiziert nach einer Abbildung der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Sauer et al.)

Abb. 6: Das Plasmareservoir, bestehend aus einer Durangewindflasche mit 1500ml Plasma, 100ml Toxinlösung und 400ml Albuminlösung (20%), wird kontinuierlich in einem Wasserbad bei $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ gehalten und zur korrekten Durchmischung mit einer konstanten Geschwindigkeit mechanisch bewegt.

Abb. 7: Zeitlicher Verlauf der absoluten (a) und normierten (c) Mittelwerte der Bilirubin-Konzentration bei vier verschiedenen Albuminkonzentrationen. Darstellung der Abnahme der Bilirubin-Konzentration als absolute (b) und normierte Boxplots (d).

Abb. 8: Zeitlicher Verlauf der absoluten (a) und normierten (c) Mittelwerte der Konzentration konjugierten Bilirubins bei vier verschiedenen Albuminkonzentrationen. Darstellung der Abnahme der Konzentration konjugierten Bilirubins als absolute (b) und normierte Boxplots (d).

Abb. 9: Zeitlicher Verlauf der absoluten (a) und normierten (c) Mittelwerte der Gallensäuren-Konzentration bei vier verschiedenen Albuminkonzentrationen. Darstellung der Abnahme der Gallensäuren-Konzentration als absolute (b) und normierte Boxplots (d).

- Abb. 10: Zeitlicher Verlauf der absoluten (a) und normierten (c) Mittelwerte der Ammoniak-Konzentration bei vier verschiedenen Albuminkonzentrationen. Darstellung der Abnahme der Ammoniak-Konzentration als absolute (b) und normierte Boxplots (d).
- Abb. 11: Zeitlicher Verlauf der absoluten (a) und normierten (c) Mittelwerte der Kreatinin-Konzentration bei vier verschiedenen Albuminkonzentrationen. Darstellung der Abnahme der Kreatinin-Konzentration als absolute (b) und normierte Boxplots (d).
- Abb. 12: Zeitlicher Verlauf der absoluten (a) und normierten (c) Mittelwerte der Harnstoff-Konzentration bei vier verschiedenen Albuminkonzentrationen. Darstellung der Abnahme der Harnstoff-Konzentration als absolute (b) und normierte Boxplots (d).
- Abb. 13: Zeitlicher Verlauf der absoluten (a) und normierten (c) Mittelwerte der Harnsäure-Konzentration bei vier verschiedenen Albuminkonzentrationen. Darstellung der Abnahme der Harnsäure-Konzentration als absolute (b) und normierte Boxplots (d).
- Abb. 14: Zeitlicher Verlauf der absoluten (a) und normierten (c) Mittelwerte der Bilirubin-Konzentration bei unterschiedlichen Dialysatgeschwindigkeiten und 3% Albumin. Darstellung der Abnahme der Bilirubin-Konzentration als absolute (b) und normierte (c) Boxplots (d).
- Abb. 15: Zeitlicher Verlauf der absoluten (a) und normierten (c) Mittelwerte der Konzentration konjugierten Bilirubins bei unterschiedlichen Dialysatgeschwindigkeiten und 3% Albumin. Darstellung der Abnahme der Konzentration konjugierten Bilirubins als absolute (b) und normierte (c) Boxplots (d).
- Abb. 16: Zeitlicher Verlauf der absoluten (a) und normierten (c) Mittelwerte der Gallensäuren-Konzentration bei unterschiedlichen Dialysatgeschwindigkeiten und 3% Albumin. Darstellung der Abnahme der Gallensäuren-Konzentration als absolute (b) und normierte (c) Boxplots.
- Abb. 17: Zeitlicher Verlauf der absoluten (a) und normierten (c) Mittelwerte der Ammoniak-Konzentration bei unterschiedlichen Dialysatgeschwindigkeiten und 3% Albumin. Darstellung der Abnahme der Ammoniak-Konzentration als absolute (b) und normierte (c) Boxplots.

Abb. 18: Zeitlicher Verlauf der absoluten (a) und normierten (c) Mittelwerte der Kreatinin bei unterschiedlichen Dialysatgeschwindigkeiten und 3% Albumin. Darstellung der Abnahme der Kreatinin-Konzentration als absolute (b) und normierte (c) Boxplots.

Abb. 19: Zeitlicher Verlauf der absoluten (a) und normierten (c) Mittelwerte der Harnstoff-Konzentration bei unterschiedlichen Dialysatgeschwindigkeiten und 3% Albumin. Darstellung der Abnahme der Harnstoff-Konzentration als absolute (b) und normierte (c) Boxplots.

Abb. 20: Zeitlicher Verlauf der absoluten (a) und normierten (c) Mittelwerte der Harnsäure-Konzentration bei unterschiedlichen Dialysatgeschwindigkeiten und 3% Albumin. Darstellung der Abnahme der Harnsäure-Konzentration als absolute (b) und normierte (c) Boxplots.

Abb. 21: Molekulare Struktur des humanen Albumins mit seinen vielen Bindungsseiten (Entnommen aus [183]).

Abb. 22: Mini-SPAD (Mit freundlicher Genehmigung der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Sauer et al.)