

**Εντατική θεραπεία
και κεραυνοβόλος ηπατική ανεπάρκεια
Σύγχρονες μέθοδοι υποστήριξης
της ηπατικής λειτουργίας**

Η κεραυνοβόλος (ταχέως εξελισσόμενη) ηπατική ανεπάρκεια (ΚΗΑ) χαρακτηρίζεται από υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα. Η έγκαιρη αντιμετώπιση σε μονάδα εντατικής θεραπείας και η δυνατότητα πραγματοποίησης επείγουσας μεταμόσχευσης ήπατος αποτελούν αναγκαιότητα για την επιβίωση των ασθενών. Η έλλειψη ηπατικών μοσχευμάτων έχει επιβάλει την αναζήτηση μεθόδων υποκατάστασης της ηπατικής λειτουργίας, που είτε θα δώσουν την ευκαιρία για αυτόματη ανάνηψη του πάσχοντος ήπατος ή θα αποτελέσουν «γέφυρα για τη μεταμόσχευση». Προσπάθειες που έγιναν στο παρελθόν, όπως η πλάσμαφαίρεση, η αιμοδιήθηση μέσω φίλτρων άνθρακα και η εξωσωματική διήθηση του αίματος μέσα από λεπτές τομές ηπατικού ιστού, δεν έτυχαν εκτεταμένης κλινικής εφαρμογής. Οι σύγχρονες μέθοδοι υποκατάστασης της ηπατικής λειτουργίας περιλαμβάνουν τη βοηθητική μεταμόσχευση τμηματικού ήπατος, το βιοτεχνητό ήπαρ, τη μεταμόσχευση ηπατοκυττάρων, την εξωσωματική αιμοδιήθηση μέσω απομονωμένου ολικού ήπατος και την ξενομεταμόσχευση. Η βοηθητική μεταμόσχευση τμηματικού ήπατος εμφανίζει το πλεονέκτημα ότι ο ασθενής απαλλάσσεται από την ανοσοκαταστολή, όταν αναλάβει λειτουργικά το εναπομείναν φυσικό ήπαρ. Το βιοτεχνητό ήπαρ είναι η πλέον υποσχόμενη σύγχρονη μέθοδος εξωσωματικής υποστήριξης του ήπατος και αποτελεί μοναδική τεχνολογική πρόκληση, καθώς αναπαράγει πολλές από τις πολύπλοκες ηπατικές λειτουργίες και διορθώνει τις μεταβολικές, αιμοδυναμικές και νευρολογικές διαταραχές, όπως την ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Κατά τη μεταμόσχευση ηπατοκυττάρων αποφεύγεται η μεγάλη χειρουργική επέμβαση και μπορεί να γίνουν περισσότερες θεραπευτικές προσπάθειες, διορθώνονται μεταβολικές διαταραχές και αντιμετωπίζονται η ΚΗΑ, αλλά και συγγενή μεταβολικά νοσήματα του ήπατος. Η αιμοδιήθηση μέσα από απομονωμένο ήπαρ εμφανίζει περιορισμένη αποτελεσματικότητα, για ανοσολογικούς κυρίως λόγους. Η ξενομεταμόσχευση, αν και βελτιώνει τη βιοχημική εικόνα και την ηπατικότητα, συνδέεται με ποικίλα ανοσολογικά προβλήματα. Η εφαρμογή των μεθόδων αυτών απαιτεί περισσότερη έρευνα και εμπειρία, ώστε να τύχουν ευρύτερης κλινικής εφαρμογής. Η διαγονιδιακή βιοτεχνολογία και η ανοσορύθμιση μπορούν να προσφέρουν τη δυνατότητα χρησιμοποίησης ξενογενών ιστών, ώστε να ξεπεραστεί το πρόβλημα της έλλειψης ανθρώπινων μοσχευμάτων.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος ταχέως εξελισσόμενη ή κεραυνοβόλος ηπατική ανεπάρκεια (ΚΗΑ) εισήχθη πριν 30 περίπου χρόνια από τους Trey et al, προκειμένου να χαρακτηρίσει την «οξεία εμφάνιση μαζικής νέκρωσης των ηπατοκυττάρων». ^{1,2} Σήμερα, παρά τη σύγχρονη προαγωγή της γνώσης πάνω

στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της ηπατικής λειτουργίας, αλλά και την πρόοδο στα μέσα εντατικής υποστήριξης των βαριά πασχόντων ασθενών, η κλινική αυτή οντότητα εξακολουθεί να αποτελεί πρόκληση για τον κλινικό γιατρό, γιατί χαρακτηρίζεται από πολύ υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα. ³⁻¹⁴ Οι ασθενείς με ΚΗΑ και

Γ. Γεροθουκά-
Κωστοπαναγιώτου,¹
Β. Σμυρνιώτης²

¹Μονάδα Αναισθησιολογίας,
²Β' Χειρουργική Κλινική, Ιατρική Σχολή,
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αρεαταίειο
Νοσοκομείο

Intensive care and fulminant hepatic
failure. Contemporary methods
of liver function support

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητηρίου

Αιμοδιήθηση
Ήπαρ
Ηπατοκύτταρα
Κεραυνοβόλος ηπατική ανεπάρκεια
Μεταμόσχευση

Υποβλήθηκε 25.1.2000
Εγκρίθηκε 1.3.2000

στάδιο εγκεφαλοπάθειας IV εμφανίζουν θνητότητα 90–95%, ενώ τη μοναδική αποτελεσματική θεραπευτική λύση δίνει η μεταμόσχευση του ήπατος.^{15–20} Η έκβαση της ΚΗΑ μετά από μεταμόσχευση ήπατος ποικίλλει, εξαρτώμενη από το βαθμό της βαρύτητας της νόσου πριν από τη μεταμόσχευση, ενώ η επιβίωση των ασθενών κυμαίνεται από 40–80%.^{15–20}

Η ΚΗΑ επιπλέκεται από σύνδρομο πολυοργανικής δυσλειτουργίας και οι κυριότερες επιπλοκές που επιβαρύνουν την έκβασή της είναι οι λοιμώξεις, το εγκεφαλικό οίδημα, η αναπνευστική ανεπάρκεια, η αιμοδυναμική αστάθεια και η νεφρική ανεπάρκεια. Το πλέον σημαντικό προγνωστικό δείκτη για την έκβαση των ασθενών αυτών αποτελεί η βαρύτητα της εγκεφαλικής δυσλειτουργίας.¹⁰ Είναι, συνεπώς, επιτακτική η ανάγκη της έγκαιρης μεταφοράς και αντιμετώπισης των ασθενών με ΚΗΑ, που βρίσκονται σε στάδιο εγκεφαλοπάθειας >II, σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) και μάλιστα μεταμοσχευτικού κέντρου. Σύμφωνα με τους Eisenhuber et al, η θνητότητα των ασθενών με ΚΗΑ μειώθηκε από 56% σε 32%, όταν η μεταφορά σε ΜΕΘ γινόταν έγκαιρα και υπήρχε η δυνατότητα για πραγματοποίηση επείγουσας μεταμόσχευσης ήπατος.¹⁰

Η συντηρητική αντιμετώπιση των ασθενών με ΚΗΑ στη ΜΕΘ περιλαμβάνει εφαρμογή μηχανικού αερισμού στους ασθενείς με στάδιο εγκεφαλοπάθειας ≥II, αντιμετώπιση του εγκεφαλικού οιδήματος με μανιτόλη και εφαρμογή υπεραερισμού, αντιμετώπιση της διέγερσης, διόρθωση των διαταραχών της ηλεκτρικής, κυρίως όταν πρόκειται να πραγματοποιηθούν επεμβατικές πράξεις, διόρθωση της υπογλυκαιμίας, χορήγηση λακτουλόζης και Ν-ακετυλκυστεΐνης (στην περίπτωση ΚΗΑ από λήψη παρακεταμόλης), πρόληψη και αντιμετώπιση των λοιμώξεων, αιμοδυναμική υποστήριξη (νεφροπροστατευτική δόση ντοπαμίνης, νοραδρεναλίνη) και αντιμετώπιση της νεφρικής ανεπάρκειας (αιμοδιήθηση με ή χωρίς συνδυασμό αιμοκάθαρσης).^{3,4,6–9,11,12} Δυστυχώς, όλοι οι ασθενείς με ΚΗΑ πρέπει να θεωρούνται ως υποψήφιοι για μεταμόσχευση ήπατος.^{15–20}

Δυστυχώς, σήμερα, η ευρεία εφαρμογή της ηπατικής μεταμόσχευσης σε ασθενείς με ΚΗΑ έχει τους εξής περιορισμούς: (α) την παγκοσμίως παρατηρούμενη έλλειψη ηπατικών μοσχευμάτων, που είναι ιδιαίτερα σημαντική για ορισμένες χώρες όπως η Ελλάδα, (β) τη συχνή ύπαρξη αντενδείξεων για την πραγματοποίησή της, όπως η σήψη, η προχωρημένη ηλικία, η σοβαρή παχυσαρκία κ.λπ., (γ) την ανάγκη ισόβιας χορήγησης ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, (δ) τη στέρση της ευκαιρίας για αυτόματη ανάνηψη του φυσικού ήπατος, στην περίπτωση των δυστυχώς αναστρέψιμων ηπατικών νοσημάτων και (ε) το υψηλό κόστος.^{15–20} Το κυριότερο και αμεσότερο πρό-

βλημα που επέβαλε την αναζήτηση μεθόδων προσωρινής υποκατάστασης της ηπατικής λειτουργίας είναι η εγκεφαλική δυσλειτουργία (ηπατική εγκεφαλοπάθεια), που πολλές φορές, ακόμη και όταν βρεθεί το κατάλληλο μόσχευμα, καθιστά τη μεταμόσχευση ανώφελη, λόγω της παρουσίας σοβαρών και μη αναστρέψιμων βλαβών του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Άλλες φορές, η ανάγκη για διάσωση του ασθενούς από βέβαιο θάνατο οδηγεί στη χρησιμοποίηση μη κατάλληλων μοσχευμάτων, με αποτέλεσμα την κακή έκβαση της μεταμόσχευσης. Για όλους αυτούς τους λόγους, από 40 και πλέον χρόνια έχουν αρχίσει οι προσπάθειες ανάπτυξης μεθόδων υποκατάστασης της ηπατικής λειτουργίας. Τέτοιες μέθοδοι ήταν αρχικά η πλασμαφαίρεση, η αιμοδιήθηση μέσω φίλτρων άνθρακα, η αιμοπροσρόφηση, η διήθηση του αίματος του ασθενούς μέσα από τομές ηπατικού ιστού κ.ά., που, παρά την προσωρινή βελτίωση των βιοχημικών μεταβλητών της ηπατικής λειτουργίας, δεν είχαν ουσιαστικά αποτελέσματα και ευρύτερη κλινική εφαρμογή.^{21–27} Η σύγχρονη έρευνα για την αναζήτηση μεθόδων υποκατάστασης της ηπατικής λειτουργίας περιλαμβάνει τα εξής: (α) τη βοηθητική μεταμόσχευση ήπατος (auxiliary liver transplantation), (β) το βιοτεχνητό ήπαρ (bioartificial liver), (γ) τη μεταμόσχευση απομονωμένων ηπατοκυττάρων (hepatocyte transplantation), (δ) την εξωσωματική διήθηση του αίματος μέσω απομονωμένου ολικού ήπατος (extracorporeal whole-organ perfusion) και (ε) την ξενομεταμόσχευση (xenotransplantation).

2. ΜΕΘΟΔΟΙ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗΣ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

2.1. Βοηθητική μεταμόσχευση ήπατος

Κατά την κλασική ορθοτοπική μεταμόσχευση του ήπατος απομακρύνεται το πάσχον ήπαρ –γίνεται, δηλαδή, ολική ηπατεκτομή– και ακολουθεί αντικατάστασή του από ολόκληρο ηπατικό μόσχευμα στην ίδια θέση, δηλαδή στο δεξιό υποχόνδριο. Αντίθετα, κατά τη βοηθητική μεταμόσχευση απομακρύνεται μόνον ο ένας λοβός του πάσχοντος φυσικού ήπατος, συνήθως ο δεξιός, ενώ διατηρείται ο φυσικός αριστερός λοβός και γίνεται μεταμόσχευση ορθοτοπικώς του δεξιού λοβού του μοσχεύματος (δεξιά βοηθητική μεταμόσχευση). Η βοηθητική μεταμόσχευση μπορεί να γίνει και αντίθετα, δηλαδή να διατηρηθεί ο δεξιός λοβός, να απομακρυνθεί ο αριστερός και να μεταμοσχευθεί στη θέση του ο αριστερός λοβός του μοσχεύματος (αριστερή βοηθητική μεταμόσχευση). Το μόσχευμα διαχωρίζεται στους δύο λοβούς ή και μειώνεται ακόμη περισσότερο σε μέγεθος, ανάλογα με τις ανάγκες, μετά την αφαίρεσή του από το δότη.^{28–34}

Η τεχνική αυτή εμφανίζει το πλεονέκτημα της διατήρησης φυσικού ηπατικού ιστού, ο οποίος, όταν ανανήψει από τη νόσο και λάβει χώρα η διαδικασία της ηπατικής αναγέννησης (liver regeneration), μπορεί να στηρίξει μόνος του τις μεταβολικές απαιτήσεις του οργανισμού. Κατόπιν τούτου, επιτρέπεται η διακοπή της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, οπότε το μόσχευμα ατροφεί και ο ασθενής επιβιώνει φυσιολογικά με το φυσικό του ήπαρ. Η τεχνική αυτή εφαρμόζεται σε επιλεγμένους ασθενείς με ΚΗΑ, που έχουν πιθανότητα να ανανήψουν αυτόματα από την ηπατική νόσο.

Έχουν πραγματοποιηθεί, επίσης, βοηθητικές ετεροτοπικές μεταμοσχεύσεις, κατά τις οποίες το ηπατικό μόσχευμα τοποθετείται σε διαφορετική θέση εκτός της φυσικής (ετεροτοπικά), συνήθως κάτω από το φυσικό ήπαρ. Η τεχνική αυτή έχει εφαρμοστεί σε μικρό αριθμό ασθενών, αλλά εμφανίζει το μειονέκτημα ότι συνδέεται με μειωμένη αιμάτωση του μοσχεύματος, καθώς και με μειωμένη αναγεννητική ικανότητα του φυσικού ήπατος.^{33,34}

2.2. Βιοτεχνητό ήπαρ

Από τη δεκαετία του 1950, μετά την επιτυχή εφαρμογή αιμοκάθαρσης στους νεφροπαθείς, είχαν ξεκινήσει προσπάθειες για ανάπτυξη ανάλογων μεθόδων εξωσωματικής υποστήριξης της ηπατικής λειτουργίας.²¹⁻²⁷ Τα τελευταία χρόνια έχει ενταθεί το ενδιαφέρον για την ανάπτυξη τέτοιων συστημάτων, τα οποία αποβλέπουν κυρίως στην πρόληψη της επέλευσης σοβαρής ενδοκρνιακής υπέρτασης, που πολλές φορές είτε επιφέρει το θάνατο του ασθενούς ή καθιστά τη μεταμόσχευση άνευ αξίας, αφού πλέον έχουν επέλθει μη αναστρέψιμες βλάβες του ΚΝΣ.^{35,36}

Οι σύγχρονες βιοτεχνολογικές δυνατότητες, όπως της απομόνωσης των ηπατοκυττάρων με ενζυμικές μεθόδους (κολλαγενάση), της παρατεταμένης συντήρησής τους υπό υγρό άζωτο και της παρασκευής βιοσυμβατών υλικών, συνέβαλαν στην εξασφάλιση της δυνατότητας λειτουργίας και χρησιμοποίησής τους σε συστήματα τεχνητής υποστήριξης της ηπατικής λειτουργίας (υβριδικά συστήματα).³⁷⁻⁴⁴ Σήμερα, καταβάλλεται μεγάλη ερευνητική προσπάθεια ανάπτυξης τέτοιων συστημάτων με τη χρήση ηπατοκυττάρων, είτε ανθρώπινων (π.χ. κυτταρικών σειρών C3A, από ηπατοβλαστώματα), είτε ξενογενών (π.χ. από χοίρους). Η χρησιμοποίηση υψηλής καθαρότητας πληθυσμών απομονωμένων ηπατοκυττάρων, χωρίς αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και κύτταρα πλούσια σε αντιγόνα τάξης II, μειώνει την πιθανότητα ανάπτυξης υπερευαισθησίας έναντι των ηπατοκυττάρων του χοίρου. Ο αριθμός των ηπατοκυττάρων που τοποθετούνται μέσα στο βιοαντιδραστήρα είναι περίπου 5×10^9 .⁴⁸ Αυτός ο

αριθμός δεν έχει επιλεγεί αυθαίρετα. Σύμφωνα με πειραματικά δεδομένα, για να ικανοποιηθούν οι ανάγκες ενός ενήλικα σωματικού βάρους 70 kg απαιτείται τουλάχιστον 10–20% της ηπατικής μάζας, που αντιστοιχεί σε 150 g ηπατικού ιστού ή $1,5 \times 10^{10}$ ηπατοκύτταρα. Κατά την κεραυνοβόλο ηπατική ανεπάρκεια, επειδή υφίσταται κάποιου βαθμού υπολειμματική ηπατική λειτουργία, η επιπλέον προσθήκη 3–5% ηπατικής μάζας (που αντιστοιχεί σε $3-5 \times 10^9$ ηπατοκύτταρα) αρκεί για να ικανοποιήσει τις μεταβολικές απαιτήσεις του οργανισμού. Αυτός είναι κατά προσέγγιση και ο αριθμός των ηπατοκυττάρων που εισάγονται στο βιοαντιδραστήρα.⁴⁵⁻⁴⁸

Τα ηπατοκύτταρα μπορούν να ενσωματώνονται σε διάφορα υλικά, όπως μικροσφαιρίδια από κολλαγόνο, ενισχύοντας έτσι τη συσσωρευτική ικανότητα των ηπατοκυττάρων και την κατά σμήνη διάταξή τους (clusters), τα οποία προσφέρουν ένα τρισδιάστατο υπόστρωμα, που εξασφαλίζει την ομοιογενή κατανομή τους κατά την εγκατάστασή τους στο βιοαντιδραστήρα και την ομοιόμορφη έκθεσή τους στο πλάσμα του ασθενούς. Τα ηπατοκύτταρα, μεμονωμένα ή υπό μορφή σμήνους, εγκαθίστανται στο βιοαντιδραστήρα (bioreactor), προσκολλώμενα στην επιφάνεια των ινών από κυτταρίνη ή πολυσουλφόνη. Οι ίνες αυτές φέρουν στην επιφάνειά τους μικροπόρους (διαμέτρου 0,2 μm), μέσω των οποίων τα ηπατοκύτταρα έρχονται σε επαφή με το διερχόμενο διά του βιοαντιδραστήρα αίμα ή πλάσμα του ασθενούς. Με αυτόν τον τρόπο εξασφαλίζονται στα απομονωμένα ηπατοκύτταρα οι προϋποθέσεις εγκατάστασης και έκφρασης των χαρακτηριστικών εκείνων λειτουργιών τους (μεταβολικής και συνθετικής), που συμβάλλουν στη στήριξη των μεταβολικών αναγκών, στην αιμοδυναμική σταθερότητα, στη νευρολογική βελτίωση και, κατά συνέπεια, στην επιβίωση του ασθενούς.^{37,44}

Το πλέον υποσχόμενο σήμερα υβριδικό σύστημα εξωσωματικής υποστήριξης της ηπατικής λειτουργίας φαίνεται πως είναι το βιοτεχνητό ήπαρ (bioartificial liver) των Demetriou et al, που αναπτύχθηκε στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Cedar's Sinai, του Los Angeles, στις ΗΠΑ.^{49,50} Το σύστημα αυτό ευρίσκεται σήμερα σε κλινική δοκιμή (στάδιο III και IV, σύμφωνα με το FDA, για εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας) σε Κέντρα των ΗΠΑ και της Ευρώπης. Στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Pittsburgh, PA, των ΗΠΑ βρίσκεται υπό προκλινική δοκιμή (φάση I) ανάλογο σύστημα.⁵¹

Στο σύστημα των Demetriou et al, το αίμα του ασθενούς φέρεται με ρυθμό 100 mL/min προς το κύκλωμα εξωσωματικής κυκλοφορίας, μέσω ενός καθετήρα διπλού αυλού τοποθετημένου στη μηριαία φλέβα, αφού προηγουμένως διέλθει μέσω συσκευής διαχωρισμού του αίματος σε έμμορφα συστατικά και πλάσμα. Με τον τρόπο αυτόν αποφεύγεται η αιμόλυση, η θρομβοπενία και η

ανάγκη χορήγησης ηπαρίνης, που δημιουργεί κινδύνους ενδοκρανιακής αιμορραγίας από την τοποθέτηση συστήματος παρακολούθησης της ενδοκρανιακής πίεσης. Το χρησιμοποιούμενο στο κύκλωμα αντιπηκτικό, για την αποφυγή θρομβοεμβολικών επεισοδίων, είναι το κιτρικό νάτριο, ενώ μετρώνται συχνά και διορθώνονται τα επίπεδα ιονισμένου ασβεστίου, για την αποφυγή «υπασβεσταιμίας από τη χρήση κιτρικών». Στη συνέχεια, το πλάσμα φέρεται προς το κύκλωμα του βιοτεχνητού ήπατος με ρυθμό 50 mL/min, όπου αποθηκεύεται σε μια δεξαμενή, από την οποία επανακυκλοφορεί με ρυθμό 400 mL/min, μέσω στήλης ενεργού άνθρακα (για τη μείωση της τοξικότητας του πλάσματος πριν αυτό έλθει σε επαφή με τα ηπατοκύτταρα), συσκευής θέρμανσης (για τη διατήρηση της θερμοκρασίας του πλάσματος σε φυσιολογικά επίπεδα), οξυγονωτή μεμβράνης και του βιοαντιδραστήρα, μέσα στον οποίο είναι εγκατεστημένα τα ηπατοκύτταρα, και, τέλος, επανέρχεται στο διαχωριστή πλάσματος, όπου επαναμιγνύεται με τα έμμορφα στοιχεία του αίματος και επιστρέφει πλέον ως ολικό αίμα μέσω του καθετήρα στον ασθενή, με ρυθμό 90–100 mL/min. Κάθε συνεδρία με το βιοτεχνητό ήπαρ διαρκεί περίπου 6 ώρες και λαμβάνει χώρα πάντοτε σε ΜΕΘ. Κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αντιμετώπισης με το βιοτεχνητό ήπαρ ο ασθενής υποβάλλεται παράλληλα και στη συντηρητική θεραπευτική αγωγή με μανιτόλη, υπεραερισμό, λακτουλόζη, αντιβιοπροφύλαξη, παρακολούθηση και υποστήριξη της κυκλοφορίας, της αναπνευστικής και νεφρικής λειτουργίας και της κατάστασης του ΚΝΣ, μέσω παρακολούθησης της ενδοκρανιακής πίεσης.^{3,4,6-9,11,12,35,36}

Οι κλινικές οντότητες που μπορούν να επιβάλλουν την εφαρμογή του βιοτεχνητού ήπατος είναι οι εξής: (α) η ταχέως εξελισσόμενη (κεραυνοβόλος) ηπατική ανεπάρκεια ιογενούς, τοξικής, φαρμακευτικής ή άλλης αιτιολογίας, σε ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό ηπατικού νοσήματος, (β) η εμφάνιση οξείας ηπατικής ανεπάρκειας επί εδάφους χρονίου ηπατικού νοσήματος, λόγω, π.χ., αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας ή αιμορραγίας πεπτικού, σε ασθενή που δεν πληρούσε ακόμη, μέχρι εκείνη τη στιγμή, τα κριτήρια για μεταμόσχευση, (γ) σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια μετά από εκτεταμένη ηπατεκτομή για νεοπλασία ή σοβαρή κάκωση του ήπατος, μέχρις ότου λάβει χώρα η διεργασία της ηπατικής αναγέννησης και της αποκατάστασης της ηπατικής λειτουργίας στον εναπομείναντα ηπατικό ιστό, (δ) πρωτοπαθής μη λειτουργία του ηπατικού μοσχεύματος (primary non-function) αμέσως μετά τη μεταμόσχευση του ήπατος, (ε) περιπτώσεις όπου το ηπατικό μόσχευμα είναι μικρού μεγέθους και αδυνατεί να καλύψει τις

ανάγκες του λήπτη μετά από τη μεταμόσχευση του ήπατος (small-for-size).⁴⁹⁻⁵¹

Η πρώτη διεθνώς κλινική σειρά από ασθενείς με ΚΗΑ, που αντιμετωπίστηκαν με εφαρμογή βιοτεχνητού ήπατος από τους Demetriou et al, συμπεριέλαβε τρεις ομάδες ασθενών: (α) ασθενείς με ΚΗΑ (23 ασθενείς), (β) ασθενείς με μεταμόσχευση του ήπατος και πρωτοπαθή μη λειτουργία του μοσχεύματος (3 ασθενείς) και (γ) ασθενείς με επεισόδιο οξείας ηπατικής ανεπάρκειας επί εδάφους χρονίας ηπατικής νόσου (10 ασθενείς). Οι τιμές αμμωνίας, ουρίας, κρεατινίνης, χοληρυθρίνης και τρανσαμινασών στον ορό των ασθενών βελτιώθηκαν και η υπογλυκαιμία διορθώθηκε με την εφαρμογή εξάωρων συνεδριών βιοτεχνητού ήπατος (αριθμός συνεδριών 1–5, μέσος όρος 2,4). Η νευρολογική κατάσταση των ασθενών, που συγκεντρώνει και το μέγιστο ενδιαφέρον, βελτιώθηκε σημαντικά, καθώς η εφαρμογή του βιοτεχνητού ήπατος μειώνει την ενδοκρανιακή πίεση και προφυλάσσει από την ανάπτυξη μη αναστρέψιμων εγκεφαλικών βλαβών.^{40,49-52}

Δυστηκτοί κίνδυνοι συνδεόμενοι με τη χρήση του βιοτεχνητού ήπατος είναι οι εξής: οξεία ή χρονία υπερευαισθησία έναντι των ηπατοκυττάρων του χοίρου, αιμορραγικές επιπλοκές (αιμάτωμα, αιμορραγία), θρόμβωση, υπασβεσταιμία, λευκοπενία, πωσινοφιλία, θρομβοπενία, αιμοδυναμική αστάθεια, οξεία πνευμονική υπέρταση, ισχαιμία μυοκαρδίου και λοίμωξη από μετάδοση παθογόνων μικροβίων από τα ηπατοκύτταρα του χοίρου.⁴⁹⁻⁵²

Το υβριδικό αυτό σύστημα, προϊόν εξέλιξης της βιοτεχνολογίας, φαίνεται να αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη μέθοδο αντιμετώπισης των ασθενών με ΚΗΑ. Ωστόσο, όπως συμβαίνει με κάθε νέα εξέλιξη στην Ιατρική, απαιτούνται λεπτομερείς κλινικοεργαστηριακές μελέτες για την αξιολόγηση και τελειοποίηση της μεθόδου, ώστε αυτή να καταστεί κατά το δυνατόν πιο αποτελεσματική, ασφαλής, χαμηλότερου κόστους και εφικτή σε κάθε χώρα που έχει τη δυνατότητα πραγματοποίησης ηπατικής μεταμόσχευσης.⁵²

2.3. Μεταμόσχευση ηπατοκυττάρων

Η μεταμόσχευση ηπατοκυττάρων αποτελεί εναλλακτική μέθοδο μεταμόσχευσης ηπατικού ιστού και έχει δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα για την υποστήριξη της οξείας ηπατικής ανεπάρκειας. Σύμφωνα με τη μέθοδο αυτή, μεταμοσχεύονται απομονωμένα ηπατοκύτταρα αντί για ολόκληρο ήπαρ.^{53,54} Τα πλεονεκτήματα της μεθόδου συνίστανται στο ότι (α) είναι τεχνικά απλούστερη, καθώς δεν απαιτείται εκτεταμένη χειρουργική επέμβαση, όπως στην περίπτωση της μεταμόσχευσης ολόκληρου του

ήπατος, (β) τα ηπατοκύτταρα μπορεί να προέρχονται από έναν ή περισσότερους ζώντες δότες και (γ) μπορεί να γίνονται περισσότερες της μίας θεραπευτικές προσπάθειες. Η τεχνική αυτή μπορεί να προσφέρει προσωρινή υποστήριξη της ηπατικής λειτουργίας χωρίς την ανάγκη ισόβιας ανοσοκατασταλτικής θεραπείας.

Η εφαρμογή της μεθόδου αφορά μέχρι σήμερα κυρίως σε πειραματικά μοντέλα με ηπατικό νόσημα. Οι θέσεις μεταμόσχευσης των ηπατοκυττάρων μπορεί να είναι ενδοηπατικά, μέσω της πυλαίας, ενδοσπληνικά μέσα στο παρέγχυμα του σπλήνα, κάτω από τη νεφρική κάψα, αλλά και στην ελεύθερη περιτοναϊκή κοιλότητα.^{53,54} Σύμφωνα με πειραματικά δεδομένα, η μεταμόσχευση των ηπατοκυττάρων σε πειραματόζωα ακολουθείται από αύξηση των επιπέδων της λευκωματίνης του ορού, 14–28 ημέρες αργότερα, που διατηρείται για μερικούς μήνες. Πολλά προβλήματα υφίστανται ακόμη, όπως τεχνικά, ανοσολογικά κ.λπ., που περιορίζουν τη λειτουργικότητα και την επιβίωση των μεταμοσχευμένων ηπατοκυττάρων και, συνεπώς, την καθιέρωση της μεταμόσχευσης ηπατοκυττάρων ως θεραπευτικής μεθόδου. Τα κύρια ερωτήματα που επιδιώκει να απαντήσει η σύγχρονη έρευνα στο θέμα αυτό σχετίζονται με τα εξής: (α) ποιος είναι ο ιδανικός αριθμός ηπατοκυττάρων που απαιτείται για την υποστήριξη των μεταβολικών αναγκών του ασθενούς και (β) πώς μπορούν να προστατευθούν τα αλλογενή ηπατοκύτταρα από το αμυντικό σύστημα του λήπτη (απόρριψη); Ως προς το πρώτο ερώτημα, ίσως η διόρθωση μιας συγγενούς μεταβολικής διαταραχής να απαιτεί μικρότερο αριθμό ηπατοκυττάρων σε σχέση με αυτόν που χρειάζεται για την αντιμετώπιση της ΚΗΑ. Ως προς το δεύτερο ερώτημα, έχουν γίνει απόπειρες εγκύστωσης των ηπατοκυττάρων μέσα σε μικροκάψουλες. Όμως, οι μικροκάψουλες αυτές ευθύνονται για ανάπτυξη φλεγμονώδους ιστού και μείωση της λειτουργικότητας των ηπατοκυττάρων. Ακόμη, διάφορες επιπλοκές συνδεόμενες με τη θέση της μεταμόσχευσης μπορούν να εμφανιστούν, όπως π.χ. η πυλαία υπέρταση κατά την ενδοπυλαία έγχυση των ηπατοκυττάρων.

Οι ενδείξεις και προοπτικές της μεταμόσχευσης ηπατοκυττάρων αφορούν, εκτός από την κεραυνοβόλο ηπατική ανεπάρκεια οποιασδήποτε αιτιολογίας, και συγγενή μεταβολικά νοσήματα (σύνδρομο Crigler-Najjar και συγγενή υπερχοληστερολαιμία).^{53,54}

Σε ασθενείς με οξεία ηπατική ανεπάρκεια, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση εμβρυικών ηπατοκυττάρων, το συνολικό ποσοστό επιβίωσης αυξήθηκε από 33% στους μάρτυρες σε 43% στους μεταμοσχευθέντες με τα ηπατοκύτταρα.⁵⁵ Σύμφωνα με μια κλινική μελέτη, κατά την οποία πρόσφατα, αλλά και κρυσταλλοποιημένα ηπατοκύτταρα μεταμοσχεύθηκαν ενδοσπληνικά (έγχυση

των ηπατοκυττάρων μέσω της σπληνικής αρτηρίας) σε 5 λήπτες με στάδιο IV εγκεφαλοπάθειας και πολυοργανική ανεπάρκεια, επιτεύχθηκε φυσιολογική εγκεφαλική λειτουργία και αιμοδυναμική σταθερότητα πριν οι ασθενείς αυτοί υποβληθούν σε ορθοτοπική μεταμόσχευση του ήπατος. Τρεις από τους πέντε ανωτέρω ασθενείς υποβλήθηκαν σε επιτυχή μεταμόσχευση του ήπατος και είναι ζωντανοί μετά από παρακολούθηση 20 μηνών.⁵⁶ Όμως, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να γίνει δυνατή η εφαρμογή της μεθόδου σε ανθρώπους.

2.4. Αιμοδιήθηση μέσω απομονωμένου ολικού ήπατος

Σύμφωνα με τη μέθοδο αυτή, το αίμα του ασθενούς διέρχεται μέσω ενός συστήματος εξωσωματικής κυκλοφορίας, το οποίο περιλαμβάνει απομονωμένο ηπατικό ολικό μόσχευμα. Το αίμα του ασθενούς, μέσω ενός καθετήρα διπλού αυλού μεγάλης διαμέτρου τοποθετημένου στη μηριαία φλέβα, φέρεται προς το εξωσωματικό κύκλωμα, το οποίο περιλαμβάνει περιστροφική αντλία, σύστημα σωλήνων, συσκευή θέρμανσης, οξυγονωτή μεμβράνης και το απομονωμένο ολικό ήπαρ, μέσα από το οποίο διέρχεται το αίμα (εισερχόμενο διά της πυλαίας και εξερχόμενο διά της υπερηπατικής κάτω κοίλης φλέβας) και κατόπιν επανέρχεται στην κυκλοφορία του ασθενούς, μέσω της άνω κοίλης (διά της υποκλειδίου) φλέβας.⁵⁷

Η μέθοδος αυτή εφαρμόστηκε πειραματικά το 1958 από τους Otto et al για την υποστήριξη ασθενών με ηπατική ανεπάρκεια.⁵⁸ Πιο πρόσφατα, το 1993, οι Fox et al χρησιμοποίησαν ανθρώπινα ήπατα για εξωσωματική διήθηση, ως μέθοδο-γέφυρα για τη μεταμόσχευση ήπατος.⁵⁹ Σύμφωνα με νεότερα δεδομένα, η τεχνική αυτή εφαρμόστηκε με τη χρήση χοίρειου ήπατος σε τέσσερις ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια, που ανέμεναν για μεταμόσχευση του ήπατος.⁶⁰ Οι τρεις από αυτούς, αν και εμφάνισαν προσωρινή βελτίωση των βιοχημικών και νευρολογικών μεταβλητών, τελικά κατέληξαν και μόνον ο ένας σταθεροποιήθηκε και στη συνέχεια υποβλήθηκε σε επιτυχή μεταμόσχευση του ήπατος. Κατά την ιστολογική μελέτη του χοίρειου ήπατος παρατηρήθηκε συσσώρευση ουδετεροφίλων από τα πρώτα 30 min της συνεδρίας και πιθανόν αυτός να είναι ο μηχανισμός ανάπτυξης της βλάβης στο απομονωμένο ήπαρ. Η παρατηρούμενη εναπόθεση IgM και συμπληρώματος (δείκτες υπεροξείας απόρριψης) στο απομονωμένο ήπαρ ήταν ελάχιστη.^{61,62} Σύμφωνα με πειραματικά δεδομένα από την εφαρμογή εξωσωματικής υποστήριξης με απομονωμένο ήπαρ σε χοίρους που έχουν υποβληθεί σε κεραυνοβόλο ηπατική ανεπάρκεια με ολική απαγωγή του ήπατος, το απομονωμένο ήπαρ, μετά από 8ωρη συνεδρία αιμοδιήθησης, αν και είχε συμβάλει στη

βελτίωση βιοχημικών μεταβλητών της ηπατικής λειτουργίας, είχε ωστόσο επιβαρύνει την αιμοδυναμική εικόνα και ιστολογικά εμφάνιζε στοιχεία εστιακής νέκρωσης.^{63,64}

Η χρησιμοποίηση διαγονιδιακού χοίρειου ήπατος για την εξωσωματική υποστήριξη των ασθενών με ΚΗΑ μπορεί να αποτελέσει έναν από τους μελλοντικούς στόχους, ώστε να αποφευχθούν οι ανοσολογικές επιπλοκές και να παραταθεί η χρονική διάρκεια της κάθε συνεδρίας.⁶⁵

2.5. Ξενομεταμόσχευση

Ξενομεταμόσχευση (xenotransplantation) καλείται η μεταμόσχευση, κατά την οποία ο δότης και ο λήπτης προέρχονται από διαφορετικό ζωικό είδος. Η έλλειψη οργάνων για μεταμόσχευση επέβαλε την αναγκαιότητα χρησιμοποίησης ξενομοσχευμάτων (xenografts), ως μέσου υποστήριξης των ασθενών με ΚΗΑ, μέχρι την πραγματοποίηση της μεταμόσχευσης με το κατάλληλο μόσχευμα από άνθρωπο.⁶⁶

Οι Makowka et al⁶⁷ μεταμόσχευσαν ετεροτοπικά χοίρειο ήπαρ, για προσωρινή υποστήριξη γυναίκας 26

ετών με οξεία ηπατική ανεπάρκεια από ηπατίτιδα Β. Πριν από τη μεταμόσχευση υπέβαλαν την ασθενή σε πλασμαφαίρεση, προκειμένου να απομακρύνουν τα προσχηματισμένα αντισώματα και να επιμηκύνουν την επιβίωση του ξενομοσχεύματος. Η ασθενής, αν και παρουσίασε προσωρινή βελτίωση των βιοχημικών παραμέτρων της ηπατικής λειτουργίας και της ηπκτικότητας, παρουσίασε επιδείνωση και κατέληξε 24 ώρες αργότερα από εγκεφαλικό οίδημα. Ο ιστολογικός έλεγχος του μοσχεύματος έδειξε ισχαιμικές αλλοιώσεις, λόγω δημιουργίας φυσικών αντισωμάτων κατά των αντιγόνων του χοίρειου ήπατος, τα οποία εμφανίστηκαν μετά την πλασμαφαίρεση.

Η διαγονιδιακή βιοτεχνολογία και η ανοσορρύθμιση πιθανόν να προσφέρουν τη δυνατότητα χρησιμοποίησης ξενογενών ιστών, ώστε να αντιμετωπιστεί το πρόβλημα της έλλειψης ανθρώπινων μοσχευμάτων, που υφίσταται σήμερα διεθνώς, και η μεταμόσχευση πλέον να γίνεται προγραμματισμένα και με απόλυτα ελεγχόμενα μοσχεύματα από πλευράς λοιμώξεων, λειτουργικότητας και τεχνικών προβλημάτων, που περιορίζουν την επιτυχή έκβαση των μεταμοσχεύσεων με ανθρώπινα όργανα.^{65,66,68}

ABSTRACT

Intensive care and fulminant hepatic failure. Contemporary methods of liver function support

G. GEROLOUKA-KOSTOPANAGIOTOU,¹ V. SMYRNIOTIS²

¹Anesthesiology Unit, ²2nd Department of Surgery, University of Athens, Medical School, Aretaieion Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2000, 17(3):285–292

Fulminant hepatic failure (FHF) is a disease with significant morbidity and mortality. Their management in intensive care units and the possibility of liver transplantation have provided the means to rescue patients with FHF from near-certain death. Severe organ donor shortage results in a high death rate among patients on the orthotopic liver transplantation waiting list but development of effective artificial liver support and methods devices may prolong opportunity to provide a donor liver ("bridge to transplant"), or to allow the native liver to regenerate. The history of these methods is lengthy and includes plasmapheresis, charcoal hemoperfusion and extracorporeal perfusion utilizing slices of liver. In orthotopic auxiliary liver transplantation a portion of the native liver is removed and replaced by a reduced-size graft. Advantages of this method are maintenance of native liver in anticipation of possible recovery and avoidance of the need for lifelong immunosuppression. Bioartificial liver holds the most promise for extracorporeal liver support but it presents a unique technological challenge. It artificially reproduces an array of complex liver functions and corrects metabolic, hemodynamic, and neurological disturbances, such as hepatic encephalopathy. Hepatocyte transplantation avoid the use of a whole liver and major surgery, and allows the use of one or more living, related donors and multiple courses of treatment. It might provide temporary he-

patic support without committing the patient to lifelong immunosuppression and has been applied in several animal models of liver disease. Extracorporeal whole-liver perfusion has been used to provide support in patients with acute liver failure as a bridge to transplantation. Further modifications of this technique may utilize transgenic liver perfusion to minimize immunologic reactions to the liver graft. Transplantation of whole liver xenografts as a bridge to standard transplantation, despite initial functioning of the liver, is accompanied with severe immunologic reactions. Transgenic technology and immunomodulation will offer increased treatment support possibilities to patients with end-stage liver disease.

Key words: Fulminant hepatic failure, Hemoperfusion, Hepatocytes, Liver, Transplantation

Βιβλιογραφία

- TREY C, LIPWORTH L, CHALMERS TC, DAVIDSON CS, GOTTLIEB LS, POOORER H ET AL. Fulminant hepatic failure: Presumable contribution to halothane. *N Engl J Med* 1968, 279:798–801
- TREY C, DAVIDSON CS. The management of fulminant hepatic failure. In: Popper H, Shaffner F (eds) *Progress in Liver Disease*. Grune and Stratton, New York, London, 1970:282–300
- ATILASOY E, BERK PD. Fulminant hepatic failure: pathophysiology, treatment, and survival. *Annu Rev Med* 1995, 46:181–191
- BERNAU J, BENHAMOU JP. Fulminant and subfulminant hepatic failure. In: McIntyre N, Benhamou JP, Bircher J, Rizetto M, Rodes J (eds) *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*. Oxford Medical Publ, Oxford, 1991:921–942
- DAAS M, PLEVAK DJ, WIJDICKS EF, RAKELA J, WIESNER RH, PIEPGRAS DG ET AL. Acute liver failure: results of a 5-year clinical protocol. *Liver Transpl Surg* 1995, 1:210–219
- FINGEROTE RJ, BAIN VG. Fulminant hepatic failure. *Am J Gastroenterol* 1993, 88:1000–1010
- HOOFNAGLE JH, CARITHERS RL, SHAPIRO C, ASCHER N. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. *Hepatology* 1995, 21:240–252
- MUNOZ SJ. Difficult management problems in fulminant hepatic failure. *Semin Liver Dis* 1993, 13:395–413
- SCHIODT FV, ATILASOY E, SHAKIL AO, SCHIFF ER, CALDWELL C, KOWDLEY KV ET AL. Etiology and outcome for 295 patients with acute liver failure in the United States. *Liver Transpl Surg* 1999, 5:29–34
- EISENHUBER E, MADL C, KRAMER L, STEININGER R, YEGANEHFAR W, RATHEISER K ET AL. Prognostic factors in acute liver failure. *Wien Klin Wochenschr* 1998, 110:564–569
- CARACERINI P, VAN THIEL D. Acute liver failure. *Lancet* 1995, 345:163–169
- KIRSH B, LAM N, LAYDEN T, WILEY T. Diagnosis and management of fulminant hepatic failure. *Comp Ther* 1995, 21:166–171
- DEVLIN J, WENDOM J, HEATON N, TAN K-C, WILLIAMS R. Pretransplantation clinical status and outcome of emergency transplantation for acute liver failure. *Hepatology* 1995, 21:1018–1024
- LAKE J, SUSSMAN N. Determining prognosis in patients with fulminant hepatic failure: When you absolutely positively have to know the answer. *Hepatology* 1995, 21:879–882
- MCCASHLAND TM, SHAW BW Jr, TAPE E. The American experience with transplantation for acute liver failure. *Semin Liver Dis* 1996, 16:427–433
- ASCHER NL, LAKE JR, EMOND JC, ROBERTS JP. Liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Arch Surg* 1993, 128:677–682
- BISMUTH H, SAMUEL D, CASTAING D, ADAM R, SALIBA F, JOHANN M ET AL. Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience. *Ann Surg* 1995, 222:109–119
- PAUWELS A, MOSTAFA-KARA N, FLORENT C, LEVY VG. Emergency liver transplantation for acute liver failure. Evaluation of the London and Clichy criteria. *J Hepatol* 1993, 17:124–127
- WIESNER RH. Current indications, contraindications, and timing for liver transplantation. In: Busutil RW, Klintmalm GB (eds) *Transplantation of the Liver*. WB Saunders, Philadelphia, 1996:71–84
- SAMUEL D, MULLER R, ALEXANDER G, FASSATI L, DUCOT B, BENHAMOU JP ET AL AND EUROHEP. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993, 329:1842–1847
- KILEY JE, WELCH HF, PENDER JC. Removal of blood ammonia by hemodialysis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1956, 91:489–490
- NOSE Y, MIKAMI J, KASAI Y. An experimental artificial liver utilizing extracorporeal metabolism with slices or granulated canine liver. *ASAIO Trans* 1963, 9:358–362
- YATZIDIS H. A convenient hemoperfusion microapparatus over charcoal for the treatment of endogenous and exogenous intoxications: its use as an effective artificial kidney. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1964, 1:83–87
- BERRY MN, FRIEND DS. High yield preparation of isolated rat liver parenchymal cells: a biochemical and fine structural study. *J Cell Biol* 1969, 43:506–520
- SOYER T, LEMPINEN M, WALKER JE, SUPANWANID P, EISEMAN B. Extracorporeal assist of anhepatic animals with liver slice perfusion. *Am J Surg* 1973, 126:20–24
- KAWAMURA A, TAKAHASHI T, KUMAMOTO K. The development of a new hybrid support system, using frozen liver pieces (FLP). *Jap J Artif Organs* 1985, 14:253–257
- MATSUMURA KN, GUEVARA GR, HUSTON H, HAMILTON WL, RIKIMARU M, YAMASAKI G ET AL. Hybrid bioartificial liver in hepatic failure: preliminary clinical report. *Surgery* 1987, 101:99–103
- GUBERNATIS G, PICHLMAYR R, KEMNITZ J, GRATZ K. Auxilliary partial orthotopic liver transplantation (APOLT) for fulminant hepatic failure: first successful case report. *World J Surg* 1991, 15:660–666
- BOUDJEMA K, CHERQUI D, JAECK D, CHENARD-NEU MP, STEIB A, FREIS G ET AL. Auxilliary liver transplantation for fulminant and subfulminant hepatic failure. *Transplantation* 1995, 59:218–223
- BISMUTH H, AZOULAY D, SAMUEL D, REYNES M, GRIMON G, MAJNO P ET AL. Auxilliary partial orthotopic liver transplantation for fulminant hepatitis. The Paul Brousse experience. *Ann Surg* 1996, 224:712–726

31. CHENARD-NEU MP, BOUDJEMA K, BERNAU J, DEGOTT C, BELGHITI J, CHERQUI D ET AL. Auxilliary liver transplantation: regeneration of the native liver and outcome in 30 patients with fulminant hepatic failure. A multicenter study. *Hepatology* 1996, 21:1119-1127
32. ROSENTHAL P, ROBERTS JP, ASCHER NL, EMOND JC. Auxilliary liver transplant in fulminant failure. *Pediatrics* 1997, 100:E10
33. ROLL C, BALLAUFF A, LANGE R, ERHARD J. Heterotopic auxilliary liver transplantation in a 3 year-old boy with acute liver failure and aplastic anemia. *Transplantation* 1997, 64:658-660
34. MORITZ MJ, JARRELL BE, ARMENTI V, RADOMSKI J, CARABASI RA, ZEITOUN G ET AL. Heterotopic liver transplantation for fulminant hepatic failure: A bridge to recovery. *Transplantation* 1990, 50:524-526
35. LIDOFKY SD, BASS N, PRAGER MC, WASHINGTON DE, READ AE, WRIGHT TL ET AL. Intracranial pressure monitoring and liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1992, 16:1-7
36. ROZGA J, PODESTA L, LE PAGE E, HOFFMAN A, MORSIANI E, SHER L ET AL. Control of cerebral oedema by total hepatectomy and extracorporeal liver support in fulminant hepatic failure. *Lancet* 1993, 342:898-899
37. CHANG TMS. Experimental artificial liver support with emphasis on fulminant hepatic failure: concepts and review. *Semin Liver Dis* 1986, 6:148-157
38. TAKAHASHI T, MALCHESKY PS, NOSE Y. Artificial liver. State of the art. *Dig Dis Sci* 1991, 36:1327-1340
39. BUTLER A, FRIEND PJ. Novel strategies for liver support in acute liver failure. *Br Med Bull* 1997, 53:719-729
40. DEMETRIOU AA. Support of the acutely failing liver: state of the art. *Ann Surg* 1998, 228:14-15
41. NYBERG SL, MISRA SP. Hepatocyte liver-assist systems—a clinical update. *Mayo Clin Proc* 1998, 73:765-771
42. CHEN S, KAHAKU E, WATANABE F, HEWITT W, EGUCHI S, ARKADOPOULOS N ET AL. Treatment of severe liver failure with a bioartificial liver. *Proc N Y Acad Sci* 1997, 831:350-360
43. KAMOHARA Y, ROZGA J, DEMETRIOU AA. Artificial liver: review and Cedars-Sinai experience. *J Hepatobil Pancreat Surg* 1998, 5:273-285
44. SUSSMAN NL, KELLY JH. Improved liver function following treatment with an extracorporeal liver assist device. *ASAIO Trans* 1993, 17:27-30
45. YANAGA K, KISHIKAWA K, SUCHIRO T, NISHIZAKI T, SHIMADA M, ITASAKA H ET AL. Partial hepatic grafting: Porcing study on critical volume reduction. *Surgery* 1995, 118:486-492
46. HANAU S, MUNOZ S, RUBIN R. Histopathological heterogeneity in fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1995, 21:345-451
47. HOOFNAGEL J, CARITHERG R, SHAPIRO C, ASCHER N. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. *Hepatology* 1995, 21:240-252
48. DEMETRIOU AA, WATANABE F, ROZGA J. Artificial hepatic support systems. In: Boyer J, Ockner R (eds) *Progress in Liver Disease*. WB Saunders, Philadelphia, 1995:331-348
49. WATANABE FD, MULLON CJP, HEWITT WR, ARKADOPOULOS N, KAHAKU E, EGUCHI S ET AL. Clinical experience with a bioartificial liver (BAL) in the treatment of severe liver failure: a phase I clinical trial. *Ann Surg* 1997, 225:484-494
50. DEMETRIOU AA, ROZGA J, PODESTA L, LEPAGE E, MORSIANI E, MOSCIONI AD ET AL. Early clinical experience with a bioartificial liver. *Scand J Gastroenterol* 1995, 30(Suppl 208):111-117
51. PATZER JF II, MAZARIEGOS GV, LOPEZ R, MOLMENTI E, GERBER D, RIDDERVOLD F ET AL. Novel bioartificial liver support system: preclinical evaluation. *Ann N Y Acad Sci* 1999, 18:340-352
52. BISMUTH H, FIGUEIRO J, SAMUEL D. What should we expect from a bioartificial liver in fulminant hepatic failure? *Artif Organs* 1998, 22:26-31
53. ARKADOPOULOS N, LIUJA H, SUH KS, DEMETRIOU AA. Intrasplenic transplantation of allogeneic hepatocytes prolongs survival in anhepatic rats. *Hepatology* 1998, 28:1-6
54. ASCHER NL. Hepatocyte transplantation. *Liver Transpl Surg* 1995, 1:139-142
55. HABIBULLAH CM, SYED IH, QAMAR A, TAHER-UZ Z. Human fetal hepatocyte transplantation in patients with fulminant hepatic failure. *Transplantation* 1994, 58:951-952
56. STROM SC, FISHER RA, THOMPSON MT, SANYAL AJ, COLE PE, HAM JM ET AL. Hepatocyte transplantation as a bridge to orthotopic liver transplantation in terminal liver failure. *Transplantation* 1997, 63:559-569
57. ABOUNA GM, GANGLY PK, HAMDY HM, JABUR SS, TWEED WA, COSTA G. Extracorporeal liver perfusion system for successful hepatic support pending liver regeneration or liver transplantation: a pre-clinical controlled trial. *Transplantation* 1999, 67:1576-1583
58. OTTO JJ, PENDER JC, CLEARY JH. The use of a donor liver in experimental animals with elevated blood ammonia. *Surgery* 1958, 43:301-308
59. FOX IJ, LANGNAS AN, FRISTOE LW, SHAEFER MS, VOGEL JE, ANTONSON DL ET AL. Successful application of extracorporeal liver perfusion on the treatment of fulminant hepatic failure: a technology whose time has come. *Am J Gastroenterol* 1993, 88:1876-1881
60. CHARI RS, COLLINS BH, MAGEE JC, DI MAIO JM, KIRK AD, HARLAND RC ET AL. Treatment of hepatic failure with *ex-vivo* pig liver perfusion followed by liver transplantation. *N Engl J Med* 1994, 331:234-237
61. BAQUERIZO A, MHOYAN A, SHIRWAN H, SWENSSON J, BUSUTTIL RW, DEMETRIOU AA ET AL. Xenoantibody response of patients with severe acute liver failure exposed to porcine antigens following treatment with a bioartificial liver. *Transplant Proc* 1997, 29:964-965
62. COLLINS BH, CHARI RS, MAGEE JC, HARLAND RC, LINDMAN BJ. Mechanisms of injury in porcine livers perfused with blood of patients with fulminant hepatic failure. *Transplantation* 1994, 58:1162-1171
63. KOSTOPANAGIOTOU G, ARKADOPOULOS N, KONTOPOULOU V, DEMONAKOU M, THEODOPOULOS T, THEODORAKI K ET AL. Morphology and function of an isolated liver graft in an extracorporeal liver support circuit. *Intens Care Med* 1995, 21(Suppl 1):S188
64. KOSTOPANAGIOTOU G, ARKADOPOULOS N, THEODORAKIS K, ATHANASSIOU L, PRAHALIAS A, SMYRNIOTIS V ET AL. Evaluation of an extracorporeal liver support system in an experimental model of acute liver failure. *Intens Care Med* 1996, 22(Suppl 3):564
65. SHAKIL AO, MAZARIEGOS GV, KRAMER DJ. Fulminant hepatic failure. In: Fung JJ, Rakela J (eds) *Liver Transplantation: Current Management*. *Surg Clin North Am* 1999, 79:89-127
66. HARLAND RC, PLATT JL. Prospects for xenotransplantation of the liver. *J Hepatol* 1996, 25:248-258
67. MAKOWKA L, CRAMER DV, HOFFMAN A, BREDA M, SHER L, EIRAS-HREHA G ET AL. The use of a pig liver xenograft for temporary support of a patient with fulminant hepatic failure. *Transplantation* 1995, 59:1654-1659
68. STARZL TE, VALIDA LA, MURASE N, DEMETRIS AJ, FONTES P, RAO AS ET AL. The biological basis of and strategies for clinical xenotransplantation. *Immunol Rev* 1994, 141:213-244

Corresponding author:

G. Gerolouka-Kostopanagioutou, 2 Florinis street, GR-152 35 Athens, Greece