

## 33. Therapie des akuten Leberversagens

K. H. Meyer zum Büschenfelde

II. Medizinische Klinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

### Therapy of Acute Liver Insufficiency

*Summary.* Hepatic failure can be divided into two main types, (1) partial and (2) total insufficiency. The treatment of acute hepatic failure depends on the etiology and course of the illness. Symptomatic therapy is concentrated on hyperammoniaemia, water and electrolyte metabolism, impaired coagulation, and homeostasis of the respiratory tract and of the circulation. Possible ways of improving liver regeneration have been discussed exhaustively; corticosteroids and exchange transfusion have not proved as effective as expected. The temporary substitution of the liver and heterotopic and orthotopic liver transplantation remain major problems. Controlled trials on the effectivity of high dosages of corticosteroids and/or anti-HB<sub>s</sub>Ag immunoglobulin are in progress.

*Key words:* Acute Hepatic Failure — Symptomatic Therapy — Causal Therapy.

*Zusammenfassung.* Das Leberversagen kann als partielle und globale Insuffizienz auftreten. Die Therapie der akuten Leberinsuffizienz richtet sich nach Ätiologie und Verlauf. Als symptomatische Behandlung stehen im Vordergrund: Senkung des Blutammoniums, Beeinflussung von Störungen im Elektrolyt- und Wasserhaushalt, Ausgleich von Koagulationsstörungen, Überwachung der respiratorischen und zirkulatorischen Homöostase. Die Frage, was kann für die Leber selbst getan werden, wird anhand der heute eingesetzten Verfahren besprochen. Weder Corticosteroidbehandlungen noch Austauschtransfusionen haben sichere Erfolge gebracht. Große Probleme sind z.Z. noch mit dem temporären Leberersatz sowie der heterotopen und orthotopen Lebertransplantation verbunden. Prospektive Studien zur Klärung einer Effektivität von Cortison und/oder Anti-HB<sub>s</sub>Ag-Plasma sind nicht abgeschlossen.

*Schlüsselwörter:* Akute Leberinsuffizienz — Symptomatische Therapie — Kausale Therapie.

#### 1. Einleitung

Der Begriff „Leberinsuffizienz“ ist schwerer zu definieren als Insuffizienzen anderer Organe. Der komplizierte Aufbau der Leber mit Leberzelle, Gallenwegen, Gefäßen und lympho-retikulärem System sowie die mannigfaltigen Aufgaben machen eine Differenzierung der funktionellen Störungen notwendig. Theoretisch kann der Begriff „Insuffizienz“ für jeden morphologischen Anteil der Leber verwendet werden.

Schädigungen der Leber können je nach Art und Angriffspunkt zu unterschiedlichen Störungen und Graden einer Insuffizienz führen. Demnach kann eine Leberinsuffizienz

1. als Partialinsuffizienz und
2. als globale Insuffizienz

auftreten.

Die partiellen Insuffizienzen lassen sich unterteilen in a) angeborene Stoffwechselstörungen, z. B. Galaktosämie, Glykogenosen sowie isolierte Enzymmangel-

Tabelle 1

AKUTE LEBERINSUFFIZIENZ

1. VIRUS (z.B. HEPATITIS A UND B)
2. ALKOHOL, SCHWANGERSCHAFT
3. INTOXIKATIONEN (z.B. PHOSPHOR,  $CCl_4$ )
4. ARZNEIMITTEL (z.B. HALOTHAN, TETRAZYKLIN)
5. MANGELNDE BLUTVERSORGUNG DER LEBER
6. TUMOREN (PRIMÄR BZW. METASTASEN)

Tabelle 2

AKUTE LEBERINSUFFIZIENZ

## KLINISCHE BEFUNDE

1. IKTERUS
2. FIEBER
3. FOETOR HEPATICUS
4. LEBERGRÖSSE ↓ ODER ↑
5. APATHIE, SCHLÄFRIGKEIT, ERREGUNG
6. HAEMORRHAGISCHE DIATHESE
7. HYPOTONIE
8. ASCITES, OEDEME
9. TERMINALES NIERENVERSAGEN
10. COMA

zustände und b) induzierte Stoffwechselstörungen, bei denen Hormone, Arzneimittel und verschiedene Gifte eine Rolle spielen können. Intensivmedizinische Maßnahmen können vor allem bei Arzneimittelintoxikationen sowie bei Vergiftungen notwendig werden.

Globalinsuffizienzen können akut und chronisch verlaufen. Akute Globalinsuffizienzen stehen am häufigsten im Mittelpunkt intensivmedizinischer Maßnahmen. Die wichtigsten Ursachen sind in Tab.1 zusammengefaßt. Da die akuten Globalinsuffizienzen durch eine Reihe von klinischen Besonderheiten gekennzeichnet sind, sollen die wesentlichsten klinischen Befunde tabellarisch zusammengefaßt werden (Tab.2).

Die Behandlung des Leberversagens [3,4] orientiert sich nach folgenden Fragen 1. Welche symptomatische Therapie ist möglich bzw. notwendig? 2. Was kann für die Leber selbst getan werden?

*2. Symptomatische Therapie**2.1 Hyperammonämie*

Seit Jahren wird eine Erhöhung des Blutammoniums als Ausdruck einer metabolischen Störung angesehen und in ursächlichen Zusammenhang mit der Entstehung des hepatischen Kommas gebracht. Wenngleich die Wirkung der Hyperammonämie auf die cerebralen Stoffwechselfunktionen trotz zahlreicher Untersuchungen zum Teil noch ungeklärt ist, empfiehlt sich bei jeder Form einer hepa-

Tabelle 3

AMMONIUM

- I. REDUKTION DER PRODUKTION
  1. PAROMOMYCIN, NEOMYCIN
  2. EIWEISSZUFUHR †
  3. LACTULOSE
- II. HAEMO- ODER PERITONEALDIALYSE

tischen Encephalopathie die Anwendung Blutammonium-senkender Maßnahmen. Das therapeutische Vorgehen ist in Tab. 3 zusammengefaßt. Im Vordergrund stehen Maßnahmen, die Produktion von Ammoniak einzuschränken. Hierbei haben sich schwer resorbierbare Antibiotica wie Paromomycin (initial 4—8 g/die) und Neomycin (initial —6 g/die), die Einschränkung der Eiweißzufuhr und/oder die Gabe von Lactulose (initial hohe Dosen von 500—600 ml in den ersten 12 Std, 40—60 ml als Erhaltungsdosis) bewährt (Fessel u. Conn, 1973).

Eine Ammonium-senkende Therapie darf bei der akuten Globalinsuffizienz nicht überschätzt werden. Sie hat jedoch in der Behandlung chronischer Globalinsuffizienzen mit funktionell bedeutsamen intra- und extrahepatischen Kurzschlüssen bzw. Kollateralkreisläufen, also beim sog. Leberausfallskoma ihren Wert. Es ist nicht restlos geklärt, welche Rolle das Ammonium beim Leberausfallskoma spielt. Immerhin weisen Ammoniumchloridbelastungen darauf hin, daß auch bei dieser Form des Leberversagens ein funktioneller intrahepatischer Shunt besteht. Die Sofortmaßnahmen medikamentös-therapeutischer Art sind also bei allen Komaformen einheitlich. Bei akuten Globalinsuffizienzen können darüberhinaus Hämö- bzw. Peritonealdialysen eine sehr wirksame, kurzdauernde Entfernung von Ammonium aus dem Blut erreichen. Wahrscheinlich werden aber noch andere toxische Faktoren hiermit aus dem Blut entfernt.

### 2.2 Wasser- und Elektrolythaushalt

Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes spielen bei der Leberinsuffizienz und für das hepatische Koma eine große Rolle. Grundsätzlich neigen Leberinsuffizienzen zunächst zur Hypokaliämie. Messungen des intracellulären Kaliums sind von Wichtigkeit und geben genauere Informationen. Ein sekundärer Hyperaldosteronismus ist für den Kaliumverlust mit verantwortlich. Eine erhöhte Kaliumausscheidung im Harn vermindert die Ausscheidung von Ammonium und kann somit zur Hyperammoniämie beitragen. Die Gabe von saluretisch wirksamen Diuretica ist in dieser Krankheitsphase zur Behandlung von Ascites besonders problematisch. Die Therapie der Hypokaliämie bei akuter Globalinsuffizienz (Tab. 4) besteht in einer Substitution bzw. in der Gabe von Spirolactone. Grundsätzlich aber sollten Aldosteron-Antagonisten (initial 200—400 mg/die; 100 bis 200 mg/die als Dauermedikation) beim Leberausfallskoma sowie bei chronischen Globalinsuffizienzen zur Anwendung kommen. Zu beachten ist hierbei eine Hyperkaliämie und terminale Niereninsuffizienz.

Ein großes, zum Teil noch ungelöstes Problem ist die Hyponatriämie bei positiver Natriumbilanz und erhöhtem Gesamtnatrium. Eine Behandlung mit Na-

Tabelle 4

WASSER-ELEKTROLYT-HAUSHALT

## I. HYPOKALIAEMIE

THERAPIE: 1. SUBSTITUTION  
2. SPIRONOLACTONE

CAVE: TERMINALE HYPERKALIAEMIE

## II. HYPONATRIAEMIE BEI POSITIVER NA-BILANZ

THERAPIE: 1. WASSERRESTRIKTION  
2. PERITONEALDIALYSE  
3. I.V. PROTEINSUBSTITUTION

CAVE: NATRIUMINFUSIONEN

triuminfusion ist meist aussichtslos und verstärkt die Wasserretention. Wasserretentionen können sich in leichteren Fällen positiv auswirken. Vielfach ist die Hyponatriämie und Oligurie aber als terminaler Zustand anzusehen, der sich jeder Behandlung widersetzt. Peritonealdialysen sind bisweilen in der Lage, den Circulus vitiosus zu durchbrechen. Auch ist eine Dysproteinämie und vor allem eine Hypoproteinämie zu beachten und evtl. durch Albumininfusionen zu substituieren.

Von prognostischer Bedeutung ist die spontane Hyponatriämie, wenn sie in Verbindung mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion und wohl insbesondere mit einer Exkretionsstörung der Niere für freies Wasser nach entsprechender Belastung auftritt. In einer Studie von Arroyo *et al.* 1973<sup>1</sup> an 21 Patienten mit chronischen Leberinsuffizienzen wurde nach der H<sub>2</sub>O-Clearance eine Einteilung der Patienten mit spontaner Hyponatriämie und Ascites in 2 Gruppen vorgenommen. 8 von 13 Patienten mit einer H<sub>2</sub>O-Clearance von < 1 ml/min verstarben. Patienten mit einer H<sub>2</sub>O-Clearance von > 3 ml/min überlebten weitgehend. Nach diesen Untersuchungen wird die bisweilen wirksame Anwendung einer Peritoneal- oder Hämodialyse verständlich.

*2.3 Koagulationsstörungen*

Koagulationsstörungen sind für die Prognose einer Leberinsuffizienz entscheidend. Blutungsneigungen treten häufig sehr plötzlich auf. Bereits ohne klinische Zeichen einer Koagulopathie ist deshalb eine ständige Überwachung des Gerinnungsstatus in einem Speziallaboratorium angezeigt. Die häufig diffus auftretenden, vielfach zu spät bemerkten intestinalen Blutungen sind besonders folgenreich, da die enterale Eiweißzufuhr eine Hyperammoniämie verstärkt. Die wichtigsten diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen sind in Tab.5 zusammengefaßt. Diagnostisch sind die Bestimmung der Gerinnungsfaktoren, die in der Leber synthetisiert werden und tägliche Zählungen der Thrombocyten von Bedeutung. Therapeutisch ist als Folge einer Synthesestörung am häufigsten die

<sup>1</sup> EASL, Vittel 1973.

Tabelle 5

## KOAGULATIONSSTÖRUNGEN

## DIAGNOSTIK:

FAKTOREN: I, II, V, VII, IX, X  
 THROMBOZYTEN

## THERAPIE:

FAKTOREN-MANGEL	→	FRISCHBLUT PPSB-PLASMA PHYTOMENADION I.V.
THROMBOZYTOPENIE	→	THROMBOZYTENREICHES PLASMA
HYPERFIBRINOLYSE	→	EACA PROTEINASENHEMMER
VERBRAUCHSKOAGULOPATHIE	→	FIBRINOLYTIKA (HEPARIN, STREPTOKINASE) EVENTUELL COHN I-FRAKTION

Substitution von Faktorenmangel notwendig. Thrombocytopenien sind grundsätzlich bei Lebercirrhosen und im Verlauf von Verbrauchskoagulopathien zu erwarten. Differentialdiagnostische Schwierigkeiten können bei Faktorenmangel und Thrombocytopenien zwischen einer Verbrauchskoagulopathie und Synthesestörungen auftreten. Diese für die Therapie bedeutsame Differenzierung ergibt sich in der Regel aus dem klinischen Verlauf und der täglichen Gerinnungsanalyse. In der Therapie von Verbrauchskoagulopathien beim akuten Leberversagen ist an die Möglichkeit eines Faktorenmangels nach Anwendung von Fibrinolytika zu denken, der einer sofortigen Substitution durch Cohn-Fraktion I bedarf.

#### 2.4 Respiratorische Homöostase

Die Überwachung der respiratorischen Homöostase ist bei allen Formen von Leberversagen von besonderer Bedeutung. Eine respiratorische Insuffizienz kann ein Leberkoma provozieren. Daher sind Sekretanhäufungen oder Aspirationen vor allem aber Pneumonien zu vermeiden. Bei der akuten hepatischen Insuffizienz sind endotracheale Intubationen und eine assistierte Beatmung sowie eine generelle antibiotische Therapie unerlässlich.

#### 2.5 Zirkulatorische Homöostase

Die Beurteilung der zirkulatorischen Homöostase ist bei Leberinsuffizienzen besonders schwierig. Die Störungen werden mit dem Begriff „hyperkinetische Zirkulation“ umschrieben. Trotz niedrigem Blutdruck bei weiter Amplitude ist die Peripherie gut durchblutet. Das Herzzeitvolumen ist z.T. stark erhöht. Die Kreislaufzeit vermindert. Als Grund für das erhöhte Herzzeitvolumen wird ein erhöhter O<sub>2</sub>-Verbrauch und eine erhebliche Änderung im Kreislaufsystem mit arteriovenösen Anastomosen angenommen. Dieser bei chronischen Leberinsuffizienzen besonders auffällige Befund mit Kurzschlüssen in der Haut läßt sich auch leicht am arterialisierten venösen Blut objektivieren. Wie weit derartige Kurz-

schlüsse auch in Organen z. B. Lunge und Niere funktionell eine Rolle spielen, ist nicht eindeutig belegbar. Die schlechte Versorgung bestimmter Organsysteme trotz vermehrter zirkulierender Blutmenge mag hiermit eine Erklärung finden. Intrapulmonale Gefäßveränderungen bei chronischen Leberinsuffizienzen haben ein morphologisches Korrelat, eine terminale Niereninsuffizienz ist allerdings rein funktionell zu verstehen. Eine morphologische Grundlage hierfür fehlt.

Unter Berücksichtigung der erwähnten, z. T. erheblichen Veränderungen im Kreislaufsystem bei akuten vor allem aber chronischen Leberinsuffizienzen dürfen Blut- und Flüssigkeitszufuhren nur unter fortlaufender Messung des zentralen Venendruckes erfolgen.

### *2.6 Andere Faktoren*

Als mitverursachende Faktoren bei der Komaentstehung bedürfen bei allen Globalinsuffizienzen einer symptomatischen Behandlung oder der Beachtung: Hypoglykämien, extreme Hyperbilirubinämien (35–40 mg-%), Anämien und cardiale Insuffizienzen. Zentral stimulierende Medikamente haben auf das Leberkoma keinen gesicherten positiven Einfluß. Kontrainduziert sind aber zentral dämpfende Medikamente, insbesondere Stoffe der Morphingruppe.

## *3. Möglichkeiten einer rationellen kausalen Therapie [20]*

Wenngleich in den letzten 10 Jahren eine Reihe von therapeutischen Maßnahmen zur Anwendung kamen, die als Unterstützung der Leberfunktion gedacht waren, konnte die Prognose weder der akuten noch der chronischen Globalinsuffizienz entscheidend verbessert werden. Dem Einsatz von Behandlungsmaßnahmen, wie sie in Tab. 6 zusammengefaßt sind, liegt die Erfahrung zugrunde, daß die Leber eine besonders gute Fähigkeit zur Regeneration besitzt. Diese Aussage gilt vor allem für akute Leberschäden. Bei chronischen, mit erheblicher Umstrukturierung einhergehenden Lebererkrankungen sind die Möglichkeiten zur Regeneration nur begrenzt.

### *3.1 Corticosteroide [10, 20, 23]*

Die Angaben in der Literatur über die Effektivität hoher Corticosteroidgaben i. v. geben keine endgültige Antwort zu dieser Frage. Wenngleich das Ergebnis einer prospektiven Studie der Copenhagen Study Group for Liver Diseases nicht annehmen läßt, daß eine Glucocorticosteroidbehandlung bei allen Patienten mit Leberkoma zweckmäßig ist, verzichten heute wegen der grundsätzlich schlechten Prognose der akuten und chronischen Leberinsuffizienz nur wenige Ärzte auf diese Maßnahme. Eine kontrollierte Studie innerhalb der „European Association for the Study of the Liver (EASL), an der ca. 20 europäische Kliniken beteiligt sind, wird hoffentlich zu dieser Frage eine Antwort geben können.

### *3.2 Austauschtransfusionen [2, 16, 17, 21]*

Entsprechend negativ sind die bisherigen Erfahrungen mit Austauschtransfusionen. Es ließ sich bisher nicht sichern, daß Austauschtransfusionen eine Verbesserung der Überlebensrate gegenüber Kontrollgruppen erreichten, in denen Patienten mit den bereits genannten symptomatischen Maßnahmen behandelt wurden. Unsere eigenen Ergebnisse bei 19 Patienten mit akutem Leberversagen aus

Tabelle 6

1. CORTIKOSTEROIDE
2. AUSTAUSCHTRANSFUSION
3. ANTI-HBAG-PLASMA
4. KREUZZIRKULATION
5. EXTRAKORPORALE LEBERPERFUSION
6. HETEROTOPE TRANSPLANTATION
7. KUNSTLICHE MEMBRANLEBER

akuter Virushepatitis decken sich mit den Angaben in der Literatur. Alle 19 Patienten verstarben, 15 wurden allein mit Corticoiden behandelt, bei 2 Patienten wurde auf diese Therapie verzichtet, 2 Patienten erhielten Austauschtransfusionen.

### 3.3 *Anti-Hepatitis-B-Antigen-haltiges Plasma* (*Anti-HBAG*) [5, 7, 8, 12–15, 18, 19, 24]

In einer neueren Serie, die Mitte vorigen Jahres begonnen wurde, haben wir uns dazu entschlossen, die Gabe von Anti-HB-Antigen-haltigem Plasma mit Corticosteroiden zu kombinieren. Anti-HB-Antigen-haltiges Plasma kam bisher vornehmlich zur Prophylaxe der Virus-B-Hepatitis zur Anwendung. Über die Behandlung des akuten Leberversagens aus Virus-B-Hepatitis liegen seit 1971 nur 2 Mitteilungen vor. In der Untersuchungsserie von Gocke 1971 überlebten 5 von 8 so behandelten Patienten. Auch wir hatten bei 5 von 7 Patienten Erfolg. Der Effekt der Therapie hängt nach unseren bisherigen Erfahrungen vom Zeitpunkt der Gabe des antikörperhaltigen Plasmas ab. Wahrscheinlich hat der Antikörper einen blockierenden Effekt an der Leberzellmembran. Eine passive celluläre Cytotoxizität auf Leberzellen durch Virus-sensibilisierte thymusabhängige Lymphocyten könnte durch den Antikörper unterbunden werden. Die bisherigen Erfahrungen erlauben den Beginn einer prospektiven Studie.

### 3.4 *Kreuzzirkulationen* [21, 22]

Grundsätzlich dürfte auch die Anwendung von Kreuzzirkulationen von einem Menschen zum anderen sowie mit Pavianen von Nutzen sein.

Kreuzzirkulationen mit Menschen zur temporären Unterstützung der Leber sind zwar am leichtesten anwendbar, bedeuten aber wegen der Möglichkeit einer vorliegenden Virushepatitis eine besondere Gefahr. Darüberhinaus ist im Anschluß an eine Kreuzzirkulation mit einem Freiwilligen eine totale Knochenmarksaplasie aufgetreten.

Vielversprechender und ungefährlicher sind demnach Kreuzzirkulationen mit Pavianen, die 1967 erstmalig von Hume in Richmond, Virginia, eingesetzt wurden, und die jüngst auch in Deutschland in der Bonner Chirurgischen Universitätsklinik einen Teilerfolg gebracht haben. Diese Methode dürfte bei fulminant verlaufenden Leberentzündungen dann erfolgsversprechend sein, wenn die Leber noch nicht irreversibel geschädigt ist. Die Methode setzt das Vorhandensein von genügend Pavianen und ausreichende Laboratoriumseinrichtungen voraus.

### 3.5 Extrakorporale Schweineleberperfusion [1,20]

Ein umfassendes Erfahrungsgut an inzwischen mehr als 200 Patienten liegt über den Effekt der extrakorporalen Schweineleberperfusion vor. Der Indikationsbereich sind virusbedingte und akut toxische Leberinsuffizienzen. Eisenman, der über die größten Erfahrungen verfügt, mißt dieser Methode aber nur einen beschränkten klinischen Wert bei. Vor allem ist zu berücksichtigen, daß die Austauschrate ca. 300—400 ml/min betragen muß, um einen Erfolg zu garantieren. Die Perfusionsdauern sollten mindesten 3—4 Std betragen. Danach besteht eine erhöhte Gefahr von Koagulationsstörungen, insbesondere die Möglichkeit einer Verbrauchs-koagulopathie.

### 3.6 Heterotope und orthotope Lebertransplantationen [9,20]

Heterotope Lebertransplantationen sind ein weiteres Verfahren für temporäre oder dauernde Unterstützungen leberinsuffizienter Patienten. Der Indikationsbereich dürften nicht irreversible geschädigte Lebern nach akuter Virushepatitis oder chemischer Schädigung sein. Darüber hinaus kann die heterotope Lebertransplantation eine Palliativmaßnahme sein, um bei irreversibel geschädigtem Organ Zeit zu gewinnen, bis ein geeignetes Organ für eine orthotope Transplantation vorhanden ist. Die funktionelle Bedeutung einer transplantierten Leber wird an 3 Beispielen orthotoper Lebertransplantationen deutlich, über die der Arbeitskreis um Starzl kürzlich berichtete. Wenngleich nur 1 Patient überlebte, ist bemerkenswert, daß bei sämtlichen Patienten das Nierenversagen reversibel war, ein Befund, der die besondere Bedeutung funktioneller Störungen in verschiedenen Organbereichen für den ungünstigen Verlauf einer Leberinsuffizienz unterstreicht. Insgesamt ist zur Zeit trotz einiger ermutigender Ergebnisse nicht abschätzbar, ob sich die großen Hoffnungen, die an die Möglichkeit einer Leberverpflanzung geknüpft werden, auch nur teilweise erfüllen lassen.

3.7 Die als letzter Punkt angeführte künstliche Membranleber sollte als ein Modell der Zukunft, vor allem unter Wertung der geringen Erfolge mit den bisher diskutierten Maßnahmen, erwähnt werden.

### Literatur

#### Auswahl von Original- und Übersichtsarbeiten

1. Abouna, G. M., Kirkley, J. R., Hull, C. J., Ashcroft, T., Kerr, D. N. P.: Treatment of hepatic coma by extracorporeal pig-liver perfusion. *Lancet* 1969 I, 64—68
2. Baltzer, G., Dölle, W., Bär, U.: Austauschtransfusionen bei akuten Leberversagen. *Dtsch. med. Wschr.* 33, 1329—1333 (1971)
3. Breen, K. J., Schenker, S.: Hepatic coma: Present concept of pathogenesis and therapy. In: *Progress in liver diseases*, Vol. IV. New York-London: Grune & Stratton 1972
4. Editorial. Treatment of fulminating hepatitis. *New Engl. J. Med.* 274, 517—518 (1966)
5. Editorial. Clinical trials of hepatitis B immune globulin. *New Engl. J. Med.* 287, 251—252 (1972)
6. Fessel, J. M., Conn, H. O.: Lactulose in the treatment of acute hepatic encephalopathy. *Amer. J. med. Sci.* 266, 103—110 (1973)
7. Ginsberg, A. L., Conrad, M. E., Bancroft, W. H., Ling, Ch. M., Overby, L. R.: Prevention of Endemic HAA-positive hepatitis with gamma-globulin. Use of a Simple radioimmune assay to detect HAA. *New Engl. J. Med.* 286, 562—566 (1972)
8. Gocke, D. J.: Fulminant hepatitis treated with serum containing antibody to australia antigen. *New Engl. J. Med.* 284, 919 (1971)

9. Iwatsuki, S., Popovtzer, M. M., Corman, I. L., Ishikawa, M., Putnam, G. W., Katz, F. H., Starzl, H. E.: Recovery from "hepatorenal syndrome" after orthotopic liver transplantation. *New Engl. J. Med.* **289**, 1155—1159 (1973)
10. Katz, R., Velasco, M., Klinger, G., Alessandri, H.: Corticosteroids in the treatment of acute hepatitis in coma. *Gastroenterology* **42**, 258 (1962)
11. Krugman, S., Giles, J. P.: Viral hepatitis type B (MS-2-strain). Further observation on natural history and prevention. *New Engl. J. Med.* **288**, 755—760 (1973)
12. Krugman, S., Giles, J. P., Hammond, J.: Viral hepatitis, type B (MS-2-strain): prevention with specific hepatitis-B-immune globuline. *J. Amer. med. Ass.* **218**, 1665—1670 (1971)
13. Lepore, M. J., McKenna, P. J., Martinez, D. B., Stutman, L. J., Bonanne, Ch. A., Conklin, E. F., Robilotti, J. G.: Fulminant hepatitis with coma successfully treatment by plasmaphoresis and hyperimmune australia-antibody-rich plasma. *Amer. J. Gastroent.* **1973**, 381—389
14. Pollock, T. M., Reid, D.: Immunoglobulin for the prevention of infectious hepatitis in persons working overseas. *Lancet* **1969 I**, 281—283
15. Melnick, J. L.: A vaccine for viral hepatitis type B appears on the horizon. *New Engl. J. Med.* **288**, 790—791 (1973)
16. Morris, T. Q., Gocke, D. J., Macarol, V., Sardi, G. F., Bradley, S. E.: Exchange transfusion treatment of fulminating canine viral hepatitis: The role of specific antiviral antibodies. *Gastroenterology* **61**, 885—892 (1971)
17. Redeker, A. G., Yamahiro, H. S.: Controlled trial of exchange-transfusion therapy in fulminant hepatitis. *Lancet* **1973 I**, 3—6
18. Reed, W. D., Eddleston, A. L. W. F., Cullens, H., Williams, R., Zuckerman, A. J., Peters, D. K., Williams, D. G., Maycock, W. d'A: Infusion of hepatitis-B antibody in antigen-positive active chronic hepatitis. *Lancet* **1973 II**, 1347—1351
19. Roche, J. K., Stengle, J. M.: Clinical trials of hepatitis B immune-globulin. *New Engl. J. Med.* **287**, 251—252 (1972)
20. Rueff, B., Benhamou, J. P.: Acute hepatic necrosis and fulminant hepatic failure. *Gut* **14**, 805—815 (1973)
21. Saunders, S. J., Bosman, S. C. W., Barnard, C. N., Terblanche, J.: Austauschtransfusionen und Kreuzzirkulation mit Pavianen bei der Behandlung des akuten Leberversagens. *Internist* **11**, 77—84 (1970)
22. Sicot, C., Fréjaville, J. P., Roche, J., Rueff, B., Benhamou, J. P., Fauvert, R.: Six cas d'hepatite grave traitée par circulation croisée interhumaine. *Ann. Méd. Interne* **122**, 381—387 (1971)
23. Trey, Ch., Davidson, C. S.: The management of fulminant hepatic failure. In: *Progress in liver diseases*. Vol. III. Hrsg. H. Popper and F. Schaffner. New York-London: Grune & Stratten 1970
24. Zimmerman, H. J.: VA study with hepatitis B immunoglobulin. *New Engl. J. Med.* **287**, 670 (1972)

Prof. Dr. K. H. Meyer zum Büschenfelde  
II. Med. Univ.-Klinik  
D-6500 Mainz 1  
Langenbeckstr. 1  
Bundesrepublik Deutschland