

## Γέφυρα για τη Μεταμόσχευση : Ηπαρ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΙΜΒΡΙΟΣ, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΚΑΡΔΑΣΗΣ, ΙΩΑΝΝΗΣ ΦΟΥΖΑΣ

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η οξεία ηπατική ανεπάρκεια αποτελεί μία σπάνια αλλά εξαιρετικά απειλητική για τη ζωή επείγουσα κλινική οντότητα, η οποία απαιτεί εντατική θεραπεία του ασθενούς με τις καλύτερες ιατρικές μεθόδους. Εάν η συμβατική ιατρική φροντίδα αποτύχει να βελτιώσει την κατάσταση του ασθενούς, η μεταμόσχευση ήπατος είναι η μοναδική θεραπευτική επιλογή. Εξαιτίας του αυξανόμενου χάσματος μεταξύ προσφοράς και ζήτησης μοσχευμάτων ήπατος, οι ασθενείς συχνά πεθαίνουν ενώ βρίσκονται τη λίστα αναμονής για μεταμόσχευση. Συστήματα υποστήριξης της λειτουργίας του ήπατος μπορεί να συμβάλλουν στη διατήρηση του ασθενούς κατά τη διάρκεια της κρίσιμης αυτής κατάστασης και να λειτουργήσουν ως γέφυρα για τη μεταμόσχευση ή να επιτρέψουν την ανάνηψη του "ιθαγενούς" ήπατος. Το ιδανικό σύστημα υποστήριξης ήπατος οφείλει να υποκαθιστά τις βασικές ηπατικές λειτουργίες, όπως αποτοξίκωση, σύνθεση και ρύθμιση. Τα διαθέσιμα εξωσωματικά συστήματα υποστήριξης μπορεί να είναι μη βιολογικά (τεχνητά) ή βιοτεχνητά. Στην πρώτη κατηγορία εξωσωματικών συστημάτων, τα οποία κυρίως εκτελούν αποτοξίκωση, περιλαμβάνονται διάφορες τεχνικές όπως η αφαιμαξομετάγγιση, η πλασμαφαίρεση και η αιμοδιήθηση. Σε αυτές έχουν προστεθεί και καινούριες μέθοδοι (συστήματα MARS και "Προμηθέας") με στόχο τη βελτίωση της αποτοξίκωσης κυρίως των συνδεδεμένων με πρωτεΐνες ουσιών. Η δεύτερη κατηγορία των βιοτεχνητών συσκευών μπορεί να συμμετέχει και στη λειτουργία της σύνθεσης (πρωτεϊνών πλάσματος, παραγόντων πήξης) και της ρύθμισης (νευροδιαβιβαστών). Συνολικά, τα συστήματα υποστήριξης ήπατος σε συνδυασμό με την εντατική φροντίδα του ασθενούς με οξεία ηπατική ανεπάρκεια μπορεί να συμβάλλουν σε αρκετές περιπτώσεις στην αύξηση της επιβίωσης.

**Λέξεις Κλειδιά:** Οξεία ηπατική ανεπάρκεια, μεταμόσχευση ήπατος, θεραπείες "γέφυρας", εξωσωματικά συστήματα υποστήριξης ήπατος

Η μη αναστρέψιμη ηπατική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, χαρακτηρίζεται από την ηπατική εγκεφαλοπάθεια, τον ίκτερο, τις διαταραχές πήξης και τα υψηλά ποσοστά θνητότητας (25.000 θάνατοι κάθε χρόνο στις ΗΠΑ)<sup>1,2</sup>. Στην κατηγορία της μη αναστρέψιμης ηπατικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου, περιλαμβάνονται δύο ομάδες ασθενών: οι ασθενείς εκείνοι χωρίς προϋπάρχουσα ηπατική νόσο, οι οποίοι εκδηλώνουν οξεία ηπατική ανεπάρκεια (Acute hepatic failure/AHF) ως συνέπεια νόσωσης τους από ηπατοτρόπους ιούς ή τοξικούς παράγοντες και σε εκείνους που εκδηλώνουν ηπατική

ανεπάρκεια ως αποτέλεσμα οξείας επιβάρυνσης μίας χρόνιας ηπατικής ανεπάρκειας (Acute on chronic hepatic failure/AoCHF).

Ασθενείς με AHF επιπλέκονται από σύνδρομο πολυοργανικής δυσλειτουργίας και οι κυριότερες επιπλοκές που επιβαρύνουν την έκβασή τους είναι οι λοιμώξεις, η αμοδυναμική αστάθεια, η αναπνευστική και η νεφρική ανεπάρκεια και το εγκεφαλικό οίδημα. Ο σημαντικότερος προγνωστικός δείκτης για την εξέλιξη αυτών των ασθενών είναι η βαρύτητα της εγκεφαλικής δυσλειτουργίας. Η πλειονότητα των ασθενών αυτών - ιδιαίτερα της

ομάδας που αναπτύσσει AHF - έχει κακή πρόγνωση και καταλήγει συνήθως εξαιτίας εγκεφαλικού οιδήματος, που οφείλεται σε αιφνίδια και σημαντική αύξηση της ενδοκρανίας πίεσης και στην επακόλουθη ενσφίνωση του εγκεφαλικού στελέχους. Ειδικά στη AHF η θνητότητα είναι ιδιαίτερα υψηλή, κυμαινόμενη από 28%-90% χωρίς μεταμόσχευση ήπατος και από 10%-40% εφ' όσον οι ασθενείς υποβληθούν σε μεταμόσχευση ήπατος<sup>1,2,3,4,5,6,7,8</sup>. Οι ασθενείς της δεύτερης ομάδας εάν δεν απαντήσουν στη θεραπευτική αγωγή για το αίτιο της επιβάρυνσής τους, καταλήγουν και εξαιτίας σήψης, αιμορραγίας και ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων σε έδαφος ηπατικής κίρρωσης.

Η AHF στα παιδιά είναι ένα σπάνιο αλλά συχνά μοιραίο γεγονός με θνητότητα που κυμαίνεται από 44%-87% που εξαρτάται από την υποκείμενη αιτία που την προκαλεί<sup>9</sup>. Τα πιο κοινά αίτια περιλαμβάνουν τις ιογενείς ηπατίτιδες (HAV, HBV κ.α.), την υπερδοσολογία φαρμάκων (π.χ. της παρακεταμόλης), τη δηλητηρίαση απόμανιτάρια (π.χ. Amanita phalloides), τα μεταβολικά νοσήματα (νόσος Wilson, σύνδρομο Reye), αιματολογικά και αυτοάνοσα νοσήματα<sup>10</sup>. Επιπλέον, μπορεί να οφείλεται, στην ξαφνική κλινική αποσταθεροποίηση παιδιών με χρόνια ηπατική βλάβη, όπως σε καταστάσεις με ατροφία των χοληφόρων και κυστική ίνωση<sup>11</sup>. Ηπατική εγκεφαλοπάθεια, νεφρική και καρδιακή ανεπάρκεια, σήψη και διαταραχή της πήξης του αίματος με αυξημένη αιμορραγική προδιάθεση είναι οι κυριότερες επιπλοκές της AHF. Η επιδείνωση της κλινικής εικόνας των ασθενών είναι ταχεία (ημέρες ή ώρες) και η θνητότητα εξαιρετικά υψηλή, προκαλούμενη κυρίως από μη αναστρέψιμη εγκεφαλική βλάβη.

Παρά τη σημαντική πρόοδο στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της οξείας ηπατικής ανεπάρκειας και τις κατά καιρούς προταθείσες μεθόδους συντηρητικής αντιμετώπισής της, η ίαση είναι σπάνια και απρόβλεπτη και η θνητότητα, ιδιαίτερα στους παιδιατρικούς ασθενείς, μεγάλη. Η μεταμόσχευση ήπατος παραμένει μέχρι σήμερα η πλέον αποτελεσματική θεραπευτική μέθοδος για την αντιμετώπισή της, με ποσοστά επιβίωσης 68% και 61% για το 1ο και 5ο έτος μετά την μεταμόσχευση αντίστοιχα. Ωστόσο ο αριθμός των προσφερόμενων ηπατικών μοσχευμάτων - παρά την αύξηση της

δεξαμενής των μοσχευμάτων με την μεταμόσχευση τμημάτων του πτωματικού ηπατικού μοσχεύματος (split liver), τη χρησιμοποίηση οριακών δοτών αλλά και την μεταμόσχευση τμήματος ήπατος από ζώντες δότες παραμένει δυσανάλογα μικρός σε σύγκριση με τους ασθενείς που αναμένουν να υποβληθούν σε μεταμόσχευση ήπατος<sup>12,13,14,15</sup>. Χαρακτηριστικά, αν εξετάσουμε ένα από τα καλύτερα συστήματα οργάνωσης και λειτουργίας των μεταμοσχεύσεων παγκοσμίως, όπως αυτό των ΗΠΑ, η μέση αναμονή για διαθέσιμο μόσχευμα στις λίστες των εξαιρετικά επειγόντων περιστατικών, κυμαίνεται από 2 ως 5 ημέρες.

Στους παραπάνω ασθενείς πρέπει να προστεθούν και εκείνοι που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος και έχουν παρουσιάσει πρωτοπαθή μη λειτουργία του μοσχεύματος (primary-non-function) ή δυσλειτουργία (primary dysfunction) του μοσχεύματος, οι περιπτώσεις όπου το ηπατικό μόσχευμα είναι μικρού μεγέθους και δεν μπορεί να ανταποκριθεί στις λειτουργικές ανάγκες του λήπτη (small-for-size) καθώς και όσοι υποβλήθηκαν σε ηπατεκτομή ή υπέστησαν τραυματισμό του ήπατος και παρουσιάζουν συμπτώματα ηπατικής ανεπάρκειας λόγω λειτουργικής ανεπάρκειας του εναπομείναντος ήπατος (liver reservoir). Οι προαναφερθείσες συνθήκες καθιστούν επιτακτική την εφαρμογή εναλλακτικών μεθόδων για την υποστήριξη της ηπατικής λειτουργίας, ώστε οι ασθενείς να παραμείνουν εν ζωή και χωρίς νευρολογική βλάβη, έως ότου ανευρεθεί το κατάλληλο μόσχευμα (bridging-to-transplantation) ή έως ότου ανανήψει το ιθαγενές ήπαρ (bridging-to-regeneration). Αυτό μπορεί να επιτευχθεί μέχρι ενός ορίου, με τις τεχνικές εξωσωματικής υποστήριξης της ηπατικής λειτουργίας, που χρησιμοποιούνται σαν "γέφυρα" μέχρι την οριστική θεραπεία. Οι πρώτες αναφορές για την εφαρμογή τους, προηγούνται μάλιστα της εποχής της μεταμόσχευσης ήπατος. Οι τεχνικές για την επείγουσα αντιμετώπιση του ασθενούς με ηπατική ανεπάρκεια, από την εμφάνισή τους περίπου πριν 40 χρόνια μέχρι σήμερα, ανήκουν σε δύο κατηγορίες: στα μη βιολογικά εξωσωματικά συστήματα υποστήριξης της ηπατικής λειτουργίας, που περιλαμβάνουν την αφαιμαξομετάγγιση, την πλασμαφαίρεση (blood and blood component treatments) και τα συστήματα μη

---

**Πίνακας . Συστήματα υποστήριξης της ηπατικής λειτουργίας**


---

**ΜΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ**

- Αφαιμαξομετάγγιση
  - Πλασμαφαίρεση
- Συστήματα μη κυτταρικής διήθησης**
- Αιμοδιύληση
  - Αιμοδιήθηση
  - Αιμοπροσρόφηση
- Συστήματα διύλισης με αλβουμίνη**
- Διύληση με αλβουμίνη (MARS)
  - Promitheus
  - SPAD

**ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ**

- Ομόλογη & ετερόλογη διασταυρούμενη αιμοδιύληση
- Ομόλογη & ετερόλογη διασταυρούμενη ηπατοδιήθηση

**ΥΒΡΙΔΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ**

- ELAD
  - HepatAssist 2000
  - MELS
  - BLSS
  - AMC BAL
- 

κυτταρικής διήθησης (acellular filtration systems), και τα βιολογικά (biological devices) και υβριδικά (hybrid devices) εξωσωματικά συστήματα υποστήριξης της ηπατικής λειτουργίας, που συνδυάζουν τεχνητά στοιχεία (φίλτρα) με βιολογικό υλικό (απομονωμένα ηπατοκύτταρα)<sup>6</sup>

## **I. ΜΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗΣ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ**

### **ΑΦΑΙΜΑΞΟΜΕΤΑΓΓΙΣΗ**

Κατά τη δεκαετία του 1960 και ιδιαίτερα από το 1965 και μετά, επικρατούσε η άποψη ότι η οξεία ηπατική ανεπάρκεια ήταν μεταβολικής αιτιολογίας και ως θεραπεία συνιστούσαν τη χορήγηση αντιβιοτικών, κορτικοστεροειδών και δίαιτας ελεύθερης πρωτεϊνών σε συνδυασμό με αφαιμαξομετάγγιση (whole - blood exchange transfusion)<sup>16</sup>. Η θεραπευτική αυτή προσέγγιση βασίστηκε στα θετικά αποτελέσματα αυτής της μεθόδου στην αντιμετώπιση της αιμολυτικής νόσου των

νεογνών, της δηλητηρίασης με μονοξείδιο του άνθρακα και ορισμένων περιπτώσεων οξείας νεφρικής ανεπάρκειας<sup>17</sup>. Η αφαιμαξομετάγγιση αποδείχτηκε ανεπαρκής, η δε μέθοδος συνοδεύεται από σημαντικές επιπλοκές, όπως αναφυλακτικές αντιδράσεις, υπόταση, βρογχόσπασμο κλπ., καθώς και με εξάντληση των αποθεμάτων της Αιμοδοσίας, δεδομένου ότι απαιτούντο από 5 έως 50 L ολικού αίματος<sup>18</sup>.

Μία σπάνια και ακραία μέθοδος αφαιμαξομετάγγισης ήταν η "ολική έκπλυση σώματος". Σύμφωνα με αυτή την μέθοδο ασθενείς με AHF υποβάλλονταν σε πλήρη αφαιμάξη με σύγχρονη υποθερμική καρδιακή ανακοπή. Μετά την επαναφορά του ασθενούς οι υποστηρικτές της μεθόδου αναφέρουν κλινική βελτίωση χωρίς νευρολογικές επιπλοκές<sup>19,20,21</sup>.

### **ΠΛΑΣΜΑΦΑΙΡΕΣΗ**

Η πλασμαφαίρεση (plasma exchange) ήταν η εξέλιξη της αφαιμαξομετάγγισης και χρησιμοποιήθηκε πρώτα από τους Sabin και συνεργάτες το 1968.

Σαν θεραπεία προέκυψε ως εναλλακτική λύση, όταν στο Νοσοκομείο St. Vincent's της Νέας Υόρκης δεν ήταν διαθέσιμο αίμα ομάδας B, Rh (-), που απαιτείται για την αντιμετώπιση με αφαιμαξομετάγγιση ασθενούς αυτής της ομάδας αίματος που έπασχε από AHF<sup>22</sup>.

Σκοπός της μεθόδου είναι η απομάκρυνση των τοξινών που κυκλοφορούν στο αίμα και η αναπλήρωση των κάποιων παραγόντων (π.χ. παράγοντες πήξης) που συντίθενται από το ήπαρ. Τα αποτελέσματα που επιδιώκονται με την πλασμαφαίρεση, όπως η ελάττωση των επιπέδων της χολερυθρίνης και η ανάνηψη από το κώμα, είναι μικρής αποτελεσματικότητας και συνήθως επιτυγχάνονται σε ασθενείς με φαρμακευτικής αιτιολογίας ηπατική ανεπάρκεια. Παρόμοιο σκεπτικό χρησιμοποιήθηκε για την εφαρμογή της πλασμαφαίρεσης και στην αντιμετώπιση ασθενών με δυσλειτουργία των ηπατικών μωσχευμάτων, από τα οποία ορισμένα μπορούν να ανανήψουν αν δοθεί ο χρόνος για την ίαση και την αποκατάσταση της λειτουργικότητάς τους. Ωστόσο οι Mohandas και συνεργάτες αναφέρουν σε μελέτη τους ότι η πλασμαφαίρεση δεν επηρέασε σημαντικά την επιβίωση των μωσχευμάτων σε ασθενείς με δυσλειτουργία του μωσχεύματος<sup>23</sup>.

Στα παιδιά υπάρχει μια αναδρομική μελέτη των Singer και συνεργατών όπου παρουσιάζονται τα αποτελέσματα από την αντιμετώπιση 41 παιδιών με AHF<sup>24</sup>. Συνολικά πραγματοποιήθηκαν 243 θεραπευτικές συνεδρίες πλασμαφαίρεσης την περίοδο 1987-2000 στο Children's Hospital, στην Φιλαδέλφεια των ΗΠΑ. Για την διεξαγωγή της πλασμαφαίρεσης χρησιμοποιήθηκε η συσκευή Gambro BCT (Gambro, Lalewood, Colorado, ΗΠΑ). Ο διαχωριστής των κυττάρων εμπλουτιζόταν με ερυθρά αιμοσφαίρια εάν το βάρος του παιδιού ήταν μικρότερο από 20 kg και/ή η αιμοσφαιρίνη του ήταν λιγότερη από 10 g/dL. Σε κάθε συνεδρία ο όγκος πλάσματος που αφαιρούνταν ήταν  $121 \pm 47$  mL/kg. Κρυσταλλικά χρησιμοποιήθηκαν σε 63 (26%) συνεδρίες πλασμαφαίρεσης για να διατηρηθεί το ινωδογόνο σε επίπεδα πάνω από 100 mg/dL. Επίσης, χρησιμοποιήθηκαν αιμοπετάλια σε 112 (46%) πλασμαφαιρέσεις για να διατηρηθούν σε επίπεδα άνω των 50 X 10<sup>9</sup>/L. Μελετήθηκαν η νευρολογική εικόνα των παιδιών, βιοχη-

μικοί και πηκτικοί παράγοντες, πριν και μετά από κάθε συνεδρία. Οι συγγραφείς αναφέρουν διόρθωση των διαταραχών πήξης του αίματος και κατά συνέπεια απουσία επεισοδίων αιμορραγίας. Δεν υπήρξε όμως βελτίωση της νευρολογικής εικόνας των ασθενών.

Οι επιπλοκές από την πλασμαφαίρεση δεν είναι αμελητέες και περιλαμβάνουν το πνευμονικό οίδημα, λοιμώξεις, υποκαλιαιμία από την τοξική δράση των κυτταρικών ενώσεων που περιέχονται στους ασκούς αίματος, αλλά και απομάκρυνση ηπατοτροφικών παραγόντων από την κυκλοφορία.<sup>25,26,27,28</sup> Η πλασμαφαίρεση δεν θεωρείται κατάλληλη μέθοδος για την αντιμετώπιση της AHF. Ωστόσο, παρά την αναποτελεσματικότητά της, η μέθοδος εξακολουθεί να χρησιμοποιείται σε ορισμένα κέντρα <sup>29,30,31</sup>.

#### **ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΜΗ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΔΙΗΘΗΣΗΣ ΑΙΜΟΔΙΥΛΙΣΗ, ΑΙΜΟΔΙΗΘΗΣΗ ΚΑΙ ΑΙΜΟΠΡΟΣΡΟΦΗΣΗ**

Η αιμοδιύλιση (hemodialysis) χρησιμοποιήθηκε στους ενήλικες στη δεκαετία του 1960 και 1970 ως μέθοδος αντιμετώπισης της AHF στη βάση της τότε παρατήρησης ότι οι τοξίνες που ευθύνονταν για το κώμα ήταν μικρομοριακές (< 5.000 Daltons) υδατοδιαλυτές ενώσεις. Η αμμωνία είχε ενοχοποιηθεί ως το κύριο μόριο που ευθύνονταν για την ηπατική εγκεφαλοπάθεια, αλλά παρόλη την απομάκρυνσή της με την αιμοδιύλιση, τα επίπεδά της δεν ελαττώνονταν ανάλογα στο πλάσμα του αιμοδιωθόμενου<sup>32</sup>. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την αναγνώριση του ρόλου των μεσαίων σε μέγεθος μορίων (> 15.000 Daltons), όπως η χολερυθρίνη, τα χολικά οξέα, τα βαρβιτουρικά κλπ., καθώς και των συνδεδεμένων με λευκοματίνη τοξινών, οδήγησαν στην αιμοδιήθηση (hemofiltration) με τεχνητές μεμβράνες και αιμοπροσρόφηση (hemadsorption) με τη χρήση προσροφητικών μέσων, που συνήθως ήταν ο άνθρακας, οι συνθετικές ρητίνες και οι ιοντοανταλλακτικές ρητίνες<sup>33</sup>. Μείζον μειονέκτημα της δεύτερης μεθόδου ήταν η απώλεια αιμοπεταλίων, λευκοκυττάρων, παραγόντων πήξης αλλά και άλλων συστατικών του πλάσματος, που συνέβαινε με την επαφή του αίματος του πάσχοντος με το προσροφητικό μέσο. Από τις μεθόδους αιμοδιήθησης ευρύτερη εφαρ-

μογή έτυχε η αιμοδιήθηση άνθρακα (charcoal hemoperfusion) που σκόπευε στην κάθαρση ενώσεων από 1.000-1.500 Daltons, χωρίς όμως να είναι τόσο αποτελεσματική στην απομάκρυνση της αμμωνίας και των συνδεδεμένων με λευκώματα του πλάσματος τοξικών μορίων<sup>34</sup>.

Τα αποτελέσματα αυτών των μεθόδων, αλλά και περιστασιακών συνδυασμών με ομόλογες κατά βάση τεχνικές (συνδυασμός αιμοδιήθησης και πλάσμαφαίρεσης), δεν αντικατόπτριζαν τις αρχικές προβλέψεις και δεν κατόρθωσαν να αναστρέψουν την ηπατική εγκεφαλοπάθεια και να βελτιώσουν την επιβίωση σε ασθενείς με AHF<sup>34,35,36,37</sup>. Στα παιδιά δεν αναφέρεται κάποια εφαρμογή αυτών των τεχνικών.

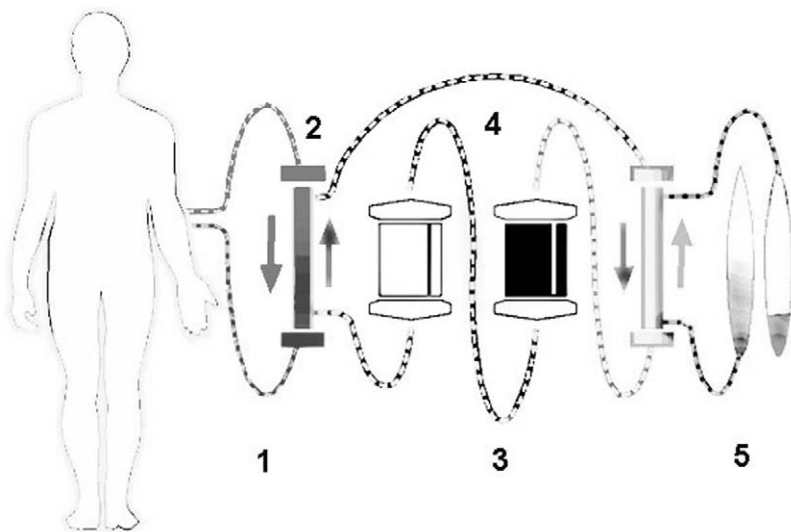
### ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΔΙΥΛΗΣΗΣ ΜΕ ΑΛΒΟΥΜΙΝΗ

Τα επίπεδα πολλών ενδογενών ενδοκυττάρων μορίων αυξάνονται όταν οξεία ή οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια περιορίζουν ή και αναστέλλουν την σύνθεση πρωτεϊνών. Στις ενώσεις αυτές περιλαμβάνονται χολικά οξέα, συνδεδεμένη χολερυθρίνη, αρωματικά αμινοξέα και οι μεταβολίτες τους, μέσης αλύσου λιπαρά οξέα, μερκαπτάνες, προστακυκλίνες, τρυπτοφάνη, κυτοκίνες κ.λ.π., τοξικά μόρια που στην πλειονότητά τους είναι λιπόφιλα και συνδεδεμένα με λευκοματίνη. Η συγκέντρωση αυτών των ουσιών προκαλεί δυσλειτουργία του εγκεφάλου, των νεφρών και

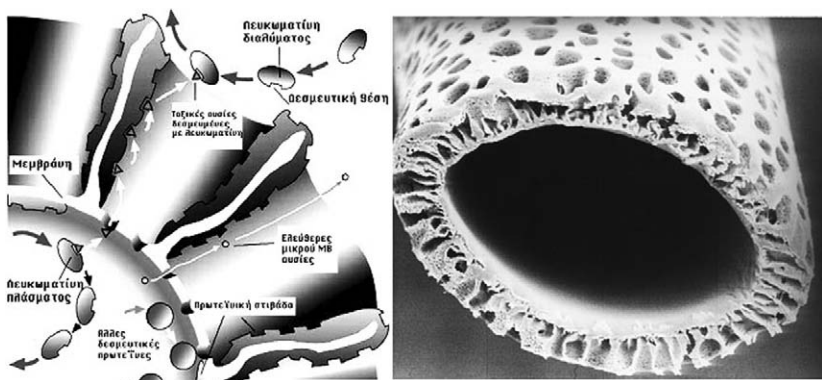
των μακροφάγων, ελάττωση του αγγειακού τόνου και επίταση της απόπτωσης και νέκρωσης των ηπατοκυττάρων. Η δυνατότητα δέσμευσης αυτών των μορίων αποτελούν το υπόβαθρο της χρησιμοποίησης της αλβουμίνης σαν διαλύτη με σκοπό την αντιμετώπιση της AHF και της AoCHF<sup>38</sup>.

Το σύστημα ανακύκλωσης με μοριακούς προσροφητές (MARS, Gambro Lundia AB, Lund, Σουηδία), αναπτύχθηκε από τους Stange και Mitzner το 1993<sup>6,38</sup> (εικόνα 1). Είναι ένα σύστημα μη κυτταρικής διήθησης που χρησιμοποιεί εξωσωματικά διύλιση αλβουμίνης για την απομάκρυνση τόσο υδατοδιαλυτών όσο και συνδεδεμένων με πρωτεΐνες τοξινών. Βασίζεται σε αιμοκάθαρση με σύστημα διαχωρισμού, μία μεμβράνη πολυσουλφόνης με κοίλες ίνες, των οποίων ο αυλός (πόροι) επιτρέπουν την οριακή διέλευση πρωτεϊνικά συνδεδεμένων μορίων από 50.000 έως 60.000 Daltons. Η μεμβράνη αυτή επιτρέπει την ανταλλαγή των υδατοδιαλυτών και των συνδεδεμένων με πρωτεΐνες τοξινών από το αίμα του ασθενούς και την δέσμευσή τους από τις πρωτεΐνες του διαλύτη.

Στην εξωτερική επιφάνεια της μεμβράνης, ως διάλυμα έκπλυσης χρησιμοποιείται λευκοματίνη σε περιεκτικότητα μέχρι 20%<sup>39</sup>. Οι τοξίνες, εξ αιτίας της διαφοράς συγκέντρωσης, διαχέονται στην εσωτερική επιφάνεια των μεμβρανών. Στη συνέχεια οι πρωτεΐνες του διαλύματος αλβουμίνης επαναδεσμεύουν τις τοξίνες από την εξωτερική επιφάνεια της μεμβράνης με φυσικοχημικό μηχανισμό, με συνέπεια να δημιουργείται μία συνεχής διαφορά συγκέντρωσης των τοξινών ανάμεσα στις δύο πλευρές της μεμβράνης. (εικόνα 2) Οι δεσμευμένες στο αλβουμινικό πλέον διάλυμα τοξίνες, οδηγούνται σε ένα σύστημα προσροφητικών μέσων που αποτελείται από στήλες ενεργού άνθρακα και ιονταλλακτικών ρητινών, όπου και καθαίζονται. Με αυτό τον τρόπο αποδεσμεύονται οι θέσεις σύνδεσης των διαφόρων ουσιών με τις πρωτεΐνες και μπορεί να επαναχρησιμοποιηθεί η αλβουμίνη του διαλύτη. Οι ορμόνες, οι βιταμίνες και οι αυξητικοί παράγοντες δεν διυλίζονται, ενώ το



**Εικόνα 1.** Σχηματική διάταξη του συστήματος MARS.1:εξωσωματική κυκλοφορία αίματος,2:φίλτρο διαχωρισμού,3:κύκλωμα λευκοματίνης, 4:προσροφητικές στήλες, 5:μονάδα αιμοδιήθησης.



**Εικόνα 2.** Η διακίνηση των ουσιών μέσω της μεμβράνης MARS flux dialyzer®.

νερό και οι ηλεκτρολύτες διυλίζονται με μηχανισμό διάχυσης ή μεταφοράς<sup>39,40</sup>.

Το σύστημα αιμοδιύλισης που συμπεριλαμβάνεται στο MARS, προσθέτει όλα τα πλεονεκτήματα της αιμοδιύλισης, επειδή πολλοί από τους ασθενείς με AHF παρουσιάζουν νεφρική ή ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων<sup>41</sup> (εικόνα 3). Στο σύστημα MARS, η μέση διάρκεια θεραπείας για έναν ασθενή βάρους 75 kg με μέση ροή αίματος στο εξωσωματικό κύκλωμα 200 mL/h, είναι περίπου 6 ώρες. Έχει χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της AHF ιογενούς αιτιολογίας, της AoCHF αλλά και άλλων νόσων όπως η νόσος Wilson, η πρωτοπαθής χολική κίρρωση, η καλοήθης υποτροπιάζουσα ενδοηπατική χολόσταση, η ηπατική ανεπάρκεια λόγω δηλητηρίασης με παρακεταμόλη ήμανιτάρια, η πρωτοπαθής μη λειτουργία του μοσχεύματος μετά από μεταμόσχευση ήπατος κ.α<sup>42,43</sup>.

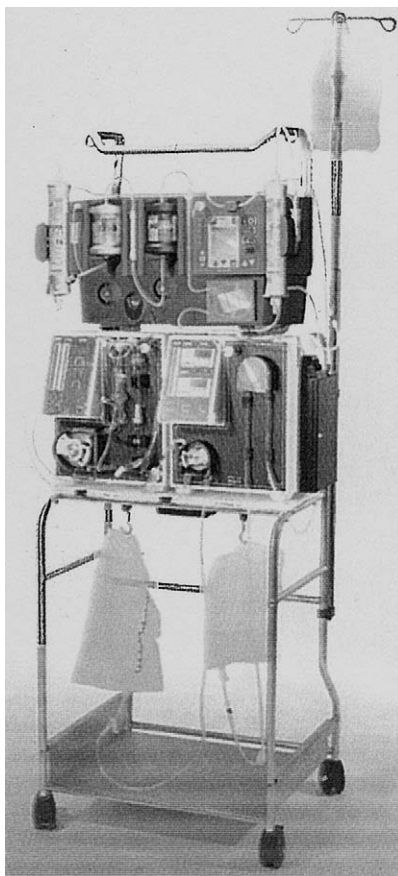
Η κλινική εμπειρία του MARS σε ενήλικες ασθενείς με AHF σταδιακά αυξάνεται με δημοσιεύσεις νέων μελετών καθώς και της πρώτης προοπτικής τυχαιοποιημένης μελέτης<sup>44</sup>. Οι πρώτες μεγάλες σειρές τονίζουν την αποτελεσματικότητα του συστήματος στην βελτίωση της ηπατικής λειτουργίας, της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας και της

αιμοδυναμικής κατάστασης σε ενήλικες ασθενείς με AHF και της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με ηπατονεφρικό σύνδρομο (τύπου I)<sup>45</sup>. Αναφέρεται πτώση της χολερυθρίνης και της κρεατινίνης και σημαντική αύξηση της αντιθρομβίνης III, της αλβουμίνης και μείωση του χρόνου προθρομβίνης. Φαίνεται επίσης αν και αναφέρονται επιφυλάξεις στη βιβλιογραφία ότι η μέθοδος βελτιώνει επίσης την κλινική εικόνα και παρατείνει βραχυχρόνια την επιβίωση σε ασθενείς με οξεία επί χρόνιας

ηπατικής ανεπάρκειας<sup>46</sup>.

Το 2001 αποκτήθηκε στην Ευρώπη η άδεια για την χρησιμοποίηση ενός προσαρμοζόμενου σε όγκο παιδιατρικού συστήματος (MARSmini) και

πάνω από 50 παιδιά αντιμετωπίστηκαν σε διάφορα κέντρα και με διαφορετικές ενδείξεις. Αν και μέχρι σήμερα δεν υπάρχει κάποιο πρωτόκολλο που να εκτιμά την αποτελεσματικότητα του συστήματος ή να το συγκρίνει με άλλα συστήματα διήθησης, έχει δημοσιευθεί ένας σημαντικός αριθμός παιδιών που αντιμετωπίστηκαν με το σύστημα MARS<sup>47-49</sup>. Οι μέχρι τώρα δημοσιεύσεις που αναφέρονται σε ενήλικες ασθενείς με AHF, προσφέρουν αρκετά στοιχεία για τον σχεδιασμό πολυκεντρικών τυχαιοποιημένων μελετών, με κύριο στόχο να αποδειχθεί ότι η χρήση του MARS μειώνει μακροχρόνια τη θνητότητα. Ωστόσο, μια ανάλογη μελέτη σε παιδιά φαίνεται μη ρεαλιστική για διάφορους μεθοδολογικούς λόγους. Ο πρώτος είναι ότι η AHF στα παιδιά δεν είναι συχνή κλινική οντότητα. Απαιτείται σημαντικός χρόνος και μόνο στα πλαίσια μιας



**Εικόνα 3.** Το σύστημα MARS (άνω συσκευή) συνδεδεμένο με συμβατό μηχάνημα αιμοδιύλισης.

πολυκεντρικής μελέτης - ώστε να επιτευχθεί ο κατάλληλος στατιστικά αριθμός περιπτώσεων<sup>47,48</sup>. Ο δεύτερος σημαντικός λόγος είναι η ανομοιογένεια της παιδιατρικής AHF σε συνάρτηση με την αιτιολογία της και, συνεπώς δεν μπορεί να υποστηριχθεί ότι το MARS μπορεί να υποστηρίξει όλα τα αίτια AHF. Κάθε αίτιο έχει τη δική του πρόγνωση και τη δική του δυναμική σε ότι αφορά τη δυνατότητα αυτόματης αναγέννησης και ανάνηψης του ήπατος. Επίσης, αν θεωρηθεί το MARS ως "γέφυρα" για επείγουσα μεταμόσχευση, τότε η θεραπευτική αυτή μέθοδος ενδείκνυται σε ασθενείς που παραμένουν στη λίστα αναμονής για μεγάλο χρονικό διάστημα εξαιτίας της έλλειψης μοσχευμάτων με συνέπεια να έχει επιβαρυνθεί ιδιαίτερα η γενική τους κατάσταση. Ωστόσο, οι νέες τεχνικές στη μεταμόσχευση, όπως η τεχνική "split-liver" και η λήψη μοσχεύματος από ζώντες δότες, μπορούν να ελαχιστοποιήσουν το χρόνο της λίστας αναμονής, περιορίζοντας την επιχειρηματολογία για μια τέτοια μελέτη<sup>47</sup>. Ο τρίτος λόγος είναι ότι δεν υφίστανται ακόμη ευρέως αποδεκτά κριτήρια για επείγουσα μεταμόσχευση σε παιδιά και κατά συνέπεια τα κριτήρια χρησιμοποίησης του MARS δεν έχουν ακόμη καθορισθεί στους παιδιατρικούς ασθενείς. Εκείνα των ενηλίκων δεν καλύπτουν και αυτά των παιδιών. Η βαρύτητα της AHF στα παιδιά πρέπει να εκτιμηθεί σε συνάρτηση με την αιτία, την πρόοδο της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, και την πορεία της ηπατικής ανεπάρκειας (INR, ενεργοποίηση του ηπατικού παράγοντα V και επίπεδα αμμωνίας του ορού και χολερυθρίνης). Η γενική κλινική κατάσταση των παιδιών με AHF, όπως και εκείνων που πάσχουν από χρόνια ηπατική ανεπάρκεια και αναμένουν για μεταμόσχευση ήπατος, μπορεί να εκτιμηθεί με τη βαθμολογία του Παιδιατρικού Κινδύνου Θνητότητας<sup>49</sup>. Η μέθοδος αντανάκλα την έκταση των δυσλειτουργούντων οργάνων ή συστημάτων (αιματολογικού, κυκλοφορικού, ουροποιητικού κ.τ.λ.).

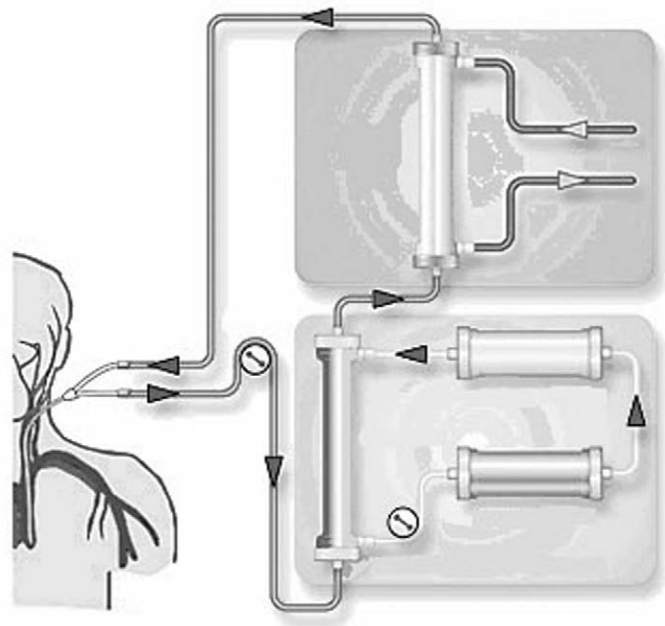
Εκτός από τις εγγενείς δυσκολίες για την πραγματοποίηση καλά σχεδιασμένων μελετών όσον αφορά το MARS στα παιδιά, αυτή η τεχνική πρέπει να αποδείξει την ανωτερό-

τητα της σε σχέση με τα βιολογικά και μη συστήματα υποστήριξης της ηπατικής λειτουργίας. Πρόσφατα, μια πειραματική μελέτη που συνέκρινε το MARS με την υψηλής ροής συνεχόμενη φλεβοφλεβική αιμοδιήθηση έδειξε χειρότερη απομάκρυνση της αμμωνίας για το σύστημα MARS, που μπορεί να υποδείχνει την ανωτερότητα των υπολοίπων τεχνικών για την απομάκρυνση των διαφόρων τοξινών<sup>49,50</sup>.

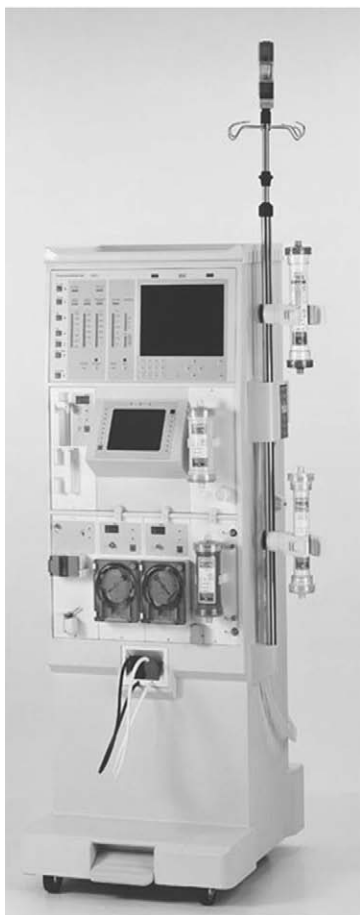
Μία άλλη μορφή της διύλισης με αλβουμίνη, αποτελεί το σύστημα "Προμηθέας" (Prometheus system®, Fresenius Medical Care AG, Bad Homburg, Γερμανία)<sup>51</sup>. Συνδυάζοντας κλασματικό διαχωρισμό του πλάσματος και προσρόφηση με υψηλής ροής αιμοδιύλιση με μία 250 kDaltons ημιδιαπερατή μεμβράνη, το σύστημα αυτό υπόσχεται αποτελεσματικότερη απομάκρυνση των πρωτεϊνικά συνδεδεμένων τοξινών απ' ό,τι το MARS. (εικόνες 4,5) Αποτελεί όμως μέθοδο που εφαρμόστηκε σχετικά πρόσφατα - και όχι σε παιδιά, στην κλινική πράξη και συνεπώς περιορισμένης εμπειρίας.<sup>52</sup>

## II. ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΚΑΙ ΥΒΡΙΔΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗΣ

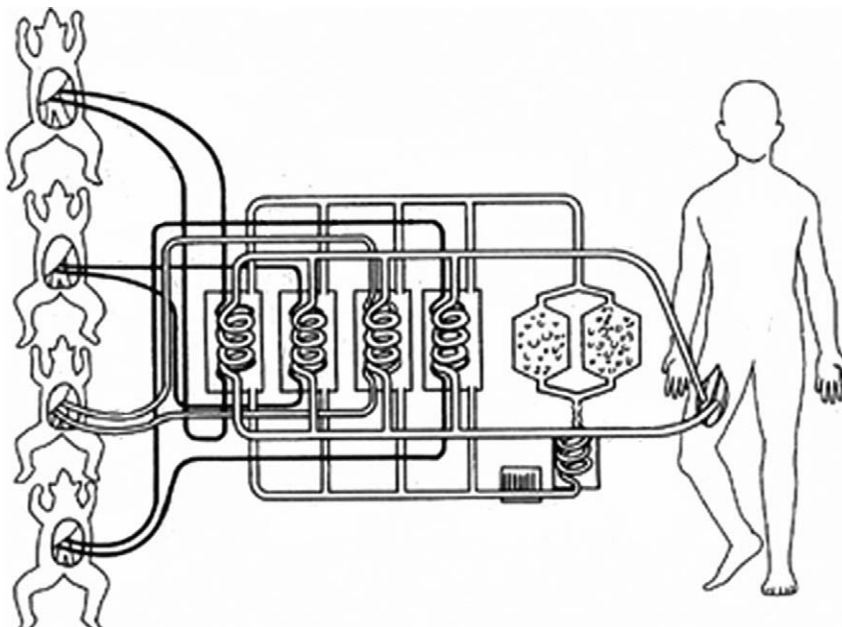
Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν συστήματα που χρησιμοποιούν κατεξοχήν βιολογικά μέσα, ζώντα



**Εικόνα 4.** Σχηματική διάταξη της λειτουργίας του συστήματος Prometheus®.1: μονάδα FPSA, 2: Μονάδα αιμοδιύλισης.



**Εικόνα 5.** Σχηματική διάταξη της λειτουργίας του συστήματος Promitheus®.1: μονάδα FPSA, 2:Μονάδα αιμοδιύλισης.



**Εικόνα 6.** Διασταυρούμενη αιμοδιύλιση με ζώα(ηπατοκάθαρση/cross-hamodialysis). Σύνδεση κυκλοφορίας ανθρώπου με 4 σκύλους. Η προσαγωγή του αίματος των ζώων στο κύκλωμα ανταλλαγής, γίνεται με την σύνδεση της σπληνικής αρτηρίας τους(1) και η επαναφορά μέσω της πυλαίας(2). (7)

οργανισμό ή απομονωμένα όργανά τους (ήπαρ), προκειμένου να επιτύχουν απομάκρυνση ή μεταβολισμό των τοξινών.

φερθεί διασταυρούμενη αιμοδιύλιση με μπαμπούινους. Η βελτίωση της ηπατικής λειτουργίας των ασθενών ήταν περιορισμένη<sup>53,54</sup>. Η διασταυρούμενη κυκλοφορία με υγιείς ανθρώπους εθελοντές, έχει χρησιμοποιηθεί αλλά εγκαταλείφθηκε ταχύτατα λόγω του προφανούς κινδύνου να μεταδοθεί στον εθελοντή η ιογενής ηπατίτιδα ή άλλο αιματογενώς μεταδιδόμενο νόσημα<sup>22</sup>.

## ΟΜΟΛΟΓΗ ΚΑΙ ΕΤΕΡΟΛΟΓΗ ΔΙΑΣΤΑΥΡΟΥΜΕΝΗ ΑΙΜΟΔΙΥΛΙΣΗ

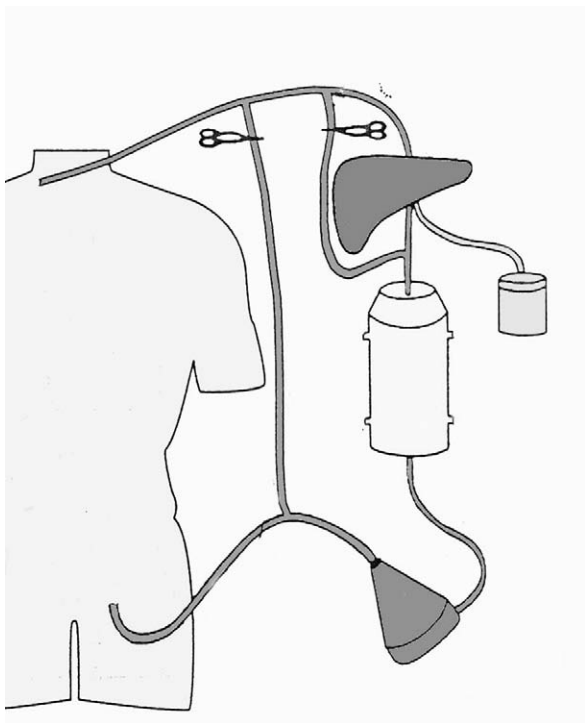
Η υπόθεση ότι, η εμπλοκή ενός υγιούς ήπατος στην γενική κυκλοφορία του πάσχοντος από AHF ή AoCHF, θα μπορούσε να απομακρύνει τις τοξίνες, οδήγησε στην χρησιμοποίηση τεχνικών διασταυρούμενης αιμοδιύλισης (cross-hemodialysis) με ζώα ζώα. Η πρώτη κλινική εφαρμογή με σκύλο έγινε από τον Kimoto το 1959. (εικόνα 6) Χρησιμοποιήθηκαν δύο ξεχωριστά κύκλωμα αίματος, ένα για κάθε οργανισμό και η ανταλλαγή των τοξινών στο αίμα του πάσχοντος προς την κυκλοφορία του σκύλου, γίνονταν μέσω μίας μεμβράνης σελοφάνης. Η μέθοδος δεν έγινε αποδεκτή και περιθωριοποιήθηκε.<sup>6,7,29</sup> Επίσης έχει ανα-

## ΕΤΕΡΟΛΟΓΟΣ & ΟΜΟΛΟΓΟΣ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΗΠΑΤΟΔΙΗΘΗΣΗ

Αν και η χρήση του απομονωμένου ήπατος για χρήση μεταβολικών πειραματικών μελετών ήταν γνωστή ήδη από το 1855, η χρησιμοποίηση ex vivo του απομονωμένου ήπατος για την αντιμετώπιση της ηπατικής ανεπάρκειας πρωτοδημοσιεύθηκε από τον Eisemann το 1965<sup>55</sup>.

Η μέθοδος (Extracorporeal liver perfusion /ECLP) συνίσταται στην άμεση σύνδεση ενός απομονωμένου ήπατος, ζώου (ετερόλογος ηπατοδιήθηση) ή ανθρώπου (ομόλογος ηπατοδιήθηση) στην κυκλοφορία του πάσχοντος. (εικόνα 7)<sup>6,8,56</sup> Από τεχνικής άποψης, το αρτηριακό αίμα του πάσχο-





**Εικόνα 7.** Ετερόλογος & Ομόλογος εξωσωματική ηπατοδιήθηση (ex vivo liver perfusion) με την χρήση αντλίας φλεβοφλεβικής παράκαμψης(A).

ντος, συνήθως από την κερκιδική ή την πρόσθια κνημιαία αρτηρία, οδηγείται μέσω ενός εξωτερικού κυκλώματος στην πυλαία του απομονωμένου ήπατος και ακολούθως το αίμα από την υπερηπατική κοίλη φλέβα επαναφέρεται στον ασθενή, διοχετευόμενο στο αντίστοιχο με την αρτηρία λήψης περιφερικό φλεβικό στέλεχος. Η διάρκεια μίας συνεδρίας υπολογιζόταν περίπου στις 13 έως 16 ώρες<sup>57</sup>.

Έχουν αναφερθεί πολλές προσπάθειες για την υποστήριξη ασθενών με AHF με απομονωμένο ήπαρ, είτε από φυλογεννητικώς παρόμοια ζώα όπως οι μπαμπούνοι (concordant xenografts), είτε από φυλογεννητικώς απομακρυσμένα είδη (discordant xenografts), όπως, οι χοίροι αλλά και σκύλοι ή και μοσχάρια<sup>6,7,29,58</sup>. Στις περισσότερες των περιπτώσεων παρατηρήθηκε μόνο προσωρινή βελτίωση της εγκεφαλοπάθειας και των βιοχημικών παραμέτρων. Επιπροσθέτως παρατηρήθηκε υπεροξεία και οξεία απόρριψη του ετερόλογου οργάνου, που οδήγησε σε έκπτωση της λειτουργικότητάς του και ενδοηπατική αιμορραγία, ενώ επισυνέβαινε αιμόλυση και θρομβοκυτταροπενία

ως αποτέλεσμα της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων εντός του ετερόλογου ήπατος. Το ανοσολογικό πρόβλημα θα μπορούσε να λυθεί στο μέλλον με την χρησιμοποίηση του ήπατος διαγονιδιακών χοίρων που παρουσιάζουν χαμηλή αντιγονικότητα<sup>6,7,59</sup>.

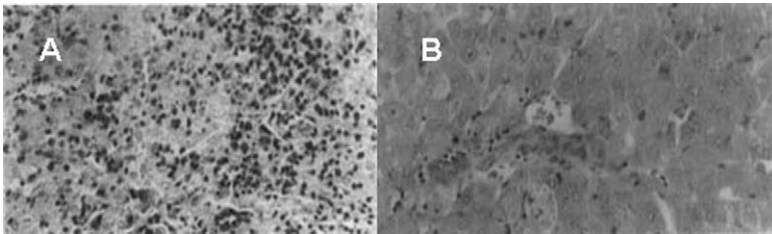
Η ετερόλογος ηπατοδιήθηση απαιτεί την ανάπτυξη εξειδικευμένης ομάδας ζώων-δοτών αλλά και την προστασία του αιμοδιηθούμενου από την μετάδοση ζωνόσου, όπως ο ρετροϊός των χοίρων (Porcine endogenous retrovirus/PERV), ο μεγαλοκυτταροϊός των χοίρων, η νόσος Creutzfeldt-Jakob κλπ<sup>60,61</sup>.

Η ομόλογη ηπατοδιήθηση επιτεύχθηκε με την χρήση ανθρωπίνων πτωματικών μοσχευμάτων που δεν ήταν κατάλληλα για να μεταμοσχευθούν.<sup>7,62</sup> Το ερώτημα που προκύπτει είναι πώς είναι δυνατόν ένα μόσχευμα που μπορεί να προσφέρει την αναγκαία λειτουργικότητα για την απομάκρυνση των τοξινών να αξιολογείται ως ακατάλληλο για μεταμόσχευση. Ωστόσο έχουν χρησιμοποιηθεί και "κατάλληλα" πτωματικά ηπατικά μοσχεύματα χωρίς όμως θεαματικά αποτελέσματα<sup>29</sup>.

Οι δημοσιευθείσες εργασίες στο θέμα αυτό δείχνουν ότι η μέθοδος αυτή, ετερόλογος ή ομόλογος, μπορεί να συνεισφέρει στην απομάκρυνση των τοξικών προϊόντων από τον πάσχοντα, αλλά η ελαττωμένη βιωσιμότητα του απομονωμένου ήπατος καθιστά προβληματική την υιοθέτηση της μεθόδου.

#### ΥΒΡΙΔΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗΣ

Σε αυτή την ομάδα ανήκουν οι μέθοδοι όπου γίνεται συνδυασμός βιολογικών (ομόλογα ή ετερόλογα ηπατοκύτταρα) και μη βιολογικών μέσων (μεμβράνες). Στα συστήματα αυτά αποδίδεται η γενική ονομασία "Βιοτεχνητό Ήπαρ" (Bioartificial Liver/BAL), όρος που στην αρχική του μορφή (Artificial Liver) εισήχθη από τον Sorrentino το 1956, ενώ η πρώτη κλινική εφαρμογή αναφέρθηκε το 1959 από τον Kimoto<sup>63</sup>. Η μέθοδος στηρίχθηκε στην ιδιότητα του πρόσφατα ομογενοποιημένου ηπατικού ιστού, να μεταβολίζει κετονικά σώματα, βαρβιτουρικά, σαλικυλικό οξύ και αμμωνία. Ακολούθησε μακρά έρευνα με πρωτοπόρες εφαρμογές στην αντιμετώπιση της AHF, κυρίως σε πειραματόζωα (Kimoto 1959, Nose 1963, Hager



**Εικόνα 8.** Βιοψία ήπατος απο πειραματόζωο στο οποίο προκλήθηκε AHF, όπου παρατηρείται εκτεταμένη νέκρωση (A) και απο πειραματόζωο στο οποίο μετά την AHF, υποστηρίχθηκε με Βιοτεχνητό ήπαρ. Παρατηρούνται ήπιου βαθμού νεκρώσεις (B) (LMX200).(101)

1978/1983, Uchino 1988, Gerlach 1994, Flendrig 1997 και άλλοι) (εικόνα 8), από τις οποίες διαπιστώθηκε ότι, τα ηπατοκύτταρα παρά την αποκοπή τους από τους ρυθμιστικούς *in vivo* μηχανισμούς, μπορούν να διατηρήσουν *in vitro* σημαντικές λειτουργίες όπως τη σύνθεση πρωτεϊνών, τη νεογλογογένεση, τη σύνθεση της ουρίας και τη δραστηριότητα του κυτοχρώματος P 450<sup>6,28,29</sup>.

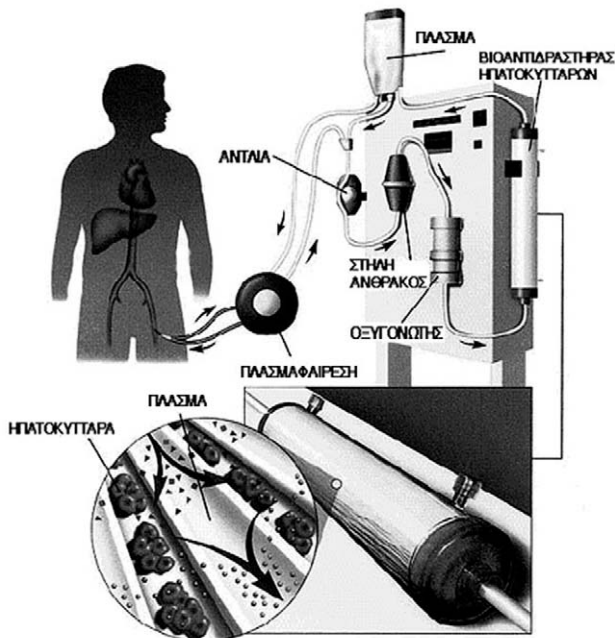
Ακρογωνιαίος λίθος κάθε βιοτεχνητού ήπατος είναι ο βιοαντιδραστήρας (bioreactor).<sup>7</sup> Για να είναι λειτουργικά αποτελεσματικό ένα σύστημα βιοτεχνητού ήπατος, οφείλει ο βιοαντιδραστήρας να περιέχει έναν ελάχιστο αριθμό λειτουργικά ικανών ηπατοκυττάρων, ώστε να είναι δυνατή η εκδήλωση ικανοποιητικών βιοσυνθετικών και αποτοξινωτικών λειτουργιών. Ο συνολικός αριθμός των αναγκαίων ηπατοκυττάρων για την διατήρηση στη ζωή ενός οργανισμού σε περίπτωση AHF, υπολογίζεται περίπου στο 20-40% του συνολικού αριθμού ηπατοκυττάρων του οργανισμού. Συνέπεια του παραπάνω είναι ότι ο αριθμός που απαιτείται για να είναι λειτουργικό το σύστημα του BAL, είναι περίπου  $6 \times 10^{10}$  κύτταρα ή κατά προσέγγιση 300 g απομονωμένων ηπατοκυττάρων (διακύμανση από 150 g ή  $15 \times 10^9$  κύτταρα έως 360 g ή  $36 \times 10^9$  κύτταρα)<sup>6,28</sup>. Βάσει των ανωτέρω, αναπτύχθηκαν τη δεκαετία 1980 τα συστήματα βιοαντιδραστήρων, που είναι συσκευές που χρησιμοποιούν ως υπόστρωμα ένα συνθετικό "αγγειακό" σύστημα που αποτελείται από τριχοειδείς σωλήνες, πάνω στους οποίους επικάθονται ηπατικά κύτταρα. Οι βιοαντιδραστήρες που αναπτύχθηκαν είναι ποικίλης τεχνολογίας και διακρίνονται σε επίπεδους μονοστρωματικούς, κοίλων ινών, υπο-

στρώματος με ηπατοκύτταρα εντός κάψας, πολλαπλών επάλληλων στρωμάτων με ηπατοκύτταρα και σε άλλους πολύπλοκους συνδιασμούς<sup>64</sup>. Η πρώτη κλινική εφαρμογή ενός τέτοιου συστήματος έγινε το 1987 από τον Matsumura<sup>65</sup>.

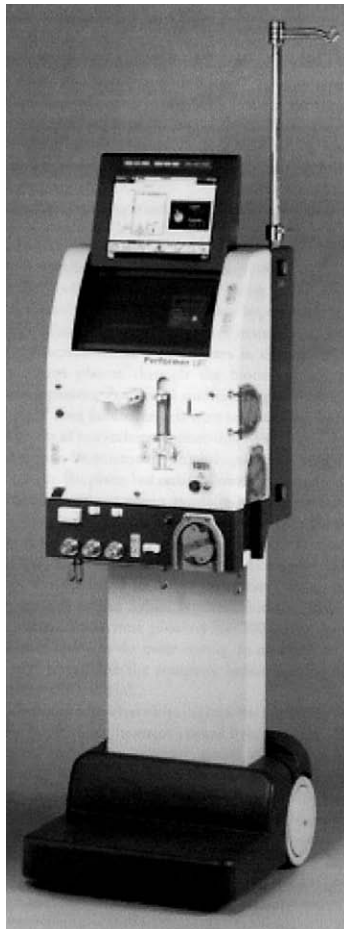
Ανάλογα με τον αριθμό και κυρίως την προέλευση των χρησιμοποιούμενων ηπατοκυττάρων αλλά και με τον τρόπο που τοποθετούνται στη συσκευή, αναπτύχθηκαν διάφορα μοντέλα.

Η συσκευή Extrahepatic Liver Assist Device (ELAD), που αναπτύχθηκε βασισμένη στις εργασίες του Sussman (1992, Huston, Texas, ΗΠΑ), περιέχει ηπατοκύτταρα που προέρχονται από ανθρώπινο ηπατοβλάστωμα (Hep G2/C3A), τα οποία επικάθονται στον εξωτριχοειδικό χώρο του φίλτρου. Κάθε συσκευή περιέχει ηπατοκύτταρα που αντιστοιχούν σε 200 g ήπατος. Το όλο σύστημα μπορεί να υποστηρίξει τον ασθενή για 48 έως 72 ώρες, χωρίς αλλαγή της συσκευής των ηπατοκυττάρων<sup>6,66</sup>. Το σύστημα αυτό χρησιμοποιεί μηχανήμα φλεβοφλεβικής διύλισης (δηλαδή ολικό αίμα αντί για πλάσμα)<sup>6</sup>. Ακολούθως το αίμα του ασθενούς διέρχεται από το φίλτρο με τα ηπατοκύτταρα. Η μέθοδος παρουσιάζει το μειονέκτημα της πιθανής εισόδου νεοπλασματικών κυττάρων (Hep G2/C3A) στην κυκλοφορία του ασθενούς αλλά και τις μη διαφοροποιημένες ηπατικές λειτουργίες του νεοπλασματικού ιστού. Οι αναφορές που σχετίζονται με αυτή την μέθοδο, εμφανίζουν μικτά αποτελέσματα, με βελτίωση στη νευρολογική συμπτωματολογία σε ασθενείς με AHF αλλά χωρίς εμφανή βελτίωση στην επιβίωση<sup>6,7,29,67,68</sup>.

Η συσκευή HepatAssist 2000 (εικόνες 9,10) που αναπτύχθηκε από τον Demetriou και συνεργάτες (1993, Los Angeles, California, ΗΠΑ), χρησιμοποιεί ηπατικά κύτταρα χοίρου, επάνω σε μικρομεταφορείς δεξτράνης, που είναι τοποθετημένα στον εξωτριχοειδικό χώρο φίλτρου πολυσουλφόνης, με μέγεθος πόρων 0,2 μm, εσωτερική επιφάνεια 6m<sup>2</sup> κι εξωτερική επιφάνεια 7m<sup>2</sup>. Τα ηπατοκύτταρα ( $5 \times 10^9$  κύτταρα) προέρχονται από έκπλυση ήπατος χοίρων (βάρους 15-20 kg) μέσω της πυλαίας με ενζυμικά διαλύματα EDTA και κολлагενάσης. Οι νεότερης γενιάς βιοαντιδραστήρες



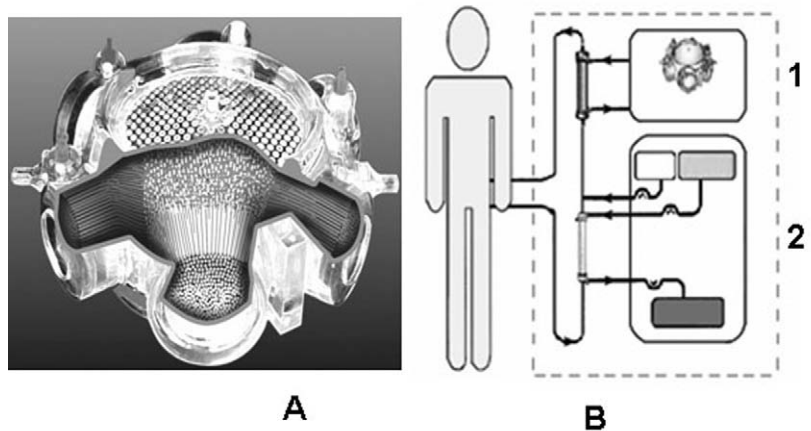
**Εικόνα 9.** Σχηματική απεικόνιση του Βιοτεχνητού ήπατος(HepatAssist 2000).



**Εικόνα 10.** Το σύστημα HepatAssist-2

περιέχουν αυξημένο αριθμό ηπατοκυττάρων ( $28 \times 10^9$ ) που συνδέονται ανά δύο στο σύστημα του βιοτεχνητού ήπατος. Μέσω του φίλτρου διέρχεται το πλάσμα του ασθενούς. Τα χοίρεια ηπατοκύτταρα μπορούν να κρυοσυντηρηθούν και να χρησιμοποιηθούν οποτεδήποτε, χωρίς να αλλοιώνονται οι ιδιότητές τους. Η διάρκεια της προτεινόμενης θεραπευτικής συνεδρίας είναι περίπου 6 ώρες. Ωστόσο παραμένει προς απάντηση κατά πόσο είναι δυνατή η μετάδοση του ενδογενούς ρετροϊού των χοίρων (PERV) στον ασθενή που υποβάλλεται σε αυτή την μέθοδο<sup>6,69,70</sup>.

Διαφορετική προσέγγιση στη διάταξη των ηπατοκυττάρων έχει η συσκευή του Gerlach (1996, Berlin, Γερμανία), η οποία αποτελεί ένα μοντέλο τρισδιάστατης ανάπτυξης των ηπατοκυττάρων στις καλλιέργειες, που προσομοιάζουν με δομή οργάνου, με ηπατοκυτταρικές συμβολές και ανάπτυξη δομών παρόμοια με τριχοειδή χοληφόρα, που προσομοιάζουν με κολποειδή<sup>6,71</sup>. (εικόνα 11) Το υβριδικό αυτό σύστημα (MELS) χρησιμοποιεί 400 - 600 g ανθρώπειων ή χοίρειων ηπατοκυττάρων, που μπορούν να παραμείνουν βιώσιμα και λειτουργικά για τρεις τουλάχιστον εβδομάδες λειτουργίας του MELS, αποτελεί δε ένα συνδυασμό βιολογικής υποστήριξης του ήπατος μέσω του βιοαντιδραστήρα και σύγχρονης απομάκρυνσης των τοξινών, μέσω επιπρόσθετου συστήματος διύλισης με αλβουμίνη (Single pass albumin dialysis/SPAD)



**Εικόνα 11.** Βιοαντιδραστήρας(Gerlache) (A) και σχηματικά το σύστημα MELS(B). B1:Ο βιοαντιδραστήρας, B2:Διάταξη που αποτελείται απο σύστημα διύθησης με αλβουμίνη(SPAD) και σύστημα αιμοδιύθησης.(71)

και συστήματος συνεχούς φλεβοφλεβικής αιμοδιύλισης<sup>6,7,72,73</sup>.

Ένα άλλο σύστημα που επίσης χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη είναι το BLSS (Export Medical Inc., Minneapolis, Minnesota, ΗΠΑ) που χρησιμοποιεί φλεβοφλεβική παράκαμψη για την κυκλοφορία του ηπαρινισμένου αίματος του ασθενούς που διέρχεται από φίλτρο που περιέχει περίπου 70g χοίρειων ηπατοκυττάρων<sup>6,74</sup>.

Το σύστημα AMC-BAL (Academic Medical Center, Amsterdam, Κάτω Χώρες) αναπτύχθηκε από το Chamuleau και συνεργάτες, αποτελείται από ένα βιοαντιδραστήρα που συντίθεται από ένα υδρόφιλο, πολυεστερικό πλέγμα, στο οποίο επικάθονται ηπατοκύτταρα, κοίλες ίνες για την κυκλοφορία O<sub>2</sub> και κενό χώρο ενδιάμεσα από τα πλέγματα. Χρησιμοποιούνται χοίρεια ηπατοκύτταρα (10X10<sup>9</sup>), σε τρισδιάστατη διάταξη στο πλέγμα, που έχει πάχος 4 mm και συνολική επιφάνεια <sup>5,61</sup> m<sup>2</sup>. Ο βιοαντιδραστήρας έρχεται σε επαφή με το πλάσμα του ασθενούς<sup>75,76</sup>.

Η σύνδεση του ασθενούς με το βιοτεχνητό ήπαρ γίνεται μέσω διαύλου καθετήρα που τοποθετείται συνήθως στη μηριαία φλέβα, ο δε βιοαντιδραστήρας βρίσκεται συνδεδεμένος με σύστημα εξωσωματικής κυκλοφορίας. Το πλάσμα του ασθενούς μεταφέρεται στους τριχοειδείς σωλήνες όπου και προσάγονται και απάγονται προϊόντα του μεταβολισμού των ηπατοκυττάρων που περιβάλλουν τα τριχοειδή. Τα τριχοειδή επιπρόσθετα αποτελούν φραγμό για κύτταρα που είναι υπεύθυνα για ανοσιακή απάντηση<sup>6,77</sup>.

Τα αποτελέσματα από την εφαρμογή της μεθόδου των υβριδικών συστημάτων στους ενήλικες είναι αισιόδοξα και αναφέρονται σημαντική ελάτ-

τωση των τιμών της χολερυθρίνης και των αμινοτρανσφερασών, αλλά και αξιοσημείωτη βελτίωση της νευρολογικής συμπτωματολογίας.<sup>6,7</sup> Η μέθοδος είναι ήδη σε χρήση ως "γέφυρα" μέχρι την εύρεση ενός κατάλληλου ηπατικού μοσχεύματος προς μεταμόσχευση και θα καταστεί πιθανόν περισσότερο αποτελεσματική εφ' όσον γίνει εφικτή η αύξηση της βιωσιμότητας των χρησιμοποιούμενων ηπατοκυττάρων<sup>6</sup>. Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχει πλήθος δημοσιεύσεων σχετικά με τη χρήση βιοτεχνητών ή υβριδικών συστημάτων εξωσωματικής υποστήριξης της ηπατικής λειτουργίας στους ενήλικες<sup>6,7,78</sup>. Πολλά δε συστήματα βρίσκονται στο στάδιο της ανάπτυξής τους<sup>79,80-82</sup>. Ωστόσο, δεν υπάρχει δημοσιευμένη κλινική εμπειρία σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τα συστήματα εξωσωματικής υποστήριξης της ηπατικής λειτουργίας, οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η εφαρμογή τους ελαττώνει τη θνητότητα σε περιπτώσεις οξείας επί χρόνιας ηπατικής ανεπάρκειας, ενώ η αποτελεσματικότητά τους επί της κεραινοβόλου ηπατικής ανεπάρκειας είναι περιορισμένη, τουλάχιστον προς το παρόν. Η επίτευξη βέλτιστης ανταπόκρισης στην επιβίωση των ασθενών με AHF στις 30 ημέρες, είναι δύσκολο να αποδειχθεί μεταξύ των διαφόρων προσεγγίσεων<sup>83</sup>. Ωστόσο, ο χρόνος που δίδεται για την ανεύρεση ηπατικού μοσχεύματος αλλά και η βελτίωση της γενικής κατάστασης που παρέχεται στον ασθενή, αποτελεί σημαντική συμβολή στον υποψήφιο για μεταμόσχευση, ώστε να αντεπεξέλθει με επιτυχία τη δοκιμασία της ηπατικής μεταμόσχευσης.

## ABSTRACT

### Bridging Therapies to Liver Transplantation

Imvrios G, Kardasis D, Fouzas I.

Acute hepatic failure (AHF) is a life-threatening medical emergency. This rare condition necessitates intensive care unit treatment with the best standard medical therapy. If standard medical therapy fails to improve the condition of the patient, liver transplantation is the only treatment option. Due to the growing discrepancy between the need and the availability of donor livers, patients frequently die while on the transplantation waiting list. Systems supporting liver function may be useful to maintain the patient during the crisis by bridging to transplantation or allowing recovery of the native liver. An ideal liver support system should substitute the main functions of the liver (detoxification, synthesis and regulation). Extracorporeal systems now available may be totally artificial or bioartificial. In the first group of extra-

corporeal liver support systems, which are only able to perform detoxification, different techniques are included such as whole blood ex-change transfusion, plasma exchange and hemofiltration. In addition to all these methods, novel treatments (MARS and Prometheus systems) were introduced to improve detoxification, mainly of the protein-bound substances. The second group of bioartificial liver support systems may add the functions of synthesis (plasma proteins, coagulation factors) and regulation (neurotransmitters). On the whole, liver support systems in combination with intensive care of the patient with AHF, may offer, in many cases, a survival benefit.

**Key Words:** Acute Liver Failure, Liver transplantation, Bridging therapies, Extracorporeal liver support systems

---

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

---

1. Rahman TM, Hodgson HJ. Review article: liver support systems in acute hepatic failure. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1255-1272.
2. Riordan SM, Williams R. Extracorporeal support and hepatocyte transplantation in acute liver failure and cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 757-770.
3. Lee WM. Acute liver failure in the United States. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 217-226.
4. Blei AT. Fulminant hepatic failure. In: Bacon BR, Di Bisceglie AM, eds. *Liver diseases: diagnosis and management*. London:Churchill Livingstone; 2000. pp.282-293.
5. Fischer L, Sterneck M, Rogiers X. Liver transplantation for acute liver failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:985-990.
6. Barshes NR, Gay AN, Williams B, Patel AJ, Awad SS. Support for the acutely failing liver: a comprehensive review of historic and contemporary strategies. *J Am Coll Surg* 2005;201:458-476.
7. Naruse K, Tang W, Makuuch M. Artificial and bioartificial liver support: a review of perfusion treatment for hepatic failure patients. *World J Gastroenterol* 2007;13:1516-1521.
8. Herrera JL. Management of acute liver failure. *Dig Dis* 1998; 16: 274-283.
9. Dhawan A, Cheeseman P, Mieli-Vergani G. Approaches to acute liver failure in children. *Pediatr Transplant* 2004;8:584-588.
10. Manns MP. New therapeutic aspects in fulminant hepatic failure. *Chest* 1991; 100 (3 Suppl):193S-196S.
11. Esquivel CO, Marino IR, Fioravanti V, Van Thiel DH. Liver transplantation for metabolic disease of the liver. *Gastroenterol Clin North Am* 1998;17:167-175.
12. Hattori H, Higuchi Y, Tsuji M, Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K, et al. Living-related liver transplantation and neurological outcome in children with fulminant hepatic failure. *Transplantation* 1998;65:686-692.
13. Emre S, Schwartz ME, Shneider B, Hojsak J, Kim-Schluger L, Fishbein TM, et al. Living related liver transplantation for acute liver failure in children. *Liver Transpl Surg* 1999; 5:161-165.
14. Broering DC, Mueller L, Ganschow R, Kim JS, Achilles EG, Schafer H, et al. Is there still a need for living-related liver transplantation in children? *Ann Surg* 2001;234:713-721.
15. Yersiz H, Renz JF, Farmer DG, Hisatake GM, McDiarmid SV, Busuttil RW. One hundred in situ split-liver transplantations: a single-center experience. *Ann Surg* 2003; 238:496-505.
16. Trey C, Burns DC, Saunders SJ. Treatment of hepatic coma by exchange blood transfusion. *N Engl J Med* 1966;274:473-481.
17. Trey C, Burns DC, Saunders SJ. The treatment of hepatic coma: experience with seven cases treated by exchange transfusion. *S African Med J* 1965;39: 858.
18. Jones EA, Clain D, Clink HM, MacGillivray M, Sherlock S. Hepatic coma due to acute hepatic necrosis treated by exchange blood-transfusion.

- Lancet 1967; 2:169-172.
19. Cooper GN Jr, Karlson KE, Clowes GH, Martin H, Randall HT. Total blood washout and exchange. A valuable tool in acute hepatic coma and Reye's syn-drome. *Am J Surg* 1977; 133:522-530.
  20. Lansky LL, Kalavsky SM, Brackett CE, Wallas CH, Reis RL. Hypothermic total body washout and intracranial pressure monitoring in Stage IV Reye syndrome. *J Pediatr* 1977; 90:639-640.
  21. Cline RE, Klebanoff G, Armstrong G, Stanford W. Extracorporeal circulation in hypothermia as used for total-body washout in stage IV hepatic coma. *Ann Tho-rac Surg* 1973;16:44-51.
  22. Lepore MJ, Martel AJ. Plasmapheresis in hepatic coma. *Lancet* 1967;2:771-772.
  23. Skerrett D, Mor E, Curtiss S, Mohandas K. Plasmapheresis in primary dysfunction of hepatic transplants. *J Clin Apheresis* 1996;11:10-13.
  24. Singer AL, Olthoff KM, Kim H, Rand E, Zamir G, Shaked A. Role of plas-mapheresis in the management of acute hepatic failure in children. *Ann Surg* 2001;234:418-424.
  25. Abe T, Kobata H, Hanba Y, Kitabata Y, Narukawa N, Hasegawa H, et al. Study of plasma exchange for liver failure: beneficial and harmful effects. *Ther Apher Dial* 2004;8:180-184.
  26. Buckner CD, Clift RA, Volwiler W, Donohue DM, Burnell JM, Saunders FC, et al. Plasma exchange in patients with fulminant hepatic failure. *Arch Intern Med* 1973;132:487-492.
  27. Malchesky PS. Nonbiological liver support: historic overview. *Artif Organs* 1994;18:342-347.
  28. Nose Y. Historical perspectives of hybrid hepatic assist devices: tissue sourcing, immunoisolation, and clinical trial. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 944:18-34.
  29. Αντωνιάδης ΑΑ. Συστήματα υποκατάστασης ηπατικής λειτουργίας και μεταμόσχευση ήπατος. *Ελληνική Ιατρική* 1999; 65: S11-S18.
  30. Clemmesen JO, Gerbes AL, Gulberg V, Hansen BA, Larsen FS, Skak C, et al. Hepatic blood flow and splanchnic oxygen consumption in patients with liver failure. Effect of high-volume plasmapheresis. *Hepatology* 1999; 29:347-355.
  31. Larsen FS, Hansen BA, Jorgensen LG, Secher NH, Kirkegaard P, Tygstrup N. High-volume plasmapheresis and acute liver transplantation in fulminant hepatic failure. *Transplant Proc* 1994; 26:1788.
  32. Keynes WM. Haemodialysis in the treatment of liver failure. *Lancet* 1968; 2:1236-1238.
  33. Yatzidis H, Oreopoulos D. Early clinical trials with sorbents. *Kidney Int Suppl* 1976;7:S215-S217.
  34. O'Grady JG, Gimson AE, O'Brien CJ, Pucknell A, Hughes RD, Williams R. Controlled trials of charcoal hemoperfusion and prognostic factors in fulminant he-patic failure. *Gastroenterology* 1988;94:1186-1192.
  35. Wilkinson AH, Ash SR, Nissenon AR. Hemodiabsorption in treatment of hepatic failure. *J Transpl Coord* 1998;8:43-50.
  36. Hughes RD, Pucknell A, Routley D, Langley PG, Wendon JA, Williams R. Evaluation of the BioLogic-DT sorbent-suspension dialyser in patients with ful-minant hepatic failure. *Int J Artif Organs* 1994;17:657-662.
  37. Ellis AJ, Hughes RD, Nicholl D, Langley PG, Wendon JA, O'Grady JG, et al. Temporary extracorporeal liver support for severe acute alcoholic hepatitis using the BioLogic-DT. *Int J Artif Organs* 1999; 22:27-34.
  38. Stange J, Mitzner SR, Risler T, Erley CM, Lauchart W, Goehl H et al. Molecular absorbent recycling system (MARS): clinical results of a new membrane-based blood purification system for bioartificial liver support. *Artif Organs* 1999;23:319-330.
  39. Stange J, Mitzner SR, Klammt S, Freytag J, Peszynski P, Loock J, et al. Liver support by extracorporeal blood purification: a clinical observation. *Transplanta-tion* 2000;6:603-613.
  40. Sturm E, Franssen CF, Gouw A, Staels B, Boverhof R, De Knegt RJ, et al. Extra-corporeal albumin dialysis (MARS) improves cholestasis and normalizes low apo A-I levels in a patient with benign recurrent intrahepatic cholestasis (BRIC). *Liver* 2002;22 (Suppl 2):72-75.
  41. Mullhaupt B, Kullak-Ublick GA, Ambuhl P, Maggiorelli M, Stocker R, Kadry Z, et al. First

- clinical experience with Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) in six patients with severe acute on chronic liver failure. *Liver* 2002; 22 (Suppl):59-62.
42. 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 centers. *Artif Organs* 2002; 26:103-110.
43. Steiner C, Mitzner S. Experiences with MARS liver support therapy in liver failure: analysis of 176 patients of the International MARS Registry. *Liver* 2002; 22 (Suppl 2): 20-25.
44. Schmidt LE, Wang LP, Hansen BA, Larsen FS: Systemic hemodynamic effects of treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with hyperacute liver failure: a prospective controlled trial. *Liver Transpl* 2003;9:290-297.
45. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley CM, Bader BD et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2000;6:277-286.
46. Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS Jr, McGuire B, Lynch P, Mehta R, et al. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:1853-1862.
47. Mazariegos G, Chen Y, Squires R. Biological and artificial liver support system in children: a new perspective. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6: 616-617.
48. Tissieres P, Sasbon JS, Devictor D: Liver support for fulminant hepatic failure: Is it time to use Molecular Adsorbents Recycling System in Children? *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:585-591.
49. Carroll CL, Goodman DM, Superina RA, Whittington PF, Alonso EM. Timed Pediatric Risk of Mortality Scores predict outcomes in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2003;7:289-295.
50. Auth MK, Kim HS, Beste M, Bonzel KE, Baumann U, Ballauff A, et al. Removal of metabolites, cytokines and hepatic growth factors by extracorporeal liver support in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40:54-59.
51. Rifai K, Ernst T, Kretschmer U, Bahr MJ, Schneider A, Hafer C, et al. Prometheus - a new extracorporeal system for the treatment of liver failure. *J Hepatol* 2003; 39:984-990.
52. Rifai K, Manns MP. Review article: clinical experience with Prometheus. *Ther Apher Dial* 2006; 10:132-137.
53. Saunders SJ, Terblanche J, Bosman SC, Harrison GG, Walls R, Hickman R, et al. Acute hepatic coma treated by cross-circulation with a baboon and by repeated exchange transfusions. *Lancet* 1968; 2:585-588.
54. Hume DM, Gayle WE Jr, Williams GM. Cross circulation of patients in hepatic coma with baboon partners having human blood. *Surg Gynecol Obstet* 1969; 128:495-517.
55. Eiseman B, Liem DS, Raffucci F. Heterologous liver perfusion in treatment of hepatic failure. *Ann Surg* 1965; 162:329-345.
56. Tung LC, Hering R, Weber D, Waldschmidt J. Experience in the treatment of hepatic coma by extracorporeal liver perfusion. In: Brunner G, Schmidt FW eds. *Artificial liver support*. New York: Springer; 1980. pp.274-290.
57. Soin B, Vial CM, Friend PJ. Xenotransplantation. *Br J Surg* 2000; 87:138-148.
58. Abouna GM, Garry R, Kirkley J, Walder DN. Hepatic coma due to fulminating hepatitis treated with extracorporeal pig-liver perfusion. *Br J Surg* 1969; 56: 223-225
59. Cozzi E, White DJ. The generation of transgenic pigs as potential organ donors for humans. *Nat Med* 1995; 1:964-966.
60. Butler D. UK accused over risk of CJD in plasma... and latest BSE beef ban 'comes too late'. *Nature* 1997; 390:541.
61. van der Laan LJ, Lockey C, Griffeth BC, Frasier FS, Wilson CA, Onions DE, et al. Infection by porcine endogenous retrovirus after islet xenotransplantation in SCID mice. *Nature* 2000; 407:90-94.

62. Sen PK, Bhalerao RA, Parulkar GP, Samsi AB, Shah BK, Kinare SG. Use of iso-lated perfused cadaveric liver in the management of hepatic failure. *Surgery* 1966; 59:774-781.
63. Kimoto S. The artificial liver: experiments and clinical application. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1959; 5:102-112.
64. Yu CB, Pan XP, Li LJ. Progress in bioreactors of bioartificial livers. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8: 134-140.
65. 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.
66. Ellis AJ, Hughes RD, Wendon JA, Dunne J, Langley PG, Kelly JH, et al. Pilot-controlled trial of the extracorporeal liver assist device in acute liver failure. *Hepatology* 1996; 24: 1446-1451.
67. Millis JM, Cronin DC, Johnson R, Conjevaram H, Conlin C, Trevino S, et al. Initial experience with the modified extracorporeal liver-assist device for patients with fulminant hepatic failure: system modifications and clinical impact. *Trans-plantation* 2002; 74: 1735-1746.
68. Γερούλάκου-Κωστοπαναγιώτου Γ, Σμυρνιώτης Β. Εντατική θεραπεία και κεραινοβόλος ηπατική ανεπάρκεια. Σύγχρονες μέθοδοι υποστήριξης της ηπατικής λειτουργίας. *Αρχαία Ελληνικής Ιατρικής* 2000 17: 285-292.
69. Watanabe FD, Mullon CJ, Hewitt WR, Arkadopoulos N, Kahaku E, Eguchi S, et al. Clinical experience with a bioartificial liver in the treatment of severe liver failure. A phase I clinical trial. *Ann Surg* 1997; 225: 484-491.
70. Demetriou AA, Brown RS Jr, Busuttil RW, Fair J, McGuire BM, Rosenthal P, et al. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann Surg* 2004; 239: 660-670.
71. Gerlach JC. Development of a hybrid liver support system: a review. *Int J Artif Organs* 1996; 19: 645-654.
72. Sauer IM, Kardassis D, Zeilinger K, Pascher A, Gruenwald A, Pless G, et al. Clinical extracorporeal hybrid liver support--phase I study with primary porcine liver cells. *Xenotrans plantation* 2003; 10: 460-469.
73. Sauer IM, Zeilinger K, Pless G, Kardassis D, Theruvath T, Pascher A, et al. Ex-tracorporeal liver support based on primary human liver cells. *J Hepatol* 2003;39: 649-653.
74. Patzer II JF, Lopez RC, Zhu Y, Wang ZF, Mazariegos GV, Fung JJ. Bioartificial liver assist devices in support of patients with liver failure. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2002; 1:18-25.
75. van de Kerkhove MP, Di Florio E, Scuderi V, Mancini A, Belli A, Bracco A, et al. Phase I clinical trial with the AMC-bioartificial liver. *Int J Artif Organs* 2002; 25:950-959.
76. van de Kerkhove MP, Poyck PP, Deurholt T, Hoekstra R, Chamuleau RA, van Gulik TM. Liver support therapy: an overview of the AMC-bioartificial liver re-search. *Dig Surg* 2005; 22:254-264.
77. Παπαδημητρίου ΙΔ. Βιοτεχνητό ήπαρ. *Ελληνική Ιατρική* 1999; 65: S72-S75.
78. Gerlach JC, Zeilinger K, Patzer II JF. Bioartificial liver systems: why, what, whither? *Regen Med* 2008; 3:575-595.
79. De Bartolo L, Morelli S, Rende M, Gordano A, Drioli E. New modified polyetheretherketone membrane for liver cell culture in biohybrid systems: adhesion and specific functions of isolated hepatocytes. *Biomaterials* 2004; 25:3621-3629.
80. Hoque ME, Mao HQ, Ramakrishna S. Hybrid braided 3-D scaffold for bioartificial liver assist devices. *J Biomater Sci Polym Ed* 2007; 18:45-58.
81. Schwartlander R, Schmid J, Brandenburg B, Katenz E, Vondran FW, Pless G, et al. Continuously microscopically observed and process-controlled cell culture within the SlideReactor: proof of a new concept for cell characterization. *Tissue Eng* 2007; 13:187-196.
82. Arkadopoulos N, Papalois A, Nastos K, Papoutsidakis N, et al. Treatment of experimental post-hepatectomy liver failure using a hepatocyte bioreactor. *Hellenic Journal of*



Surgery 2008, 80:113 - 119.

83. Chamuleau RA, Poyck PP, van de Kerkhove MP. Bioartificial liver: its pros and cons. Ther Apher Dial 2006; 10:168-174.