

16 Hepatologie

Arbeitsgruppe

M. Plauth (AG-Leiter), T. Schütz

Schlüsselwörter

- Fettleberhepatitis
- alkoholische Lebererkrankung
- Leberzirrhose
- hepatische Enzephalopathie
- akutes Leberversagen

Key words

- non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)
- alcoholic liver disease
- liver cirrhosis
- hepatic encephalopathy
- acute liver failure

Alkoholische Steatohepatitis (ASH; Alkoholhepatitis + Zirrhose)



Indikation und Zeitpunkt der PE bei ASH

- ▶ Der sofortige Beginn der PE ist indiziert bei ASH-Patienten mit mäßiger oder schwerer Mangelernährung, die auf oralem oder enteralem Wege *nicht* ausreichend ernährt werden können (A).
- ▶ ASH-Patienten, die auf oralem oder enteralem Wege ausreichend ernährt werden können, aber aus medizinischen Gründen eine vorübergehende, über 12 h hinausgehende Nahrungskarenz (nächtliche Nahrungskarenz mitrechnen!) einhalten müssen, sollen eine basale Glukosezufuhr ($2-3 \text{ g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$) erhalten (C). Dauert diese Karenz länger als 72 h, ist eine totale PE erforderlich (C).

Kommentar

Die prognostische Bedeutung des Ernährungszustands ist für Patienten mit ASH belegt (III) [1–3]. Zur Identifizierung von Risikopatienten sind einfache Bed-side-Methoden wie „Subjective Global Assessment“ oder Anthropometrie als ausreichend zu empfehlen [4].

In sieben kontrollierten Studien wurde PE unter Benutzung konventioneller Aminosäurelösungen in Ergänzung zur oralen Ernährung ad libitum eingesetzt. Die parenterale Zufuhr deckte einen Bereich von 200–3000 kcal/d ab unter gleichzeitiger Gabe von 35–130 g Aminosäuren pro Tag; die orale Zufuhr lag bei 13 bis 39 kcal $\times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$ [5–13].

Mit diesem Ansatz war keine Veränderung der Sterblichkeit nachweisbar; wahrscheinlich wurden auch Patienten mit niedrigem Risiko bei nur moderater Krankheitsschwere eingeschlossen. Nachteilige Wirkungen der erhöhten Stickstoffzufuhr wurden nicht beobachtet, wenngleich das Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie nicht mit subtilen Methoden erfasst wurde. Die

Mehrzahl der Studien berichtete von einer Verbesserung der viszerale Proteine als Maß des Ernährungszustandes. Auch eine Verbesserung der Leberfunktion (Galaktoseelimination, Serum Bilirubin) wurde beschrieben.

Die Empfehlung zur basalen Glukosezufuhr in Höhe der endogenen hepatischen Glukoseproduktion bei längerer Nahrungskarenz erfolgt in Anlehnung an die Befunde, dass bei Zirrhosepatienten insbesondere eine kohlenhydratreiche Spätmahlzeit zu einer Verbesserung des Eiweißhaushaltes führt [14–16]. Bei Zirrhosekranken liegen nach nächtlichem Fasten depletierte Glykogenspeicher und bereits ein Hungerstoffwechsel vor.

Energiezufuhr

- ▶ Für Patienten mit ASH kann in einer praxisnahen Vereinfachung ein Energiebedarf in Höhe des 1,3-Fachen mit einer Formel errechneten Grundumsatzes angenommen werden (C).

Kommentar

Nach einer älteren Studie [17] unterscheiden sich ASH-Patienten nicht von gesunden Probanden bezüglich des Verhältnisses von gemessenem zu vorhergesagtem Ruheenergieumsatz; bezogen auf die reduzierte Muskelmasse (Kreatininausscheidung im 24-h-Urin) wiesen ASH-Patienten jedoch einen höheren Energieverbrauch auf.

Für die Berechnung des Grundumsatzes nach einer Formel sollte bei normalem Hydratationsstatus das Ist-Gewicht als Körpergewicht eingesetzt werden [18]. Bei Patienten mit Aszites sollte das Sollgewicht für die Körpergröße für Berechnungen verwendet werden.

Substratzufuhr bei totaler PE

- ▶ Die Kohlenhydratzufuhr sollte ausschließlich durch Glukose erfolgen und 50–60% des Nicht-Protein-Energiebedarfs decken (C).

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2006-951894
 Aktuel Ernaehr Med 2007; 32, Supplement 1: S97–S105
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York ·
 ISSN 1862-0736

- ▶ Fett sollte unter Verwendung von Emulsionen mit einem gegenüber reinen Sojaölemulsionen herabgesetzten Gehalt an n-6-ungesättigten Fettsäuren gegeben werden und 40–50% des Nicht-Protein-Energiebedarfs decken (C).
- ▶ Die Aminosäurezufuhr sollte $1,2 \text{ g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$ bei nicht oder mäßig Mangelernährten und $1,5 \text{ g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$ bei schwer Mangelernährten betragen (C).
- ▶ Wasser- und fettlösliche Vitamine sowie Mineralstoffe und Spurenelemente müssen zur Deckung des Tagesbedarfs täglich verabreicht werden (s. Kapitel „Wasser, Elektrolyte, Vitamine und Spurenelemente“) (C).

Kommentar

Diese Empfehlungen orientieren sich an den Empfehlungen zur PE bei Leberzirrhose, die in vielen Fällen bei ASH-Patienten ohnehin vorliegt. Systematische Untersuchungen zu Quantität und Zusammensetzung der parenteralen Nährstoffe liegen für die ASH nicht vor.

Wasser- und fettlösliche Vitamine sollen täglich in einer Standard-TPE-Dosierung gegeben werden. Ggf. ist eine pharmakologische Gabe von Vitamin B₁ zu Therapie/Prophylaxe der Wernicke Enzephalopathie bzw. von Vitamin K bei Cholestase bedingter Fettmalabsorption oder anderer Vitamine zum Ausgleich von Mangelzuständen in entsprechender Dosierung zusätzlich erforderlich. Spurenelemente sollen täglich in einer Standard-TPE-Dosierung gegeben werden; eine zusätzliche Zinkzufuhr in Höhe des doppelten Tagesbedarfs ($= 2 \times 10 \text{ mg/d}$) ist als pragmatische Empfehlung gegeben.

Diese Patientengruppe ist aufgrund ihrer oft chronischen Fehler-nährung in hohem Maße von der Ausbildung eines Refeeding-Syndroms (s. Kapitel „Komplikationen und Monitoring“) bedroht.

Leberzirrhose



Indikation und Zeitpunkt der PE bei Zirrhose

- ▶ Der sofortige Beginn der PE ist indiziert bei Zirrhosepatienten mit mäßiger oder schwerer Mangelernährung, die auf oralem oder enteralem Wege nicht ausreichend ernährt werden können (C).
- ▶ Zirrhosepatienten, die auf oralem oder enteralem Wege ausreichend ernährt werden können, aber aus medizinischen Gründen eine vorübergehende, über 12 h hinausgehende Nahrungskarenz (nächtliche Nahrungskarenz mitrechnen!) einhalten müssen, sollen eine basale Glukosezufuhr ($2-3 \text{ g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$) erhalten (C). Dauert diese Karenz länger als 72 h, ist eine totale PE erforderlich (C).
- ▶ Bei höhergradiger hepatischer Enzephalopathie (HE), insbesondere bei HE IV°, ist bei gestörten Schutzreflexen und ungeschützten Atemwegen der parenterale Zufuhrweg für die Ernährung in Betracht zu ziehen (C).
- ▶ Zirrhosepatienten sollten abweichend von den Empfehlungen für andere Patienten nach einem operativen Eingriff eine frühe postoperative (zusätzliche) PE erhalten, wenn sie auf oralem oder enteralem Wege nicht ausreichend ernährt werden können (A).
- ▶ Nach einer Lebertransplantation sollten die Patienten früh postoperativ ernährt werden; die PE ist nach der enteralen Ernährung die Option der zweiten Wahl (C). Zur Frage der Spender- bzw. Organkonditionierung mit dem Ziel der Minimierung eines Ischämie-/Reperfusionsschadens

durch parenterale Gabe von Glutamin und Arginin kann keine Empfehlung gegeben werden (C).

Kommentar

In mehreren deskriptiven Studien wurden höhere Komplikationsraten und Sterblichkeiten für Zirrhosepatienten mit ausgeprägten Zeichen der Proteinmangelernährung beschrieben, ebenso wie eine höhere Sterblichkeit im Rahmen der Lebertransplantation [19–26].

Prävalenz und Schweregrad der Mangelernährung sind, abgesehen von verwahrlosten Alkoholkranken, zwar unabhängig von der Ätiologie der Lebererkrankung [20,27,28], aber positiv mit dem Krankheitsstadium korreliert. Die Prävalenz der PEM steigt von 20% im Stadium Child-Pugh A auf mehr als 60% im Stadium C an [27]. Die tägliche Nahrungsaufnahme ist von prognostischer Bedeutung. In kontrollierten Studien zur Wirksamkeit einer ergänzenden enteralen Ernährung zeigten Zirrhosepatienten mit niedriger spontaner Energieaufnahme die höchste Letalität [2,29–32]. Zur PE von Zirrhosepatienten ohne ASH liegen keine systematischen Untersuchungen vor.

Zur Identifizierung der Mangelernährung haben sich einfache Bed-side-Methoden wie „Subjective global assessment“ oder Anthropometrie als ausreichend bewährt; durch Verwendung von komplexeren Score-Systemen war bislang kein Zugewinn zu erzielen [4].

Die Empfehlung zur basalen Glukosezufuhr in Höhe der endogenen hepatischen Glukoseproduktion bei längerer Nahrungskarenz erfolgt in Anlehnung an die Befunde, dass bei Zirrhosepatienten insbesondere eine kohlenhydratreiche Spätmahlzeit zu einer Verbesserung des Eiweißhaushaltes führt [14–16]. Bei Zirrhosekranken liegen nach nächtlichem Fasten depletierte Glykogenspeicher und bereits ein Hungerstoffwechsel vor.

Hepatische Enzephalopathie. Bei Patienten mit hepatischer Enzephalopathie ist eine ausreichende orale Ernährung schon bei geringgradiger Enzephalopathie (HE I°–II°) durch die Somnolenz und psychomotorische Funktionsstörung unmöglich, sodass hier die enterale Ernährung über eine Sonde Abhilfe schafft. Bei höhergradiger Enzephalopathie, insbesondere bei HE IV°, ist bei gestörten Schutzreflexen und ungeschützten Atemwegen der parenterale Zufuhrweg für die Ernährung in Betracht zu ziehen. Die klinische Praxis der enteralen Ernährung bei Patienten mit akutem Leberversagen [33] und die Studie von Keohane et al. [34] sprechen für die Durchführbarkeit der enteralen Ernährung auch bei komatösen Zirrhosepatienten. Systematische Vergleiche zwischen enteraler und parenteraler Ernährung bei Patienten mit Leberzirrhose und Enzephalopathie liegen nicht vor.

Bei mangelernährten Zirrhosepatienten ist das Risiko postoperativer Komplikationen einschließlich der Letalität nach abdominalchirurgischen Eingriffen erhöht [35].

Nach viszeralchirurgischen Eingriffen haben Zirrhosepatienten geringere Komplikationsraten, wenn eine postoperative Ernährungstherapie anstelle einer alleinigen Flüssigkeits- und Elektrolyttherapie erfolgt [36,37] (Ib).

Operation und Transplantation. Die postoperative Ernährung Transplantiert hat gegenüber der alleinigen Flüssigkeits- und Elektrolytinfusion den Vorteil kürzerer Beatmungs- und Intensivbehandlungsdauern [38] (Ib). Im direkten Vergleich von parenteraler und frühenteraler Ernährung erwiesen sich beide Strategien als gleichermaßen wirksam hinsichtlich der Aufrechterhaltung des Ernährungszustandes [39]. Allerdings wurden weniger virale Infekte und eine bessere Stickstoffretention bei Pa-

tienten beobachtet, die bereits 12 Stunden nach der Transplantation frühenteral ernährt wurden [40].

Der Stellenwert einer Spender- bzw. Organkonditionierung z. B. durch hoch dosierte Argininzufuhr mit dem Ziel der Minimierung eines Ischämie-/Reperfusionsschadens ist gegenwärtig ungeklärt.

Energiezufuhr

- Für Patienten mit Leberzirrhose kann in einer praxisnahen Vereinfachung ein Energiebedarf in Höhe des 1,3-Fachen mit einer Formel errechneten Grundumsatzes angenommen werden (B).

Kommentar

Der Ruheenergieumsatz liegt in bis zu 30–35% der Zirrhosepatienten über dem mit der Harris-Benedict-Formel abgeschätzten Wert (Hypermetabolismus) und in 18% unter dem abgeschätzten Wert [41,42]. Auch wenn eine andere Definition zugrunde gelegt wird (gemessener Grundumsatz versus auf Basis der gemessenen Körperzellmasse mittels Regression errechneter Wert), lässt sich eine hypermetabole Stoffwechsellage bei Zirrhosepatienten nachweisen [43].

Diese Zuordnung kann jedoch nur unter Einsatz der indirekten Kalorimetrie getroffen werden, sodass diese Befunde bislang ohne Konsequenz für die klinische Praxis bleiben. Dies gilt umso mehr, als die wenigen publizierten Daten zum Gesamtenergieumsatz bei Patienten mit Leberzirrhose darauf hinweisen, dass der 24-h-Energiebedarf von Zirrhosepatienten bei 130% des Grundumsatzes liegt [44,45]. Die diätinduzierte Thermogenese [46–48] und der Energiebedarf für körperliche Aktivität stabiler Zirrhosepatienten [49–51] zeigen ebenfalls keine Abweichung gegenüber gesunden Probanden. Ein gesteigerter Energiebedarf bei fortgeschrittener Krankheit wird offenbar durch eine verminderte körperliche Aktivität bei Zeichen eines schlechten Trainingszustandes kompensiert [32,51].

Für die Berechnung des Grundumsatzes nach einer Formel sollte bei normalem Hydratationsstatus das Ist-Gewicht als Körpergewicht eingesetzt werden [18]. Bei Patienten mit Aszites sollte das Sollgewicht für Berechnungen verwendet werden.

Lebertransplantierte Patienten haben als Gruppe im Mittel den gleichen Energiebedarf wie die Mehrzahl abdominalchirurgischer Patienten. In der Regel ist auch bei dieser Indikation eine Zufuhr an Nicht-Eiweiß-Energie in Höhe des 1,3-Fachen Grundumsatzes ausreichend [52,53]. In einer sequentiellen Untersuchung wurde 10 Tage nach der Transplantation mit 124% des vorhergesagten Grundumsatzes der Gipfel einer postoperativen hypermetabolen Phase gemessen [54]; bereits ab 6–12 Monate nach Transplantation unterschieden sich gemessener und vorhergesagter Grundumsatz nicht mehr [54,55]. Eine Hyperalimentation sollte auf jeden Fall vermieden werden.

Substratzufuhr – allgemein

- Wenn die PE als ausschließliche Ernährungsform angewendet wird, muss sie als totale PE mit Zufuhr aller erforderlichen Makro- und Mikronährstoffe erfolgen (C).
- Die Kohlenhydratzufuhr sollte ausschließlich durch Glukose erfolgen und 50–60% des Nicht-Protein-Energiebedarfs decken (s. Kapitel „Kohlenhydrate“) (C).
- Fett sollte unter Verwendung von Emulsionen mit einem gegenüber reinen Sojaölemulsionen herabgesetzten Gehalt an n-6-ungesättigten Fettsäuren gegeben werden und 40–50% des Nicht-Protein-Energiebedarfs decken (C).

- Eine durch die PE bedingte Hyperglykämie sollte auf jeden Fall vermieden werden (A).
- Bei Hyperglykämie sollte eine Reduktion der Kohlenhydratzufuhr auf $2–3 \text{ g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$ sowie bei Bedarf eine kontinuierliche Insulingabe erfolgen (C).

Kommentar

Insulinresistenz bei LZ. Die Substratutilisation ist durch eine erhöhte Fettoxidationsrate im Nüchternzustand und eine schon im Krankheitsstadium Child-Pugh A häufige Insulinresistenz charakterisiert [41,56–58]. Diese manifestiert sich in der Skelettmuskulatur mit einer reduzierten Glukoseaufnahme und einer Störung des nichtoxidativen Glukoseumsatzes mit reduzierter Glykogensynthese, während Glukoseoxidation und Laktatproduktion nach exogener Glukosegabe normal sind [47,59,60]. Bei 15–37% der Patienten entwickelt sich ein manifester Diabetes als prognostisch ungünstiger Faktor [61,62].

Basierend auf der wachsenden Evidenz für einen Behandlungsvorteil durch eine euglykämie Blutzuckerführung bei verschiedenen anderen Krankheitsbildern erscheint es berechtigt, diese Therapiestrategie auch für die PE bei Patienten mit Leberzirrhose zu empfehlen (s. Kapitel „Kohlenhydrate“, „Intensivmedizin“). In der frühen postoperativen Phase besteht nicht selten eine Störung des Glukosestoffwechsel mit Insulinresistenz. In dieser Situation sollte die Hyperglykämie durch Reduktion der Glukosezufuhr behandelt werden, da höhere Insulindosen zu keiner Verbesserung der Glukoseoxidation führen [63].

Das diabetogene Potenzial bei Immunsuppression mit Tacrolimus kann durch Dosisreduktion mit Talspiegeln von 3–8 ng/ml ohne erhöhtes Rejektionsrisiko abgesenkt werden [64].

Fetttoleranz und MCT/LCT. Zur optimalen Zusammensetzung der energieliefernden Substrate liegen nur wenige Daten vor. Plasma-Clearance und Oxidation von infundiertem Fett sind bei Zirrhosepatienten normal [65,66]. Glukose und Fett wurden in Studien als energieliefernde Substrate in einem kalorischen Verhältnis von 40–50:50–60 (G:F) eingesetzt [67,68]. Darüber hinaus bestehen Hinweise auf günstigere Substrat- und Metabolitenkonzentrationen unter der Kombination von Glukose und Fett als unter Glukose als alleinigem Energiesubstrat [69]. Nach Lebertransplantation wurde unter MCT/LCT Emulsionen (mit einem gegenüber reinen Sojaemulsionen herabgesetzten Gehalt an n-6-ungesättigten Fettsäuren) eine günstigere Funktion des retikuloendothelialen Systems beobachtet (s. Kapitel „Chirurgie“).

Substratzufuhr – Aminosäuren

- Aminosäuren sollen in einer Dosierung von $1,2 \text{ g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$ bei kompensierter Zirrhose ohne schwere Mangelernährung und von $1,5 \text{ g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$ bei dekompensierter Zirrhose mit schwerer Mangelernährung appliziert werden (A).
- Bei Enzephalopathie $\leq \text{II}^\circ$ sollte eine Standardlösung und bei Enzephalopathie III° – IV° sollte eine leberadaptierte Komplettlösung gegeben werden. Diese Lösungen enthalten verzweigt-kettige Aminosäuren in erhöhter und aromatische Aminosäuren, Methionin und Tryptophan in verminderter Konzentration (A).

Kommentar

Kompensierte Zirrhose. Diese Patienten benötigen keine speziell zusammengesetzte Aminosäurelösung für die PE. Die Eiweiß- bzw. Aminosäurezufuhr bei Patienten mit Leberzirrhose und schwerer Enzephalopathie betrug in den klinischen Studien

Tab. 1 Verfügbare parenterale Aminosäurelösungen mit einem erhöhten Gehalt an verzweigt-kettigen Aminosäuren (Stand 2005)

| Aminosäure | Aminofusin® 5% Hepar | Aminoplas- mal®Hepa-10% | Aminosteril® n-Hepa 8% | Hepar 10 % Pfrimmer | PARENTAMIN® Hepa 10 % | salviamin® hepar |
|----------------------------------|-------------------------|----------------------------|---------------------------|------------------------|--------------------------|---------------------|
| elektrolytfrei | nein | ja? | ja | ja | nein | ja |
| Kohlenhydrate (Xylitol) [g/l] | – | – | – | – | – | – |
| AS gesamt [g/l] | 50 | 100 | 80 | 100 | 100 | 60 |
| VKAS/Gesamt-AS [%] | 45 | 33 | 42 | 35 | 33 | 35,6 |
| aromat. AS+Trp+Met/Gesamt-AS [%] | 1,7 | 5 | 3,4 | 3,2 | 5 | 2,3 |
| Isoleuzin [g/l] | 7,6 | 8,8 | 10,4 | 11,1 | 8,8 | 6,78 |
| Leuzin [g/l] | 8,5 | 13,6 | 13,09 | 13,5 | 13,6 | 8,28 |
| Valin [g/l] | 6,4 | 10,6 | 10,08 | 10,4 | 10,6 | 6,3 |
| Methionin [g/l] | 0,5 | 1,2 | 1,1 | 1,2 | 1,2 | 0,45 |
| Phenylalanin [g/l] | 0,25 | 1,6 | 0,88 | 1,2 | 1,6 | 0,6 |
| Tryptophan [g/l] | 0,1 | 1,5 | 0,7 | 0,8 | 1,5 | 0,38 |
| Tyrosin [g/l] | – | 0,7 | – | – | 0,7 | – |
| Arginin [g/l] | 4,9 | 8,8 | 10,72 | 9,6 | 8,8 | 4,5 |
| Alanin [g/l] | 2,1 | 8,3 | 4,64 | 9,2 | 8,3 | 5,48 |
| Glutaminsäure [g/l] | 1,0 | 5,7 | – | – | 5,7 | – |
| Glyzin [g/l] | 0,7 | 6,3 | 5,82 | 11,0 | 6,3 | 6,75 |
| Histidin [g/l] | 0,6 | 4,7 | 2,8 | 3,0 | 4,7 | 1,88 |
| Lysin [g/l] | 4,1 | 7,51 | 6,88 | 7,5 | 7,51 | 5,55 |
| L-Asparagin [g/l] | – | 0,48 | – | – | 0,48 | – |
| Asparaginsäure [g/l] | 4,03 | 2,5 | – | – | 2,5 | – |
| Ornithin [g/l] | 4,0 | 1,3 | – | – | 1,3 | – |
| Prolin [g/l] | 1,2 | 7,1 | 5,73 | 9,8 | 7,1 | 6,0 |
| Serin [g/l] | 2,75 | 3,7 | 2,24 | 6,1 | 3,7 | 3,45 |
| Threonin [g/l] | 1,2 | 4,6 | 4,4 | 5,6 | 4,6 | 3,38 |
| Zystein [g/l] | 0,15 | 0,59 | 0,52 | – | 0,59 | 0,25 |

AS: Aminosäuren; VKAS: verzweigt-kettige Aminosäuren

0,6–1,2 g × kg⁻¹ × d⁻¹ [70]. Bei Patienten mit alkoholischer Hepatitis oder Zirrhose mit oder ohne geringgradige Enzephalopathie lag die Zufuhr bei 0,5–1,6 g × kg⁻¹ × d⁻¹ [5–7,9–13,29–31,71]. Eine gezielte und systematische Bestimmung des Eiweißbedarfes wurde allerdings nur in wenigen Studien durchgeführt. Soweit durchgeführt, zeigte sie bei Patienten mit stabiler Zirrhose einen erhöhten Eiweißbedarf von 1,2 g × kg⁻¹ × d⁻¹. Dieser Befund steht einem Wert von 0,8 g × kg⁻¹ × d⁻¹ bei Normalpersonen gegenüber [32,44,72,73].

Zirrhose mit Enzephalopathie. Für Patienten mit Lebererkrankungen wurden leberadaptierte Aminosäurelösungen mit erhöhten Anteilen verzweigt-kettiger Aminosäuren (VKAS) (35–45%) und reduziertem Anteil aromatischer Aminosäuren sowie von Methionin und Tryptophan eingeführt [74–76] (● **Tab. 1**). Diese Lösungen tragen der bei Leberzirrhose bestehenden Aminosäureimbilanz Rechnung. In einigen Ländern sind „Komalösungen“ verfügbar, die VKAS allein oder zusätzlich andere Substanzen enthalten, die bei hepatischer Enzephalopathie wirksam sein sollen. Diese Lösungen sind inkomplett, sodass sie nur zur gezielten pharmakologischen Korrektur einer Aminosäureimbilanz, nicht aber als alleinige Stickstoffquelle für die PE eingesetzt werden dürfen.

Die Wirksamkeit verzweigt-kettiger Aminosäuren in der Behandlung der hepatischen Enzephalopathie wurde in sieben kontrollierten Studien untersucht [77–81], deren Resultate jedoch widersprüchlich sind. Grundsätzlich besteht das Problem, dass ein Behandlungseffekt auf die hepatische Enzephalopathie nur schwer nachweisbar ist, wenn gleichzeitig Komplikationen der Zirrhose, wie gastrointestinale Blutungen, Sepsis oder Nierenversagen vorliegen, die das klinische Ergebnis dominieren. Zu einer vorteilhaften Bewertung der VKAS-angereicherten Lösungen bezüglich der hepatischen Enzephalopathie, nicht jedoch des

Überlebens, kommt eine Metaanalyse dieser Studien [70]. Eine Cochrane-Analyse wertete in einer Subgruppe sieben randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 397 Patienten mit akuter hepatischer Enzephalopathie aus, die in der Interventionsgruppe mit i. v. verabreichten VKAS behandelt wurden [82]. Die parenterale VKAS-Gabe hatte einen signifikanten positiven Effekt auf die Verbesserung der hepatischen Enzephalopathie, die Überlebenszeit blieb jedoch unverändert.

Operation und Transplantation. Nach Leberresektion, Ösophago-gastranssektion mit Splenektomie oder splenorenalem Shunt war bei Patienten mit Leberzirrhose keine erhöhte Enzephalopathie zu beobachten, wenn für die postoperative Ernährung eine konventionelle (50 g/24 h) anstelle einer VKAS-angereicherten Aminosäurelösung (40 g/24 h) verwendet wurde [37]. Auch nach Lebertransplantation wurden keine Unterschiede zwischen einer Standard- oder einer VKAS-angereicherten Aminosäurelösung beobachtet [38].

Transplantierte Patienten können einen nennenswerten Stickstoffverlust mit anhaltend negativer Stickstoffbilanz bis 28 Tage postoperativ aufweisen [52,83]; in diesem Fall ist die Eiweiß- bzw. Aminosäurezufuhr entsprechend zu erhöhen. Soweit in Studien mitgeteilt, wurde in den meisten Fällen eine Eiweiß- bzw. Aminosäurezufuhr von 1,0–1,5 g × kg⁻¹ × d⁻¹ eingesetzt [24,38]. Zur Ermittlung des individuellen Stickstoffbedarfs hat sich die Bestimmung der postoperativen Harnstoff-Stickstoff-Ausscheidung bewährt.

Der Stellenwert einer Spender- bzw. Organkonditionierung z. B. durch hoch dosierte Argininzufuhr mit dem Ziel der Minimierung eines Ischämie-/Reperfusionsschadens ist gegenwärtig ungeklärt.

Konditionierung der Organspender. Vorwiegend experimentelle Daten weisen darauf hin, dass eine ausgeglichene Ernährung

des hirntoten Leberspenders mit mittleren Mengen an Kohlenhydraten, Fetten (langkettige Fettsäuren und evtl. Fischöl) und Aminosäuren mit einer besseren Funktion des transplantierten Organs verbunden ist [84]. Der Stellenwert einer Spender- bzw. Organkonditionierung z. B. durch hoch dosierte Argininzufuhr mit dem Ziel der Minimierung eines Ischämie-/Reperfusionsschadens ist gegenwärtig ungeklärt.

Wasser, Elektrolyte, Vitamine, Spurenelemente

- ▶ Wasser, Elektrolyte, wasser- und fettlösliche Vitamine sowie Spurenelemente müssen zur Deckung des Tagesbedarfs täglich verabreicht werden (s. Kapitel „Wasser, Elektrolyte, Vitamine und Spurenelemente“) (C).

Kommentar

Patienten mit Leberzirrhose weisen eine profunde Störung der Körperzusammensetzung mit einer Vermehrung des Gesamtkörperwassers bereits im Stadium Child-Pugh A auf [85]. Diese geht mit einer Kochsalzretention einher, die nicht an einer Hypernatriämie zu erkennen ist. Demgegenüber bestehen häufig Depletionen bezüglich Kalium, Magnesium, Phosphat und anderen intrazellulären Mineralien.

Zum Bedarf an Mikronährstoffen können keine Empfehlungen auf der Grundlage von kontrollierten Studien gegeben werden. Die Gabe von Mikronährstoffen hat außer bei der Behebung eines Mangelzustands keinen Effekt auf den Ernährungszustand. Die Supplementierung von Zink und Vitamin A vermag durch Verbesserung von Geschmacksstörungen indirekt die Nahrungsaufnahme und den Ernährungszustand zu verbessern [86,87]. Zink- und Selenmangel wurden bei alkoholischer und nichtalkoholischer Lebererkrankung beobachtet [88–91]. Kasuistisch wurde eine Assoziation von hepatischer Enzephalopathie und Zinkmangel eindrucksvoll beschrieben [92,93]; allerdings war die orale Zinksupplementierung in kontrollierten Studien ohne Wirksamkeit bei subklinischer Enzephalopathie [94–96]. Die Harnstoffproduktionskapazität stieg nach oraler Zinkgabe an, wenn damit zuvor erniedrigte Plasmaspiegel normalisiert wurden [97].

Ein Mangel an wasserlöslichen Vitaminen ist bei Zirrhose, insbesondere alkoholischer Genese, häufig [98,99]. Defizite fettlöslicher Vitamine werden bei cholestasebedingter Steatorrhö, Gallensalz- und bei Alkoholikern beobachtet [100,101]. Für Patienten mit Osteopenie wurde die Supplementierung mit Kalzium und Vitamin D empfohlen, obwohl sie bei Patienten mit primär biliärer Zirrhose zu keiner Verbesserung der Knochendichte führte; erheblich wirksamer war hier bei Patientinnen die Östrogensubstitution [100,102].

Da der Nachweis eines spezifischen Spurenelement- oder Vitaminmangels aufwändig sein kann, wird in einem pragmatischen Ansatz die großzügige Supplementierung in den ersten beiden Behandlungswochen empfohlen. Diese Patientengruppe ist aufgrund ihrer oft chronischen Fehlernährung in hohem Maße von der Ausbildung eines Refeeding-Syndroms (s. Kapitel „Komplikationen und Monitoring“) bedroht.

Nach Transplantation ist Vorsicht angezeigt bei der Korrektur der oft chronischen Hyponatriämie wegen des Risikos einer pontinen Myelinolyse [103]. Kontrollen des Magnesiumspiegels sind sinnvoll zur Erkennung der Zyklosporin- oder Tacrolimus-induzierten Hypomagnesiämie [104].

Auf eine postoperative Hypophosphatämie und ihren möglichen Zusammenhang mit einer totalen PE bei rechtsseitiger Hemihe-

patektomie im Rahmen einer Lebendspende wurde von einigen, aber nicht allen Arbeitsgruppen hingewiesen [105–107].

Akutes Leberversagen

Das akute Leberversagen ist aufgrund eines erheblichen Verlustes an Leberzellfunktionen ein ernster Krankheitszustand, der durch tiefgreifende metabolische Störungen und ein fast immer hinzutretendes Multiorganversagen charakterisiert ist. Je nach Geschwindigkeit des Eintretens der hepatischen Enzephalopathie (HE) wird zwischen hyperakutem (Intervall Icterus bis HE < 8 Tage), akutem (Intervall < 29 Tage) und subakutem Leberversagen (Intervall 29–72 Tage) unterschieden [108]. Dabei hat sich für das hyperakute Leberversagen eine günstigere Prognose als für das akute bzw. subakute Leberversagen gezeigt.

Trotz der klinischen Bedeutung der Stoffwechselstörungen wie Hypoglykämie oder Hyperammoniämie und Enzephalopathie gibt es nur wenige tierexperimentelle oder physiologisch deskriptive und überhaupt keine Daten klinischer Studien, auf welche eine rationale metabolische Intervention, wie sie eine Ernährungstherapie darstellt, zu gründen wäre.

Indikation und Zeitpunkt der PE

- ▶ Die Indikation zur künstlichen Ernährung bei akutem LV ist unabhängig vom Ernährungszustand in Analogie zum Intensivpatienten dann zu sehen, wenn eine orale Ernährung innerhalb von 5–7 Tagen nicht wieder aufgenommen werden kann (s. Kapitel „Intensivmedizin“).
- ▶ Dabei ist in erster Linie die enterale Ernährung über eine nasoduodenale Sonde anzustreben (C).

Kommentar

An erster Stelle steht die Stoffwechselstabilisierung und die Behandlung des Hirnödems.

Die Ernährungstherapie hat bei Patienten mit akutem Leberversagen zwei Ziele:

1. Sicherstellung der benötigten Energie, insbesondere die Gewährleistung der Euglykämie durch Zufuhr von Glukose, Fett, Vitaminen und Spurenelementen und
2. Zufuhr von Protein bzw. Aminosäuren zur Unterstützung der Proteinsynthese.

Energiezufuhr

- ▶ Im akuten Leberversagen kann es zu einer hypermetabolen Stoffwechsellage kommen. Der individuelle Energiebedarf sollte deshalb durch Umsatzmessungen mittels indirekter Kalorimetrie ermittelt werden (C).

Kommentar

Trotz der seit langem bekannten Tatsache, dass der hepatische Energieumsatz 25% des Gesamtenergieumsatzes beträgt [109], scheinen überraschend wenige hepatologische Zentren den Energieumsatz von Patienten mit akutem Leberversagen zu messen oder zumindest zu berechnen [33]. So ergab eine Befragung von 33 hepatologischen Zentren in Europa, dass der Ruheenergieumsatz von 12,5% der Zentren mittels indirekter Kalorimetrie gemessen und von 53% meist nach der Formel von Harris-Benedict berechnet wurde; in einem Drittel der Zentren wurde der Energiebedarf nicht erhoben.

Bei Patienten mit akutem Leberversagen ergab die indirekte Kalorimetrie eine Erhöhung des Ruheenergieumsatzes um 18 bzw.

30% im Vergleich zu Gesunden [110,111]. So scheinen sich Patienten mit akutem Leberversagen nur wenig von anderen kritisch Kranken zu unterscheiden (s. Kapitel „Intensivmedizin“).

Substratzufuhr

- ▶ Eine ausreichende Glukosezufuhr ($2 - 3 \text{ g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$) ist obligat zur Prophylaxe bzw. Behandlung von Hypoglykämien (C). Zuckeraustauschstoffe bieten bei akutem LV keinen bewiesenen Vorteil; Xylit, Sorbit und Fruktose müssen vor ihrer Verwertung ohnehin durch die Leber metabolisiert werden.
- ▶ Die kombinierte Energiezufuhr mittels Fett ($0,8 - 1,2 \text{ g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$) und Glukose wird praktiziert und bietet Vorteile bei der Insulinresistenz.
- ▶ Bei hyperakutem Leberversagen ist die Aminosäuregabe nicht erforderlich. Bei akutem oder subakutem Leberversagen sollten Aminosäuren ($0,8 - 1,2 \text{ g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$ bei PE) bzw. Eiweiß ($0,8 - 1,2 \text{ g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$ bei enteraler Ernährung) zur Unterstützung der Proteinsynthese eingesetzt werden.

Kommentar

Glukose

Klinisch bedeutungsvoll und gut bekannt ist die Hypoglykämie [112], die auf einen Verlust der hepatischen Glukoneogenesekapazität, einer Glykogenverarmung und einen Hyperinsulinismus [113] zurückzuführen ist. Die Behandlung der Hypoglykämie erfolgt nach allgemein akzeptiertem Vorgehen durch Infusion von $1,5 - 2 \text{ g/kg KG}$ Glukose [114,115]. Ende der 90er-Jahre kamen in der Praxis Glukosedosierungen von $0,6 - 10 \text{ g/kg KG}$ pro Tag zum Einsatz: ein Blutglukosespiegel unter 10 mmol/l wurde nur von 39% der Zentren angestrebt [33]. Inzwischen dürften auch hier die wegweisenden Untersuchungen von v. d. Berghe zur Überlebensverbesserung durch euglykämische Stoffwechselführung eine relevante Vorgabe zu liefern [116].

Da das Hirnödem die Prognose von Patienten mit akutem Leberversagen bestimmt, erscheint aus pathophysiologischen Erwägungen eine strenge Blutzuckerkontrolle von Vorteil zu sein. So besteht ein Zusammenhang zwischen Hyperglykämie einerseits und erhöhter ischämiebedingter Schädigung von Neuronen und Gliazellen [117], gestörter Leukozytenfunktion [118] oder oxidativem Stress andererseits. Zur Blutzuckereinstellung wird die Gabe von bis zu 4 IE/h Insulin empfohlen (s. Kapitel „Kohlenhydrate“ und „Intensivmedizin“).

Fett

Die Oxidation von Fettsäuren und die Ketogenese sind die hauptsächlichsten energieliefernden Prozesse für den Hepatozyten [119]. Deshalb wäre eine adäquate Fettzufuhr ein plausibles therapeutisches Ziel unter der Voraussetzung, dass die Sauerstoffversorgung des Lebergewebes ausreichend ist. Einige Fälle von akutem Leberversagen werden jedoch durch eine Verminderung der hepatischen Betaoxidation verursacht. In diesen besonderen Fällen könnte exogen zugeführtes Fett – z. B. auch über die Gabe von Propofol als Sedativum – nicht verstoffwechselt werden und deshalb potenziell schädlich sein [120,121]. Die Messung des Substrataustausches zeigte indessen, dass bei Patienten mit akutem Leberversagen im Gegensatz zu septischen Patienten keine Fettsäureaufnahme, sondern eine Abgabe freier Fettsäuren aus dem Splanchnikusgebiet vorliegt [122].

Es gibt keine systematischen Daten zur Rolle von Fett als Nährstoff. Exogen zugeführtes Fett scheint jedoch von den meisten Patienten gut toleriert zu werden [123,124]. Auch die Umfrageergebnisse zeigen, dass zwei Drittel der befragten hepatologi-

schen Zentren parenteral Fett bei Patienten mit akutem Leberversagen geben, hauptsächlich in Form von LCT/MCT-Emulsionen [33].

Vorsicht bei der Fettgabe ist allerdings bei Patienten mit akutem Leberversagen und mikrovaskulärer Steatose gegeben, bei denen eine mitochondriale Dysfunktion im Vordergrund steht.

Das Monitoring sollte erfolgen wie im Kapitel „Komplikationen und Monitoring“ beschrieben.

Aminosäuren

Bei akutem Leberversagen sind die Plasmaspiegel von Aminosäuren um das 3–4-Fache erhöht. Dabei ist das Aminosäuremuster verändert und zeigt eine relative Abnahme von verzweigt-kettigen Aminosäuren und eine relative Zunahme von Tryptophan, den aromatischen und den schwefelhaltigen Aminosäuren [125–127]. Neuere Daten zeigten, dass die Splanchnikusorgane im akutem Leberversagen keine Aminosäuren aufnehmen können, während bei Gesunden und sogar bei septischen Patienten eine Nettoaufnahme von Aminosäuren vorliegt [127].

Aus der Befürchtung, durch Aminosäureinfusion die bestehende Hyperammonämie und Hyperaminoazidämie als Ursache von Hirnödemen und Enzephalopathie zu verstärken, wurde die Aminosäureinfusion zurückhaltend gesehen. In der Umfrage gab jedoch mehr als die Hälfte der Zentren an, auch Aminosäuren zu infundieren [33]. Wenige Zentren benutzen Standardaminosäurelösungen, während der Großteil inkomplette Lösungen mit verzweigt-kettigen Aminosäuren oder mit verzweigt-kettigen Aminosäuren angereicherte komplette Lösungen benutzte, um das veränderte Aminosäuremuster zu korrigieren und die Stickstoffversorgung zu optimieren [74,128,129].

Aufgrund pathophysiologischer Überlegungen erscheint der Einsatz leberadaptierter Lösungen mit erhöhtem Anteil verzweigt-kettiger Aminosäuren sinnvoll; ein Vorteil gegenüber Standardlösungen ist jedoch nicht bewiesen.

Ein adäquates Stoffwechselmonitoring ist notwendig, um eine an der Utilisation orientierte Substratzufuhr sicherzustellen und eine Belastung durch inadäquate Substratzufuhr zu vermeiden. Zu diesem Zweck sind engmaschige Kontrollen der Plasmaspiegel von Glukose (Ziel: $5 - 8 \text{ mmol/l}$), Laktat (Ziel: $< 5,0 \text{ mmol/l}$), Triglyzeriden (Ziel: $< 3,0 \text{ mmol/l}$) und Ammonium (Ziel: $< 100 \mu\text{mol/l}$) erforderlich.

Patienten mit Hypophosphatämie nach Acetaminophen-induzierter Leberschädigung haben eine bessere Prognose. Da jedoch eine schwere Hypophosphatämie zu respiratorischer Insuffizienz und Funktionsstörungen des Nervensystems und der Erythrozyten führt, sollte der Serumphosphatspiegel engmaschig kontrolliert und korrigiert werden, um die Leberregeneration zu unterstützen [130].

Literatur

- 1 Mendenhall CL, Tosch T, Weesner RE et al. VA cooperative study on alcoholic hepatitis. II: Prognostic significance of protein-calorie malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1986; 43: 213–218
- 2 Mendenhall CL, Moritz TE, Roselle GA et al. A study of oral nutritional support with oxandrolone in malnourished patients with alcoholic hepatitis: results of a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Hepatology* 1993; 17: 564–576
- 3 Mendenhall CL, Moritz TE, Roselle GA et al. Protein energy malnutrition in severe alcoholic hepatitis: diagnosis and response to treatment. The VA Cooperative Study Group #275. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1995; 19: 258–265

- 4 Plauth M, Merli M, Kondrup J, Ferenci P, Weimann A, Müller M. ESPEN Guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. *Clin Nutr* 1997; 16: 43–55
- 5 Achord JL. A prospective randomized clinical trial of peripheral amino acid-glucose supplementation in acute alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 871–875
- 6 Bonkovsky HL, Fiellin DA, Smith GS, Slaker DP, Simon D, Galambos JT. A randomized, controlled trial of treatment of alcoholic hepatitis with parenteral nutrition and oxandrolone. I. Short-term effects on liver function. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1200–1208
- 7 Bonkovsky HL, Singh RH, Jafri IH et al. A randomized, controlled trial of treatment of alcoholic hepatitis with parenteral nutrition and oxandrolone. II. Short-term effects on nitrogen metabolism, metabolic balance, and nutrition. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1209–1218
- 8 Calvey H, Davis M, Williams R. Controlled trial of nutritional supplementation, with and without branched chain amino acid enrichment, in treatment of acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 1985; 1: 141–151
- 9 Diehl AM, Boitnott JK, Herlong HF et al. Effect of parenteral amino acid supplementation in alcoholic hepatitis. *Hepatology* 1985; 5: 57–63
- 10 Mezey E, Caballeria J, Mitchell MC, Pares A, Herlong HF, Rodes J. Effect of parenteral amino acid supplementation on short-term and long-term outcomes in severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial. *Hepatology* 1991; 14: 1090–1096
- 11 Nasrallah SM, Galambos JT. Aminoacid therapy of alcoholic hepatitis. *Lancet* 1980; 2: 1276–1277
- 12 Naveau S, Pelletier G, Poyrand T et al. A randomized clinical trial of supplementary parenteral nutrition in jaundiced alcoholic cirrhotic patients. *Hepatology* 1986; 6: 270–274
- 13 Simon D, Galambos JT. A randomized controlled study of peripheral parenteral nutrition in moderate and severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 1988; 7: 200–207
- 14 Swart GR, Zillikens MC, Vuure JK van, Berg JW van den. Effect of a late evening meal on nitrogen balance in patients with cirrhosis of the liver. *BMJ* 1989; 299: 1202–1203
- 15 Verboeket-van de Venne WP, Westerterp KR, Hoek B van, Swart GR. Energy expenditure and substrate metabolism in patients with cirrhosis of the liver: effects of the pattern of food intake. *Gut* 1995; 36: 110–116
- 16 Zillikens MC, Berg JW van den, Wattimena JL, Rietveld T, Swart GR. Nocturnal oral glucose supplementation. The effects on protein metabolism in cirrhotic patients and in healthy controls. *J Hepatol* 1993; 17: 377–383
- 17 John WJ, Phillips R, Ott L, Adams LJ, McClain CJ. Resting energy expenditure in patients with alcoholic hepatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1989; 13: 124–127
- 18 Österreichische Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung. Empfehlungen für die parenterale und enterale Ernährungstherapie des Erwachsenen – Version 2004. www.ake-nutrition.at 2004
- 19 Alberino F, Gatta A, Amodio P et al. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 2001; 17: 445–450
- 20 Caregaro L, Alberino F, Amodio P et al. Malnutrition in alcoholic and virus-related cirrhosis. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 602–609
- 21 Harrison J, McKiernan J, Neuberger JM. A prospective study on the effect of recipient nutritional status on outcome in liver transplantation. *Transpl Int* 1997; 10: 369–374
- 22 Merli M, Riggio O, Dally L. Does malnutrition affect survival in cirrhosis? PINC (Policentrica Italiana Nutrizione Cirrosi). *Hepatology* 1996; 23: 1041–1046
- 23 Moukarzel AA, Najm I, Vargas J, McDiarmid SV, Busuttill RW, Ament ME. Effect of nutritional status on outcome of orthotopic liver transplantation in pediatric patients. *Transplant Proc* 1990; 22: 1560–1563
- 24 Pikul J, Sharpe MD, Lowndes R, Ghent CN. Degree of preoperative malnutrition is predictive of postoperative morbidity and mortality in liver transplant recipients. *Transplantation* 1994; 57: 469–472
- 25 Selberg O, Böttcher J, Pirlich M, Henkel E, Manns M, Müller M. Clinical significance and correlates of whole body potassium status in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2006; 16: 36–48
- 26 Selberg O, Böttcher J, Tusch G, Pichlmayr R, Henkel E, Müller MJ. Identification of high- and low-risk patients before liver transplantation: a prospective cohort study of nutritional and metabolic parameters in 150 patients. *Hepatology* 1997; 25: 652–657
- 27 No authors listed. Nutritional status in cirrhosis. Italian Multicentre Cooperative Project on Nutrition in Liver Cirrhosis. *J Hepatol* 1994; 21: 317–325
- 28 Lautz HU, Selberg O, Korber J, Bürger M, Müller MJ. Protein-calorie malnutrition in liver cirrhosis. *Clin Investig* 1992; 70: 478–486
- 29 Bunout D, Aicardi V, Hirsch S et al. Nutritional support in hospitalized patients with alcoholic liver disease. *Eur J Clin Nutr* 1989; 43: 615–621
- 30 Cabre E, Gonzalez-Huix F, Abad-Lacruz A et al. Effect of total enteral nutrition on the short-term outcome of severely malnourished cirrhotics. A randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1990; 98: 715–720
- 31 Kearns PJ, Young H, Garcia G et al. Accelerated improvement of alcoholic liver disease with enteral nutrition. *Gastroenterology* 1992; 102: 200–205
- 32 Kondrup J, Müller MJ. Energy and protein requirements of patients with chronic liver disease. *J Hepatol* 1997; 27: 239–247
- 33 Schütz T, Bechstein WO, Neuhaus P, Lochs H, Plauth M. Clinical practice of nutrition in acute liver failure – a European survey. *Clin Nutr* 2004; 23: 975–982
- 34 Keohane PP, Attrill H, Grimble G, Spiller R, Frost P, Silk DB. Enteral nutrition in malnourished patients with hepatic cirrhosis and acute encephalopathy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1983; 7: 346–350
- 35 Garrison RN, Cryer HM, Howard DA, Polk HC Jr. Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis. *Ann Surg* 1984; 199: 648–655
- 36 Fan ST, Lo CM, Lai EC, Chu KM, Liu CL, Wong J. Perioperative nutritional support in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1994; 331: 1547–1552
- 37 Kanematsu T, Koyanagi N, Matsumata T, Kitano S, Takenaka K, Sugimachi K. Lack of preventive effect of branched-chain amino acid solution on postoperative hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a randomized, prospective trial. *Surgery* 1988; 104: 482–488
- 38 Reilly J, Mehta R, Teperman L et al. Nutritional support after liver transplantation: a randomized prospective study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14: 386–391
- 39 Wicks C, Somasundaram S, Bjarnason I et al. Comparison of enteral feeding and total parenteral nutrition after liver transplantation. *Lancet* 1994; 344: 837–840
- 40 Hasse JM, Blue LS, Liepa GU et al. Early enteral nutrition support in patients undergoing liver transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1995; 19: 437–443
- 41 Müller MJ, Lautz HU, Plogmann B, Burger M, Korber J, Schmidt FW. Energy expenditure and substrate oxidation in patients with cirrhosis: the impact of cause, clinical staging and nutritional state. *Hepatology* 1992; 15: 782–794
- 42 Müller MJ, Böttcher J, Selberg O et al. Hypermetabolism in clinically stable patients with liver cirrhosis. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 1194–1201
- 43 Plauth M, Schutz T, Buckendahl DP et al. Weight gain after transjugular intrahepatic portosystemic shunt is associated with improvement in body composition in malnourished patients with cirrhosis and hypermetabolism. *J Hepatol* 2004; 40: 228–233
- 44 Nielsen K, Kondrup J, Martinsen L et al. Long-term oral refeeding of patients with cirrhosis of the liver. *Br J Nutr* 1995; 74: 557–567
- 45 Nielsen K, Martinsen L, Dossing H, Stilling B, Kondrup J. Energy expenditure measured by the doubly labeled water method during hyperalimentation of patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 1991; 13: S151
- 46 Campillo B, Bories PN, Devanlay M, Sommer F, Wirquin E, Fouet P. The thermogenic and metabolic effects of food in liver cirrhosis: consequences on the storage of nutrients and the hormonal counterregulatory response. *Metabolism* 1992; 41: 476–482
- 47 Müller MJ, Willmann O, Rieger A et al. Mechanism of insulin resistance associated with liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1992; 102: 2033–2041
- 48 Riggio O, Merli M, Romiti A et al. Early postprandial energy expenditure and macronutrient use after a mixed meal in cirrhotic patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1992; 16: 445–450
- 49 Campillo B, Fouet P, Bonnet JC, Atlan G. Submaximal oxygen consumption in liver cirrhosis. Evidence of severe functional aerobic impairment. *J Hepatol* 1990; 10: 163–167
- 50 DeLissio M, Goodyear LJ, Fuller S, Krawitt EL, Devlin JT. Effects of treadmill exercise on fuel metabolism in hepatic cirrhosis. *J Appl Physiol* 1991; 70: 210–215
- 51 Müller MJ, Dettmer A, Tettenborn M et al. Metabolic, endocrine, haemodynamic and pulmonary responses to different types of exercise in individuals with normal or reduced liver function. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1996; 74: 246–257

- 52 Plevak DJ, DiCecco SR, Wiesner RH et al. Nutritional support for liver transplantation: identifying caloric and protein requirements. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 225 – 230
- 53 Weimann A, Kuse ER, Bechstein WO, Neuberger JM, Plauth M, Pichlmayr R. Perioperative parenteral and enteral nutrition for patients undergoing orthotopic liver transplantation. Results of a questionnaire from 16 European transplant units. *Transpl Int* 1998; 11, Suppl 1: S289 – S291
- 54 Plank LD, Metzger DJ, McCall JL et al. Sequential changes in the metabolic response to orthotopic liver transplantation during the first year after surgery. *Ann Surg* 2001; 234: 245 – 255
- 55 Perseghin G, Mazzaferro V, Benedini S et al. Resting energy expenditure in diabetic and nondiabetic patients with liver cirrhosis: relation with insulin sensitivity and effect of liver transplantation and immunosuppressive therapy. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 541 – 548
- 56 Merli M, Erikson S, Hagenfeldt H, Wahren J. Splanchnic and peripheral exchange of FFA in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2006; 3: 348 – 355
- 57 Merli M, Riggio O, Romiti A et al. Basal energy production rate and substrate use in stable cirrhotic patients. *Hepatology* 1990; 12: 106 – 112
- 58 Owen OE, Trapp VE, Reichard GA Jr et al. Nature and quantity of fuels consumed in patients with alcoholic cirrhosis. *J Clin Invest* 1983; 72: 1821 – 1832
- 59 Petrides AS, DeFronzo RA. Glucose and insulin metabolism in cirrhosis. *J Hepatol* 1989; 8: 107 – 114
- 60 Selberg O, Burchert W, Hoff J van den et al. Insulin resistance in liver cirrhosis. Positron-emission tomography scan analysis of skeletal muscle glucose metabolism. *J Clin Invest* 1993; 91: 1897 – 1902
- 61 Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, Bugianesi E, Fabbri A, Pisi E. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1994; 20: 119 – 125
- 62 Müller MJ, Pirlich M, Balks HJ, Selberg O. Glucose intolerance in liver cirrhosis: role of hepatic and non-hepatic influences. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1994; 32: 749 – 758
- 63 Wolfe RR, Allsop JR, Burke JF. Glucose metabolism in man: responses to intravenous glucose infusion. *Metabolism* 1979; 28: 210 – 220
- 64 Golling M, Lehmann T, Senninger N, Herfarth C, Otto G. Tacrolimus reduction improves glucose metabolism and insulin secretion after liver transplantation. *Transplant Proc* 1996; 28: 3180 – 3182
- 65 Druml W, Fischer M, Pidlich J, Lenz K. Fat elimination in chronic hepatic failure: long-chain vs medium-chain triglycerides. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 812 – 817
- 66 Müller M, Rieger A, Willmann O, Lautz HU, Balks H, Mühlen A von zur. Metabolic responses to lipid infusions in patients with liver cirrhosis. *Clin Nutr* 1992; 11: 193 – 206
- 67 Michel H, Borjes P, Aubin JP, Pomier-Layrargues G, Bauret P, Bellet-Herman H. Treatment of acute hepatic encephalopathy in cirrhotics with a branched-chain amino acids enriched versus a conventional amino acids mixture. A controlled study of 70 patients. *Liver* 1985; 5: 282 – 289
- 68 Wahren J, Denis J, Desurmont P et al. Is intravenous administration of branched chain amino acids effective in the treatment of hepatic encephalopathy? A multicenter study. *Hepatology* 1983; 3: 475 – 480
- 69 Holm E, Leweling H, Saeger H, Arnold V, Gladisch R. Exogenous lipids as a caloric support in hepatic failure. In: Francavilla A, Panella C, Leo A Di, Thiel D van (eds): *Liver and hormones*. New York: Raven Press, 1987: 125 – 144
- 70 Naylor CD, O'Rourke K, Detsky AS, Baker JP. Parenteral nutrition with branched-chain amino acids in hepatic encephalopathy. A meta-analysis. *Gastroenterology* 1989; 97: 1033 – 1042
- 71 Mendenhall C, Bongiovanni G, Goldberg S et al. VA Cooperative Study on Alcoholic Hepatitis. III: Changes in protein-calorie malnutrition associated with 30 days of hospitalization with and without enteral nutritional therapy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1985; 9: 590 – 596
- 72 Nielsen K, Kondrup J, Martinsen L, Stilling B, Wikman B. Nutritional assessment and adequacy of dietary intake in hospitalized patients with alcoholic liver cirrhosis. *Br J Nutr* 1993; 69: 665 – 679
- 73 Swart GR, Berg JW van den, Vuure JK van, Tietveld T, Wattimena D, Frenkel M. Minimum protein requirements in liver cirrhosis determined by nitrogen balance measurements at three levels of protein intake. *Clin Nutr* 1989; 8: 329 – 336
- 74 Fischer JE, Rosen HM, Ebeid AM, James JH, Keane JM, Soeters PB. The effect of normalization of plasma amino acids on hepatic encephalopathy in man. *Surgery* 1976; 80: 77 – 91
- 75 Freund H, Dienstag J, Lehrich J et al. Infusion of branched-chain enriched amino acid solution in patients with hepatic encephalopathy. *Ann Surg* 1982; 196: 209 – 220
- 76 Holm E, Striebel K, Meisinger E, Haux P, Langhans W, Becker H. Aminosäurengemische zur parenteralen Ernährung bei Leberinsuffizienz. *Infusionstherapie* 1978; 5: 274 – 292
- 77 Cerra FB, Cheung NK, Fischer JE et al. Disease-specific amino acid infusion (F080) in hepatic encephalopathy: a prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1985; 9: 288 – 295
- 78 Fiaccadori F, Ginelli F, Pedretti G, Pelosi G, Sacchini D, Zeneroli M. Branched-chain enriched amino acid solutions in the treatment of hepatic encephalopathy: A controlled trial. *Ital J Gastroenterology* 1985; 17: 5 – 10
- 79 Rossi-Fanelli F, Riggio O, Cangiano C et al. Branched-chain amino acids vs lactulose in the treatment of hepatic coma: a controlled study. *Dig Dis Sci* 1982; 27: 929 – 935
- 80 Strauss E, Santos W Dos, Silva E Da. Treatment of hepatic encephalopathy: a randomized clinical trial comparing a branched chain enriched amino acid solution to oral neomycin. *Nutr Supp Services* 1986; 6: 18 – 21
- 81 Vilstrup H, Gluud C, Hardt F et al. Branched chain enriched amino acid versus glucose treatment of hepatic encephalopathy. A double-blind study of 65 patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1990; 10: 291 – 296
- 82 Als-Nielsen B, Koretz RL, Kjaergard LL, Gluud C. Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003 CD001939
- 83 Plank LD, McCall JL, Gane EJ et al. Pre- and postoperative immunonutrition in patients undergoing liver transplantation: a pilot study of safety and efficacy. *Clin Nutr* 2005; 24: 288 – 296
- 84 Singer P, Cohen J, Cynober L. Effect of nutritional state of brain-dead organ donor on transplantation. *Nutrition* 2001; 17: 948 – 952
- 85 Prijatmoko D, Strauss BJ, Lambert JR et al. Early detection of protein depletion in alcoholic cirrhosis: role of body composition analysis. *Gastroenterology* 1993; 105: 1839 – 1845
- 86 Garrett-Laster M, Russell RM, Jacques PF. Impairment of taste and olfaction in patients with cirrhosis: the role of vitamin A. *Hum Nutr Clin Nutr* 1984; 38: 203 – 214
- 87 Weismann K, Christensen E, Dreyer V. Zinc supplementation in alcoholic cirrhosis. A double-blind clinical trial. *Acta Med Scand* 1979; 205: 361 – 366
- 88 Aggett P. Severe Zinc deficiency. In: Mills C (ed): *Zinc in Human Biology*. Berlin: Springer, 1989: 259 – 274
- 89 Barry M, Keeling PW, Feely J. Tissue zinc status and drug elimination in patients with chronic liver disease. *Clin Sci (Lond)* 1990; 78: 547 – 549
- 90 Halsted JA, Hackley B, Rudzki C, Smith JC Jr. Plasma zinc concentration in liver diseases. Comparison with normal controls and certain other chronic diseases. *Gastroenterology* 1968; 54: 1098 – 1105
- 91 Thuluvath PJ, Triger DR. Selenium in chronic liver disease. *J Hepatol* 1992; 14: 176 – 182
- 92 Grungreiff K, Abicht K, Kluge M et al. Clinical studies on zinc in chronic liver diseases. *Z Gastroenterol* 1988; 26: 409 – 415
- 93 Rijt CC Van der, Schalm SW, Schat H, Foeken K, Jong G De. Overt hepatic encephalopathy precipitated by zinc deficiency. *Gastroenterology* 1991; 100: 1114 – 1118
- 94 Bresci G, Parisi G, Banti S. Management of hepatic encephalopathy with oral zinc supplementation: a long-term treatment. *Eur J Med* 1993; 2: 414 – 416
- 95 Reding P, Duchateau J, Bataille C. Oral zinc supplementation improves hepatic encephalopathy. Results of a randomised controlled trial. *Lancet* 1984; 2: 493 – 495
- 96 Riggio O, Ariosto F, Merli M et al. Short-term oral zinc supplementation does not improve chronic hepatic encephalopathy. Results of a double-blind crossover trial. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 1204 – 1208
- 97 Marchesini G, Fabbri A, Bianchi G, Brizi M, Zoli M. Zinc supplementation and amino acid-nitrogen metabolism in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23: 1084 – 1092
- 98 Mills PR, Shenkin A, Anthony RS et al. Assessment of nutritional status and in vivo immune responses in alcoholic liver disease. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 849 – 859
- 99 Shenker S, Halff G. Nutritional therapy in alcoholic liver disease. *Sem Liver Dis* 1993; 13: 196 – 209
- 100 Lieber CS. Alcohol, liver, and nutrition. *J Am Coll Nutr* 1991; 10: 602 – 632

- 101 *Lindor KD*. Management of osteopenia of liver disease with special emphasis on primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1993; 13: 367–373
- 102 *Crippin JS, Jorgensen RA, Dickson ER, Lindor KD*. Hepatic osteodystrophy in primary biliary cirrhosis: effects of medical treatment. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 47–50
- 103 *Lundbom N, Laurila O, Laurila S*. Central pontine myelinolysis after correction of chronic hyponatraemia. *Lancet* 1993; 342: 247–248
- 104 *McDiarmid SV, Colonna JO, Shaked A, Ament ME, Busuttil RW*. A comparison of renal function in cyclosporine- and FK-506-treated patients after primary orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1993; 56: 847–853
- 105 *Pomposelli JJ, Pomfret EA, Burns DL et al*. Life-threatening hypophosphatemia after right hepatic lobectomy for live donor adult liver transplantation. *Liver Transpl* 2001; 7: 637–642
- 106 *Smyrniotis V, Kostopanagiotou G, Katsarelias D, Theodoraki K, Hondros K, Kouskouni E*. Changes of serum phosphorus levels in hepatic resections and implications on patients' outcomes. *Int Surg* 2003; 88: 100–104
- 107 *Tan HP, Madeb R, Kovach SJ et al*. Hypophosphatemia after 95 right-lobe living-donor hepatectomies for liver transplantation is not a significant source of morbidity. *Transplantation* 2003; 76: 1085–1088
- 108 *O'Grady JG, Schalm SW, Williams R*. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993; 342: 273–275
- 109 *Ganong W*. *Review of Medical Physiology*. East Norwalk: Appleton & Lange, 1991
- 110 *Schneeweiss B, Pammer J, Ratheiser K et al*. Energy metabolism in acute hepatic failure. *Gastroenterology* 1993; 105: 1515–1521
- 111 *Walsh TS, Wigmore SJ, Hopton P, Richardson R, Lee A*. Energy expenditure in acetaminophen-induced fulminant hepatic failure. *Crit Care Med* 2000; 28: 649–654
- 112 *Samson R, Trey C, Timme A, Saunders S*. Fulminating hepatitis with recurrent hypoglycemia and hemorrhage. *Gastroenterology* 1967; 53: 291–300
- 113 *Vilstrup H, Iversen J, Tygstrup N*. Glucoregulation in acute liver failure. *Eur J Clin Invest* 1986; 16: 193–197
- 114 *Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP*. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis* 1986; 6: 97–106
- 115 *O'Grady JG, Portmann B, Williams R*. Fulminant hepatic failure. In: *Schoff L, Schiff ER (eds): Diseases of the liver*. Philadelphia: Lippincott, 1993: 1077–1090
- 116 *Berghe G Van den, Wouters P, Weekers F et al*. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359–1367
- 117 *Lin B, Ginsberg MD, Busto R*. Hyperglycemic exacerbation of neuronal damage following forebrain ischemia: microglial, astrocytic and endothelial alterations. *Acta Neuropathol (Berl)* 1998; 96: 610–620
- 118 *Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, Goff MC Le, Allannic H, Genetet B*. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med* 1997; 14: 29–34
- 119 *Ohyanagi H, Nomura H, Nishimatsu S, Usami M, Kasahara H*. The liver and nutrient metabolism. In: *Payne-James J, Grimble G, Silk D (eds): Artificial nutrition and support in clinical practice*. London: Edward Arnold, 1995: 59–71
- 120 *Mahler H, Pasi A, Kramer JM et al*. Fulminant liver failure in association with the emetic toxin of *Bacillus cereus*. *N Engl J Med* 1997; 336: 1142–1148
- 121 *Schafer DF, Sorrell MF*. Power failure, liver failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 1173–1174
- 122 *Clemmesen JO, Hoy CE, Kondrup J, Ott P*. Splanchnic metabolism of fuel substrates in acute liver failure. *J Hepatol* 2000; 33: 941–948
- 123 *Forbes A, Wicks C, Marshall W, Johnson P, Forsey P, Williams R*. Nutritional support in fulminant hepatic failure: the safety of lipid solutions. *Gut* 1987; 28: 1347–1349
- 124 *Kleinberger G*. Parenterale Ernährung bei Leberinsuffizienz. *Schweiz Med Wochenschr* 1986; 116: 545–549
- 125 *Clemmesen JO, Kondrup J, Ott P*. Splanchnic and leg exchange of amino acids and ammonia in acute liver failure. *Gastroenterology* 2000; 118: 1131–1139
- 126 *Record CO, Buxton B, Chase RA, Curzon G, Murray-Lyon IM, Williams R*. Plasma and brain amino acids in fulminant hepatic failure and their relationship to hepatic encephalopathy. *Eur J Clin Invest* 1976; 6: 387–394
- 127 *Rosen HM, Yoshimura N, Hodgman JM, Fischer JE*. Plasma amino acid patterns in hepatic encephalopathy of differing etiology. *Gastroenterology* 1977; 72: 483–487
- 128 *Fryden A, Weiland O, Martensson J*. Successful treatment of hepatic coma probably caused by acute infectious hepatitis with balanced solution of amino acids. *Scand J Infect Dis* 1982; 14: 177–180
- 129 *Hensle T, Blackburn GL, O'Donnell T, McDermott WV Jr*. Intravenous feeding in hepatic failure. *Surg Forum* 1973; 24: 388–391
- 130 *Schmidt LE, Dalhoff K*. Serum phosphate is an early predictor of outcome in severe acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology* 2002; 36: 659–665