

Aus der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät der Charité-Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Stressinduzierte Veränderungen in den Plasmaspiegeln von TNFalpha, IL-6, IL-10 bei Patienten
mit ethyltoxischer und virusinduzierter Leberzirrhose vor Lebertransplantation.

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von
Stefanie Thiele
aus Neuruppin

Gutachter:

- 1.) Prof. Dr. med. C. Spies
- 2.) Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. P. Sinha
- 3.) Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. M.V. Singer

Datum der Promotion: 11.10.2007

Vorveröffentlichungen

Teile dieser Arbeit wurden vor Abschluss des Promotionsverfahrens mit Genehmigung des Promotionsausschusses veröffentlicht:

1.) Eggers V, **Thiele S**, Mütze J, Pascher A, Müller AR, Neuhaus P, Kox WJ, Spies CD. Patients with alcoholic liver disease (ALD) are immunosuppressed compared to patients with virus induced cirrhosis (VIC). *Anesthesiology* 99: A64, 2003

2.) Eggers V, **Thiele S**, Mütze J, Kox WJ, Spies CD. Patient with alcoholic liver disease (ALD) are immunosuppressed compared to patients with virus induced cirrhosis (VIC). *J Anästhesiologie Intensivmedizin* 8 (3): 202, 2003

3.) Eggers V, Pascher A, Althoff H, **Thiele S**, Mütze J, Selignow J, Spies CD. Immune reactivity is more suppressed in patients with virus-induced cirrhosis after CRH Stimulation. *Alcohol Clin Exp Res* 30:140-149, 2006

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-----------|
| 1. Abkürzungen | 7 |
| 2. Einleitung | 8 |
| 3. Ziele und Hypothesen | 11 |
| 4. Methodik | 12 |
| 4.1 Patienten | 12 |
| 4.1.1 Gruppeneinteilung | 13 |
| 4.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien | 13 |
| 4.1.3 Diagnosesicherung der ALD | 14 |
| 4.1.3.1 Alkoholismusrelevante Laborparameter | 14 |
| 4.1.3.2 Alkoholismusrelevante Fragenkataloge | 14 |
| 4.1.3.3 Diagnosesicherung der Alkoholabhängigkeit | 17 |
| 4.1.4 Diagnosesicherung der VIZ | 18 |
| 4.1.5 Lebertransplantation | 19 |
| 4.1.6 Infektion und Rejektion bei Lebertransplantation | 20 |
| 4.2 Studienprotokoll | 23 |
| 4.2.1 Endogener und exogener Stresstest | 22 |
| 4.2.2 Probenverarbeitung | 23 |
| 4.3 Methoden | 24 |
| 4.3.1 Immunoassay | 25 |
| 4.3.2 Bestimmung des Zytokins TNFalpha | 26 |
| 4.3.2.1 Assaykomponenten und Reagenzien | 26 |
| 4.3.2.2 Geräte | 27 |
| 4.3.2.3 Durchführung | 27 |
| 4.3.3 Bestimmung des Zytokins IL-6 | 29 |
| 4.3.3.1 Assaykomponenten und Reagenzien | 29 |
| 4.3.3.2 Geräte | 30 |
| 4.3.3.3 Durchführung | 30 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| | 4.3.4 Bestimmung des Zytokins IL-10 | 32 |
| | 4.3.4.1 Assaykomponenten und Reagenzien | 32 |
| | 4.3.4.2 Geräte | 32 |
| | 4.3.4.3 Durchführung | 33 |
| | 4.3.5 Herstellerangaben | 35 |
| 4.4 | Statistische Analyse | 35 |
| 5. | Ergebnisse | 36 |
| 5.1 | Basischarakteristika und Laborparameter | 36 |
| 5.2 | Zytokinspiegel vor und nach Stress- und CRH-Test | 41 |
| | 5.2.1 TNFalpha | 41 |
| | 5.2.2 IL-6 | 41 |
| | 5.2.3 IL-10 | 42 |
| | 5.2.4 IL-6/IL-10 | 42 |
| | 5.2.5 TNFalpha/IL-10 | 43 |
| 5.3 | Betrachtung der Einzelwerte im zeitlichen Verlauf | 44 |
| | 5.3.1 TNFalpha | 44 |
| | 5.3.2 IL-6 | 45 |
| | 5.3.3 IL-10 | 46 |
| | 5.3.4 IL-6/IL-10 | 47 |
| | 5.3.5 TNFalpha/IL-10 | 48 |
| 5.4 | Einzelwerte: TNFalpha, IL-6, IL-10 | 49 |
| 5.5 | Maximalwerte: IL-6, TNFalpha, IL-10, IL-6/IL-10, TNFalpha/IL-10 | 52 |
| 6. | Diskussion | 55 |
| 6.1 | Basale Zytokinspiegel vor Stress- und CRH-Test | 56 |
| 6.2 | Zytokinspiegel nach Stress- und CRH-Test | 59 |
| 6.3 | Infektion und Rejektion | 63 |
| 6.4 | Basischarakteristika und Laborparameter | 64 |
| 6.5 | Methodenkritik | 64 |
| | 6.5.1 Patientenkollektiv | 64 |
| | 6.5.2 Stress-und CRH-Test | 65 |

| | | |
|------------|----------------------------------|-----------|
| | 6.5.3 Auswahl der Laborparameter | 66 |
| | 6.5.4 Zytokinbestimmung | 66 |
| 6.6 | Perspektiven | 67 |
| 7. | Zusammenfassung | 68 |
| 8. | Literatur | 70 |
| 9. | Curriculum vitae | 77 |
| 10. | Danksagung | 78 |
| 11. | An Eides Statt | 80 |

1. Abkürzungen

| | |
|------------|--|
| ACTH | Adrenocorticotrope hormone |
| ALD | Alcoholic liver disease |
| AUDIT | Alcohol Use Disorder Identifikation Test |
| CAGE | Alkoholismusrelevanter Fragenkatalog |
| CDT | Carboanhydrate-Defizient-Transferrin |
| CRH | Corticotropin-releasing hormone |
| CSF (G, M) | Koloniestimulierender Faktor (Granulozyten, Monozyten) |
| DSM | Diagnostic and statistical manual of mental disorders |
| ELISA | Enzym-linked immunosorbent assay |
| GOT | Glutamat-Oxalacetat-Transaminase |
| GPT | Glutamat-Pyruvat-Transaminase |
| Hb | Hämoglobin |
| HbsAg | Hepatitis B surface-Antigen |
| Hkt | Hämatokrit |
| HPA-Achse | Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse |
| IFN | Interferon |
| IL | Interleukin |
| LPS | Lipopolysaccharide |
| MCV | Mittleres korpuskuläres Volumen |
| MHC | Major histocompatibility complex |
| MIP | Makrophage inflammatory protein |
| mRNA | Messenger RNA |
| NFkB | Nuklear factor kappa B |
| NK-Zellen | Natürliche Killerzellen |
| RIA | Radioimmunassay |
| RNA | Ribonucleic acid |
| sIL | Soluble Interleukin |
| TH | T-Helfer-Zellen |
| TNF | Tumornekrosefaktor |
| VIZ | Virusinduzierte Leberzirrhose |
| yGT | Gamma-Glutamyl-Transferase |