

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. Spiess
- 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