

## 2. Einleitung

Die alkoholische Lebererkrankung ist der häufigste Grund für eine Leberzirrhose (45). Die Leberzirrhose ist Folge und Endstadium verschiedener Lebererkrankungen. In der westlichen Welt (Europa und USA) sind bei einer jährlichen Inzidenz von ca. 250/100000 ca. 60% der Leberzirrhosen ethyltoxischer und ca. 30% viraler Genese (45) und damit die häufigsten Ursachen einer Lebertransplantation nach einer Abstinenzzeit von mindestens 6 Monaten (89,103,124).

Die Überlebensrate bei Patienten mit Leberzirrhose ist abhängig vom Schweregrad (1-Jahresüberlebensraten: Child A: 100%, Child B: 85%, Child C: 35%) (45). Die Auswertung des Europäischen Lebertransplantationsregisters ergab für den Zeitraum von 1988 bis 2005 eine 5- bzw. 10-Jahresüberlebensrate von 69% bzw. 62% (89). Die besten Langzeitergebnisse nach Lebertransplantation sind für cholestatische Lebererkrankungen (primär biliäre Zirrhose, primär sklerosierende Cholangitis) mit 5- bzw. 10-Jahresüberlebensraten von 80% bzw. 70% beschrieben (89,103). Annähernd identische Ergebnisse liegen für die alkoholinduzierte Leberzirrhose vor. Die 5- bzw. 10-Jahresüberlebensrate von Patienten mit virusinduzierter Leberzirrhose liegt bei 70% bzw. 50% (89,103). Die orthotope Lebertransplantation ist die einzige kurative Therapiemöglichkeit für Patienten mit terminaler Leberzirrhose (89)

Die American Psychiatric Association Committee für Nomenklatur und Statistik beschreibt Organveränderungen bei Alkoholmissbrauch nach 6 Monaten (DSM-III-R) und 12 Monaten (DSM-IV) (39). Als ein Kriterium für die Auswahl der Patienten zur Lebertransplantation, ist eine Alkoholabstinenz von mindestens 6 Monaten festgelegt.

Während die Rejektionsrate bei Patienten mit alkoholinduzierter Leberzirrhose nach Lebertransplantation vermindert ist, besteht jedoch eine erhöhte postoperative Infektionsrate (1,102,104). Die Rejektionsrate nach Lebertransplantation bei abstinenten Alkoholikern ist vom Alkoholkonsum nach der Transplantation und von der Abstinenzzeit vor der Transplantation abhängig (27,124). Es ist bekannt, dass chronischer Alkoholkonsum die HPA-Achse und damit einhergehend die Cortisonausschüttung verändert (5,6,103,114). Chronischer Alkoholkonsum stimuliert die HPA-Achse über eine vermehrte Ausschüttung von CRH aus dem Hypothalamus (114). Die dadurch bewirkte Downregulation der CRH-Rezeptoren der Hypophyse (durch negative Rückkopplung) ist mit einer verminderten ACTH-Antwort verknüpft (5). Die verminderte ACTH-Ausschüttung nach CRH-Stimulation blieb bis 3 Wochen nach Alkoholabstinenz bei Alkoholikern erhalten (5,25).

Eine Normalisierung der ACTH-Antwort im endogenen Stresstest wurde bei Alkoholikern nach 12 Wochen Abstinenz, jedoch nicht auf CRH-Gabe im exogenen Stresstest gefunden (28). Da der exogene Stresstest die hypothalamische Komponente der HPA-Achse umgeht und der endogene Test auf die Sekretion von CRH im Hypothalamus stimulierend wirkt, scheinen verschiedene Kompensationsmechanismen für die Normalisierung ursächlich zu sein.

Die Plasmakonzentrationen der proinflammatorischen Zytokine sind bei Patienten mit Leberzirrhose erhöht (27). Es besteht eine Korrelation zwischen den Plasmaspiegeln proinflammatorischer Zytokine und der Schwere der Leberzirrhose (47,124). Die proinflammatorischen Interleukine spielen im Fortschreiten der chronischen Virushepatitis eine bedeutende Rolle. Die alkoholische Leberzirrhose ist durch eine Erhöhung der Zytokine IL-6 und TNFalpha charakterisiert (52,97,107).

Die Bedeutung von TNFalpha ist in seiner zentralen regulatorischen Rolle bei Entzündungs- und Immunreaktionen zu sehen. TNFalpha spielt eine wichtige Rolle in der Induktion weiterer Zytokine (40) wie beispielsweise von IL-6, IL-1 (76) oder Prostaglandin E2. Es wirkt synergistisch mit IL-6 als Aktivator Akuter-Phase-Proteine (43) und der Komplementkaskade (17,54). Vor allem TNFalpha ist als Zytokin der frühen inflammatorischen Immunantwort in der Pathogenese der Leberzirrhose involviert (35). Hauptquelle der Freisetzung von TNFalpha sind aktivierte Gewebsmakrophagen (u.a. Kupfferzellen) und Blutmonozyten (24). So ist z.B. die TNFalpha-Produktion von Monozyten bei Patienten mit chronischer Virushepatitis erhöht (48, 124). TNFalpha vermittelt den hepatotoxische Effekt von Endotoxin (Endotoxin stammt aus der äußeren Zellmembran gramnegativer Bakterien) , wobei Endotoxin ein Hauptstimulator für die TNFalpha-Produktion ist (47). Es wird vermutet, dass die Leberzirrhose an der Aktivierung des Monozyten- Makrophagen-Systems beteiligt ist, was zum Fortschreiten der Leberzirrhose und seiner klinischen Manifestation beitragen könnte (89).

Die antiinflammatorischen IL-10 Spiegel von Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose sind verringert (81). Da IL-10 bei Gesunden die TNF-alpha-Produktion herunterreguliert, könnten die erniedrigten IL-10-Spiegel bei Patienten mit alkoholinduzierter Leberzirrhose mit ein Grund für die erhöhten TNFalpha-Spiegel dieser Patienten sein (52).

In der vorliegenden Studie erfolgte eine Aktivierung der HPA-Achse durch zwei verschiedene Stimulationen: endogener Stresstest und exogener CRH-Test zwischen Patienten mit alkoholinduzierter Leberzirrhose und sechsmonatiger Alkoholabstinenz und Patienten mit Leberzirrhose viraler Genese.

Die daraufhin unterschiedlich hohe Ausschüttung der Zytokine (IL-6, IL-10, TNFalpha) sollen Aufschluß über die Immunlage und –reaktion beider Patientengruppen geben.

Damit könnte diese Studie einen Beitrag zur Abschätzung des Infektionsrisikos und der Behandlung von Patienten mit Leberzirrhose unterschiedlicher Ätiologie vor und nach Lebertransplantation leisten.

### **3. Ziele und Hypothesen**

Ziel dieser Studie ist die Untersuchung der Immunlage und –reaktion anhand des proinflammatorischen Zytokins TNFalpha, des pro- und antiinflammatorischen Zytokins IL-6 und des antiinflammatorischen Zytokins IL-10 bei Patienten mit alkoholinduzierter Leberzirrhose (ALD) und mindestens sechsmonatiger Alkoholabstinenz und virusinduzierter Leberzirrhose (VIZ) vor Lebertransplantation.

#### **Hypothesen:**

- 1. Patienten mit ALD und mindestens sechsmonatiger Alkoholabstinenz haben im Vergleich zu Patienten mit VIZ nach Stresstestung (Stresstest, CRH-Test) erniedrigte Serumspiegel der Zytokine IL-6 und TNFalpha und einen erhöhten Serumspiegel des antiinflammatorischen Zytokins IL-10.**
- 2. Es kommt zu einer Abnahme der Ratios TNF-alpha/IL-10 und IL-6/IL-10 bei Patienten mit ALD und mindestens sechsmonatiger Alkoholabstinenz im Vergleich zu Patienten mit VIZ nach Stresstestung (Stresstest, CRH-Test).**
- 3. Es bestehen erhöhte postoperative Infektionsraten und erniedrigte Rejektionsraten bei Patienten mit ALD und mindestens sechsmonatiger Alkoholabstinenz nach Lebertransplantation im Vergleich zu Patienten mit VIZ.**