

6. Diskussion

Das wichtigste Ergebnis dieser Studie ist, daß Patienten mit ethyltoxischer Leberzirrhose und sechsmonatiger Alkoholabstinenz im Vergleich zu Patienten mit virusinduzierter Leberzirrhose eine höhere anti-inflammatorische Immunantwort nach Stress-Testung vor Lebertransplantation zeigen:

- **Im CRH-Test wurden hinsichtlich der Maximalwerte ein vermindertes IL-6/IL-10 Verhältnis bei der Patientengruppe mit ALD und sechsmonatiger Alkoholabstinenz im Vergleich zu der Patientengruppe mit VIZ (Abbildung 3/B) nachgewiesen, sowohl vor als auch nach CRH-Gabe.**

Im Vergleich zwischen den Zytokinausschüttungen vor und nach Stimulation konnte eine Erhöhung der Zytokine TNFalpha, IL-6 IL-10 innerhalb beider Gruppen aufgezeigt werden (nur bei der Betrachtung der Maximalwerte) (Abbildung 3/II). Bei der Ratio TNFalpha/IL-10 zeigte sich eine Erniedrigung in der Gruppe der ALD im Vergleich der baseline-Messung zu der Messung nach CRH-Gabe.

- **Die präoperativen Infektionen waren in der Gruppe der Patienten mit ALD (67%, Tabelle 11) signifikant häufiger als in der Patientengruppe mit VIZ (13%, Tabelle 11) Postoperativ entwickelte sich bei 2 Patienten der Patientengruppe mit ALD eine CMV- Infektion.**

Weiteres Ergebnis:

- **Zwischen beiden Patientengruppen unterschieden sich die alkoholismusrelevanten Parameter, ASAT, ALAT und Hb, Hkt (Tabelle 10) sowie der CAGE-Fragenkatalog zur Einschätzung der Alkoholabhängigkeit (Tabelle 9).**

6.1 Basale Zytokinspiegel vor Stress- und CRH-Test

IL-6 und TNFalpha vor Testung

Vor CRH-Testung wurde hinsichtlich der Maximalwerte ein vermindertes IL-6/IL-10 Verhältnis bei der Patientengruppe mit ALD und sechsmonatiger Alkoholabstinenz im Vergleich zu der Patientengruppe mit VIZ (Abbildung 3/B) nachgewiesen.

Akuter und chronischer Alkoholabusus verursacht durch eine erhöhte Monozytenfunktion eine verminderte antigenspezifische T-Zell-Proliferation und erhöhte Ausschüttungen von IL-10 und IL-13 und verminderte IFN-gamma Konzentration (25).

Bei Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose wurde im Vergleich zu Patienten mit nichtalkoholischer Leberzirrhose erhöhte Endotoxinspiegel gemessen (88). Bode et al. (15) beschrieben als Ursache dafür eine Vermehrung gramnegativer Bakterien im Darm, wofür eine pH-Wert-Änderung im Darm verantwortlich sein könnte. Verschiedene Studien machen außerdem eine erhöhte Permeabilität der interstitiellen Mukosa dafür verantwortlich (13,88). Endotoxin, welches von der Zellwand gramnegativer Bakterien stammt, aktiviert hepatische Kupfferzellen. Diese Aktivierung bewirkt eine Ausschüttung von Zytokinen wie TNFalpha, IL-6, IL-8, IL-10 und radikaler Mediatoren, die direkt toxisch auf die Leberzellen wirken und zytotoxische Neutrophile einwandern lassen (22,46,69). Neben der Schädigung der Monozyten durch chronischen Alkoholabusus findet auch eine T-Lymphozytenbeeinflussung statt. Die Wirkung des chronischen Alkoholabusus in Tiermodellen wie auch in vivo auf die T-Lymphozyten ist charakterisiert durch eine reduzierte basale Sekretion von Zytokinen, wie TNFalpha. Bei Stimulierung mit polyklonalen Aktivatoren, z.B mit Endotoxin, findet jedoch eine erhöhte Freisetzung von Zytokinen statt. Diese hohen Zytokinkonzentrationen, besonders TNFalpha, induzieren in der Leber eine Nekrose beziehungsweise eine Apoptose der Hepatozyten (12). In vielen Studien konnten jedoch auch erhöhte Konzentrationen von TNFalpha bei Patienten mit alkoholischen Leberschäden im Vergleich zu Patienten ohne Alkoholanamnese gefunden werden. Erhöhte Plasmaspiegel korrelieren mit der Prognose der Patienten mit ALD (47,106).

Vor Stress- und CRH-Test zeigten sich in unserer Studie tendentiell höhere proinflammatorische basale Spiegel (IL-6) bei der Patientengruppe mit virusinduzierter Leberzirrhose im Vergleich zu der Patientengruppe mit alkoholinduzierter Leberzirrhose nach mindestens sechsmonatiger Alkoholabstinenz: VIZ und ALD.

Szuster-Cieselska et al. (107) charakterisieren die alkoholische Leberzirrhose durch eine signifikante Imbalanz zwischen pro- und antiinflammatorischen Zytokinen. Auffallend ist eine Erhöhung der proinflammatorischen Zytokine.

Nach Kishimoto et al. (53) führt eine erhöhte Endotoxinausschüttung durch chronischen Alkoholkonsum zu erhöhten IL-6-Spiegeln. IL-6 könnte jedoch auch ein Faktor der Regeneration der Hepatozyten sein (78). Alkohol verändert den IL-6-Rezeptor von Hepatozyten und Kupfferzellen im Tierversuch (115). Die spezielle Rolle von Kupfferzellen bei viralen Hepatitiden ist bisher unklar (2,104). Es wurden jedoch Hepatitis A- und B-Antigene in Kupfferzellen während der akuten Phase der Infektion gefunden (121).

Spies et al. (103) beschrieben keine signifikant erhöhten Konzentrationen von Plasma-IL-6 Spiegeln und TNF-alpha Freisetzung vor und nach LPS-Stimulation zwischen Alkoholikern und Nicht-Alkoholikern vor geplanten chirurgischen Eingriffen.

IL-6 Serumspiegel sind signifikant erhöht bei Patienten mit chronischer Hepatitis C verglichen mit gesunden Kontrollpatienten (78). Nicht-parenchymatöse Zellen waren in der Immunhistochemie und in der in-situ Hybridisation positiv für IL-6 und IL-6-mRNA (78).

In unserer Studie fanden wir tendentiell erniedrigte Werte von TNFalpha bei Patienten mit ALD und sechsmonatiger Alkoholabstinenz im Vergleich zu Patienten mit VIZ vor Testung.

TNFalpha ist vor allem 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). Der hepatotoxische Effekt von Endotoxin wird durch verschiedene Zytokine, speziell TNFalpha, vermittelt, wobei Endotoxin ein Hauptstimulator für die TNFalpha-Produktion ist (47).

Bei HbsAg positiven Patienten mit Leberzirrhose wurden erhöhte Serumspiegel von TNFalpha gemessen (124). Yoshioka et al. (124) verdeutlichten, daß die erhöhte TNFalpha-Produktion jedoch nicht von der Ätiologie sondern von der Aktivität der Leberschädigung abhängig ist. Die IFNgamma und IL-2 mRNA Expression ist signifikant herunterreguliert bei Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion verglichen mit Patienten, die an einer Leberfibrose oder einer portalen Infektion litten (73).

Ob aktiver Alkoholkonsum den TNFalpha-Spiegel signifikant verändert hätte, wurde in dieser Studie nicht untersucht. Signifikant höhere Konzentrationen von TNFalpha und IL-6 bei Patienten mit ethyltoxischer Leberzirrhose im Vergleich zu Gesunden sind gut dokumentiert (26, 50, 96). Khoruts et al. (50) verdeutlichten, daß nach einem Alkoholverzicht von 6 Monaten die erhöhten Spiegel von IL-6 wieder abfielen, wohingegen TNFalpha weiterhin erhöht blieb. Da unsere Studie jedoch keine Untersuchung zu der Zeit beinhaltet, als die Patienten der Gruppe mit alkoholinduzierter Leberzirrhose noch aktiv Alkohol konsumierten, sind die basalen Werte mit der Studie von Khoruts et al. (50) nicht direkt vergleichbar und es kann zwischen dem Einfluß der Leberzirrhose und dem des Alkohols auf die Zytokinserumspiegel nicht differenziert werden. Nach den Ergebnissen der Studie von Khoruts et al. (50) mit gleichen TNFalpha-Spiegeln bei Patienten mit alkoholinduzierter Leberzirrhose während der aktiven Phase des Alkoholabusus und nach sechsmonatiger Alkoholabstinenz ist zu vermuten, daß der Einfluss der Pathologie der Leberzirrhose auf die TNFalpha-Spiegel grösser ist als der direkte Einfluss des Alkohols bei dieser Patientengruppe. Die Studie von Khoruts et al. (50) zeigt, daß der Einfluss des Alkohols auf die basalen Spiegel von IL-6 grösser ist als auf die von TNFalpha. Da in unserer Studie Alkoholiker mit sechsmonatiger Abstinenz getestet wurden, könnte man davon ausgehen, daß deren IL-6-Serumspiegel vor der Abstinenz höher waren und wir zu diesem Zeitpunkt signifikant unterschiedliche Serumspiegel von IL-6 zwischen unseren beiden Gruppen messen hätten können.

Song et al. (97) beschrieben bei Patienten mit chronischem Alkoholabusus ohne Leberschaden nach vier Wochen Abstinenz sowohl eine Erhöhung der proinflammatorischen Zytokine TNFalpha und IL-6 als auch des antiinflammatorischen Zytokins IL-10 im Vergleich zu Nichtalkoholikern. Dies wurde in anderen Studien ebenfalls belegt (95, 116).

IL-10 vor Testung

Vor Stress- und CRH-Test zeigten sich in unserer Studie keine Unterschiede der basalen IL-10-Spiegel bei der Patientengruppe mit virusinduzierter Leberzirrhose im Vergleich zu der Patientengruppe mit alkoholinduzierter Leberzirrhose nach mindestens sechsmonatiger Alkoholabstinenz.

Die immunsuppressiven Eigenschaften von IL-10 finden ihre Auswirkungen an Monozyten und Makrophagen.

Zum einen wird die T-Zell-Aktivierung durch die Hemmung der MHC-II- Moleküle (57,73) und dadurch die Möglichkeit zur Antigenpräsentation unterdrückt, zum anderen findet eine vermindert Synthese von TNFalpha (10), IL-6, IL-12 und IL-1 β statt (44,56,60,117).

Akute Alkoholgabe induziert eine IL-10 Erhöhung von Monozyten und Makrophagen im Tiermodell (105).

Napoli et al. (73) beschreiben eine erniedrigte IL-10 mRNA bei Hepatitis C. Diese verminderte Expression von IL-10 könnte durch den inhibitorischen Effekt von IFNgamma auf die Produktion der durch TH2-Zellen ausgeschütteten Zytokine erklärt werden. Die Downregulation von IL-10 mRNA könnte als spezifischer Effekt der Infektion gesehen werden. Ebenso wurde eine erniedrigte Ausschüttung von IL-10 mRNA bei Patienten mit Leberzirrhose durch HCV beschrieben (46).

Es wurde ein protektiver Effekt von IL-10 auf die Leber gefunden (119). In Studien an Mäusen fanden Yoshidome et al. (123) eine Suppression durch hepatische Ischämie -und reperfusioninduzierte NFkB-Aktivität und der sich ergebenden inflammatorischen Leberschädigung. IL-10 unterdrückt die NFkB-Aktivierung genauso wie die mRNA-Expression von TNFalpha und MIP-2 und reduziert somit die Serumspiegel von TNFalpha und MIP-2. IL-10 reduziert signifikant ein Leberödem und eine Leberzellschädigung (119,123).

6.2 Zytokinspiegel nach Stress-und CRH-Test

IL-6 und TNFalpha nach Testung

In der vorliegenden Studie lagen signifikant erniedrigte IL-6/IL-10 Spiegel bei Patienten mit alkoholinduzierter Leberzirrhose und mindestens sechsmonatiger Alkoholabstinenz im Vergleich zu Patienten mit virusinduzierter Leberzirrhose im CRH-Test hinsichtlich der Maximalwerte vor. Nach CRH-Testung kam es zu einer Erniedrigung des TNFalpha/IL-10 Spiegels innerhalb der ALD-Gruppe. Hinsichtlich der Einzelwerte zeigten sich keine signifikanten Unterschiede von IL-6 und TNF-alpha zwischen beiden Gruppen. Beide Gruppen reagierten in der Stresstestung mit einer Erhöhung von IL-6 und TNFalpha, wobei in der Gruppe mit VIZ höhere Werte gemessen wurden.

Akuter Alkoholkonsum ist bekannt als Modulator der Glukokortikoidkonzentrationen und diese wiederum regulieren die Genexpression von IL-6 (32). Die IL-6- und TNFalpha-Rezeptoren werden durch Glukokortikoide herabreguliert (120,103).

Die Hypophysen-Hypothalamus-Nebennieren-Achse wird durch chronischen Alkoholkonsum verändert (91,114). Verschiedene Studien untersuchten den Einfluss des Alkohols auf die CRH-, ACTH- und Cortisolspiegel (5,25,63,109). Dabei zeigen die Studien unterschiedliche Ergebnisse:

Im CRH-Test fanden Adinoff et al. (6) bei Alkoholikern, die länger als drei Wochen abstinent waren sowie bei Gesunden gleich hohe ACTH- und Cortisolantworten. Hingegen war die ACTH-Antwort nach ein- und dreiwöchiger Abstinenz in der Alkoholikergruppe auf die CRH-Gabe geringer als in der gesunden Kontrollgruppe bei gleichen Cortisolspiegeln (5). Bei einer sechswöchigen Alkoholabstinenz fanden von Bardeleben et al. (114) nach CRH-Stimulation gleich hohe Cortisolspiegel bei Gesunden und Alkoholikern, jedoch einen weiterhin erniedrigten ACTH- Spiegel in der Alkoholikergruppe.

In unserer Studie fand sich kein Unterschied zwischen den Cortisol-Antworten nach CRH-Gabe zwischen der Patientengruppe mit ALD und VIZ. Diese gleich hohen Cortisolspiegel postulieren damit nach Stimulation eine ähnliche T-Zell-Antwort zwischen beiden Gruppen.

Bei Spies et al. (103) wurde bei Patienten mit akutem Alkoholkonsum bei nicht-abstinenten Alkoholikern 1 bis 3 Tage nach einem chirurgischen Eingriff eine signifikant erhöhte IL-6-Konzentration im Vergleich zu Nicht-Alkoholikern gemessen. Die Ursache dafür könnte eine signifikant erhöhte Suppression der T-Helfer-Zellen schon vor dem chirurgischen Eingriff bei Alkoholikern sein (103).

Es wurde eine verbesserte Immunlage nach Alkoholabstinenz beschrieben. Präoperativer Alkoholverzicht von einem Monat senkte die postoperative Morbidität nach kolorektalen Operationen. Der Mechanismus könnte in der veränderten Antwort auf Operationsstress und einer verbesserten kardialen Funktion und Immunlage gesehen werden (108).

Nicht Inhalt unserer Studie war eine Untersuchung der Patientengruppe mit alkoholinduzierter Leberzirrhose zum Zeitpunkt des aktiven Alkoholkonsums, so dass kein Vergleich zwischen Alkoholkonsum und sechsmonatiger Alkoholabstinenz erfolgen konnte.

Chronischer physischer und psychischer Stress kann zu einem anhaltenden Anstieg von IL-6 führen (51). Kiecolt-Glaser et al. (51) gelangten in einer Langzeitstudie über 6 Jahre bei über 55Jährigen zu dieser Erkenntnis.

Bei schweren Erkrankungen wie Multiorganversagen (18), Verbrennungen, Endotoxämie, Meningitis und Sepsis (111) werden Erhöhungen festgestellt. In einer Studie von van Gool et al. (111) wurde eine Erhöhung von IL-6 in einer anderen Stresssituation (Laparotomie und Fieber) gemessen, wobei die Erhöhung durch den Anstieg des Adrenalins verursacht wurde.

Zu vermuten ist, dass chirurgischer Stress viel komplexer und schwerwiegender einzuschätzen ist als der in unserer Studie angewandte Stresstest und damit nur indirekt Vergleiche möglich sind.

IL-10 nach Testung

Bei der Betrachtung der Einzelwerte zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den IL-10-Spiegeln zwischen beiden Patientengruppen vor und nach Stress- und CRH-Test. Lediglich im Stress-Test fand sich bei 210 Minuten ein signifikant höherer IL-10 Spiegel in der Patientengruppe mit ethyltoxischer Leberzirrhose im Vergleich zu der Patientengruppe mit virusinduzierter Leberzirrhose. Nach CRH-Stimulation kam es zu einer erhöhten Ausschüttung innerhalb der Gruppen im Vergleich zwischen der baseline-Messung und der Messung nach CRH-Gabe (Maximalwerte).

IL-10 spielt eine Rolle bei der Regulation der T-Zellen-Antwort und steht im Zusammenhang mit der inflammatorischen Antwort während einer Infektion und Verletzung (119). Das antiinflammatorische Zytokin IL-10 korreliert mit der Morbidität und Mortalität bei verletzten Patienten (75,117). Patienten mit einer schweren Verletzung haben eine erhöhte Konzentration von IL-10 im Vergleich zu gesunden Kontrollpatienten bis 21 Tage nach dem Trauma. Der Peakspiegel von IL-10 bei diesen Patienten wurde während der ersten vier Stunden gemessen und fiel danach ab (75,117). Die IL-10-Plasmaspiegel korrelieren signifikant mit der Schwere des Traumas. Patienten mit schwereren Verletzungen hatten bis zu 3 Mal höhere IL-10-Spiegel als Patienten mit leichteren Verletzungen (75).

Die Patienten mit leichteren Verletzungen zeigten in der Studie von Neidhardt et al. (75) signifikant erhöhte IL-10-Spiegel am Aufnahmetag, 1. und 3. Tag im Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe. Die Art der Verletzung hatte keinen Einfluß auf die IL-10-Konzentrationen. Die Vergleichbarkeit der Studie von Neidhardt et al. ist mit unserer Untersuchung eingeschränkt, da das Trauma in der erwähnten Studie nur indirekt mit unseren Stresstest zu vergleichen ist.

Die signifikant höhere IL-10-Konzentration nach 210 Minuten in der Patientengruppe mit alkoholinduzierter Leberzirrhose im Vergleich zur Patientengruppe mit virusinduzierter Leberzirrhose im Stress-Test (Einzelwerte) ist am ehesten als Zufallssignifikanz zu bewerten. Da sich jedoch auch bei den Maximalwerten erhöhte IL-10 Ausschüttungen nach CRH-Gabe in beiden Gruppen zeigten, könnte man davon ausgehen, dass unser Stressmodell ausreichend war.

In einer anderen Studie ist bei chronischen Alkoholikern im Vergleich zu Nichtalkoholikern die Serumkonzentration von IL-10 bei Aufnahme auf der ITS nach einem Trauma erhöht und fällt dann vom 2. Tag bis zum 7. Tag allmählich wieder auf Normalwerte ab (117). Diese Ergebnisse sind nur eingeschränkt auf unser Patientenkollektiv zu übertragen, da eine Leberzirrhose als Ausschlusskriterium für diese Studie galt.

Es bleibt offen, ob die Patienten mit alkoholinduzierter Leberzirrhose zum Zeitpunkt noch aktiven Alkoholkonsums signifikant andere (höhere) IL-10-Spiegel gehabt hätten im Vergleich zum Zeitpunkt nach sechsmonatiger Alkoholabstinenz.

Nach CRH-Testung kam es zu einer Erniedrigung des TNFalpha/IL-10 Spiegels innerhalb der ALD-Gruppe. Eine Ursache dafür könnte eine tendentiell erhöhte Ausschüttung von IL-10 im Vergleich zu TNFalpha in der Gruppe mit ALD zu sehen sein. Diese Vermutung spiegelt sich in der Ratio TNFalpha/IL-10 wieder und unterstützt damit die Aussage, daß bei Patienten mit chronischem Alkoholkonsum eine antiinflammatorische Immunlage vorliegt.

Im CRH-Test wurden hinsichtlich der Maximalwerte ein vermindertes IL-6/IL-10 Verhältnis bei der Patientengruppe mit ALD im Vergleich zu der Patientengruppe mit VIZ nachgewiesen, sowohl vor CRH- Gabe als auch nach Stimulation. Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich in den IL-6/IL-10- Spiegeln im zeitlichen Verlauf bis 210 Minuten, im Gruppenvergleich und im Vergleich zwischen der Gruppe versus der Zeit zwischen beiden Patientengruppen bei der Betrachtung aller Einzelwerte im CRH-Test.

Sander et al. (89) hatten bei der Untersuchung von alkoholabhängigen und nicht-alkoholabhängigen Patienten ohne Leberzirrhose festgestellt, das es unmittelbar nach Operationsstress bei den alkoholabhängigen Patienten zu einem verminderten Anstieg der IL-6/IL-10- Ratio im Vergleich zu den nicht-alkoholabhängigen Patienten gekommen war. Die präoperative Ratio von IL-6/IL-10 unterschied sich zwischen beiden Gruppen nicht signifikant.

Am zweiten postoperativem Tag zeigte sich bei Sander et al. (89) bei den alkoholabhängigen Patienten ein weiterer Anstieg der IL-6/IL-10-Ratio und am 4.Tag dann wieder ein Abfall, wobei die IL-6/IL-10-Ratio am 4.Tag im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert noch erhöht war. Bei den nichtalkoholabhängigen Patienten fiel am 2. und noch stärker am 4.Tag die IL-6/IL-10-Ratio im Vergleich zum Höchstwert unmittelbar postoperativ ab, wobei die Ratio verglichen mit den alkoholkranken Patienten noch höher war (89). Die unmittelbare postoperative Verminderung der IL-6/IL-10 Ratio war prädiktiv für die Entwicklung einer späteren, postoperativen Infektion (89).

De Waal Malefyt et al. (23) fanden bei LPS-stimulierten Monozyten einen IL-10-Anstieg erst nach 7,5 h und eine max. IL-10-Konzentration nach 24-48 h und einen IL6- und TNFalpha-Anstieg erst nach 4-8 h, wobei in dieser Studie kein Alkohol zusätzlich gegeben wurde. Es geht jedoch daraus hervor, dass die maximalen Zytokin-Anstiege erst nach weit aus längeren Zeitpunkten geschahen. In unserer Studie erfolgten nur Messungen bis 3,5h nach Testung.

6.3 Infektion und Rejektion

Infektionen des respiratorischen oder gastrointestinalen Traktes sind signifikant erhöht bei Patienten mit ALD ein Jahr vor Studieneinschluß. Nur Patienten mit ethyltoxischer Leberzirrhose entwickelten postoperativ eine CMV-Infektion. Unsere Studie unterstützt damit die Ergebnisse anderer Studien, die eine erhöhte Inzidenz von bakteriellen Infektionen bei Patienten mit ALD gefunden haben (31).

Spies et al. (89) beschrieben bei Patienten mit chronischem Alkoholabusus bei chirurgischer Intervention ein erhöhtes Risiko postoperative Infektionen zu entwickeln. Auch chronisch symptomfreie Alkoholiker haben ein drei bis vierfach erhöhtes Risiko an postoperativen Infektionen zu erkranken (109). Die signifikante verminderte IL-6/IL-10 Ratio bei Patienten mit ALD, als Hinweis auf erhöhte postoperative Infektionsraten könnte ein Hinweis dafür sein.

IL-10 inhibiert durch Suppression von Th1- Zellen viele immunologische Vorgänge (48). Die Immunabwehr hinsichtlich viraler Infektionen hängt hauptsächlich von Th1-produzierenden Zytokinen ab (52).

Akute Rejektionen von Lebertransplantaten wurden im unteren Durchschnitt bei Patienten mit ALD nachgewiesen (81). Lebertransplantationen viraler (Hepatitis B) und ethyltoxischer Genese hatten eine geringere Rejektion im Vergleich zu Transplantationen cholestatischer Ursache (77). Alkoholische Leberzirrhosen mit Lebertransplantationen haben verglichen mit autoimmun-hepatischen Leberzirrhosen eine erniedrigte Rejektionsrate (41).

6.4 Basischarakteristika und Laborparameter

Die Patientengruppe mit alkoholinduzierter Leberzirrhose mit mindestens sechsmonatiger Alkoholabstinenz hat signifikant niedrigere GOT- und GPT-Plasmaspiegel als die Patientengruppe mit virusinduzierter Leberzirrhose. Das bestätigten frühere Studien (8,66,72). Matloff et al. (66) fanden bei Patienten mit chronisch aktiver Hepatitis höhere GOT- und GPT-Spiegel als bei Patienten mit alkoholischer Leberschädigung. Die GOT-Spiegel waren bei Matloff et al. (66) bei Patienten mit alkoholischer Leberschädigung im Vergleich zu Lebergesunden und Patienten mit einer Fettleber erhöht, während die GPT-Spiegel der drei Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede zeigten. Zur Schwere der alkoholischen Leberschädigung und zum aktuellen Alkoholkonsum wird bei Matloff et al. (66) jedoch keine Stellung genommen, ein Vergleich mit unserer Studie ist nur bedingt möglich. Die Ursache für verringerte hepatische GPT-Spiegel im Vergleich zu den erhöhten GOT-Spiegeln bei Patienten mit alkoholischer Leberschädigung ist nicht bekannt. Es wird vermutet, dass ein Pyridoxalphosphatmangel eine Rolle spielen könnte. Ursache könnte ein durch Acetaldehyd gesteigerter Pyridoxalphosphatkatabolismus sein (61).

Die GOT und GPT-Spiegel bei Patienten mit ALD lagen im Normbereich. Bei Nalpas et al. (72) fanden bei chronischen Alkoholikern mit Leberzirrhose nach mindestens 2monatiger Alkoholabstinenz eine signifikant niedrigere mitochondriale GOT im Vergleich zu nichtabstinenten Alkoholikern mit Leberzirrhose und auch im Vergleich zu einer gemischten Patientengruppe mit nichtalkoholischen Leberkrankheiten (mit dem größten Teil Virushepatitis induzierter Leberkrankheiten und von Alkoholikern mit nichtzirrhotischer Leberschädigung). 83% der Alkoholiker mit Leberzirrhose, die mindestens zwei Monate abstinent waren, hatten eine normale mitochondriale GPT-Aktivität (72).

6.5 Methodenkritik

6.5.1 Patientenkollektiv

Nach Moore et al. (71) beträgt der Anteil von Patienten mit Alkoholproblemen in internistischen Disziplinen 25%. Hier nehmen die Lebererkrankungen neben der chronischen Pankreatitis mit steigender Bilanz den größten Teil der Alkoholfolgeerkrankungen ein (74).

Die Gruppeneinteilung in alkohol- und virusinduzierte Leberzirrhosen erfolgte anhand der Ätiologie der Leberzirrhose.

Diese war eindeutig zu evaluieren und wurde durch die hepatitispezifische Virusserologie und mittels Ultraschalluntersuchungen und/oder einer Leberbiopsie diagnostiziert. Die Diagnostik der Alkoholabhängigkeit wurde nach den anerkannten CAGE- und AUDIT-Fragenkatalogen und DSM-IV-Kriterien durchgeführt. Aufgrund der eindeutigen Zuordnung der Leberzirrhose als ethyltoxisch oder virusinduziert wurde auf den Ausschluss einer zusätzlichen Komponente durch eine zweite Genese verzichtet.

Die Patientengruppe mit ALD ist seit mindestens 6 Monaten alkoholabstinent. Der Abstinenzmedian liegt bei 3,5 Jahren. Der von Ewing et al. (30) entwickelte alkoholismusorientierte Fragenkatalog CAGE zeichnet sich durch seine Kürze und Prägnanz aus (30). Der AUDIT-Fragenkatalog bezieht sich auf Alkoholkonsum, Abhängigkeitsdauer und Folgeschäden. Er ist gekennzeichnet durch seine einfache klinische Anwendung (7,85). Beide Fragenkataloge besitzen eine Sensitivität und Spezifität von über 80 % (7).

6.5.2 Stress- und CRH-Test

Der endogene Stresstest und exogene CRH-Test sind standardisierte Stimulationstests (28). Diese Stresstests sind am Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin in Göttingen etabliert (28). Der exogene Stresstest umgeht die hypothalamische Komponente der HPA-Achse (28). Da CRH als der prinzipielle Aktivator der HPA-Achse im Stressgeschehen gilt (93) und bei Alkoholikern die funktionelle Integrität der HPA-Achse schwer komprimiert ist (5), der CRH-Test aber als Standardtest für die Prüfung der HPA-Achse etabliert ist, wurden beide Tests durchgeführt (28).

Unsere Stress- und CRH-Tests sind nur bedingt mit den in anderen Studien beschriebenen Stressfaktoren vergleichbar. Verbrennungen, Sepsis, Laparotomie und Fieber bzw. fieberverursachende Erkrankungen stellen wahrscheinlich stärkere Stressfaktoren für den Zytokinanstieg dar (111).

Die Kombination von chronischem Alkoholmissbrauch und grösseren operativen Eingriffen könnte eine stärkere Immunsuppression bewirken (74), so dass die Vergleichbarkeit zwischen den in unserer Studie induzierten Stress (Stress- und CRH-Test) und beispielsweise chirurgischen Eingriffen eingeschränkt ist.

Um den Einfluss der induzierten Stresstestung auf die Zytokinausschüttung besser beurteilen zu können, müssten weitere Untersuchungen mit einem größeren Patientenkollektiv und eventuell zeitlich verlängerten Blutabnahmen erfolgen. Zusätzlich scheint es sinnvoll, die Stresstests auch postoperativ nach Lebertransplantation durchzuführen.

6.5.3 Auswahl der Laborparameter

Die alkoholische Leberzirrhose und die virusinduzierte Leberzirrhose sind charakterisiert durch eine signifikante Imbalanz zwischen pro- und antiinflammatorischen Zytokinen. Auffallend ist eine Erhöhung der proinflammatorischen Zytokine wie IL-6 und TNFalpha (78,97,107). Nach Alkoholabstinenz bleiben die durch alkoholinduzierten Veränderungen der HPA-Achse und damit einhergehenden veränderten Zytokinspiegel beziehungsweise Zytokinausschüttungen lange bestehen (6). Es konnte gezeigt werden, dass eine unmittelbare postoperative Verminderung der IL-6/IL-10 Ratio prädiktiv für die Entwicklung einer späteren postoperativen Infektion ist (118).

Zusätzlich ist TNFalpha als Zytokin der frühen inflammatorischen Antwort involviert in die Pathogenese der Leberzirrhose (35). Bei chronischer Hepatitis C Infektion liegen verglichen mit Kontrollpatienten erhöhte IL-6-Spiegel vor (78). Es konnte eine positive Korrelation zwischen IL-6 im Serum und der Schwere einer chronischen Hepatitis B Infektion gezeigt werden (59). Jedoch bei chronischer Hepatitis C Infektion werden erniedrigte IL-10 mRNA beschrieben (55). Zur Abbildung der Immunlage des vorliegenden Patientenkollektivs mit alkoholinduzierter und virusinduzierter Leberzirrhose wurden daher die pro- und antiinflammatorischen Zytokine IL6, IL-10 und TNFalpha bestimmt.

6.5.4 Zytokinbestimmung

Es gibt im Wesentlichen zwei Methoden der Zytokinbestimmung: immunquantitativ oder mittels Bioassay. Beide Methoden sind fehlerbehaftet. Konventionelle Assays sind für gewöhnlich nicht in der Lage, IL/IL-Rezeptor-Komplexe zu diagnostizieren (14). Folglich kommt es zu einer Über- oder Unterbewertung der Konzentrationen oder des Potentials der biologischen Aktivität der Parameter. Die in der vorliegenden Studie verwandten ELISAs sollen jedoch auch IL/IL-Rezeptor-Komplexe detektieren können, womit eine mögliche Fehlerquelle bei der Bewertung der biologischen Aktivität des jeweiligen Zytokins entfällt. Allerdings ist fraglich, ob diese gebräuchlichen ELISA-Bestimmungskits zwischen biologisch aktiven und inaktiven Material unterscheiden können. Bioassays scheinen diesbezüglich einen theoretischen Vorteil zu besitzen (14). Allerdings weisen sie eine zu niedrige Spezifität auf und messen darüber hinaus auch andere Mediatoren mit Zytokin-ähnlicher Aktivität.

Ein zusätzliches methodisches Problem ergibt sich bei einem Vergleich der jeweiligen Absolutwerte zwischen den Studien, da die Bestimmungskits im Hinblick auf die Antikörperspezifität und verwandte Standards eingeschränkt standardisiert sind und folglich mit unterschiedlichen Ergebnissen bei Messungen derselben Proben einher gehen können (14).

6.6 Perspektiven

Das ist die erste Studie, die zeigt, daß Patienten mit ethyltoxischer Leberzirrhose mit sechsmonatiger Alkoholabstinenz eine erhöhte antiinflammatorische Immunlage im Vergleich zu Patienten mit virusinduzierter Leberzirrhose haben. Studien hinsichtlich der Immunlage bei Stresssituationen bei aktuell trinkenden Alkolikern sind bekannt, jedoch gab es bisher keine Ergebnisse bei Alkoholikern mit längerer Abstinenz.

Diese Pilotstudie wurde mit einer Patientenzahl von 17 durchgeführt. Es sind weiterführende Untersuchungen mit grösseren Patientengruppen erforderlich. Um den Einfluss der Leberzirrhose auf die Zytokinpiegel bestimmen bzw. genauer abschätzen zu können, ist der Einschluss einer Kontrollgruppe Gesunder in die Studie sinnvoll. Zur Einschätzung des Einflusses des Alkohols und der Alkoholabstinenz auf die Zytokinpiegel von Patienten mit Leberzirrhose sind Studien erforderlich, die Patienten mit ethyltoxischer Leberzirrhose mit aktivem Alkoholkonsum und unterschiedlich langen Abstinenzphasen vergleichen. Interessant wäre dabei auch ein Vergleich zu Patienten mit nicht ethyltoxisch bedingter Leberzirrhose, die ohne alkoholabhängig zu sein, aktiv Alkohol konsumieren oder keinen Alkohol trinken. Um den zeitlichen Verlauf der Immunantwort umfassender beurteilen zu können, sind zeitlich verlängerte Bestimmungen der Zytokinpiegel über 210 Minuten hinaus, möglichst auch nach 24 h, 48 h und 4 d und weiterhin postoperativ notwendig.

Weiterführend wäre es sehr interessant, Stresstestungen und Zytokinmessungen nach Lebertransplantation durchzuführen.