

Alkohol: Die Leber trägt die Hauptlast

Prof. Dr. Karen Nieber
Universität Leipzig
Institut für Pharmazie
Lehrstuhl Pharmakologie für Naturwissenschaftler

nieber@rz.uni-leipzig.de
Telefon 0341 9736812

Alkohol ist die Volksdroge Nr. 1

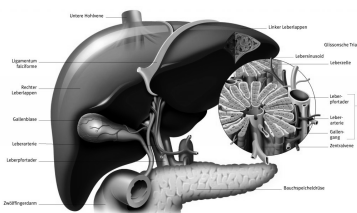


Jeder Deutsche nimmt jährlich im Schnitt 160 Liter alkoholische Getränke zu sich.

Das schadet dem Körper in vielfacher Weise, besonders betroffen ist jedoch die Leber als zentrales Organ des Alkoholabbaus.



Die Leber



Die menschliche Leber wiegt etwa 1500 bis 2000 g. Sie ist ein weiches, gleichmäßig strukturiertes Organ.

Oft gemessene Leberenzyme sind:

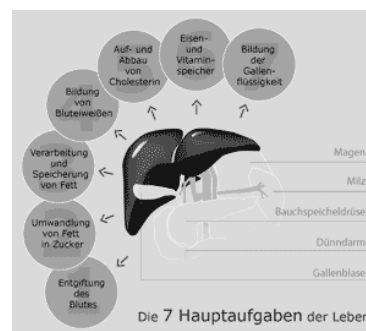
GOT = AST = ASAT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase / Aspartat-Aminotransferase

GPT = ALT = ALAT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase / Alanin-Aminotransferase

Gamma-GT = Gamma-Glutamyl-Transferase

AP = Alkalische Phosphatase

Die Leber – ein multifunktionelles Organ



Die 7 Hauptaufgaben der Leber

Quelle: www.naturheilmagazin.de

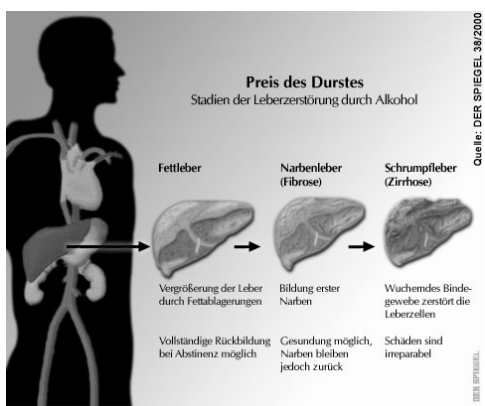
Die Leber – Störfaktoren



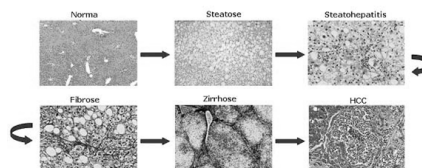
Quelle: www.naturheilmagazin.de

Medikament-induzierte Leberschäden

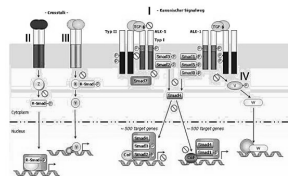
Amiodaron	Schwere NASH, hohe Mortalität
Nifedipin	Einzelfallberichte
Diltiazem	Einzelfallberichte
Tamoxifen	Abhängig von Übergewicht und Hypertriglyceridämie
Östrogene	Einzelfallberichte
Glukokortikoide	Einzelfallberichte
Methotrexat	Bei Risikofaktoren für Fibrose: Alkohol, Übergewicht, Diabetes mellitus, höheres Alter



Histologie der Progression einer chronischen Lebererkrankung

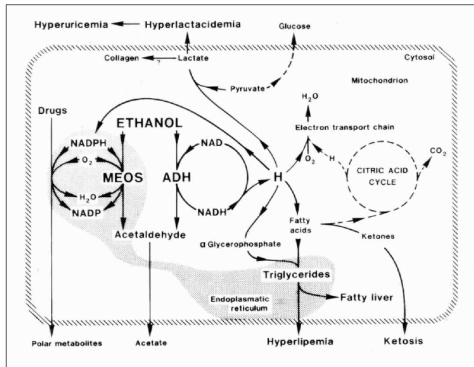


TGF-β-Signalübermittlung

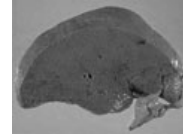


Der Botenstoff TGF-β ist für die Funktion der gesunden Leber unerlässlich, in der kranken Leber aber wird er zum „bad guy“. Er aktiviert Smad-abhängige (I-III) und Smad-unabhängige (IV) Signalwege. Dadurch werden Leberzellen schwer geschädigt.

Zelluläre Mechanismen der Leberschäden



Die Fettleber (Steatose)



Ursachen einer Fettleber

- Alkoholismus
- Typ-2-Diabetes und andere hormonelle Erkrankungen
- Störungen des Fettstoffwechsels (z.B. Fettsucht, Übergewicht)
- Einseitige kohlenhydratreiche Ernährung
- Darmkrankheiten, z.B. Zöliakie
- Vergiftung durch Chemikalien und bestimmte Arzneimittel

Die Fettleber

Symptome

Eine mäßig ausgeprägte Fettleber verursacht meist überhaupt keine oder höchstens ganz geringfügige Beschwerden.

Symptome, über die die betroffenen Patienten bei stärkerer Verfettung klagen können, sind:

- Völlegefühl
- Druckgefühl in der Lebergegend
- Beschwerden beim Liegen auf der rechten Seite
- Neigung zu Blähungen
- allgemeine körperliche und geistige Leistungsinderung
- Antriebsarmut

Die Fettleber

Therapie

Eine spezifische medikamentöse Therapie bei einer Fettleber gibt es nicht.

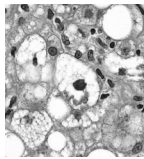
Ist die Ursache beseitigt, kann sich die Fettleber vollständig zurückbilden. Das Wichtigste in der Therapie der Fettleber ist es deshalb, die Ursachen auszuschalten, d.h. z.B. gänzlich auf Alkohol zu verzichten oder seine Ernährungsgewohnheiten zu verändern.

- Übergewicht reduzieren
- Diabetes einstellen
- Ernährungsumstellung

Die Fettleberhepatitis (Steatohepatitis)

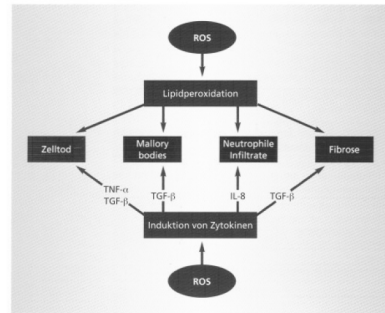
Die Steatohepatitis ist eine entzündliche Reaktion aufgrund immunologischer Faktoren bei bereits vorbestehender Fettleber, die durch eine vermehrte Fetteinlagerung in die Leberzellen gekennzeichnet ist. Durch Störungen des Zellstoffwechsels kommt es zum Zelluntergängen. Bei einer Steatohepatitis tritt zusätzlich zur Fettleber das Bild einer Hepatitis auf.

Mallory-Körperchen in einer ballonierten Leberzelle (Bildmitte), HE-Färbung).



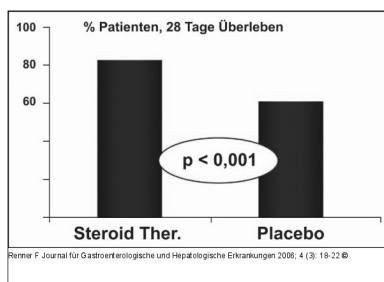
Die Fettleberhepatitis (Steatohepatitis)

Zelluläre Mechanismen

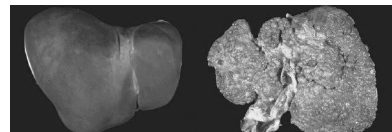


Die Fettleberhepatitis (Steatohepatitis)

Therapie



Die Leberzirrhose



Bei einer Leberzirrhose (Leberschrumpfung) geht das Lebergewebe zu Grunde und wandelt sich nach und nach in Narben und Bindegewebe um.

Ursachen

Häufigste Ursache der Leberzirrhose ist Alkoholismus (50%).

Bei einem Drittel der Patienten ist die Zirrhose Folge einer Hepatitis.

Seltener sind metabolische oder vaskuläre Ursachen.

Ursachen der Leberzirrhose

Toxisch	Alkohol, Medikamente, Chemikalien
Infektiös	Hepatitis B, C, D; Schistosomiasis, Toxoplasmose
Autoimmun-Erkrankungen	Autoimmune Hepatitis, primäre biliäre Zirrhose
Cholestatiche Erkrankungen	Gallengangsanomalien, chronische Entzündungen und Verengungen der Gallenblase und Gänge, Steine im Hauptgallengang,
Metabolische Erkrankungen	Eisenspeicherkrankheiten, Kupferspeicherkrankheiten und verschiedene seltene Erkrankungen
Venöse Abflussstörungen	Rechtsherzinsuffizienz,
Sonstige/Unbekannt	Bei ca.10% der Zirrhosen lassen sich die Ursachen nicht eindeutig feststellen

Die Leberzirrhose

Symptome

Eine Leberzirrhose beeinträchtigt das subjektive Empfinden des betroffenen Patienten häufig erst in einem recht späten Stadium.

Als zentrale Symptome der Leberzirrhose gelten

- > Leistungsminderung,
- > Konzentrationsschwäche und Müdigkeit.

Hinzu treten die so genannten Leberhautzeichen:

- > rot gefärbte Kleinfingerballen
- > gelbliche Haut
- > Spider-Naevi.



<http://cna.org/content/m14900table/>

Die Leberzirrhose

- > Die Basis bilden *Allgemeinmaßnahmen* wie das Weglassen aller potenziell lebertoxischen Substanzen (Alkohol, Medikamente).
- > Ausgleich eines Vitaminmangels (z. B. Vitamin B1 bei Alkoholismus)
- > Beschränkung der Proteinaufnahme.
- > Auf *Komplikationen* wird mit spezifischen Maßnahmen reagiert:
 - Blutstillung bei Ösophagusvarizenblutungen,
 - Shunt-OP bei hepatischer Enzephalopathie,
 - Punktion bei hartnäckigem Aszites.

Wichtig sind regelmäßige Untersuchungen zur Früherkennung eines Leberkarzinoms. Eine Ultima ratio ist in vielen Fällen die Lebertransplantation.

Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

Das hepatozelluläre Karzinom ist einer der häufigsten bösartigen Tumoren. Etwa 6 % aller Krebserkrankungen beim Mann und 3 % bei der Frau sind Leberzellkarzinome.

Makroskopisch erscheinen knotige oder infiltrative Tumore. Der knotige Typus kann einzeln (*solitär*) oder ausgesät in vielen kleinen Tumornestern (*multiple*) vorliegen.

Das hepatozelluläre Karzinom führt erst spät zu Symptomen. Druckschmerz im rechten Oberbauch, ist bereits Ausdruck einer Kapselspannung der Leber. In fortgeschrittenen Stadien ist ein Tumor im rechten Oberbauch tastbar, meist begleitet von Aszites.

Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

Therapie

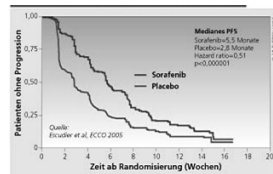
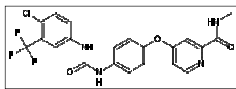
Sorafenib (Handelsname: Nexavar®) ist ein Arzneistoff aus der Gruppe der Multi-Kinase-Inhibitoren. Es hat mehrere Angriffspunkte:

➤ Blockade intrazelluläre Signalkaskaden.

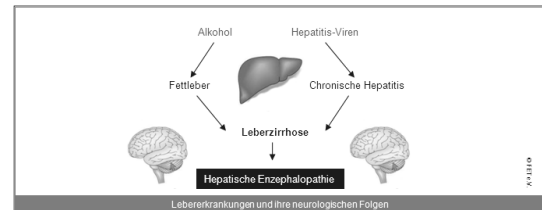
Es kommt zu einer verminderten Zellteilung und Proliferation.

➤ Inhibition des VEGF-Signalweges.

Es kommt zu einer reduzierten Tumor-Angiogenese.



Folgeerkrankung



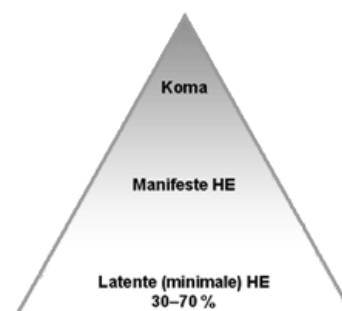
Hepatische Enzephalopathie

Die hepatische Enzephalopathie ist eine potenziell reversible Funktionsstörung des Gehirns, die durch eine unzureichende Entgiftungsfunktion der Leber entsteht.

Zu erwähnen sind hier:

- Ammoniak, ein Abbauprodukt, welcher normalerweise über den Harnstoffzyklus in den Leberzellen entgiftet wird
- Mercaptane (Thiole) sind neurotoxisch
- Gamma-Aminobuttersäure (GABA)
- Kurzkettige Fettsäuren
- Aromatische Aminosäuren

Hepatische Enzephalopathie



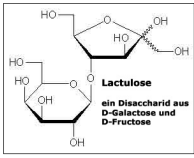
Hepatische Enzephalopathie

Schweregrad	Symptomatik	Psychometrie
Grad 0 - latente HE	Keine Störung	pathologisch
Grad 1	Geringe Bewußtseinstörung, Euphorie oder Ängstlichkeit, verkürzte Aufmerksamkeitsspanne, Rechenschwäche (Addition)	pathologisch
Grad 2	Lethargie oder Apathie, geringfügige zeitliche oder örtliche Desorientiertheit, geringfügige Persönlichkeitsveränderungen, inadäquates Verhalten, Rechenschwäche (Subtraktion)	pathologisch
Grad 3	Somnolenz bis Semistupor, Reaktion auf verbale Reize, Verwirrtheit, starke Desorientiertheit	nicht möglich
Grad 4	Koma (keine Reaktion auf verbale Reize oder Schmerzreize)	nicht möglich

Hepatische Enzephalopathie

Therapie der zugrunde liegenden Krankheit.

Laktulose:
Beeinflusst die Darmflora im Sinne eines Übergewichtes milchsäurebildender Darmbakterien.. Dadurch werden ammoniakbildende Darmbakterien zurückgedrängt sowie deren Urease, die eine Ammoniakbildung katalysiert.
Bei nun niedrigerem pH-Wert wird Ammoniak zu Ammonium protoniert, das ausgeschieden wird.

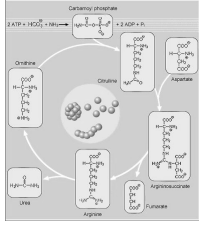


Lactulose
ein Disaccharid aus D-Galactose und D-Fructose

Hepatische Enzephalopathie

Therapie der zugrunde liegenden Krankheit.

Ornithin-Aspartat und Argininmalat
Aminosäuren, die direkt auf den Zellstoffwechsel der Leberzellen Einfluss nehmen und die Funktion der erkrankten Leber verbessern können.

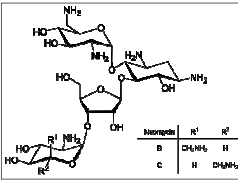


Harnsäurezyklus

Hepatische Enzephalopathie

Therapie der zugrunde liegenden Krankheit.

Neomycin
Lokalantibiotikum, das bei oraler Gabe im Darm wirkt und dort die ammoniakbildenden Bakterien abtötet. Es blockiert die Proteinbiosynthese empfindlicher Bakterien, indem es an die 30S-Untereinheit der 70S-Ribosomen bindet.



Isomere	R ¹	R ²
b	CH ₂ NH ₂	H
c	H	CH ₂ NH ₂

Mangelsyndrome bzw. Malabsorption bei Alkoholkrankheit

Alkoholabhängige leiden häufig unter Fehlernährung bzw. haben Probleme die Nahrung zu verdauen. Dies kann durch eine Schädigung von Leber, Bauchspeicheldrüse oder Darmschleimhaut bedingt sein (Intestinale Malabsorption bei Alkoholkrankheit). Aber auch ein Mangel an bestimmten Vitaminen spielt eine Rolle.

Hierzu gehören :

Vitamin A-Mangel (Retinol-Mangel)

Vitamin B1-Mangel (Thiaminmangel)

Vitamin B6-Mangel (Pyridoxin-Mangel)

Vitamin B12-Mangel (Cobalamin-Mangel)

Vitamin K-Mangel -> schwere Blutungsstörungen

Vitamin-D-Mangel -> Knochenbrüchigkeit / Osteoporose

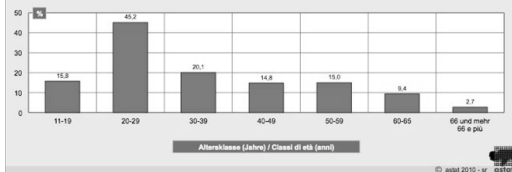
Zusammenfassung

Konsum von 6 oder mehr Gläsern auch verschiedenartiger alkoholischer Getränke bei einer einzigen Gelegenheit (an einem Abend, bei einem Fest, allein usw.) in den letzten 12 Monaten - 2009

Prozentwerte: Personen mit 11 Jahren und mehr

Consumo di 6 bicchieri o più di bevande alcoliche, anche diverse, in un'unica occasione (una serata, una festa, da solo, ecc.) negli ultimi 12 mesi - 2009

Valori percentuali, persone di 11 anni e più



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit