

Florian Bast
Dr. med.

Auswirkungen des subchronischen Alkoholkonsums in Kombination mit einer Endotoxinämie auf die Zytokinproduktion von Alveolarmakrophagen und den Corticosteronspiegel am murinen Tiermodell

Geboren am 18.06.1978 in Bad Friedrichshall
Staatsexamen am 30.05.2006 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anaesthesiologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Eike M. Martin

Im Klinikalltag wird davon ausgegangen, dass die Prävalenz alkoholkranker Patienten in der operativen Medizin zwischen 20 und 50% beträgt. Bei Patienten mit schädlichem Alkoholgebrauch kommt es 2-5 mal häufiger zu postoperativen Komplikationen wie Infektionen als bei Patienten mit nicht schädlichem Alkoholkonsum. Auch die Sepsis als eine der häufigsten Todesursache auf ICUs tritt bei Alkoholikern posttraumatisch bzw. postoperativ gehäuft auf.

Allgemein vermindert Alkohol die Zellzahlen des Immunsystems, deren Proliferations- und Differenzierungsfähigkeit. Vor allem Makrophagen werden in ihrer Phagozytose- und Migrationsfähigkeit gehemmt. Außerdem ist ihre Produktion von proinflammatorischen Zytokinen, wie TNF- α , IL-1, IL-12 verringert, während die Produktion antiinflammatorischer Mediatoren wie IL-10 gesteigert ist. Auch bewirkt der Alkoholkonsum eine Erhöhung des basalen CRH-Spiegeln mit konsekutiv gesteigerten Plasma-ACTH- und Cortisolspiegeln.

All dies führt bei Patienten mit Alkoholproblemen zu einer inadäquaten Reaktion des Immunsystems auf einen Reiz und erhöht somit vor allem postoperativ bzw. posttraumatisch die Komplikationsrate.

Es wurde sowohl der alleinige Einfluss von Alkohol sowie LPS als auch die Kombination beider Stoffe auf die Interleukinantwort von Alveolarmakrophagen, die Cortisolkonzentration im Plasma als auch die histologischen Veränderungen von Lunge, Leber und Milz untersucht.

Methode: Balb/c- Mäuse erhielten über acht Tage täglich 3,8 mg pro g KG Alkohol i.p. Diese, über einen relativ kurzen Zeitraum hochdosierte Ethanolgabe entspricht einer kurzfristigen, subchronischen Alkoholexposition. Durch den kurzzeitigen Einfluss des Ethanols auf den Organismus kann davon ausgegangen werden, dass keine Leber- oder andere Organschäden auftreten, sondern eine reine Wirkung auf das Immunsystem zum Tragen kommt. Die Vergleichsgruppen erhielten über acht Tage NaCl anstatt Alkohol i.p. Bei einem Teil der mit NaCl bzw. Alkohol behandelten Tieren wurde am siebten Tag zusätzlich eine Endotoxinämie mittels LPS i.p. induziert. Am achten Tage wurde bei allen Versuchstieren die ALMOs mittels BAL isoliert, Blut aus der Portalvene entnommen und anschließend Leber, Lunge und Milz entnommen.

Die ALMOs wurden isoliert und in Kultur gebracht. Nach 24 Stunden erfolgte die Stimulation mit LPS+IFN- γ für weitere 24 Stunden nach Entfernung nicht adhärenter Zellen. In den Überständen wurden die Zytokinlevel (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12p70) mittels ELISA bestimmt.

Das abgenommene Blut wurde zentrifugiert und im Serum die Cortisolkonzentration mittels EIA bestimmt.

Die entnommenen Organe wurden histologisch ausgewertet.

Resultate: Nach Alkoholbehandlung zeigten sich niedrigere TNF- α und IL-6 Werte verglichen zur NaCl-Gruppe. Das antiinflammatorische Zytokin IL-10 zeigte den erwarteten

Anstieg nach Alkoholgabe. Für IL-1 β sowie IL-12 konnten keine Unterschiede festgestellt werden.

Die Behandlung der Tiere mit NaCl und LPS ergab nur eine leichte Erhöhung der Interleukin- sowie der Cortisolproduktion verglichen zur NaCl-Gruppe.

Die TNF- α Werte lagen nach Alkohol und LPS Behandlung niedriger als bei der Kombinationsbehandlung von NaCl und LPS. Die Interleukine 6 und 10 stiegen nach Kombination von Alkohol und LPS verglichen mit der reinen Alkoholbehandlung oder der Kombination von NaCl mit LPS - wie erwartet - stark an. Ferner stieg auch der Cortisollevel im Plasma nach Kombination von Alkohol und LPS weiter an.

Schlussfolgerung: Alkohol senkt auf der einen Seite die proinflammatorische, gemessen durch TNF- α und IL-6, und erhöht auf der anderen Seite die antiinflammatorische Antwort der Alveolarmakrophagen, gemessen durch IL-10. Auch die immunprotektive Wirkung des Cortisols wird durch Alkohol gehemmt. Die Ergebnisse weisen ferner auf einen additiven Effekt nach Alkohol- und LPS-Behandlung hin. Auch der Cortisolanstieg war bei dieser Behandlungsgruppe am stärksten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass durch Alkohol die primäre, unspezifische Immunantwort nach Stimulation durch LPS, gemessen an der Interleukinproduktion der Alveolarmakrophagen, supprimiert wird. Durch die Schwächung der ersten „Barriere“ des unspezifischen Immunsystems zum Schutz der Alveolarräume wird die Entstehung der gerade in der Intensivmedizin sehr gefürchteten Pneumonie begünstigt. Durch diese massive Schwächung des Immunsystems wird auch die zusätzliche Entstehung einer systemischen Sepsis- bzw. Endotoxinämie erleichtert.