

5 Zusammenfassung

Hintergrund der hier dargestellten Versuche ist die in der Literatur häufig geführte Diskussion, ob und inwieweit eine zusätzliche Alkoholzufuhr die eiseninduzierten Zell- und Organschäden bei Eisenüberladungserkrankungen (Hämochromatose, Posttransfusions-siderose) beeinflusst. Als wesentlicher Mechanismus der Organschädigung bei Eisenüberladung wird die Lipidperoxidation angesehen.

In der vorliegenden Arbeit wurden weibliche Wistar-Ratten (n = 59) untersucht, die nutritiv mit Eisen überladen und zusätzlich alkoholexponiert wurden. Die Eisenüberladung wurde durch Fütterung einer mit Trimethylhexanoyl-Ferrosen (TMH-Ferrosen) angereicherten Diät erreicht (0.5 % im Futter über eine maximal 36-wöchige Versuchsdauer). Diese Eisenzufuhr führt bekanntermaßen zu einer schnellen, progressiven und schweren Siderose, die mit einer hepatozellulären Eisenspeicherung beginnt. In frühen Stadien ist die histologische Eisenverteilung damit mit der erblichen Eisenspeicherkrankheit (hereditäre Hämochromatose) beim Menschen vergleichbar.

Mittels verschiedener HPLC-Methoden wurde die Lipidperoxidation durch den Verbrauch der antioxidativ wirkenden Vitaminen C, E, und A in Serum und Leberhomogenaten der Versuchstiere nachgewiesen. Das Ausmaß der Lipidperoxidation wurde mit lichtmikroskopischen Befunden zur Frage nach dem Vorhandensein von Leberläsionen verglichen. In einem weiteren Experiment wurde die intestinale Eisenabsorption bei normalen und eisenüberladenen Ratten unter dem Einfluss von Alkohol gemessen.

Vitamin C: Unabhängig davon, ob Alkohol oder Eisen als schädigende Noxe eingesetzt wurde, kam es in Serum und Leber zu einer linearen Abnahme der Vitamin C-Konzentration. Eine Abhängigkeit der Reduktion von Vitamin C von der zugeführten Ethanolmenge war nicht ersichtlich. Eine Eisenüberladung allein bewirkte den stärksten Vitamin-C-Verbrauch. Insbesondere besteht kein additiver Effekt von Eisen und Alkohol bei gleichzeitiger Applikation, vielmehr kann eine zusätzliche Alkoholapplikation in niedriger Konzentration den durch Eisen hervorgerufenen Vitamin-C-Verbrauch und damit evtl. auch eine Leberschädigung signifikant vermindern.

Vitamin E: Vom Zeitpunkt der ersten Messung (Versuchswoche 8) bis zum Ende des Versuchs (Versuchswoche 36) fielen die Vitamin-E-Konzentrationen in Serum und Leber ständig ab. Im Serum zeigten sich größere Vitamin-E-Konzentrationen bei gleichzeitiger Gabe

von Ethanol und Eisen als bei einer reinen Alkoholdiät. In der Leber beeinflusst Alkohol die Vitamin-E-Konzentration trotz bestehender Eisenüberladung nicht signifikant.

Vitamin A: Im Serum stiegen in den einzelnen Versuchsgruppen die Vitamin-A-Spiegel an, während in der Leber ein exponentieller Abfall der Vitamin-A-Konzentrationen eintrat. Bei der Gabe von Alkohol und Eisen lagen die Serumspiegel von Vitamin A niedriger als bei der alleinigen Gabe von Eisen. Diese Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant.

Vergleich mit der Histologie: Alle eisenüberladenen Tiere zeigten massive Eisenablagerungen zunächst in den Hepatozyten, in der Folge dann aber auch verstärkt in den Kupffer-Zellen. Unterschiede bestanden jedoch bezüglich der Ausbildung einer Leberfibrose/zirrhose in Abhängigkeit vom Ausmaß der gleichzeitigen Ethanolexposition.

Die alleinige Eisengabe führte nach 36 Wochen zur Leberzirrhose/fibrose. Bei geringer Alkoholexposition (2 %) zusätzlich zur Eisenbelastung, kam es nur zu einer mäßigen Vermehrung von Bindegewebe ohne Zerstörung der Leberarchitektur, so dass Alkohol in dieser niedrigen Menge für die Leber einen protektiven Effekt hatte. Eine hohe Alkoholzusätzlich zur Eisenbelastung (8 %) verminderte hingegen nicht den massiven bindegewebigen Umbau des Organs. Alkohol allein in dieser Konzentration schädigte die Leber überhaupt nicht.

Intestinale Eisenabsorption: Die intestinale Eisenabsorption war bei eisenüberladenen Ratten niedriger als bei Ratten mit normalen Eisenspeichern, was einer physiologischen Herabregulation der Eisenabsorption bei überfüllten Speichern entspricht (reduzierter Mukosa-Plasma-Transfer). Ethanol konnte bei eisenexponierten Tieren die Eisenabsorption nicht steigern, bei nicht-eisenüberladenen Tieren jedoch zu einer fast um den Faktor 2 gesteigerten Eisenaufnahme führen.

Insgesamt gibt die vorliegende Untersuchung an Ratten im TMH-Ferrosenmodell Anhaltspunkte dafür, dass eine geringe Menge Alkohol im Trinkwasser die Lipidperoxidation eher hemmt. Dieser biochemische Befund korreliert gut mit den morphologischen Ergebnissen.