

Inhalt

Verzeichnis der Autoren — XI

1	Diagnostik und Therapie alkoholbezogener Störungen — 1
1.1	Einleitung — 1
1.2	Epidemiologie — 1
1.3	Diagnostische Einordnung alkoholbezogener Störungen — 2
1.3.1	Der CAGE-Fragebogen — 4
1.4	Behandlungsstrategien — 5
1.4.1	Allgemeine Behandlungsstrategien — 5
1.4.2	Spezielle Behandlungsstrategien bei einem riskanten Alkoholkonsum — 5
1.4.3	Spezielle Behandlungsstrategien bei einem schädlichen Alkoholgebrauch — 6
1.4.4	Spezielle Behandlungsstrategien bei einer Alkoholabhängigkeit — 6
1.4.5	Akutbehandlung — 7
1.4.6	Postakute Rehabilitationsbehandlung — 11
1.4.7	Behandlung der Alkoholintoxikation — 12
1.4.8	Medikamentöse Behandlung des Alkoholentzugsdelirs — 14
1.4.9	Pathologischer Rausch — 14
1.4.10	Postakutbehandlung: Medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten zur Rückfallprophylaxe — 15
1.5	Neurologische und psychiatrische Alkoholfolgeerkrankungen — 16
1.5.1	Wernicke-Korsakow-Syndrom — 16
1.5.2	Alkoholhalluzinose — 18
1.5.3	Eifersuchtwahn — 18
1.5.4	Hepatische Encephalopathien — 18
1.5.5	Äthyltoxische Polyneuropathie — 19
1.5.6	Komorbide psychiatrische Erkrankungen — 20
2	Epidemiologie alkoholischer Lebererkrankungen — 25
2.1	Alkoholkonsum als Risikofaktor — 25
2.2	Alkoholbedingte Krebserkrankungen — 26
2.2.1	Welche Krebserkrankungen werden kausal durch Alkohol beeinflusst? — 26
2.2.2	Weltweite Epidemiologie alkoholbedingter Krebserkrankungen — 27
2.2.3	Alkoholbedingte Krebserkrankungen in der Europäischen Union und Deutschland — 30
2.2.4	Trends und Bewertung der Gesamtsituation — 30
2.3	Alkoholbedingte Lebererkrankungen — 31
2.3.1	Alkoholkonsum und Lebererkrankungen — 31

2.3.2	Epidemiologie alkoholischer Lebererkrankungen – weltweiter Überblick — 32
2.3.3	Alkoholische chronische Lebererkrankungen in Europa und Deutschland — 34
2.3.4	Mortalitätstrends für chronischen Lebererkrankungen — 35
2.4	Schlussfolgerungen — 36
3	Die alkoholische Lebererkrankung: Natürlicher Verlauf, Risikofaktoren und die Bedeutung des Alkoholstoffwechsels in der Pathogenese — 41
3.1	Einleitung — 41
3.2	Natürlicher Verlauf und Risikofaktoren der ALE — 43
3.3	Alkoholstoffwechsel: Interaktionen mit Arzneimittel, Xenobiotika und Karzinogenen und seine Bedeutung in der Pathophysiologie der ALE — 46
3.3.1	Chemische und physikalische Eigenschaften von Ethanol — 48
3.3.2	Alkoholabsorption und Alkoholblutspiegel — 48
3.3.3	Alkoholstoffwechsel — 51
3.3.4	Acetaldehydstoffwechsel via ALDH — 62
3.3.5	Endogene Oxidation und Produktion von Alkohol durch gastrointestinale Bakterien und Pilze — 64
4	Genetik und Epigenetik alkoholischer Lebererkrankungen — 67
4.1	Einleitung — 67
4.2	Genetische Studien — 68
4.3	Risikogene für Alkoholkonsumstörungen — 68
4.4	Häufige Risikogene für Lebermanifestationen — 70
4.4.1	<i>PNPLA3</i> als Fettleber-Risikogen — 70
4.4.2	<i>TM6SF2</i> als zweites ALD-Risikogen — 72
4.4.3	<i>MBOAT7</i> : The third man — 73
4.4.4	Protektive Genvarianten — 73
4.5	Monogene Risikofaktoren — 73
4.6	Epigenetische Faktoren — 74
5	Pathophysiologie der alkoholischen Fettleber — 81
5.1	Einleitung — 81
5.2	Metabolismus und Beitrag von Alkohol zum Energiestoffwechsel — 82
5.3	Hemmende Wirkung von Alkohol auf die Oxidation (den Abbau) von Fetten in der Leber — 83
5.4	Alkohol beschleunigt die (de novo) Lipogenese — 84
5.5	Alkoholeffekte auf das Fettgewebe — 85
5.6	Alkoholeffekte auf den Transport von Lipiden — 86
5.7	Effekte von Alkohol auf weitere Signalwege — 86

5.7.1	AMP-aktivierte Proteinkinase (AMPK) — 86
5.7.2	Early Growth Response-1 (Egr-1) — 87
5.7.3	Mammalian target of rapamycin (mTOR) und Autophagie — 87
5.8	Zusammenfassung — 88
6	Alkoholische Hepatitis (AH) und Alkoholische Steatohepatitis (ASH) — 91
6.1	ASH1 (AH) versus ASH2 (ASH): Unterschiede und Bedeutung — 91
6.2	Prognose der ASH1 — 93
6.3	Therapie der ASH — 95
6.4	Histologisches Bild der ASH — 97
6.5	Molekulare Mechanismen von ASH: Einleitung — 97
6.6	Molekulare Mechanismen von ASH: wichtige Mechanismen — 100
6.7	Steatose — 102
6.8	Acetaldehyd und ROS — 103
6.9	Bakterielle Translokation — 103
6.10	Apoptose — 104
6.11	ASH: Die Rolle von Eisen — 104
7	Pathophysiologie der alkoholbedingten Fibrose und Zirrhose — 109
7.1	Einleitung — 109
7.2	Pathophysiologie — 110
7.3	Beteiligte Zelltypen — 112
7.3.1	Hepatozyten — 112
7.3.2	Gallengangsepithelzellen/Cholangiozyten (BEC) — 113
7.3.3	Hepatische Sternzellen (HSCs) — 114
7.3.4	Sinusoidale Leberendothelzellen (LSECs) — 115
7.3.5	Kupffersche Sternzellen (KC) — 116
7.3.6	Inflammatorische Zellen — 117
7.4	Vom Zellschaden zur Fibrose — 117
7.5	Die Darm-Leberachse, das Mikrobiom und die Rolle von LPS — 117
7.6	Extrazelluläre Matrix — 118
7.7	Erkenntnisse aus Mausmodellen — 121
7.8	Besonderheiten von Alkohol im Vergleich zu anderen Entitäten — 122
7.9	Progression von der Fibrose zur Zirrhose — 123
7.10	Reversibilität der Fibrose/Zirrhose — 123
7.11	Diagnose — 124
7.12	Kofaktoren und Sensitizer — 125
8	Die Pathophysiologie des alkoholinduzierten hepatozellulären Karzinoms — 135
8.1	Einleitung — 135
8.2	Ethanolabbau und schädigende Mechanismen für Hepatozyten — 136

8.3	Effekte von Alkohol auf antioxidative Mechanismen im Kontext des HCC — 137
8.4	Genetische und epigenetische Mechanismen der HCC-Entstehung im Kontext der Alkoholkrankheit — 137
8.5	Rolle von Alkohol im Eisenstoffwechsel im Kontext der Hepatokarzinogenese — 138
8.6	Rolle von Alkohol im Stoffwechsel der Retinsäuren im Kontext der Hepatokarzinogenese — 139
8.6.1	Zellzyklus — 139
8.7	Die Rolle der Darm-Leber-Achse in der Entstehung des alkoholinduzierten HCC — 140
8.8	Zusammenfassung — 141
9	Prävention und Screening — 147
9.1	Einleitung — 147
9.2	Was spricht für Prävention? — 147
9.3	Was sind Ziele von Prävention und welchen Entwicklungsstatus hat ihre Realisierung im deutschsprachigen Raum? — 148
9.4	Was umfasst Prävention? — 149
9.4.1	Erreichung der Bevölkerung — 150
9.4.2	Leistungen — 150
9.4.3	Ergebnisse — 151
9.5	Welche Möglichkeiten bieten Screenings? — 152
9.6	Fazit — 155
10	Diagnose, Klinik, nichtinvasive Methoden, Leberbiopsie der alkoholischen Lebererkrankung — 159
10.1	Einleitung — 159
10.2	Allgemeine diagnostische Aspekte zur alkoholischen Lebererkrankung — 160
10.3	Klinische Aspekte der alkoholischen Lebererkrankung — 161
10.4	Leberhistologie bei der alkoholischen Lebererkrankung — 161
10.5	Diagnose der Alkoholischen Fettleber — 165
10.6	Die alkoholische Lebererkrankung im Routinelabor: Abschätzung der Entzündungsaktivität — 166
10.7	Nichtinvasive Diagnose der Alkoholischen Leberzirrhose — 168
10.7.1	Allgemeine Bemerkungen — 168
10.7.2	Bildgebende Verfahren: — 169
10.8	Serummarker zum Nachweis einer alkoholischen Leberzirrhose — 170
10.9	Fibrodiagnostik mittels Transienter Elastographie — 171
10.9.1	Lebersteifigkeit und Fibrosegrad — 171
10.9.2	Erhöhte Lebersteifigkeit durch andere Faktoren — 172

10.10	Aktuelle elastographische Algorithmen für das Fibrose-Screening — 173
11	Therapie der alkoholischen Leberzirrhose und des hepatzellulären Karzinoms — 179
11.1	Allgemeine Therapie — 180
11.1.1	Grunderkrankung — 180
11.1.2	Ernährung — 181
11.1.3	Infektionsrisiko — 181
11.2	Spezielle Therapie — 182
11.2.1	Immunsuppressive Therapie — 182
11.2.2	Antioxidative Therapie — 182
11.2.3	Regenerative Therapie — 183
11.3	Leberzirrhose und portale Hypertension — 183
11.4	Leberzirrhose und hepatzelluläres Karzinom — 184
11.5	Lebertransplantation — 185
12	Alkohol und Krebs — 191
12.1	Einleitung — 191
12.2	Risikofaktoren — 192
12.3	Generelle Mechanismen der alkoholmedierten Karzinogenese — 193
12.4	Acetaldehyd (AA) — 195
12.5	Cytochrom P4502E1 — 197
12.5.1	Aktivierung von Prokarzinogenen via CYP2E1 — 197
12.5.2	CYP2E1 und Verlust an Retinol und Retinsäure — 198
12.5.3	CYP2E1 und oxidativer Stress — 200
12.6	Epigenetik — 202
12.6.1	DNA-Methylierung — 202
12.6.2	Histonmodifizierung — 203
12.7	Die Bedeutung von Östrogenen beim alkoholinduzierten Brustkrebs — 204
12.8	Zielorgane — 205
12.8.1	Oberer Respirations- und Alimentärtrakt — 205
12.8.2	Kolorektum — 209
12.8.3	Leber — 212
12.8.4	Mamma — 214
12.9	Prävention und Früherkennung — 215
Stichwortverzeichnis — 221	