

Cytokine, Zink und Magnesium bei chronischen Lebererkrankungen

K. Grüngreiff¹, D. Reinhold², U. Bank², K. Abicht³, S. Kropf⁴, S. Ansorge²

Zusammenfassung

Die Serumkonzentrationen von Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-2-Rezeptor (IL-2R), Elastase und c-reaktivem Protein (CRP) sowie Zink (Zn) und Magnesium (Mg) wurden bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen bestimmt und hinsichtlich möglicher Unterschiede in den verschiedenen Stadien verglichen. Darüberhinaus erfolgte die Prüfung auf eventuelle korrelative Beziehungen zwischen den Cytokinen und Zn bzw. Mg. In die Studie wurden 16 Patienten mit einer dekompensierten Leberzirrhose (dLZ) mit bzw. 33 ohne Koma und 12 mit einer Fettleber einbezogen. Während bei IL-6 ($p < 0,05$), IL-2R ($p < 0,01$) und Mg ($p < 0,05$) die Serumspiegel in der Gruppe mit einem Coma hepaticum im Vergleich zu der Gruppe mit einer Fettleber signifikant erhöht waren, zeigte Zn ein entgegengesetztes Verhalten. Die Serumwerte des Zn waren bei Patienten mit einer dLZ mit bzw. ohne Koma im Vergleich zu denen mit einer Fettleber signifikant erniedrigt ($p < 0,01$). Bei der Elastase und CRP bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Korrelationen zwischen Cytokinen und Zn bzw. Mg konnten nicht nachgewiesen werden. Trotzdem scheint ein Einfluß von Interleukinen auf das Verhalten dieser Elemente beim Coma hepaticum möglich.

Summary

Serum levels of interleukin-6 (IL-6), interleukin-2receptor (IL-2R), elastase, C-reactive protein (CRP), zinc (Zn) and magnesium (Mg) were investigated in patients with chronic liver disease and correlated between the several types. Moreover, an attempt was made to correlate cytokines to Zn and Mg. The study involved patients with decompensated liver cirrhosis (dLC), (16 with and 33 without coma) and 12 patients with fatty liver. While the serum levels of IL-6 ($p < 0,05$), IL-2R ($p < 0,01$) and Mg ($p < 0,05$) were significantly elevated in the coma state compared to the fatty liver, showed Zn an opposite behaviour. The serum levels of Zn were significantly diminished in patients with dLC with and without coma compared to patients with fatty liver ($p < 0,01$). Elastase and CRP showed no significant differences between the groups. No correlations were found between cytokines and Zn, Mg, respectively. Nevertheless, interleukines appear to influence the behaviour of these elements in coma hepaticum.

Résumé

Nous avons mesuré les concentrations sériques d'interleukine-6 (IL-6), de récepteur de l'interleukine-2 (IL-2R), d'élastase, de protéine C réactive (CRP), de zinc (Zn) et de magnésium (Mg) chez des malades atteints de maladies hépatiques chroniques et établi des comparaisons entre les groupes, pour rechercher d'éventuelles différences suivant les stades. Nous avons en outre recherché d'éventuelles corrélations entre les cytokines et le Zn ou le Mg. L'étude a porté sur trois groupes de malades : 16 malades atteints de cirrhose du foie décompensée (CFD) au stade du coma, 33 malades atteints de CFD sans coma et 12 malades présentant une stéatose hépatique. Dans le groupe en état de coma hépatique, les taux sériques d'IL-6, de IL-2 et de Mg étaient significativement plus élevés (respectivement $p < 0,05$, $p < 0,01$ et $p < 0,05$) que dans le groupe stéatose hépatique, alors que pour le zinc nous avons observé le phénomène inverse: le taux sérique de zinc était significativement plus faible ($p < 0,01$) dans les cas de CFD avec ou sans coma que dans le groupe stéatose hépatique. Pour ce qui est de l'élastase et de la CRP, l'étude ne montre pas de différence significative entre les groupes. Nous n'avons pas trouvé de corrélation entre les cytokines d'une part et le zinc ou le magnésium d'autre part. Il semble cependant possible que les cytokines aient une influence sur ces éléments en cas de coma hépatique.

Cytokine ist eine Bezeichnung bzw. ein Oberbegriff für eine Gruppe von Mediatorsubstanzen, wie z.B. Interleukine, Tumor-Nekrose-Faktor, Interferone, Wachstumsfaktoren und viele andere. Es sind meistens Glykoproteine

mit einem niedrigen Molekulargewicht (unter 80 kDA) und sie werden von allen an der Immunreaktion beteiligten und zahlreichen anderen Zellen in unterschiedlicher Qualität gebildet [1-3]. Cytokine sind in immunologische und entzündliche Vorgänge im Organismus involviert und haben darüberhinaus vielfältige metabolische Funktionen [4, 5]. Sie üben einen regulierenden Einfluß auf den Energie-, Aminosäuren- und Proteinstoffwech-

sel aus [5]. So führen Cytokine zu einem Abbau von Strukturproteinen im Muskel, die als Substrat für die Synthese von „Akute-Phase-Proteinen“ in der Leber für die Proliferation von Entzündungszellen und die Synthese von Immunglobulinen verwendet werden. Es sind extrem potente Substanzen, die in picomolaren Konzentrationen wirken. Sie sind an der Pathogenese zahlreicher Krankheiten beteiligt:

¹ Hahnemannstr. 14, Magdeburg.

² Forsch-Abt. Exp. Immun., Klin. Inn. Med.

³ Inst. Klin. Chem.

⁴ Inst. Biometrie, Otto-v.-Guericke-Universität Magdeburg.

Cytokine, Zink und Magnesium bei chronischen Lebererkrankungen

- bei Infektionskrankheiten, septischem Schock, HIV, Hepatitiden
- bei Autoimmunkrankheiten
- in der Transplantationsimmunologie
- in der Hämatologie-Onkologie.

Lebermakrophagen (Kupffer-Zellen) sind in Abhängigkeit auslösender Stimuli zur Bildung verschiedener Cytokine fähig [6, 7]. Als solche Stimuli sind Viren und Endotoxine normale Bestandteile des Pfortaderblutes und werden bei intakten Kupffer-Zellen von diesen in Zusammenwirken mit den Hepatozyten eliminiert. Bei schweren akuten, besonders aber bei chronischen Lebererkrankungen ist die Klärungskapazität der Kupffer-Zellen eingeschränkt, so daß einerseits Endotoxine im Plasma nachweisbar sind, andererseits ein ständiger Impuls zur Bildung von Cytokinen besteht [8-10]. Als Cytokin-vermittelte Endotoxinwirkungen bei der Leberzirrhose sind neben Fieber, Leukozytose, Erhöhung der BSR, Effekte auf das Gerinnungssystem, z. B. durch Auslösung einer gesteigerten intravasalen Gerinnung, und die Nierenfunktion anzunehmen.

Im Jahre 1987 wurde von *Gauldie et al.* [11] sowie *Andus et al.* [12] Interleukin-6 (IL-6) als Hauptmediator der Regulation der „Akute-Phase-Proteine“ in der Leber entdeckt. Zu den in den Hepatozyten synthetisierten und an das Blut abgegebenen Akute-Phase-Proteinen zählen Proteinase-Inhibitoren, Gerinnungsfaktoren und Komponenten der Fibrinolyse [13].

Neben der Wirkung im Rahmen der Akute-Phase-Reaktion wird den Cytokinen Bedeutung in der Fibrinogenese und der zirrhatischen Transformation zuerkannt [14, 15]. Über erhöhte Werte von verschiedenen Cytokinen im Serum und Lebergewebe bei verschiedenen chronischen Lebererkrankungen liegen mehrere aktuelle Mitteilungen vor [16-19].

Zink und Magnesium sind für zahlreiche biologische Prozesse im Organismus, einschließlich immunologischer Vorgänge, unentbehrlich. In kürzlich publizierten Untersuchungen [20] konnten wir ein entgegengesetztes Verhalten von Zink und Magnesium bei Patienten in verschiedenen Stadien

chronischer Lebererkrankungen nachweisen. Während die Zinkkonzentrationen im Serum mit Ausmaß und Schwere der Leberschädigung abnahmen und die Patienten im Coma hepaticum die niedrigsten Zinkwerte aufwiesen, fanden sich bei diesen komatösen Patienten die höchsten Magnesiumkonzentrationen. Ausgehend von diesen Überlegungen war es Ziel vorliegender Untersuchungen, Serumkonzentrationen von IL-6, Interleukin-2-Rezeptor (IL-2R), Elastase, c-reaktivem Protein (CRP) sowie von Zink und Magnesium bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen zu bestimmen und in den verschiedenen Stadien zu vergleichen sowie hinsichtlich eventueller korrelativer Beziehungen zwischen Cytokinen und Zink bzw. Magnesium zu prüfen.

Patientengut und Methoden

In die Studie wurden 16 Patienten mit einer dekompensierten Leberzirrhose (dLZ) mit (Gruppe I) bzw. 33 ohne Koma (Gruppe II) sowie 12 mit einer Fettleber (Gruppe III) einbezogen. Die Kontrollgruppe (IV) umfaßte 29 gesunde Patienten, die weder eine Lebererkrankung noch eine infektiöse Erkrankung aufwiesen. Die Sicherung der Diagnosen geschah nach den international üblichen Kriterien (klinisch, endoskopisch, biopsisch). Eine übersichtliche Darstellung wichtiger klinischer Daten dieser Patienten gibt Tab. 1. Zur ergänzenden Charakteristik des Patientengutes sind in Tab. 2 wesentliche Laborparameter als Mittelwert einschließlich Standardabweichung dargestellt. Die jeweils erforder-

Tab. 1: Klinische Daten der in die Studie einbezogenen Patienten.

Gruppe		Leberzirr. mit Koma	Leberzirr. ohne Koma	Fettleber
Anzahl		16	33	12
Männer		10	30	10
Frauen		6	3	2
Alter (Jahre)		51,5	52,7	50,1
Ätiologie	Alkohol	14	26	10
	Hepatitis	2	2	
	sek. biliaer		4	
	unklar		1	2
Nebenleiden	Oesophagus-varizenblut.	5	4	
	Diabetes mellitus	4	8	
	Pneumonie	4	1	1
	akute Pankreatitis	2		2
	Peritonitis	1		
	Leber-Ca	1	1	
	Erysipel	1	1	
	Delir		5	2
	Pankreas-Ca		1	
	Angina pectoris			3
Ulcus duodeni	2		2	

Cytokine, Zink und Magnesium bei chronischen Lebererkrankungen

Tab. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen wesentlicher Laborparameter.

	Gruppe I Leberzirrhose mit Koma (n = 16)	Gruppe II Leberzirrhose ohne Koma (n = 33)	Gruppe III Fettleber (n = 12)	Normbereich
ASAT (µmol/s/l)	1,65 ± 1,50	2,10 ± 1,60	1,22 ± 0,86	0,32 - 0,49
ALAT (µmol/s/l)	0,58 ± 0,30	1,04 ± 1,01	0,84 ± 0,64	0,17 - 0,40
Bilirubin (µmol/l)	131,2 ± 154,3	116,8 ± 12,4	22,8 ± 21,7	17 - 25
Kreatinin (µmol/l)	174,9 ± 146,1	91,9 ± 36,4	77,5 ± 30,1	< 88 , <102
Ammoniak (µmol/l)	158,4 ± 64,6	117,9 ± 66,4	76,3 ± 24,8	11,50 - 47,30
Quick (%)	43,9 ± 17,5	51,2 ± 14,4	78,7 ± 17,1	70 -130

lichen Blutentnahmen erfolgten stets morgens am Tag der stationären Aufnahme bzw. am darauffolgenden Morgen in metallfreie Plastikröhrchen. Die Bestimmung von IL-6, IL-2R, CRP und der PMN-Elastase (Elastase) erfolgte mit Hilfe kommerziell erhältlicher Sandwich-Immunoassays (Medgenix: IL-6, IL-2R; Merck: Elastase, CRP: Elias Medizintechnik GmbH). Die Messungen der Zink- und Magnesiumkonzentrationen wurden mittels Atomabsorptionsspektrometrie durchgeführt. Der Normwertbereich lag für Zink bei 11-23 µmol/l, für Magnesium bei 0,75-1,05 mmol/l. Neben einer Berechnung des Mittelwertes einschließlich Standardabweichung kamen der h-Test nach Kruskal-Wallis sowie der Spearman-Rangkorrelationstest für die Auswertung zur Anwendung [21].

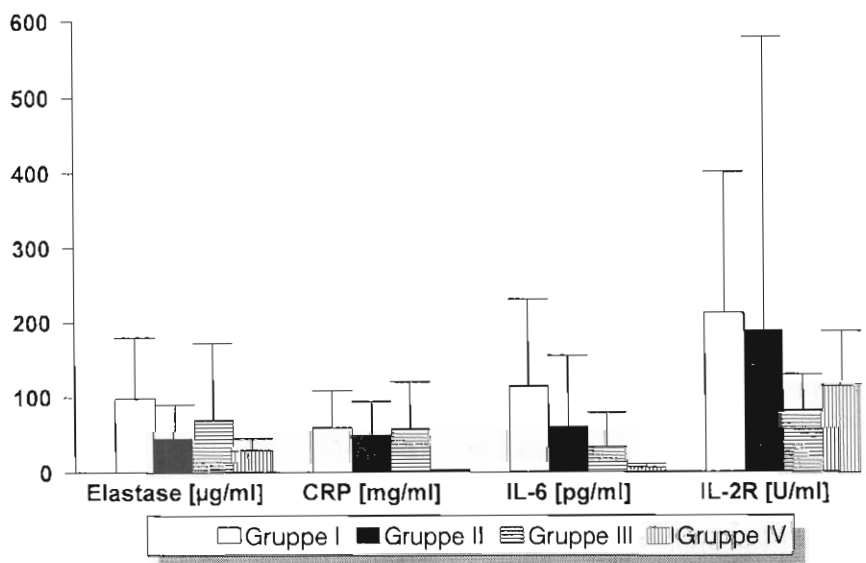
Ergebnisse

Die höchsten Mittelwerte fanden sich bei allen untersuchten immunologischen Parametern in der Gruppe mit einem Leberkoma (I) wobei aber signifikante Unterschiede nur bei IL-6 und IL-2R bestanden (Abb. 1). Die Serumspiegel dieser beiden Parameter waren beim Coma hepaticum im Vergleich zur Gruppe mit einer Fettleber (III) signifikant erhöht (IL-6 $p < 0,05$; IL-2R $p < 0,01$). Die Unterschiede zwischen den Patienten mit einer dLZ mit bzw. ohne Koma (I, II) waren ebensowenig signifikant, wie zwischen denen mit einer dLZ ohne Koma (II) und denen mit einer Fettleber (III).

Bei der Elastase und beim CRP bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Auffällig ist hier, daß die Mittelwerte in der Gruppe mit einer Fettleber höher liegen als in der Gruppe mit einer dLZ ohne Koma.

Wie die Abb. 2 erkennen läßt, weisen Zink und Magnesium ein entgegengesetztes Verhalten auf. Während beim Magnesium ebenso wie beim IL-6 und IL-2R die höchsten Serumkonzentrationen beim Coma hepaticum gemessen

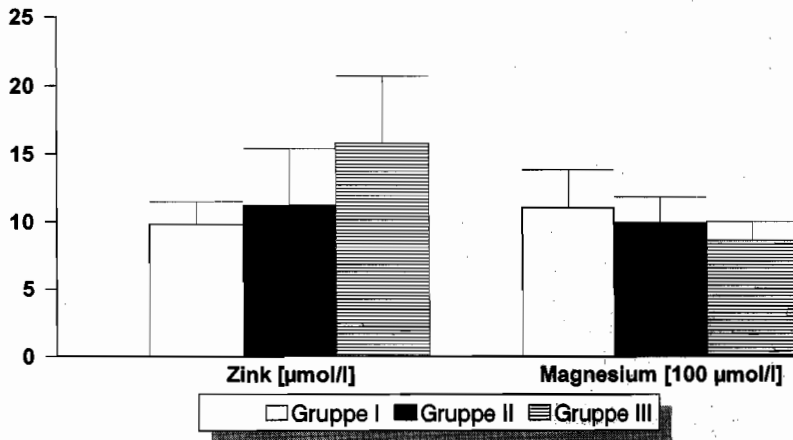
wurden und diese im Vergleich zur Gruppe mit einer Fettleber signifikant erhöht waren ($p < 0,05$), verhielt sich das Zink umgekehrt. Die Serumwerte des Zinks waren bei den Patienten mit einer dLZ mit bzw. ohne Koma verglichen mit denen der Fettleber signifikant erniedrigt ($p < 0,01$). Korrelationen zwischen Elastase, CRP, IL-6 und IL-2R einerseits sowie Zink und Magnesium andererseits konnten weder innerhalb noch zwischen den Gruppen nachgewiesen werden.



* h-Test nach Kruskal-Wallis * I:III $p < 0,05$ * I:III $p < 0,01$

Abb. 1: Mittelwerte ± Standardabweichungen von PMN-Elastase, CRP, IL-6 und IL-2R im Serum bei Patienten mit verschiedenen Formen chronischer Lebererkrankungen.

Cytokine, Zink und Magnesium bei chronischen Lebererkrankungen



* h-Test nach Kruskal-Wallis * I u. II : III $p < 0,01$ * I : III $p < 0,05$

Abb. 2: Mittelwerte \pm Standardabweichungen von Zink und Magnesium im Serum von Patienten mit verschiedenen Formen chronischer Lebererkrankungen. (Bei Magnesium anstelle mmol/l Darstellung in 100 μ mol/l).

Diskussion

Unsere Ergebnisse mit dem Nachweis signifikant höherer Serumspiegel von IL-6 und IL-2R bei den Patienten mit einer dLZ mit Koma im Vergleich zu denen mit einer Fettleber bekräftigen frühere Mitteilungen [4, 18, 22]. Die Befunde unterstreichen, daß die Produktion dieser Interleukine von der Schwere der Lebererkrankung und vom Ausmaß der Störung der Klärfunktion der Kupffer-Zellen und damit dem Wirksamwerden bakterieller Endotoxine wesentlich beeinflusst wird. Sie lassen darüberhinaus auch den Einfluß schwerer begleitender Komplikationen, besonders extrahepatischer bakterieller Infektionen erkennen [23]. Während bei den Patienten mit einem Leberkoma nahezu 40% (6 von 16) eine schwere Infektion aufwies, hatte nur ein Patient mit einer Fettleber eine Pneumonie.

Hinweise auf eine mögliche Endotoxinwirkung bei den Komapatienten ergeben sich aus dem Nachweis einer Leukozytose bzw. einer Nierenfunktionsstörung bei jeweils 11 Patienten (68%). Diese Symptome waren bei den Patienten mit einer dLZ ohne Koma mit nahezu 20% (7 bzw. 6 Patienten) wesentlich seltener nachweisbar. In der Fettlebergruppe hatte nur ein Patient eine Leukozytose, Hinweise

auf eine Nierenfunktionsstörung bestanden nicht.

Im Gegensatz zu den Mitteilungen aus der Literatur [24-27], wonach das IL-6 bei der Sepsis, akuten Pankreatitis oder Rheumatoidarthritis mit dem CRP korrelierte, konnten im untersuchten Krankengut keine Korrelationen zwischen diesen Parametern nachgewiesen werden.

Im Rahmen der Verbindung der lokalen und systemischen Reaktion der „Akute-Phase-Reaktion“ des Organismus auf schädigende Einflüsse, kommt solchen Mediatorstoffen, wie Interleukinen, wie bereits erwähnt, entscheidende Bedeutung zu. Eine der Hauptaufgaben von IL-6 ist die Induktion der Bildung von „Akute-Phase-Proteinen“ in der Leber. Diese „Akute-Phase-Proteine“, z. B. das am längsten bekannte CRP, haben entscheidende Aufgaben bei der Begrenzung schädigender Einflüsse auf den Organismus. Dazu zählen nach Gerok et al. [28]: Die Beseitigung von Fremdmaterial und von Abbauprodukten der Zellen und Gewebe, die Inaktivierung von Proteasen (z. B. Elastase, Cathepsin) und die Unterbrechung proteolytischer Kaskaden sowie die Modulation der Immunreaktion.

Im Gegensatz zu IL-6 und IL-2R fanden sich beim CRP und der Elastase keine signifikanten Unterschiede zwi-

schen den Gruppen. Der Leber kommt neben der Bildung von Cytokinen auch große Bedeutung für deren Abbau zu [6], so daß die gestörte hepatische Clearance bei Patienten mit einer Leberzirrhose zum Anstieg der Cytokinkonzentration beiträgt. Dieses besagt, daß bei schweren chronischen Lebererkrankungen neben entzündlichen, auch noch anderen Faktoren Bedeutung für die Cytokinbildung zukommt [4]. Auch im vorliegenden Patientengut weisen Zink und Magnesium ein unterschiedliches Verhalten auf. Während die Magnesiumkonzentrationen ähnlich wie beim IL-6 und IL-2R beim Fettleber signifikant erhöht sind, sind die Serumzinkspiegel bei den Patienten mit einer dLZ mit bzw. ohne Koma verglichen mit denen mit einer Fettleber signifikant erniedrigt. Bezüglich des Zinkmangels bei chronischen Lebererkrankungen werden verschiedene Ursachen diskutiert. Im Mittelpunkt der Diskussion stehen Veränderungen des Protein- und Aminosäurenstoffwechsels, die einerseits zu einem renalen Zinkverlust und andererseits zu einem gestörten Transport sowie zu einer beeinträchtigten Verteilung von Zink und Vitamin A führen [29-32]. Desweiteren werden alkoholbedingte Resorptionsstörungen und eine verminderte hepatische Extraktion des resorbierten Zinks bei Vorliegen portosystemischer Shunts mit begleitender Hyperzinkurie als bedeutsam für das Auftreten von Zinkmangelzuständen bei der Leberzirrhose genannt [32-34]. Nach Untersuchungen von Schröder et al. [35] beruht die Senkung des Serumzinkspiegels vermutlich teilweise auch auf einer erhöhten Konzentration des „Akute-Phase-Proteins“ Metallothionein, dessen Bildung durch IL-6 stimuliert wird, und das unter anderem die intestinale Resorption von Zink hemmt und den Transport von Zink aus dem Serum in die Leber fördert. Die Analyse der Aufnahmekinetik von Zink an isolierten Hepatozyten hat gezeigt daß intrazellulär zwei Zinkpools existieren [36]. In einem Pool ist Zink relativ schwach gebunden und equilibriert sich schnell mit dem extrazellulären Zink. In dem anderen ist Zink fest gebunden und

Cytokine, Zink und Magnesium bei chronischen Lebererkrankungen

interagiert langsam mit der extrazellulären Umgebung. Der zweite Pool stellt den größten Anteil an intrazellulärem Zink dar. Beide Pools reagieren auf hormonelle Stimuli und Interleukine. Im Rahmen der „Akute-Phase-Reaktion“ kommt es neben einer Senkung der Serumzinkspiegel auch zu einer Verminderung der Eisenkonzentrationen und zu einem gleichzeitigen Anstieg der Konzentrationen von Kupfer und Ferritin [37, 38] – „Akute-Phase-Reaktion“ der Spurenelemente. Die Niere ist für die Regulation des Magnesiumhaushaltes von entscheidender Bedeutung [39, 40]. Es wird glomerulär filtriert und tubulär sezerniert, so daß es bei einer Einschränkung der Nierenfunktion in Abhängigkeit von der verminderten Diurese zur Hypermagnesämie kommt [41, 42]. Dieses ist bei der Mehrzahl der komatösen Patienten der Fall, denn sie weisen neben der Leberinsuffizienz eine mehr oder weniger ausgeprägte Nierenfunktionsstörung auf. Außerdem sind Transmineralisierungsvorgänge, ausgelöst durch Azidose und katabole Stoffwechsellage zu diskutieren [43]. Bei ähnlichen Untersuchungen zum Verhalten von Zink und Magnesium beim Myokardinfarkt kam es ebenfalls zu einer signifikanten Abnahme der Serumzinkkonzentrationen, während sich das Magnesium nicht wesentlich veränderte [44].

Obwohl keine Korrelation zwischen den Cytokinen und Zink bzw. Magnesium nachgewiesen werden konnte, ist, wie in Abb. 3 dargestellt, trotzdem

ein Einfluß der Interleukine auf das Verhalten der beiden Elemente zumindest bei Patienten mit einer dekompensierten Leberzirrhose mit Koma hypothetisch denkbar. Die bei diesen Patienten häufig in der systemischen Zirkulation nachweisbaren Endotoxine regen die Bildung von Interleukinen an und diese wiederum induzieren die Metallothioneinsynthese in der Leber. Der damit verbundene erhöhte Zinkverbrauch trägt zum Zinkmangel im Serum bei.

Die Hypermagnesämie bei diesen Patienten läßt sich ebenfalls über eine durch Endotoxine ausgelöste und von Interleukinen vermittelte Nierenfunktionsstörung erklären.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß es in Abhängigkeit von der Lebererkrankung und begleitender Komplikationen, besonders schwerer Infektionen, einerseits zu einem Anstieg der Serumkonzentrationen von IL-6 und IL-2R sowie Magnesium, andererseits zu einer gegensinnigen Abnahme von Zink kommt. Diese Veränderungen sind am stärksten im Coma hepaticum ausgeprägt.

Obwohl zwischen den Cytokinen und Zink bzw. Magnesium keine Korrelationen nachgewiesen werden konnten, ist dennoch ein Einfluß von Interleukinen auf das Verhalten dieser beiden Elemente zumindest bei der Leberzirrhose mit Koma denkbar.

Literatur

- [1] Balkwill, F.R.; Burke, F.: The cytokine network. *Immunol. Today* 9 (1989) 299-304.
- [2] O'Garra, G.W.: Interleukins and the immune system 2. *Lancet* 1 (1989) 1003-1005.
- [3] Pape, G.R.: Struktur und Wirkung der Cytokine. In: *Cytokine bei gastroenterologischen Erkrankungen* (Abstrakt). München 1992, S. 8-11.
- [4] Tilg, H.; Wilmer, A.; Vogel, W.; Herold, M.; Nölichen, B.; Judmaier, G.; Huber, C.: Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. *Gastroenterology* 103 (1992) 264-274.
- [5] Andus, T.; Palitzsch, K.D.; Gross, V.; Schölmerich, J.: Metabolische und endokrine Funktionen der Zytokine. *Dtsch. med. Wschr.* 118 (1993) 306-313.
- [6] Andus, T.; Bauer, J.; Gerok, W.: Effects of cytokines on the liver. *Hepatology* 13 (1991) 364-375.
- [7] Decker, K.: Biologically active products of stimulated liver macrophages (Kupffer cells). *Eur. J. Biochem.* 162 (1990) 245-261.
- [8] Nolan, J.P.: The role of endotoxin in liver injury. *Gastroenterology* 69 (1975) 1346-1356.
- [9] Liehr, H.; Grün, M.: Endotoxine und RES-Funktion in der Pathogenese von Lebererkrankungen. *Internist* 17 (1976) 122-128.
- [10] Grüngreif, K.; Kleine, F.D.; Lauf, H.: Bakterien und Endotoxine bei der Leberzirrhose. *Dt. Gesundh.-Wesen* 36 (1981) 1541-1544.
- [11] Gaultie, J.; Richards, C.; Harnisch, D.; Landsdorp, P.; Baumann, H.: Interferon Beta₂/B cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and stimulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 84 (1987) 7251-7255.
- [12] Andus, T.; Geiger, T.; Hirano, T.; Northoff, H.; Gauter, U.; Bauer, J.; Kishimoto, T.; Heinrich, P.C.: Recombinant human B cell stimulatory factor-2 (BSF2/IFN- β 2) regulates beta-fibrinogen and albumin mRNA levels in FAO-9cells. *FEBS Lett.* 221 (1987) 18-22.
- [13] Heinrich, P.C.; Castell, J.V.; Andus, T.: Interleukon-6 and the acute phase response. *Biochem. J.* 265 (1990) 621-636.
- [14] Chojkier, M.; Brenner, D.A.: Therapeutic strategies for hepatic fibrosis. *Hepatology* 8 (1988) 176-182.
- [15] Gressner, A.M.: Fibroplasie der Leber - aktueller Kenntnisstand molekularer und zellulärer Mechanismen. *Med.-welt* 37 (1986) 898-905.
- [16] Kakumu, S.; Fukatsu, A.; Shinagawa, T.; Kurokawa, S.; Kusakabe, A.: Lokalisation of intrahepatic interleukin-6 in patients with acute and chronic liver disease. *J. Clin. Pathol.* 45 (1992) 408-411.
- [17] Castano, F.L.; Echevarria Vierna, S.; Lozano Polo, J.L.; Oloriz Rivas, R.; Alvarez Moreno, C.; Pons Romero, F.: Interleukin-1 in alcoholic cirrhosis of the liver: The influence of nutrition. *Eur. J. Clin. Nutr.* 46 (1992) 527-533.
- [18] Hill, D.B.; Marsano, L.; Cohen, D.; Allen, J.; Shedlowsky, S.; McClain, C.J.: Increased plasma interleukin-6 concentrations in alcoholic hepatitis. *J. Lab. Clin. Med.* 119 (1992) 547-552.
- [19] Müzes, G.Y.; Deak, G.Y.; Lang, J.; Gonzalez-Cabello, R.; Gergely, P.; Feher, J.: Depressed monocyte production of interleukin-1 and tumor necrosis factor- α in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Liver* 9 (1989) 302-306.
- [20] Grüngreif, K.; Abicht, K.; Franke, D.; Kleine, F.D.; Röhl, F.W.: Interactions of zinc with minerals (Mg, Na, K, Ca) in chronic liver disease. *Magnesium-Bulletin* 15 (1993) 19-25.

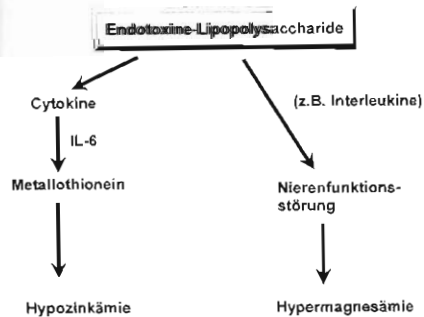


Abb. 3: Möglicher Einfluß von Cytokinen auf den Zink- und Magnesiumspiegel im Serum bei der dekompensierten Leberzirrhose mit Koma.

Cytokine, Zink und Magnesium bei chronischen Lebererkrankungen

- [21] *Sachs, L.*: Angewandte Statistik. 6. Aufl. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1984.
- [22] *Rehermann, B.*; *Trautwein, C.*; *Böker, K. H. W.*; *Manns, M. P.*: Interleukin-6 in liver diseases. *J. Hepatol.* **15** (1992) 277-280.
- [23] *Grüngreiff, K.*; *Franke, D.*; *Kleine, F. D.*: Infektionen bei der Leberzirrhose als Auslöser des Coma hepaticum. *Intensivmed.* **28** (1991) 188-195.
- [24] *Dofferhoff, A. S. M.*; *Bom, V. J. J.*; *van Ingen, J.*; *de Vries-Hospers, H. G.*; *Hazenberg, B. P. C.*; *van de Meer, J.*; *Mulder, P. O. M.*; *Weits, J.*: Patterns of cytokines, plasma endotoxin, and acute phase proteins during the treatment of severe sepsis in humans. In: *Bacterial Endotoxins. Cytokine Mediators and New Therapies for Sepsis.* Wiley Liss. Inc. 1991, S. 43-54.
- [25] *Hack, C. E.*; *de Groot, E. R.*; *Felt-Bersma, R. J. F.*: Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. *Blood* **74** (1989) 1704-1710.
- [26] *Leser, H. G.*; *Grob, V.*; *Ruckauer, K.*: Interleukin-6 in serum reflects severity of acute pancreatitis and is correlated with acute phase response. *Gastroenterology* **96** (1989) A 296.
- [27] *Houssian, F. A.*; *Devogelaer, J. P.*; *Van Damme, J.*; *de Deuxchaisnes, C. N.*; *Van Snick, J.*: Interleukin-6 in synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides. *Arth. Rheum.* **31** (1988) 784-788.
- [28] *Gerok, W.*; *Blum, H. E.*; *Offensperger, W.* und *S. Andus, T.*; *Groß, V.*; *Heinrich, P. C.*: Neuere Forschungsergebnisse in ihrer Bedeutung für das Verständnis von Lebererkrankungen. *Naturwiss.* **78** (1991) 241-249.
- [29] *Giroux, E.*; *Schechter, P. J.*; *Schoun, J.*; *Sjoerdsma, A.*: Reduced binding of added zinc in serum of patients with decompensated hepatic cirrhosis. *Eur. J. Clin. Invest.* **7** (1977) 71-73.
- [30] *Grüngreiff, K.*; *Presser, H. J.*; *Franke, D.*; *Lössner, B.*; *Abicht, K.*; *Kleine, F. D.*: Correlations between zinc, amino acids and ammonia in liver cirrhosis. *Z. Gastroenterol.* **27** (1989) 731-735.
- [31] *Keeling, P. W. N.*; *Ruse, W.*; *Bull, J.*; *Hannigan, B.*; *Thompson, R. P. H.*: Direct measurement of the hepatointestinal extraction of zinc in cirrhosis and hepatitis. *Clin. Sci.* **61** (1981) 441-444.
- [32] *Schölmerich, J.*; *Becher, M. S.*; *Köttgen, E.*; *Rank, N.*; *Häussinger, D.*; *Löhle, E.*; *Vuilleumier, J. P.*; *Gerok, W.*: The influence of porto-systemic shunting on zinc and Vitamin A deficiency in liver cirrhosis. *Hepatogastroenterol.* **30** (1983) 143-147.
- [33] *Evans, G. W.*; *Johnson, E. C.*: Zinc absorption in rats fed a low protein diet supplemented with tryptophan or picolinic acid. *J. Nutr.* **10** (1980) 1076-1080.
- [34] *Antonson, D. C.*; *Vanderhoof, J.*: Effects of chronic ethanol ingestion on zinc absorption in rat small intestine. *Dig. Dis. Sci.* (1983) 604-608.
- [35] *Schröder, J. J.*; *Cousins, R. J.*: Interleukin-6 regulates metallothionein in hepatocyte monolayer cultures. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* **87** (1990) 3137-3141.
- [36] *Ramadori, G.*; *Rieder, H.*: Funktionen der Leberzellen. In: *Meyer zum Büschenfelde, K. H.* (Hrsg.): *Hepatology in Klinik und Praxis.* Thieme Verlag, Stuttgart 1989, S. 32-45.
- [37] *Dunn, M. A.*; *Cousins, R. J.*: Kinetics of zinc metabolism in the rat. Effect of dibutyltin cAMO. *Am. J. Physiol.* **256** (1989) E420-E424.
- [38] *Singh, A.*; *Smoak, B. L.*; *Patterson, K. Y.*; *Le May, L. G.*; *Veillon, C.*; *Deuster, P. A.*: Biochemical indices of selected trace minerals in men: Effect of stress. *Am. J. Clin. Nutr.* **53** (1991) 126-131.
- [39] *Classen, H. G.*; *Nowitzki, S.*: Die klinische Bedeutung von Magnesium. *Fortschr. Med.* **108** (1990) 148-151.
- [40] *Ebel, H.*; *Günther, T.*: Magnesium metabolism. A review. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* **18** (1980) 257-270.
- [41] *Salem, M.*; *Munoz, R.*; *Chernow, B.*: Hypomagnesemia in critical illness. *Critical Care Clin.* **7** (1991) 225-252.
- [42] *Whang, R.*; *Ryan, M.*; *Orndorff, M.*: Relationship of hypermagnesemia and hyperkalemia to muscle Mg and K in acute and chronic azotemia in the rat. *Metabolism* **22** (1973) 23-28.
- [43] *Driscoll, D. F.*; *Blackburn, G. L.*: Total parenteral nutrition. *Drugs* **40** (1990) 346-363.
- [44] *Tan, I. K.*; *Chua, K. S.*; *Toh, A. K.*: Serum magnesium, copper and zinc concentrations in acute myocardial infarction. *J. Clin. Lab. Anal.* **6** (1992) 324-328.

Korrespondenz an:
Doz. Dr. K. Grüngreiff, Hahnemannstr. 14,
39118 Magdeburg.