



arud

Zentren für Suchtmedizin

Leberschädigungen und Substanzkonsum

L. Falcato, S. Graf, P. Bruggmann

Dieser Beitrag beleuchtet die Wirkungen häufig konsumierter psychoaktiver und weiterer Substanzen auf die Leber und ihre Funktionen und bespricht die dabei ablaufenden physiologischen Prozesse.

Die aktuelle wissenschaftliche Literatur zeigt, dass die meisten der besprochenen psychoaktiven Substanzen biochemische Eigenschaften haben, welche die Leber belasten und in Ausnahmefällen zu lebensbedrohlichen Zuständen führen können. In der Regel ist ein massvoller Umgang mit den besprochenen Substanzen (recreational use) jedoch mit einem vertretbaren Risiko möglich. Problematisch wird es, wenn sich verschiedene schädigende Faktoren kumulieren.

Personen, die regelmässigen Alkohol- und/oder Substanzkonsum betreiben, ist eine periodische Vorsorgeuntersuchung des Leberzustandes zu empfehlen. Auch ein Impfschutz vor Hepatitis A und B sowie ein Hepatitis-C-Test sind ratsam. Zur Verringerung des Risikos möglicher Leberschädigungen ist das Einschalten zwischenzeitlicher Karenzphasen des Konsums empfehlenswert, während deren sich die Leber erholen kann. Ausserdem sollte auf eine ausgewogene Ernährung, ausreichende Flüssigkeitszufuhr und genügend Bewegung geachtet werden.

Einleitung

Die Leber spielt eine zentrale Rolle bei der Umwandlung der von aussen in den menschlichen Körper aufgenommenen Stoffe: Nahrungs- oder Genussmittel, Mineralien, Metalle, pflanzliche und synthetische Giftstoffe und Heilmittel ebenso wie psychotrope Substanzen.

Stoffwechselfunktionen der Leber

Physiologische Prozesse bei denen der Leber eine wesentliche Rolle zukommt sind:

↪ *Aminosäuren-Stoffwechsel*: Die Leber baut das mit der Nahrung aufgenommene tierische und pflanzliche Eiweiss ab bzw. um und wieder zu körpereigenen chemischen Verbindungen zusammen. Die dabei beteiligten, vielfältigen und komplexen biochemischen Vorgänge (z.B. Transaminierung, oxidative Desaminierung, Decarboxylierung) werden als Aminosäuren-Stoffwechsel bezeichnet. Aminosäuren dienen als Bausteine für die Synthese aller Proteine (Eiweisse), welche für das Wachstum und die Erneuerung aller Körperzellen und die Produktion von Hormonen und Enzymen notwendig sind.

↪ *Ammoniak-Entgiftung*: Beim Abbau von Eiweiss entsteht das giftige Ammoniak. Die Leber neutralisiert das Ammoniak und bildet es zu Harnstoff um. Der Harnstoff wird über die Niere ausgeschieden.

↪ *Glukose-Stoffwechsel*: Die Leber bildet den Einfachzucker Glukose und das Speicherkohlenhydrat Glykogen aus Aminosäuren (Glukogenese) oder durch Abbau von Kohlenhydraten. Der Einfachzucker Glukose steht für die sofortige Energiegewinnung

bereit, während der Mehrfachzucker Glykogen als Vorrat gespeichert wird.

→ *Fett-Stoffwechsel*: Die Leber bildet den Gallensaft (Cholesterol und daraus abgeleitete Gallensäuren), der in der Gallenblase gespeichert wird. Dies dient der Fettverdauung, bei welcher Nahrungsfette zunächst in kleine Tröpfchen zersetzt, dann abgebaut, wieder zu körpereigenen Fetten (Lipiden) zusammengesetzt und schliesslich im Fettgewebe, in Muskeln, aber auch in der Leber selbst gespeichert werden. Ausserdem können Triglyceride und Cholesterin in der Leber auch aus z.B. Glukose synthetisiert werden.

→ *Biotransformation*: Im Rahmen dieser Stoffwechselreaktionen werden aus der Umwelt in den Körper aufgenommene Fremdstoffe (Xenobiotika) in eine ausscheidbare, wasserlösliche Form umgewandelt. Dabei werden sowohl biologisch aktive in inaktive Stoffe umgeformt (Entgiftung) als auch umgekehrt (Giftung/Bildung von Endotoxinen). Diese biochemischen Umwandlungsprozesse basieren auf der Auslösung (Induktion) und Hemmung (Inhibition) von Enzymen. Enzyme haben eine relativ geringe Substratspezifität, d.h. sie bewirken chemische Reaktionen mit einer ganzen Gruppe von Substanzen bzw. interagieren gleichzeitig mit unterschiedlichen Substanzen. Der Umbau der Xenobiotika erfolgt in verschiedenen Reaktionsschritten bzw. Phasen (I. Funktionalisierung, II. Konjugation, III. Transport) mit je typischen chemischen Reaktionen wie Oxidation (z.B. Alkohol-Dehydrogenasen, Cytochrom-P450-Oxygenasen), Glucuronidierung, Acetylierung, Methylierung etc. Es treten genetische Variationen (Polymorphismen) und Mutationen auf, aus denen

interindividuelle Unterschiede im Aufbau der Enzyme und in den damit verbundenen Prozessen resultieren.

→ *Weitere Leberfunktionen* betreffen die Regulation des Spurenelement- und Vitaminstoffwechsels, den Abbau und die Ausscheidung des gelben Blutfarbstoffes Bilirubin, die Produktion der Blutgerinnungsfaktoren, die Regulation des Säure-Base-Haushalts sowie die Blutbildung beim Fötus bis zum siebten Schwangerschaftsmonat.

Pathologie der Leber

Leberschädigungen (Veränderungen des Lebergewebes) haben ein sehr breites Spektrum des Schweregrades. Je nachdem, ob Alkoholkonsum bei der Entstehung hauptursächlich beteiligt ist oder nicht, wird zwischen alkoholischen und nicht alkoholischen Lebererkrankungen (engl. (Non-)Alcoholic Liver Disease, (N)ALD) unterschieden. Die beiden Formen sind jedoch histologisch nicht zu unterscheiden. Auch gibt es bei ALD und NALD gemeinsame pathogenetische Prozesse.¹

Fettleber (Steatose, Steatosis hepatis)

Sie entsteht, wenn der Körper mehr Fette bildet oder erhält, als er abbauen kann. Dann lagern sich die Fette in den Zellen der Leber ein. In den westlichen Industrieländern sind die Ursachen dafür vor allem Übergewicht, Diabetes mellitus und übermässiger Alkoholkonsum (mehr als 3 resp. 2 Standarddrinks/Tag für Männer resp. Frauen). Auch durch Medikamente, Gifte (z.B. Pilzgifte, psychoaktive Substanzen) und Mangelernährung kann sich eine Fettleber ausbilden. Eine besondere Form stellt die schwangerschaftsbedingte Fettleber

dar. In einigen Fällen bleibt die Ursache für die Leberverfettung aber im Dunkeln. Eine Fettleber verursacht meist keine Symptome; manchmal macht sich ein leichtes Druck- oder Völlegefühl im rechten Oberbauch bemerkbar.

Die Fettleber ist in den westlichen Industriestaaten weit verbreitet und kann als „Volkskrankheit“ bezeichnet werden. In einer 2011 veröffentlichten Studie aus den USA wurde unter 328 untersuchten Personen im Alter von 28 bis 70 Jahren (Mittelwert: 55 J.) bei 46% eine nicht alkoholische Fettleber diagnostiziert. Als Risikofaktoren wurden männliches Geschlecht, Bluthochdruck und Diabetes identifiziert.² Bei chronischem Alkoholkonsum von mehr als 80g/Tag wird davon ausgegangen, dass sich mit 80- bis 90%iger Wahrscheinlichkeit eine Fettleber entwickelt.³ Eine solche ist reversibel und kann durch zwei- bis vierwöchige Alkoholabstinenz abheilen. Die ätiologische Unterscheidung in alkoholische/nicht alkoholische Ursache wird als wichtig erachtet, da alkoholische Fettleber eine schlechtere Prognose habe.⁴

Leberentzündung (Hepatitis)

Aus einer Fettleber kann sich eine Entzündung der Leber (Hepatitis) entwickeln. Eine Leberentzündung kann aber auch aufgrund einer anderen Ursache, z.B. einer Virusinfektion, hinzukommen. Eine entzündliche Fettleber wird Steatohepatitis genannt. Der Schweregrad kann von einer leichten, asymptomatischen Funktionsstörung bis zu akutem Leberversagen reichen. In der bereits erwähnten amerikanischen Studie betrug die Prävalenz der Steatohepatitis insgesamt 12%. Von den Patienten mit Fettleber hatten 30% zusätzlich auch eine Leberentzündung.

In Dänemark (ca. 5.4 Mio. Einwohner) wurden in einer Register-basierten Studie alle hospitalisierten Fälle von alkoholischer Fettleber und Leberentzündung der Jahre 1997 bis 2008 ermittelt. Sie beliefen sich auf insgesamt 136 Personen mit reiner alkoholischer Fettleber und 58 Personen mit einer alkoholischen Steatohepatitis (ASH). Für die Patienten mit alkoholischer Fettleber wurde ein 5-Jahres-Risiko für die Entwicklung einer Leber-Zirrhose von 7% berechnet, für die Gruppe mit ASH ein Risiko von 16%.⁵

Leberfibrose (Leberverschärung)

Als Leberfibrose werden Umbauvorgänge in der Leber bezeichnet, bei der zunehmend Lebergewebe durch Bindegewebe ersetzt wird. Ausgangspunkt ist die Umwandlung von Fett- und Leberzellen in Kollagensynthetisierende Zellen. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Kollagenbildung bei einem gleichzeitig verminderten Abbau von Kollagenfasern. Durch eine solche verstärkte Fibrosierung und eine verminderte Synthese gegensätzlich wirkender Enzyme entsteht eine zunehmende Architekturstörung des Lebergewebes.

Eine Leberfibrose kann das Resultat einer Vielzahl chronischer Erkrankungszustände der Leber sein. Häufige Ursachen sind unter anderem chronische Virushepatitis, alkohol- oder nicht alkoholbedingte Fettleber, chronische Einwirkung giftiger Substanzen auf die Leber, Leberstauung (z.B. bei Rechtsherzinsuffizienz) oder länger andauernder Gallenstau. Höheres Alter, höheres Gewicht (BMI), weibliches Geschlecht, Eisenüberschuss und erhöhter Blutzuckerspiegel wurden ebenfalls als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer Fibrose identifiziert.⁶

Leberzirrhose (Schrumpfleber)

Bei der Zirrhose kommt es in Folge einer entzündlichen Fibrose zu einer Zerstörung der Läppchen- und Gefässarchitektur der Leber. Sie stellt das Endstadium der oben beschriebenen Lebervernarbung dar. Es wird zwischen kompensierter (d.h. mit noch erhaltener Funktion) und dekomensierter Leberzirrhose unterschieden, wobei letztere durch Leberinsuffizienz und Pfortader-Bluthochdruck bei reduzierter Durchblutung der Leber gekennzeichnet ist. Die Inzidenz in westlichen Industrieländern beträgt ca. 250 Fälle pro 100'000 Einwohner und Jahr. Es erkranken etwa doppelt so viele Männer wie Frauen. Als ursächlich gilt Alkoholabusus in ca. 60% der Fälle, virale Hepatitiden bei 30% und in 10% andere Ursachen.⁷ Für Personen mit einer Leberzirrhose wurde eine 12-fach erhöhte standardisierte Mortalitätsrate gefunden, bezogen auf alle Todesursachen.⁸

Leberkrebs

Unter dem Begriff Leberkrebs werden die bösartigen Tumoren (Wucherungen) der Leber zusammengefasst. Dabei wird zwischen dem Leberzellkarzinom und dem Gallengangkarzinom unterschieden. Leberkrebs ist selten, tritt jedoch bei bestimmten Vorerkrankungen (alkoholische Leberschrumpfung, chronische Leberentzündung) häufiger auf. Den Grossteil der bösartigen Neubildungen der Leber stellen aber sekundäre Lebermetastasen von Malignomen anderer Organe dar.

Komplikationen

Ausgehend von einer schweren Leberschädigung können andere Organe gravierend, unter Umständen lebensbedrohlich, beeinträchtigt werden, beispielsweise das Gehirn (hepatische Enzephalopathie), Blut, Gefäs-

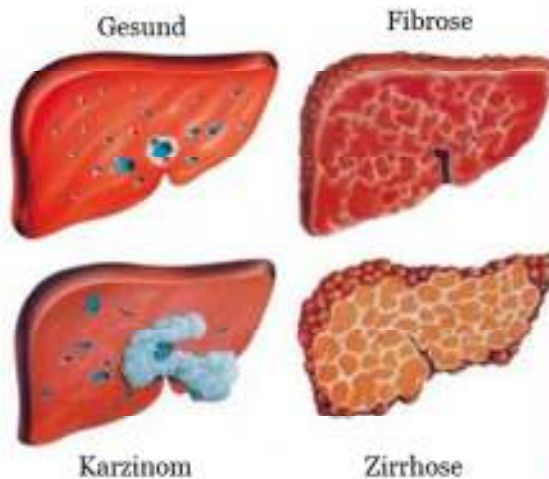
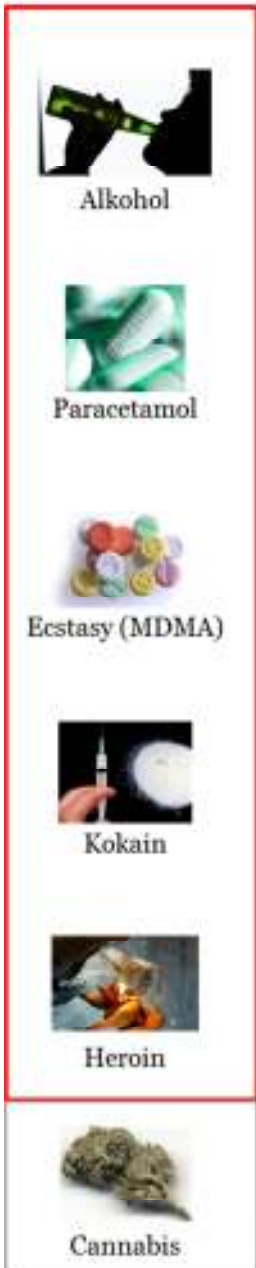
se und Kreislauf (Varizen, Thrombosen), Knochen (Osteoporose) sowie Nieren.

Der Einfluss psychotroper Substanzen sowie von Medikamenten und Umweltgiften

Die folgende Literaturzusammenfassung beleuchtet den Zusammenhang von Leberschädigungen mit häufig konsumierten psychoaktiven Substanzen und weiteren Stoffen und die dabei beteiligten physiologischen Prozesse.

Alkohol

Laut neueren Untersuchungen trinken in der Schweiz ca. 15% der über 15-Jährigen (ca. 1 Million Personen) Alkohol in einer auf lange Sicht schädlichen Form (inkl. „Schäden“ für die Gesellschaft). Dabei ist auch die Schädlichkeit grosser Mengen von Alkohol für die Leber von Relevanz. So machten beispielsweise im Australien der 1990er-Jahre alkoholische Leberzirrhosen ca. die Hälfte aller Lebererkrankungen aus.⁹ Es konnten 42% der alkoholbedingten Todesfälle auf chronische Erkrankungen im Zusammenhang mit Alkoholkonsum (z.B. Zirrhose, Abhängigkeit) und 28% auf akute Ereignisse (z.B. Verkehrsunfälle) zurückgeführt werden. Bei 30% spielten chronische und akute Ursachen gleichzeitig eine Rolle.¹⁰ Schätzungen gehen davon aus, dass sich die jährliche Leberzirrhosen-Rate in einer Bevölkerung je 1 Liter Pro-Kopf-Alkoholkonsum bei Männern um 14% und bei Frauen um 8% erhöht.¹¹

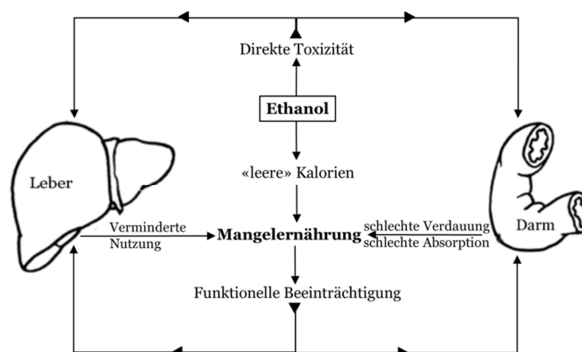


Auch die über die Lebenszeit kumulierte konsumierte Alkoholmenge ist stark mit alkoholbedingten Leberschädigungen assoziiert. Gemäss den Resultaten einer Meta-Analyse scheint auch moderater Alkoholkonsum (25g/Tag) signifikant mit dem Zirrhose-Risiko verknüpft. Das relative Risiko steigt dosisabhängig: mit 50g/Tag ist es ca. doppelt, mit 100g/Tag fünfmal so hoch.¹² Neben der Alkoholmenge spielt auch die Art des alkoholischen Getränks eine Rolle. Reine Rotweintrinkende weisen ein tieferes Risiko auf als Konsumenten unterschiedlicher alkoholischer Getränke.¹³ In einer grossen, prospektiven, bevölkerungsbasierenden 12-jährigen Follow-up-Studie wurde eine jährliche Inzidenzrate der alkoholbedingten Leberzirrhose von 0.2% für Männer und 0.3% für Frauen gefunden. Der Grenzwert für schädlichen Alkoholkonsum lag für Frauen bei 7-13 Standarddrinks pro Woche und bei 14-27 Standarddrinks pro Woche für Männer.¹⁴

90% des eingenommenen Alkohols wird in der Leber über oxidative und nicht-oxidative Pfade verstoffwechselt (metabolisiert). Dem lebertoxischen Alkohol-Abbauprodukt Acetaldehyd wird eine Schlüsselrolle bei der Entstehung alkoholbedingter Leberschädigungen zuerkannt.

Im Unterschied zu anderen Substanzen wird Ethanol (reiner Alkohol) dem Körper in grossen absoluten Mengen zugeführt, was mit einer entsprechend hohen körperlichen Gesamtbelastung verbunden ist. Ausserdem ist Ethanol reich an „leeren“ Kalorien (7.1 kcal/g) und übertrifft den Energiegehalt von Kohlenhydraten oder Proteinen. Es wird geschätzt, dass bei Alkoholabhängigen durchschnittlich die Hälfte der Energiezufuhr durch Ethanol erfolgt.

Dies begünstigt eine Mangelernährung, da andere Nahrung ersetzt wird und unter Umständen notwendige Nährstoffe, Vitamine und Spurenelemente dem Organismus nicht in ausreichender Menge zugeführt werden. Mangelernährung wird ausserdem durch sekundäre Mechanismen verursacht (z.B. Bauchspeicheldrüsen-Insuffizienz, beeinträchtigtiger Leber-Metabolismus), die ihrerseits wiederum zu Leberschädigungen führen können.¹⁵



Cannabis

Cannabis ist die am häufigsten konsumierte illegale psychoaktive Substanz. Es wird geschätzt, dass 2012 ca. 6% (Männer: 9%, Frauen 4%) der Schweizer Bevölkerung mindestens einmal im Jahr Cannabis konsumiert haben.¹⁶ Ca. 1% konsumiert (fast) täglich. Der Konsum ist in jüngeren Altersgruppen weiter verbreitet.¹⁷

Cannabis enthält verschiedene Wirkstoffe, sogenannte Cannabinoide. Diese wirken über das körpereigene Endocannabinoidsystem, dessen vielfältige Funktionen erst nach und nach entdeckt werden. CB2-Cannabinoidrezeptoren sind insbesondere in den Leber- und in den Immunzellen vorhanden. Am besten untersucht ist das Tetrahydrocannabinol (THC), das für die Rauschwirkung wesentlich ist und das Cannabidiol (CBD), welches nur schwach

psychoaktiv ist, jedoch entkrampfende, entzündungshemmende, angstlösende und weitere pharmakologische Effekte hat. CBD wirkt den psychischen Effekten des THC entgegen. Das Mischverhältnis der Cannabinoide im Cannabis kann sehr unterschiedlich sein und ist abhängig von Sorte, Anbaubedingungen, Verarbeitung und Lagerung der Pflanze.

Eine Schädigung der Leber wird in der Regel nicht zu den grössten Gesundheitsrisiken des Cannabiskonsums gezählt.¹⁷ In der wissenschaftlichen Literatur finden sich jedoch widersprüchliche Ergebnisse. Einerseits wurden in präklinischen Studien Befunde gemacht, die auf eine Beteiligung des Endocannabinoidsystems an den pathogenetischen molekularbiologischen Mechanismen von Leberschädigungen hindeuten.^{12, 18} Auch in einer klinischen Querschnittsuntersuchung von 315 HCV-infizierten Personen wurde in der Gruppe der täglichen Cannabiskonsumern ein höherer Anteil mit fortgeschrittener Fettleber (Steatosis) festgestellt als bei den Gelegenheitskonsumenten und bei Nichtkonsumenten.¹⁸ In einer retrospektiven Kohortenstudie von Personen mit schwerer Leberschädigung (Transplantationskandidaten) wurde dagegen kein negativer Einfluss des Cannabiskonsums auf das Mortalitätsrisiko gefunden.²⁰ Auch eine neue, prospektive Studie von 690 HIV/HCV-koinfizierten Personen ohne relevante Leberschädigung bei Einschluss (40% mit täglichem Cannabiskonsum) fand keine Evidenz dafür, dass Cannabiskonsum die Entwicklung einer Fibrose oder Zirrhose beschleunigt.²¹ Andere Autoren haben gar protektive Effekte beschrieben.¹⁹

Kokain

Wie im Vorjahr haben auch 2012 ca. 0.4% der Schweizerischen Bevölkerung mindestens einmal Kokain konsumiert (Männer 0.5%, Frauen 0.3%).¹⁶ Aus zahlreichen Studien ist bekannt, dass Kokain irreversible strukturelle Veränderungen von Gehirn, Herz, Lunge und anderer Organe wie Leber und Nieren verursachen kann. Kokain kann zur Verengung der Herzkranzgefässe, atherosklerotischen Phänomenen und Thrombusbildung führen.

An der Entstehung dieser Schäden sind viele Mechanismen beteiligt. Die meisten der direkten toxischen Effekte werden durch oxidativen Stress und mitochondriale Dysfunktion beim Stoffwechsel von Noradrenalin oder bei der Metabolisierung von Norkokain vermittelt, so auch Kokain-induzierte Leberschädigungen.^{22, 23} Im oxidativen Metabolismus von Kokain werden für den Körper schädliche Formen des Sauerstoffs (reaktive Sauerstoffspezies, ROS) wie Wasserstoffperoxid und Stickstoff-Radikale gebildet, die vermutlich ursächlich sind für Kokain-assoziierte Leberschädigungen.²⁴

Bei Mäusen konnten nach hochdosierten Kokain-Injektionen in den Magen (10–60mg/kg) Leberschädigungen nachgewiesen werden, ohne dass gleichzeitig Herzschäden auftraten.²⁵ In einer klinischen Kohorte von 39 Patienten mit einer akuten Kokainüberdosis und Rhabdomyolyse (Auflösung der quergestreiften Muskelfasern) wurde in 16 Fällen (41%) Anzeichen für eine schwere Leberschädigung (ALT > 400 U/I) gefunden, in 7 Fällen (18%) für eine leichtere (ALT 36 – 399 U/I) und in 16 Fällen (41%) keine Anzeichen. Die Autoren folgerten, dass eine Kokainintoxikation mit

einer Leberschädigung einhergehen kann, diese jedoch wahrscheinlich multifaktoriell bedingt ist.²⁶

In einer prospektiven Studie wurden 738 HCV-positive Personen über einen Zeitraum von 15 Jahren und bis 54 Jahre nach der vermutlichen Ansteckung beobachtet, wobei intranasaler Kokainkonsum (n=79) als unabhängiger Risikofaktor für den Erwerb von HCV gefunden wurde.²⁷ Das bei nicht-steriler Applikation bestehende Risiko einer Übertragung viraler Hepatitiden dürfte als grösseres Problem einzustufen sein, als die direkte Hepatotoxizität von Kokain.

MDMA (Ecstasy) und Amphetamin-derivate

In Europa ist Ecstasy heutzutage die am zweithäufigsten konsumierte illegale Substanz nach Cannabis.²⁸ Relevante Intoxikationen mit Ecstasy und entsprechende internistische Komplikationen treten jedoch vergleichsweise selten auf.²⁹⁻³² Für die USA wird jährlich mit einem Todesfall durch Ecstasy pro 1.5 Mio. Personen gerechnet.³³ Von 342 Patienten der King's Liver Unit in London (1993-1994) wurden lediglich zwei (0.6%) wegen Ecstasy-Konsums behandelt;²² in einem spanischen hepatologischen Zentrum (1994-1996) fünf von 62 (8.1%).⁵⁷ Allerdings ist Ecstasy-Konsum bei Patienten unter 25 Jahren der zweithäufigste Grund für Leberkomplikationen^{30,42,45}, welche im Einzelfall letal ausgehen oder eine Transplantation erfordern können.^{34, 35} Ecstasy besteht hauptsächlich aus 3,4-Methylenedioxy-N-Methylamphetamin (MDMA).³⁴ Damit gehört es zur Substanzgruppe der Amphetamine, welche wiederum den körpereigenen Katecholaminen (Dopamin, Noradrenalin

und Adrenalin) sehr ähnlich sind.³⁶ MDMA bewirkt in erster Linie eine Erhöhung der freien Konzentration von Serotonin, aber auch von Dopamin und Noradrenalin³⁶⁻³⁸ Zu den häufigsten akuten Nebenwirkungen und internistischen Komplikationen von MDMA zählen das Serotonin-Syndrom, Hyperthermie (Überhitzung), Dehydration (Austrocknung), Rhabdomyolyse (Faserzerfall quergestreifter Muskulatur), disseminierte intravasale Gerinnung (DIC, Blutgerinnungsstörung), Herzrhythmusstörungen sowie Hirn-, Nieren- und Leberschäden.^{29, 34, 39-43} Todesfälle, welche auf den Konsum von Ecstasy zurückgeführt werden, lassen sich gehäuft mit einer Trias aus Hyperthermie, Rhabdomyolyse und DIC in Verbindung bringen.^{35, 38} Verschiedene Fallberichte und Kohortenstudien zeigen aber auch (potenziell) letale Ausgänge hepatotoxischer Komplikationen von MDMA-Konsum folgender zwei Typen: Schwere Leberschäden im Zusammenhang mit Hyperthermie direkt nach dem Konsum einerseits und andererseits Fälle akuter cholestatischer Hepatitis, welche nach einer Latenzperiode von Tagen bis Wochen auftritt und nicht auf Hyperthermie zurückzuführen ist.^{39, 41, 43, 44} Das Spektrum der MDMA-Hepatotoxizität im Allgemeinen reicht von leichtgradigen Hepatitiden mit spontaner Remission bis zu fulminantem Leberversagen.^{29, 31} Andere Amphetamine können bei Überdosierung ähnliche Muster von Leberschäden verursachen.⁴⁵ Die Hepatotoxizität von MDMA hingegen ist unabhängig von Dosis und Konsumhäufigkeit^{29, 31, 44, 46} und damit wahrscheinlich idiosynkratischer Natur (angeborene oder erworbene Überempfindlichkeit) und/oder situationsinduziert (Hitze, agitiertes Tanzen, Interaktionen mit anderen Substanzen).^{39, 43}

Die Wirkmechanismen der Hepatotoxizität von Ecstasy sind allerdings nicht genau bekannt.^{46, 47} Prospektive Studien über die hepatotoxischen Mechanismen von Ecstasy und seiner Pharmakokinetik beim Menschen liegen nicht vor. Neueste Forschungsarbeiten im Tierversuch und anhand von In-vitro-Untersuchungen diskutieren hauptsächlich zwei mögliche Muster des Pathomechanismus: Zelltod als Folge von (1) toxischen Effekten von MDMA und seinen Abbauprodukten oder (2) Hyperthermie.^{31, 40, 46}

(1) Am Abbau von MDMA und an der Neutralisierung seiner Metaboliten sind die Zytochrom-P450-Isoenzyme CYP2D6 und CYP3A4, das hepatische Glutathion (GSH) und das Enzym Katechol-O-Methyltransferase (COMT) beteiligt. Sind diese nicht oder nur beschränkt verfügbar, kommt es auf der Zellebene zu verschiedenen biochemischen Veränderungen, welche den Zelltod und schliesslich schwere Leberschäden verursachen können. Dies ist der Fall, wenn der Vorrat an GSH erschöpft ist³⁷ und/oder CYP2D6 durch MDMA gehemmt wird, wodurch sich der Stoffwechselprozess auf Phase II der Biotransformation und damit auf das COMT verlagert.^{47, 48} Zusätzlich verschärft wird die Situation, wenn auch noch andere (Gift-)Stoffe abgebaut werden müssen, welche in vielen Fällen ebenfalls über diese Enzyme metabolisiert werden.

(2) Hyperthermie in Folge von Ecstasy-Konsum verursacht Leberschäden ähnlich eines Hitzschlags.^{35, 43} Normalerweise reagiert die Leber auf Überhitzung mit Hitzeschockproteinen, welche die Toleranz der Leberzellen gegenüber thermalem Stress erhöhen. Unter dem Einfluss von MDMA

versagt dieser Schutzmechanismus⁴⁹, und es kommt aufgrund einer Dysfunktion der hepatischen Mitochondrien zur Lipidperoxidation.³¹ Zusätzlich dazu kann eine Hyperthermie auch die Erschöpfung der GSH-Reserven beschleunigen und steigert so das Risiko, dass die Leber verstärkt toxischen MDMA-Abbauprodukten ausgesetzt wird.⁵⁰

Schliesslich spielen auch immunologische Mechanismen eine Rolle bei Ecstasy-induzierten Leberschäden.³⁵ Forschungsarbeiten über die Wirkung von Ecstasy auf das Immunsystem von Tieren und Menschen belegen einen suppressiven Effekt von MDMA sowohl auf das immanente als auch das adaptive Immunsystem.^{37, 46} Im körpereigenen Abwehrsystem fungiert MDMA also als chemischer Stressor³⁷ und kann damit potenziell zu einer grösseren Anfälligkeit gegenüber hepatischen Infektionskrankheiten wie Hepatitis A, B oder C führen.⁴⁶ Ebenfalls als potenziell hepatotoxisch eingestuft werden Verunreinigungen und andere Zusätze von Ecstasy-Tabletten.^{29, 38, 40}

Heroin und andere Opiode

0.9% der Schweizer Wohnbevölkerung ab 15 Jahren haben schon einmal in ihrem Leben Heroin konsumiert (Männer: 1.6%; Frauen: 0.3%).¹⁶ Für den Kanton Zürich wurde die Prävalenz der regelmässig Heroinkonsumierenden zu Beginn des 21. Jahrhunderts, bei abnehmendem Trend, auf rund 7'500 Personen (ca. 0.6% der Bevölkerung über 15 Jahre) geschätzt.⁵¹ Rund die Hälfte davon stehen an einem durchschnittlichen Kalendertag in einer opioidgestützten Behandlung (mit Methadon, Buprenorphin, Morphin oder verschriebenem Heroin). Der Metabolismus geschieht überwiegend in der Leber. Heroin wird

rasch zu Morphin abgebaut, das wiederum in Morphin-3-Glucuronid, einen inaktiven Metaboliten und Morphin-6-Glucuronid, einen potenten μ -Opioid-Rezeptor-Agonisten, umgewandelt wird.^{52, 53}

Über Leberschädigungen durch Opioide wurde wenig publiziert. Im Tierversuch zeigten Mäuse nach Verabreichung von Heroin eine erhöhte Produktion reaktiver Sauerstoffspezies in den weissen Blutkörperchen und eine Erhöhung des oxidativen Schadens von Proteinen und Lipiden in Gehirn und Leber.⁵⁴ Ein Vergleich von Biopsien von 19 Heroinabhängigen und 13 ehemaligen Heroinkonsumenten mit denjenigen aus einer Gruppe von Nicht-Konsumierenden zeigte in beiden Heroin-Gruppen morphologische Leberveränderungen. Die Autoren vermuteten daraufhin, dass Heroin für eine frühe und progressive zentrolobuläre Leberfibrose verantwortlich sein könnte. Es waren jedoch keine Hepatitis-C-Marker verfügbar.⁵⁵

In einer explorativen Untersuchung (n=152, 18% HCV+) wurde keine Evidenz für eine Hepatoxizität von Buprenorphin gefunden.⁵⁶ Andererseits wurde ein Fall beschrieben, der darauf schliessen lässt, dass Buprenorphin bei anfälligen Personen auch in therapeutischen Dosen Leber- und Nierenversagen auslösen kann, möglicherweise durch direkte mitochondriale Toxizität.⁵⁷

Verschiedene epidemiologische Studien zeigten übereinstimmend, dass Leberschädigungen unter Heroinabhängigen, unabhängig von deren Verursachung, ein häufiges Problem sind. Eine prospektive Verlaufsstudie folgte einer Kohorte von 581 männlichen Heroinabhängigen in Kalifornien

über mehr als 33 Jahre. Im neuesten Follow-up (1996/97) waren 282 Patienten (48,5%) verstorben. Es wurden die potenziell verlorenen Lebensjahre vor dem 65. Altersjahr berechnet. Im Durchschnitt verloren Heroinabhängige in dieser Kohorte 18,3 (SD = 10.7) der potenziellen Lebensjahre vor 65. Von den insgesamt potenziell verlorenen Lebensjahren entfielen 22,3% auf Überdosis Heroin, 14,0% auf chronische Lebererkrankungen und 10,2% auf Unfälle.⁵⁸

Ein durchschnittlich 22-jähriges Follow-up einer australischen Kohorte von 2'489 Personen, die in den 1980er-Jahren eine Methadonbehandlung begannen, ergab in 17% der Todesfälle eine leberbedingte Ursache, am häufigsten virale Hepatitis. Die Gesamtsterblichkeit für alle Leber-Ursachen betrug 1,4 Todesfälle je 1000 Personenjahre, 14,5-mal mehr als in der Allgemeinbevölkerung. Die standardisierte Mortalitätsrate (SMR) von Frauen (27,9) war höher als diejenige der Männer (14,5). Die leberbedingte Sterblichkeit erhöhte sich im Laufe der Zeit kontinuierlich und entwickelte sich bis zum Ende des Follow-up zur häufigsten Todesursache.⁵⁹

Während die direkten hepatotoxischen Effekte von Heroin und anderen Opioiden als relativ gering einzuschätzen sind, ist insbesondere bei nicht-steriler Injektion ein indirekter Effekt problematisch, nämlich das Risiko für eine Infektion mit durch Blut übertragenen leberschädigenden Krankheitserregern (Hepatitis, HIV).

Paracetamol und Medikamente

Paracetamol (auch Acetaminophen) ist unter den Handelsnamen Acetalgin®, Dafalgan®, Panadol®, Tylenol® etc. als rezeptfreies Schmerzmittel mit leicht entzün-

dungshemmender Wirkung frei erhältlich. Ausserdem ist es Bestandteil verschiedener Grippe-Medikamente. Seine Nutzung im Rahmen der Selbstmedikation ist deshalb weit verbreitet.

Paracetamol wird in der Leber metabolisiert und ist hepatotoxisch. Die Hepatotoxizität steht in direkter Abhängigkeit zur Plasmakonzentration. Während der Einsatz in den empfohlenen Dosierungen (1000 mg pro Einzeldosis und bis zu 4.000 mg pro Tag für Erwachsene), im Allgemeinen sicher ist, kann bereits eine kleine Überdosis tödlich sein. Die Grenze zwischen therapeutischer und tödlicher Dosis ist dabei relativ rasch überschritten – bereits eine Einnahme von 25 Prozent über der maximalen Tagesdosis kann Leberschäden verursachen, wenn sie über mehrere Tage erfolgt.⁶⁰ Eine Überdosierung von Paracetamol kann potenziell tödliches akutes Leberversagen verursachen. Gefährdet sind insbesondere Kinder und Personen mit vorgeschädigter Leber. Chronischer Alkoholmissbrauch erhöht das Risiko. Paracetamol moduliert auch das Endocannabinoid-System.⁶¹

Paracetamol-Toxizität ist die führende Ursache für akutes Leberversagen in der westlichen Welt.⁶²⁻⁶⁵ In den USA kommt es jährlich zu ca. 78'000 Notaufnahmen und mehr als 150 Todesfällen infolge einer Paracetamol-Überdosis.⁶⁶

Erstaunlich ist die unterschiedliche mediale Berichterstattung von Todesfällen im Zusammenhang mit Medikamenten und solchen aufgrund von illegalen Substanzen. Forsyth verglich die offiziellen Statistiken über Drogentote in Schottland in den 1990er-Jahren mit der entsprechenden Berichterstattung in den schottischen Zei-

tungen. Seine Ergebnisse zeigten, dass ein grosser Anteil der Todesfälle durch Drogen in der Presse gemeldet wurde, während Todesfälle durch Medikamente stark unterrepräsentiert waren. Zum Beispiel war über 26 von 28 Todesfällen berichtet worden, in denen MDMA (Ecstasy) einen möglichen Beitrag am Tod hatte. Im Gegensatz dazu erschienen nur einer von 256 durch Aspirin verursachten Todesfällen und 1/50 der Todesfälle durch Paracetamol in den Medien.⁶⁷

Auch in der Schweiz machten 2011 Medikamente den grössten Anteil der beim toxiologischen Zentrum bekannt gewordenen schweren Vergiftungen aus. Von insgesamt 35'000 gemeldeten Vergiftungen waren drei Viertel auf Medikamente (v.a. Analgetika), Haushaltsprodukte oder Pflanzen zurückzuführen. Von den schweren Fällen wurden 77% durch Medikamente und 12% durch Genussmittel oder psychoaktive Substanzen verursacht. Acht von elf Todesfällen gingen auf das Konto von Medikamenten, die restlichen drei auf dasjenige technisch-gewerblicher Chemikalien. Von acht Todesfällen durch Medikamentenvergiftung erfolgten sechs in suizidaler Absicht.⁶⁸

Pilz- und andere Umweltgifte

Es gibt eine Vielzahl weiterer Substanzen, die ein potenziell tödliches Leberversagen auslösen können. Neben Pilzgiften wie z.B. dasjenige des Knollenblätterpilzes (Amanitin)⁶⁹ oder der Schimmelpilz-Gattung Aspergillus (Aflatoxin)⁷⁰ sind z.B. Stoffe auf Erdölbasis (Petrochemikalien wie Benzin oder Plastik)⁷¹⁻⁷³ sowie Pestizide^{74, 75} zu nennen. Ausser einer direkten Exposition, z.B. bei der Herstellung oder Anwendung solcher Produkte, zählen auch Rückstände in der Nahrung zu den möglichen Ursachen für Leberschädigungen.

Häufigkeit der Vergiftungen bei Menschen in der Schweiz im Jahre 2011⁶⁸

Noxengruppe	Anzahl (%)
Medikamente	10'092 (35.5)
Haushaltsprodukte	7'501 (26.4)
Pflanzen	2'907 (10.2)
Technische/gewerbliche Produkte	1'705 (6.0)
Körperpflege und Kosmetika	1'585 (5.6)
Nahrungsmittel und Getränke	1'133 (4.0)
Genussmittel, Drogen und Alkohol	999 (3.5)
Produkte Landwirtschaft/Gartenbau	714 (2.5)
Pilze	455 (1.6)
(Gift-)Tiere	374 (1.3)
Tierarzneimittel	100 (0.4)
Andere oder unbekannte	841 (3.0)

Protektive Substanzen und Nahrungsergänzungsmittel

Im Folgenden werden einige Möglichkeiten der primären und sekundären Prävention von Leberschädigungen besprochen, die teilweise auch von therapeutischer Bedeutung sind. Die Frage lautet „Was tut der Leber gut?“

Ernährung

Die Ernährung und das Körpergewicht (s. oben, Fettleber) spielen eine wichtige Rolle zur Verhütung und im Umgang mit einer Lebererkrankung. Eine ausgewogene Ernährung besteht im richtigen Mischverhältnis aus Kohlenhydraten, Eiweissen, Fetten, Vitaminen und Mineralstoffen. Als ideal empfohlen wird eine Relation von 50% Kohlenhydraten, 30% Fetten und 20% Eiweissen. Die tägliche Fettmenge sollte zwischen 55 bis 70 Gramm liegen, was etwa der Hälfte entspricht, die in Deutschland durchschnittlich zu sich genommen wird.⁷⁶

Kaffee

Neueste Forschungsarbeiten attestieren dem Genussmittel einen deutlichen leberschützenden Effekt. Eine kürzlich aktualisierte Metaanalyse von Bravi et al. synthetisiert die Resultate von acht Kohorten- und acht Fall-Kontrollstudien und kommt zum Schluss, dass Kaffeetrinker im Vergleich zu Nicht-Trinkern ein um 40% geringeres Risiko für ein Leberzellkarzinom, Viel-Trinker gar ein um 50% reduziertes Risiko haben.^{77 78} Diese Beurteilung basiert auf der Beobachtung einer klaren, inversen Beziehung zwischen der täglich konsumierten Kaffeemenge und der Blutkonzentration der Serumtransaminasen (Leberenzyme) γ -Glutamyltransferase (GGT), Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST).^{79- 82} Derselbe umgekehrte Zusammenhang wurde auch für die täglich konsumierte Kaffeemenge und das Auftreten resp. Fortschreiten verschiedener Lebererkrankungen (Fettleber, Fibrose, Zirrhose, und Karzinome) festgestellt.^{83 84 85 80 86 82} Besonders ausgeprägt ist dieser Effekt bei Personen mit bereits geschädigter Leber und erhöhtem Risiko, z.B. solche mit chronischer HBV- oder HCV-Infektionen oder mit schädlichem Alkoholkonsum.^{78 87 88} Auch wurde gezeigt, dass hohe Dosen Kaffee (mehr als drei Tassen pro Tag) das Ansprechen auf die retrovirale Hepatitis-C-Therapie mit Peginterferon und Ribavirin verbessern.⁸⁹

Vitamine und Spurenelemente

Die Leber speichert Eisen sowie die Vitamine A, D, E, K und B12.⁷⁶ Verschiedene Forschungsarbeiten haben aufgezeigt, dass Leberschädigungen mit einem Vitaminmangel einhergehen^{15, 90} und die Vitamine A, E und C leberprotektiv wirken können.^{91, 92} Ein Überschuss gewisser Elemente, z.B.

von Eisen oder Kupfer, kann aber auch zu Problemen führen. Da gleichzeitig unterschiedliche Effekte ausgelöst werden – z.B. unterstützt Vitamin C das Immunsystem, fördert jedoch auch die Aufnahme von Eisen⁷⁶ – kann eine ambivalente Situation entstehen mit positiven oder negativen Folgen, je nach der aktuellen körperlichen Verfassung des Individuums. Gemäss einer prospektiven chinesischen Studie mit 132'837 Personen könnte es ausserdem eine Rolle spielen, ob diese Stoffe synthetischer oder natürlicher Herkunft sind: So führte die Einnahme von synthetischem Vitamin C und synthetischen Multivitamin-Präparaten unter Menschen mit selbstberichteter Leberschädigung oder erblicher Vorbelastung zu einem erhöhten Leberkrebs-Risiko. Mit der natürlichen Nahrung aufgenommenes Vitamin C und andere Vitamine hingegen zeigten keinen Effekt. Jedoch verringerten sowohl synthetisches als auch natürliches Vitamin E das Risiko für Leberkrebs.⁹² Andererseits kann ein leicht erhöhtes Herzinfarkt-Risiko im Zusammenhang mit Vitamin E nicht ausgeschlossen werden.⁷⁶ Synthetische Vitamine und Multivitamin-Präparate als Nahrungsergänzungsmittel sollten daher mit Zurückhaltung eingesetzt und mit einem Arzt oder Apotheker abgesprochen werden.

Silymarin

Aus den Samen der Mariendistel (*Silybum marianum*) wird eines der bekanntesten und potentesten Leberschutzmittel gewonnen – Silymarin.⁹³ Silymarin ist ein Substanzgemisch und besteht aus den Derivaten Silibinin, Isosilibinin, Silicristin und Silidianin.⁹⁴ Von diesen Flavonoiden resp. Polyphenolen ist das wasserlösliche Silibinin die wichtigste und aktivste Komponente.^{95 96} Die leberprotektive Wirkung von

Silymarin basiert auf drei grundlegenden Mechanismen: Erstens wirkt es antagonistisch gegenüber zahlreichen Lebertoxinen und hemmt diese am Eintritt in die Leberzellen.^{95 96} Zweitens schützt es als Antioxidans (Radikalfänger) die Zellmembranen vor Angriffen freier Radikale, die bei der Verstoffwechslung verschiedenster Substanzen als schädigende reaktive Metaboliten entstehen.⁹⁴ Drittens stimuliert es die Aktivität der nukleolären Polymerase A mit der Konsequenz einer gesteigerten ribosomalen Proteinsynthese und trägt so zur Regeneration und Neubildung von Leberzellen bei.⁹⁷

Silymarin schützt die Leber also vor oxidativem Stress und unterstützt die Heilung von Entzündungsprozessen.^{95 96} Es wird bei akuten Leberentzündungen durch Viren (Hep A, B oder C) oder Gifte, bei Leberfunktionsstörungen oder alkoholischen Leberkrankheiten mit oder ohne Zirrhose therapeutisch eingesetzt.^{94 93} Bei Knollenblätterpilzvergiftungen gilt Silibinin als Standardmedikation. Es hemmt den Eintritt der Amatoxine (Pilzgifte) in die Leberzellen indem es diese konkurriert und ihren enterohepatischen Kreislauf unterbricht.^{98 69 99} Zudem senkt Silymarin die Toxizität von Chemotherapien und lindert so deren Nebenwirkungen. Hoch dosiert und intravenös verabreicht hat Silibinin auch eine antivirale Aktivität gegen Hepatitis-C-Viren.^{101, 102} Silymarin selbst löst kaum Nebenwirkungen aus.⁹⁶ In sehr hohen Dosen kann es allerdings die Aktivität der Isoenzyme CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A4 hemmen¹⁰⁰, welche bei der Verstoffwechslung anderer Substanzen wie beispielsweise von MDMA, Alkohol oder Opioiden eine wichtige Rolle spielen. Silymarin-Produkte sind in der Apotheke mit Fachberatung frei erhältlich (z.B. Allsan®).

N-Acetylcystein

N-Acetylcystein (ACC, NAC, veraltet Mercaptursäure) ist ein synthetisches Arzneimittel, das primär zur Schleimlösung bei Atemwegserkrankungen und als Gegenmittel (Antidot) bei Paracetamolvergiftungen eingesetzt wird. Die Effektivität der Therapie ist davon abhängig, wie schnell nach Paracetamolaufnahme sie begonnen wird.⁶³ Der Einsatz von Acetylcystein kann Leberschäden abwenden oder abschwächen.^{103, 104} N-Acetylcystein wird frei verkäuflich angeboten (z.B. als Fluimucil®).

Diskussion

Es ist unvermeidlich, dass der menschliche Körper im Laufe des Lebens mehr oder weniger mit schädlichen Stoffen belastet wird. Für den Umgang des Organismus mit toxischen Substanzen und deren Neutralisation spielt die Leber eine zentrale Rolle. In diesem Zusammenhang ist auch ihre ausgesprochene Regenerationsfähigkeit bemerkenswert: Die Leber kann sich relativ rasch erholen, wenn sie den belastenden Substanzen nicht mehr ausgesetzt wird.⁷⁶

Die meisten der besprochenen psychoaktiven Substanzen haben biochemische Eigenschaften, welche die Leber belasten und in Ausnahmefällen auch zu lebensbedrohlichen Zuständen führen können. In der Regel ist ein massvoller Umgang mit den besprochenen Substanzen (recreational use) jedoch mit einem vertretbaren Risiko und ohne gravierende gesundheitliche Beeinträchtigungen möglich. Zur Verringerung des Risikos möglicher Leberschädigungen ist dabei das Einschalten zwischenzeitlicher Karenzphasen des Konsums empfehlenswert, während derer sich die Leber erholen kann. Ausserdem sollte auf eine ausgewo-

gene Ernährung, ausreichende Flüssigkeitszufuhr und genügend Bewegung geachtet werden.

Problematisch wird es bei chronischem hochdosierten Konsum (z.B. von Alkohol oder MDMA) und wenn verschiedene schädigende Faktoren zusammenkommen. Ein im Praxisalltag häufig beobachteter Grund für eine Leberzirrhose ist das Zusammenspiel von chronischem übermässigen Alkoholkonsum und chronischer Hepatitis C.

Allgemein ist für Personen, die regelmässigen Alkohol- und/oder Substanzkonsum betreiben, eine periodische Vorsorgeuntersuchung des Leberzustandes zu empfehlen. Auf diese Weise können Probleme frühzeitig erkannt und geeignete Massnahmen eingeleitet werden. Wichtig für die Patienten und Patientinnen ist das Wissen, dass eine solche Untersuchung mit einfachen Bluttests und bildgebenden Verfahren (Sonographie, Elastographie) erfolgen kann, ohne dass dazu sehr unangenehme Eingriffe wie z.B. eine Endoskopie oder Biopsie notwendig sind. Es ist jedoch zu beachten, dass das alleinige Testen von Lebertransaminasen keine sichere Aussage über das Vorliegen von Leberschädigungen gibt. Eine fortgeschrittene Leberfibrose, ja sogar Zirrhose, kann mit normalen Transaminasewerten einhergehen.

Für Personen mit regelmässigem Alkohol- und/oder Substanzkonsum ist auch ein Impfschutz vor Hepatitis A und B sowie ein Hepatitis-C-Test zu empfehlen.

Literatur

- 1 Sakaguchi S, Takahashi S, Sasaki T, Kumagai T, Nagata K. Progression of alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis: common metabolic aspects of innate immune system and oxidative stress. *Drug Metab Pharmacokinet* 2011;26(1):30-46.
- 2 Williams CD, Stengel J, Asike MI et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011;140(1):124-131.
- 3 Pateria P, de BB, Macquillan G. Liver abnormalities in drug and substance abusers. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27(4):577-596.
- 4 Maher JJ. Alcoholic steatosis and steatohepatitis. *Semin Gastrointest Dis* 2002;13(1):31-39.
- 5 Deleuran T, Gronbaek H, Vilstrup H, Jepsen P. Cirrhosis and mortality risks of biopsy-verified alcoholic pure steatosis and steatohepatitis: a nationwide registry-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35(11):1336-1342.
- 6 Raynard B, Balian A, Fallik D et al. Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease. *Hepatology* 2002;35(3):635-638.
- 7 Kremer P, Antwerpes F, Gerner A, Stieger N, von Westphalen G. Leberzirrhose. <http://flexikon.doccheck.com/de/Leberzirrhose> 2013 October 16. Accessed October 17, 2013.
- 8 Sorensen HT, Thulstrup AM, Mellekjær L et al. Long-term survival and cause-specific mortality in patients with cirrhosis of the liver: a nationwide cohort study in Denmark. *J Clin Epidemiol* 2003;56(1):88-93.
- 9 Holman CD, English DR. An improved aetiological fraction for alcohol-caused mortality. *Aust J Public Health* 1995;19(2):138-141.
- 10 Chikritzhs TN, Jonas HA, Stockwell TR, Heale PF, Dietze PM. Mortality and life-years lost due to alcohol: a comparison of acute and chronic causes. *Med J Aust* 2001;174(6):281-284.
- 11 Corrao G, Ferrari P, Zambon A, Torchio P. Are the recent trends in liver cirrhosis mortality affected by the changes in alcohol consumption? Analysis of latency period in European countries. *J Stud Alcohol* 1997;58(5):486-494.
- 12 Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, La VC. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med* 2004;38(5):613-619.
- 13 Becker U, Gronbaek M, Johansen D, Sorensen TI. Lower risk for alcohol-induced cirrhosis in wine drinkers. *Hepatology* 2002;35(4):868-875.
- 14 Becker U, Deis A, Sorensen TI et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology* 1996;23(5):1025-1029.
- 15 Lieber CS. Alcoholic fatty liver: its pathogenesis and mechanism of progression to inflammation and fibrosis. *Alcohol* 2004;34:9-19.
- 16 Suchtmonitoring Schweiz. Gebrauch von illegalen Drogen in der Schweiz im Jahr 2012. <http://tinyurl.com/p26kpj3> 2013 October. Accessed October 23, 2013.
- 17 Sucht Schweiz. Fragen und Antworten zu Cannabis. Lausanne; 2013.
- 18 Hezode C, Zafrani ES, Roudot-Thoraval F et al. Daily cannabis use: a novel risk factor of steatosis severity in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2008;134(2):432-439.
- 19 Comelli F, Bettoni I, Colleoni M, Giagnoni G, Costa B. Beneficial effects of a Cannabis sativa extract treatment on diabetes-induced neuropathy and oxidative stress. *Phytother Res* 2009;23(12):1678-1684.
- 20 Ranney DN, Acker WB, Al-Holou SN et al. Marijuana use in potential liver transplant candidates. *Am J Transplant* 2009;9(2):280-285.
- 21 Brunet L, Moodie EE, Rollet K et al. Marijuana smoking does not accelerate progression of liver disease in HIV-hepatitis C coinfection: a longitudinal cohort analysis. *Clin Infect Dis* 2013;57(5):663-670.
- 22 Riezzo I, Fiore C, De CD et al. Side effects of cocaine abuse: multiorgan toxicity and pathological consequences. *Curr Med Chem* 2012;19(33):5624-5646.
- 23 Valente MJ, Carvalho F, Bastos M, de Pinho PG, Carvalho M. Contribution of oxidative metabolism to cocaine-induced liver and kidney damage. *Curr Med Chem* 2012;19(33):5601-5606.
- 24 Vitcheva V. Cocaine toxicity and hepatic oxidative stress. *Curr Med Chem* 2012;19(33):5677-5682.
- 25 Wang JF, Ren X, DeAngelis J et al. Differential patterns of cocaine-induced organ toxicity in murine heart versus liver. *Exp Biol Med (Maywood)* 2001;226(1):52-60.
- 26 Silva MO, Roth D, Reddy KR, Fernandez JA, Albores-Saavedra J, Schiff ER. Hepatic dysfunction accompanying acute cocaine intoxication. *J Hepatol* 1991;12(3):312-315.
- 27 Allison RD, Conry-Cantilena C, Koziol D et al. A 25-year study of the clinical and histologic outcomes of hepatitis C virus infection and its modes of transmission in a cohort of initially asymptomatic blood donors. *J Infect Dis* 2012;206(5):654-661.
- 28 EMCDDA. Annual report 2010 - The State of the drug problem in Europe. 2010. Report No.: Euro Surveill 15.
- 29 Lange-Brock N, Berg T, Müller AR et al. [Acute liver failure following the use of ecstasy (MDMA)]. *Z Gastroenterol* 2002;40(8):581-586.
- 30 Hall AP, Henry JA. Acute toxic effects of "Ecstasy" (MDMA) and related compounds: overview of pathophysiology and clinical management. *Brit J Anaesthesia* 2006;96(6):678-685.

- 31 Jones AL, Simpson KJ. Review article: mechanisms and management of hepatotoxicity in ecstasy (MDMA) and amphetamine intoxications. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(2):129-133.
- 32 Fliege H, Franke D. Klinisches Wirkungsbild bei Ecstasy-Konsum. *Münch Med Wschr* 1998;140(586):589.
- 33 Patel MM, Wright DW, Ratcliff JJ, Miller MA. Shedding new light on the "safe" club drug: methylenedioxyamphetamine (ecstasy)-related fatalities. *Acad Emerg Med* 2004;11(2):208-210.
- 34 Bodmer M, Nemeš M, Scholer A, Bingisser R. Intoxikationen mit Amphetaminen - Bedeutung für die Notfallmedizin. *Schweiz Med Forum* 2008;8(30-31):534-538.
- 35 Cole JC, Sumnall HR. Altered states: the clinical effects of Ecstasy. *Pharmacol Ther* 2003;98(1):35-58.
- 36 Freitag M, Hurrelmann K. *Illegale Alltagsdrogen: Cannabis, Ecstasy, Speed und LSD im Jugendalter*. Weinheim und München: Beltz Juventa; 1999.
- 37 Rüssli P. *Ecstasy (MDMA)*. Berlin: VWB; 2009.
- 38 Daunderer M. *Drogenhandbuch für Klinik und Praxis - Diagnostik, Nachweis, Therapie, Prophylaxe, Recht, Drogenprofile*. Landsberg am Lech: Ecomed Medizin; 2005.
- 39 Selim K, Kaplowitz N. Hepatotoxicity of psychotropic drugs. *Hepatology* 1999;29(5):1347-1351.
- 40 Teter CJ, Guthrie SK. A comprehensive review of MDMA and GHB: two common club drugs. *Pharmacotherapy* 2001;21(12):1486-1513.
- 41 Ellis AJ, Wendon JA, Portmann B, Williams R. Acute liver damage and ecstasy ingestion. *Gut* 1996;38(3):454-458.
- 42 Henry JA, Jeffreys KJ, Dawling S. Toxicity and deaths from 3,4-methylenedioxyamphetamine ("ecstasy"). *Lancet* 1992;340(8816):384-387.
- 43 Hall AP, Henry JA. Acute toxic effects of 'Ecstasy' (MDMA) and related compounds: overview of pathophysiology and clinical management. *Br J Anaesth* 2006;96(6):678-685.
- 44 Burgess C, O'Donohoe A, Gill M. Agony and ecstasy: a review of MDMA effects and toxicity. *Eur Psychiatry* 2000;15(5):287-294.
- 45 National Library of Medicine. Drug records - Amphetamines. <http://livertox.nlm.nih.gov/Amphetamines.htm> 2013 July 18. Accessed October 31, 2013.
- 46 Antolino-Lobo I, Meulenbelt J, van den Berg M, van Duursen MB. A mechanistic insight into 3,4-methylenedioxyamphetamine ("ecstasy")-mediated hepatotoxicity. *Vet Q* 2011;31(4):193-205.
- 47 Maurer HH, Bickeböller-Friedrich J, Krämer T, Peters FT. Toxicokinetics and analytical toxicology of amphetamine-derived designer drugs (Ecstasy). *Toxicology letters* 2000;(112-113):133-142.
- 48 Tucker GT, Lennard MS, Ellis SW et al. The demethylenation of methylenedioxyamphetamine ("ecstasy") by debrisoquine hydroxylase (CYP2D6). *Biochem Pharmacol* 1994;47(7):1151-1156.
- 49 Lu D, Das DK. Induction of differential heat shock gene expression in heart, lung, liver, brain and kidney by a sympathomimetic drug, amphetamine. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;192(2):808-812.
- 50 Carvalho M, Carvalho F, Bastos ML. Is hyperthermia the triggering factor for hepatotoxicity induced by 3,4-methylenedioxyamphetamine (ecstasy)? An in vitro study using freshly isolated mouse hepatocytes. *Arch Toxicol* 2001;74(12):789-793.
- 51 Nordt C, Stohler R. Estimating heroin epidemics with data of patients in methadone maintenance treatment, collected during a single treatment day. *Addiction* 2008;103(4):591-597.
- 52 Antonilli L, Petecchia E, Caprioli D, Badiani A, Nencini P. Effect of repeated administrations of heroin, naltrexone, methadone, and alcohol on morphine glucuronidation in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;182(1):58-64.
- 53 Tolson AH, Li H, Eddington ND, Wang H. Methadone induces the expression of hepatic drug-metabolizing enzymes through the activation of pregnane X receptor and constitutive androstane receptor. *Drug Metab Dispos* 2009;37(9):1887-1894.
- 54 Pan J, Zhang Q, Zhang Y, Ouyang Z, Zheng Q, Zheng R. Oxidative stress in heroin administered mice and natural antioxidants protection. *Life Sci* 2005;77(2):183-193.
- 55 de Araujo MS, Guerret S, Gerard F, Chossegros P, Chevallier M, Grimaud JA. Quantitative studies on liver fibrosis and alpha-smooth muscle actin expression in heroin abusers. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 1997;43(4):589-596.
- 56 Bogenschutz MP, Abbott PJ, Kushner R, Tonigan JS, Woody GE. Effects of buprenorphine and hepatitis C on liver enzymes in adolescents and young adults. *J Addict Med* 2010;4(4):211-216.
- 57 Zuin M, Giorgini A, Selmi C et al. Acute liver and renal failure during treatment with buprenorphine at therapeutic dose. *Dig Liver Dis* 2009;41(7):e8-e10.
- 58 Smyth B, Hoffman V, Fan J, Hser YI. Years of potential life lost among heroin addicts 33 years after treatment. *Prev Med* 2007;44(4):369-374.
- 59 Gibson A, Randall D, Degenhardt L. The increasing mortality burden of liver disease among opioid-dependent people: cohort study. *Addiction* 2011;106(12):2186-2192.
- 60 Streuli Pharma. Acetalgin. <http://www.compendium.ch/mpro/mnr/2875/html/de#7500> 2011 June 8. Accessed October 30, 2013.
- 61 Hogestatt ED, Jonsson BA, Ermund A et al. Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolyase-dependent arachidonic acid conjugation in

- the nervous system. *J Biol Chem* 2005;280(36):31405-31412.
- 62 Daly FF, Fountain JS, Murray L, Graudins A, Buckley NA. Guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand - explanation and elaboration. A consensus statement from clinical toxicologists consulting to the Australasian poisons information centres. *Med J Aust* 2008;188(5):296-301.
- 63 Khashab M, Tector AJ, Kwo PY. Epidemiology of acute liver failure. *Curr Gastroenterol Rep* 2007;9(1):66-73.
- 64 Hawkins LC, Edwards JN, Dargan PI. Impact of restricting paracetamol pack sizes on paracetamol poisoning in the United Kingdom: a review of the literature. *Drug Saf* 2007;30(6):465-479.
- 65 Larson AM, Polson J, Fontana RJ et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005;42(6):1364-1372.
- 66 Gerth J, Miller TC. Use only as directed. <http://www.propublica.org/article/tylenol-mcneil-fda-use-only-as-directed> 2013 September 20. Accessed October 30, 2013.
- 67 Forsyth AJ. Distorted? a quantitative exploration of drug fatality reports in popular press. *Int J Drug Policy* 2001;12(5-6):435-453.
- 68 Kupferschmidt H, Rauber-Lüthy C. Vergiftungen in der Schweiz. *Schweiz Ärztezeitung* 2012;93(37):1337-1340.
- 69 Santi L, Maggioli C, Mastroberto M, Tufoni M, Napoli L, Caraceni P. Acute Liver Failure Caused by Amanita phalloides Poisoning. *Int J Hepatol* 2012;2012:487480.
- 70 Kew MC. Aflatoxins as a cause of hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Liver Dis* 2013;22(3):305-310.
- 71 Carvalho FM, Silvany Neto AM, Mendes JL et al. [Liver enzyme abnormalities among oil refinery workers]. *Rev Saude Publica* 2006;40(1):92-98.
- 72 Cotrim HP, Carvalho F, Siqueira AC, Lordelo M, Rocha R, De Freitas LA. Nonalcoholic fatty liver and insulin resistance among petrochemical workers. *JAMA* 2005;294(13):1618-1620.
- 73 Cotrim HP, Andrade ZA, Parana R, Portugal M, Lyra LG, Freitas LA. Nonalcoholic steatohepatitis: a toxic liver disease in industrial workers. *Liver* 1999;19(4):299-304.
- 74 Hentschel H. Pflanzenschutzmittel. http://www.ipt.uniklinikum-jena.de/ipt_media/Medizin+/WS+2012_2013/VL_Skripte+WS+2012_2013/VL_Hentschel+IV.pdf 2013 January 21. Accessed October 31, 2013.
- 75 Campelo EL, Caldas ED. Postmortem data related to drug and toxic substance use in the Federal District, Brazil, from 2006 to 2008. *Forensic Sci Int* 2010;200(1-3):136-140.
- 76 Deutsche Leberstiftung (Hrsg.). *Das Leber-Buch*. 2., aktualisierte Aufl. 2013. Hannover, Schlütersche Verlagsgesellschaft.
- 77 Bravi F, Bosetti C, Tavani A, Gallus S, La VC. Coffee Reduces Risk for Hepatocellular Carcinoma: An Updated Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(11):1413-1421.
- 78 Bravi F, Bosetti C, Tavani A et al. Coffee drinking and hepatocellular carcinoma risk: a meta-analysis. *Hepatology* 2007;46(2):430-435.
- 79 Klatsky AL, Morton C, Udaltsova N, Friedman GD. Coffee, cirrhosis, and transaminase enzymes. *Arch Intern Med* 2006;166(11):1190-1195.
- 80 Ruhl CE, Everhart JE. Coffee and tea consumption are associated with a lower incidence of chronic liver disease in the United States. *Gastroenterology* 2005;129(6):1928-1936.
- 81 Wasmuth HE, Trautwein C. Schützt Kaffee die Leber? Eine Bestandsaufnahme. *Hepatitis & more* 2008;2:20-21.
- 82 Larsson SC, Wolk A. Coffee consumption and risk of liver cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2007;132(5):1740-1745.
- 83 Gallus S, Bertuzzi M, Tavani A et al. Does coffee protect against hepatocellular carcinoma? *Br J Cancer* 2002;87(9):956-959.
- 84 Gelatti U, Covolo L, Franceschini M et al. Coffee consumption reduces the risk of hepatocellular carcinoma independently of its aetiology: a case-control study. *J Hepatol* 2005;42(4):528-534.
- 85 Freedman ND, Park Y, Abnet CC, Hollenbeck AR, Sinha R. Association of coffee drinking with total and cause-specific mortality. *N Engl J Med* 2012;366(20):1891-1904.
- 86 Modi AA, Feld JJ, Park Y et al. Increased caffeine consumption is associated with reduced hepatic fibrosis. *Hepatology* 2010;51(1):201-209.
- 87 Freedman ND, Everhart JE, Lindsay KL et al. Coffee intake is associated with lower rates of liver disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009;50(5):1360-1369.
- 88 La Vecchia, C. Coffee, liver enzymes, cirrhosis and liver cancer. *J Hepatol* 2005;42(4):444-446.
- 89 Freedman ND, Curto TM, Lindsay KL, Wright EC, Sinha R, Everhart JE. Coffee consumption is associated with response to peginterferon and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140(7):1961-1969.
- 90 Koplay M, Gulcan E, Ozkan F. Association between serum vitamin B12 levels and the degree of steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Investig Med* 2011;59(7):1137-1140.
- 91 Shokrzadeh M, Shobi S, Attar H, Shayegan S, Payam SS, Ghorbani F. Effect of vitamins A, E and C on liver enzyme activity in rats exposed to organophosphate pesticide diazinon. *Pak J Biol Sci* 2012;15(19):936-941.
- 92 Zhang W, Shu XO, Li H et al. Vitamin intake and liver cancer risk: a report from two cohort studies

- in China. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(15):1173-1181.
- 93 Rainone F. Milk thistle. *Am Fam Physician* 2005;72(7):1285-1288.
- 94 Saller R, Meier R, Römer-Lüthi C, Brignoli R, Mäder B. Silymarin – der Extrakt aus der Mariendistel schützt die Leber. *allsan Scientific notes* 2001;5:1-8.
- 95 Comelli MC, Mengs U, Schneider C, Prosdoci M. Toward the definition of the mechanism of action of silymarin: activities related to cellular protection from toxic damage induced by chemotherapy. *Integr Cancer Ther* 2007;6(2):120-129.
- 96 Post-White J, Ladas EJ, Kelly KM. Advances in the use of milk thistle (*Silybum marianum*). *Integr Cancer Ther* 2007;6(2):104-109.
- 97 Zeller Madaus. Legalon. <http://www.compendium.ch/mpro/mnr/2299/html/de> 2009 September 16. Accessed October 31, 2013.
- 98 Sorodoc L, Lionte C, Sorodoc V, Petris O, Jaba I. Is MARS system enough for A. phalloides-induced liver failure treatment? *Hum Exp Toxicol* 2010;29(10):823-832.
- 99 Ford MD. *Clinical toxicology*. Philadelphia: Saunders; 2001.
- 100 Zuber R, Modriansky M, Dvorak Z et al. Effect of silybin and its congeners on human liver microsomal cytochrome P450 activities. *Phytother Res* 2002;16(7):632-638.
- 101 Guedj J, Dahari H, Pohl RT, Ferenci P, Perelson AS. Understanding silibinin's modes of action against HCV using viral kinetic modeling. *J Hepatol* 2012;56(5):1019-1024.
- 102 Polyak SJ, Oberlies NH, Pecheur EI, Dahari H, Ferenci P, Pawlotsky JM. Silymarin for HCV infection. *Antivir Ther* 2013;18(2):141-147.
- 103 Hodgman MJ, Garrard AR. A review of acetaminophen poisoning. *Crit Care Clin* 2012;28(4):499-516.
- 104 Iqbal M, Cash WJ, Sarwar S, McCormick PA. Paracetamol overdose: the liver unit perspective. *Ir J Med Sci* 2012;181(3):439-443.

Wenn Sie das weitere Erscheinen der Schriftenreihe „Arud Forschung“ unterstützen möchten, können Sie dies mit einer finanziellen Spende auf folgende Bankverbindung tun:

Arud Zentren für Suchtmedizin
Forschung & Evaluation
IBAN CH06 0070 0110 0039 8235 3

Vielen Dank!

Impressum:

Arud Zentren für Suchtmedizin
Forschung & Evaluation
Luis Falcato
Sihlhallenstrasse 30, Postfach
CH-8026 Zürich
+ 41 58 360 50 52
l.falcato@arud.ch
www.arud.ch

058 360 50 00
Montag–Freitag, 9–17 Uhr