

# Alcohol en de lever

DOOR K - H. BRANDT\*

## INLEIDING

Reeds vele eeuwen is het verband tussen leverafwijkingen en alcoholmisbruik bekend. Werden gezondheid en leven van onze voorouders veeleer door andere ziektebeelden dan door het gevolg van overmatig alcoholgebruik beheerst, thans kan men wel stellen dat leverafwijkingen tengevolge van alcoholmisbruik één van de „vooraanstaande” problemen op het gebied van de volksgezondheid is. Tot voor kort werden de landen rond het Europese deel van de Middellandse Zee, met name vooral Frankrijk en de Verenigde Staten aangehaald als die gebieden, waarin de leverbeschadiging door alcoholmisbruik in zeer hoge frequentie voorkomt. In de loop van de laatste tien tot vijftien jaar ontkwamen ook andere West- en Noord-Europese landen niet aan een toeneming in frequentie van alcoholische leverziekten. Ons land vormt daarop geen uitzondering. Het vóórkomen van alcoholische leverbeschadiging is zeer duidelijk toegenomen en gaat hand in hand met een sterk verhoogd alcoholgebruik (*Roos*).

Ten aanzien van enerzijds de hoeveelheid alcohol, duur van alcoholmisbruik en anderzijds het ontstaan van leverbeschadigingen, heeft de ervaring een aantal gegevens opgeleverd. Bij een dagelijks gebruik van minder dan 80 g alcohol (hetgeen overeenkomt met 2 liter bier of 1 liter wijn of 2/3 liter sherry of 1/4 liter jenever, whisky of cognac) is de kans op leverbeschadiging gering. De kans daarop stijgt aanzienlijk bij een gebruik van 80-160 g per dag en neemt toe naarmate de duur van deze gewoonte toeneemt. Zeer groot is de kans op leverbeschadiging wanneer de 160 g wordt overschreden en de consumptie over de jaren heen wordt volgehouden.

Degenen, die zich aan alcoholmisbruik te buiten gaan, kan men in verschillende groepen onderscheiden. Enerzijds kent men de chronische drinker die

zijn problematiek (van welke aard dan ook) tracht te ontvluchten in de alcoholroes. Voor zover zijn leven na een periode van chronische dronkenschap niet eindigt in een delier, is de kans zeer groot dat hij aan een levercirrose met alle complicaties vandien toekomt. Aan de andere kant is er de veel grotere en zich steeds uitbreidende groep mensen, in alle lagen van onze samenleving, die om geheel andere redenen tot een overmatig alcoholgebruik komt. *Galambos* wijst er op dat alcoholische leverbeschadiging veelal ontstaat bij hardwerkende mensen met een succesrijke carrière, die vaak verantwoordelijke posities bekleden. Zelden of nooit vertonen zij tekenen van dronkenschap. Aangezien bij chronisch overmatig alcoholgebruik het vermogen van de levercel om alcohol te verwerken toeneemt, zijn deze mensen in staat grote hoeveelheden alcohol tot zich te nemen zonder dat de alcoholspiegel in het bloed het niveau bereikt waarop bij de conventionele ademtest alcohol is vast te stellen.

Wij kennen de mensen op wie *Galambos* doelt. Zij zitten in toenemende frequentie zakenlunches en -diners aan met ruim alcoholgebruik, vooraf, tijdens en achteraf. Wij kennen de gezellige avonden, overgoten met op de televisie aangeprezen bier en jenever, evenementen, waarbij ook de jeugd zich niet onbetuigd laat! Het feit dat deze mensen – naast een overmatig alcoholgebruik – voldoende gevarieerd voedsel tot zich nemen, ondergraaft de vroegere stelling dat ondervoeding een obligate component was voor het ontstaan van een leverbeschadiging door alcohol. *Caroli* en *Péquignot* kwamen op grond van nauwkeurig opgenomen voedingsanamneses tot de conclusie, dat ondanks adequate voeding, een tien tot vijftien jaar lang volgehouden gebruik van 2 liter wijn per dag leidt tot een cirrose, zij het niet in alle gevallen. Er zijn mensen, die geen schade ondervinden van deze gewoonte; waarschijnlijk spelen onder andere genetische factoren hierbij een rol.

---

**Samenvatting.** Ook Nederland wordt geconfronteerd met een sterke stijging van het alcoholgebruik. Naast het min of meer vertrouwde beeld van de vetlever en de cirrose komt dat van de alcoholhepatitis nu meer naar voren. Moet men de vetlever als een op zichzelf staand reactiepatroon op overmatig alcoholgebruik beschouwen, tussen alcoholhepatitis en cirrose blijkt een duidelijk verband te bestaan. Het is dus van belang, waar mogelijk, de diagnose alcoholhepatitis te stellen in het stadium dat zich nog geen cirrose heeft ontwikkeld.

---

## PATHOLOGIE VAN DE LEVER-BESCHADIGING DOOR ALCOHOL

De meest gangbare vormen, waaronder de leverbeschadiging door alcohol bekend waren, zijn de leververvetting en de cirrose. Behalve de leververvetting en de cirrose kan het beeld van een hepatitis optreden. De eerste beschrijving is afkomstig van *Hall* en *Ophüls*. Hoewel zij hun artikel de titel meegaven van „progressive alcoholic cirrhosis” beschrijven zij, naast een aantal patiënten met een cirrose, patiënten die het beeld tonen van hepatitis. In latere jaren werd vooral in de Amerikaanse literatuur de aandacht gevestigd op de alcoholhepatitis en zijn gevolgen.

*Galambos* en *Shapira* verrichtten een onderzoek naar de hoeveelheid collageen – en de samenstelling ervan – in normale levers, vetlevers, levers met alcoholhepatitis en bij alcoholcirrose. Zij vonden twee soorten collageen, te weten een oplosbaar en een onoplosbaar collageen. „Oplosbaar” wil zeggen dat het collageen door hyaluronzuur kan worden afgebroken. Normale levers bevatten geringe hoeveelheden van beide soorten collageen. Bij vetlevers werd geen toeneming ervan gezien. Alcoholhepatitis gaat hand in hand met een beduidende stijging van de fibroblastenactiviteit, gepaard met een aanzienlijke toeneming van oplosbaar collageen. Tevens vindt men in deze levers een verhoogde hoeveelheid hyaluronzuur. Bij progressie van de hepatitis, met andere woorden bij voortgezet alcoholmisbruik, neemt de onoplosbare fractie toe. Bij alcoholcir-

rose is er sprake van voornamelijk onoplosbaar collageen.

Bij het staken van het alcoholgebruik in de fase van de alcoholhepatitis komt in de meeste gevallen de overmatige collageenproductie tot staan dankzij afname van de fibroblastenactiviteit en blijft als rest de onoplosbare collageenfractie achter. Er zijn echter patiënten bij wie, ondanks het staken van het drinken, de vorming van de zogenaamde „onoplosbare collageenfractie” onverstoort door gaat en bij wie uiteindelijk toch een cirrose ontstaat.

Het leverbiopt bij de alcoholhepatitis toont tekenen van ontsteking en levercelnecrose, terwijl sommige levercellen vet bevatten en andere cellen merkwaaardige eiwitneerslagen, de zogenaamde lichaampjes van Mallory. Het meest kenmerkend voor de alcoholhepatitis is de centrale hyalinesclerose. Hierbij worden de zieke levercellen rond de vena centralis omgeven door een netwerk van fijne, uit de eerder genoemde collageenfracties bestaande vezels. Dit proces is, functioneel gezien, van belang aangezien het de oorzaak kan zijn van het optreden van portale hypertensie, met als uiting onder meer ascites, voordat er sprake is van cirrose (*Popper*).

Sommige drinkers krijgen een vetlever zonder tekenen van ontsteking. Zolang zij drinken, blijft de leververvetting bestaan, waarbij de lever een aanzienlijke omvang kan bereiken.

De histologische veranderingen variëren van sporadische vetdruppels bevattende levercellen tot diffuse vervetting. Soms vindt door rupturen van de celmembranen van met vet beladen levercellen vorming van vetcysten plaats. Wordt het alcoholgebruik gestaakt, dan verdwijnt het vet binnen enige maanden zonder tekenen van cirrose achter te laten.

Was men vroeger van mening dat de leververvetting via alcoholhepatitis (ook wel steatonecrose genoemd) leidde tot cirrose, de thans heersende opvatting is dat de vetlever geen voorstadium van de cirrose is doch als een soort „schoonheidsfout” zou moeten worden gezien, dit in tegenstelling tot de alcoholhepatitis, die wel als een in principe precirrotische aandoening wordt beschouwd. Met andere woorden, onder invloed van chronisch alcoholmisbruik kunnen twee reactietypen optreden: leververvetting of alcoholhepatitis.

Het blijkt dat bij het toenemende alcoholgebruik, zoals dit ook in Nederland

plaatsvindt, het aantal mensen met alcoholhepatitis toeneemt. *Dees, Gratama* en *De Jong* hebben het ziektebeeld van de alcoholhepatitis beschreven. Men kan hierbij twee vormen onderscheiden.

a *De klinische manifeste vorm van alcoholhepatitis.* Het betreft hier ernstig zieke, icterische, vermagerde patiënten, die klagen over misselijkheid, braken en pijn rechts boven in de buik. Bij onderzoek vindt men vaak ascites, een grote lever en soms een palpabele milt. De temperatuur is licht verhoogd. Bij bloedonderzoek valt een leukocytose met linksverschuiving op. De leverfuncties laten naast een bilirubineverhoging verhoogde transaminasen (de SGOT is vaak hoger dan de SGPT) en een verhoogde alkalische fosfatase zien. Bij de differentiële diagnostiek komen hepatitis door andere oorzaken (virus, geneesmiddelen) en een obstructie in het extrahepatische galwegsysteem (steen, tumor) in aanmerking. Indien enigszins mogelijk dient een leverbiopsie te worden verricht, waarbij in geval van alcoholhepatitis de histologische kenmerken ervan kunnen worden aangetoond, soms gesuperponeerd op een reeds bestaande cirrose. De prognose van dit zeer ernstige ziektebeeld is slecht; de mortaliteit bedraagt bijna 70 procent. Men diene te bedenken dat een laparotomie bij een patiënt, bij wie de diagnose alcoholhepatitis niet vooraf is overwogen of niet is uitgesloten, een hoge mortaliteit met zich brengt, indien achteraf sprake blijkt te zijn van alcoholhepatitis.

b *De klinisch niet herkenbare of subklinische vorm van alcoholhepatitis.* Enerzijds betreft het patiënten die zich met vage buikklachten en algemene malaise tot de arts wenden, anderzijds degenen bij wie bij een routine-onderzoek leverafwijkingen worden vastgesteld. Het lichamelijk onderzoek levert soms, doch lang niet altijd, een vergrote lever op; het bloedonderzoek lichte leverfunctiestoornissen, meestal bestaande uit slechts licht verhoogde transaminasenwaarden. Deze min of meer specifieke bevindingen wettigen uiteraard niet de diagnose alcoholhepatitis. Een anamnese met een zodanig alcoholgebruik, dat een leverbeschadiging tot de mogelijkheden behoort, mag wel aanleiding zijn een leverbeschadiging op grond van alcoholmisbruik te vermoeden. Ook hier is de leverbiopsie bepalend voor de juiste diagnose. Ondanks een slechts matig ge-

stoorde leverfunctie kan een duidelijk afwijkende histologie in de zin van een alcoholhepatitis worden gevonden. Men kan zich afvragen of men bij deze patiënten een leverpunctie moet verrichten. Schrijver dezes is van oordeel dat het, vooral wanneer wij met een reversibele aandoening te maken hebben, van groot belang is de patiënt te kunnen confronteren met de diagnose alcoholhepatitis, teneinde met des te meer kracht op staken van het drinken aan te dringen. Wordt het drankgebruik voortgezet, dan is het gevaar zeer groot dat ook zonder dat zich een klinisch manifeste alcoholhepatitis ontwikkelt, het proces over de jaren heen „onder de oppervlakte” voortsuddert en zich een cirrose ontwikkelt.

#### *De alcoholische vetlever*

Zoals reeds eerder werd opgemerkt zijn er patiënten wier lever bij overmatig alcoholgebruik reageert met vetstapeling zonder tekenen van ontsteking. De enige bevinding is een vergrote, soms sterk vergrote, min of meer drupijnlijke lever. Soms is er spontane pijn rechts boven in de buik; een enkele maal is deze zo hevig dat men zou kunnen spreken van een „acute buik”. Dit ziet men vooral bij patiënten die in korte tijd een grote hoeveelheid alcohol consumeren, waarbij de lever in kort tijdsbestek sterk in grootte toeneemt en waarbij de pijn wordt veroorzaakt door rekking van de levercapsel. Wat de leverfunctieproeven betreft: deze vertonen soms nauwelijks enige afwijking, soms echter zijn de transaminasenwaarden duidelijk verhoogd, in een enkel geval ziet men ook een lichte stijging van het bilirubine (met bijmenging van geconjugeerde bilirubine) en van de alkalische fosfatase. Het kan dan moeilijk zijn om op klinische en biochemische gronden te differentiëren tussen een alcoholische vetlever en een alcoholhepatitis. Hierbij brengt de leverbiopsie uitkomst.

#### *De alcoholcirrose*

Het is niet ongebruikelijk dat de patiënt met een alcoholcirrose voor het eerst met een arts in aanraking komt wanneer zich de complicaties van de levercirrose hebben ontwikkeld, zoals

bloedende oesophagusvarices en ascites. Men moet aannemen dat zich oorspronkelijk een subklinische alcoholhepatitis heeft ontwikkeld, die uiteindelijk in een cirrose is overgegaan. Bij biopsie treft men alle tekenen van een cirrose aan; daarnaast, bij patiënten die het drinken over de jaren heen hebben voortgezet, ook tekenen van een alcoholhepatitis. Indien de patiënt ertoe kan worden bewogen het alcoholgebruik te staken, zullen de verschijnselen van de alcoholhepatitis verdwijnen en zal een rustige cirrose overblijven. Het blijkt dat de overlevingsduur van de cirrotische patiënt, die het drinken heeft gestaakt, duidelijk langer is dan van degene die het drinken voortzet. De prognose van de patiënt met de rustige cirrose wordt dan voornamelijk bepaald door de voornoemde complicaties van dat ziektebeeld.

Met de titel van dit artikel beperkten wij ons tot de invloed van alcohol op de lever. Naast de door Roos besproken afwijkingen, die door overmatig alcoholgebruik kunnen ontstaan, zijn er nog twee belangrijke gebieden, waarop de alcohol zijn schadelijke invloed kan uitoefenen, te weten de tractus digestivus, met name de maag en het zenuwstelsel. Uit het vervolg zal blijken waarom wij er de voorkeur aan geven de afwijkingen van de beide orgaansystemen, veroorzaakt door alcoholmisbruik, in samenhang met de leverafwijkingen te bespreken.

1 *De alcoholgastritis.* In aansluiting aan een eenmalig overmatig alcoholgebruik kunnen maagbezwaren optreden, die, zoals gastroscopisch onderzoek met biopsie heeft aangetoond, berusten op een acute gastritis. Bij onthouding van alcohol treedt in korte tijd volledig herstel op. Er zijn weinig bewijzen dat frequente perioden van overmatig alcoholgebruik meestal leiden tot een chronische gastritis. Dit is slechts bij een minderheid van de patiënten het geval. Het merendeel van de lijdende aan alcoholcirrose heeft bovendien een alcoholgastritis. Aangezien zij meestal een portale hypertensie en varices hebben, dient men bij bloedingen in de tractus digestivus bij deze patiënten te differentiëren tussen bloedingen ten gevolge van de gastritis of uit varices. Het is nuttig om naar het

gebruik van salicylaten te vragen, aangezien dit middel een bloeding bij alcoholgastritis provoceert. Bij diagnostiek is de oesophago-gastroscopie onmisbaar.

2 *Afwijkingen van het zenuwstelsel.* Bij overmatig alcoholgebruik kunnen neurologisch-psychiatrische syndromen optreden zoals het delirium tremens, de encephalitis van Wernicke en het syndroom van Korsakov. Deze ziektebeelden treden op na excessief langdurig alcoholmisbruik, waardoor een combinatie met cirrose voor de hand ligt. Aangezien de cirrose, al dan niet door alcohol veroorzaakt, aanleiding kan geven tot het beeld van de hepatocerebrale intoxicatie, is het zaak om de hersenbeschadiging tengevolge van alcohol te onderscheiden van die, welke wordt veroorzaakt door toxische producten, die vanuit de darm om de lever heen (via de collaterale circulatie) de hersenen bereiken.

Klinisch neurologisch onderzoek laat een differentiatie toe. Zo zijn de tremoren bij het delirium tremens van het frequente type, terwijl bij de hepatocerebrale intoxicatie sprake is van de „flapping” tremor, die een veel lagere frequentie heeft. Hoewel de verwardheid bij de encefalopathie van Wernicke kan lijken op die van het (pre-)coma hepaticum, zijn de karakteristieke ophthalmolo-

gie, de nystagmus en de ataxie typisch voor het eerstgenoemde ziektebeeld en niet voor het coma hepaticum. Waar de alcoholische hersenbeschadiging zeer snel reageert op toediening van vitamines uit de B-groep, met name thiamine, is dit bij de hepatocerebrale intoxicatie niet het geval. Hier zijn eiwitonttrekking aan het dieet, toediening van neomycine en lactulose aan de orde.

De alcoholische polyneuropathie ziet men vooral bij de ondervoede alcoholicus, bij wie meestal ook de lever is aangedaan. Afwijkingen van de darmmucosa, veroorzaakt door alcohol en/of ondervoeding, belemmeren de absorptie van aminozuren en vitamines. Naast de toxische werking van alcohol speelt het gebrek aan vitamines, vooral thiamine, doch ook nicotinezuur, pantotheenzuur en pyridoxine, een belangrijke rol bij het ontstaan van polyneuritis. De verschijnselen zijn: paresthesiën, kuitpijnen en eventueel verlammingen.

De behandeling bestaat, naast het staken van alcohol, uit gevarieerde, eiwitrijke voeding en parenterale toevoer van vitamines uit de B-groep. Soms houdt de neuropathie aan ondanks correctie van het vitaminetekort om pas te verdwijnen bij verbetering, dankzij goede voeding, van de algehele lichamelijke toestand (*Levy en Sorrell*).

*Summary. Alcohol and the liver. The Netherlands, too, is confronted with a marked increase in alcohol consumption. Besides the more or less familiar features of fatty liver and cirrhosis, those of alcoholic hepatitis are now coming to the fore. While fatty liver is to be regarded as a separate entity in response to excessive drinking, unmistakable correlations prove to exist between alcoholic hepatitis and cirrhosis. The implication is that, whenever possible, alcoholic hepatitis should be diagnosed in a stage in which cirrhosis has not yet developed.*

Caroli, J. G. Péquignot. Proceedings, I World Congress of Gastroenterology, Vol I, p 661, 1959.

Dees, J., S. Gratama en M. de Jong (1975) Ned. T. Geneesk., 119, 184.

Galampos, J. T. en R. Shapira (1973) J. Clin. Inv. 52, 2952.

Galampos, J. T. In: The liver and its diseases. Ed. F. Schaffner, S. Sherlock & C. M. Leevy, George Thieme Publishers, Stuttgart, 1974.

Hall, E. M. en Ophüls (1925) Am. J. Path. 1, 477.

Leevy, C. M. en M. F. Sorrell. In: Alkohol und Leber. Schattauer Verlag, Stuttgart, 1971.

Popper, H. (1974) N. Engl. J. Med. 290, 159.

Roos, J. (1976) huisarts en wetenschap, 19, 21.