

# Alkoholinduzierte Organschäden des Gastrointestinaltrakts

SÖREN VOLKER SIEGMUND\*



Alkoholinduzierte Organerkrankungen tragen wesentlich zur Gesamtmortalität der Weltbevölkerung sowie zu den durch Behinderung verlorenen Lebensjahren bei (1, 2). Ungefähr 29 Prozent aller hospitalisierten Männer und 9 Prozent der Frauen in sämtlichen Fachrichtungen weisen alkoholasoziierte Erkrankungen auf (3, 4). Durch alkoholinduzierte Krankheiten entstanden im Jahr 2000 volkswirtschaftliche Kosten allein in Deutschland von zirka 20,6 Milliarden Euro, zirka 7 Milliarden Euro davon wurden durch die alkoholbedingte Mortalität verursacht (5). Hauptzielorgane alkoholinduzierter Erkrankungen sind, neben der alkoholischen Lebererkrankung als häufigste alkoholinduzierte Organmanifestation, die Organe des oberen Gastrointestinaltrakts sowie das Pankreas. Die exakten Mechanismen der Entstehung alkoholbedingter Schäden dieser Organe sind noch immer nicht vollständig aufgeklärt. In diesem Artikel wird eine aktuelle Übersicht auf dem Gebiet der Pathophysiologie hinsichtlich der alkoholinduzierten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, des Pankreas und der Leber gegeben.

Die Pathomechanismen der Alkoholschäden sind von Organ zu Organ unterschiedlich. Eine wichtige Rolle spielt dabei, ob Ethanol direkt mit dem Organ in Kontakt kommt und lokale Wirkungen entfalten kann (wie bei Ösophagus und Magen) oder das Organ nur über den Blutweg erreicht, wie es bei Leber oder Pankreas der Fall ist.

Ein grosser Anteil der Alkoholforschung widmet sich der Suche nach genetischen Dispositionen, die für die individuell teils sehr unterschiedliche Empfänglichkeit für Alkoholfolgeschäden verantwortlich sein können. Auch dem Einfluss nicht alkoholischer Begleitstoffe in alkoholischen Getränken wird bei der Entstehung von Alkoholfolgeerkrankungen nun immer mehr Beachtung geschenkt. Dabei

sind – neben Schleimhautschäden und Motilitätsstörungen in Ösophagus und Magen sowie alkoholinduzierten entzündlich-fibrotischen Veränderungen von Pankreas und Leber – Tumorerkrankungen, wie beispielsweise das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, aufgrund ihrer hohen Mortalitätsrate von besonderem Interesse. Alkohol selbst ist kein Karzinogen, besitzt aber Eigenschaften, die die Entstehung von Tumoren begünstigen. Eine Metaanalyse der zurzeit verfügbaren epidemiologischen Daten von Longnecker und Enger (6) hinsichtlich der Auswirkung chronischen Alkoholkonsums auf die Entstehung von Krebserkrankungen im Ösophagus, Magen und Pankreas belegt eindeutig die Dosisabhängigkeit zwischen täglichem Alkoholkonsum und der Entstehung maligner Tumoren. Die letztlich nur für bestimmte Bevölkerungsgruppen zutreffende protektive Wirkung von moderatem Alkohol-

genuss (10–30 g Ethanol pro Tag) vor Herz-Kreislauf-Erkrankungen gilt nicht für Verdauungstrakt, Pankreas und Leber. Jeglicher Alkoholkonsum, ob gering oder ausgeprägt, erhöht das Krebsrisiko, was zumindest für Karzinome des oberen Verdauungstrakts als gesichert gilt. Abhängig vom täglichen Konsum (1 Drink entspricht ca. 10 g Ethanol) steigt das Risiko auf bis zu 30 Prozent. Zu beachten ist, dass es keine Schwellendosis gibt, unter der kein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Krebs existiert.

## Wirkungen von Ethanol auf den Ösophagus

*Ösophagitis und Motilitätsstörungen*  
Alkoholkonsum führt häufig zu Sodbrennen. Das gemeinsame Auftreten von gastroösophagealem Reflux und gestörter Ösophagusmotilität durch akute Alkoholeinwirkung kann die Entstehung von Schleimhautläsionen bedingen (Abbil-

\*II. Medizinische Universitätsklinik (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. M. V. Singer), Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Universitätsklinikum Mannheim

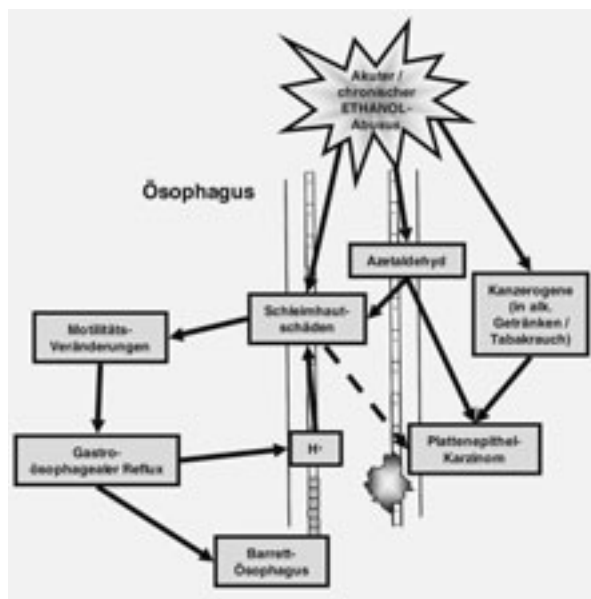


Abbildung 1: Pathophysiologische Mechanismen der Wirkungen von akutem und chronischem Ethanolkonsum auf den Ösophagus. Mukosale Ethanoleinwirkung führt dosisabhängig zu Epithelschäden. Aufgrund der durch akuten Alkoholkonsum hervorgerufenen Motilitätsstörungen im unteren Drittel des Ösophagus sowie im unteren Ösophagus sphinkter mit verminderter Clearance treten vermehrt Refluxes auf, die die Mukosaschäden potenzieren und möglicherweise zur Entstehung eines Barrett-Ösophagus beitragen können. Somit entsteht ein Kreislauf, der nur durch Alkoholabstinenz zu unterbrechen ist. Das Ethanolabbauprodukt Azetaldehyd, teilweise durch die Mundbakterienflora gebildet, trägt zur Mukosaschädigung bei, ist aber v. a. ein potentes Karzinogen. Ausserdem spielen Karzinogene, die in alkoholischen Getränken enthalten sind, sowie Tabakrauch bei der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus eine bedeutende Rolle.

Abbildung 1) (7–17). Ethanolkonzentrationen bis 5 Prozent (v/v) verursachen akut und dosisabhängig Störungen des epithelialen Ionentransports ohne histologische Veränderungen. Bei über 10 Prozent (v/v) kommt es akut zum Schleimhautödem, bei über 20 Prozent (v/v) wird die Schleimhaut akut durch direkten Zelltod der Epithelzellen geschädigt (18–21). Dies kann zusätzlich durch Einwirkung von H<sup>+</sup>-Ionen potenziert werden (18, 19, 21).

Hinsichtlich der Verbindung eines chronischen Ethanolkonsums und der Entstehung einer chronischen Ösophagitis sind die epidemiologischen Daten jedoch widersprüchlich. So konnten einige klinische Studien bei Patienten mit Alkoholmissbrauch eine Häufung chronischer Ösophagitiden und/oder eines Barrett-Ösophagus mit erhöhter Prävalenz abnormaler histologischer Befunde in der ösophagealen Mukosa belegen (16, 17). Andererseits konnten neuere Studien die Korrelation zwischen Alkoholkonsum

90 mg/dl (11). Dagegen induziert chronischer Alkoholkonsum sekundäre Motilitätsstörungen im distalen Ösophagus mit höheren Amplituden sowie verlängerten, simultanen oder zweigipfeligen Kontraktionen. Die Auswirkungen des chronischen Alkoholkonsums auf die Ösophagusmotilität sind den Effekten der akuten Ethanolverabreichung demnach genau entgegengesetzt.

### Ösophaguskarzinom

Zwischen 50 bis 75 Prozent aller Ösophaguskarzinome bei Männern und Frauen können auf Alkoholkonsum zurückgeführt werden (27). Ferner konnte eine Fallkontrollstudie der International Agency of Research on Cancer (IARC) klar belegen, dass die Kombination von Alkohol und Tabak einen multiplikativen Effekt auf die Entstehung von Ösophaguskarzinomen hat (28). Ethanol besitzt mehrere Eigenschaften, die im Ösophagus zur Bildung von Karzinomen beitragen können

und einem gesteigerten Risiko, an einer chronischen Refluxösophagitis zu erkranken, nicht bestätigen (22–24). Hier sind weitere Studien notwendig. Beim gesunden Menschen führt die akute Verabreichung von Ethanol zu einer reversiblen Abnahme des Drucks im unteren Ösophagus sphinkter und zur Hemmung der primären Peristaltik, was eine verminderte ösophageale Clearance nach sich zieht (7, 8). Da auch die intravenöse Verabreichung von Ethanol die Ösophagusmotilität beeinträchtigt, werden akute systemische Effekte (z.B. Beeinflussung des autonomen Nervensystems oder der «brain-gut axis») diskutiert (25, 26). Diese akuten Ethanol effekte sind dosisabhängig ab einer Schwellendosis von 45 bis 60 g oder Blutalkoholspiegeln von 70 bis

(Abbildung 1). Einige Mechanismen der alkoholbedingten Karzinogenese beruhen auf der Wirkung von Ethanolmetaboliten wie Azetaldehyd. Azetaldehyd, der erste Metabolit von Ethanol, ist ein hochpotentes Karzinogen (29–31). Er wird einerseits durch Alkoholabbau mittels Alkoholdehydrogenase (ADH) im Gastrointestinaltrakt und in der Leber gebildet, andererseits entsteht er bei chronischem Alkoholkonsum vermehrt durch Enzyminduktion in der Leber mittels Aktivierung des mikrosomalen enzymatischen, oxidativen Systems (MEOS), zu dem unter anderem das alkoholabbauende Enzymzytochrom P450 2E1 gehört. Hinzu kommt, dass die im oberen Gastrointestinaltrakt befindliche Bakterienflora durch Ethanolabbau erheblich zur lokalen Akkumulation von Azetaldehyd beitragen kann (32, 33). Aus diesem Grund sind schlechter Zahnstatus beziehungsweise mangelnde Mundhygiene mit einem erhöhten Risiko für Karzinome des oberen Verdauungstrakts vergesellschaftet (34, 35). Azetaldehyd kann Punktmutationen verursachen oder kovalente Bindungen mit DNA eingehen und somit zur Karzinogenese führen (36–40). Ausserdem beeinträchtigt Azetaldehyd DNA-Reparaturvorgänge durch Hemmung von Reparaturenzymen (z.B. O6-Methylguanlyltransferase) (41). Ferner erhärten sich Hinweise auf genetische Dispositionen für die Entwicklung von alkoholinduzierten Ösophaguskarzinomen. Alkoholiker, die homozygot für das ADH-1C\*1-Allel sind, besitzen ein erhöhtes Risiko für Tumore im oberen Verdauungstrakt. Diese ADH-Isoform zeichnet sich hinsichtlich des Ethanolabbaus durch eine besonders hohe Enzymaktivität aus. Das erhöhte Karzinomrisiko bei diesen Patienten kann somit durch die gesteigerte Azetaldehydkonzentration im Speichel nach Alkoholkonsum erklärt werden (42). Eine weitere Rolle bei der alkoholinduzierten Karzinogenese im Ösophagus spielen direkte Karzinogene (z.B. Nitrosamine und polyzyklische Kohlenwasserstoffe) (Abbildung 1), die als Begleitstoffe in alkoholischen Getränken gefunden werden (38, 43, 44).

Unabhängig von der geografischen Herkunft der untersuchten Populationen und trotz teilweise grosser Unterschiede in der Art der untersuchten alkoholischen Getränke existiert eine signifikante dosisabhängige Beziehung zwischen täglichem Alkoholkonsum und dem Risiko der Entstehung von Ösophaguskarzinomen (45–49). Zudem zeigten einige Studien ein erhöhtes Risiko durch mittels Destillation gewonnene Alkoholika im Vergleich zum Konsum gleicher Mengen Alkohol in durch Vergärung hergestellten alkoholischen Getränken (49, 50).

### Ethanolwirkungen auf den Magen

#### *Magensäuresekretion und Gastritis*

Die Wirkung von Ethanol allein auf die Magensäuresekretion ist dosisabhängig. Ethanollösungen bis 4 Prozent (v/v) haben einen geringen stimulierenden Effekt auf die Säuresekretion (51). Höher konzentrierte reine Ethanollösungen (bis zu 40% v/v) besitzen entweder keinen oder nur einen leichten hemmenden Effekt.

Im Gegensatz zu reinen Ethanollösungen sind durch Vergärung hergestellte alkoholische Getränke (wie Bier oder Wein) starke Magensäure- und Gastrinstimulatoren (51–53). Höherprozentige Alkoholika hingegen, wie zum Beispiel Whisky (40% v/v) oder Cognac (40% v/v), stimulieren weder die Magensäuresekretion noch die Gastrinfreisetzung (51). Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe konnten zeigen, dass es sich bei den nicht alkoholischen magensäurestimulierenden Inhaltsstoffen um die Dicarboxylsäuren Bernsteinsäure und Maleinsäure handelt, die in Vergärungsalkoholika enthalten sind, jedoch in Destillationsalkoholika durch den Herstellungsprozess entfernt werden (54).

Die pathophysiologischen Mechanismen der Magenmukosaschädigung durch reinen Ethanol sowie alkoholische Getränke sind noch nicht völlig aufgedeckt (*Abbildung 2*). Im Tiermodell führt Ethanol ab einer Schwellendosis zwischen 4 und 8 Prozent (v/v) dosisabhängig zu Schleimhautschäden und -ulzerationen (55, 56). Dies ist auf eine Schwächung der Mukosabarriere durch Ethanol und daraus folgende Rediffusion von H<sup>+</sup>-Ionen in die Mukosa zurückzuführen. Darüber hinaus

bewirkt Ethanol als proinflammatorische Substanz ab 10 Prozent (v/v) eine dosisabhängige Granulozyteninfiltration in der Schleimhaut (57). In hohen Konzentrationen zerstört Ethanol die Magenschleimhaut unabhängig von der begleitenden Inflammation durch Verringerung der mukosalen Mikrozirkulation und direkte Schädigung von Blutgefässen (58). Dabei spielen Zytokine wie Tumor-Nekrose-Faktor-(TNF)- $\alpha$  bei der alkoholinduzierten Epithelzellschädigung (59) sowie Endothelin bei den mukosalen Mikrozirkulationsstörungen eine wichtige Rolle (60–63). Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe konnten zeigen, dass auch niedrigprozentige Ethanollösungen (4–40% v/v) dosisabhängig beim Gesunden eine akute hämorrhagische Gastritis hervorrufen können (64). Interessanterweise führten die alkoholischen Getränke (Bier, Wein, Whisky) zu geringeren Mukosenschäden als die vergleichbaren Ethanollösungen. Während die durch Bier und Wein verursachten Läsionen deutlich geringer als die der entsprechenden Ethanollösungen waren, konnten die durch Whisky sowie Ethanollösungen über 10 Prozent (v/v) verursachten Hämorrhagien noch 24 Stunden später nachgewiesen werden. Möglicherweise ist die geringere Ausprägung mukosaler Läsionen durch Alkoholika auf protektive nicht alkoholische Substanzen in diesen Getränken zurückzuführen (64). Die mukosenschädigende Wirkung von Ethanol kann durch den häufig kombinierten Gebrauch von nicht-steroidalen Antiphlogistika potenziert werden, da beispielsweise Acetylsalicylsäure sowie Ethanol (über 8% v/v) die Mukosabarriere des Magens angreifen (55, 56). Es existieren jedoch keine endoskopischen, histologischen oder epidemiologischen Studien, die eine erhöhte Inzidenz einer chronischen atrophischen Gastritis bei chronischem moderatem Alkoholkonsum oder schwerem Alkoholmissbrauch im Vergleich zur Normalbevölkerung belegen (65–71). Dagegen scheint eher das Vorliegen einer Helicobacter pylori-Infektion bei Alkoholikern für gehäuft auftretende chronische Gastritiden und Ulcera ventriculi et duodeni verantwortlich zu sein (65, 70).

#### *Magenmotilität*

Akuter Alkoholkonsum hemmt die Magenentleerung von flüssigen und festen Mahlzeiten unabhängig vom Kaloriengehalt der Mahlzeit (*Abbildung 2*). Durch Vergärung hergestellte Alkoholika besitzen eine stärker inhibierende Wirkung als die entsprechenden Alkohollösungen oder Destillationsalkoholika (72). Noch unbekannt nicht alkoholische Begleitstoffe scheinen die Magenentleerung zusätzlich zum Alkohol zu hemmen. Interessanterweise konnten Franke et al. (73) zeigen, dass die Magenentleerung nicht durch ethanolhaltige Getränke, wie zum Beispiel Digestifs, stimuliert wird, sondern am ehesten durch postprandiales Gehen. Weiterer Forschungsbedarf besteht vor allem hinsichtlich der Wirkungen und Mechanismen appetitanregender beziehungsweise -dämpfender Substanzen in Aperitifs und Digestifs sowie der Auswirkung chronischen Alkoholkonsums.

#### *Magenkarzinom*

Trotz der klaren Verbindung zwischen chronischem Alkoholkonsum und dem erhöhten Risiko für Plattenepithelkarzinome des Ösophagus scheint kein gesteigertes Risiko für die Entstehung von Magenkarzinomen zu bestehen (74). Dies gilt auch für starken chronischen Alkoholkonsum (über 200 g/Tag). Auch die Art der konsumierten Alkoholika, gleich ob Bier, Wein oder Spirituosen, scheint keinen Effekt auf eine mögliche Risikoerhöhung für Magenkrebs zu besitzen (27, 75–79).

### Ethanolwirkungen auf den Dünndarm

#### *Mukosaschädigung und Permeabilitätserhöhung*

In unterschiedlichen Tiermodellen führt die akute orale oder enterale Verabreichung von Alkohollösungen dosisabhängig zu Mukosenschäden im oberen Dünndarm bis zur Exfoliation der Zotten spitzen und Hämorrhagien. Mikroskopisch findet sich ein epitheliales Ödem mit Zerstörung intraepithelialer Tight Junctions (80). Hierfür ist eine Stase in der kapillären und lymphatischen Mikrozirkulation mit verstärktem transkapillärem

Flüssigkeitsaustritt verantwortlich. Für die initiale Membranschädigung, die zur erhöhten Permeabilität des Dünndarmepithels sowie der kapillären Mikrozirkulation führt, wird eine durch Alkohol induzierte lokale Einwanderung neutrophiler Granulozyten und Mastzellen mit Freisetzung toxischer Metabolite, wie Histamin, Leukotriene und reaktiver Sauerstoffspezies, verantwortlich gemacht (81, 82). Die gesteigerte Durchlässigkeit der Dünndarmschleimhaut für grossmolekulare Substanzen begründet die bei Alkoholikern häufig nachweisbare Endotoxämie, da zusätzlich häufig eine bakterielle Fehlbesiedlung im oberen Dünndarm vorliegt. Zahlreiche experimentelle und klinische Daten zeigen, dass eine gesteigerte Aufnahme bakterieller Toxine, vor allem Endotoxin, für alkoholinduzierte Schäden der Leber und anderer Organe eine wesentliche Rolle spielt. Deutlich erhöhte Endotoxinkonzentrationen im peripher venösen Blut finden sich regelmässig bereits bei Patienten mit Alkoholfettleber oder Alkoholhepatitis (83).

**Alkoholinduzierte Veränderungen der Darmmotilität**

Alkoholexzess hat bei Gesunden häufig Übelkeit und Durchfall zur Folge. Chronische Alkoholiker klagen gehäuft über Durchfall (84, 85). Bei der Entstehung der durch akuten und chronischen Konsum von Alkohol beziehungsweise alkoholischen Getränken hervorgerufenen Symptome spielen Störungen der intestinalen Motilität eine wichtige Rolle. Diese durch Alkohol induzierten Störungen werden mutmasslich durch eine Kombination lokal-topischer (z.B. Schleimhautläsionen, Mikrozirkulations-, Resorptions- oder Sekretionsstörungen, etc.) sowie zentral-systemischer Ethanolwirkungen (z.B. cholinerge Stimulation, Sekretionsveränderungen von gastrointestinalen Hormonen, etc.) hervorgerufen. Im Duodenum, Jejunum und Ileum bewirkt akute Alkoholgabe eine Zunahme propagierter phasischer Kontraktionen. Topische Wirkmechanismen spielen hierbei wahrscheinlich eine grössere Rolle, da diese Effekte auch nach intravenöser Ethanolgabe beobachtet werden, sobald

Alkohol im Darmlumen nachweisbar ist (86). Sämtliche dokumentierten Wirkungen nach akuter und chronischer Alkoholgabe sind komplett reversibel.

**Alkoholinduzierte Störungen der Absorption und des Stoffwechsels von Nahrungsbestandteilen**

*(Kohlenhydrate, Aminosäuren, Proteine, Lipide, Vitamine, Elektrolyte, Wasser)*

Luminale Alkoholexposition hemmt den Glukosetransport sowohl in vitro als auch in vivo. Chronischer Alkoholabusus vermindert die Laktaseaktivität und verstärkt somit die Neigung zur Laktoseintoleranz. Ausserdem reduziert chronischer Alkoholkonsum die Aktivität der Saccharidase. Akuter Alkoholkonsum bei gesunden Probanden sowie chronischer Alkoholabusus führen zu einer Aktivitätsabnahme mehrerer Enzyme der Glykolyse in der Dünndarmmukosa.

Aufnahme von Alkoholmengen über 1g/kg Körpergewicht führt zu einer Hemmung der Lipidabsorption (87). Dagegen bewirken akuter und chronischer Alkoholkonsum eine Steigerung der intestinalen Triglyzerid- und Cholesterinsynthese. Parallel hierzu kommt es zu einer Induktion des an der Fettsäureveresterung beteiligten Enzymsystems (88). Sowohl akuter als auch chronischer Konsum grösserer Alkoholdosen (2-3 g/kg Körpergewicht) steigert den Lymphfluss und die Aufnahme von Triglyzeriden, Cholesterin, Phospholipiden und Transportproteinen in die Lymphe. Dieser Effekt wird nicht bei niedrigeren Alkoholdosen (bis 0,75 g/kg) beobachtet (89). Ob die gesteigerte intestinale Lipidsynthese eine quantitative Rolle in der Pathophysiologie der alkoholinduzierten Hyperlipid-

ämie und Fettleber spielt, ist bislang ungeklärt.

Akute Alkoholzufuhr führt ab zirka 2 Prozent (v/v) zu einer Absorptionshemmung verschiedener Aminosäuren, vermutlich aufgrund einer Hemmung des aktiven Transports. Ausserdem beeinflusst die chronische Alkoholaufnahme im Tiermodell den Glutaminstoffwechsel im Dünndarm und führt zu gesteigerter Ammoniakproduktion (90). Es wird davon ausgegangen, dass der Glutaminabbau im Dünndarm etwa 50 bis 70 Prozent der Ammoniakbelastung der Pfortader ausmacht.

Alkohol hemmt den aktiven Transport niedriger Folsäurekonzentrationen, hat jedoch keinen Einfluss auf die passive Absorption bei höherer Folatzufuhr. Dagegen hemmt Alkohol die Absorption von

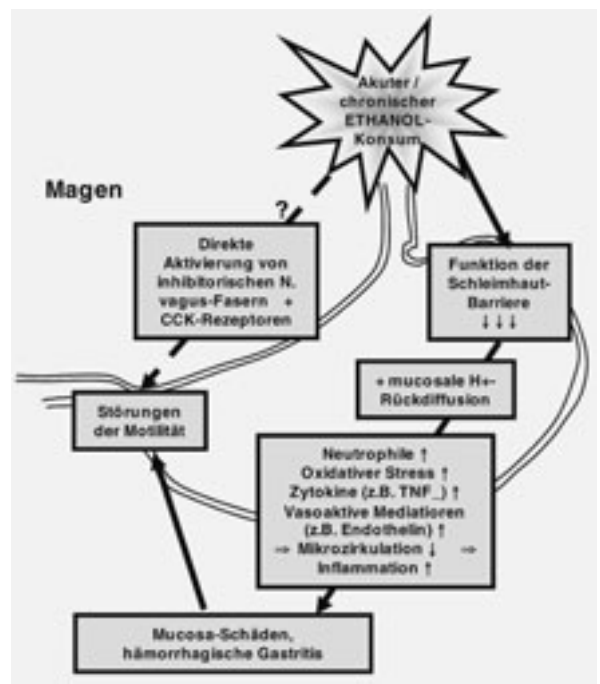


Abbildung 2: Pathophysiologie der akuten und chronischen Wirkungen von Ethanol auf den Magen. Direkte Ethanoleinwirkung auf die Magenmukosa führt dosisabhängig zu einer Schwächung der Mukosabarriere. Einerseits werden durch die Azidifikation direkt Epithelzellen geschädigt, andererseits führt dieser Prozess zur Entstehung von oxidativem Stress sowie zur Infiltration von Leukozyten mit nachfolgender Entzündungsreaktion und zelltoxischer Zytokinausschüttung (z.B. TNF-α). Ausserdem werden vasokonstriktive Mediatoren (z.B. Endothelin) freigesetzt, welche neben einer direkten Schädigung der Blutgefässe zu einer Verminderung der mikrozirkulatorischen Blutversorgung führen und somit die Mukosachädigung verstärken. Ferner können durch diese Prozesse auch intramurale Nervenfasern geschädigt werden, was zu Motilitätsveränderungen führen kann. Im Tiermodell zeigten sich zudem Hinweise auf eine direkte Stimulation von inhibitorischen Fasern des N. vagus sowie CCK-Rezeptoren als Grund für die hemmende Wirkung von Ethanol auf die Magenmotilität.



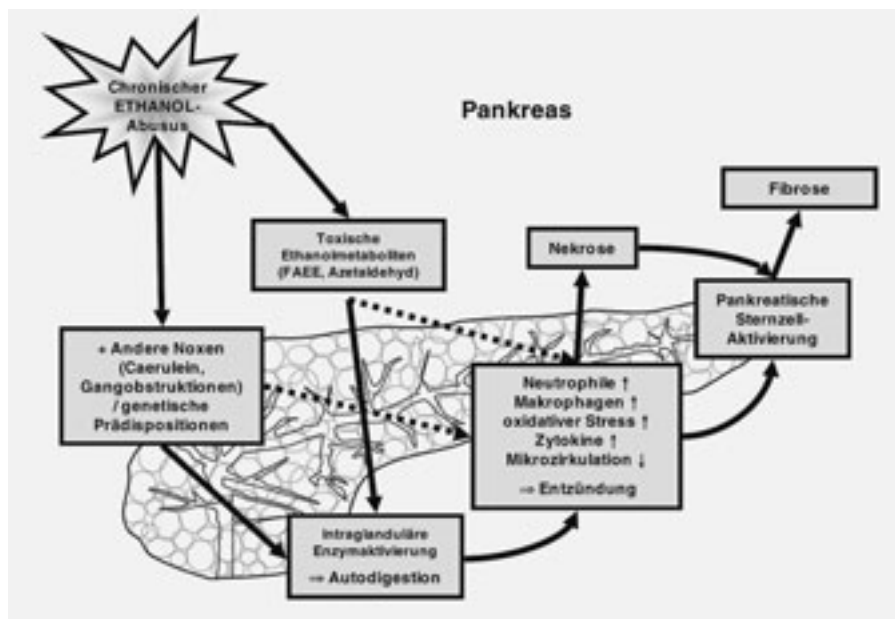


Abbildung 3: Pathophysiologisches Konzept der chronischen alkoholinduzierten Pankreatitis. Akuter und hauptsächlich chronischer Alkoholkonsum führt intrapancreatisch zur Entstehung von toxischen Substanzen (z.B. Azetaldehyd, FAEE) und verursacht mit Unterstützung von weiteren pathogenetischen Faktoren (Gangobstruktionen, genetische Prädispositionen, Hyperstimulation) eine frühzeitige intrapancreatische Enzymaktivierung, gefolgt von Leukozyteninfiltration, Bildung von oxidativem Stress, Zytokinausschüttung, Verminderung der Mikrozirkulation, Inflammation und nekrotischem bzw. apoptotischem Parenchymzelluntergang. Diese Prozesse laufen in rezidivierenden Schüben ab und bewirken v.a. in Kombination mit fortgesetztem Alkoholkonsum die Aktivierung von pankreatischen Sternzellen, welche über vermehrte Bindegewebsablagerung eine Fibrosierung des Pankreas verursachen.

**Ethanol und Pankreas**

*Sekretorische Veränderungen und alkoholische Pankreatitis*

Akute, oral oder intragastral verabreichte Ethanolösungen bewirken beim Gesunden eine geringe Stimulation der pankreatischen Bikarbonat- und Enzymsekretion (91). Dagegen führt eine intravenöse Verabreichung zum Rückgang der basalen oder hormonell stimulierten Pankreassekretion (92–95). Intraduodenale beziehungsweise intrajejunale Instillation von Ethanol beeinflusst die Sekretion dagegen nicht (95–98). Da Magensäure allein die Pankreassekretion anregt, wird angenommen, dass die gesteigerte Magensäuresekretion durch Ethanol bei diesem Stimulationsmechanismus eine Rolle spielt (92). Durch Vergärung hergestellte Alkoholika haben dabei eine deutlich stärker stimulierende Wirkung auf die exokrine Pankreassekretion als Ethanolösungen in vergleichbarer Konzentration oder Destillationsalkoholika (98). Dieser Mechanismus ist wahrscheinlich auf eine gesteigerte Magensäure-, CCK- und Gastrinfreisetzung durch nicht alkoholische Substanzen zurückzuführen, da vergorene Glukose dieselben Effekte hervorruft (98).

Im Gegensatz zu akuter Ethanolverabreichung bewirkt chronischer Alkoholkonsum eine Steigerung der Proteinsekretion im Pankreassekret (99–103). Dagegen ist der Bikarbonatgehalt im Pankreassaft alkoholischer Patienten geringer als bei Nichtalkoholikern (102, 103). Die gesteigerte Viskosität sowie die erhöhte Präzipitationsgefahr von Proteinen kann über Mikroverkalkungen zu Gangobstruktionen führen und schliesslich zur Entstehung einer chronischen alkoholischen Pankreatitis beitragen (104, 105). Ferner verschiebt sich das Verhältnis von Trypsin zu Trypsininhibitor, was zu einer frühzeitigen Enzymaktivierung und somit zu einer alkoholischen Pankreatitis führen kann (Abbildung 3) (106).

Die alkoholische Pankreatitis ist ein chronischer nekroinflammatorischer und autodigestiver Prozess der Bauchspeicheldrüse, der zur Fibrose und Atrophie des Organs führt. Da nur etwa 5 bis 10 Prozent der Patienten mit ausgeprägtem chroni-

Thiamin (Vitamin B<sub>1</sub>); auch die Aufnahme von Vitamin B<sub>12</sub> wird durch chronischen Alkoholabusus gehemmt. Niedrige Vitamin-C-Serumwerte bei chronischem Alkoholabusus sind am ehesten auf eine Mangelernährung und erhöhten Verbrauch zurückzuführen (87). Nach bisher vorliegenden Erkenntnissen hat Alkohol dagegen keinen Einfluss auf die Absorption fettlöslicher Vitamine beim Menschen, ebenso wenig auf die jejunale Absorption von Wasser, Natrium, Kalzium oder Magnesium nach akuter Alkoholgabe zwischen 2 und 10 Prozent (v/v). Bei chronischem Alkoholkonsum findet sich dagegen eine deutliche Hemmung der Absorption von Wasser und Natrium (84, 88).

**Wirkungen von Alkohol auf Kolon und Rektum**

Da Ethanol vollständig im oberen Gastrointestinaltrakt absorbiert wird, entsprechen die intraluminalen Ethanolspiegeln des Blutalkoholspiegeln (30). Ethanol wird im Dickdarm hauptsächlich durch Darmbakterien mittels Alkohol-

dehydrogenase zu Azetaldehyd verstoffwechselt. Dieser Abbauweg kann eine beachtliche Kapazität erreichen. Ein Teil des entstehenden Azetaldehyds wird durch die Aldehyddehydrogenase in der Kolonmukosa oder durch bakterielle Aldehyddehydrogenasen weiter zu Azetat abgebaut. Jedoch kommt es durch die relativ niedrige Aktivität der Aldehyddehydrogenasen in der Kolonmukosa und in den Bakterien zur Akkumulation von Azetaldehyd im Dickdarm, was bei Alkoholoxidation zu höheren intracolischen Azetaldehydkonzentrationen als in der Leber führen kann (30). Ein Teil des Azetaldehyds wird nach Absorption in der Leber metabolisiert und kann zur Entstehung alkoholinduzierter Leberschäden beitragen. Ausserdem können hohe Azetaldehydkonzentrationen im Dickdarm zu Mukosaschädigungen beitragen (30). Zudem werden Azetaldehyd-Störungen der Epithelregeneration und Induktionen der Zellproliferation zugeschrieben, was zur Risikosteigerung für die Entstehung kolorektaler Neoplasien bei chronischem Alkoholabusus beiträgt.

schem Alkoholkonsum eine Schädigung des Pankreas aufweisen, kann die Entstehung einer alkoholischen Pankreatitis nicht auf den Alkoholkonsum allein zurückzuführen sein (107). Genetische wie auch Umweltfaktoren werden diskutiert (108, 109). Die Pathogenese ist multifaktoriell. Die Azinuszellen des Pankreas spielen bei der Pathogenese eine äusserst wichtige Rolle. Azinuszellen verstoffwechseln Ethanol zu zelltoxischem Azetaldehyd und Fettsäureethylestern (FAEE), wobei zusätzlich oxidativer Stress entsteht. Diese Vorgänge be-

günstigen eine frühzeitige intraazinäre Aktivierung von Verdauungsenzymen, was zur Autodigestion, Inflammation und Nekrose des Organs führt (110). Eine Reihe von tierexperimentellen Studien hat gezeigt, dass akute und vor allem chronische Ethanolverabreichung die Bauchspeicheldrüse für andere Noxen, wie beispielsweise das sekretionsinduzierende Hormon CCK oder Endotoxin, empfänglich macht und zur Pankreatitis führt (111–115). Ferner führt chronischer Ethanolkonsum im Pankreas zu Mikrozirkulationsstörungen (116, 117) und zu gesteigerter Permeabilität der Gangepithelien (118, 119).

Eine weitere wichtige Rolle bei der Entstehung sowie der Aufrechterhaltung der alkoholischen Pankreatitis spielen zudem Immunmechanismen. Einerseits trägt die inflammatorische Infiltration von Immunzellen mit einhergehender zelltoxischer Zytokinproduktion (z.B. TNF- $\alpha$ , Interleukin 1 und 6) im Pankreas zum Gewebeeruntergang bei (112, 114, 120–122), andererseits weisen Patienten mit chronischer alkoholischer Pankreatitis Zeichen der systemischen Immunsystemaktivierung auf (123–125). Ferner führen die entzündlichen Vorgänge im Pankreas, die vermehrte Produktion von fibrogenen Zytokinen (z.B. Transforming Growth Factor [TGF- $\beta$ ]), durch Ethanol und seine Meta-

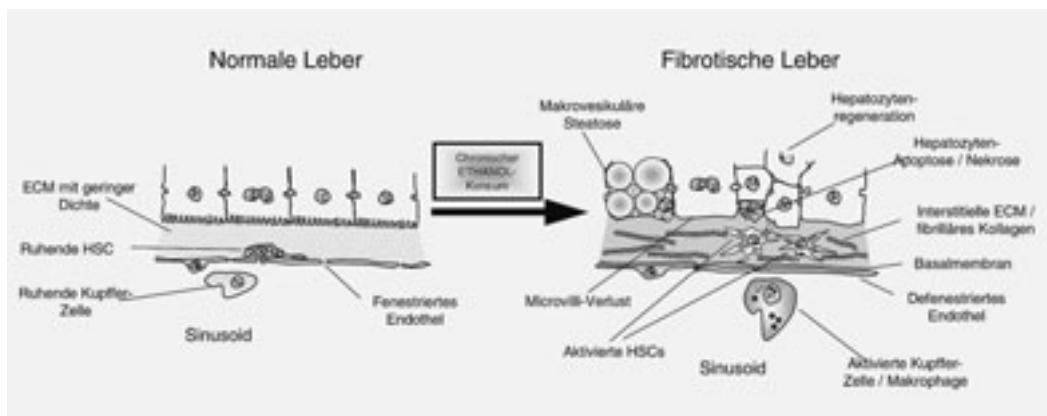


Abbildung 4: Ethanolinduzierte Leberschäden. Chronische Alkoholschädigung der Leber bewirkt eine makrovesikuläre Akkumulation von Fett in den Hepatozyten. Die zuvor ruhenden Vitamin A-speichernden HSC werden aktiviert, z.B. durch eine parakrine Stimulation von aktivierten Kupfer-Zellen/Makrophagen. Sie verwandeln sich in myofibroblastenartige Zellen, die exzessive Mengen an ECM, hauptsächlich fibrilläres Kollagen, im dissätschen Raum produzieren. Dies führt zu einer Defenestrierung des sinusoidalen Endothels und der Bildung von Basalmembranen. Ausserdem trägt ROS-induzierter Zelltod von Hepatozyten zur HSC-Aktivierung bei. HSC proliferieren und wandern hin zu den Orten der hepatozellulären Schädigung. Die letztendlich resultierende ethanolinduzierte Leberzirrhose weist eine meist mikronoduläre Regeneration von Hepatozyten als Teil des komplett irregulären und irreversiblen Umbaus der Leber auf. ECM, extrazelluläre Matrix; HSC, hepatische Sternzellen.

boliten, sowie oxidativer Stress zur Aktivierung von pankreatischen Sternzellen, die (wie in der Leber) hauptsächlich für die Fibrosierung des Organs verantwortlich gemacht werden (114, 126–129). Hinsichtlich einer genetischen Disposition für die Entstehung einer alkoholischen Pankreatitis sind bislang einige Kandidatengene untersucht worden. Bei Vorliegen von Mutationen des Pancreatic Secretory Trypsin Inhibitors/Serine Protease Inhibitors, Kazal Typ 1 (PSTI/SPINK 1) und zusätzlichem Alkoholkonsum scheint ein bis zu dreifach erhöhtes Risiko für eine alkoholische Pankreatitis zu existieren (98, 119–121).

#### Pankreaskarzinom

Es besteht zwar keine direkte, jedoch eine indirekte Verbindung zwischen chronischem Alkoholkonsum und der Entstehung eines Pankreaskarzinoms, denn Patienten mit einer alkoholinduzierten chronischen Pankreatitis weisen eine signifikant gesteigerte Inzidenz für Pankreaskarzinome auf (130–132). Das kumulative Risiko für das Auftreten eines Pankreaskarzinoms beträgt 1,8 Prozent 10 Jahre nach Diagnostizierung einer chronischen Pankreatitis beziehungsweise 4 Prozent nach 20 Jahren im Vergleich zur Normalbevölkerung. Dieses erhöhte Risiko ist vom Geschlecht des Patienten

und der regionalen Herkunft, aber nicht von der Ätiologie der Pankreatitis abhängig (131). Neuere Studien zeigen zudem einen deutlichen Synergismus von Tabakkonsum und chronisch alkoholischer Pankreatitis hinsichtlich der Entstehung eines Karzinoms (133–135). Somit muss die alkoholische chronische Pankreatitis als Präkanzerose betrachtet werden.

#### Ethanol-schäden an der Leber

##### Alkoholische Steatose und Steatohepatitis

Alkoholmissbrauch ist für mehr als die Hälfte der Prävalenz der Leberfibrose beziehungsweise -zirrhose in der westlichen Welt verantwortlich (136). Die Fibrosierung der Leber ist ein Wundheilungsprozess als Folge einer anhaltenden hepatozellulären Schädigung. Bis zur Manifestation des Endstadiums der chronisch alkoholischen Lebererkrankung durchläuft die Leber verschiedene reversible Phasen der Lebererkrankung: alkoholbedingte Fettleber – Steatohepatitis – perisinusoidale/diffuse/brückenbildende Fibrose – Zirrhose (Abbildung 4). Alle Stadien vor der Zirrhose sind potenziell reversibel. Die Mechanismen, durch die Ethanol eine Verfettung der Leber verursacht, sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Ethanol interferiert jedoch zu einem viel stärkeren Masse mit dem Fettstoffwechsel als

zuvor bekannt. Bekannt ist, dass der Ethanolmetabolismus das intramitochondriale Redoxpotenzial mittels Produktion von NADH durch die Alkoholdehydrogenase verändert. Ausserdem verursacht der Ethanolabbau oxidativen Stress (137–140), der die  $\beta$ -Oxidation von Fettsäuren sowie die Aktivität des Zitratzyklus beeinträchtigt, was in einer Erhöhung von intrazellulären freien Fettsäuren, Anhäufung von Triglyzeriden sowie verstärkter Bildung und Sekretion von «very low density»-Lipoproteinen (VLDL) resultiert (141, 142). Ethanol verstärkt ferner die Produktion von Fettsäuren durch die Hochregulation fettbildender Enzyme, wie die hepatische L- $\alpha$ -Glycerophosphatacyltransferase oder die Fettsäuresynthase. Zudem inhibiert Ethanol den endogenen Fettsäurerezeptor und Transkriptionsfaktor «peroxisome proliferator-activated receptor»-(PPAR)- $\alpha$ , der eine zentrale Rolle beim Fettsäureabbau spielt (141, 142). Neben der hepatischen Akkumulation von freien Fettsäuren und Triglyzeriden bewirkt chronischer Ethanolkonsum eine vermehrte Sekretion von Fetten und VLDL aus der Leber ins Blut, was zu erhöhten Lipidspiegeln im Plasma führt. Eine alkoholische Fettleber kann sich nach Beendigung des Alkoholkonsums wieder zurückbilden. Dieser Prozess dauert etwa drei bis vier Wochen (143).

Wird der Alkoholkonsum jedoch weiter fortgesetzt, kann sich aus der alkoholischen Steatose eine alkoholische Steatohepatitis entwickeln. Die Steatohepatitis ist das zweite Stadium in der Kaskade alkoholbedingter Lebererkrankungen, die zur Leberfibrose führt. Histomorphologisch ist dieses Stadium nicht von einer nicht alkoholischen Steatohepatitis (NASH) unterscheidbar; eine Diagnose kann nur bei Vorliegen von klinischen Hinweisen auf einen Alkoholabusus gestellt werden (143). Persistierender Alkoholkonsum führt über verschiedene Mechanismen zur Entstehung einer Hepatitis, darunter eine schrittweise Rekrutierung und Aktivierung inflammatorischer Zellen. Die Progression, bei der aus der harmlos erscheinenden Steatose eine schwerwiegendere Leberschädi-

gung aufgrund von Entzündungsvorgängen hervorgeht, wird durch die sogenannte «Zwei Treffer»-(«two hit»-)Hypothese erklärt (144–148). Der «erste Treffer» ist auf die oben erwähnten schädlichen Effekte des Ethanols einschliesslich der Anhäufung von Fett und der verstärkten Entstehung von oxidativem Stress zurückzuführen. Hepatozyten durchlaufen entweder einen programmierten Zelltod (Apoptose) oder passen sich den Noxen durch Hochregulation von Überlebensmechanismen (z.B. von antioxidativen Enzymen oder antiapoptotischen Signalen) an. Eine weitere alkoholbedingte Schwächung der verbleibenden, vorgeschädigten Hepatozyten stellt den «zweiten Treffer» dar, der aufgrund des Verlusts von Adenosintriphosphat (ATP) zu einem nekrotischen Zelluntergang und damit zu verstärkter Inflammation der Leber führt (144, 145). Ein wichtiger Aspekt bei der alkoholischen Lebererkrankung ist die verstärkte Entzündungsreaktion von Kupfer-Zellen und anderen immunkompetenten Zellen (Makrophagen, Neutrophile, Lymphozyten) aufgrund eines erhöhten Plasmaspiegels von alkoholinduziertem, aus dem Darm stammendem Endotoxin.

#### *Alkoholinduzierte Leberfibrose, Zirrhose und hepatozelluläres Karzinom*

Obwohl die meisten Mechanismen der Fibrosierung unabhängig vom Ursprung der Leberschädigung sind, weist die alkoholbedingte Leberfibrose mehrere Besonderheiten auf (149, 150). Die oben genannte Entzündungsreaktion bewirkt eine verstärkte Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) sowie zelltoxischer oder fibrogener Zytokine (z.B. TNF- $\alpha$  bzw. TGF $\beta$ 1), die zusammen für den gesteigerten hepatozellulären Zelluntergang und die Aktivierung hepatischer Sternzellen (HSC, Ito-Zellen, fettspeichernde perisinusoidale Zellen), des hauptsächlichen fibrogenen Zelltyps bei der Leberfibrosierung, verantwortlich sind (149, 150). HSC verwandeln sich von ruhenden, Vitamin A speichernden Zellen in myofibroblastenähnliche, kollagenproduzierende Zellen. Die HSC-Aktivierung stellt einen komple-

xen Prozess mit vielen unterschiedlichen Mediatoren und Zelltypen dar, die die HSC in parakriner Weise stimulieren. Zusätzlich tragen aktivierte HSC selbst durch autokrine Stimulierung zur Aktivierung von noch ruhenden HSC in ihrer Umgebung bei. Weitere ethanolspezifische Mechanismen bei der Leberfibrogenese werden durch den Ethanolabbau induziert. Dieser verursacht eine Hypoxie in den perizentralen Regionen der Leberläppchen, was zur primären hepatozellulären Schädigung in diesen Regionen führt. Dies ist konträr zu anderen Arten der Leberschädigungen, die meist in den periportalen Bereichen beginnen. Ausserdem verstärken Ethanolmetabolite (Azetaldehyd, Aldehyd-Protein-Addukte oder Lipidoxidationsprodukte) direkt die HSC-Aktivierung und damit die Produktion extrazellulärer überwiegend kollagenhaltiger Matrix (ECM), die im Lebergewebe abgelagert wird, was zur Leberfibrose führt (149, 150). Die Leberfibrose umfasst komplexe Veränderungen beim hepatischen ECM-Umsatz auf transkriptioneller und translationeller Ebene. Die Fibrosierung der Leber ist keine lineare einseitige Anhäufung von Narbengewebe, sondern ein dynamischer Prozess von Akkumulation und Abbau von ECM mit einem Nettozuwachs an fibrillärem Bindegewebe. Wenn die chronische Noxe rechtzeitig gestoppt beziehungsweise beseitigt wird, kann sich eine Leberfibrose zurückbilden. Die aktive Proteolyse der angehäuften ECM sowie die Apoptose aktivierter HSC sind die Hauptmechanismen der Fibrosrückbildung und auch die Hauptarbeitsgebiete der Fibrosetherapieforschung. Falls die Zufuhr leberschädigender Noxen wie Ethanol nicht rechtzeitig beendet wird, wird die Leber zirrhotisch.

Die Leberzirrhose umfasst eine irreversible Umformung der normalen Leberarchitektur einschliesslich Fibrosierung, Abnahme des Gesamtgefässquerschnitts sowie irregulärer knotiger Regeneration des Leberparenchyms. Die alkoholische Leberzirrhose ist meist mikronodulär aufgrund des inhibitorischen Effekts von Ethanol auf die Hepatozytenproliferation (149, 150). Die Zerstörung der regulären

Leberarchitektur bedingt letztendlich die klinischen Folgen der Leberzirrhose. Der Verlust von funktionellem Leberparenchym führt zu einer verminderten Entgiftung von zum Beispiel Ammoniak, Azetaldehyd oder Ethanol selbst, sowie zur geringeren hepatischen Produktion von Gerinnungsfaktoren oder Albumin. Die Leberfibrose mit Entstehung von Basalmembranen, Bindegewebssepten und Verlust der sinusoidalen Fenestrierung trägt signifikant zu diesen klinischen Konsequenzen der alkoholischen Lebererkrankung bei. Der portale Hochdruck als weitere wichtige Ursache klinischer Komplikationen, wie der Entstehung von Ösophagusvarizen mit der Gefahr der lebensbedrohlichen Blutung, ist auf irreversible Veränderungen in der hepatischen Mikrozirkulation zurückzuführen. Ferner bedingt das chronisch-entzündliche Milieu der alkoholischen Leberzirrhose zusammen mit der hepatozellulären Hyperregeneration ein erhöhtes Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom. Auch heute noch ist die Alkoholabstinenz die einzig effektive Massnahme zur Vermeidung einer manifesten alkoholischen Leberzirrhose (149, 150).

### Schlussfolgerung und zukünftige Forschung

Ethanol hat vielfache unterschiedliche akute und chronische Wirkungen auf den oberen Gastrointestinaltrakt und das Pankreas. Die meisten Effekte sind dosisabhängig und reversibel, wie beispielsweise die Motilitätsveränderungen oder Schleimhautläsionen von Ösophagus, Magen und Dünndarm oder eine hepatische Steatose. Diese können jedoch bei stärkerem und längerfristigem Ethanolkonsum zu einer deutlichen Morbiditätssteigerung führen. Am gravierendsten hinsichtlich der alkoholinduzierten Organschäden sind sicherlich die Leberzirrhose sowie das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus oder die chronisch alkoholische Pankreatitis. Zu beachten ist, dass es keine konsumierte Alkoholmenge gibt, die keine Auswirkungen auf diese Organe besitzt. Bei diesen Organen existieren, anders als beim kardiovaskulären System, keine gesundheitsförderlichen moderaten Alkoholmengen. Zukünftige epidemiologische, klinische wie auch experimentelle Studien werden zu analysieren haben, welche Faktoren der unterschiedlichen individuellen Empfänglich-

keit zugrunde liegen und welche weiteren molekularen Mechanismen auf zellulärer Ebene für alkoholinduzierte Organschäden verantwortlich sind. Da etliche Wirkungen von alkoholischen Getränken auf nicht alkoholische Begleitstoffe zurückzuführen sind, besteht auf diesem Gebiet ebenfalls noch erheblicher Forschungsbedarf.

#### Danksagung

Sören Volker Siegmund wird unterstützt durch einen Einzelantrag der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG SI1366/1-1).

#### Korrespondenzadresse:

Dr. med. Sören Volker Siegmund  
II. Medizinische Universitätsklinik  
(Gastroenterologie/Hepatology/Infektionskrankheiten), Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg  
Universitätsklinikum Mannheim  
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3  
D-68135 Mannheim  
Tel. 0049-621-383 32 84  
Fax 0049 621-383 38 05  
E-Mail: soeren.siegmund@med.ma.uni-heidelberg.de

Literturliste auf Anfrage beim Verlag erhältlich oder unter [www.sze.ch](http://www.sze.ch)



## Erste Hilfe für Menschen mit letzter Hoffnung.



Postfach, 8032 Zürich  
Tel. 044 385 94 44  
Fax 044 385 94 45  
[kontakt@zurich.msf.org](mailto:kontakt@zurich.msf.org)  
[www.msf.ch](http://www.msf.ch)  
**PK 12-100-2**



# Alkoholinduzierte Organschäden des Gastrointestinaltrakts

## Literaturliste

### Literatur:

1. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 1997; 349 (9061): 1269–1276.
2. Murray CJ, Lopez AD. Regional patterns of disability-free life expectancy and disability-adjusted life expectancy: global Burden of Disease Study. *Lancet*, 1997. 349 (9062): 1347–1352.
3. Gerke P et al. Alcohol-related diseases in general hospital patients. *Alcohol Alcohol*, 1997. 32 (2): 179–184.
4. Hüllinghorst R. Alkohol – Zahlen und Fakten, in: *Alkoholfolgekrankheiten. Grundlagen – Diagnostik – Therapie*, M.V. Singer and S. Teyssen, Editors. 1999, Springer-Verlag: Heidelberg. 32–39.
5. Merfert-Diete C. Zahlen und Fakten in Kürze, in *Jahrbuch Sucht 2003*. 2003, Neuland-Verlag: Geesthacht. 8–17.
6. Longnecker MP, Enger SM. Epidemiologic data on alcoholic beverage consumption and risk of cancer. *Clin Chim Acta*, 1996. 246 (1–2): 121–141.
7. Hogan WJ, Viegas de Andrade SR, Winship DH. Ethanol-induced acute esophageal motor dysfunction. *J Appl Physiol*, 1972. 32 (6): 755–760.
8. Kjellen G, Tibbling L. Influence of body position, dry and water swallows, smoking, and alcohol on esophageal acid clearing. *Scand J Gastroenterol*, 1978. 13 (3): 283–288.
9. Keshavarzian A et al. Esophageal motor disorder in alcoholics: result of alcoholism or withdrawal? *Alcohol Clin Exp Res*, 1990. 14 (4): 561–567.
10. Kaufman SE, Kaye MD. Induction of gastro-oesophageal reflux by alcohol. *Gut*, 1978. 19 (4): 336–338.
11. Mayer EM, Grabowski CJ, Fisher R.S. Effects of graded doses of alcohol upon esophageal motor function. *Gastroenterology*, 1978. 75 (6): 1133–1136.
12. Silver LS, Worner TM, Korsten MA. Esophageal function in chronic alcoholics. *Am J Gastroenterol*, 1986. 81 (6): 423–427.
13. Keshavarzian, A., F.L. Iber, and Y. Ferguson, Esophageal manometry and radionuclide emptying in chronic alcoholics. *Gastroenterology*, 1987. 92 (3): 651–657.
14. Keshavarzian A et al. Secondary esophageal contractions are abnormal in chronic alcoholics. *Dig Dis Sci*, 1992. 37 (4): 517–522.
15. Winship DH et al. Deterioration of esophageal peristalsis in patients with alcoholic neuropathy. *Gastroenterology*, 1968. 55 (2): 173–178.
16. Tonnesen H et al. Reflux oesophagitis in heavy drinkers. Effect of ranitidine and alginate/metoclopramide. *Digestion*, 1987. 38 (2): 69–73.
17. Banciu T, Sorian E. Gastroesophageal reflux in chronic alcoholics. Endoesophageal pH determinations using Heidelberg telemetric capsule. *Med Interne*, 1989. 27 (4): 279–282.
18. Chung RS, Johnson GM, Denbesten L. Effect of sodium taurocholate and ethanol on hydrogen ion absorption in rabbit esophagus. *Am J Dig Dis*, 1977. 22 (7): 582–588.
19. Salo JA. Ethanol-induced mucosal injury in rabbit esophagus. *Scand J Gastroenterol*, 1983. 18 (6): 713–721.
20. Bor S et al. Effect of ethanol on the structure and function of rabbit esophageal epithelium. *Am J Physiol*, 1998. 274 (5 Pt 1): G819–826.
21. Bor S et al. Esophageal exposure to ethanol increases risk of acid damage in rabbit esophagus. *Dig Dis Sci*, 1999. 44 (2): 290–300.
22. Ryan P et al. Risk factors for ulcerative reflux oesophagitis: a case-control study. *J Gastroenterol Hepatol*, 1995. 10 (3): 306–312.
23. Avidan B et al. Risk factors for erosive reflux esophagitis: a case-control study. *Am J Gastroenterol*, 2001. 96 (1): 41–46.
24. Avidan B et al. Risk factors of oesophagitis in arthritic patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2001. 13 (9): 1095–1099.
25. Teyssen S, Singer MV. Alcohol-related diseases of the oesophagus and stomach. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2003. 17 (4): 557–573.
26. Siegmund S, Spanagel R, Singer MV. Role of the brain-gut axis in alcohol-related gastrointestinal diseases - What can we learn from new animal models? *J Physiol Pharmacol*, 2003. 54 Suppl 4: 191–207.
27. Rothman KJ. The proportion of cancer attributable to alcohol consumption. *Prev Med*, 1980. 9 (2): 174–179.
28. IARC. Alcohol drinking. Epidemiological studies of cancer in humans. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 1988. 44: 153–250.
29. Seitz HK, Stickel F, Homann N. Pathogenetic mechanisms of upper aerodigestive tract cancer in alcoholics. *Int J Cancer*, 2004. 108 (4): 483–487.
30. Salaspuuro MP. Alcohol consumption and cancer of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2003. 17 (4): 679–694.
31. Pöschl G, Seitz HK. Alcohol and cancer. *Alcohol Alcohol*, 2004. 39 (3): 155–165.
32. Homann N et al. High acetaldehyde levels in saliva after ethanol consumption: methodological aspects and pathogenetic implications. *Carcinogenesis*, 1997. 18 (9): 1739–1743.
33. Homann N et al. Effects of acetaldehyde on cell regeneration and differentiation of the upper gastrointestinal tract mucosa. *J Natl Cancer Inst*, 1997. 89 (22): 1692–1697.
34. Homann N et al. Increased salivary acetaldehyde levels in heavy drinkers and smokers: a microbiological approach to oral cavity cancer. *Carcinogenesis*, 2000. 21 (4): 663–668.
35. Homann, N., et al., Poor dental status increases acetaldehyde production from ethanol in saliva: a possible link to increased oral cancer risk among heavy drinkers. *Oral Oncol*, 2001. 37 (2): 153–158.
36. Fang JL, Vaca CE. Detection of DNA adducts of acetaldehyde in peripheral white blood cells of alcohol abusers. *Carcinogenesis*, 1997. 18 (4): 627–632.
37. Wang M et al. Identification of DNA adducts of acetaldehyde. *Chem Res Toxicol*, 2000. 13 (11): 1149–1157.
38. Hecht SS, McIntee EJ, Wang M. New DNA adducts of crotonaldehyde and acetaldehyde. *Toxicology*, 2001. 166 (1–2): 31–36.
39. Cheng G et al. Reactions of formaldehyde plus acetaldehyde with deoxyguanosine and DNA: formation of cyclic deoxyguanosine adducts and formaldehyde cross-links. *Chem Res Toxicol*, 2003. 16 (2): 145–152.
40. Noori P, Hou SM. Mutational spectrum induced by acetaldehyde in the HPRT gene of human T lymphocytes resembles that in the p53 gene of esophageal cancers. *Carcinogenesis*, 2001. 22 (11): 1825–1830.
41. Espina N et al. In vitro and in vivo inhibitory effect of ethanol and acetaldehyde on O6-methylguanine transferase. *Carcinogenesis*, 1988. 9 (5): 761–766.
42. Visapää JP et al. Increased cancer risk in heavy drinkers with the alcohol dehydrogenase 1C\*1 allele, possibly due to salivary acetaldehyde. *Gut*, 2004. 53 (6): 871–876.
43. Pöschl G et al. Alcohol and cancer: genetic and nutritional aspects. *Proc Nutr Soc*, 2004. 63 (1): 65–71.
44. Blot WJ. Alcohol and cancer. *Cancer Res*, 1992. 52(7 Suppl): 2119s–2123s.
45. Tuyns AJ et al. Cancers of the digestive tract, alcohol and tobacco. *Int J Cancer*, 1982. 30 (1): 9–11.
46. Schoenberg BS, Bailar 3<sup>rd</sup> JC, Fraumeni Jr. JF. Certain mortality patterns of esophageal cancer in the United States, 1930–67. *J Natl Cancer Inst*, 1971. 46 (1): 63–73.
47. McGlashan ND, Bradshaw E, Harington JS. Cancer of the esophagus and the use of tobacco and alcoholic beverages in Transkei, 1975–6. *Int J Cancer*, 1982. 29 (3): 249–256.
48. Pottner LM et al. Esophageal cancer among black men in Washington, D.C. I. Alcohol, tobacco, and other risk factors. *J Natl Cancer Inst*, 1981. 67 (4): 777–783.
49. Brown LM et al. Environmental factors and high risk of esophageal cancer among men in coastal South Carolina. *J Natl Cancer Inst*, 1988. 80 (20): 1620–1625.
50. Longnecker MP. Alcohol consumption and risk of cancer in humans: an overview. *Alcohol*, 1995. 12 (2): 87–96.
51. Singer MV et al. Action of ethanol and some alcoholic beverages on gastric acid secretion and release of gastrin in humans. *Gastroenterology*, 1987. 93 (6): 1247–1254.
52. Singer MV, Eysselein V, Goebell H. Beer and wine but not whisky and pure ethanol do stimulate release of gastrin in humans. *Digestion*, 1983. 26 (2): 73–79.
53. Singer MV, Teyssen S, Eysselein VE. Action of beer and its ingredients on gastric acid secretion and release of gastrin in humans. *Gastroenterology*, 1991. 101 (4): 935–942.
54. Teyssen S et al. Maleic acid and succinic acid in fermented alcoholic beverages are the stimulants of gastric acid secretion. *J Clin Invest*, 1999. 103 (5): 707–713.
55. Davenport HW. Ethanol damage to canine oxyntic glandular mucosa. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1967. 126 (3): 657–662.
56. Davenport HW. Gastric mucosal hemorrhage in dogs. Effects of acid, aspirin, and alcohol. *Gastroenterology*, 1969. 56 (3): 439–449.

57. Kvietyts PR et al. Ethanol-induced injury to the rat gastric mucosa. Role of neutrophils and xanthine oxidase-derived radicals. *Gastroenterology*, 1990. 98 (4): 909–920.
58. Szabo S et al. Early vascular injury and increased vascular permeability in gastric mucosal injury caused by ethanol in the rat. *Gastroenterology*, 1985. 88 (1 Pt 2): 228–236.
59. Ferraz JG et al. TNF-alpha contributes to the pathogenesis of ethanol-induced gastric damage in cirrhotic rats. *Am J Physiol*, 1997. 272 (4 Pt 1): G809–814.
60. Morales RE, Johnson BR, Szabo S. Endothelin induces vascular and mucosal lesions, enhances the injury by HCl/ethanol, and the antibody exerts gastroprotection. *Faseb J*, 1992. 6 (6): 2354–2360.
61. Masuda E et al. Effect of intravascular ethanol on modulation of gastric mucosal integrity: possible role of endothelin-1. *Am J Physiol*, 1992. 262 (5 Pt 1): G785–790.
62. Masuda E et al. Role of endogenous endothelin in pathogenesis of ethanol-induced gastric mucosal injury in rats. *Am J Physiol*, 1993. 265 (3 Pt 1): G474–481.
63. Iaquinto, G., et al., Role of endogenous endothelin-1 in ethanol-induced gastric mucosal damage in humans. *Dig Dis Sci*, 2003. 48 (4): 663–669.
64. Knoll MR et al. Action of pure ethanol and some alcoholic beverages on the gastric mucosa in healthy humans: a descriptive endoscopic study. *Endoscopy*, 1998. 30 (3): 293–301.
65. Uppal R et al. Chronic alcoholic gastritis. Roles of alcohol and *Helicobacter pylori*. *Arch Intern Med*, 1991. 151(4): 760–764.
66. Kapzan B, Neumann P, Heilmann KL. (Alcohol consumption and chronic gastritis). *Leber Magen Darm*, 1985. 15 (1): 14–18.
67. Roberts DM. Chronic gastritis, alcohol, and non-ulcer dyspepsia. *Gut*, 1972. 13 (10): 768–774.
68. Dinoso VP Jr et al. Gastric secretion and gastric mucosal morphology in chronic alcoholics. *Arch Intern Med*, 1972. 130 (5): 715–719.
69. Cheli R et al. Chronic gastritis and alcohol. *Z Gastroenterol*, 1981. 19 (9): 459–463.
70. Segawa K et al. Chronic alcohol abuse leads to gastric atrophy and decreased gastric secretory capacity: a histological and physiological study. *Am J Gastroenterol*, 1988. 83 (4): 373–379.
71. Potet F et al. Chronic gastritis: prevalence in the French population. *CIRIG. Gastroenterol Clin Biol*, 1993. 17 (2): 103–108.
72. Franke A et al. Effect of ethanol and some alcoholic beverages on gastric emptying in humans. *Scand J Gastroenterol*, 2004. 39 (7): 638–644.
73. Franke A et al. Postprandial walking but not consumption of alcoholic digestifs or espresso accelerates gastric emptying in healthy volunteers. *J Gastrointestinal Liver Dis*, 2008. 17 (1): 27–31.
74. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol*, 2004. 31 (4): 450–464.
75. Teyssen S, Singer MV. Alkohol und Magen, in *Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten. Grundlagen – Diagnostik – Therapie*, M.V. Singer and S. Teyssen, Editors. 1999, Springer-Verlag: Heidelberg. 168–187.
76. Pollack ES et al. Prospective study of alcohol consumption and cancer. *N Engl J Med*, 1984. 310 (10): 617–621.
77. Jedrychowski W et al. Vodka consumption, tobacco smoking and risk of gastric cancer in Poland. *Int J Epidemiol*, 1993. 22 (4): 606–613.
78. Falcao JM et al. Red wine consumption and gastric cancer in Portugal: a case-control study. *Eur J Cancer Prev*, 1994. 3 (3): 269–276.
79. Boeing H. Epidemiological research in stomach cancer: progress over the last ten years. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1991. 117 (2): 133–143.
80. Siegmund S et al. Animal models in gastrointestinal alcohol research—a short appraisal of the different models and their results. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2003. 17 (4): 519–542.
81. Beck IT, Boyd AJ, Dinda PK. Evidence for the involvement of 5-lipoxygenase products in ethanol-induced intestinal plasma protein loss. *Am J Physiol*, 1988. 254 (4 Pt 1): G483–488.
82. Dinda PK et al. Role of xanthine oxidase-derived oxidants and leukocytes in ethanol-induced jejunal mucosal injury. *Dig Dis Sci*, 1996. 41 (12): 2461–2470.
83. Fukui H et al. Plasma endotoxin concentrations in patients with alcoholic and non-alcoholic liver disease: reevaluation with an improved chromogenic assay. *J Hepatol*, 1991. 12 (2): 162–169.
84. Pfeiffer A, Hognl B, Kaess H. Effect of ethanol and commonly ingested alcoholic beverages on gastric emptying and gastrointestinal transit. *Clin Investig*, 1992. 70 (6): 487–491.
85. Fields JZ et al. Increased gastrointestinal symptoms in chronic alcoholics. *Am J Gastroenterol*, 1994. 89 (3): 382–386.
86. Franke A, Krammer HJ, von der Ohe M. Alkohol und Motilität des Magen-Darm-Traktes, in *Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten*, M.V. Singer and S. Teyssen, Editors. 2005, Springer-Verlag: New York, Heidelberg. 203–211.
87. Bode C, Bode JC. Effect of alcohol consumption on the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2003. 17 (4): 575–592.
88. Bode J, Bode C. Alcohol malnutrition and the gastrointestinal tract, in *Nutrition and alcohol*, R. Watson and B. Watzl, Editors. 1992, CRC Press: Boca Raton. 403–428.
89. Hayashi H et al. Acute inhibition of lipid transport in rat intestinal lymph by ethanol administration. *Alcohol Alcohol*, 1992. 27 (6): 627–632.
90. Vemuri MC, Indira K. Intestinal ammonia metabolism in ethanolic rats. *Biochem Med Metab Biol*, 1986. 36 (1): 8–13.
91. Demol P et al. Action of intragastric ethanol on pancreatic exocrine secretion in relation to the interdigestive gastrointestinal motility in humans. *Arch Int Physiol Biochim*, 1986. 94 (3): 251–259.
92. Niebergall-Roth E, Harder H, Singer MV. A review: acute and chronic effects of ethanol and alcoholic beverages on the pancreatic exocrine secretion in vivo and in vitro. *Alcohol Clin Exp Res*, 1998. 22 (7): 1570–1583.
93. Demol P et al. Different actions of intravenous ethanol on basal (= interdigestive) secretion of gastric acid, pancreatic enzymes and bile acids and gastrointestinal motility in man. *Alcohol Alcohol*, 1985. 20 (1): 19–26.
94. Kölbel CB et al. Action of intravenous ethanol and atropine on the secretion of gastric acid, pancreatic enzymes, and bile acids and the motility of the upper gastrointestinal tract in nonalcoholic humans. *Pancreas*, 1986. 1 (3): 211–218.
95. Mott C et al. Inhibitory action of alcohol on human exocrine pancreatic secretion. *Am J Dig Dis*, 1972. 17 (10): 902–910.
96. Marin GA, Ward NL, Fischer R. Effect of ethanol on pancreatic and biliary secretions in humans. *Am J Dig Dis*, 1973. 18 (10): 825–833.
97. Hajnal F, Flores MC, Valenzuela JE. Effect of alcohol and alcoholic beverages on nonstimulated pancreatic secretion in humans. *Pancreas*, 1989. 4 (4): 486–491.
98. Chari ST et al. Effect of beer, yeast-fermented glucose, and ethanol on pancreatic enzyme secretion in healthy human subjects. *Dig Dis Sci*, 1996. 41 (6): 1216–1224.
99. Planche NE et al. Effects of intravenous alcohol on pancreatic and biliary secretion in man. *Dig Dis Sci*, 1982. 27 (5): 449–453.
100. Rinderknecht H, Renner IG, Koyama HH. Lysosomal enzymes in pure pancreatic juice from normal healthy volunteers and chronic alcoholics. *Dig Dis Sci*, 1979. 24 (3): 180–186.
101. Rinderknecht H, Renner IG, Carmack C. Trypsinogen variants in pancreatic juice of healthy volunteers, chronic alcoholics, and patients with pancreatitis and cancer of the pancreas. *Gut*, 1979. 20 (10): 886–891.
102. Sahel J, Sarles H. Modifications of pure human pancreatic juice induced by chronic alcohol consumption. *Dig Dis Sci*, 1979. 24 (12): 897–905.
103. Renner IG et al. Studies of pure pancreatic secretions in chronic alcoholic subjects without pancreatic insufficiency. *Scand J Gastroenterol*, 1980. 15 (2): 241–244.
104. Sarles H. Chronic calcifying pancreatitis-chronic alcoholic pancreatitis. *Gastroenterology*, 1974. 66 (4): 604–616.
105. Sarles H, Laugier R. Alcoholic pancreatitis. *Clin Gastroenterol*, 1981. 10 (2): 401–415.
106. Singh M. Effect of chronic ethanol feeding on pancreatic enzyme secretion in rats in vitro. *Dig Dis Sci*, 1983. 28 (2): 117–123.
107. Etamad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*, 2001. 120 (3): 682–707.
108. Hanck C, Schneider A, Whitcomb DC. Genetic polymorphisms in alcoholic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2003. 17 (4): 613–623.
109. Whitcomb DC. Genetic predisposition to alcoholic chronic pancreatitis. *Pancreas*, 2003. 27 (4): 321–326.
110. Apte MV, Wilson JS. Alcohol-induced pancreatic injury. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2003. 17 (4): 593–612.
111. Pandol SJ et al. Ethanol diet increases the sensitivity of rats to pancreatitis induced by cholecystokinin octapeptide. *Gastroenterology*, 1999. 117 (3): 706–716.
112. Gukovsky I et al. Curcumin ameliorates ethanol and nonethanol experimental pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2003. 284 (1): G85–95.
113. Gukovskaya AS et al. Ethanol metabolism and transcription factor activation in pancreatic acinar cells in rats. *Gastroenterology*, 2002. 122 (1): 106–118.
114. Deng X et al. Chronic alcohol consumption accelerates fibrosis in response to cerulein-induced pancreatitis in rats. *Am J Pathol*, 2005. 166 (1): 93–106.
115. Vonlaufen A et al. Bacterial endotoxin: a trigger factor for alcoholic pancreatitis? Evidence from a novel, physiologically relevant animal model. *Gastroenterology*, 2007. 133 (4): 1293–1303.
116. Foitzik T et al. Endothelin-1 mediates the alcohol-induced reduction of pancreatic capillary blood flow. *J Gastrointest Surg*, 1998. 2 (4): 379–384.
117. Schilling MK et al. Microcirculation in chronic alcoholic pancreatitis: a laser Doppler flow study. *Pancreas*, 1999. 19 (1): 21–25.
118. Harvey MH et al. Pancreatic duct pressure, duct permeability and acute pancreatitis. *Br J Surg*, 1989. 76 (8): 859–862.
119. Wedgwood KR et al. Effects of oral agents on pancreatic duct permeability. A model of acute alcoholic pancreatitis. *Dig Dis Sci*, 1986. 31 (10): 1081–1088.
120. Shrikhande SV et al. Comparison of histological features and inflammatory cell reaction in alcoholic, idiopathic and tropical chronic pancreatitis. *Br J Surg*, 2003. 90 (12): 1565–1572.
121. Friess H et al. Immunopathogenesis of chronic pancreatitis. *Gastroenterology*, 1998. 115 (4): 1018–1022.

122. Hunger RE et al. Cytotoxic cells are activated in cellular infiltrates of alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology*, 1997. 112 (5): 1656–1663.
123. Hanck C et al. Presence of plasma endotoxin is correlated with tumour necrosis factor receptor levels and disease activity in alcoholic cirrhosis. *Alcohol*, 1998. 33 (6): 606–608.
124. Hanck C, Rossol S, Singer M.V. Immunological changes of mild acute pancreatitis in late-stage alcoholic chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci*, 1999. 44 (9): 1768–1773.
125. Pedersen N et al. Alcohol modulates circulating levels of interleukin-6 and monocyte chemoattractant protein-1 in chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*, 2004. 39 (3): 277–282.
126. Bachem MG et al. Identification, culture, and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans. *Gastroenterology*, 1998. 115 (2): 421–432.
127. Apte MV et al. Periacinar stellate shaped cells in rat pancreas: identification, isolation, and culture. *Gut*, 1998. 43 (1): 128–133.
128. Mews P et al. Pancreatic stellate cells respond to inflammatory cytokines: potential role in chronic pancreatitis. *Gut*, 2002. 50 (4): 535–541.
129. Apte MV, Wilson JS. Stellate cell activation in alcoholic pancreatitis. *Pancreas*, 2003. 27 (4): 316–320.
130. Chari ST, Forßmann K, Singer MV. Alkohol und Pankreaskarzinom, in *Alkohol und Alkoholfolkrankheiten*. Grundlagen – Diagnostik – Therapie, M.V. Singer and S. Teyssen, Editors. 1999, Springer-Verlag: Heidelberg. 220–225.
131. Lowenfels AB et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med*, 1993. 328 (20): 1433–1437.
132. Whitcomb DC, Pogue-Geile K. Pancreatitis as a risk for pancreatic cancer. *Gastroenterol Clin North Am*, 2002. 31 (2): 663–678.
133. Zografos GN et al. Chronic pancreatitis and neoplasia: correlation or coincidence. *HPB Surg*, 1997. 10 (4): 235–239.
134. Talamini G et al. Incidence of cancer in the course of chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*, 1999. 94 (5): 1253–1260.
135. Talamini G et al. Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Dig Dis Sci*, 1999. 44 (7): 1303–1311.
136. Salaspuro M. Epidemiological aspects of alcoholic liver disease, ethanol metabolism, and pathogenesis of alcoholic liver injury, in *Oxford textbook of clinical hepatology*, J. Bircher, et al., Editors. 1999, Oxford University Press: Oxford; New York. 1157–1178.
137. Arteel GE. Oxidants and antioxidants in alcohol-induced liver disease. *Gastroenterology*, 2003. 124 (3): 778–790.
138. Hoek JB, Cahill A, Pastorino JG. Alcohol and mitochondria: a dysfunctional relationship. *Gastroenterology*, 2002. 122 (7): 2049–2063.
139. Hoek JB, Pastorino JG. Ethanol, oxidative stress, and cytokine-induced liver cell injury. *Alcohol*, 2002. 27 (1): 63–68.
140. Adachi M, Ishii H. Role of mitochondria in alcoholic liver injury. *Free Radic Biol Med*, 2002. 32 (6): 487–491.
141. Galli A et al. The transcriptional and DNA binding activity of peroxisome proliferator-activated receptor alpha is inhibited by ethanol metabolism. A novel mechanism for the development of ethanol-induced fatty liver. *J Biol Chem*, 2001. 276 (1): 68–75.
142. You M et al. Ethanol induces fatty acid synthesis pathways by activation of sterol regulatory element-binding protein (SREBP). *J Biol Chem*, 2002. 277 (32): 29342–29347.
143. Goodman Z, Ishak K. Hepatic histopathology, in *Schiff's diseases of the liver*, E. Schiff, MF. Sorrell, WC. Maddrey, Editors. 1999, Lippincott-Raven Publishers: Philadelphia. 53–117.
144. Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease: implications for alcoholic liver disease pathogenesis. *Alcohol Clin Exp Res*, 2001. 25 (5 Suppl ISBRA): 8S–14S.
145. Diehl AM., Alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis, in *The liver: biology and pathobiology*, IM Arias et al. Editors. 2001, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. 739–753.
146. Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*, 2000. 343 (20): 1467–1476.
147. Day CP, James OF. Hepatic steatosis: innocent bystander or guilty party? *Hepatology*, 1998. 27 (6): 1463–1466.
148. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two «hits»? *Gastroenterology*, 1998. 114 (4): 842–845.
149. Siegmund SV, Brenner DA. Molecular pathogenesis of alcohol-induced hepatic fibrosis. *Alcohol Clin Exp Res*, 2005. 29 (11 Suppl): 102S–109S.
150. Siegmund SV, Dooley S, Brenner DA. Molecular mechanisms of alcohol-induced hepatic fibrosis. *Dig Dis*, 2005. 23 (3–4): 264–274.