

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
(Direktorin und Chefärztin Frau Prof. Dr. med. Tanja Rosolski)
des Städtischen Krankenhauses Wismar
und der Klinik für Neurologie der HELIOS Kliniken Schwerin
(Chefarzt Dr. med. Udo Bomplitz)

Thema: Alkoholikerfrüherkennung und Prophylaxe/Therapie eines
Alkoholentzugsyndroms unter vergleichender Anwendung von Carbamazepin plus
Clonidin versus Carbamazepin plus Diazepam

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin
(Dr. med.)

der

Medizinischen Fakultät

der

Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Greifswald

2005

vorgelegt von:
Jörg Gabriel
geb. am: 26.04.1972
in: Schwerin

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H.K. Kroemer

1. Gutachter: Prof. Dr. T. Rosolski

2. Gutachter: Prof. Dr. H. Freyberger

3. Gutachter: Prof. Dr. D. Schläfke

Ort, Raum: Klinik und Poliklinik für Neurologie der Ernst Moritz Arndt
Universität Greifswald, Raum D 030

Tag der Disputation: 19.12.2005

Inhaltsverzeichnis

Seite

1.	Einleitung	1
1.1.	Definition Alkoholkrankheit	3
1.2.	Einteilungsmöglichkeiten von Alkoholikern	4
1.3.	Alkoholassozierte neurologische Erkrankungen	5
1.4.	Das Alkoholentzugssyndrom (AES)	8
1.5.	Möglichkeiten der Alkoholikerfrüherkennung	11
1.5.1.	Die körperliche Untersuchung	11
1.5.2.	Selbstaussagen des Patienten	12
1.5.3.	Paraklinik	14
1.6.	Medikamente zur Behandlung eines AES	16
1.7.	Zielstellung	22
2.	Patientengut und Methodik	24
2.1.	Patientenselektion	24
2.1.1.	Einschlusskriterien	24
2.1.2.	Ausschlusskriterien	24
2.2.	Methodik	25
2.2.1.	Screening	25
2.2.2.	Unterscheidung Alkoholmissbräuchler/Alkoholabhängiger	26
2.2.3.	Medikamente	27
2.2.4.	Dosierungen	27
2.2.5.	AES-Score	28
2.2.6.	Sperrfrist	29
2.2.7.	Studienabbruch	29

2.2.8.	Aufklärungs- und Einverständniserklärung des Patienten	30
2.2.9.	Probandenversicherung	31
3.	Ergebnisse	32
4.	Diskussion	72
5.	Zusammenfassung	86
6.	Schlussfolgerung	87
7.	Literaturverzeichnis	88

1. Einleitung

Die Alkoholabhängigkeit stellt in Deutschland ein soziales, sozialmedizinisches und volkswirtschaftliches Problem dar. Etwa 4,3 Millionen Menschen in der Bundesrepublik haben Alkoholprobleme, davon sind 1,6 Millionen alkoholabhängig. Bei 2,7 Millionen besteht eine Alkoholgefährdung bei Missbrauchsdiagnose. 600.000 Alkoholranke werden jährlich aufgrund einer Alkoholfolgeerkrankung in Allgemeinkrankenhäusern behandelt. Mit jährlich etwa 10,6 Liter (1998) Alkohol pro Kopf stellt Deutschland den vierthöchsten Alkoholkonsum der westlichen Länder dar (Spitzenreiter Portugal 11,3 Liter/Kopf und Jahr). Das entspricht statistisch gesehen cirka 25 Gramm reinen Alkohol/Kopf am Tag (22, 18, 69, 16, 58).

Die wirtschaftlichen Kosten, die durch einen erhöhten Alkoholkonsum der Gesellschaft erwachsen, wie z.B. durch Produktionsausfälle oder eine frühzeitige Berentung, belaufen sich jährlich auf etwa 5 - 6 % des Bruttosozialproduktes, d.h. in der BRD auf etwa 60 Milliarden DM (cirka 30,6 Mrd. Euro) im Jahr. Das entspricht immerhin dem gesamten Haushalt des größten Bundeslandes Bayern (22).

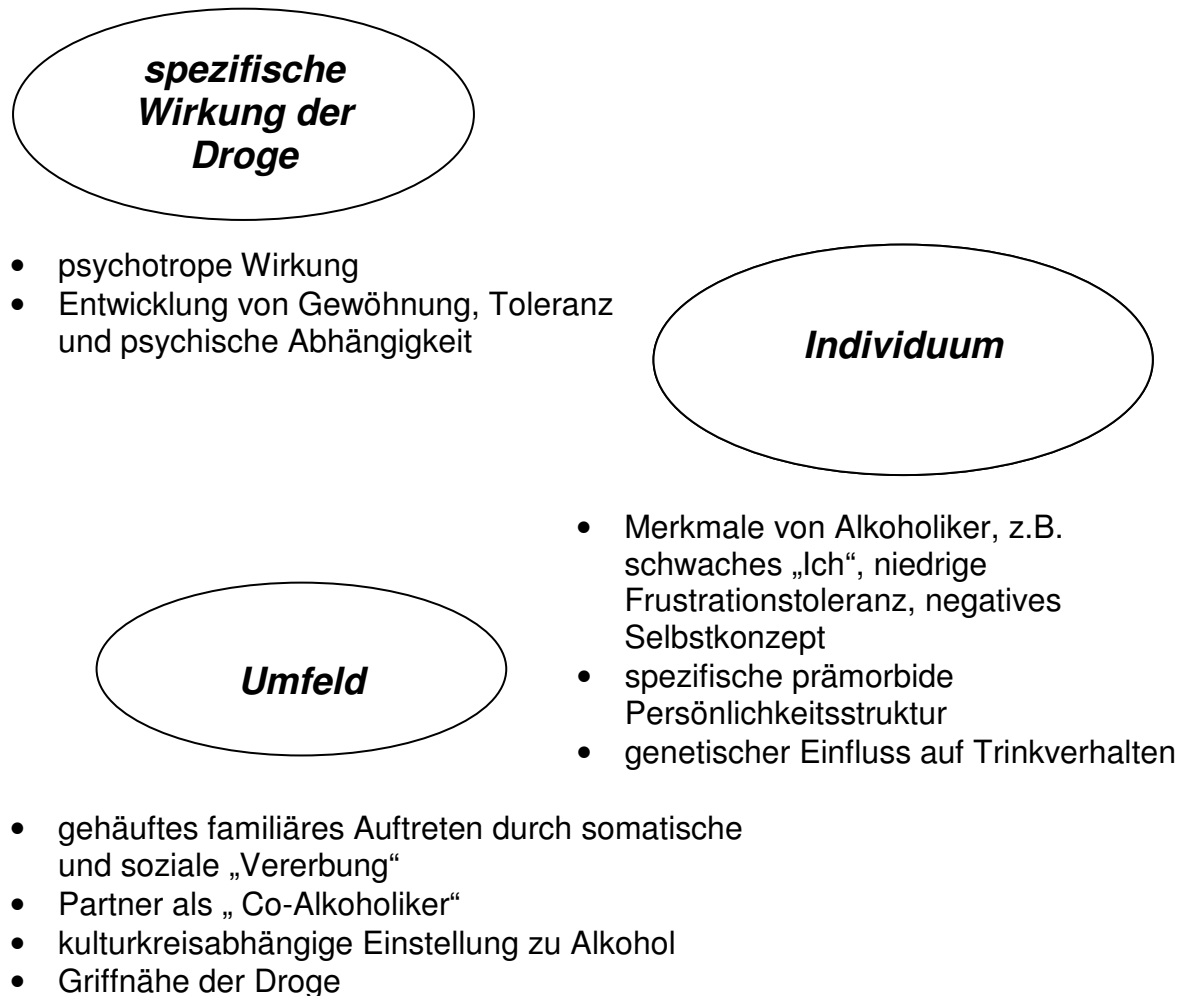
Jährlich werden cirka 25 % aller Alkoholiker auf internistischen oder chirurgischen Stationen aufgenommen (3, 26). Dagegen erfolgt die primäre Einweisung bei bestehender und bekannter Alkoholkrankheit in eine psychiatrische Klinik in nur 2,5 % der Fälle und dann meist im Rahmen einer Notfallsituation. Die Häufigkeit der Diagnose Alkoholmissbrauch in Allgemeinpraxen beträgt 9,8 % (10, 22, 69). Nicht nur junge Personen, sondern auch „die Alten“ konsumieren Alkohol. Bei den „jungen Alten“ – 60 – 70jährige - konsumieren ca. 50 % Alkohol. Bei den „alten Alten“ trinken schätzungsweise 80 % der Männer und 69 % der Frauen Alkohol. Einen überhöhten Alkoholkonsum betreiben 10 – 20 % der Männer und bis zu 10 % der Frauen (42).

Die Einstellung zu Alkohol ist in Deutschland ambivalent. Einerseits ist Alkoholkonsum erlaubt, wird öffentlich beworben und bildet einen festen Bestandteil des soziokulturellen Lebens. Andererseits werden z.B. Trunkenheit am Steuer sowie durch Alkohol induzierte Folgererkrankungen kritisiert und abgelehnt (55).

Alkohol ist kein Medikament. Alkohol ist ein Energieträger, ein Genussmittel, ein Rauschmittel sowie ein Gift.

Auch wenn Alkohol für viele Bestandteil des täglichen Lebens ist, so erlaubt dies jedoch keine positive Aussage bezüglich der Gesundheit.

Damit sich eine Alkoholkrankheit entwickeln kann, ist ein sogenanntes Bedingungsgefüge mit Interaktion von drei Faktoren notwendig:



Alkohol ist ein Kokarzinogen. Selbst ein scheinbar moderater Alkoholkonsum erhöht das Risiko an einem Karzinom zu erkranken bis auf das Zweifache. Das betrifft v.a. Karzinome des Mund- und Rachenraumes. Die Gefahr an einem Malignom zu erkranken ist um bis zu 30 % erhöht, wenn man täglich etwa 10 g Alkohol zu sich nimmt („drink“).

Das Risiko wird durch gleichzeitigen Nikotinkonsum addiert bzw. potenziert.

Alkohol in der Schwangerschaft ist die häufigste und teratogenste Ursache für eine nichtgenetische geistige Retardierung bei Kindern.

Die hepatotoxische Schwellendosis ist im Gegensatz zu früheren Studien nicht erst bei einer täglichen Alkoholmenge von etwa 40 g erreicht, sondern, so neuere Zahlen, schon ab einer Alkoholmenge von 24 g/d bei Männern und bei 12 g/d bei Frauen (55).

1.1. Definition Alkoholkrankheit

Es ist bei der Betrachtung des Alkoholismus zwischen einer Alkoholabhängigkeit und einem Alkoholmissbrauch zu unterscheiden.

Von einer **Alkoholabhängigkeit** spricht man, wenn mindestens drei der folgenden Kriterien erfüllt werden (27):

- starker Wunsch, Alkohol zu konsumieren
- verminderte Kontrollfähigkeit, den Alkoholkonsum zu beenden
- Alkoholkonsum mit dem Ziel, Entzugssymptome zu lindern
- körperliches Entzugssyndrom
- Nachweis einer Toleranz
- eingeengtes Trinkverhalten
- Vernachlässigung von Interessen zugunsten des Alkoholkonsums
- anhaltender Konsum trotz Nachweis der schädlichen Folgen

Von einem **Alkoholmissbrauch** spricht man, wenn der Konsum zu nachweisbaren Schäden führt (27).

Als kritisch ist ein Alkoholkonsum bei Männern von mehr als 40 g/d und bei Frauen von mehr als 20 g/d anzusehen (54).

1.2. Einteilungsmöglichkeiten von Alkoholikern

Tab. 1: Typologie der Alkoholiker (nach Jellinek)

<p>Alpha-Alkoholismus: Konflikttrinker</p>	<ul style="list-style-type: none"> • psychische Abhängigkeit steht im Vordergrund • kein Kontrollverlust • relativ geringe Progressivität
<p>Beta-Alkoholismus: Gelegenheits- bzw. Verführungstrinker</p>	<ul style="list-style-type: none"> • soziokulturelle Determinanten überwiegen gegenüber psychologischen Faktoren • kein Kontrollverlust • keine sichere Abhängigkeit
<p>Gamma-Alkoholismus: Süchtiger Trinker</p>	<ul style="list-style-type: none"> • primär psychische, später die physische Abhängigkeit • ausgeprägter Kontrollverlust • zeitweilige Abstinenz ist möglich • Toleranzentwicklung • ausgeprägte Progression
<p>Delta –Alkoholismus: Gewohnheitstrinker</p>	<ul style="list-style-type: none"> • kontinuierliches Trinken großer Alkoholmengen ohne Kontrollverlust (Spiegeltrinker) • Unfähigkeit zur Abstinenz • soziokulturelle und sozioökonomische Bedingungsfaktoren stehen gegenüber psychologischen im Vordergrund
<p>Epsilon-Alkoholismus Quartalssäufer</p>	<ul style="list-style-type: none"> • episodisches exzessives Trinken • psychische Abhängigkeit • Fähigkeit zur Abstinenz

Tab. 2: Typologie der Alkoholiker (nach Lesch)

Typ I	<ul style="list-style-type: none"> • Alkoholeinnahme aufgrund von „biologischem Verlangen“; gekennzeichnet durch Toleranzentwicklung und schwere Entzugssymptome • keine wesentliche Auffälligkeit der Persönlichkeit • Rückfalltendenz nach langer Abstinenz
Typ II	<ul style="list-style-type: none"> • Alkoholeinnahme aufgrund von „psychologischem Verlangen“; Alkohol als Bewältigungsstrategie bei Konflikten und als Selbsttherapie bei Angst und Unruhe • Ursache oft Störungen in der frühkindlichen und familiären Entwicklung
Typ III	<ul style="list-style-type: none"> • Alkoholeinnahme zur „Behandlung von psychiatrischen Zustandsbildern“
Typ IV	<ul style="list-style-type: none"> • Alkoholeinnahme aufgrund frühkindlicher Vorschädigung und Entwicklungsstörungen • Alkohol dient hier als Therapeutikum zur Selbstmedikation

1.3. Alkoholassozierte neurologische Erkrankungen

Die häufigsten alkoholassozierten Einweisungsdiagnosen sind der epileptische Krampfanfall bei alkoholtoxischer Encephalopathie, die alkoholtoxische periphere Nervenschädigung (PNP), die Alkoholintoxikation und das beginnende Alkoholentzugssyndrom (AES).

- Der epileptische Krampfanfall entsteht durch Absenkung der Krampfschwelle bei nutritiv-toxischer Substanzschädigung des Hirnparenchyms als Langzeitresultat des chronischen Missbrauchs sowie im Rahmen eines Entzugsanfalls.
- Die Veränderung des Hirnvolumens als Resultat eines langjährigen Alkoholabusus ist die alkoholtoxische Enzephalopathie, die gekennzeichnet ist durch erweiterte supratentorielle Liquorräume im Rahmen einer globalen Hirnatrophie unter Betonung der frontalen sowie frontotemporalen Areale.

Ein langjähriger Alkoholmissbrauch kann des Weiteren eine zerebelläre Atrophie unter Betonung der Kleinhirnhemisphären begünstigen. Es resultieren Koordinationsstörungen, ein ataktisches Gangbild, das durch eine oft begleitende alkoholtoxische PNP verstärkt wird, sowie Störungen des Sprechens im Sinne einer skandierenden Sprache. Bei struktureller Mitbeteiligung der Kleinhirnkernkerne kommt es zum Auftreten eines Nystagmus.

Weitere hirmorphologische Veränderungen betreffen den Hirnstamm mit Beteiligung der Fasciculi longitudinales. Es resultiert eine Blickmotorikschädigung.

- Das Korsakow-Syndrom wird definiert als akutes amnestisches Syndrom mit antero- und retrograden Gedächtnisstörungen, verminderten spontanen Äußerungen und Antrieb sowie dem Äußern von Konfabulationen.
- Bei der Wernicke-Enzephalopathie münden die amnestischen Störungen meist in eine globale Verwirrtheit, kombiniert mit okulomotorischen Störungen sowie Ataxie. Im fortgeschrittenen Stadium kann sich eine Encephalopathia hämorrhagica superior Wernicke mit mikroskopisch autopsisch nachweisbaren Einblutungen der Corpora mamillaria entwickeln. In der bildgebenden Diagnostik lassen sich makroskopisch möglicherweise auch Defekte in der Brückensubstanz als pontine Myelinolyse darstellen.
Am häufigsten treten Abduzenspareisen sowie ein horizontaler und rotatorischer Nystagmus auf. Blicklähmungen können sich bis zur kompletten äußeren Ophthalmoplegie entwickeln.
- Die toxische Wirkung des Alkohols sowie die damit häufig verbundene Malnutrition bei Alkoholkranken führt schon sehr früh zu Störungen am peripheren Neuron. Es resultiert in der Folge eine alkoholassoziierte Polyneuropathie. Nächtlich betonte Muskelkrämpfe an den unteren Extremitäten und distal betonte Paresen sowie neuralgiforme Beschwerden stehen im Vordergrund. Klinisch ist bei etwa 50 % der Patienten der Achillessehnenreflex ausgefallen. Es kommt zu Störungen der Tiefensensibilität sowie zu sockenförmigen Hypästhesien. Elektroneurografisch sind die Nervenleitgeschwindigkeiten, v.a. im N. peroneus, deutlich verlangsamt.

Vegetative Störungen führen zu einer vermehrten Schweißsekretion sowie zu trophischen Störungen an Haut und Nägeln (40). Im Zusammenhang mit der zerebellären Atrophie und durch Innervationsdefizite hervorgerufene Muskelatrophie kommt es zur typischen Gangstörung.

- Die Alkoholintoxikation ist geprägt von Fehleinschätzungen, Konzentrations- und Koordinationsstörungen, psychomotorischer Verlangsamung bis hin zur Atemdepression. Es kommt zur Vasodilatation, Polyurie, Hypoglykämie und Azidose.

4 Stadien sind unterteilbar:

1. Exzitationsstadium
2. Hypnotisches Stadium
3. Narkotisches Stadium
4. Asphyktisches Stadium

1.4. Das Alkoholentzugssyndrom (AES)

Das AES ist von einer Vielzahl von Dysbalancen im Elektrolyt- und Transmitterbereich gekennzeichnet und beginnt ca. 5 – 10 Stunden nach letzter Alkoholzufuhr, hat ein Maximum am 2. – 3. Tag und dauert im günstigsten Fall 4 - 5 Tage.

Tab. 3: Phasen und Symptome des Alkoholentzugssyndroms (Naranjo et al., 1994)

Phase	Zeit*	Symptome
akuter Alkoholentzug früher oder milder Entzug	0 – 48 Stunden	<ul style="list-style-type: none"> • milde Agitation • Angst • Anorexie • Insomnie • Unruhe • Zittern • Anfälle (0-48 h)
später oder schwerer Entzug	24 - 150 Stunden	<ul style="list-style-type: none"> • extreme Hyperaktivität • Verwirrtheit • Desorientiertheit • gestörte Sinneswahrnehmung
Post-Alkoholentzug	3 - 12 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Angst • Depression • Schwitzen • Schwindel • Ermüdung • Zittern • Herzklopfen • Kopfschmerzen • Feindseligkeit • Obstipation • Reizbarkeit • Alpträume • Insomnie

* nach Auftreten des Alkoholentzuges

Störungen im Elektrolytbereich, v.a. die Hypomagnesiämie und die Hypokaliämie, haben ihre Auswirkung auf das kardiovaskuläre System (Ventrikuläre Extrasystolie, Tachykardie) sowie auf das ZNS (Grand mal).

Ein Acetylcholinmangel, der durch direkte Einwirkung des Ethanol hervorgerufen wird, führt zu Störungen der Vigilanz bis hin zum Bewusstseinsverlust.

Des Weiteren führen Mangelzustände von Vitaminen, v.a. der die Wernicke-Encephalopathie hervorrufende Thiaminmangel, zur Begünstigung von epileptischen Anfällen sowie zur Entstehung von peripheren Nervenschädigungen.

Im AES liegt ein Übergewicht des Sympathikus mit stetig steigender Noradrenalin-Konzentration vor. Die Phase des ansteigenden Noradrenalins nennt man den „Noradrenalin-Sturm“. Typische vegetative Symptome sind Hypertonie, Tachykardie, Tachypnoe, Tremor, vermehrte Schweißbildung sowie erweiterte Pupillen.

Pathophysiologisch findet man in dieser Phase eine verminderte Aktivität der inhibitorischen Mechanismen am Locus coeruleus. Der weitere Verlauf des Entzuges scheint vom Ausmaß der Dysbalance der cholinergen und noradrenergen Neurotransmitter abhängig zu sein.

Während des AES steigt der Dopaminspiegel im Serum. Dies führt zu psychischen Störungen mit dem Auftreten von Halluzinationen, Wahndenken und Hyperkinesen im Prädelir und dem Symptomtrias von Desorientiertheit, Verwirrtheit und Tachykardie mit oder ohne Tremor.

Gabaerge-Rezeptoren werden durch einen langjährigen Alkoholkonsum durch die Noxe Alkohol besetzt gehalten, was bei Wegfall des Alkohols im Rahmen eines Entzuges zu einer unkontrollierten sympathikoadrenergen Entgleisung mit einer cholinergen Insuffizienz führt.

Das vermehrte Auftreten von Anfällen im Entzug ist letztlich Folge einer Hyperpolarisation der Zelle infolge eines unkontrollierten intrazellulären Kationeneinstroms. Normalerweise wird dieser Vorgang durch Magnesium gehemmt. Magnesium ist jedoch häufig bei Alkoholikern unzureichend vorhanden.

Differentialdiagnostisch müssen beim AES in Betracht gezogen werden (38):

1. Medikamente
 - Barbiturate
 - Opiate
 - Cimetidine
 - Digoxine
 - Steroide
 - Antihypertensiva
 - Psychopharmaka
 - andere
2. Hirnerkrankungen
 - Subdurales Hämatom
 - Subarachnoidalblutung
 - Hirnkontusion
3. endokrine/ metabolische Erkrankungen
 - Schilddrüsenerkrankungen
 - Hypoglykämie
 - Hypoxie
 - Hyponatriämie
 - Urämie
 - Hypercalcämie
 - Schock
 - Leberversagen
 - Hypertensive Krise
4. Kollagenosen, Vaskulitiden
5. Bluterkrankungen
 - Porphyrie
6. Nonkonvulsiver Status

1.5. Möglichkeiten der Alkoholikerfrüherkennung

Führt das klinisch eindeutig erkennbare AES oft zur direkten Aufnahme auf die neurologische Intensivstation, so erfordern doch der Krampfanfall und hier v.a. der Erstanfall und die z.T. sich akut verschlechternde Gangstörung im Rahmen der nutritiv-toxischen PNP bei Aufnahme ins Krankenhaus eine oft umfangreichere Anamneseerhebung, bis man dann, wenn überhaupt, auf eine Alkoholkrankheit schließen kann.

Es gilt, rasch einen Zusammenhang mit einer alkoholassoziierten Grunderkrankung auszuschließen bzw. zu bestätigen, um dann, wenn notwendig, eine medikamentöse AES-Prophylaxe/Therapie einzuleiten.

Hinsichtlich einer Frühdiagnostik stehen dem Arzt mehrere Instrumentarien zur Verfügung:

1. körperliche Untersuchung
2. Selbstaussagen des Patienten
3. richtungsweisende paraklinische Parameter

1.5.1. Die körperliche Untersuchung

Bei der gesamtkörperlichen Untersuchung sind auf äußere richtungsweisende Stigmata wie Foetor ex ore, diffuse Gesichtsröte, Facies alcoholica, Ikterus, Spider naevi sowie auf ein Palmarerythem zu achten. Der alkoholranke Patient wirkt häufig deutlich vorgealtert und ist körperlich vernachlässigt. Ältere Verletzungen im Gesichtsbereich sowie Zungenbisse zeugen von Sturzereignissen und Krampfanfällen.

Während der Exploration fallen, sofern der Patient alkoholisiert ist, eine lallende Sprache und ein unsicherer Gang auf, außerdem kann je nach zugeführter Alkoholmenge eine Vigilanzbeeinträchtigung vorliegen (45).

Postiktale Patienten können auch im Rahmen einer prolongierten Reorientierungsphase vigilanzgemindert sein. Es kann hierbei zu einem passagerem Auftreten einer Lähmung (todd palsy) sowie einer Anisokorie kommen. Diese Symptome sind komplett reversibel.

1.5.2. Selbstaussagen des Patienten

Eine Vielzahl der Patienten neigt zur Bagatellisierung bzw. Leugnung des Alkoholproblems.

Die Befragung bzw. das Gespräch stellt eine wichtige Komponente zum vertrauensvollen Aufbau des Arzt-Patienten-Verhältnisses dar.

Mit Hilfe eines „Motivational Interviewing“ (Miller und Rollnick, 1991), welches auf dem Phasenmodell der Veränderungsmotivation von Prochaska und DiClemente beruht, wird der Patient nach dem körperlichen Entzug zur Selbstexploration angeleitet mit dem Ziel, Diskrepanzen zwischen dem aktuellen Verhalten und persönlichen Wünschen herauszuarbeiten (64).

Als hilfreiche Tests für ein frühes Screening haben sich der

- CAGE (amerikanischer 4-Item-Alkoholismus-Test (cut down/annoyed/guilty/eye-opener)),
 - MAST (Michigan Alcoholism Screening Test)/S-MAST (Short-Michigan Alcoholism Screening Test) sowie der
 - LAST (Lübecker Alcohol Screening Test)
- erwiesen.

Der CAGE umfasst 4 Fragen mit einer zufriedenstellenden Validität (64).

Eine Item-Selektion aus dem CAGE und dem MAST führte zum **Lübecker-Alkohol-Screening-Test (LAST)**.

LAST

1. Alkoholkonsum kann nicht immer beendet werden
2. Gefühl, Alkoholkonsum verringern zu müssen
3. schlechtes Gewissen oder Schuldgefühle
4. Bedenken naher Verwandter, Eltern, Freunde wegen Alkoholkonsums
5. Probleme am Arbeitsplatz wegen Alkoholkonsums
6. Störung der Leber wegen Alkoholkonsums
7. Krankenhausaufenthalt wegen Alkoholkonsums

Im Gegensatz zum CAGE verfügt er über sieben Fragen und erreicht eine höhere Sensitivität als der CAGE, unterscheidet sich diesbezüglich jedoch nicht vom MAST. Die Spezifität ist hingegen geringer als die des CAGE bzw. MAST.

LAST-positiv sind Patienten mit einem cut off = 2.

Der Last scheint geeignet, jene Personen zu identifizieren, die bei Vorliegen eines Alkoholproblems eine ausführliche Diagnostik und Beratung akzeptieren. Der LAST korreliert in bedeutsamer Höhe mit den Laborparametern γ -GT und MCV, die trotz gewisser Einschränkungen als brauchbare biologische Marker eines übermäßigen Alkoholkonsums zu bewerten sind (Roine und Saslapuro, 1995) (64). Unter dem Aspekt der Validität ist zu sagen, dass der LAST in den jüngeren Altersgruppen bis 49 Jahre sensitiver ist als routinemäßig erhobene Laborparameter. Erst in der Altersgruppe über 50 Jahre werden Alkoholprobleme häufiger mit biologischen Indikatoren festgestellt.

Der Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) ist ein Instrument zur Früherkennung alkoholbedingter Störungen. Er besteht aus 10 Items, die sowohl Menge und Frequenz des Alkoholkonsums als auch Probleme und Schäden im Zusammenhang mit Alkohol erfassen.

Während sich die Fragen des CAGE und des LAST auf die Langzeiterfahrungen mit Folgen des Alkoholkonsums beziehen, werden mit dem AUDIT neben der Missbrauchs- und Abhängigkeitssymptomatik auch Konsummuster wie Häufigkeit, Menge und Intensität miterfasst.

Der AUDIT überschneidet sich sowohl mit den Items des CAGE als auch mit denen des LAST.

Die im AUDIT enthaltenen CAGE-Items sind „schlechtes Gewissen und Schuldgefühle“ sowie „morgendliches Entzugstrinken“.

Die Überschneidung mit dem LAST bezieht sich auf die Items „schlechtes Gewissen und Schuldgefühle“ und „Kontrollminderung“.

1.5.3. Paraklinik

Ein weiteres Instrumentarium zur Selektion alkoholkranker Patienten sind paraklinische Parameter.

Als Indikatoren für einen erhöhten Alkoholkonsum werden dabei angesehen:

1. Leberenzyme wie
 - a. Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT)
 - b. Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)
 - c. Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)
2. das mikrokorpuskuläre Volumen der Erythrozyten (MCV)
3. Carbohydratdefizientes Transferrin (CDT).

Andere Parameter, die einen erhöhten Alkoholkonsum belegen können, sind z.Zt. nur in Speziallabors zu bestimmen. Zu diesen Parametern zählen Methanol oder Hydroxytryptophol zum Nachweis eines akuten überhöhten Alkoholkonsums oder für einen länger bestehenden Alkoholabusus HDL-Cholesterin oder Beta-Carboline.

γ -GT

Die Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT), ein vorwiegend in den Mitochondrien der Leber und Niere lokalisiertes Enzym, gelangt bei einer Schädigung dieser Organe in größerem Ausmaß in das Blut. Es ist nur ein indirekter Indikator für den Alkoholkonsum, da ein überhöhter Alkoholkonsum erst zu einer Schädigung der Leber führen muss, bevor es im Blut zu einem Anstieg der γ -GT-Werte kommt. Dies ist erst nach einem dreiwöchigen Konsum von 60 g Alkohol/ Tag der Fall. Die Halbwertszeit liegt bei 26 Tagen, d.h., die Werte fallen nach einem Entzug bzw. nach Absetzen des Alkoholkonsums erst langsam ab. Umgekehrt ist erst nach längerer Trinkphase mit einem Anstieg diese Wertes zu rechnen.

GOT

Die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT, ASAT) ist v.a. in der Leber, dem Herzen und der Skelettmuskulatur vorhanden. Die GOT gilt als guter Marker für eine Leberschädigung. Dies gilt für alkoholtoxische und nichtalkoholbedingte Lebererkrankung gleichermaßen (51).

Die Serumwerte der GOT erholen sich schneller als die der γ -GT (1 – 3 Wochen) (18).

Die GOT allein scheint als Marker für einen erhöhten Alkoholkonsum weniger geeignet zu sein, denn die Sensitivität und Spezifität ist in den meisten Untersuchungen geringer als die der γ -GT und des CDT.

GPT

Die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT, ALAT) ist vorwiegend in dem Zytoplasma von Leberzellen vorhanden. Sie steigt daher im Blut bei Leberschäden rasch und meist zusammen mit der GOT und der γ -GT an. Die GPT-Serumwerte normalisieren sich innerhalb von 1 - 3 Wochen (20). Die Sensitivität und Spezifität der GPT für einen erhöhten Alkoholkonsum ist in den meisten Studien geringer als die von CDT oder γ -GT (68).

MCV

Das mikrokorpuskuläre Volumen (MCV) der Erythrozyten ist bei chronischen Alkoholikern meist erhöht ($> 95 \text{ mm}^3$). Diese Makrozytose wird wahrscheinlich durch eine alkoholbedingte Suppression des Knochenmarks - also indirekt über eine Organschädigung – verursacht. Da die Erythrozyten eine lange Halbwertszeit (~ 120 Tage) haben, steigen die MCV-Werte erst nach längerem Konsum von 60 g Alkohol täglich an. Die klinische Erfahrung zeigt, dass das MCV noch einige Zeit nach dem Entzug ansteigen kann, wenn der stark erhöhte Alkoholkonsum kurz vor dem Entzug erfolgte.

Der Mangel an diagnostischer Sicherheit führte zur Suche nach spezifischen Markern.

CDT

Das Carbohydrate-Deficient-Transferrin (CDT) hat sich zur Erkennung des Alkoholabusus besser als jeder bisher verwendete Marker erwiesen.

CDT stellt zwei Isoformen des Eisen-transportierenden Proteins Transferrin dar, hat aber eine defekte Glykosilierung. Es liegt eine diagnostische Sensitivität von 55 % und eine diagnostische Spezifität von 91 % vor (25). Falsch positives CDT kann bei nicht alkoholtoxischen Lebererkrankungen nicht vorkommen (32). Die Bestimmung des CDT ist vorgesehen, um Risikopatienten frühzeitig zu erkennen (58).

CDT ist zur intraindividuellen Kontrolle nicht geeignet, kürzere Rückfälle (< 14 Tage) werden nicht erfasst. Hierfür wäre das 5-Hydroxytryptophol geeignet (7, 11). Erhöhte CDT-Werte deuten auf das Risiko, aber nicht auf die zu erwartende Schwere des AES hin. Bisher gibt es noch zu wenig Untersuchungen, ob es zu Korrelationen für das Auftreten von AES und erhöhten Laborparametern kommt.

Ein pathologischer CDT-Anstieg wird bei einem Alkoholkonsum von 50 – 80 g Alkohol/Tag über eine Woche beobachtet. Bei einer HWZ von 12 - 17 Tagen erreicht das CDT nach 4 Wochen Normalwerte. So können unterschiedliche Trinkgewohnheiten bei niedrigem CDT einen manifesten Alkoholmissbrauch maskieren (49).

Erniedrigtes CDT schließt jedoch einen chronischen Alkoholabusus aus.

1.6. Medikamente zur Behandlung eines AES

Mittlerweile stehen dem klinisch und ambulant tätigen Arzt ca. 135 Medikamente und Medikamentenkombinationen zur Prophylaxe und Behandlung des Alkoholentzugsyndroms zur Verfügung (61, 62).

Die am häufigsten zum Einsatz kommenden Medikamente sind Carbamazepin, Clomethiazol, Benzodiazepine, Clonidin, Haloperidol sowie Tiapridex.

Carbamazepin

Beim Alkoholentzug treten bei 6 – 40 % der Patienten generalisierte Anfälle auf, die nur durch eine prophylaktische Behandlung mit Antiepileptika kontrolliert werden können.

Carbamazepin wurde 1957 synthetisiert und ist in den folgenden Jahrzehnten zu einem wichtigen Präparat in der Epilepsitherapie und bei anderen neurologischen Erkrankungen geworden.

Carbamazepin wird mit 2 bis 8 Stunden relativ langsam absorbiert. Es hat eine Bioverfügbarkeit von 75 – 85 %. Die Substanz ist zu ca. 85 % an Serumalbumine gebunden. Carbamazepin wird in erster Linie zu einem Epoxid metabolisiert (Carbamazepin-10,11-Epoxid), das antiepileptische Eigenschaften ausweist, aber auch für die toxischen Effekte verantwortlich ist. Hauptsächliche Nebenwirkungen am Beginn der Therapie von Carbamazepin sind Schwindel und Müdigkeit, allergische Hautveränderungen, eine leichte Erhöhung der Transaminasen und eventuell eine leichte Ataxie. Das Auftreten einer aplastischen Anämie und Agranulozytose sind extrem selten (1 : 250000). Häufiger tritt eher eine leichte und unbedenkliche Leukopenie auf. Wegen der analogen Wirkung des Carbamazepin auf ADH-Rezeptoren kann es zu einer Hyponatriämie kommen (65).

Carbamazepin wurde aufgrund seiner Effizienz und Potenz in Antikonvulsivtesten als Antiepileptikum identifiziert und für diese Indikation entwickelt. Neben dieser tierexperimentell vorausgesagten Hauptaktivität hat sich das Präparat in der Klinik als Arzneimittel erwiesen, welches ebenso bei der Trigeminusneuralgie und anderen peripheren Neuropathien, bei Phantomschmerzen, Diabetes insipidus, Alkoholentzugserscheinungen und manisch depressiven Psychosen Anwendung findet. Das breite humanmedizinische Spektrum könnte mit der (trizyklischen) Struktur des Präparates verbunden sein.

Eine ausgeprägte tierexperimentelle antikonvulsive Wirkung im Elektroschock gilt als Indikator für klinische Wirksamkeit gegen partielle und generalisierte tonisch-klonische Anfälle. Die Wirkung von Antiepileptika beruht vor allem auf drei Mechanismen: einem stabilisierenden Effekt auf die erregbare Membran, der Hemmung repetitiver neuronaler Entladungen und der Verminderung der synaptischen Erregungsausbreitung. Unter den pharmakologischen Effekten von Carbamazepin sind die Hemmung efferenter Verbindungen des Centrum medianum

und des ventroanterioren Kerns des Thalamus sowie von afferenten Projektionen des Hippokampus zu nennen. Hinsichtlich der Verminderung der synaptischen Erregungsausbreitung von Carbamazepin ist zu erwähnen, dass anhand von Hirnschnitten festgestellt wurde, dass Carbamazepin die Ausschüttung des erregenden Neurotransmitters Glutamat hemmt. In hohen Dosen interagiert Carbamazepin mit GABA und Katecholaminen.

Neben einer Erhöhung der Krampfschwelle besitzt Carbamazepin aber auch antiaggressive sowie anxiolytische Wirkung, die besonders bei der Behandlung des AES vorteilhaften Einsatz findet.

Das pharmakologische Profil lässt Carbamazepin als speziell geeignet für die Behandlung von Alkoholentzugssymptomen erscheinen. Das Präparat ist ein potentes und gut verträgliches Antiepileptikum, welches epileptische Prozesse im limbischen System besonders effizient unterdrückt. Dies ist vor allem deshalb von Interesse, da beim Alkoholentzug elektroenzephalographische Störungen in diesem Bereich auftreten.

Es ist in diesem Zusammenhang darauf zu verweisen, dass im Wesentlichen in der Zeitspanne von 12 - 48 Stunden nach Erreichen des Nulllevels der Blutalkoholkonzentration mit dem Auftreten von Krampfanfällen zu rechnen ist.

Des Weiteren konnten aber auch im Kortex, Septum, Thalamus und Hippokampus im Alkoholentzug funktionelle Veränderungen nachgewiesen werden. Von Interesse könnte daher sein, dass Carbamazepin thalamische Bahnen und Retikulärformationen hemmen kann.

Obwohl Carbamazepin wahrscheinlich nur das glutamaterge Transmittersystem spezifisch beeinflusst, wirkt es doch in hohen Dosen modulierend auf eine Zahl zusätzlicher Überträgersysteme ein. Carbamazepin hemmt die Wiederaufnahme von Noradrenalin in Synaptosomen und erhöht die Spiegel des Noradrenalinmetaboliten [MHPG-SO₄]. Des Weiteren erhöht Carbamazepin die Spontanfeuertate noradrenerger Zellen im Locus coeruleus bei gleichzeitiger Erniedrigung des Noradrenalinumsatzes.

Vegetative Symptome wie Tremor und „wet dog shaking“ können mit dem Einsatz von Carbamazepin fast vollständig unterdrückt werden.

Der breite klinische Eindruck, dass leichte und mäßige Alkoholentzugssyndrome mit Carbamazepin effektiv behandelt werden können, lässt sich durch eine Vielzahl kontrollierter klinischer Studien bestätigen:

- Björkqvist u. Mitarbeiter (1976): Carbamazepin gegen Plazebo, ambulante Untersuchung
- Ritola u. Malinen (1981): Carbamazepin gegen Distraneurin, stationäre Untersuchung
- Agricola u. Mitarbeiter (1982): Carbamazepin gegen Tiaprid, stationäre Untersuchung
- Leweke u. Burtscheidt (1998): Carbamazepin in der Behandlung akuter Alkoholentzugssyndrome, stationäre Untersuchung

Seine Indikation lässt sich – gemessen an den zentralen Behandlungszielen (Sedierung, Anhebung der Krampfschwelle, Dämpfung der vegetativen Übererregbarkeit, antipsychotische Wirkung) - gut begründen: Es hat im Vergleich zu anderen Substanzen ein spezifisch hohes antikonvulsives Potential. Es dämpft die vegetative Symptomatik und die psychomotorische Unruhe und hat dabei vor allem beim Kurzeiteinsatz ein besonders geringes Nebenwirkungsprofil. Ein interessanter klinischer Nebeneffekt ist die ausgesprochen gute Nachtruhe der Patienten. Möglicherweise steht dieser Effekt in Bezug mit ansteigenden Plasmaspiegeln des freien und Gesamttryptophans (40).

Clomethiazol

Clomethiazol wird in Deutschland immer noch als „Goldstandard“ in der Behandlung des akuten Alkoholentzuges betrachtet.

Neben der Behandlung des AES und des Alkoholentzugsdelirium mit und ohne Krampfanfälle findet es beim medikamentös induzierten Delir seine Anwendung. Die Wirkung von Clomethiazol beruht auf einer Verstärkung der inhibitorischen Neurotransmitter GABA und Glycin, insbesondere am GABAA abhängigen Chloridionenkanal.

In den USA ist Clomethiazol nicht zugelassen. Hier erfolgt die Behandlung des AES mit Benzodiazepinen, v.a. Diazepam.

Clomethiazol sollte nicht, trotz seiner hypnotischen Wirkung, als Hypnotikum eingesetzt werden. Wenn es jedoch bei schweren Schlafstörungen in diesem

Zusammenhang Anwendung findet, dann nur nach vorheriger sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung.

Wegen der antikonvulsiven Eigenschaften kann Clomethiazol beim Status epilepticus indiziert sein, wenn Benzodiazepine, Hydantoine und Barbiturate keine Wirkung zeigen.

Die Halbwertszeit von Clomethiazol beträgt 3 - 6 Stunden. Es kommt zu einer raschen und fast vollständigen Metabolisierung in der Leber zu inaktiven Metaboliten bei schneller Absorption.

Absolute Kontraindikationen bestehen bei akuten Alkohol-, Schlafmittel-, Analgetika- und Psychopharmaka-Intoxikationen.

Relative Kontraindikation besteht bei respiratorischer Insuffizienz.

Das umfangreiche Nebenwirkungsprofil mit einer gesteigerten Bronchialsekretion, einem z.T. extremen Blutdruckabfall und dem Medikament innewohnenden Abhängigkeitspotential (schon nach relativ kurzzeitiger Verordnung), lassen es für den ambulanten Entzug ungeeignet erscheinen. Beim stationären Alkoholentzug kommt ein personalintensiver Aufwand zur Überwachung hinzu.

Interaktionen, wie zum Beispiel die schwer abschätzbare, unter Umständen massive Wirkungsverstärkung bei gleichzeitiger Einnahme psychotrop wirkender Substanzen, besonders Anxiolytika, Hypnotika oder Alkohol, lassen Clomethiazol nicht unbedenklich bei der Behandlung des AES erscheinen.

Clonidin

Clonidin ist ein α_2 -Agonist, der durch Stimulation an den präsynaptischen α_2 -Rezeptoren die Ausschüttung von Noradrenalin hemmt und damit die vegetative Stimulation reduziert.

Neben einer Dämpfung des „vegetativen Sturms“ kommt es außerdem zu einer zusätzlich sedierenden Komponente, da Clonidin am Locus coeruleus angreift (21).

Der orale Einsatz von Clonidin in Kombination mit Carbamazepin zur Vermeidung eines AES wurde 1985 von Manhem et al. publiziert (36).

Es ist in einer Vielzahl von Studien belegt, dass Clonidin vor allem in der Kombinationstherapie mit Carbamazepin und/oder Midazolam gut zur Behandlung des Alkoholentzuges geeignet ist

(61, 62, 19, 34, 4, 13, 59, 43, 56, 12, 33, 17, 39, 21, 1, 6, 23, 5, 49).

Gegenanzeigen zur Anwendung von Clonidin sind ein Sick-Sinus-Syndrom, eine Bradykardie, eine ausgeprägte Hypotonie sowie Erkrankungen der Erregungsleitungssysteme am Herzen (AV-Block II. und III. Grades).

Als Nebenwirkungen treten Mundtrockenheit, Müdigkeit, Benommenheit, Hypotonie sowie Bradykardie auf.

Benzodiazepin

Benzodiazepine, z.B. Midazolam, werden häufig als Kombination einer für den Entzug ausgewählten Grundsubstanz gewählt und sind mittlerweile zur unverzichtbaren Begleit- und stand-by-Medikation geworden. Der Wirkmechanismus des in der überwiegenden Anzahl der Fälle angewandten Diazepam liegt in der Hemmung GABAerger Neurone über spezifische Benzodiazepin-Rezeptoren (GAGAA-Rezeptorkomplex). Hinsichtlich der Pharmakokinetik sind eine schnelle Resorption bei schnellstem oralen Wirkungseintritt (außer Tavor® expidet) als vorteilhaft zur Behandlung des AES zu nennen. Jedoch erschwerend wirkt sich die z.T. äußerst lange Halbwertszeit (36 – 240 h) mit ausgeprägten „Overhang-Phänomenen“ mit Sedierung, Atemdepression und die gelegentlich vorkommende paradoxe Disinhibition auf die Therapiedauer der entzugsgefährdeten Patienten aus.

Haloperidol

Haloperidol, ein hochpotentes Neuroleptikum, besitzt im Vollbild des Delirium tremens seine Anwendungsberechtigung. Es wirkt effektiv zur Behandlung von Halluzinationen und ergänzt in Kombination mit Clonidin und Carbamazepin die Ansprüche einer modernen Alkoholentzugsbehandlung. Vorteilhaft ist die sehr gute antipsychotische Wirkung bei zusätzlicher Anxiolyse und leicht sedierenden Eigenschaften. Nachteilig wirken sich die Erniedrigung der Krampfschwelle, extrapyramidale Nebenwirkungen, Leberfunktionsstörungen sowie gelegentliche Blutdrucksenkung und Blutbildstörungen aus.

Benzamide

Substituierende Benzamide, zu denen auch das Tiapridex® zählt, wurden zunächst zur antihyperkinetischen Therapie eingesetzt, bevor in den 70er Jahren diese Substanz in Frankreich zum Alkohol- und Benzodiazepinentzug eingesetzt wurde und sich hier durch gute antidelirante Potenz auszeichnen konnte.

Tiapridex ist ein Antagonist an D2-artigen Rezeptoren mit einer Halbwertszeit von 2,9 - 3,6 Stunden. Aufgrund einer Senkung der Krampfschwelle darf Tiapridex nicht zur Monotherapie verwendet werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von zentral dämpfenden Substanzen kann es zur Wirkungsverstärkung dieser Substanzen kommen.

Studien ergaben in der Kombinationstherapie von Tiapridex und Carbamazepin hochsignifikante Vorteile gegenüber einer Monotherapie von Carbamazepin (4).

Vorteile beim Einsatz dieser Substanz sind u.a. Dämpfung psychomotorischer Unruhe, Dämpfung vegetativer Symptome, gute Verträglichkeit sowie eine Förderung der Endorphinbildung.

Zielstellung

Bei der bisherigen in der Klinik nicht standardisierten Alkoholentzugsprophylaxe mit Carbamazepin und Diazepam kommt es wiederholt aufgrund einer überschießenden Wirksamkeit des Sedativums zu einer Beeinträchtigung der Vigilanz des Patienten. Dies führt zu einer Beeinträchtigung neuropsychologischer und elektrophysiologischer Befunde (62).

Die Problematik weiter erschwerend, ist die Tatsache der vorhandenen, aber nicht genutzten Screeningmethoden im Rahmen der Anamneseerhebung zur frühzeitigen Unterscheidung zwischen non-alcoholics, Alkoholmissbräuchlern und Alkoholabhängigen, wonach aus diesem explorativen Versagen oft eine nur unzureichende bzw. vollständig unterlassene Delirprophylaxe folgt (2, 16, 35, 52, 53, 59, 24, 9, 37).

Ein rasche und effiziente medikamentöse Entzugsprophylaxe scheitert an der Tatsache, dass die Patienten in einer Vielzahl der Fälle einen übermäßigen Alkoholgenuss leugnen. Kommen diese Patienten unerkannt durch das diagnostische Raster der überwiegend alkoholunspezifischen Anamneseerhebung, kann es im Verlaufe des stationären Aufenthaltes zur Entwicklung eines Alkoholentzugssyndroms kommen. Oftmals verlassen die Patienten die Klinik nach selektiver Behandlung einer alkoholinduzierten Folgeerkrankung, ohne dass die eigentliche Ursache dieser Erkrankung erkannt und therapiert wurde.

Die bisher durchgeführten Studien beweisen die Notwendigkeit eines Screenings mit anschließender Prämedikation bei zu erwartendem oder schon eingetretenem Alkoholentzugssyndrom (44). Dadurch gelingt es, schon im Vorfeld festgestellte Risikopatienten entsprechend zu prämedizieren, um somit eventuell auftretende Komplikationen während des stationären Aufenthaltes zu minimieren. In einigen wissenschaftlichen Arbeiten, v.a. aus dem operativen Bereich, wurde darauf eingegangen (64, 45, 59, 31, 57).

Ziel der Studie ist es, herauszufinden, wie praktikabel der LAST bei der Selektion Alkoholkranker ist und ob sich Bezüge zwischen Höhe des LAST und der Paraklinik unter Anwendung alkoholspezifischer Marker darstellen. Weiterhin soll untersucht werden, ob es einen klinischen Vorteil bei der Kombinationsbehandlung des AES von Carbamazepin und Clonidin versus Carbamazepin und Diazepam gibt.

2. Patientengut und Methodik

2.1. Patientenselektion

Die in die klinische Studie eingeschlossenen Patienten waren im Zeitraum November 2001 bis November 2003 vorübergehend stationär in der Klinik für Neurologie des Medizinischen Zentrum Schwerin bzw. der Klinik für Abhängigkeitserkrankungen der Carl-Friedrich-Flemming-Klinik Schwerin.

Die Ethikkommission Mecklenburg-Vorpommern stimmte der Durchführung der Studie am 13.03.2000 zu.

2.1.1. Einschlusskriterien

Als Einschlusskriterien wurden festgelegt:

- Patienten im Alter von 18 - 60 Jahren
- männliche und weibliche Patienten
- epileptischer Krampfanfall
- Lumbago

2.1.2. Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

- Bradykardie
- Sinusknotensyndrom
- AV-Block II. und III. Grades
- RR syst.< 100 mmHg
- Dehydratation

2.2. Methodik

2.2.1. Screening

Unmittelbar nach stationärer Aufnahme erfolgte eine Blutentnahme im Rahmen der Routinediagnostik und zur Bestimmung alkoholspezifischer Marker. Als für das weitere Vorgehen richtungsweisend wurden besonders die Thrombozyten, das MCV, die Elektrolyte, insbesondere das Kalium und Magnesium, die Transaminasen und das CDT beobachtet.

Die Ermittlung dieser Werte stellte für den Patienten keine zusätzliche Belastung dar, da sie mit der routinemäßigen Blutentnahme verknüpft war.

Anschließend wurden alle Patienten mit einem alkoholassoziiert auffälligem Phänotyp sowie paraklinisch spezifisch veränderten Befunden unter Beachtung der Einschlusskriterien spezifisch zu ihren Trinkgewohnheiten befragt. Dafür kam der Kurzfragebogen des Lübecker Alkohol Screening Test (LAST) (Rumpf et al., 1996) zur Anwendung.

LAST

1. Alkoholkonsum kann nicht immer beendet werden
2. Gefühl, Alkoholkonsum verringern zu müssen
3. Schlechtes Gewissen oder Schuldgefühle
4. Bedenken naher Verwandter, Eltern, Freunde wegen Alkoholkonsums
5. Probleme am Arbeitsplatz wegen Alkoholkonsums
6. Störung der Leber wegen Alkoholkonsums
7. Krankenhausaufenthalt wegen Alkoholkonsums

Als Cut-off wurde ein Summenscore von 2 gewählt.

Patienten mit einem Score kleiner 2 wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Patienten mit einem Summenscore von 2 und größer wurden in die Studie eingeschlossen und randomisiert. Vor Studieneinschluss erhielten alle Patienten ein EKG bezüglich der Ausschlusskriterien.

Es handelte sich um eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie ohne Verblindung. (Randomisierung: gerade Tage = Therapie mit Carbamazepin plus Clonidin; ungerade Tage = Carbamazepin plus Diazepam)

2.2.2. Unterscheidung Alkoholmissbräucher/Alkoholabhängiger

Vor Beginn der medikamentösen Therapie sollte die Anwendung der DSM-III-R-Kriterien (Diagnostic and statistical manual of mental disorders) klären, ob bei dem jeweiligen Patienten ein Alkoholmissbrauch oder eine Alkoholabhängigkeit vorliegt.

Einteilung nach Alkoholmissbräucher (~abuser) und Alkoholabhängigen

DSM-III-R Kriterien:

Alkoholabuser-AM(Cut off 1):

1. fortgesetzter Gebrauch trotz besseren Wissens
2. wiederholter Gebrauch in Situationen, die eine Gefährdung für den Körper darstellen

Alkoholabhängiger-AA(Cut off 3):

1. Alkoholkonsum oftmals in großen Mengen über einen längeren Zeitraum geplant
2. anhaltender Wunsch/Versuch/wiederholte erfolglose Versuche, Alkoholkonsum zu verringern
3. starkes zeitliches Beschäftigtsein mit Alkohol
4. häufig betrunken, z.T. in Situationen mit potentieller Gefährdung
5. Einschränkung wichtiger Aktivitäten aufgrund des Alkoholmissbrauchs
6. Aufrechterhaltung des Alkoholkonsums trotz Erkennens zahlreicher Probleme
7. Toleranzsteigerung
8. charakteristische Entzugssymptomatik
9. häufiges Antrinken gegen Entzugssymptome

Als spezifisches Vergleichskriterium wurde die Alkohol-Entzugssyndrom-Skala (66) und als unspezifische Begleitvariablen der Blutdruck, die Herzfrequenz und der neurologische Befund festgelegt.

2.2.3. Medikamente

Die Hälfte jedes Patientenkollektivs wurde mit der „herkömmlichen“ Medikamentenkombination (CBZ+Diazepam) [Verumgruppe] und die andere Hälfte mit der Versuchskombination (CBZ+Clonidin) [Testgruppe] zur Vermeidung/Therapie eines Alkoholentzugssyndroms behandelt.

Als Darreichungsform wählten wir Carbamazepin á x 200 mg und Clonidin á x 0.075 mg in klinikgängiger Tablettenform sowie Carbamazepin á x 200 mg und Diazepam á x 5 mg ebenfalls in klinikgängiger Tablettenform.

Die Applikation erfolgte oral.

Patienten, die mit Haemiton® (Clonidin) behandelt werden sollten, wurden über die Teilnahme an der Studie mit Hilfe eines speziell für diesen Zweck entworfenen Aufklärungsbogen unterrichtet. Darin wurde der jeweilige Patient über diese optionale Behandlungsmöglichkeit im Rahmen der Studie bei zur Verfügung stehenden etablierten Behandlungsmethoden als auch über etwaige Nebenwirkungen aufgeklärt. Lag dann das schriftliche Einverständnis vor, konnte der Patient entsprechend der Randomisierung mit Clonidin bzw. Diazepam in Kombination mit Carbamazepin behandelt werden.

2.2.4. Dosierungen

Anfangs- und Maximaldosierung:

Carbamazepin: initial 3 x 200 mg, Steigerung auf 1200 mg/Tag möglich

Clonidin: initial 3 x 0.075 mg, Steigerung auf 0.9 mg/Tag möglich

Diazepam: initial 4 x 5 mg, Steigerung auf 40 mg/Tag möglich

Zur Quantifizierung von Alkoholentzugssymptomen kam die Alkohol-Entzugssyndrom-Skala zur Anwendung (66).

2.2.5. AES-Score

Alkohol- Entzugssyndrom- Skala (AES -Score)

A. Vegetative Symptomatik

1. Pulsfrequenz

0 < 100 **1** 101-110 **2** 111-120 **3** > 120 **4** HRST

2. diastolischer Blutdruck

0 < 95 **1** 95-100 **2** 100-105 **3** > 105

3. Temperatur

0 < 37,0 **1** < 37,5 **2** < 38,0 **3** > 38,0

4. Atemfrequenz

0 < 20 **1** 20-24 **2** > 24

5. Schwitzen

0 kein **1** leicht **2** deutlich **3** massiv

6. Tremor

0 kein **1** leicht **2** deutlich **3** schwer

B. Psychische Symptomatik

1. Psychomotorische Unruhe

0 keine **1** Nesteln **2** Wälzen **3** Aufstehen **4** erregt

2. Kontakt

0 kann kurzem Gespräch folgen **1** leicht ablenkbar **2** Abschweifen **3** geordnetes Gespräch unmöglich

3. Orientierung (Zeit, Ort, Person)

0 voll orientiert **1** eine Qualität gestört **2** zwei gestört **3** alle gestört

4. Halluzinationen (optisch, akustisch, taktil)

0 keine **1** suggestibel **2** eine Qualität **3** zwei Qualitäten
4 alle Qualitäten **5** szenische Halluzinationen

5. Angst

0 keine **1** leicht **2** stark

Die Alkohol-Entzugssyndrom-Skala (AES-Skala) wurde innerhalb der ersten 24 h jeweils 6stündlich aktualisiert.

Die im Intervall gemessenen und ermittelten Werte bildeten den Summenscore aus vegetativer und psychischer Entzugssymptomatik. Dieser zeigte sowohl quantitativ (Summenwert) als auch qualitativ (Gewichtung psychischer und vegetativer Entzugssymptome) die aktuelle Phase des Entzuges an.

Ein Summenscore größer 10 bedeutete eine AES.

Vor Behandlungsbeginn, während des stationären Aufenthaltes sowie nach Abschluss des 4. Behandlungstages wurden die oben angegebenen Zielvariablen bestimmt.

2.2.6. Sperrfrist

Die Sperrfrist wurde mit 4 Tagen festgelegt.

2.2.7. Studienabbruch

Die Studie wurde abgebrochen, wenn sich der klinische Zustand des Patienten unter der Studienmedikation verschlechterte und eine zusätzliche Kombination mit einem Neuroleptikum keine wesentliche Verbesserung des AES-Summenscores ergab. Für diese Studienteilnehmer kam dann die konventionelle Alkoholentzugstherapie mit Carbamazepin und Diazepam zur Anwendung. Ggf. erfolgte die Verlegung auf die neurologische Intensivtherapieabteilung.

2.2.8. Aufklärungs- und Einverständniserklärung des Patienten

Patientenaufklärung

Liebe Patientin, lieber Patient!

Wir planen, im Rahmen einer wissenschaftlichen Studie herauszufinden, bei wie vielen Patienten, die mit einem epileptischen Krampfanfall in die Klinik eingewiesen wurden, eine Alkoholkrankheit als Ursache des Krampfanfalls zu werten ist.

Als diesbezüglich unauffällige Kontrollgruppe nehmen an der Studie Patienten mit einer Beschwerdesymptomatik der Wirbelsäule teil.

Sollten sich während der Studie beim jeweiligen Patienten gesundheitliche und/oder soziale Folgen aus dem gewohnheitsmäßigen Alkoholenuss herausstellen, kommt es nach vorhergehender umfangreicher Beratung und persönlicher Zustimmung zum Einsatz einer Medikamentenkombination, die das mögliche Entstehen eines Alkoholentzugssyndroms verhindern soll.

Diese Medikamente werden schon seit Jahren zur Behandlung dieser und anderer krankhafter Zustände im klinischen Alltag angewandt.

Vor Anwendung prüfen wir, ob entsprechende Kriterien gegen einen Einsatz dieser Medikamente sprechen, die Ihrer Gesundheit abträglich sein könnten. Sollte dies der Fall sein, scheiden Sie für eine Teilnahme an dieser Studie aus.

Mögliche Nebenwirkungen können sein:

- Schwindel
- Übelkeit
- Müdigkeit
- Blutdruckabfall

Sämtliche Daten, die wir im Rahmen dieser Studie erheben, werden anonymisiert und vertraulich ausschließlich zum Studienzweck genutzt.

Einwilligungserklärung

Herr/Frau Doktor hat mich umfangreich und ausreichend über die Studie informiert.

Meine Teilnahme an der Studie ist freiwillig, und ich kann jederzeit - auch ohne Angabe von Gründen - die Teilnahme an der Studie beenden, ohne dass mir dadurch Nachteile entstehen.

Ich habe keine weiteren Fragen, bin ausreichend aufgeklärt und willige hiermit nach ausreichender Bedenkzeit in die geplante Studie ein.

Datum, Unterschrift Arzt

Datum Unterschrift Patient

2.2.9. Probandenversicherung

Sämtliche an der Studie teilnehmenden Patienten sind versichert im Sinne § 40 Absatz 1 Nr. 8 und Absatz 3 AMG.

Es besteht ein Versicherungsverhältnis mit GERLING Industrie-Service GmbH Nord-Ost mit Sitz in Hamburg.

3. Ergebnisse

In die klinische Studie wurden insgesamt 74 Patienten eingeschlossen.

25 Patienten aus der Suchtklinik und 12 Patienten aus der Neurologie wurden mit der konventionellen Medikation zur AES-Prophylaxe Carbamazepin und Diazepam behandelt (Verumgruppe).

25 Patienten aus der Suchtklinik und die 12 Patienten aus der Neurologie wurden mit der Test-Medikation zur AES-Prophylaxe Carbamazepin und Clonidin behandelt (Testgruppe).

2 Patienten aus der Verumgruppe und 4 Patienten aus der Testgruppe brachen vor der geplanten Entlassung die stationäre Therapie ab.

Die Sperrfrist von 4 Tagen wurde in all diesen Fällen eingehalten, so dass alle Patienten in die Studie eingeschlossen werden konnten.

Demographische Daten

In die Verumgruppe wurden 12 Patienten aus der Neurologie und 25 Patienten aus der Suchtklinik eingeschlossen. Von diesen 37 Patienten waren 35 Männer und 2 Frauen.

Der Anteil der Männer innerhalb der Verumgruppe betrug 95 % und der Anteil der Frauen 5 %.

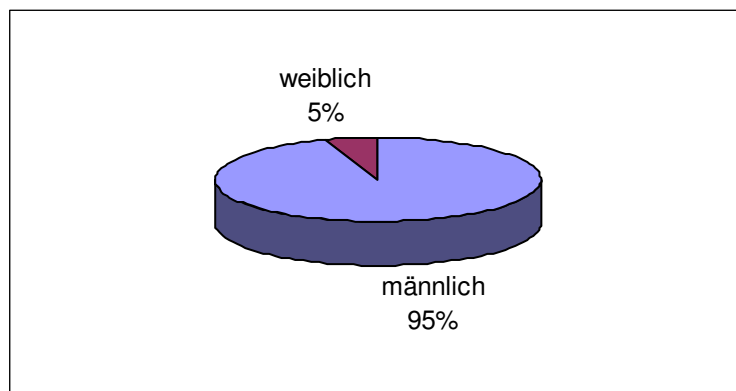


Abb. 1: Prozentuale Verteilung der Geschlechter innerhalb der Verumgruppe

Tab. 1: Altersabhängige prozentuale Verteilung in der Verumgruppe

Altersgruppen in Jahren	Anzahl Gesamt n=37	Prozentuale Verteilung
25 - 35	5	13,51 %
36 - 45	17	45,95 %
46 - 55	12	32,43 %
> 55	3	8,11 %

Unterteilt man die Verumgruppe dem Alter nach in Patienten von 25 - 35 Jahre, 36 – 45 Jahre, 46 – 55 Jahre und über 55 Jahre, ergibt sich prozentual mit 45,95 % der höchste Anteil bei den zwischen 36 – 45jährigen. Die Patienten über 50 Jahre sind in der Verumgruppe mit 8,11 % am geringsten vertreten.

In die Testgruppe wurden ebenfalls 12 Patienten aus der Neurologie und 25 Patienten aus der Klinik für Suchtkrankheiten in die Studie eingeschlossen. Diese Gruppe teilte sich in 28 Männer (76 %) und 9 Frauen (24 %) auf.

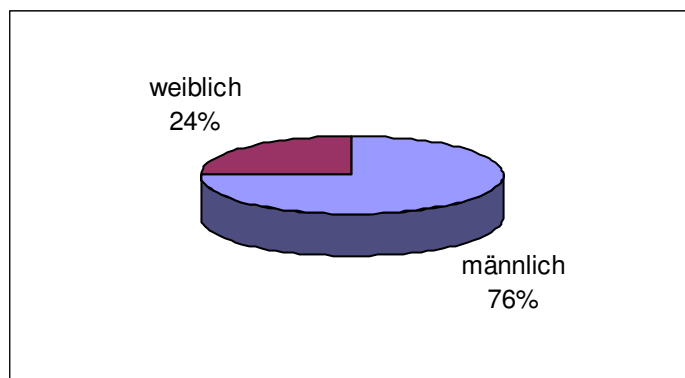


Abb. 2: Prozentuale Verteilung der Geschlechter innerhalb der Testgruppe

Tab. 2: Altersabhängige prozentuale Verteilung in der Testgruppe

Altersgruppen in Jahren	Anzahl Gesamt n=37	Prozentuale Verteilung
25 - 35	5	13,51 %
36 - 45	15	40,54 %
46 - 55	14	37,84 %
> 55	3	8,11 %

Nach altersabhängiger Unterteilung dominiert auch hier die Gruppe der zwischen 36 - 45jährigen mit 40,54 %.

Mit 37,84 % folgt die Gruppe der zwischen 46 - 55jährigen.

LAST

In die Studie eingeschlossen wurden nur Personen mit einem positiven LAST-Score, das heißt einem Cut off von mindestens 2.

Die Höhe des LAST-Scores hatte keinen Einfluss auf die Art der Behandlung.

Die Randomisierung war für die Einteilung in Verum- bzw. Testgruppe entscheidend.

Die Abbildungen 3 und 4 stellen die Häufigkeit des jeweiligen LAST-Scores zum Einen in der Verumgruppe und zum Anderen in der Testgruppe dar.

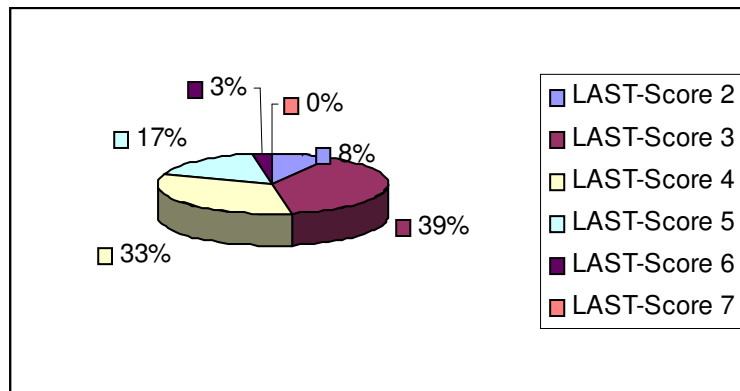


Abb. 3: Häufigkeit des LAST-Scores in der Verumgruppe

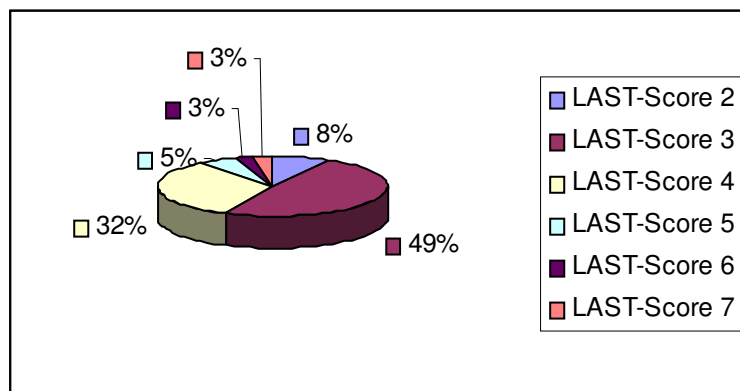


Abb. 4: Häufigkeit des LAST-Scores in der Testgruppe

Signifikant gehäuft treten sowohl in der Verumgruppe als auch in der Testgruppe ein positiver LAST-Summenscore 3 mit 39 % bzw. 49 % und Summenscore 4 mit 33 % bzw. 32 % auf.

Tab. 3: Prozentuale Unterschiede der LAST-Score-Verteilung innerhalb der Verum- und der Testgruppe

LAST-Score Cut off 2	Verumgruppe		Testgruppe	
	Sucht n=25 n/%	Neuro n=12 n/%	Sucht n=25 n/%	Neuro n=12 n/%
2	0/0	3/25	1/4	2/16,66
3	9/36	5/41,66	12/48	6/50
4	9/36	3/25	8/32	4/33,33
5	6/24	1/8,33	2/8	0/0
6	1/4	0/0	1/4	0/0
7	0/0	0/0	1/4	0/0

Bei Unterscheidung innerhalb der Gruppen stellt sich neben der bekannten Dominanz der LAST-Summscores 3 und 4 eine Verschiebung innerhalb der Verum- und Testgruppen bei den Patienten aus der Neurologie zugunsten des geringeren Summscores und bei den Patienten aus der Suchtklinik zugunsten des höheren Summscores heraus.

Der LAST besteht aus 7 Items:

1. Alkoholkonsum kann nicht immer beendet werden
2. Gefühl, Alkoholkonsum verringern zu müssen
3. schlechtes Gewissen oder Schuldgefühle
4. Bedenken naher Verwandter, Eltern, Freunde wegen Alkoholkonsums
5. Probleme am Arbeitsplatz wegen Alkoholkonsums
6. Störung der Leber wegen Alkoholkonsums
7. Krankenhausaufenthalt wegen Alkoholkonsums

Bei der Beantwortung dieser Items werden in allen untersuchten Gruppen bestimmte Fragen gehäuft bejaht.

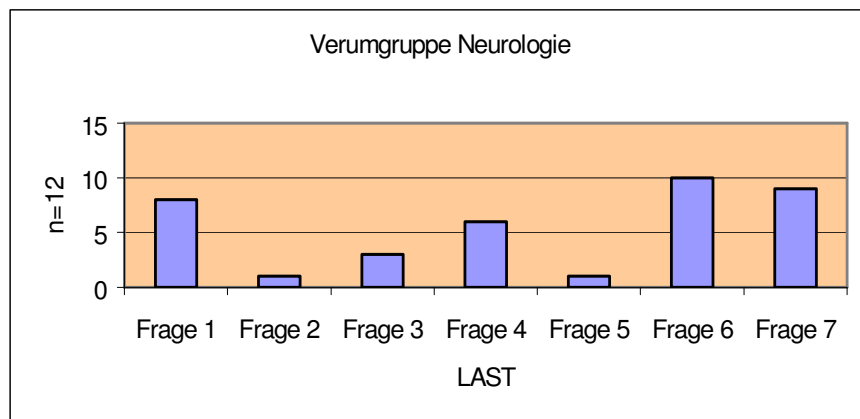


Abb. 4: Häufigkeit der Bejahung einzelner Items des LAST in der Verumgruppe (Neurologie)

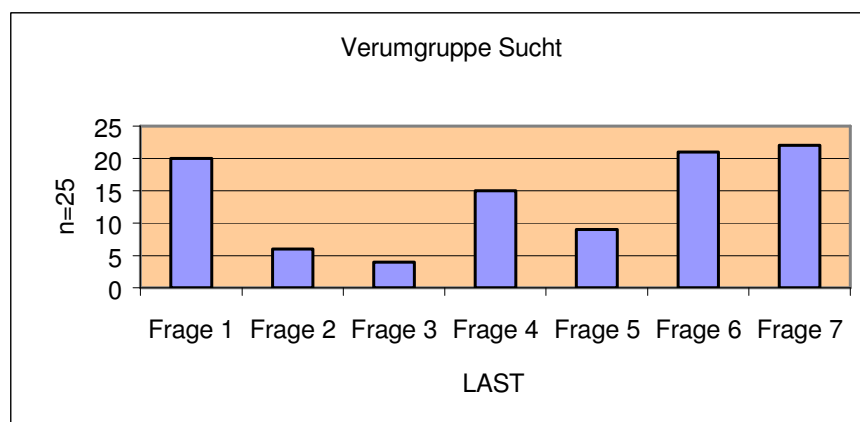


Abb. 5: Häufigkeit der Bejahung einzelner Items des LAST in der Verumgruppe (Suchtklinik)

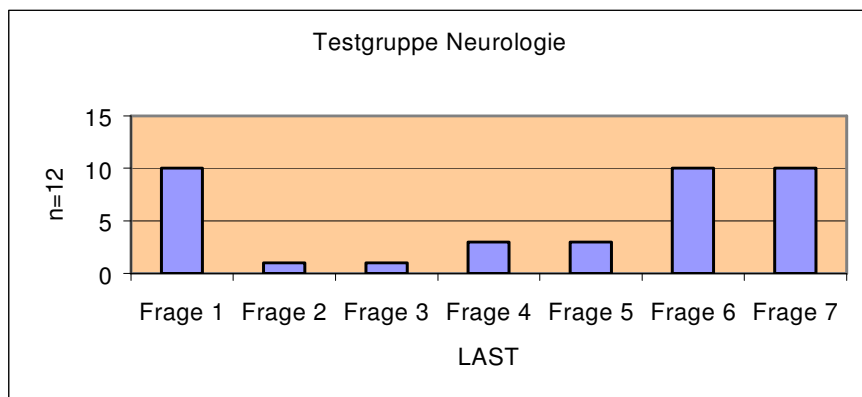


Abb. 6: Häufigkeit der Bejahung einzelner Items des LAST in der Testgruppe (Neurologie)

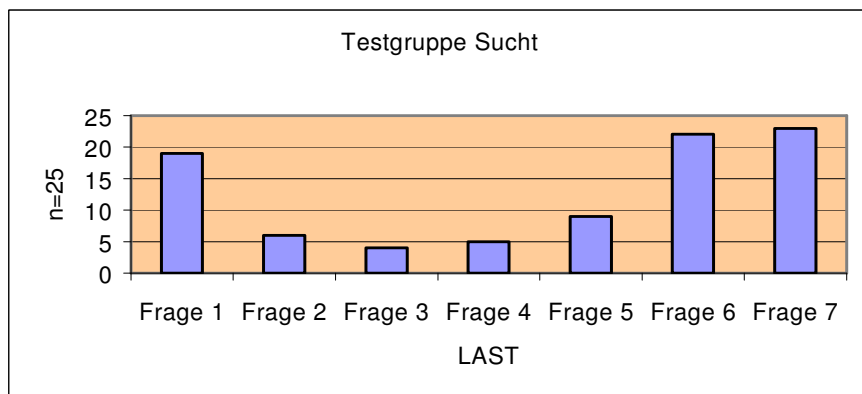


Abb. 7: Häufigkeit der Bejahung einzelner Items des LAST in der Testgruppe (Suchtklinik)

Überdurchschnittlich gehäuft werden die Frage 6 (Störung der Leber wegen Alkoholkonsums), die Frage 7 (Krankenhausaufenthalt wegen Alkoholkonsums) und die Frage 1 (Alkoholkonsum kann nicht immer beendet werden) bejaht.

In der Verumgruppe stellt sich außerdem noch die Frage 4 (Bedenken naher Verwandter, Eltern, Freunde wegen des Alkoholkonsums) bei der Hälfte der Patienten als gehäuft positiv beantwortet heraus.

Paraklinik

Als weiteres diagnostisches Kriterium zum Screening von alkoholkranken Patienten dient die Paraklinik. Es muss zwischen alkoholspezifischen und alkoholunspezifischen Parametern unterschieden werden.

Thrombozyten-PLT

Es wurden im Rahmen der Routineblutentnahmen untersucht, ob es bei dem alkoholkranken Patientenkreislauf gehäuft zu Störungen der Thrombozytenzahl bezüglich einer Thrombozytopenie kommt. Dies tritt vor allem bei Patienten mit Thrombozytenbildungsstörungen bei Knochenmarksverdrängungen sowie bei Vitamin B12- und Folsäuremangelzuständen auf.

Normwerte für Thrombozyten liegen zwischen 150 – 450 Gpt/l.

Es erfolgte die grafische Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der Thrombozyten in Abhängigkeit des entsprechenden LAST-Summscores.

Eine Unterscheidung zwischen Patienten aus der Suchtklinik und der Neurologie wurde durchgeführt.

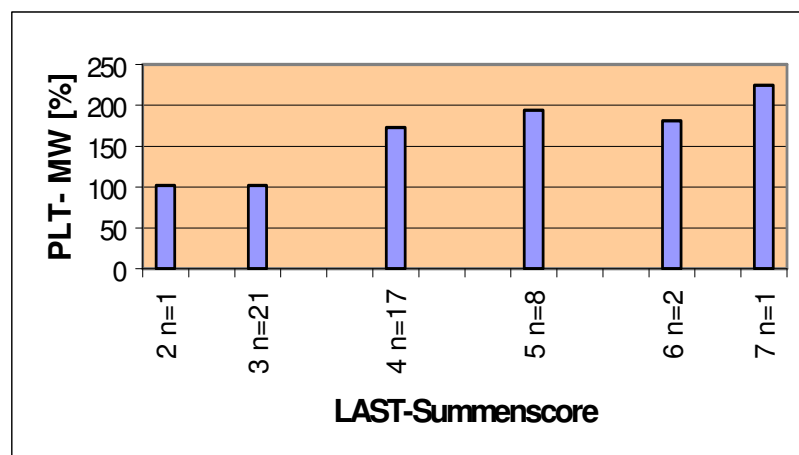


Abb. 8: Korrelation Höhe des LAST-Summscores und Thrombozyten (PLT) bei Patienten aus der Suchtklinik

In der Gruppe der Patienten aus der Suchtklinik gibt es keine Korrelation zwischen Höhe des LAST-Summscores und einer Erniedrigung der Thrombozytenzahl.

Die Tabelle 4 stellt die zu den entsprechenden LAST-Summscores zugeordneten Thrombozyten-Mittelwerte und -Standardabweichungen innerhalb der Patienten aus der Suchtklinik dar.

Tab. 4: LAST-Summscore-PLT-Korrelation bei Patienten der Suchtklinik

LAST-Summscore	2 n=1	3 n=21	4 n=17	5 n=8	6 n=2	7 n=1
PLT- Mittelwert [%]	102	102	172,82	194,37	181	225
Standardabweichung [%]		112,46	69,47	82,06	43,84	

Die patientenstärkste Gruppe mit einem LAST-Summscore von 2 (n = 21) zeigt mit einem Mittelwert von 102 GPt/l einen deutlichen Trend zur Thrombozytopenie.

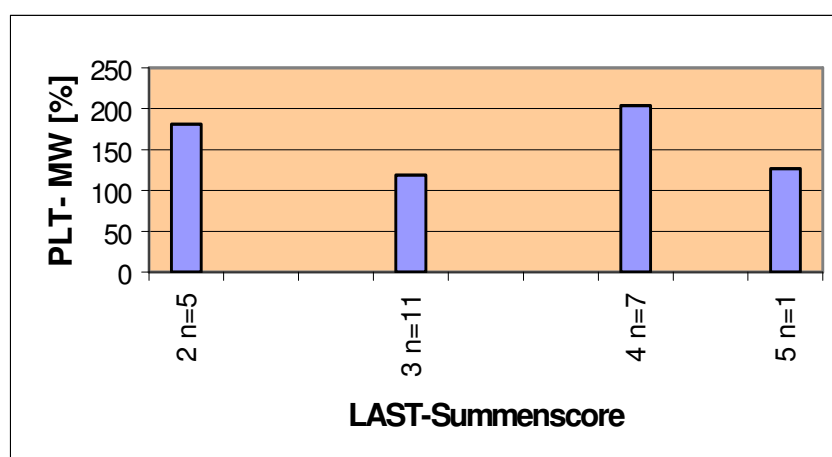


Abb. 9: Korrelation Höhe des LAST-Summscores und Thrombozyten (PLT) bei Patienten aus der Neurologie

In der Gruppe der Patienten aus der Neurologie lässt sich keine direkte Korrelation zwischen Höhe des LAST-Summscore und einer Thrombozytopenie feststellen. Es sind Mittelwerte von 118,7 (LAST 3) bis 203,9 (LAST 4) festzustellen.

Tab. 5: LAST-Summscore-PLT-Korrelation bei Patienten der Neurologie

LAST-Summscore	2 n=5	3 n=11	4 n=7	5 n=1	6 n=0	7 n=0
PLT- Mittelwert [%]	181,2	118,73	203,86	127		
Standardabweichung [%]	87,04	57,62	117,03			

Mikrokorpuskuläre Volumen-MCV

Das mikrokorpuskuläre Volumen der Erythrozyten (MCV) ist häufig bei Alkoholikern erhöht.

Es wurde untersucht, ob es zu einer gehäuften Erhöhung des MCV im Rahmen des paraklinischen Screenings kommt.

Die Mittelwerte und die Standardabweichungen wurden in Bezug zu den entsprechenden LAST-Summscores gestellt.

Dabei wurde zwischen Patienten aus der Suchtklinik und der Neurologie unterschieden.

Die Normwerte für das MCV liegen zwischen 80 und 96 fl. Als erhöht wurden Werte über 96 fl angesehen.

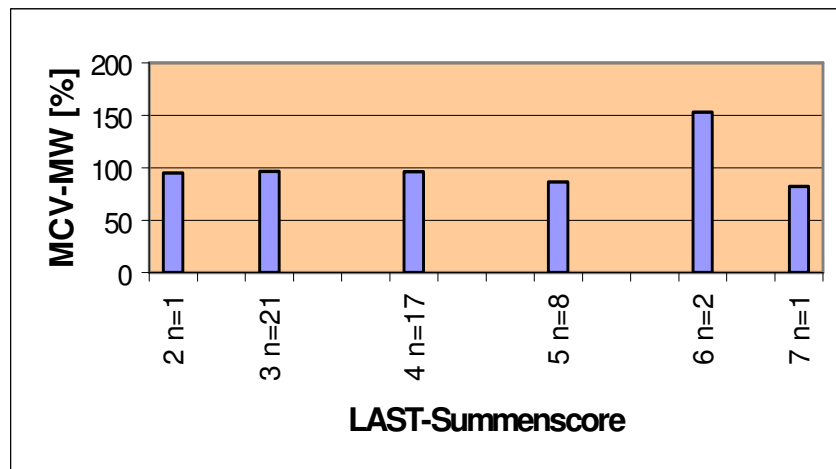


Abb. 10: Korrelation Höhe des LAST-Summscores und MCV bei Patienten der Suchtklinik

Tab. 6: LAST-Summscore-MCV-Korrelation bei Patienten der Suchtklinik

LAST-Summscore	2 n=1	3 n=21	4 n=17	5 n=8	6 n=2	7 n=1
MCV- Mittelwert [%]	95	96,76	96,18	86,62	153	82
Standardabweichung [%]		6,26	3,73	31,38	43,84	

Eine signifikante LAST-Summscore abhängige Erhöhung des MCV stellt sich nicht dar.

Mittelwerte leicht über 96 % zeigen bei dem zahlenmäßig am stärksten vertretenen Kollektiv eine leichte Tendenz zur Erhöhung des MCV.

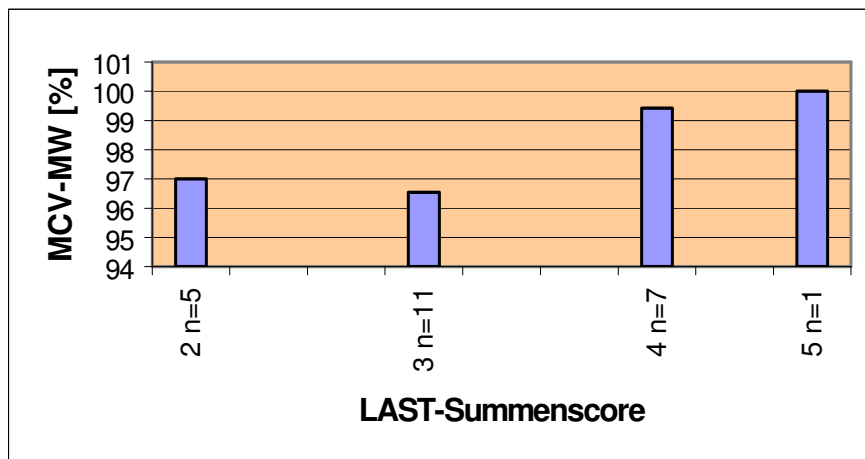


Abb. 11: Korrelation Höhe des LAST-Summscores und MCV bei Patienten der Neurologie

Tab. 7: LAST-Summscore-MCV-Korrelation bei Patienten der Neurologie

LAST-Summscore	2 n=5	3 n=11	4 n=7	5 n=1	6 n=0	7 n=0
MCV- Mittelwert [%]	97	96,54	99,43	100		
Standardabweichung [%]	4,13	6,19	13,59			

In dieser Gruppe zeigt sich keine signifikante Korrelation zwischen der Höhe des LAST-Summscores und der Höhe der MCV-Mittelwerte.

Mittelwerte am oberen Normbereich und in deutlich pathologischen Bereichen stellen sich dar.

Glutamat-Oxalacetat-Transferase- GOT

Die Glutamat-Oxalacetat-Transferase (GOT) ist bei Alkoholikern aufgrund der Leberschädigung erhöht.

Die Studienpatienten wurden gezielt nach einer Erhöhung dieses Wertes und nach einer LAST-Summscore-Abhängigkeit untersucht.

Eine Unterscheidung zwischen Patienten aus der Suchtklinik und der Neurologie wurde vorgenommen.

Die Normwerte für die GOT liegen zwischen 0,24 – 0,45 $\mu\text{mol/s/l}$. Als erhöht sahen wir Werte über 0,45 $\mu\text{mol/s/l}$ an.

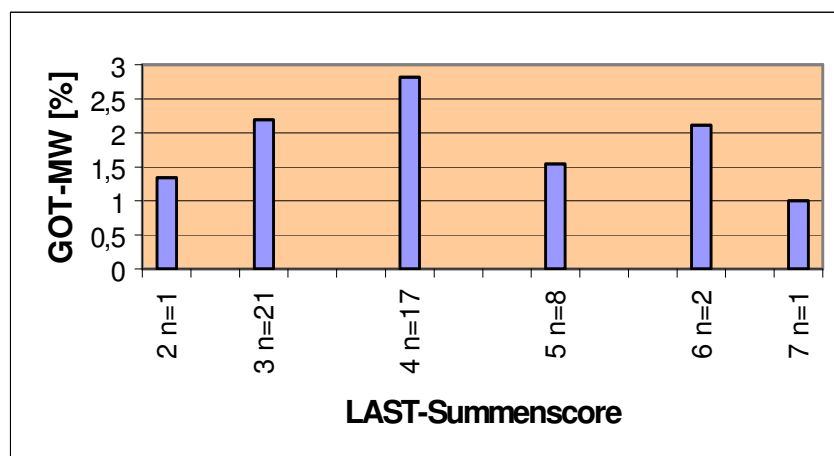


Abb. 12: Korrelation Höhe des LAST-Summscores und GOT bei Patienten der Suchtklinik

Bei den patientenstärksten Kollektiven mit einem LAST-Summscore von 3 und 4 besteht eine Korrelation zwischen steigendem LAST-Summscore und Höhe der GOT.

Tab. 8: LAST-Summenscore-GOT-Korrelation bei Patienten der Suchtklinik

LAST-Summenscore	2 n=1	3 n=21	4 n=17	5 n=8	6 n=2	7 n=1
GOT- Mittelwert [%]	1,34	2,19	2,82	1,55	2,11	1,00
Standardabweichung [%]		3,34	2,03	1,22	2,01	

Deutliche Mittelwerterhöhungen sind bei allen LAST-Summenscores nachweisbar.

Anschließend wurden die Patienten aus der Neurologie untersucht.

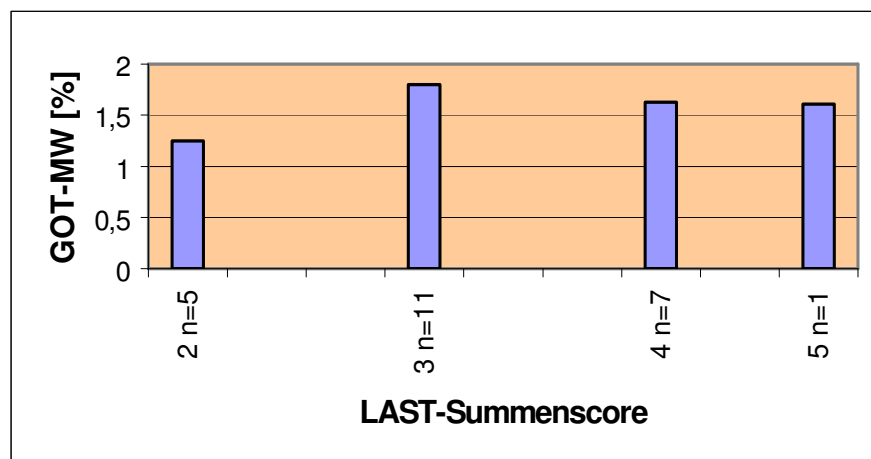


Abb. 13: Korrelation Höhe des LAST-Summenscores und GOT bei Patienten der Neurologie

Tab. 9: LAST-Summenscore-GOT-Korrelation bei Patienten der Neurologie

LAST-Summenscore	2 n= 5	3 n=11	4 n=7	5 n=1	6 n=0	7 n=0
GOT- Mittelwert [%]	1,25	1,80	1,63	1,61		
Standardabweichung [%]	0,83	0,88	1,52			

Bei den Patienten der Neurologie lassen die Mittelwerte mit einem niedrigsten Wert von 1,25 % und einem höchsten Wert von 1,80 % eine Erhöhung der GOT erkennen.

Der höchste Mittelwert liegt bei einem LAST-Summenscore von 3.

Eine mit der Höhe des LAST-Summenscore assoziierte GOT-Erhöhung ist nicht festzustellen.

Glutamat-Pyruvat-Transaminase- GPT

Die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) ist bei einem chronischen Alkoholmissbrauch erhöht. Sowohl durch Leberzirrhose als auch durch toxische Leberschädigung kommt es zum Anstieg der GPT.

In der Studie wurde zwischen Patienten aus der Suchtklinik und Patienten aus der Neurologie unterschieden.

Normwerte wurden zwischen 0,18 – 0,41 $\mu\text{mol/s/l}$ festgelegt. Werte über 0,41 $\mu\text{mol/s/l}$ galten als erhöht.

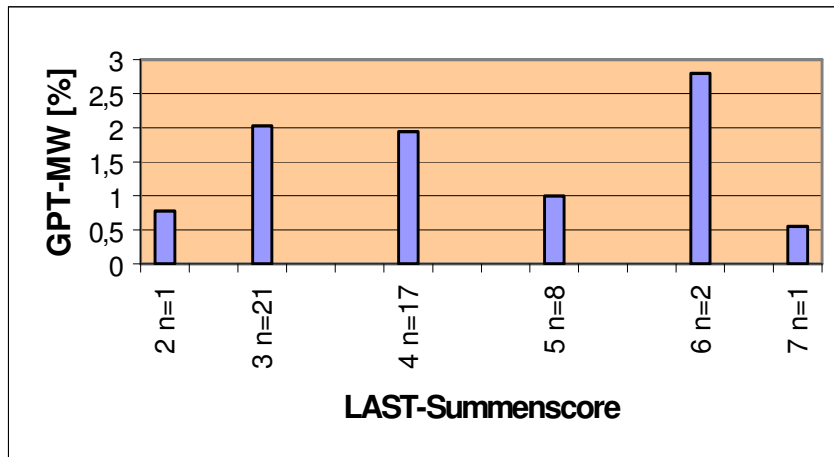


Abb. 14: Korrelation Höhe des LAST-Summscores und GPT bei Patienten der Suchtklinik

Tab. 10: LAST-Summscore-GPT-Korrelation bei Patienten der Suchtklinik

LAST-Summscore	2 n= 1	3 n=21	4 n=17	5 n=8	6 n=2	7 n=1
GPT- Mittelwert [%]	0,78	2,03	1,94	0,99	2,79	0,55
Standardabweichung [%]		2,80	1,23	0,83	2,67	

In allen LAST-Summscores sind die ermittelten Werte von 0,55 % bis 2,79 % erhöht.

Eine Abhängigkeit zwischen der Höhe des LAST-Summscores und der Höhe der GPT wird nicht ersichtlich.

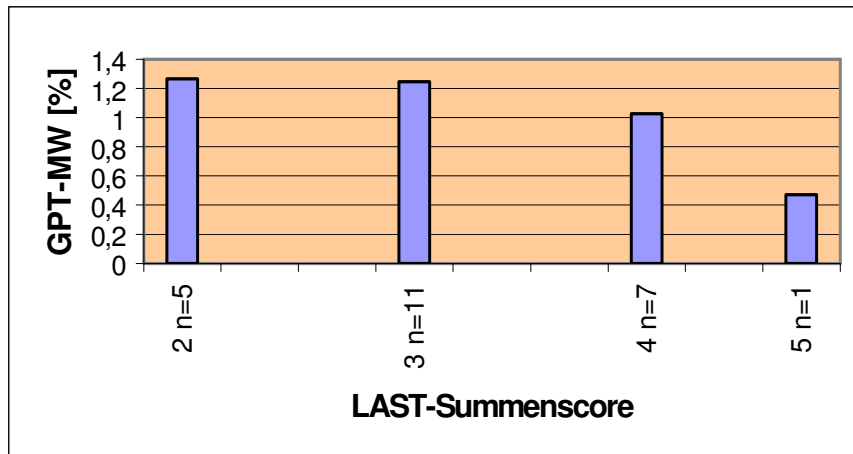


Abb. 15: Korrelation Höhe des LAST-Summscores und GPT bei Patienten der Neurologie

Die Untersuchung der Patienten aus der Neurologie ergibt keine LAST-Summscore assoziierte Erhöhung der GPT-Mittelwerte.

Bei allen LAST-Summscores wird eine Erhöhung der über den Normbereichen liegenden Mittelwerten deutlich.

Tab. 11: LAST-Summscore-GPT-Korrelation bei Patienten der Neurologie

LAST-Summscore	2 n=5	3 n=11	4 n=7	5 n=1	6 n=0	7 n=0
GPT- Mittelwert [%]	1,27	1,25	1,03	0,47		
Standardabweichung [%]	0,44	0,58	0,67			

Gamma-Glutamyl-Transferase- γ -GT

Die γ -Glutamyl-Transferase wird immer noch als das Leitenzym bei Alkoholabusus angesehen. Es wird damit nicht der direkte Missbrauch bzw. Nachweis eines erhöhten Alkoholgenusses angezeigt, sondern über die leberschädigende Wirkung der indirekte Nachweis erbracht.

Im Folgenden wurde gesondert für die an der Studie teilnehmenden Patienten zunächst aus der Suchtklinik und anschließend aus der Neurologie die Mittelwerte und dazugehörigen Standardabweichungen dargestellt.

Dabei sollte untersucht werden, ob eine Abhängigkeit zwischen der Höhe des LAST-Summscores und der Höhe der γ -GT besteht.

Als Normbereich gelten Werte zwischen 0,10 – 0,41 $\mu\text{mol/s/l}$.

Werte über 0,41 $\mu\text{mol/s/l}$ sind erhöht.

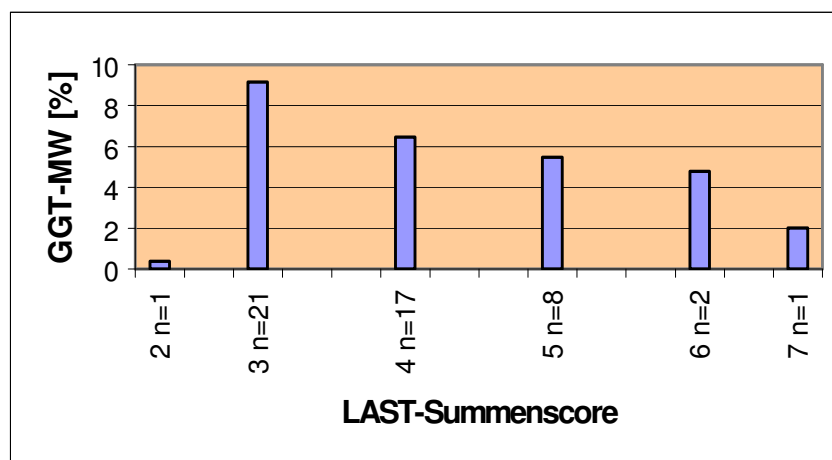


Abb. 16: Korrelation Höhe des LAST-Summscores und γ -GT bei Patienten der Suchtklinik

Eine Abhängigkeit zwischen der Höhe des LAST-Summscores und der Höhe der γ -GT wird bei den Patienten aus der Suchtklinik nicht ersichtlich.

Tab. 12: LAST-Summenscore- γ -GT-Korrelation bei Patienten der Suchtklinik

LAST-Summenscore	2 n=1	3 n=21	4 n=17	5 n=8	6 n=2	7 n=1
γ -GT- Mittelwert [%]	0,38	9,16	6,46	5,46	4,78	2,01
Standardabweichung [%]		25,28	6,57	10,78	5,14	

Bis auf den LAST-Summenscore 2 sind alle Mittelwerte deutlich über den geltenden oberen Grenzwerten. Dabei zeigt sich bei dem größten Patientenkollektiv der Suchtgruppe (n=21) mit einem LAST-Summenscore 3 mit 9,16 % die ausgeprägteste Abweichung vom oberen Grenzbereich.

Eine Assoziation zwischen Höhe des LAST-Summenscores und Höhe der γ -GT ist nicht feststellbar.

Die γ -GT-Mittelwerte der Patienten der Neurologie zeigen keine signifikante Korrelation zur Höhe des LAST-Summenscores.

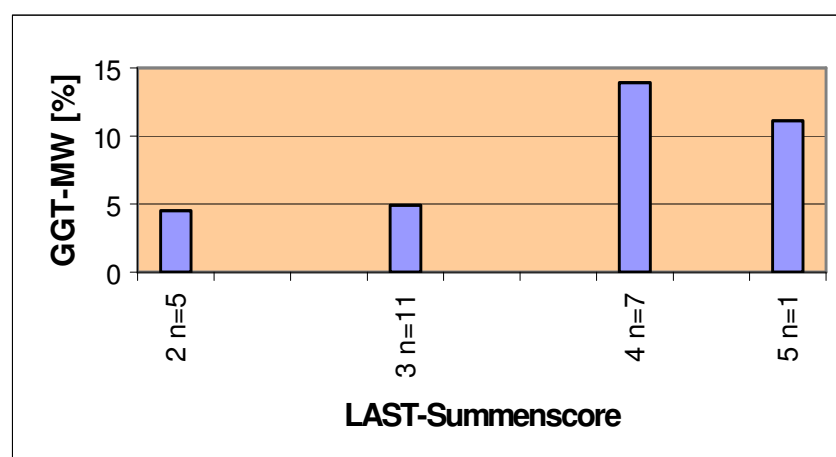


Abb. 17: Korrelation Höhe des LAST-Summenscores und γ -GT bei Patienten der Neurologie

Tab. 13: LAST-Summenscore- γ -GT-Korrelation bei Patienten der Neurologie

LAST-Summenscore	2 n=5	3 n=11	4 n=7	5 n=1	6 n=0	7 n=0
γ -GT Mittelwert [%]	4,54	4,91	13,93	11,1		
Standardabweichung [%]	4,71	4,24	22,43			

Bei allen Patienten aus der Neurologie zeigen die ermittelten Werte eine deutliche Erhöhung über den geltenden oberen Grenzbereichen.

Carbohydrat-defizientes-Transferrin- CDT

Das Carbohydrat-defiziente-Transferrin (CDT), welches, wenn es erniedrigt ist, einen chronischen Alkoholabusus ausschließt, ist als alkoholspezifischer Parameter besonders für die Langzeitbeobachtung geeignet.

Wir untersuchten in den Gruppen der Patienten aus der Suchtklinik und aus der Neurologie, ob eine Erhöhung des CDT festzustellen und ob dies abhängig vom LAST-Summenscore war.

Werte über 3 % galten als erhöht.

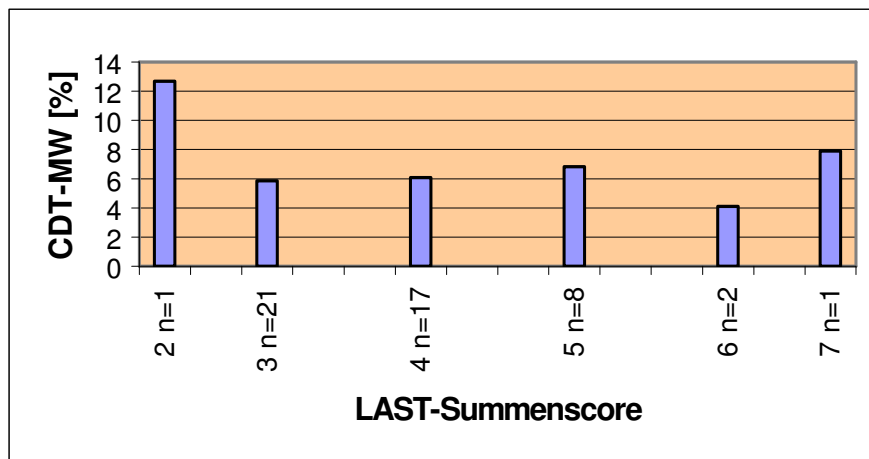


Abb. 18: Korrelation Höhe des LAST-Summscore und CDT bei Patienten der Suchtklinik

Tab. 14: LAST-Summscore-CDT-Korrelation bei Patienten der Suchtklinik

LAST-Summscore	2 n=1	3 n=21	4 n=17	5 n=8	6 n=2	7 n=1
CDT- Mittelwert [%]	12,69	5,87	6,09	6,83	4,12	7,9
Standardabweichung [%]		3,16	3,84	5,1	0,56	

Bei den Patienten der Suchtklinik sind in sämtlichen LAST-Summscore-Gruppen die Mittelwerte erhöht.

Eine LAST-Score-abhängige Erhöhung des CDT liegt nicht vor.

Die nachfolgende Abbildung und Tabelle stellt diese Beziehung bei den Patienten aus der Neurologie dar.

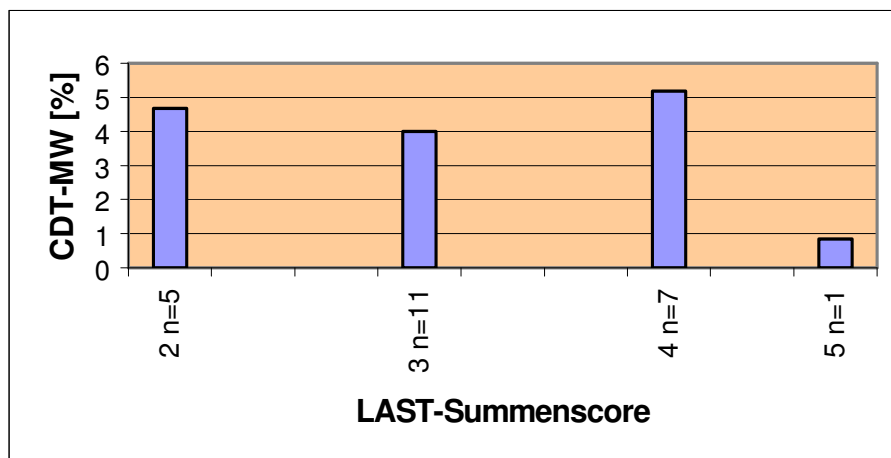


Abb. 19: Korrelation Höhe des LAST-Summscores und CDT bei Patienten der Neurologie

Tab. 15: LAST-Summscore-CDT-Korrelation bei Patienten der Neurologie

LAST-Summscore	2 n=5	3 n=11	4 n=7	5 n=1	6 n=0	7 n=0
CDT- Mittelwert [%]	4,68	4,0	5,18	0,84		
Standardabweichung [%]	2,43	1,81	2,46			

Mit Mittelwerten von 0,84 % bis 5,18 % ist das CDT bei den Patienten aus der Neurologie erhöht.

Eine Korrelation zwischen der Höhe des LAST-Summscores und der Höhe des CDT liegt nicht vor.

Abhängigkeit LAST- Paraklinik

Die weiteren Untersuchungen sollten zeigen, ob es Abhängigkeiten zwischen der Höhe des LAST-Summscores und der Häufigkeit der pathologisch veränderten als alkoholspezifischen und alkoholunspezifischen anzusehenden Markern gibt.

Dabei wurde erneut zwischen den Patienten aus der Neurologie und Patienten aus der Suchtklinik unterschieden.

Werte galten dann pathologisch, wenn sie die vorgeschriebenen Referenzbereiche überstiegen.

Als alkoholspezifische Marker wurden die über dem oberen Referenzbereich liegenden Werte des CDT, der γ -GT, der GOT und der GPT angesehen. Ebenfalls sollte gezeigt werden, ob erhöhte Werte des MCV und des Blutzuckers (BZ) zusätzlich auf eine Alkoholkrankheit hinweisen können.

Als alkoholunspezifische Marker galten unter den geltenden Referenzbereichen liegende Werte des Natriums, Kaliums, Magnesiums und der Thrombozyten.

Tab. 16: Häufigkeit der pathologisch erhöhten Laborwerte in Abhängigkeit vom LAST-Summscore (Neurologie)

LAST-Score	CDT n/%	γ-GT n/%	GOT n/%	GPT n/%	MCV n/%	BZ n/%
2 n=5	4/80	5/100	5/100	5/100	4/80	2/40
3 n=11	8/72,7	9/81,8	10/90,9	10/90,9	6/54,5	6/54,5
4 n=7	5/71,4	6/85,7	7/100	7/100	4/57,1	3/42,8
5 n=1	1/100	1/100	1/100	1/100	1/100	1/100
6 n=0						
7 n=0						

Bei Patienten aus der Neurologie können die CDT, die γ -GT, die GOT und die GPT mit deutlich gehäuft auftretenden Erhöhungen als alkoholspezifische Marker angesehen werden. Hinsichtlich der selektiven Häufigkeit sind in der Untersuchung die GPT und die GOT etwa gleichwertig, gefolgt von der γ -GT und dem CDT. MCV und der BZ zeigen bei größeren Patientengruppen lediglich eine Tendenz zur Erhöhung und somit zur einer möglichen alkoholassoziierten Veränderung.

Tab.17: Häufigkeit der pathologisch erniedrigten Laborwerte in Abhängigkeit vom LAST-Summscore (Neurologie)

LAST-Score	Na n/%	K n/%	Mg n/%	PLT n/%
2 n=5	0/0	1/20	1/20	2/40
3 n=11	2/18,2	6/54,5	0/0	10/90,9
4 n=7	3/42,8	2/28,5	0/0	3/42,8
5 n=1	0/0	0/0	0/0	1/100
6 n=0				
7 n=0				

Bei der Bestimmung unspezifischer Laborwerte kann man bei den Patienten aus der Neurologie lediglich bei den Thrombozyten einen Trend zur Erniedrigung erkennen. Eine gehäufte Hyponatriämie, Hypokaliämie bzw. Hypomagnesiämie lassen sich nicht feststellen.

Tab. 18: Häufigkeit der pathologisch erhöhten Laborwerte in Abhängigkeit vom LAST-Summenscore (Suchtgruppe)

LAST-Score	CDT n/%	γ-GT n/%	GOT n/%	GPT n/%	MCV n/%	BZ n/%
2 n=1	1/100	0/0	1/100	1/100	0/0	0/0
3 n=21	17/80,9	18/85,7	20/95,2	16/76,2	11/52,4	6/28,6
4 n=17	13/76,5	17/100	16/94,1	17/100	8/47	4/23,5
5 n=8	5/62,5	7/87,5	8/100	5/62,5	6/75	5/62,5
6 n=2	2/100	2/100	2/100	2/100	2/100	1/50
7 n=1	1/100	1/100	1/100	1/100	0/0	1/100

Ebenso wie bei den Patienten aus der Neurologie zeigen sich hier die als alkoholspezifisch anzusehenden Parameter erhöht.

Die γ -GT lässt sich häufiger als pathologisch erhöht nachweisen als die GPT.

MCV und BZ sind nicht signifikant erhöht.

Tab. 19: Häufigkeit der pathologisch erniedrigten Laborwerte in Abhängigkeit vom LAST-Summenscore (Suchtgruppe)

LAST-Score	Na n/%	K n/%	Mg n/%	PLT n/%
2 n=1	0/0	1/100	0/0	1/100
3 n=21	1/4,7	8/38	2/9,5	7/33
4 n=17	3/17,6	5/29,4	2/11,7	7/41,2
5 n=8	2/25	3/37,5	3/37,5	2/25
6 n=2	0/0	1/50	1/50	0/0
7 n=1	1/100	0/0	0/0	0/0

Eine gehäufte Erniedrigung von Natrium, Kalium, Magnesium sowie der Thrombozyten liegt nicht vor.

Korrelationskoeffizient

Wir errechneten für die alkoholspezifischen Parameter den Korrelationskoeffizienten (r) mit 0,23. Somit weisen die Korrelationswerte, die größer als 0,23 sind und gegen 1 streben, eine Signifikanz auf (GOT-GPT, GOT - γ -GT, GOT – CDT).

Tab. 20: Korrelationswerte der alkoholspezifischen Parameter

	GOT	GPT	γ-GT	CDT
GOT	X	0,612	0,368	0,027
GPT		X	0,118	0,170
γGT			X	0,130
CDT				X

Beurteilung der Schwere des AES mittels AES-Skala in Abhängigkeit vom zeitlichen Verlauf

Sowohl in der Verum- als auch in der Testgruppe wurde die Höhe des AES mittels der AES-Skala entsprechend dem zeitlichen Verlauf dargestellt. Es erfolgte eine Unterscheidung zwischen vegetativen und psychischen Symptomen, die entsprechend der zur protokollierten Zeit einen Punktwert erhielten. Ein Summenscore von größer 10 entsprach einem AES. War die Anfangsdosierung der Prüfsubstanzen nicht ausreichend, wurde die empfohlene Höchstdosis verordnet. Wenn dies keine ausreichende Wirkung in der Behandlung des AES hatte, wurde mit einer anderen Wirkstoffgruppe kombiniert.

Es wurde zum Einen zwischen der Verum- und der Testgruppe und zum Anderen zwischen Patienten der Neurologie und der Suchtklinik unterschieden.

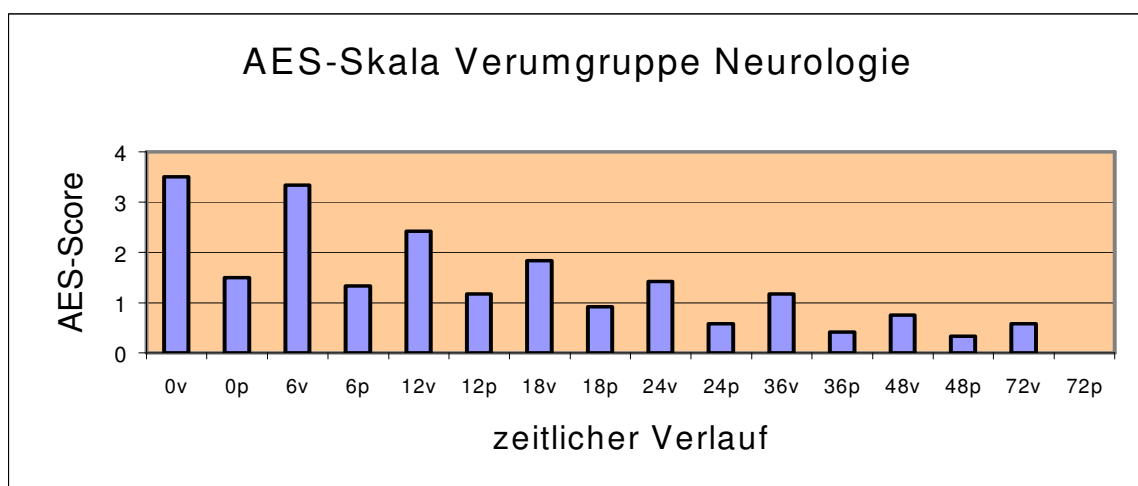


Abb. 20: Abhängigkeit Höhe des AES-Scores vom zeitlichen Verlauf in der Verumgruppe Neurologie

Es kommt in dieser Gruppe zu keinem Zeitpunkt zu einer relevanten Gefährdung des Patienten hinsichtlich der Entwicklung eines AES.

Die klinisch vordergründigen vegetativen Symptome bilden sich, im zeitlichen Verlauf betrachtet, rascher zurück als die psychischen Symptome.

Splittet man diese Gruppe in die einzelnen Patienten auf, so wird ersichtlich, dass lediglich ein Patient einen Summenscore von größer 10 erreicht.

Tab. 21: Selektive Darstellung AES-Score Verumgruppe Neurologie

	0v	0p	6v	6p	12v	12p	18v	18p	24v	24p	36v	36p	48v	48p	72v	72p
Patient 1	3	2	3	2	2	2	2	1	1	0	1	0	0	0	0	0
Patient 2	4	0	3	0	3	0	2	0	2	0	3	0	3	1	2	0
Patient 3	4	2	4	2	4	2	3	1	2	0	2	0	1	0	1	0
Patient 4	10	4	10	4	8	3	7	3	5	3	4	3	2	2	1	0
Patient 5	3	0	3	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Patient 6	4	1	3	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Patient 7	3	3	4	3	4	2	2	2	3	2	2	1	2	1	2	0
Patient 8	2	1	2	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
Patient 9	4	4	4	2	3	2	3	2	2	2	1	1	1	0	0	0
Patient 10	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Patient 11	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Patient 12	3	0	3	0	2	1	2	0	2	0	1	0	0	0	0	0

Dieser Patient wurde aufgrund stark ausgeprägter Halluzinationen ab dem 1. Tag zusätzlich mit dem Neuroleptikum Haloperidol, 15 mg Tagesdosis, behandelt. Die weitere Behandlung konnte entsprechen dem Studienprotokoll ohne Probleme fortgesetzt werden.

In der Testgruppe Neurologie fallen bei der Rückbildung der vegetativen und psychischen Symptome Unregelmäßigkeiten auf.

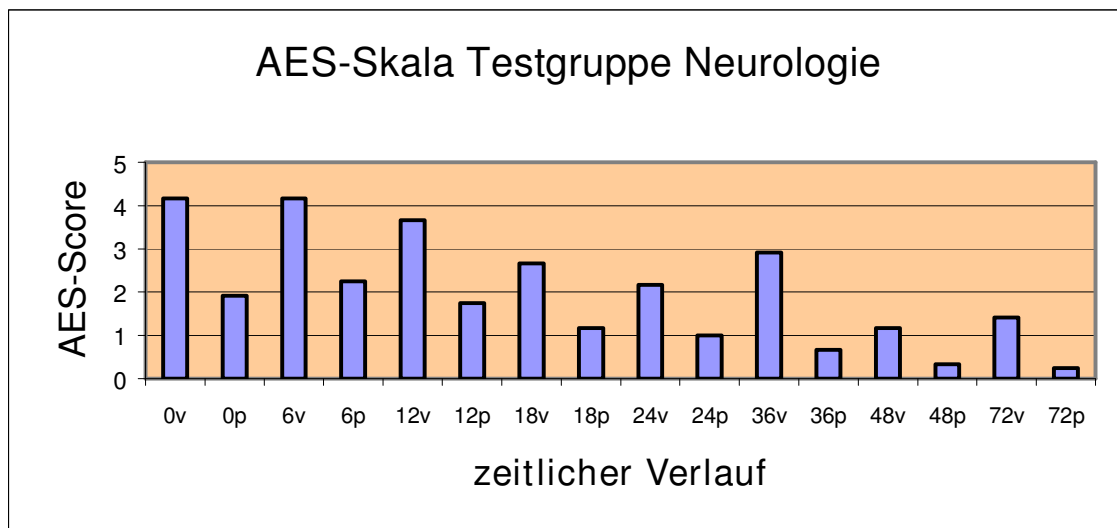


Abb. 21: Abhängigkeit Höhe des AES-Scores vom zeitlichen Verlauf der Testgruppe Neurologie

Unterscheidet man innerhalb der Gruppe, so wird ersichtlich, dass ein Patient schon zum Studieneintritt, der andere erst im Verlauf die Kriterien eines AES erfüllt.

Beide Patienten konnten innerhalb der im Prüfprotokoll vorgeschriebenen Dosierungen von Carbamazepin und Clonidin ohne Zusatzmedikation behandelt werden. Die stationäre Verweildauer verlängerte sich bei diesen Patienten nur unwesentlich (Verweildauer von 9 Tage gegenüber dem Durchschnitt von 8,83 Tagen).

Sucht man nach den Ursachen dieser Verschiebung zum leichten Ungunsten der Testgruppe, dann fällt auf, dass bei der Selektion Alkoholmissbräuchler/Alkoholabhängiger nach den DSM-III-R-Kriterien in der Verumgruppe 6/12 Patienten (entspricht 50 %) und in der Testgruppe jedoch 8/12 Patienten (entspricht 66,6 %) alkoholabhängig sind, wobei der Rest „lediglich“ einen Alkoholmissbrauch betreibt. Diese Tatsache kann dafür ausschlaggebend sein, dass in der Testgruppe ein Alkoholentzug mehr als im Vergleich zur Verumgruppe auftritt.

Tab. 22: Selektive Darstellung AES-Score Testgruppe Neurologie

	0v	0p	6v	6p	12v	12p	18v	18p	24v	24p	36v	36p	48v	48p	72v	72p
Patient 1	3	2	2	1	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Patient 2	2	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Patient 3	4	1	5	3	4	2	2	2	2	2	2	1	2	1	1	1
Patient 4	4	2	2	2	1	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Patient 5	3	2	4	2	2	2	2	1	1	1	1	0	1	0	1	0
Patient 6	4	2	5	3	4	2	4	1	2	1	2	1	2	0	1	0
Patient 7	3	1	2	1	1	0	2	0	1	0	1	0	0	0	0	0
Patient 8	5	0	4	2	3	2	2	0	3	2	1	2	0	1	3	0
Patient 9	4	5	4	5	7	5	5	5	4	4	4	3	1	1	2	1
Patient 10	7	5	8	5	9	5	8	4	8	2	5	1	5	1	4	1
Patient 11	4	1	5	1	2	0	1	0	1	0	0	0	1	0	3	0
Patient 12	7	2	7	2	7	1	4	0	3	0	3	0	2	0	2	0

Darauffolgend wurde die Gruppe aus der Suchtklinik untersucht.

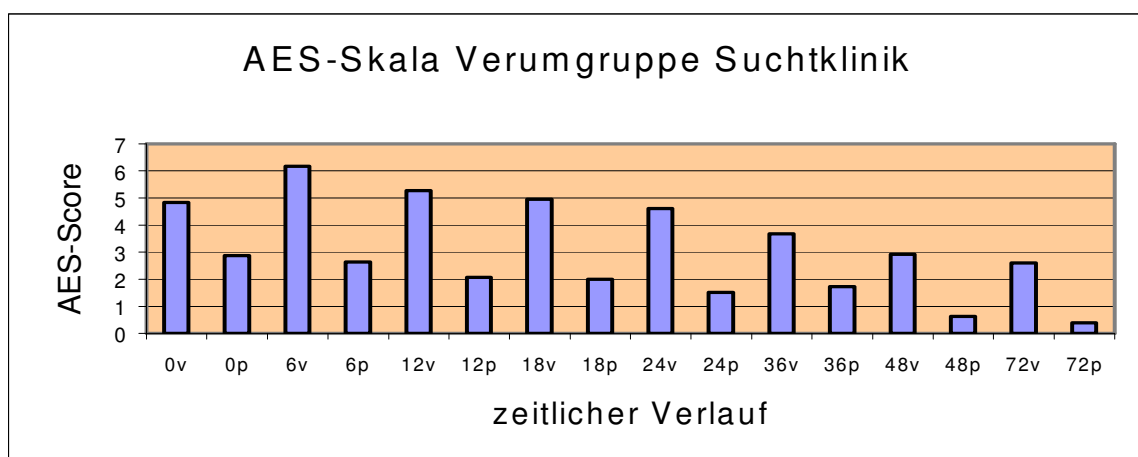


Abb. 22: Abhängigkeit Höhe des AES-Scores vom zeitlichen Verlauf der Verumgruppe Suchtklinik

Es zeigt sich bei der Verumgruppe Suchtklinik ein erhöhter AES-Skalen-Score sowohl der vegetativen als auch der psychischen Symptome. Ab der 6. Stunde kommt es zu einem Anstieg der vegetativen Symptome.

Tab. 23: Selektive Darstellung AES-Score Verumgruppe Suchtklinik

	0v	0p	6v	6p	12v	12p	18v	18p	24v	24p	36v	36p	48v	48p	72v	72p
Patient 1	11	5	10	6	10	5	8	5	7	1	6	1	4	1	6	1
Patient 2	6	4	9	6	10	3	9	2	7	2	10	2	4	2	4	0
Patient 3	9	5	11	6	2	0	6	2	4	3	2	0	4	0	5	0
Patient 4	7	0	10	3	10	1	9	0	10	0	3	0	2	0	2	0
Patient 5	7	0	6	0	9	0	7	0	4	0	4	0	3	0	3	0
Patient 6	2	1	7	0	5	0	7	0	5	0	4	0	4	0	2	0
Patient 7	4	2	2	2	7	2	8	3	10	1	9	1	11	1	10	1
Patient 8	3	3	5	3	7	3	4	3	5	5	9	3	1	1	1	0
Patient 9	2	0	4	0	10	0	7	1	7	1	7	1	5	3	3	0
Patient 10	8	3	7	3	7	4	2	3	6	3	3	2	3	2	3	2
Patient 11	7	5	6	5	5	4	8	3	6	4	1	3	4	2	3	1
Patient 12	2	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0
Patient 13	4	3	3	2	3	0	5	0	3	1	2	1	3	0	3	0
Patient 14	2	7	9	5	8	3	2	3	4	1	4	1	5	1	3	1
Patient 15	7	4	10	4	5	4	4	3	4	2	4	2	2	2	3	2
Patient 16	3	2	7	1	4	3	4	2	3	1	2	1	2	1	2	0
Patient 17	4	2	5	1	4	1	2	1	3	1	3	1	1	0	2	0
Patient 18	0	0	1	0	1	1	4	0	4	0	1	0	1	0	2	0
Patient 19	1	2	5	1	3	2	6	2	3	2	2	1	1	0	1	0
Patient 20	5	5	2	0	0	0	2	0	2	0	1	0	0	0	0	0
Patient 21	5	3	9	4	3	2	6	2	6	2	5	0	6	1	2	2
Patient 22	4	6	4	4	2	5	2	6	1	4	1	2	0	1	0	0
Patient 23	5	3	4	1	3	1	2	1	2	1	1	0	1	0	1	0
Patient 24	6	5	7	4	7	4	4	4	3	3	5	1	4	1	3	0
Patient 25	7	1	10	4	6	4	5	4	5	0	2	0	1	0	1	0

13 der 25 Patienten aus der Verumgruppe Sucht entwickelten ein AES. Das entspricht 52 %.

Bei diesen 13 Patienten war eine Erhöhung der Anfangsdosierungen der zu untersuchenden Medikamente nicht notwendig. Bei einem Patienten erfolgte bei Auftreten ausgeprägter Halluzinationen eine zusätzliche Medikation mit Haloperidol. Bei keinem dieser Patienten war das AES zu irgendeiner Zeit unbeherrschbar, so dass eine Verlegung auf die neurologische Intensivstation unterbleiben konnte.

Anschließend wurde die Testgruppe Sucht untersucht.

Es wird im Gegensatz zu der Verumgruppe Suchtklinik ein kontinuierlicher, fast linearer Abfall des AES-Summenscores sowohl bei den vegetativen als auch bei psychischen Symptomen sichtbar.

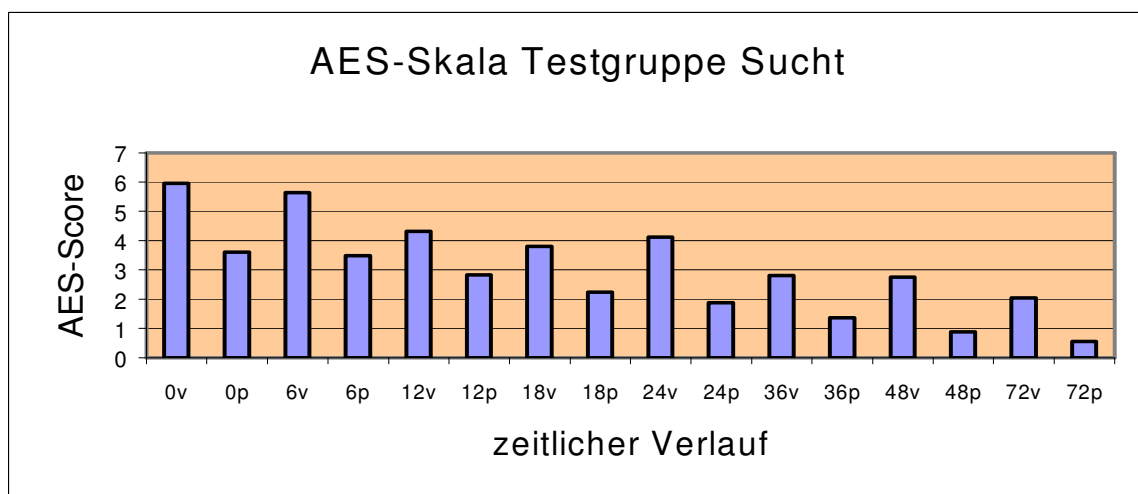


Abb. 23: Abhängigkeit Höhe des AES-Scores vom zeitlichen Verlauf der Testgruppe Suchtklinik

Die folgende Darstellung unterteilt die Patienten aus der Testgruppe Suchtklinik in vegetative und psychische Symptome in Bezug auf den zeitlichen Verlauf.

Tab. 24: Selektive Darstellung AES-Score Testgruppe Suchtklinik

	0v	0p	6v	6p	12v	12p	18v	18p	24v	24p	36v	36p	48v	48p	72v	72p
Patient 1	5	5	4	6	4	4	2	3	2	3	0	3	0	1	0	0
Patient 2	6	5	6	4	3	2	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
Patient 3	4	4	4	4	4	3	2	3	2	3	2	2	1	1	0	0
Patient 4	6	6	5	6	5	5	4	4	2	4	2	4	1	3	1	3
Patient 5	5	13	3	11	1	11	1	11	0	4	0	2	0	0	0	0
Patient 6	3	3	1	3	1	3	0	3	0	3	0	1	0	0	0	0
Patient 7	6	8	5	8	3	6	2	5	2	3	2	3	2	1	0	1
Patient 8	4	1	5	1	10	5	8	0	9	0	7	0	5	0	4	0
Patient 9	7	1	11	0	5	0	5	0	7	0	7	0	6	0	5	0
Patient 10	4	1	5	2	5	2	5	0	4	0	2	0	4	0	4	0
Patient 11	4	1	4	3	5	3	7	2	4	1	3	1	4	1	2	1
Patient 12	9	2	9	2	3	1	4	1	6	1	4	1	4	1	2	0
Patient 13	3	2	4	1	5	2	2	5	5	5	6	2	6	2	4	2
Patient 14	12	5	7	4	3	3	3	3	4	6	2	3	4	3	2	3
Patient 15	6	3	5	1	2	2	3	0	3	0	2	0	1	0	1	0
Patient 16	3	1	2	1	2	0	2	0	1	1	1	1	1	0	2	0
Patient 17	2	2	7	2	7	2	2	0	1	0	1	1	3	1	2	0
Patient 18	10	5	10	5	4	2	4	2	5	1	5	1	2	1	2	1
Patient 19	8	5	6	4	5	4	4	3	5	1	1	0	3	0	2	0
Patient 20	4	7	4	5	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
Patient 21	9	0	8	0	4	0	2	0	3	1	3	1	2	1	2	0
Patient 22	9	1	7	2	6	2	4	1	8	1	3	1	4	0	6	0
Patient 23	7	1	9	4	11	3	10	3	7	3	6	1	7	1	5	1
Patient 24	4	0	4	3	3	1	5	3	4	2	5	3	3	2	3	0
Patient 25	9	7	6	5	5	5	3	3	6	3	6	3	4	3	2	2

In dieser Gruppe kam es ebenfalls 13 Mal zu einem AES-Summenscore von größer 10, somit laut Definition zu einem AES.

Ein Patient musste auch hier aufgrund von Halluzinationen zusätzlich mit Haloperidol therapiert werden. Bei zwei weiteren Patienten war die Erhöhung der Ausgangsdosis von Clonidin von 0,225 mg auf 0,3 mg notwendig.

Damit lässt sich kein erkennbarer Unterschied zu der Verumgruppe feststellen.

Stellt man eine Beziehung zwischen den vegetativen und den psychischen Symptomen entsprechend der AES-Skala her und vergleicht diese mit der Verum- und der Testgruppe, stellt sich ein grafisch ein leichter Vorteil der behandelten Testgruppe dar. Dies ist zum Einen in der Gruppe der Patienten aus der Neurologie (Wirbelsäule) und zum Anderen bei den Patienten aus der Suchtklinik nachzuweisen.

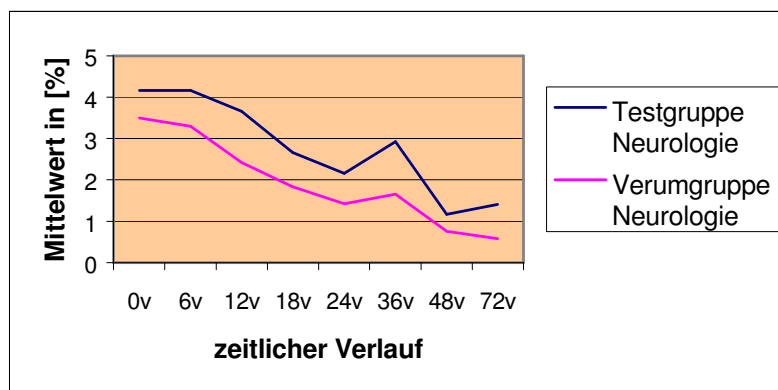


Abb. 24: Rückgang der vegetativen Symptome beim AES in der Neurologie

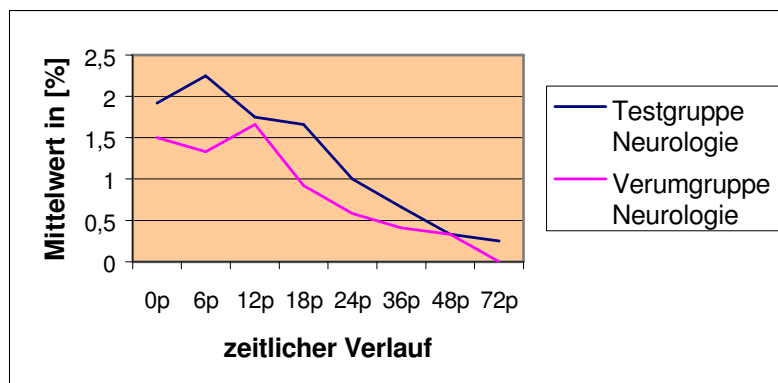


Abb. 25: Rückgang der psychischen Symptome beim AES in der Neurologie

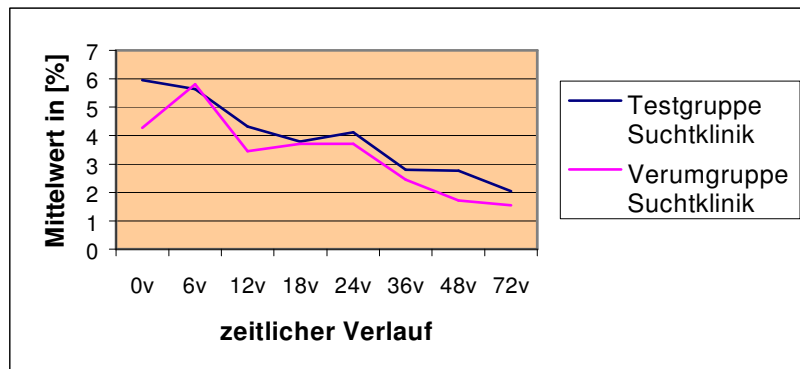


Abb. 26: Rückgang der vegetativen Symptome beim AES in der Suchtklinik

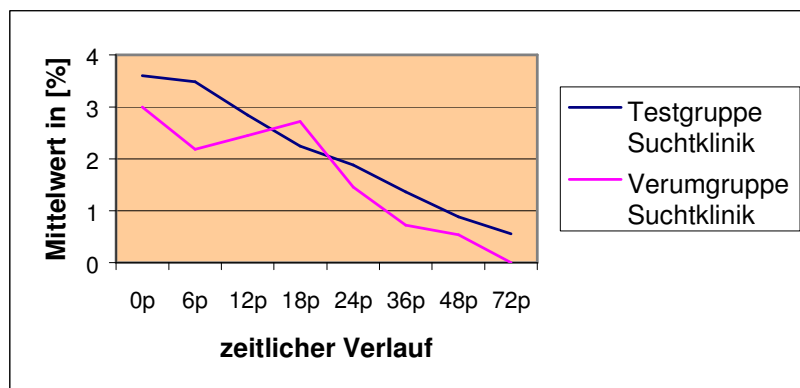


Abb. 27: Rückgang der psychischen Symptome beim AES in der Suchtklinik

Sowohl bei den Patienten aus der Neurologie als auch bei den Patienten aus der Suchtklinik ist ein linearer Abfall und damit eine raschere Rückbildung der vegetativen und der psychischen Symptome bei Anwendung der Testmedikation Carbamazepin und Clonidin zu sehen.

Mann-Whitney-U-Test

Der Mann-Whitney-U-Test ist ein parameterfreier Signifikanztest zur Prüfung der Hypothese, dass zwei unabhängige Stichproben aus derselben Grundgesamtheit stammen. Er setzt das Vorhandensein ordinalskaliertes Daten, die eine Rangreihe bilden, voraus.

Der U-Test ist das verteilungsfreie Pendant zum parametrischen t-Test für unabhängige Stichproben.

Der U-Test prüft die Nullhypothese, dass zwei zu vergleichende Stichproben aus formgleich (homomer) verteilten Populationen mit identischem Medianwert stammen (47).

Testidee:

Die Hypothese lautet gewöhnlich: $H_0: \lambda=0$. D.h., der Parameter ist 0 und es besteht ein Zusammenhang zwischen den Stichprobenverteilungen. In bestimmten Fällen kommt die erweiterte Nullhypothese zur Anwendung. Sie lautet: $H_0: \lambda \leq 0$.

Die Alternativhypothese lautet:

- bei einem einseitigen Test: $\lambda \neq 0$
- bei einem zweiseitigen Test: $\lambda > 0$ oder $\lambda < 0$

Der Wert U gibt an, wie viele Werte der Stichprobe m insgesamt jedem Wert der Vergleichsstichprobe n vorausgehen.

Zur Berechnung der Prüfgröße U bringt man die (m+n) Stichprobenwerte in eine gemeinsame aufsteigende Rangfolge, wobei zu jeder Rangzahl vermerkt wird, aus welcher der beiden Stichproben der zugehörige Wert stammt.

R1 Summe der auf die Stichprobe 1 (m) entfallenden Rangzahlen

R2 Summe der auf die Stichprobe 2 (n) entfallenden Rangzahlen

$$U_1 = mn + \frac{m(m+1)}{2} - R_1$$

$$U_2 = mn + \frac{n(n+1)}{2} - R_2$$

Bei Stichproben von $n > 20$ kommt die Normalverteilungsapproximation der Prüfgröße U zur Anwendung.

Für größere Stichprobenumfänge ($m+n > 60$) gilt die ausgezeichnete Approximation.

Sie lautet:

$$U(m, n, \alpha) = \frac{n \cdot m}{2} - z \cdot \frac{\sqrt{n \cdot m \cdot (n + m + 1)}}{12}.$$

Die Unterschiede sind signifikant, wenn:

$$\frac{U - \frac{m \cdot n}{2}}{\frac{\sqrt{n \cdot m \cdot (n + m + 1)}}{12}} \geq z - \frac{\alpha}{2}.$$

Ergebnisse:

Tab. 25: Berechnung der Rangsummen

	Gruppe	N	Mittlerer Rang	Summe der Ränge
Scores	Verumgruppe	37	35,88	1327
	Testgruppe	37	39,12	1447,50
	Total	74		

Tab. 26: Signifikanzprüfung

	Scores
Mann-Whitney U	624,500
Wilcoxon W	1327,500
z	-,649

Wertung:

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % ($\alpha=0,05$) ergibt sich bei einseitiger Fragestellung eine Standardnormalverteilung von 1,645.

Der von uns ermittelte z-Wert liegt unter Annahme der erweiterten Nullhypothese mit -0,645 unter dem Wert der angenommenen Standardnormalverteilung.

Die Nullhypothese muss angenommen werden.

Zusammenfassung:

Es gibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden von uns verglichenen Behandlungsmethoden.

Vitalparameter

Der Blutdruck, physiologisch mit systolischen Werten zwischen 120 - 135 mmHg und diastolischen Werten zwischen 70 – 85 mmHg, wurde während der Studie mehrmals täglich gemessen. In enger Beziehung zur Herzfrequenz gab er dem behandelnden Arzt indirekt Auskunft über den vegetativen Status des Patienten, Bilanzprobleme, Dysbalancen im Elektrolythaushalt und Tiefe der Sedierung.

Alle vier Behandlungsgruppen wurden hinsichtlich der Mittelwerte des systolischen und des diastolischen Blutdruckes und der Herzfrequenz unterschieden.

Relevante hypotone Kreislaufsituationen wurden nicht beobachtet.

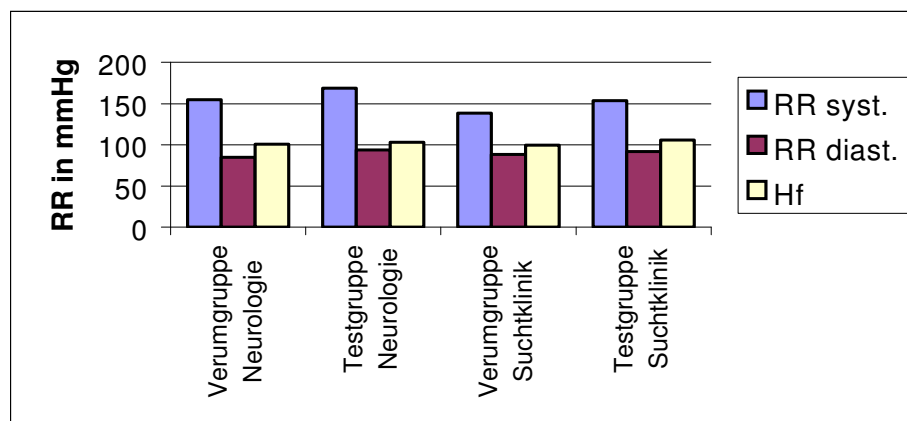


Abb. 28: Mittelwerte der Vitalparameter Blutdruck und Herzfrequenz in den vier Behandlungsgruppen

Dauer des stationären Aufenthaltes

In die Studie wurden insgesamt 74 Patienten eingeschlossen.

2 Patienten aus der Verum- und 4 Patienten aus der Testgruppe beendeten die stationäre Therapie vor der geplanten Entlassung.

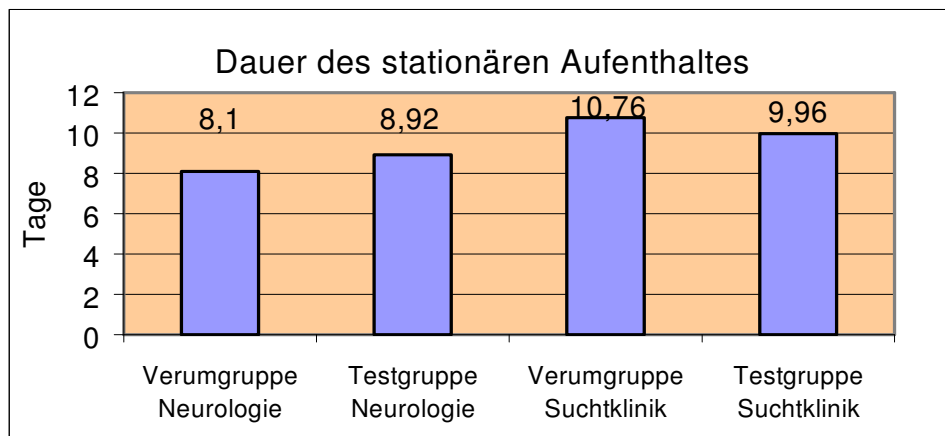


Abb. 29: Mittelwerte der Aufenthaltsdauer der jeweiligen Behandlungsgruppen

Eine deutliche Überlegenheit der Verumgruppe gegenüber der Testgruppe war hinsichtlich der Krankenhausverweildauer nicht vorhanden.

Die durchschnittliche Verweildauer betrug 9,42 Tage.

4. Diskussion

Methodenkritik

Innerhalb von 2 Jahren erfolgte in der Klinik für Neurologie und in der Klinik für Abhängigkeitserkrankungen der Carl-Friedrich-Flemming-Klinik die Sichtung und das Screening von insgesamt 275 Patienten. 74 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Bei unauffälligem Screening erfolgte im Verlauf keine weitere Beobachtung der Patienten.

Entsprechend der Randomisierung wurde die Einteilung der Patienten in Verum- bzw. Testgruppe vorgenommen. Dabei stellte sich im direkten Vergleich der beiden Gruppen ein Überwiegen des männlichen Klientels von 95 % in der Verumgruppe zu 76 % in der Testgruppe heraus. Es resultierten geschlechtsbedingte Schwankungen der alkoholspezifischen Laboranalytik sowie ein unterschiedliches Verhalten der Patienten innerhalb des AES.

Neben der Bestimmung alkoholspezifischer und alkoholunspezifischer Werte kam als Frühscreeninginstrument der LAST zur Anwendung. Zur Quantifizierung des AES wählten wir die AES-Skala nach Wetterling. Der klinische Eintritt ins AES wurde ab einem Summenscore von größer 10 festgelegt. Dieser Wert ist bei der Anwendung der AES-Skala gebräuchlich. Im direkten Vergleich der Gruppen aus der Neurologie und der Suchtklinik stellten wir fest, dass ein Großteil der Patienten aus der Suchtklinik schon zu Beginn der Studie die Kriterien eines AES erfüllten. Dies wurde jedoch auch angesichts der zur Einweisung in die Suchtklinik führenden Grunderkrankung nicht anders erwartet. Der unmittelbare Vergleich der Gruppen aus beiden Kliniken wurde dadurch jedoch erschwert.

Zur Prophylaxe und Therapie eines AES wählten wir die Medikamentenkombinationen aus Carbamazepin und Diazepam versus Carbamazepin und Clonidin. Die Einstiegsdosierungen waren bei allen Patienten gleich und wurden im Verlauf entsprechend der Schwere des AES angepasst.

Ein Ansatz für nachfolgende Studien könnte somit die zahlenmäßig stärkere und paritätisch exaktere Auswahl von Patienten sein, die sich hinsichtlich des AES zu Beginn der Studie weniger unterscheiden. Des Weiteren könnte die weiterführende

Betrachtung der Patienten, die nicht in Studie eingeschlossen wurden, Aufschluss darüber geben, wie viele dieser Patienten als falsch negativ ausgeschlossen wurden.

Die Alkoholkrankheit ist nicht nur eine therapeutische sondern auch eine gesellschaftliche und gesundheitsökonomische Herausforderung.

Es gibt keine andere Patientengruppe, auf deren Krankenhausbehandlung gegenwärtig ein vergleichbarer Druck von Seiten der Kostenträger ausgeübt wird.

Die Komorbidität, also das Vorliegen einer oder mehrerer weiterer Störungen neben der Alkoholkrankheit, ist ein sehr häufiges und in der klinischen Behandlung ein sehr zeitintensives Phänomen. Zu nennen sind hier die Nikotinabhängigkeit, Suizidversuche, antisoziale Persönlichkeitsstörungen, affektive Störungen und einmalige psychotische Symptome.

Aus diesem Grund erfordert die Behandlung dieser Patienten eine spezielle Qualifikation, insbesondere in der Phase nach dem körperlichen Entzug, die sowohl in diagnostischer als auch in therapeutischer Hinsicht der Komplexität der Erkrankung Rechnung trägt.

Trotz umfangreicher zur Verfügung stehender Teste, die weitestgehend auf der Grundlage von Selbstaussagen der Patienten beruhen, und zahlreicher paraklinischer alkoholspezifischer und alkoholunspezifischer Parameter, stellt sich die Erkennung einer Alkoholkrankheit in der klinischen Praxis als nicht einfach dar.

Diskussion demographischer Daten

Bei der geschlechtsspezifischen Verteilung der Patienten sowohl in der Verumgruppe als auch in der Testgruppe fällt ein deutliches Übergewicht des männlichen Geschlechts auf (Verumgruppe 95 %, Testgruppe 76 %). Die 36-45jährigen Patienten bilden den überwiegenden Anteil, gefolgt von den 46-55jährigen. An dritter Stelle stehen die 25-35jährigen gefolgt von denen über dem 55. Lebensjahr.

Der jüngste Patient in unserer Studie ist 25 Jahre, der älteste Patient 60 Jahre alt.

Diese geschlechts- und altersspezifischen Verteilungen erklären sich aus der Tatsache, dass der Alkoholismus eine überwiegend das männliche Geschlecht betreffende Suchterkrankung mit frühem Eintrittsalter ist.

POLTE (45) wies in seiner Untersuchung ebenfalls ein deutliches Überwiegen der 35jährigen männlichen Patienten nach.

Untersuchungen von MUNDLE (42) ergaben, dass bei 50 % der „jungen Alten“, d.h. der über 60- bis 70jährigen, ein regelmäßiger Alkoholkonsum vorliegt. Bei den über 70jährigen, d.h. den „alten Alten“, betreiben sogar 80 % der Männer und 60 % der Frauen einen regelmäßigen überhöhten Alkoholkonsum.

Unsere Studie kann zu dieser Altersgruppe keine Aussagen treffen, da kein Patient älter als 60 Jahre war. Es muss jedoch angemerkt werden, dass MUNDLE gezielt das ältere Patientenlientel untersuchte. Primäreinweisungen dieser Patientengruppe zum Alkohohlentzug in die Suchtklinik sind nach den Daten unserer Klinik eher selten.

Diskussion LAST als Frührscreeninginstrument

Neben dem LAST, CAGE und MAST zum explorativen Screening von alkoholgefährdeten bzw. alkoholkranken Patienten stehen dem Arzt/Therapeuten aber auch noch eine Vielzahl anderer Möglichkeiten zur alkoholspezifischen Anamneserhebung zur Verfügung. Diese Teste unterscheiden sich hinsichtlich ihres Zeitaufwandes, der Praktikabilität sowie ihrer Aussagekraft.

Es kann zwischen allgemeinen und speziellen Verfahren zur Diagnostik bei unverhältnismäßig hohem Alkoholkonsum unterschieden werden.

Zu den allgemeinen Verfahren zählt u.a. der MALT (Münchener Alkoholismustest) mit 31 Items und die GABS (Göttinger Abhängigkeitsskala - ein kurzes Screeninginstrument zum Schweregrad und zu Abhängigkeitstypen). Als sehr umfangreich erweist sich der Addiction Severity Index mit 161 Items. Er erfasst die Suchtproblematik und den Therapiebedarf, bietet eine gute Basis für Therapieplanungen, dauert jedoch 40-60 Minuten.

Speziellere Verfahren sind der SOKRATES, ein Fragebogen mit 19 Items zu den 4 Veränderungsphasen nach Prochaska & DiClemente, der FFT (Fragebogen zum funktionellen Trinken) mit 93 Items und das IDTSA (Inventory of Drug Taking Situations für Alkoholabhängige) mit 50 Items. Bei dem IDTSA werden relevante Trinksituationen konstruiert und ein Risikoprofil für Rückfallsituationen erstellt.

KREMER (30) verwendete in einer großen Untersuchung zwischen 1995 und 1996 auf fünf Stationen zweier Bielefelder Allgemeinkrankenhäuser mit 1.318 Patienten den LAST, der im Vergleich zu internationalen gebräuchlichen Instrumenten wie etwa dem CAGE eine höhere Sensitivität aufweist und damit für eine systematische Früherkennung besonders geeignet ist. Bei 904 Patienten war das Screening negativ, bei 317 Patienten positiv, und es gab 68 falsch positive Screenings. 23 Patienten lehnten die Diagnostik ab. Bei 207 Patienten konnte letztlich eine Kurzintervention durchgeführt werden. Bei diesen 207 Patienten wurde in der Altersgruppe der 18-65jährigen bei 93 % eine aktuell alkoholbezogene Diagnose ermittelt. Den Erfolg dieser Studie bezieht der Verfasser letztlich auf den Einsatz eines kurzen Früherkennungsinstrumentes, den LAST, das sich durch seine Sachlichkeit auszeichnet und nicht zu intrusiv vorgeht.

JOHN (29) zeigte, dass der Frühdiagnostik ein besonderer Stellenwert zukommt. Zum Einen eignen sich direkte Verfahren, die auf Fragen an den Patienten zu möglichen Problemen im Zusammenhang mit Alkohol basieren, zum Anderen eignen sich bestimmte Laborparameter besonders, um einen Alkoholmissbrauch nachzuweisen. Als diagnostisch besonders effizientes Screeninginstrument, so JOHN, eignet sich der LAST. Mit seinen sieben Fragen ist er ökonomisch und praktikabel zugleich.

VOLZ (64) untersuchte auf zwei chirurgischen Stationen des Klinikums Mannheim insgesamt 315 Patienten. Der Verfasser entschied sich für den LAST als Screeningmethode, da er eine höhere Sensitivität als der CAGE aufweist bei jedoch geringerer Spezifität als der CAGE und der MAST. Durch eine ausgesprochene Praktikabilität wurde somit eine Akzeptanz des gewählten diagnostischen Vorgehens festgestellt. Nur 20 der 315 Patienten (6%) lehnten die Beantwortung des LAST ab. Die Selbstbeurteilungen der Patienten im Kurzfragebogen LAST führten zu

„Prävalenzraten“ von 5 % bei den Frauen und 29 % bei den Männern. Diese ausschließlich auf den Selbstaussagen der Patienten beruhenden Prävalenzeinschätzungen entsprachen Angaben aus Studien in Nordamerika und Europa, die mit den Selbstbeurteilungsskalen CAGE und S-MAST arbeiteten. VOLZ stellte des Weiteren fest, dass der LAST in bedeutsamer Höhe mit den Laborparametern γ -GT und MCV korreliert. Nach Aussagen des Verfassers hat sich der Einsatz des LAST als Screeninginstrument auf chirurgischen Stationen bewährt.

In unserer Studie zeigte sich der Einsatz des LAST als Screeninginstrument geeignet. Er war für alle Patienten leicht verständlich und baute sich anhand seiner Items derart auf, dass eine zeitnahe Beantwortung der Fragen stattfand. Keiner der Patienten lehnte während des Erstkontaktes die Beantwortung der Fragen ab. Als dafür ausschlaggebend sehen wir den Aufbau des LAST an. Zunächst werden Fragen um den allgemeinen Alkoholkonsum, die Bedenken der Familie und um die gesellschaftliche Einbindung des Patienten hinterfragt. Anschließend werden die Fragen persönlicher und fordern Angaben über die Introspektionsfähigkeit des Patienten heraus. Der LAST geht dabei nicht zu eindringlich vor, was den Patienten abschrecken könnte.

Eine für den durchführenden Arzt/Therapeuten sehr wichtige Tatsache ist die schnelle Durchführbarkeit des LAST. Die sieben Items können problemlos in jede interdisziplinäre Exploration im Rahmen der Anamnese eingebaut werden. Der Zeitaufwand beträgt etwa 7 Minuten. Die Auswertung des LAST erfolgt sofort. Bei einem Cut off von 2 gelten die Patienten als positiv.

In der Auswertung der LAST-Summenscores stellten sich Unterschiede zwischen den Patienten aus der Neurologie und der Suchtklinik heraus. Überdurchschnittlich häufig wurde ein LAST-Summenscore von drei, gefolgt von einem Summenscore von vier erreicht. Die Patienten aus der Neurologie erzielten in der weiterführenden Betrachtung einen geringeren Summenscore im Gegensatz zu den Patienten aus der Suchtklinik. Es könnte daran liegen, dass die Patienten aus der Neurologie eher das Problem der Alkoholkrankheit bagatellisieren, da ihr Einweisungsgrund, z.B. Lumbago, mit der zu unterstellenden Alkoholkrankheit divergiert. Bei den Patienten aus der Suchtklinik hingegen bestand oftmals eine schon im Vorfeld der Einweisung

stattgefundene Auseinandersetzung mit dem Problem Alkoholismus weswegen die Leugnungstendenz nicht ganz so ausgeprägt zu sein scheint.

Bei der zustimmenden Beantwortung einzelner Items des LAST stellte sich eine Regelmäßigkeit dar, die wir in keiner bisher veröffentlichten Arbeit wiederfinden konnten. Sowohl in den Gruppen aus der Neurologie als auch in den Gruppen aus der Suchtklinik kam es gehäuft zur zustimmenden Antwort bei den Fragen 1 (Alkoholkonsum kann nicht immer beendet werden), 6 (Störung der Leber wegen Alkoholkonsums) und 7 (Krankenhausaufenthalt wegen Alkoholkonsums). In der Verumgruppe Neurologie und Suchtklinik kam es außerdem zu einem gehäuften Bejahen der Frage 4 (Bedenken naher Verwandter, Eltern, Freunde wegen des Alkoholkonsums). Fragen nach dem bewussten und regelmäßig überhöhten Alkoholgenuss wurden überwiegend negiert. Die wenigsten Patienten hatten demnach weder das Gefühl, den Alkoholkonsum verringern zu müssen, noch quälten sie ein schlechtes Gewissen oder Schuldgefühle hinsichtlich ihres Trinkverhaltens.

Die Ursache dieser sich wiederholenden Verteilung der Fragen kann u.a. in der leichten Nachprüfbarkeit, z.B. durch Anfordern alter Epikrisen und Untersuchung der Leberwerte, liegen. Es stellt sich somit die Frage, ob der LAST mit seinen ursprünglich sieben Items nicht auf vier Items (Fragen 1, 4, 6, 7) reduziert werden könnte, da die Beantwortung der restlichen Fragen (Fragen 2, 3, 5) durch eine zu unterstellende hohe Leugnungsrate der Patienten geprägt ist.

In der direkten Gegenüberstellung der Höhe des LAST-Summscores zu den pathologisch veränderten alkoholspezifischen Parametern ergibt sich bei den Patienten aus der Suchtklinik eine anzunehmende Abhängigkeit zur γ -GT, GOT, CDT und zum MCV. Bei den Patienten aus der Neurologie stellt sich diese Abhängigkeit zur CDT, γ -GT, GOT und GPT dar. Ein direkter Vergleich ist jedoch aufgrund unterschiedlicher Patientenzahlen innerhalb der LAST-Summscores nicht möglich.

Eine Korrelation zwischen Höhe des LAST-Summscores und Ausmaß des zu erwartenden AES konnten wir nicht feststellen. Als ursächlich sehen wir dafür das bei den Patienten unterschiedlich vorhandene Leugnungsverhalten. Der LAST als alleiniges Screeninginstrument kann als etabliert angesehen werden, jedoch wird unter Hinzunahme der alkoholspezifischen Parameter und phänotypischen Merkmalen eine zusätzliche Sicherheit erreicht.

Diskussion relevanter paraklinischer Parameter zur Erkennung eines Alkoholismus

Die zum Screening von Alkoholkranken eingesetzte Kombination eines Fragebogens mit bestimmten paraklinischen Parametern gepaart mit einer gezielten klinischen Untersuchung hat sich bewährt.

POLTE (45) zeigte in einer Untersuchung an 234 Patienten der Lübecker Notfallambulanz, dass allein mit der Kombination eines Fragebogens und einer gezielten klinischen Untersuchung nach Zeichen, die auf eine Alkoholkrankheit hinweisen, ein Screening möglich ist. Bei Nachweisbarkeit mindestens eines für die Alkoholkrankheit typischen klinischen Symptoms konnte er zeigen, dass 80 % dieser Patienten schon einmal aufgrund der Alkoholkrankheit Kontakt mit der Notaufnahme hatten. 83 % dieser Patienten waren verwahrlost.

Unsere Untersuchung kann diese Feststellung bestätigen. Die von uns in die Studie eingeschlossenen Patienten fielen z.T. schon während des Erstkontaktes durch einen feinschlägigen Tremor der Hände, Foetor, einer diffusen Gesichtsröte, Spider naevi oder einem Palmarerythem auf.

Bei der Auswahl der Laborwerte kommen in der Mehrzahl der Studien dem CDT und der γ -GT ein besonderer Stellenwert zu.

MANN (35) wies bei der retrospektiven Untersuchung der Behandlungsergebnisse des Tübinger Modells von 790 Patienten im Zeitraum von 1982 bis 1989 nach, dass der alkoholranke bzw. alkoholgefährdete Patient während des Erstkontaktes motiviert werden muss, damit es nachfolgend zu einem geplanten Entzug kommen kann. Er verglich des Weiteren die Selbstaussagen der Patienten mit den biologischen Markern γ -GT, MCV und CDT und fand heraus, dass bei nur knapp 6 % der Patienten Unterschiede zwischen den Selbstaussagen und den erhöhten Laborparametern bestand.

EKLUND (15) zeigte in seinen Untersuchungen an 213 männlichen Patienten mit einem Karzinom im unteren Verdauungstrakt, dass die γ -GT und das CDT in der präoperativen Diagnostik eine wesentliche Rolle spielen. Bei Erhöhung der Werte konnte nicht zwischen chronischen Alkoholikern, die alkoholabhängig sind oder „nur“

einen Alkoholmissbrauch betreiben, unterschieden werden. Er stellte heraus, dass diese Werte für weitere Verlaufskontrollen wichtig sind.

WETTERLING (68) sah die γ -GT, das CDT, die GOT, die GPT sowie das MCV als Indikator für einen erhöhten Alkoholkonsum an. Er zeigte, dass im Gegensatz zur γ -GT anhand der CDT-Werte zwischen einem erhöhten Alkoholkonsum und einer anderen Lebererkrankung unterschieden werden kann. Die Höhe des CDT zeigte zwar das Risiko des Auftretens eines AES an, konnte jedoch nichts über die Schwere desgleichen aussagen. Noch deutlicher als erhöhte Leberenzymwerte wiesen erniedrigte Serumelektrolyte auf eine drohendes AES hin. Bei Frauen zeigte sich, dass die Sensitivität des CDT sehr niedrig ist, d.h. kleiner als 25 %. Bei Männern ab dem 40. Lebensjahr schien die Sensitivität abzunehmen.

SCHMITT (48) untersuchte 405 Patienten, ob anhand einer alleinigen CDT-Erhöhung auf die Ursache dieser Erhöhung Rückschlüsse gezogen werden kann. 65 dieser 405 Patienten hatten lediglich eine CDT-Erhöhung, bei 26 Patienten richtig-positiv, bei 39 falsch-positiv. Diese Patienten hatten andere Leberfunktionsstörungen im Sinne einer chronischen Leberzirrhose, Fettleber, chronische Hepatitis B und C, Cholecystitis und Cholecystolithiasis.

Untersuchungen von SCHRÖDER (49) zeigten deutlich, dass sich das CDT als präoperativer Alkoholmarker bei chirurgischen Risikopatienten eignet.

Bei seiner Untersuchung an 46 Patienten korrelierte der präoperative CDT-Wert signifikant ($p=0,04$) mit den anamnestischen Angaben über den präoperativen Alkoholkonsum.

JEPPSON (25) fasste zusammen, dass bei einer Studie an 11 Laboratorien für das CDT eine diagnostische Sensitivität von 82 % bei einer diagnostischen Spezifität von 97 % ermittelt wurde. Bei gemeinsamer Anwendung von CDT und γ -GT erhöhte sich die diagnostische Sensitivität. Er gab zu bedenken, dass durch chronische Infektionen die Transferrinwerte erniedrigt sein können, was letztlich zu einem erniedrigtem CDT führt.

Unsere Untersuchungen zeigen übereinstimmend, dass das CDT, die γ -GT, die GOT und die GPT verlässliche Parameter bei der Selektion von Alkoholkranken sind. Es bestehen signifikante Korrelationen zwischen erhöhter GOT und GPT, GOT und γ -GT sowie GOT und CDT. Die Daten unserer Studie bestätigen des Weiteren die Aussage, dass bei erhöhtem γ -GT und CDT nicht zwischen der Art des Alkoholismus nach den DSM-III-R Kriterien unterschieden werden kann.

Unsere Studie sieht im Gegensatz zu der Arbeit von MANN das MCV als alkoholunspezifischen Marker an. Es lässt sich höchstens ein leichter Trend zur Erhöhung erkennen.

Bei der Betrachtung der Serumelektrolyte weisen die Patienten, die ein AES entwickelten, weitestgehend eine Hypokaliämie bei normalem Natrium auf. Signifikante Hypomagnesiämien können wir nicht bestätigen, jedoch im Wissen um den Zusammenhang zwischen einer Hypomagnesiämie und einer Hypokaliämie halten wir dessen Bestimmung für unverzichtbar.

Berücksichtigt man die Ergebnisse der oben genannten Autoren und vergleicht diese mit unseren Daten, so wird ersichtlich, dass als alkoholspezifische Parameter die GOT, GPT, γ -GT, das CDT und Kalium zur Diagnostik und Therapie des AES notwendig sind.

Wir versuchten in unserer Studie des Weiteren einen Bezug zwischen Höhe des LAST und der Höhe der pathologisch ausgelenkten Parameter herauszuarbeiten. Eine Korrelation zwischen Höhe des LAST-Summscores und Höhe der alkoholrelevanten Parameter finden wir nur bei der GOT in der Gruppe der Patienten aus der Suchtklinik. Da die Patientenzahlen innerhalb der einzelnen Gruppen stark variieren (1 bis 21 Patienten), ist eine Aussage über vorhandene oder nicht vorhandene Korrelationen somit nur eingeschränkt möglich.

Eine Vorhersage über die Schwere des AES ist auch in unseren Untersuchungen anhand der Höhe der pathologisch ausgelenkten Werte nicht möglich.

Prophylaxe/Therapie des AES mit Clonidin

Es stehen dem ambulant und klinisch tätigen Arzt mittlerweile über 100 Medikamente zur Prophylaxe und Therapie des AES zur Verfügung .

„Das Medikament“ muss über viele Wirkbereiche verfügen, die Wirksamkeit durch klinische Zielvariablen kontrollierbar und somit steuerbar, die Verabreichung unkompliziert und billig sein.

DEUTSCH (13) vermied durch den transdermalen Einsatz von Clonidin (5.8 µg/kg/Tag) bei sieben von acht Kindern (2,3-8,7 Jahre, n=10) im Rahmen von Laryngrekonstruktionsoperationen postoperative Unruhezustände und Entzugssymptome nach vorangegangener tiefer Sedierung mit Benzodiazepinen und Narkotika. Es wurden bei keinem Kind substanzspezifische Nebenwirkungen beobachtet.

GOUDAS (19) wies in seiner Arbeit den sedierenden Effekt von Clonidin durch den Angriff am Locus coeruleus nach. Dies wurde zuvor schon in der durchgeführten Doppelblindstudie von CUSHMAN (12) festgestellt. Des Weiteren stellte GOUDAS heraus, dass der präoperative Einsatz von Clonidin (5µg/kg) bei aortokoronaren Bypasspatienten unter der Operation zur einer Einsparung von Fentanyl führt. Der Verfasser führt eine Arbeit von Quintin et al. an, bei der es durch den präoperative Einsatz von Clonidin sowohl peri- als auch postoperativ zu erniedrigten Plasmakatecholaminspiegeln sowie vermindertem Auftreten von Hypertension und Tachykardie kam.

SOYKA (56) wies bei einer Untersuchung im Rahmen der ambulanten Entgiftung Alkoholabhängiger an 20 Patienten den effektiven Einsatz von Clonidin und Carbamazepin nach. Es kam der LAST und die Bestimmung alkoholspezifischer Parameter zum Einsatz. Am Aufnahmetag sowie im Verlauf von zwei Stunden (Verbleiben der Patienten in der Ambulanz) wurde die AES-Sklala durchgeführt. Bei Summenscores größer 10 oder einem Wert für psychische Symptome größer 6 war mit einem AES zu rechnen. Dann wurde zur Grundmedikation Clonidin zusätzlich Distraneurin verabreicht. Bei nächtlicher Schlaflosigkeit oder bei Unruhe mit starker vegetativer Symptomatik wurde Doxepin zum Abend verordnet. Von 20 in diesem

Modellversuch eingeschlossenen Patienten konnten 16 erfolgreich entgiftet werden, bei 12 Patienten erfolgte eine weiterführende Therapie.

BAUMGARTNER (5) zeigte in einer Doppelblindstudie bei 61 männlichen Patienten, die sich im akuten AES befanden, Vorteile des Clonidin im Vergleich zur Monotherapie mit Benzodiazepinen. Die Beobachtung wurde über 60 Stunden durchgeführt. Clonidin führte zu einer signifikant besseren Beeinflussung des systolischen Blutdruckes, der Herzfrequenz, der Plasmakatecholamine und des Scores zur Messung des Alkoholentzuges.

SEHNERT (50) stellte in einer multizentrischen an 11 Kliniken durchgeführten Studie an 92 Patienten (Clonidin n=43, Distraneurin n=48, 81 Männer, 11 Frauen) fest, dass Clonidin in 4/5 der Fälle als Monotherapeutikum nicht ausreicht, jedoch eine signifikante Verbesserung des AES (84 %) im Vergleich zur Monotherapie mit Clomethiazol (60 %) bei deutlich geringerer Nebenwirkungsrate (Clonidin 19 %, Clomethiazol 44 %) darstellt. Als delirspezifische Begleitmedikation waren Sedativa und Antikonvulsiva zugelassen.

Bei der Durchführung unserer Studie war zu keinem Zeitpunkt eine Zusatzmedikation mit Benzodiazepinen notwendig. Dies ist mit der zusätzlich sedierenden Wirkung von Clonidin zu erklären.

Jeweils einmal musste sowohl in der Gruppe der Patienten aus der Suchtklinik als auch bei Patienten aus der Neurologie mit einem Neuroleptikum (Haloperidol) aufgrund ausgeprägter szenischer Halluzinationen kombiniert werden.

Substanzspezifische Nebenwirkungen von Clonidin konnten wir bei Anfangsdosierungen von 3 x 0,075 mg nicht beobachten. Nur bei zwei Patienten der Testgruppe aus der Suchtklinik war die Erhöhung der Clonidindosis auf 4 x 0,075 mg notwendig, bei allen anderen Patienten war die Anfangsdosierung ausreichend. Das galt sowohl für die Patienten, die zum Studieneintritt schon einen AES-Skala-Summenscore von größer 10 aufwiesen, als auch für die Patienten, die erst im Verlauf der Beobachtung ein AES entwickelten.

Prophylaxe/Therapie des AES mit Carbamazepin

Carbamazepin ist in der Therapie der Epilepsie ein etabliertes Medikament.

In der Prophylaxe/Therapie eines AES kommt Carbamazepin aufgrund seiner zusätzlichen sedierenden Komponente eine besondere Bedeutung zu.

MALCOLM (33) wies in seinen Untersuchungen an 136 Patienten einer Abhängigkeitsklinik in Charleston S.C. bei vergleichender Betrachtung von Carbamazepin und Lorazepam zur Behandlung des moderaten AES keinen wesentlichen Vorteil einer der beiden Substanzen nach. Im Verlauf jedoch zeigte sich bei der Gruppe, der mit den Benzodiazepinen behandelten Patienten, ein deutliches Rebound-Phänomen, welches durch ein kürzeres Zeitintervall bis zum nächsten „drink“ geprägt war. Unter der Therapie mit Lorazepam kam es bei 20 % der Patienten zu Schwindel, Ataxie und kognitiven Einbußen. Bei 20 % der Patienten aus der Carbamazepingruppe kam es zu einem Hautjucken ohne Nachweis eines Exanthems.

STUPPAECK (62) führte bei 38 Patienten eine offene Studie zum Nachweis der Effektivität von Carbamazepin beim AES durch. Er wies die besondere Bedeutung von Carbamazepin in der Behandlung des Alkoholentzuges im Vergleich zur Monotherapie mit Benzodiazepinen nach und gab die suchtfördernde Gefahr bei dem Einsatz von Benzodiazepinen zu bedenken.

AGRICOLA (1) untersuchte in einer Doppelblindstudie an 55 Krankenhauspatienten mit prädeliranter Symptomatik den klinischen Effekt von Carbamazepin versus Tiapridex in einer täglichen Dosierung von 600 mg. An den Tagen 2, 4 und 7 erfolgte die klinische Nachuntersuchung (Blutdruck, Herzfrequenz u.a. vegetative Symptome). Unter Carbamazepin bildeten sich die Entzugssymptome rascher zurück. Des Weiteren litten diese Patienten weniger unter Angstzuständen und Halluzinationen.

Eine deutliche Überlegenheit der Kombinationstherapie Clonidin mit Carbamazepin versus Chlomethiazol mit Carbamazepin fand MANHEM (34) bei der Anwendung der Zielvariablen Herzfrequenz, Blutdruck und Plasmakatecholamine heraus. In seiner

Studie untersuchte er 20 männliche Alkoholiker mit schon vorhandenen Symptomen eines AES. Er behandelte diese Patienten zum Einen mit Clonidin (300 - 600 µg, 6stündlich) und zum Anderen mit Chlormethiazol (500 - 1000 mg, 6stündlich). Beide Therapiearme kombinierte er mit Carbamazepin (200 mg, 12stündlich). Die Dauer der Anwendung betrug 4 Tage.

In unserer Studie gestaltete sich der kombinierte Einsatz von Carbamazepin und Clonidin unkompliziert. Unerwünschte Interaktionen konnten wir nicht feststellen. In der überwiegenden Anzahl der Fälle war Carbamazepin mit einer Anfangsdosierung von 600 mg/Tag (3 Einzeldosen) ausreichend. Das Auftreten eines Alkoholentzugsanfalls beobachteten wir nicht. Wir kontrollierten vor Entlassung bei allen Patienten die Transaminasen. Es zeigten sich eher Wertnormalisierungen, d.h., dass der Effekt der Detoxikation ausgeprägter zu sein schien, als eine etwaige Belastung der Leber durch Carbamazepin. Zwei Patienten der Verumgruppe Neurologie und ein Patient der Testgruppe Suchtklinik gaben Schwindel an, der jedoch nach dem 2. Behandlungstag sistierte. Müdigkeit gaben v.a. die Patienten aus der Verumgruppe an, so dass hier von einer Nebenwirkung des Sedativums ausgegangen werden muss.

Hinsichtlich Krankenhausliegedauer gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen Verumgruppe und Testgruppe.

Diskussion AES-Skala

Bei der Quantifizierung des AES benötigt man ein Instrument, was von jeder Krankenschwester verstanden werden sollte. Es muss schnell, präzise und somit unmissverständlich sein, damit der Vergleich zu anderen Patientengruppen möglich ist.

Dazu eignet sich die AES-Skala nach WETTERLING (67). Es wird dem Untersucher innerhalb von 6-7 Minuten ein relativ reeller Status über die derzeitige psychische und vegetative Situation des Patienten vermittelt. Anhand des Scores kann sofort entschieden werden, ob eine intensivere Behandlung des drohenden oder schon eingetretenen AES erforderlich ist.

SOYKA (56) setzte in der ambulanten Entgiftung (Modellversuch) bei 20 Patienten neben Craving-Skalen, einer Befindensskala und einer Paranoid-Depressionsskala nach v. Zerssen zur Verlaufsbeurteilung der Schwere der Entzugssymptomatik die AES-Skala ein. Als Kriterien für ein AES wurden ein Summenscore größer 10 bzw. ein Summenwert der psychischen Symptome von größer 6 festgelegt.

In der Literatur findet sich häufig als ebenfalls etabliertes Instrument zur Beurteilung der Schwere des AES das Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol (CIWA-Ar). Wir entschieden uns für die AES-Skala angesichts klarerer definierter vegetativer/somatischer Symptome und somit geringerer subjektiv individueller Streubreite im Rahmen der Scoreermittlung.

Eine Abhängigkeit zwischen der Schwere des AES und der Verweildauer im Krankenhaus war nicht feststellbar.

Vergleicht man die Rückbildung der vegetativen und psychischen Symptome anhand der AES-Skala und vergleicht diese mit der Verum- und Testgruppe innerhalb der Neurologie und Suchtklinik, zeigt sich ein ausgewogenerer Trend zu Gunsten der Testgruppe.

5. Zusammenfassung

In einer prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studie ohne Verblindung wurden insgesamt 74 Patienten (11 w) aus der Klinik für Suchterkrankungen (n=37; durchschnittliches Alter 43 Jahre) und aus der Klinik für Neurologie (n=37; durchschnittliches Alter 46 Jahre) symptomorientiert zum Einen mit Diazepam (mittlere Dosis 20 mg/d) und zum Anderen mit Clonidin (mittlere Dosis 0,225 mg/d) bei jeweils gleichzeitiger Kombination mit Carbamazepin (mittlere Dosis 600 mg/d) oral behandelt. Innerhalb dieser Patientengruppen (Suchtklinik/Neurologie) erfolgte die vergleichende Betrachtung der beiden Therapiearme. Als Screeninginstrumente kamen der LAST und alkoholspezifische Parameter zur Anwendung. Innerhalb des LAST wurden überdurchschnittlich häufig die Fragen 1, 6 und 7 zustimmend beantwortet. Die GOT, GPT, γ -GT und das CDT erreichten als alkoholspezifische Parameter eine hohe Sensitivität. Die Unterscheidung zwischen Alkoholmissbräuchlern und Alkoholabhängigen wurde mittels der DSM-III-R-Kriterien durchgeführt. Die Schwere des Entzuges wurde durch einen Summenscore aus vegetativen und psychischen Symptomen ermittelt. 38 % der Patienten aus den zu vergleichenden Gruppen wiesen entweder schon bei Aufnahme oder im Verlauf die Kriterien eines AES (Summenscore größer 10) auf. Bei 97,3 % waren die vorgeschriebenen Einstiegsdosierungen der zu vergleichenden Medikamentenkombinationen (Carbamazepin 3x200 mg/d, Diazepam 4x5 mg/d, Clonidin 3x0,075 mg/d) ausreichend. Bei 2 Patienten erfolgte bei massiven vegetativen Symptomen eine Dosisanpassung von Clonidin auf 0,3 mg/d, bei 2 weiteren Patienten musste aufgrund ausgeprägter Halluzinationen mit einem Neuroleptikum kombiniert werden. Zu relevanten Beeinträchtigungen der beobachteten Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz) oder Unterschieden zur Krankenhausliegedauer (durchschnittliche Liegedauer 9,42 Tage) kam es nicht. Bei der separaten Betrachtung der Rückbildung der vegetativen und psychischen Symptome im Rahmen des AES ließen sich leichte Vorteile für die Medikamentenkombination Carbamazepin mit Clonidin feststellen.

6. Schlussfolgerung

Die Alkoholkrankheit stellt nicht nur medizinisch, sondern auch gesundheitsökonomisch ein Problem dar.

In der Versorgung der alkoholkranken Patienten in der Klinik muss dem Arzt eine möglichst schnelle, kostengünstige und auf eine nachfolgende Entzugstherapie ausgerichtete Behandlung gelingen.

Daher ist die Anwendung eines fachübergreifenden und standardisierten Screeningprogramms notwendig.

Ein möglicher Ansatz wäre die in unserer Studie vorgestellte Kombination eines Fragebogens (LAST) mit der Bestimmung alkoholspezifischer paraklinischer Parameter. Als unverzichtbar zur Diagnostik eines AES sehen wir die Bestimmung der GOT, GPT, γ -GT, des CDT sowie des Kalium an. Im Anschluss an einer Unterscheidung zwischen Alkoholmissbräuchlern und Alkoholabhängigen nach den DSM-III-R-Kriterien könnte dann die von uns gewählte und den herkömmlichen medikamentösen Entzugsmöglichkeiten leicht überlegene Kombinationstherapie von Carbamazepin mit Clonidin einsetzen. Dabei ist in der Vielzahl der Fälle eine Tagesdosis von 600 mg Carbamazepin sowie 0,225 mg Clonidin ausreichend.

Bei Beantwortung der 7 LAST-Items kam es zu einer gehäuften Zustimmung der Fragen 1, 6, 7. Eine Eingrenzung des LAST auf diese Fragen wäre zu diskutieren.

Das von uns angewandte Screeningverfahren stellte keinen wesentlichen Mehraufwand für den Arzt dar. Die Testmedikationen zeigten sich in der Steuerbarkeit und in der Nebenwirkungsrate überzeugend und bilden im Vergleich zur bisherigen medikamentösen Therapiemöglichkeiten eine gute Alternative.

7. Literaturverzeichnis (Quelle)

1. Agricola R, Mazzarino M, Urani R: Treatment of acute alcohol withdrawal syndrome with carbamazepine: a double-blind comparison with tiapride. *Journal Int Med Res* 10. 1982, S 160-165
2. Allen JP, Maisto SA, Connors GJ: Self-report screening tests for alcohol problems in primary care. *Arch Intern Med* 155. 1995, S 1726-1730
3. Arolt V, Driessen M, Schürmann A: Häufigkeit und Behandlungsindikation von Alkoholismus bei internistischen und chirurgischen Krankenhauspatienten. *Fortschr Neurol Psychiatr* 63. 1995, S 283-288
4. Baltes I, Gallhofer B, Leising H: Neue Strategien für den ambulanten Alkoholentzug: Kombination von Carbamazepin und Tiaprid. *Psycho 24-Sonderausgabe IV*. 1998, S 199-203
5. Baumgartner GR, Rowen RC: Clonidin versus chlordiazepoxid in the management of acute alcohol withdrawal syndrome. *Arch Intern Med* 147. 1987, S 1223-1226
6. Björkqvist SE, Isohanni M, Mäkela R, Malinen L: Ambulant treatment of alcohol withdrawal symptoms with carbamazepine: A formal multicentre double-blind comparison with placebo. *Acta Psychiatr Scand* 53. 1976, S 333-342
7. Borg S, Helander A, Voltaire-Carlsson A, Hogstrom-Brandt AM: Detection of relapses in alcohol-dependent patients using carbohydrate-deficient transferrin: improvement with individualized reference levels during long-term monitoring. *Alcohol Clin Exp Res* 19. 1995, S 961-963
8. Braun U: Klinik und Diagnostik des perioperativen Alkoholdelirs, Therapie des perioperativen Alkoholdelirs. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 116. 1991, S 465-467/501-503
9. Buchsbaum DG, Buchanan RG, Centor RM: Screening for alcohol abuse using CAGE scores and likelihood ratios. *Ann Int Med* 115. 1991, S 774-777
10. Buck G: Patienten mit Alkoholproblemen: Kein Grund zur Resignation. *Z Allg Medizin* 74. 1998, S 1-4
11. Carlsson AV, Hiltunen AJ, Beck O, Stibler H, Borg S: Detection of relapses in alcohol-dependent patients: comparison of carbohydrate-deficient transferrin in serum, 5-hydroxytryptophol in urine and self reports. *Alcohol Clin Exp Res* 17. 1993, S 703-708
12. Cushman P Jr: Clonidin and alcohol withdrawal. *Adv Alcohol Subst Abuse* 7. 1987, S 17-28

13. Deutsch ES, Nadkarni VM: Clonidin prophylaxis for narcotic and sedative withdrawal syndrome following laryngotracheal reconstruction. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 122. 1996, S 1234-1238
14. Duffy JC: Alcohol consumption and liver cirrhosis. In: Duffy JC (Hrsg.): Alcohol and illness. Edinburgh University Press. Edinburgh. 1992, S 36-43
15. Eklund J: Alcohol abuse and postoperative complications. Acta Anaesthesiol Scand 40. 1996, S 647-648
16. Feuerlein W: Polyneuropathien bei exogen-toxischen Störungen. Alkoholismus-Missbrauch und Abhängigkeit. Georg-Thieme-Verlag Stuttgart – New York. 1989
17. Flygenring J, Hansen J, Holst B: Treatment of alcohol withdrawal symptoms in hospitalized patients. A randomized, double-blind comparison of carbamazepine (Tegretol) and barbital (Diemal). Acta Psychiatr Scand 69. 1984, S 398-408
18. Gilg T: Diagnose von Alkoholmissbrauch und Alkoholismus, biologische und biochemische Alkoholismusmarker bzw. –parameter. In: Soyka M (Hrsg.): Die Alkoholkrankheit-Diagnose und Therapie. Chapman und Hill, Weinheim. 1995, S 79-104
19. Goudas LC: Clonidine. Current Opinion in Anaesthesiology 8. 1995, S 455-460
20. Heiling B, Baumann R: Prävention von Alkoholmissbrauch bei Jugendlichen in Deutschland. Maßnahmen der einzelnen Bundesländer. Politische Strategien und Aussichten. Österreichische bundesweite Fachtagung. Windisch Garsten 16.10.2000, S 2-3
21. Hillbom M, Tokola R, Kunsela V: Prevention of alcohol withdrawal seizures with carbamazepine and valproic acid. Alcohol 6. 1989, S 223-226
22. Hüllinghorst R: Zur Versorgung Suchtkranker in Deutschland. Geesthacht DHS-Jahrbuch Sucht 1995. Neuland-Verlag Kiel. 1995, S 153-162
23. Huber FT, Bartels H, Siewert JR: Treatment of postoperative alcohol withdrawal syndrome after esophageal resection. Langenbecks Arch Chir Suppl II Verh Dtsch Ges Chir. 1990, S 1141-1143
24. Jacobi C, Brand-Jacobi J, Marquardt F: Die Göttinger Abhängigkeitsskala (GABS): Ein Verfahren zur differentiellen Erfassung der Schwere der Alkoholabhängigkeit. Suchtgefahren 33. 1987, S 23-36
25. Jeppson JO: CDT quantified by HPLC to determine heavy consumption of alcohol. Clinical Chem 39. 1993, S 2115-2120

26. John U, Hapke U, Rumpf HJ, Hill A, Dilling H: Prävalenz und Sekundärprävention von Alkoholmissbrauch und –abhängigkeit in der medizinischen Versorgung. Nomos Verlag Baden-Baden. 1996
27. John U, Hapke U, Rumpf HJ: Missbrauch oder Abhängigkeit von Alkohol. Deutsches Ärzteblatt 38. 1998, S 2101-2103
28. John U: Diagnostik und Klassifikation stoffgebundener Abhängigkeiten. In: Mann K, Buchkremer G: Sucht. Grundlagen, Diagnostik, Therapie. Fischer Verlag Stuttgart. 1996, S 135-145
29. Rumpf HJ, Hapke U, John U: Der Lübecker Alkoholabhängigkeits- und -missbrauchs-Screening-Test (LAST). Manual. Hogrefe Göttingen; in Druck
30. Kremer G, Wienberg G, Dormann S, Wessel T, Pörksen N: Evaluation von Kurzinterventionen bei PatientInnen mit Alkoholproblemen im Allgemeinkrankenhaus. SUCHT 45. 1999, S 80-88
31. Lenzenhuber E, Müller C, Rommelspacher H, Spies C: GABA zur Therapie des Alkoholentzugssyndroms bei Intensivpatienten. Der Anästhesist 2. 1999, S 89-96
32. Lothar T: Labor & Diagnose, 5. Auflage; TH-Books-Verlag und Gesellschaft Frankfurt. 1998, S 672-675
33. Malcolm R, Ballenger JC, Sturgis ET: The effects of carbamazepine and lorazepam on single versus multiple previous alcohol withdrawals in an outpatient randomized trial. J Gen Intern Med 17. 2002, S 349-355
34. Manhem P, Nilsson LH, Moberg AL: Alcohol withdrawal: effects of clonidin treatment on sympathetic activity, the renin-aldosterone system and clinical symptoms. Alcohol Clin Exp Res 9. 1985, S 238-243
35. Mann K, Mundle G: Neue Wege in der Behandlung von Suchterkrankungen am Beispiel der Alkoholabhängigkeit. Nervenheilkunde 16. 1997, S 211-214
36. Mayefield D: The CAGE questionnaire: Validation of a new alcoholism screening instrument. Am J Psychiatry 131. 1974, S 1121 - 1123
37. Moore R, Bone LR, Geller G: Prevalence, detection and treatment of alcoholism in hospitalized patients. JAMA 261. 1989, S 403-407
38. Morris PR, Mosby EL, Ferguson BL: Alcohol withdrawal syndrome: Current management strategies for the surgery patient. Journal Oral Maxillofacial Surgery 55. 1997, S 1452-1455
39. Mueller TI, Stout RL, Rudden S: A double-blind, placebo-controlled pilot study of carbamazepine for the treatment of alcohol dependence. Alcohol Clin Exp Res 21. 1997, S 86-92

40. Müller-Oerlinghausen B, Haas S, Stoll KD: Carbamazepin in der Psychiatrie. Georg-Thieme- Verlag Stuttgart - New York. 1989, S 53-75
41. Mummenthaler M: Neurologie. Georg-Thieme-Verlag Stuttgart - New York. 1997, S 557-558
42. Mundle G, Wormstall H, Mann K: Die Alkoholabhängigkeit im Alter. SUCHT 43. 1997, S 201-246
43. Murai T, Kyoda N, Misaki T: Effects of clonidine on intravenous sedation with midazolam. Anaesth Prog 42. 1995, S 135-138
44. Nilssen O, Ries RK, Rivara FP: The CAGE questionnaire and the short Michigan Alcohol Screening Test in trauma patients: comparison of their correlations with biological alcohol markers. J Trauma 36. 1994, S 784-788
45. Polte M, Hapke U, Rumpf HJ, John U: Schätzung der Prävalenz von Alkoholmissbrauch und – abhängigkeit in der Notfallambulanz eines Allgemeinkrankenhauses. SUCHT 45. 1999, S 187-194
46. Post RM, Uhde TW, Ballenger JC: Efficacy of carbamazepine in affective disorders: implications of underlying physiological and biochemical substrates. In: Emrich HM, Okuma T, Müller AA (Hrsg.): Anticonvulsants in affective disorders. International Congress Series 626. Excerpta Medica Amsterdam. 1984, S 93-115
47. Sachs L: Angewandte Statistik. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg. 1992, S 380-390
48. Schmitt UM, Stieber P, Jüngst D, Bilzer M, Wächtler M, Heberger S, Seidel D: Carbohydrate-deficient transferrin is not a useful marker for the detection of chronic alcohol abuse. European Journal of Clinical Investigation 28. 1998, S 615-621
49. Schröder B, Vogelsang H, Bartels H, Luppä P, Busch R, Hölscher AH: CDT als präoperativer Alkoholmarker bei chirurgischen Risikopatienten. Der Chirurg 69. 1998, S 72-76
50. Sehnert W, Brecht HM, Nowak FG: Hochdosierte i.v. Clonidinthherapie im Vergleich zu i.v. Clomethiazol bei der Behandlung des schweren Alkoholentzuges (Delirium tremens). Intensivmedizin 35. 1998, S 270 - 280
51. Setz G, Stickel F, Werle E, Simanowski A, Seitz HK: Kohlenhydrat - defizientes Transferrin. Ein neuer, hochspezifischer Marker für den chronischen Alkoholismus. Deutsche Medizinische Wochenschrift 120. 1995, S 391-395
52. Seitz H, Pöschl G: Alkohol, Tabak und Krebs. In: Mann K, Buchkremer G (Hrsg.): Sucht. Fischer-Verlag Stuttgart. 1996, S 99-105

53. Selzer ML: The Michigan Alcoholism Screening Test: the quest for a new diagnostic instrument. *Am J Psychiatry* 127. 1971, S 1653-1658
54. Selzer ML, Vinokur A, VanRooijen L: A self-administered short Michigan Alcoholism Screening Test (SMAST). *J Stud Alcohol* 36. 1975, S 117-126
55. Singer MV, Teysen S: Moderater Alkoholkonsum: Gesundheitsförderlich oder schädlich? *Deutsches Ärzteblatt* 16. 1999, S 916-919
56. Soyka M, Horak M, Löhnert B, Löhnert E, Rüster P, Möller HJ: Ambulante Entgiftung Alkoholabhängiger. *Nervenheilkunde* 18. 1999, S 147-152
57. Spies CD, Dubisz N, Funk W, Blum S, Müller C, Rommelspacher H, Brummer G, Specht M, Hannemann L, Striebel HW, Schaffartzik W: Prophylaxis of alcohol withdrawal syndrome in alcohol-dependent patients admitted to the intensive care unit after tumor resection. *British Journal of Anaesthesia* 75. 1995, S 734-739
58. Spies CD, Neuner B, Neumann T: Intercurrent complications in chronic alcohol men aditted to the intensive care and following trauma. *Intensive Care Med* 22. 1996, S 286-293
59. Spies CD, Dubisz N, Neumann T, Blum S, Müller C, Rommelspacher H, Brummer G, Specht M, Sanft C, Hannemann L, Striebel HW, Schaffartzik W: Therapy of alcohol withdrawal syndrome in intensive care unit patients following trauma: Results of a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 24. 1996, S 414-422
60. Stockwell T, Hodgson R, Edwards G: The development of a questionnaire to measure severity of alcohol dependence. *Br J Addict* 74. 1979, S 79-87
61. Stuppaeck C, Pycha R, Miller C: Carbamazepine versus oxazepam in the treatment of alcohol withdrawal: a double blind study. *Alcohol Alcohol* 27. 1992, S 153-158
62. Stuppaeck C, Barnas C, Hackenberg K: Carbamazepin monotherapy in the treatment of alcohol withdrawal. *Int Clin Psychopharmacol* 5. 1990, S 273-278
63. Umbricht-Schneiter A, Santora P, Moore RD: Alcohol abuse: comparison of methods for assessing its prevalence and associated morbidity in hospitalized patients. *Am J Med* 91. 1991, S 110-118
64. Volz M, Rist F, Alm B: Screening auf Alkoholprobleme in einer chirurgischen Abteilung mit Hilfe des Kurzfragebogens LAST. *SUCHT* 44. 1998, S 310-321
65. Walden J: Wirksamkeit von Antiepileptika bei psychischen Erkrankungen. *EEG-Labor* 18. Universitätsklinik Freiburg, Abt. Psychiatrie und Psychotherapie. 1996, S 32-47

66. Waldmeier PC: Gibt es einen gemeinsamen Nenner für die antimaniische Wirkung von Valproat, Carbamazepin und Lithium? In: Müller-Oerlinghausen B, Haas S, Stoll KD (Hrsg.): Carbamazepin in der Psychiatrie. Georg-Thieme-Verlag Stuttgart – New York. 1989, S 18-37
67. Wetterling T, Kanitz RD, Besters B, Fischer D, Zeffass B, John U, Spranger H, Driessen M: A new rating scale for the assessment of the alcohol-withdrawal syndrome. Alcohol Alcohol 32. 1997, S 753-760
68. Wetterling T, Kanitz RD: Der neue „Alkoholmarker“ carbohydratdefizientes Transferrin (CDT). Fortschr Neurol Psychiat 65. 1997, S 337-346
69. Wienberg G: Das Alkoholproblem in der medizinischen Primärversorgung. SUCHT- Sonderband. 1995, S 13-17
70. Zieglgänsberger W, Vogler J: Neuropharmakologie und Neurophysiologie von Carbamazepin. In: Müller-Oerlinghausen B, Haas S, Stoll KD (Hrsg.): Carbamazepin in der Psychiatrie. Georg-Thieme-Verlag Stuttgart – New York. 1989, S 9-17

Tab. 1: Feuerlein W, Hüfner H, Soyka M: Alkoholismus, Missbrauch und Abhängigkeit. Entstehung, Folgen und Therapie. Georg-Thieme-Verlag Stuttgart – New York. 1998. Jellinek EM: Phases of alcoholadiction. Quart. J Stud Alc 13. 1952

Tab. 2: Lesch OM, Bonte W, Walter H, Musalek M, Sprung R: Verlauforientierte Alkoholismusdiagnostik. In: Schwoon DR, Krausz M: Suchtkranke- Die ungeliebten Kinder der Psychiatrie (Hrsg.). Ferdinand Enke Verlag Stuttgart. 1987, S 81-91

Thesen

1. Alkoholismus und seine Folgen stellen in Deutschland ein gesundheitliches und volkswirtschaftliches Problem dar.
2. Mit Hilfe einer qualifizierten Selektion kann man in der Klinik schnell und sicher alkoholkrankes Patientengut detektieren.
3. Ein unzureichendes oder komplett unterlassendes Screening wirkt sich bei Eintreten eines AES zum Einen in der Verlängerung der Krankenhausliegedauer zum Anderen in der Gefährdung postoperativer Ergebnisse aus.
4. Die Anwendung des LAST als Frühscreeninginstrument hat sich im klinischen Einsatz durch eine einfache Handhabung, rasche Durchführbarkeit und hohe Sensitivität und Spezifität bewährt.
5. Bei der Beantwortung der Fragen des LAST kommt es zur gehäuft positiven Beantwortung der Fragen 1, 6 und 7.
6. Der Kombination des LAST mit der Bestimmung alkoholspezifischer Parameter kommt bei dem Screening alkoholkranker Patienten eine besondere Bedeutung zu.
7. Als verlässliche alkoholspezifische Parameter haben sich die γ -GT, die GOT, die GPT, das CDT sowie als Serumelektrolyt das Kalium erwiesen.

8. Die Kombinationsbehandlung von Carbamazepin mit Clonidin stellt hinsichtlich der Steuerbarkeit und der Vermeidung eines suchtgefährdenden Potentials eine bessere Alternative zu bestehenden medikamentösen Möglichkeiten der Prävention und Therapie des AES dar.
9. Mit Clonidin lassen sich besonders effektiv vegetative Stigmata im Rahmen eines AES therapieren.
10. Carbamazepin wirkt zum Einen sedierend zum Anderen vermeidet es Alkoholentzugsanfälle.
11. Mit Hilfe der Alkoholentzugssyndromskala gelingt eine Unterscheidung zwischen vegetativen bzw. psychischen Symptomen, außerdem kann anhand des Summenscores quantitativ das Eintreten eines AES festgestellt werden.
12. Angesichts der alljährlich durch die Behandlung von Alkoholfolgeerkrankungen anfallenden Kosten ist ein qualifiziertes Screeningverfahren unerlässlich.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum

Unterschrift

Tabellarischer Lebenslauf

Name: Jörg Gabriel
Geburtsdatum: 26.04.1972
Geburtsort: Schwerin
Familienstand: verheiratet, 2 Kinder

Schulbildung:

1978-1988 10klassige Polytechnische Oberschule in Ludwigslust
1988-1990 Erweiterte Oberschule in Ludwigslust

Wehrdienst:

06/90-10/90 Bereitschaftspolizei in Dresden

Studium:

1990 - 1995 Studium für Medizin an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität zu Greifswald
1995 – 1996 Pflichtassistenz an der Universitätsklinik Rostock, am Klinikum Schwerin und in der Nervenlinik Schwerin

Berufstätigkeit:

1996 – 1998 „Arzt im Praktikum“ an der Klinik für Neurologie der Nervenlinik Schwerin
01.05.1998 Approbation
1998 – 2002 Facharztausbildung
seit
17.04.2002 Facharzt für Neurologie
aktuelle Tätigkeit Stationsarzt der Abteilung für Neuroonkologie der HELIOS Kliniken Schwerin

Schwerin, den 31.03.2005

Danksagung

Mein größter Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Tanja Rosolski für eine weder Zeit noch Aufwendungen scheuende Beratung sowie einer beharrlichen Ausdauer bei der Bearbeitung des Themas.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Dipl. med. Ramon Meisner für seine gute und lehrreiche Zusammenarbeit im Rahmen der Erhebungen in der Suchtklinik bedanken.

Anlage zu Kapitel 2.2.8

Zur Dissertation

Alkoholikerfrüherkennung durch Anwendung eines stationären Selektionsverfahrens. Vermeidung eines Alkoholentzugssyndroms bei gleichzeitiger vergleichender Betrachtung der Effizienz durch orale Applikation von Carbamazepin plus Clonidin versus Carbamazepin plus Diazepam.

Vorgelegt von:
Jörg Gabriel

Patientenaufklärung

Liebe Patientin, lieber Patient,

Wir planen, im Rahmen einer wissenschaftlichen Studie herauszufinden, bei wie vielen Patienten, die mit einem epileptischen Krampfanfall in die Klinik eingewiesen wurden, eine Alkoholkrankheit als Ursache des Krampfanfalls zu werten ist.

Als diesbezüglich unauffällige Kontrollgruppe nehmen an der Studie Patienten mit einer Beschwerdesymptomatik der Wirbelsäule teil.

Sollten sich während der Studie beim jeweiligen Patienten gesundheitliche und/oder soziale Folgen aus dem gewohnheitsmäßigen Alkoholenuss herausstellen, kommt es nach vorhergehender umfangreicher Beratung und persönlicher Zustimmung zum Einsatz einer Medikamentenkombination, die das mögliche Entstehen eines Alkoholentzugssyndroms verhindern soll.

Diese Medikamente werden schon seit Jahren zur Behandlung dieser und anderer krankhafter Zustände im klinischen Alltag angewandt.

Vor Anwendung prüfen wir, ob entsprechende Kriterien gegen einen Einsatz dieser Medikamente sprechen, die Ihrer Gesundheit abträglich sein könnten. Sollte dies der Fall sein, scheiden Sie für eine Teilnahme an dieser Studie aus.

Mögliche Nebenwirkungen können sein:

- Schwindel
- Übelkeit
- Müdigkeit
- Blutdruckabfall

Sämtliche Daten, die wir im Rahmen dieser Studie erheben, werden anonymisiert und vertraulich ausschließlich zum Studienzweck genutzt.

Einwilligungserklärung

Herr/Frau Doktor hat mich umfangreich und ausreichend über die Studie informiert.

Meine Teilnahme an der Studie ist freiwillig, und ich kann jederzeit- auch ohne Angabe von Gründen- die Teilnahme an der Studie beenden, ohne dass mir dadurch Nachteile entstehen.

Ich habe keine weiteren Fragen, bin ausreichend aufgeklärt und willige hiermit nach ausreichender Bedenkzeit in die geplante Studie ein.

Datum, Unterschrift Patient

Datum, Unterschrift Arzt