

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Toxikologische Abteilung der II. Medizinischen Klinik  
Klinikum rechts der Isar

**Risikostratifizierung von Komplikationen unter der Behandlung  
des Alkoholentzugssyndroms.  
Prädiktoren für cerebrale Krampfanfälle und Delirien.  
Ergebnisse einer retrospektiven Kohorten-Studie.**

**Krisztina Adorjan**

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität  
München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. F. Eyer
2. Univ.-Prof. Dr. Th. Zilker

Die Dissertation wurde am 15.05.2012 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.06.2013 angenommen.

## Publikationen

Teile dieser Arbeit wurden unter dem Titel *Risk Assessment of Moderate to Severe Alcohol Withdrawal – Predictors for Seizures and Delirium Tremens in the Course of Withdrawal* in der Fachzeitschrift *Alcohol and Alcoholism* [46 (2011) 427-433] von Eyer, F., Schuster, T., Felgenhauer, N., Pfab, R., Strubel, T., Saugel, B., Zilker, T. veröffentlicht.

Zudem wurden Teile der Arbeit unter dem Titel *Carbamazepine and Valproate as Adjuncts in the Treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome: A Retrospective Cohort Study* in der Fachzeitschrift *Alcohol and Alcoholism* [46 (2011) 177-184] von Eyer, F., Schreckenberg, M., Hecht, D., Adorjan, K., Schuster, T., Felgenhauer, N., Pfab, R., Strubel, T., Zilker, T. vorgestellt.

## Inhaltsverzeichnis

### 1. Einführung

1.1 Die Alkoholkrankheit .....	5
1.1.1 <i>Definition und Epidemiologie</i> .....	5
1.1.2 <i>Medizinische, ökonomische und soziokulturelle Aspekte der Alkoholkrankheit</i> .....	6
1.2 Das Alkoholentzugssyndrom .....	8
1.2.1 <i>Definition, Epidemiologie und Symptomatik</i> .....	8
1.2.2 <i>Pathophysiologie des Alkoholentzugssyndroms</i> .....	10
1.2.3 <i>Pharmakotherapie des Alkoholentzugssyndroms</i> .....	17
1.3 Ziel und Fragestellung der Dissertation .....	20

### 2. Material und Methoden

2.1 Patientenauswahl .....	22
2.1.1 <i>Validierungsinstrumente</i> .....	22
2.1.2 <i>Ein- und Ausschlusskriterien</i> .....	23
2.1.3 <i>Verbleibende Kohorte</i> .....	24
2.2 Entgiftungsprotokoll.....	25
2.3 Datenerhebung .....	26
2.3.1 <i>Baseline-Parameter</i> .....	26
2.3.2 <i>Datensammlung zur Therapie des AES</i> .....	27
2.4 Statistische Analyse.....	28
2.4.1 <i>Statistische Testverfahren</i> .....	28
2.4.2 <i>Logistische Regressionsanalyse</i> .....	30

### 3. Ergebnisse

3.1 Vergleich von Patienten mit und Patienten ohne Krampfanfall.....	37
3.1.1 <i>Baseline-Parameter und Anamnese</i> .....	37
3.1.2 <i>Laborparameter</i> .....	39
3.1.3 <i>Klinische Daten</i> .....	40
3.1.4 <i>Zusammenfassung: Signifikante Unterschiede</i> .....	41
3.2 Vergleich von Patienten mit und Patienten ohne Delirium tremens .....	42
3.2.1 <i>Baseline-Parameter und Anamnese</i> .....	42
3.2.2 <i>Laborparameter</i> .....	43

3.2.3	<i>Klinische Daten</i>	44
3.2.4	<i>Zusammenfassung: Signifikante Unterschiede</i>	45
3.3	Risikoprädiktion von Krampfanfällen	47
3.3.1	<i>Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse</i>	47
3.3.2	<i>Nomogramm für die Risikoprädiktion von Krampfanfällen</i>	48
3.3.3	<i>Bewertung der Vorhersagequalität des Risikomodells</i>	50
3.4	Risikoprädiktion von Delirien	51
3.4.1	<i>Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse</i>	51
3.4.2	<i>Nomogramm für die Risikoprädiktion von Delirien</i>	53
3.4.3	<i>Bewertung der Vorhersagequalität des Risikomodells</i>	54
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	
4.1	Prädiktoren für Krampfanfälle	56
4.1.1	<i>Prädiktoren der Studie</i>	56
4.1.2	<i>Weitere bekannte Prädiktoren für Krampfanfälle</i>	59
4.2	Prädiktoren für Delirien	63
4.2.1	<i>Prädiktoren der Studie</i>	63
4.2.2	<i>Weitere bekannte Prädiktoren für Delirien</i>	65
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	71
	<b>Literaturverzeichnis</b>	74
	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	91
	<b>Danksagung</b>	93

# 1. Einführung

## 1.1 Die Alkoholkrankheit

### 1.1.1 Definition und Epidemiologie

Die Alkoholkrankheit ist eine der häufigsten Suchterkrankungen in den Industrieländern. In Deutschland konsumieren 4.6 % der Erwachsenen im Alter von 18-59 Jahren riskant Alkohol, was bedeutet, dass die betroffenen Männer mehr als 40 g und die Frauen mehr als 20 g reinen Alkohol pro Tag zu sich nehmen (*Breuer et al., 2003*). In derselben Altersgruppe missbrauchen 2.7 Millionen Menschen Alkohol und weitere 1.6 Millionen werden nach den Diagnosekriterien der *International Classification of Diseases (ICD-10)* und der *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)* als alkoholabhängig bezeichnet (*Soyka et al., 2004*). Jährlich sterben etwa 73.000 Menschen in der Bundesrepublik an den Folgen erhöhten Alkoholkonsums (*Bundesministerium für Gesundheit, 2011*).

Die Klassifikationssysteme ICD-10 der WHO und das amerikanische System DSM-IV unterscheiden zwischen den Begriffen der Alkoholabhängigkeit (F10.2 bzw. 303.90) und des schädlichen Gebrauchs von Alkohol (Alkoholmissbrauch) (F10.1 bzw. 305.00). Unter Alkoholabhängigkeit versteht man demnach eine physische und eine psychische Abhängigkeit von Ethanol. Eine physische Abhängigkeit liegt dann vor, wenn bei Beendigung oder Reduktion des Konsums ein körperliches Entzugssyndrom auftritt (*ICD-10, F10.3*). Charakteristisch für die psychische Abhängigkeit ist die Toleranzentwicklung im Sinne einer gesteigerten Alkoholaufnahme bei gleicher Wirkung, die verminderte Kontrollfähigkeit bezüglich des Beginns, der Beendigung und der Menge des Alkoholkonsums, ein starker Wunsch Alkohol zu konsumieren, die Einengung des Verhaltens auf den Alkoholkonsum sowie ein anhaltender Konsum von Alkohol trotz schädlicher Folgen im körperlichen, psychischen oder sozialen Bereich (*ICD-10, F10.2*). Im Gegensatz dazu versteht man unter dem Begriff Alkoholmissbrauch lediglich einen schädigenden Gebrauch von Ethanol im körperlichen oder seelischen Bereich, ohne dass eine Abhängigkeit vorliegt (*ICD-10, F10.1*). Die beiden genannten Klassifikationssysteme lassen allerdings die täglich konsumierte Alkoholmenge außer Acht. *Bühringer et al.* unterscheiden Konsumentengruppen anhand der pro Tag aufgenommenen Menge von Alkohol. Demnach wird als

*risikoarmer Konsum* bei Männern eine tägliche Alkoholaufnahme von 0-30 g, bei Frauen 0-20 g bezeichnet. Über einen *riskanten Konsum* spricht man bei einer Aufnahme von 30-60 g bei Männern und von 20-40 g Alkohol pro Tag bei Frauen. Ein *gefährlicher Konsum* liegt bei einer täglichen Alkoholaufnahme von 60-120 g bei Männern und 40-80 g bei Frauen vor. Schließlich wird der *Hochkonsum* als die Aufnahme von mehr als 120 g Alkohol pro Tag bei Männern und über 80 g Alkohol bei Frauen definiert (Bühringer et al., 1992). Nach einer Bundesstudie betreiben demnach 11.7 % der erwachsenen Bevölkerung einen riskanten, 3.9 % einen gefährlichen und 0.7 % einen hohen Alkoholkonsum (Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, 2000).

### *1.1.2 Medizinische, ökonomische und soziokulturelle Aspekte der Alkoholkrankheit*

Zwischen der Menge der täglichen Alkoholaufnahme und der alkoholbedingten körperlichen sowie psychischen Schäden besteht ein wesentlicher Zusammenhang. Nach neuesten Angaben der WHO verfügt zwar Alkohol über eine protektive Wirkung bezüglich der Entstehung koronarer Herzerkrankungen, aber nur bei einer maximalen täglichen Aufnahme von ungefähr 10 g Alkohol (WHO Europe, 2010). In höheren Dosen gilt Alkohol als kardio-toxisch und kann unter anderem zum plötzlichen Herztod, zu Herzrhythmusstörungen und zu einer (idiopathischen) dilatativen Kardiomyopathie führen (Strotmann et al., 2002, S. 346; McKenna et al., 1998). Das Risiko für einen ischämischen und einen hämorrhagischen Schlaganfall steigt bereits bei einer Alkoholaufnahme von 10-15 g pro Tag (Edwards et al., 1994; Küfner et al., 2002). Im internistischen Bereich sind insbesondere Lebererkrankungen wie die alkoholinduzierte Hepatitis, Leberzirrhose und Fettleber sowie die chronische Pankreatitis auf einen erhöhten und langfristigen Alkoholkonsum zurückzuführen (Bode et al., 2002, S. 199). Hinzu kommen gastrointestinale Beschwerden und Stoffwechselerkrankungen sowie Tumore des oberen Aerodigestivtraktes, die in 40-90 % der Fälle alkoholassoziiert auftreten (Blot et al., 1988). Zu den alkoholbedingten Erkrankungen des Nervensystems zählen vor allem kognitive Störungen, die bei zwei Drittel der Patienten auftreten (Breuer et al., 2003). Ein chronischer Alkoholmissbrauch kann außerdem zur Demenz, Wernicke-Enzephalopathie, Polyneuropathie sowie zu einem organischen Psychosyndrom führen. Als Komplikationen insbesondere im Rahmen eines Alkoholentzugssyndroms (AES) können zudem Krampfanfälle und Delirien auftreten (Soyka et al., 2008, S. 169 ff.). Auf den chirurgischen und intensivmedizinischen Abteilungen haben alkoholkranke Patienten eine zweifach erhöhte Morbidität und Letalität im Vergleich zu

Nicht-Alkoholikern (*Spies, 2000*). Die häufigsten postoperativen Komplikationen sind Blutungen. Alkohol verursacht eine Störung der Hämostase, indem er vor allem zur Verminderung der Thrombozytenzahl, zu Thrombozytenaggregationsstörungen und zur Hemmung des plasmatischen Gerinnungssystems führt (*Rubin, 1999*). Daraus resultiert ein fünffach höheres perioperatives Blutungsrisiko für alkoholranke Patienten (*Sander et al., 2006*). Ethanol kann zudem das Immunsystem supprimieren. Durch die veränderte zellvermittelte Immunität und durch die Imbalanz pro- und antiinflammatorischer Zytokoine kommt es gehäuft zu postoperativen Infektionen (*Spies et al., 2001*). Nosokomiale Pneumonien, Harnwegsinfekte und Wundinfekte treten demnach drei- bis viermal häufiger bei Alkoholkranken auf (*Sander et al., 2006*). Schließlich kann die Rate der postoperativen kardiopulmonalen Komplikationen bei chronischen Alkoholikern bis zu fünffach erhöht sein (*Tønnesen, 1999*). Insbesondere kardiale Arrhythmien und myokardiale Ischämien verschlechtern die Prognose für die Genesung eines alkoholkranken Patienten. Zudem kann die perioperative Alkoholabstinenz zu einem Alkoholentzugssyndrom führen, das unbehandelt eine akute Gefahr für das respiratorische und kardiovaskuläre System darstellt (*Spies et al., 1999*).

Neben der gesundheitsschädigenden Wirkung des Alkohols sind auch die ökonomischen Folgen des Alkoholmissbrauchs beachtlich. Nach *Bergmann und Horch* betragen die jährlichen gesamtwirtschaftlichen Kosten der Alkoholkrankheit in Deutschland rund 20 Milliarden Euro (*Bergmann et al., 2002, S. 133*). Die direkten Kosten, die vor allem für die Behandlung der alkoholassoziierten Erkrankungen aufkommen, machen etwa 40 % der Gesamtkosten aus (*Küfner et al., 2002*). Besonders kostenintensiv sind die Krankenhausaufenthalte; allein durch die erhöhte Komplikationsrate alkoholabhängiger Patienten verlängert sich die stationäre Behandlung meistens um sieben bis acht Tage (*Spies, 2000*). Die indirekten Kosten betragen ca. 12 Milliarden Euro (*Bergmann et al., 2002, S. 133*). Diese bestehen in erster Linie aus dem Ausfall von produktiven Erwerbsjahren der Alkoholkranken. Im Straßenverkehr kommen in Europa unter Alkoholeinfluss jährlich 17.000 Menschen um, 45.000 sterben an Leberzirrhose, weitere 17.000 Patienten sterben an neuropsychiatrischen Erkrankungen und 200.000 Menschen leiden alkoholbedingt an depressiven Episoden (*Anderson et al., 2006*). Der Ausfall von wertvollen Erwerbsjahren durch Tod oder Erkrankung bedeutet einen erheblichen Verlust an volkswirtschaftlicher Produktivität (*Küfner et al., 2002*). Die Kosten dieses Produktivitätsverlustes durch alkoholasso-

zierte Fehlzeiten werden europaweit auf 6-23 Milliarden Euro geschätzt (*Anderson et al., 2006*).

Nicht nur die medizinischen und ökonomischen Folgen der Alkoholkrankheit sind von erheblicher Bedeutung, sondern auch ihre Auswirkungen im gesellschaftlichen Bereich. Bekanntlich kann der Alkoholmissbrauch zu schweren familiären Konflikten führen und die Gewaltkriminalität fördern. Ehestreit, Kindesmissbrauch, Unfälle, Verbrechen, Gewalt und Mord sind die häufigsten negativen sozialen Konsequenzen eines Alkoholmissbrauchs (*Anderson et al., 2006; Küfner et al., 2002*). Insbesondere Jugendliche sind durch den regelmäßigen und exzessiven Alkoholkonsum gefährdet. Der Anteil der 12-17 Jährigen, die regelmäßig Alkohol konsumieren, sank dank Aufklärung und gezielter Präventionsmaßnahmen von 21 % (2004) auf 13 % (2010) in Deutschland (*Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, 2011*). Dennoch bleibt das riskante Trinkverhalten in Form eines „Rauschtrinkens“ weiterhin sehr beliebt und verbreitet; ca. 17 % der Jugendlichen nutzen Trinkgelegenheiten mindesten ein Mal im Monat zum exzessiven Alkoholkonsum (*Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, 2011*). Eine nachhaltige Präventionsarbeit bleibt also weiterhin erforderlich, um die medizinischen, ökonomischen und sozialen Schäden eines Alkoholmissbrauchs zu reduzieren.

## 1.2 Das Alkoholentzugssyndrom

### 1.2.1 Definition, Epidemiologie und Symptomatik

Unter einem Alkoholentzugssyndrom (AES) versteht man einen typischen Symptomkomplex, der bei alkoholabhängigen Patienten nach Unterbrechung der regelmäßigen Alkoholfuhr entsteht. Das AES kann sich in unterschiedlichen Schweregraden äußern. Anhand der Diagnosekriterien von ICD-10 unterscheidet man deshalb zwischen einem AES ohne Komplikationen (*F10.3*) und einem komplizierten AES mit Delirium tremens (DT) (*F10.4*). Zusätzlich können im Rahmen eines AES cerebrale Krampfanfälle (CK) auftreten. Der Anteil der Patienten, die ein klinisch relevantes AES ohne Komplikationen entwickeln, liegt bei ca. 50 % (*Schuckit, 2009*). Ein AES mit DT entwickeln 6-14 % der Patienten (*Soyka, 2008*) und ein CK kommt bei ungefähr 10 % der alkoholabhängigen Patienten vor (*Mattoo et al., 2009*). Die Letalität eines lebensbedrohlichen AES mit DT liegt unbehandelt bei 15 % und behandelt bei 2 % (*Spies et al., 1999*).



Das klinische Bild des AES wird von vielfältigen vegetativen, kognitiven und psychotischen Symptomen bestimmt (*Kramp et al., 1979*). Die ersten Zeichen des AES entstehen frühestens sechs Stunden nach dem letzten Alkoholkonsum (*Trevisan et al., 1998*), die typischen Symptome erscheinen aber meistens erst nach 24-48 Stunden (*McKeon et al., 2008*). Die einfache Form des AES beginnt ca. zehn Stunden nach dem Entzug von Alkohol und erreicht ihren Höhepunkt nach 24-48 Stunden. Vegetative Störungen wie Schwitzen, Mydriasis, Rötung im Gesicht, Insomnie und Fieber sowie Störungen im Magen-Darm-Bereich in Form von Appetitlosigkeit, Brechreiz und Durchfall treten häufig als erstes Zeichen eines AES auf. Dazu kommen Kreislaufstörungen, die zur Tachykardie und Hypertonie führen. Neurologisch fallen Patienten durch einen feinschlägigen Tremor sowie durch Artikulationsstörungen und Hyperreflexie auf. Die psychiatrischen Zeichen eines AES äußern sich meistens als innere Unruhe, Depression, Angst, Desorientierung und Schreckhaftigkeit (*Herold et al., 2009, S. 870*). Das komplizierte AES mit DT beginnt meist 24-48 Stunden nach Alkoholentzug. Das DT kommt im Falle einer Nicht-Behandlung oder einer unzureichenden Behandlung eines AES vor und stellt eine sehr ernsthafte, zum Teil lebensgefährliche Komplikation des AES dar (*McKeon et al., 2008*). Ein AES mit DT zeichnet sich neben den oben genannten Symptomen durch örtliche und zeitliche Desorientierung, optische, akustische und taktile Halluzinationen, Beschäftigungsdrang sowie durch schwere psychomotorische Unruhe mit Selbst- und Fremdgefährdung aus (*Herold et al., 2009, S. 870*). Vor allem vegetative Entgleisungen, zusätzliche Komorbiditäten und weitere medizinische Komplikationen, wie eine kardiale Arrhythmie, ein Myokardinfarkt oder eine Aspirationspneumonie können schließlich zum Tod der Patienten führen (*McKeon et al., 2008*). Im Rahmen eines AES kann zudem bei alkoholabhängigen Patienten innerhalb von 6-48 Stunden nach Alkoholentzug ein cerebraler Krampfanfall auftreten (*Hillbom et al., 2003*). Dieser äußert sich vor allem in Form eines generalisierten tonisch-klonischen Anfalls und geht mit Bewusstseinsverlust, Sturz und Verkrampfung sowie mit rhythmischer Zuckung der Extremitäten einher. Manche Patienten zeigen im Vorfeld eines Anfalls cerebelläre Symptome wie Ataxie, Dysarthrie und Tremor oder wirken somnolent. Während eines Anfalls treten häufig Verletzungen auf. Postiktal sind die Patienten oft desorientiert und bewusstseinsgetrübt (*Hattemer et al., 2008*).

Die Symptome eines AES können individuell stark variieren. Erkrankungen, die ähnliche Symptome hervorrufen können, müssen differentialdiagnostisch beachtet werden. Insbe-

sondere Zeichen von Infektionen, metabolischen Entgleisungen, Vergiftungen und Erkrankungen des zentralen Nervensystems können mit der Symptomatik des AES verwechselt werden. Aufgrund der Häufigkeit eines problembehafteten Umgangs mit Alkohol in der ärztlichen Praxis sollte daher jeder Arzt Grundkenntnisse über das AES und deren Komplikationen kennen.

### *1.2.2 Pathophysiologie des Alkoholentzugssyndroms*

Neurobiologische Vorgänge, die zur Entstehung und Aufrechterhaltung der Alkoholabhängigkeit führen, sind bis heute nicht vollkommen verstanden. Auch die Entstehung eines Alkoholentzugssyndroms aus pathophysiologischer Sicht ist noch nicht komplett geklärt. Bekannt ist, dass die Wirkung von Alkohol auf den menschlichen Körper und insbesondere auf das zentrale Nervensystem sehr vielfältig und komplex ist. Nach Alkoholkonsum wird Ethanol über den Magen-Darmtrakt aufgenommen. Ungefähr 2 % der konsumierten Alkoholmenge werden bereits über die Mundschleimhaut und weitere 10-20 % über die Magenschleimhaut direkt in das Blut aufgenommen (Keil, 2009, S. 68). Nach Resorption erfolgt die Umverteilung im ganzen Körper einschließlich des Gehirns. Der Hauptteil des getrunkenen Alkohols gelangt über den Dünndarm mit dem Blut zur Leber. Dort wird Alkohol mit Hilfe des Enzyms Alkoholdehydrogenase (ADH) zu Azetaldehyd abgebaut. Dieses wird durch das Enzym Aldehyddehydrogenase (ALDH) weiter zu Essigsäure oxidiert, die schließlich im Citratzyklus zu Kohlendioxid und Wasser gespalten wird (Löffler, 2005, S. 652). Bei ständiger Alkoholfuhr wird auch das mikrosomale ethanoloxidierende System (MEOS) aktiviert, durch das zusätzlich Alkohol abgebaut werden kann (Zilker, 2008, S. 221f.). Alkohol und sein toxisches Stoffwechselzwischenprodukt Azetaldehyd verursachen letztlich verschiedene Schädigungen, unter anderem im zentralen Nervensystem. Aufgrund seiner hydrophoben Eigenschaften kann Alkohol die Membran der Nervenzellen schädigen und dadurch zur Störung zahlreicher membranabhängigen Prozesse im Gehirn führen (Arendt, 2005). Wichtige Angriffspunkte der Ethanolmoleküle sind dabei die Membranproteine, die in die Signaltransduktion integriert sind. Insbesondere die Funktion von Ionenkanälen, Transportern und zahlreichen Neurotransmitterrezeptoren wird durch Alkohol beeinflusst (Glue et al., 1990). Nach akutem Alkoholkonsum kann dadurch eine Veränderung der Impulsübertragung zwischen den Nervenzellen auftreten, die letztlich zu einer Verschiebung des natürlichen Gleichgewichts zwischen Erregung und Hemmung im Gehirn führt (Heinz et al., 2001). Im Rahmen eines chronischen

Alkoholkonsums stellt sich dann ein neues Gleichgewicht ein, indem die Anzahl der Rezeptoren für das exzitatorische und das inhibitorische System angepasst wird. Im Entzug verschiebt sich letztlich das neu eingestellte Gleichgewicht zwischen beiden Systemen zugunsten der Erregung (Heinz et al., 2001). Dadurch können typische Entzugssymptome, Krampfanfälle und Delirien auftreten. Im Folgenden werden verschiedene Neurotransmitter-Systeme und ihre Funktionsveränderungen unter einem akuten und chronischen Alkoholkonsum sowie während eines Alkoholentzuges dargestellt. Zudem werden neurobiologische Prozesse veranschaulicht, die zur Entstehung und Aufrechterhaltung der Alkoholsucht führen können.

GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren sind Membranproteine in den Nervenzellen, die spezifisch den inhibitorischen Neurotransmitter Gamma-Aminobuttersäure (GABA) binden (Swandulla et al., 2004, S. 37). Diese befinden sich hauptsächlich in den Basalganglien und im Kleinhirn, wo sie an motorischen Abläufen beteiligt sind (Schmidt, 2006, S. 55). Im Thalamus bewirkt GABA zudem die Einleitung und Aufrechterhaltung des Schlafs. Die hemmende Funktion der GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren resultiert aus einer Erhöhung der Permeabilität für Cl<sup>-</sup>-Ionen. Dadurch werden postsynaptische Membrananteile einer Nervenzelle hyperpolarisiert und gehemmt (Swandulla et al., 2004, S. 34). Durch ihre hemmende Eigenschaft hat GABA insbesondere eine sedierende, anxiolytische und eine antikonvulsive Wirkung auf das zentrale Nervensystem (Hoffmann et al., 1996). Nach Alkoholkonsum binden Ethanolmoleküle an GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren und verstärken die Wirkung des inhibitorischen Systems (Trevisan et al., 1998). Koordinationsstörungen, Sedierung und Veränderung der Bewusstseinslage sind dementsprechend die Folgen eines akuten Alkoholkonsums. Ein chronischer Alkoholmissbrauch führt zu Veränderungen im GABA-Rezeptorensystem. Um der sedativen Wirkung des Alkohols langfristig entgegenzuwirken, wird die Anzahl der Rezeptoren vermindert (Heinz et al., 2001). Insbesondere die  $\alpha_1$ -Untereinheit der GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren, die eine erhöhte Sensitivität für Alkohol aufweist, wird weniger exprimiert (Tabakoff et al., 1996, S. 369ff.). Diese „down-Regulation“ der Rezeptoren führt letztlich zur Toleranz und zur physischen Abhängigkeit von Ethanol; der alkoholranke Patient muss immer mehr Ethanol zu sich nehmen, um den erwünschten sedierenden Effekt zu erzielen (Hoffmann et al., 1996). Die herabgesetzte Funktion des GABA-Systems im Rahmen eines chronischen Alkoholabusus führt schließlich zu Übererregung der Neuronen, wenn Alkohol plötzlich entzogen wird (Trevisan et al., 1998). Angstgefühle, Krampfanfälle und eine sympathische Hyperaktivität treten dann als typische Symptome

eines AES auf. Zudem kann GABA die Funktion von anderen Neurotransmittersystemen beeinflussen. Insbesondere die Aktivität von noradrenergen und dopaminergen Neuronen sowie von NMDA-Rezeptoren kann durch GABA herabgesetzt werden (*Glue et al., 1990*). Durch die verminderte Funktion des GABA-Systems bei Alkoholkranken können die Symptome eines AES durch die fehlende Hemmung dieser Neurotransmittersysteme zusätzlich verstärkt werden.

Zur Aufrechterhaltung des Gleichgewichts zwischen Hemmung und Erregung im Gehirn befindet sich neben dem inhibitorischen GABA-System auch ein exzitatorischer Regelkreis. Der wichtigste Neurotransmitter des exzitatorischen Systems ist Glutamat, der spezifisch an den N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren bindet (*Swandulla et al., 2004, S. 37*). NMDA-Rezeptoren kommen vor allem im Cortex und in Teilgebieten des limbischen Systems im Hippocampus und in der Amygdala vor (*Läck et al., 2009*). Hier werden insbesondere sensorische Informationen verarbeitet sowie Lern- und Gedächtnisinhalte gespeichert (*Lippert, 2003, S. 554*). Die exzitatorische Wirkung von Glutamat basiert auf dem erhöhten Kationenfluss in die Zelle nach seiner Bindung an die NMDA-Rezeptoren. Dadurch werden Nervenzellen depolarisiert und erregt (*Swandulla et al., 2004, S. 33f.*). Alkohol wirkt antagonistisch auf die NMDA-Rezeptoren und durch die Reduktion der Ionenströme an der postsynaptischen Membran führt er zur Abnahme der Erregbarkeit der Neuronen (*Krystal et al., 2003*). Verhaltens- Koordinations- und Artikulationsstörungen sowie Erinnerungslücken treten deshalb häufig nach akutem Alkoholkonsum auf. Nach langfristiger Einnahme von Alkohol erhöht sich die Anzahl der NMDA-Rezeptoren im Gehirn, um der dämpfenden Wirkung des Alkohols entgegenzuwirken. Insbesondere die Rezeptor-Untereinheiten NMDA1, NMDA2A und NMDA2B werden vermehrt exprimiert (*Hughes, 2009*). Ähnlich wie die „down-Regulation“ der GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren führt auch die „up-Regulation“ der NMDA-Rezeptoren zur Toleranz und zur physischen Abhängigkeit von Alkohol. Während eines Entzuges entfällt die dämpfende Wirkung von Alkohol. Durch die erhöhte Anzahl von exzitatorischen Glutamatrezeptoren kommt es dann zur Überregung der Neuronen (*Gilpin et al., 2008*). Klinisch äußert sich das Überwiegen des exzitatorischen Systems insbesondere in Form von Angst, Irritabilität, Agitation und Tremor. Vermehrt können auch cerebrale Krampfanfälle und Delirien auftreten (*Bayard et al., 2004*). Wiederholte Verschiebungen im Gleichgewicht zwischen dem exzitatorischen und inhibitorischen System im Rahmen eines AES steigern letztlich die Empfindlichkeit des Gehirns im Hinblick auf die Entwicklung von cerebralen

Krampfanfällen (*Bayard et al., 2004*). Nach jedem unkontrollierten Entzug wird die Schwelle für die Erregung der Nervenzellen durch Veränderungen in der neuronalen Plastizität gesenkt (*Majkowski, 2002*). Dadurch kann bereits eine seltene und schwache Stimulation des Gehirns zu einer Zunahme von neuronalen Antworten führen (*Pinel, 1981*). Die Senkung der lokalen Schwelle für Folgeentladungen und die Ausbreitung der neuronalen Erregung auf andere Hirnregionen in Form von epileptischen Anfällen wird auch als „Kindling-Phänomen“ bezeichnet (*Majkowski, 2002*).

Neben dem GABA- und Glutamat-System werden auch andere Neurotransmitter-Regelkreise durch Alkohol beeinflusst. Bei der Entwicklung und Aufrechterhaltung einer psychischen Alkoholabhängigkeit spielen insbesondere Katecholamine wie Serotonin (5-Hydroxytryptamin oder 5-HT) und Dopamin eine wichtige Rolle. Auch das Opioid-System trägt wesentlich zur Entwicklung einer Alkoholsucht bei (*Heinz et al., 2001*). Serotonerge Neurone befinden sich überwiegend in den Raphekernen des Hirnstammes. Durch ihre Verbindungen zum limbischen System und zum Cortex tragen sie zur Steuerung vegetativer Funktionen wie Schlaf, Temperaturregulierung, Appetit und Entspannung bei (*Lippert, 2003, S. 525*). Vor allem die ligandengesteuerten 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren verfügen über eine spezielle Bindungsstelle für Alkohol (*Zieglgänsberger et al., 1999, S. 255*). Nach Bindung von Ethanol an die Rezeptoren wird die Permeabilität für Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, und Ca<sup>2+</sup> - Ionen erhöht. Dies führt zur Depolarisierung der Neuronen und zur vermehrten Freisetzung von Serotonin (*Zieglgänsberger et al., 1999, S. 255*). Der erhöhte Serotoninspiegel führt vor allem zur Stimmungsverbesserung nach akutem Alkoholkonsum. Zudem kann Serotonin auch andere Neurotransmittersysteme beeinflussen; es erhöht unter anderem die striale Dopaminfreisetzung und hemmt das inhibitorische GABA-System (*Zieglgänsberger et al., 1999, S. 256*). Durch die langfristig herabgesetzte GABA-Funktion erhöht sich wiederum die Krampfbereitschaft im zentralen Nervensystem. Chronisch alkoholranke Patienten weisen eher einen verminderten Serotoningehalt auf. Auch während eines Entzuges ist wenig Serotonin vorhanden (*De Witte et al., 2003*). Angst und Depression treten dann gehäuft als Symptome eines AES auf. Um die negativen Folgen eines verminderten Serotoningehaltes zu vermeiden, konsumieren Patienten langfristig vermehrt Alkohol. Dieses Verhalten fördert letztlich die Entstehung einer psychischen Abhängigkeit von Alkohol (*Weiss et al., 1996*).

Ähnlich wie Serotonin, fördert auch Dopamin das Suchtverhalten. Dopamin ist der wichtigste Neurotransmitter des mesolimbischen Systems. Den Ursprung dieses Systems bildet die Area tegmentalis ventralis (VTA) im Mittelhirn. Dopaminerge Neurone wirken von hier auf weitere Hirnstrukturen wie dem Nucleus accumbens, ventralen Striatum, der Amygdala und dem Hippocampus (*Lippert, 2003, S. 552f.*). Dopamin ruft vor allem Freude, Euphorie und Belohnungsgefühle hervor. Durch Alkohol können diese positiven Gefühle zusätzlich verstärkt werden (*Heinz et al., 2001*). Insbesondere Acetaldehyd, das toxische Stoffwechselzwischenprodukt von Alkohol, zeigt eine erhöhte Affinität zu dopaminergen Neuronen. Acetaldehyd führt zu einer Zunahme in der Frequenz der Aktionspotentiale dieser Neurone und verursacht dadurch eine erhöhte Ausschüttung von Dopamin (*Hermann et al., 2008*). Die gewünschten Glücksgefühle treten dann als Folge eines akuten Alkoholkonsums auf. Langfristig sinkt der Dopaminspiegel und führt dadurch zur Entstehung von psychischer Alkoholabhängigkeit. Während eines Alkoholentzuges kann der Dopaminspiegel erniedrigt, aber auch erhöht sein. Ein verminderter Dopamingehalt verursacht vor allem Depressionen, ein erhöhter Dopaminspiegel führt insbesondere zu Halluzinationen und zum Delirium tremens (*De Witte et al., 2003*).

Auf dopaminergen Neuronen in der VTA befinden sich auch Rezeptoren für das Opioid-System (*Hoffmann et al., 1996*). Acetaldehyd besitzt strukturelle Ähnlichkeiten mit Morphin und bindet daher bevorzugt an die  $\mu$ -Untereinheiten der Opiatrezeptoren (*Zieglängsberger et al., 1999, S. 259*). Die vermehrte Stimulation der  $\mu$ -Opiatrezeptoren kann wiederum zur erhöhten Dopaminausschüttung vor allem im Nucleus accumbens führen (*Matthews et al., 1984*). Dadurch wird das Verlangen nach Alkohol (Craving) weiter verstärkt. Die Aktivierung der Opiatrezeptoren insbesondere im ventralen Striatum verursacht angenehme Gefühle, Euphorie und Wohlbefinden während eines akuten Alkoholkonsums (*Heinz et al., 2001*). Da die positiven Wirkungen des aktivierten Opiatsystems während eines langfristigen Alkoholkonsums immer seltener auftreten, entsteht eine Abhängigkeit von Alkohol: Um die ersehnten Gefühle immer wieder zu erleben, wird vermehrt und öfter Alkohol konsumiert.

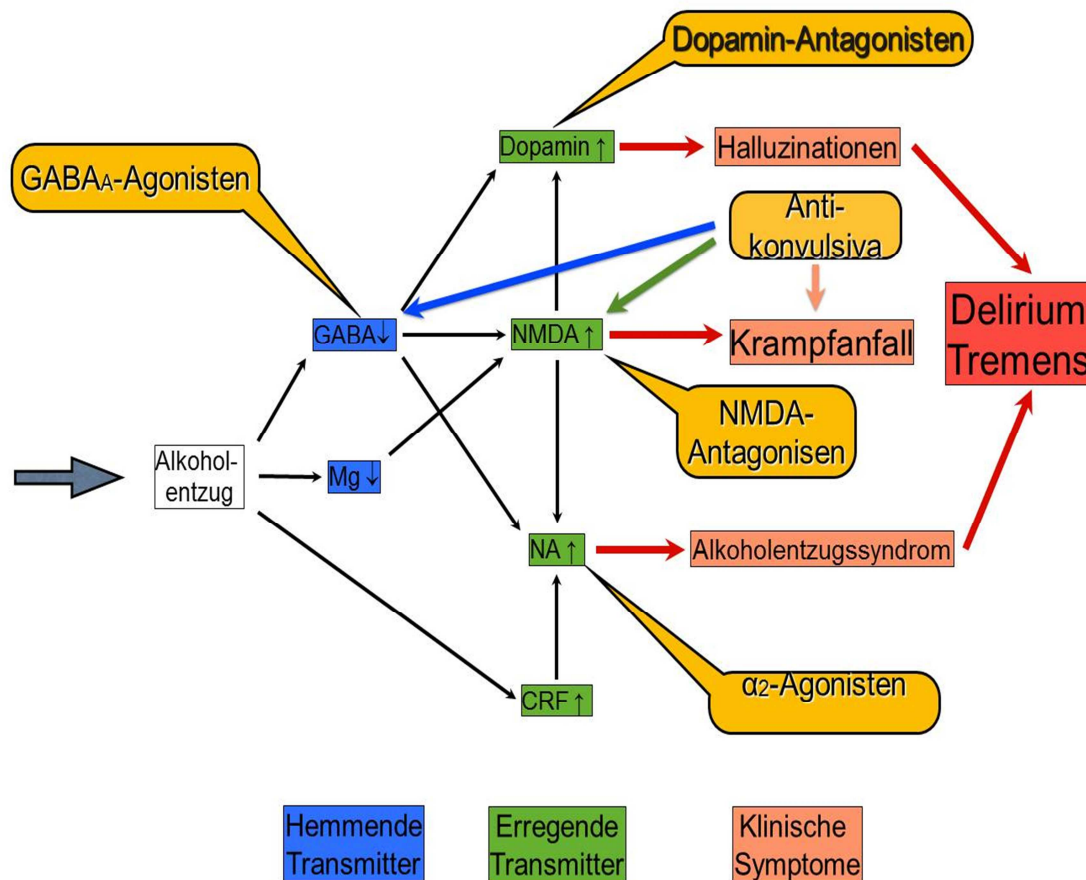
Weitere komplexe Regulationssysteme spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Alkoholkrankheit und des Alkoholentzugssyndroms. Zu erwähnen ist vor allem die Wirkung des Neurotransmitters Noradrenalin (NA) sowie der Einfluss des Corticotropin Releasing Factors (CRF) und des Neuropeptid-Y (NPY) als wichtige Stress-Regulatoren.

Noradrenerge Neurone befinden sich in erster Linie im Locus coeruleus, der zur lateralen Gruppe des Nucleus reticularis gehört (Lippert, 2003, S. 524). Während eines AES werden noradrenerge Neurone durch den erhöhten Glutamateinfluss und durch die herabgesetzte autoinhibitorische Funktion der postsynaptischen  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoren überstimuliert (Nutt et al., 1988). Angst, Panik, Depression und eine sympathische Hyperaktivität sind dann auf den erhöhten Einfluss von Noradrenalin während eines Entzuges zurückzuführen (De Witte et al., 2003).

Der Corticotropin Releasing Factor (CRF) und das Neuropeptid-Y (NPY) spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Stress. CRF wird sowohl im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus als auch extrahypothalamisch gebildet; insbesondere in der Amygdala konnte eine erhöhte Konzentration von CRF gemessen werden (Merlo-Pich et al., 1995). CRF ist unter anderem an der Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHN) beteiligt, indem er die vermehrte Ausschüttung des Stresshormons Corticotropin fördert (Ritter, 2004, S. 786ff.). Zudem steigert er die Ängstlichkeit durch seine Wirkung in der Amygdala. Während ein akuter Alkoholkonsum eine Erhöhung der CRF-Konzentration bewirkt, führt ein chronischer Alkoholmissbrauch zur verminderten CRF-Sekretion im Mandelkern (Glue et al., 1990). Alkohol verfügt also über eine antagonistische Wirkung gegenüber CRF und führt zur Reduktion von Stress und Ängstlichkeit. Letztlich entsteht ein Zwang, Alkohol zu konsumieren, um die negativen Konsequenzen eines aktivierten CRF-Systems zu unterdrücken (Gilpin et al., 2008). Während eines Alkoholentzuges überwiegt wiederum das CRF-System. Angst, Stress und eine sympathische Überaktivität treten dann gehäuft als Symptome eines AES auf.

Ähnlich wie CRF ist auch das NPY an der Regulation von Stress beteiligt. Im Gegensatz zu CRF reduziert aber NPY die Angstgefühle erheblich (Gilpin et al., 2008). Alkoholabhängige Patienten haben oft eine erniedrigte NPY-Expression in der Amygdala. Im Rahmen eines Entzuges führt dementsprechend eine verminderte NPY-Funktion zur Verstärkung von Angst (Roy et al., 2002). Zudem wurden bei Patienten, die vermehrt über die NPY2R und NPY5R Rezeptoruntereinheiten verfügen, eine Prädisposition zur Alkoholabhängigkeit und eine vermehrte Anzahl von Krampfanfällen während eines Alkoholentzuges beobachtet (Wetherill et al., 2008).

Zusammenfassend lassen sich die pathophysiologische Abläufe des AES folgendermaßen darstellen:



Modifiziert nach Glue & Nutt; *Br J Psychiatry* (1990) 157: 491-499

Genetisch bedingte Funktionsstörungen der oben genannten Transmitter-Systeme können zudem entscheidend zur Entstehung und Aufrechterhaltung einer Alkoholkrankheit beitragen. So kann beispielsweise eine Dysfunktion des GABA-Systems sowie eine serotonerge Funktionsstörung zu einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber den negativen Wirkungen des Alkohols führen (Heinz *et al.*, 2001). Durch Mutation der Opiatrezeptoren können die angenehmen Wirkungen des Alkoholkonsums zusätzlich verstärkt werden (Cowen *et al.*, 1999). Schließlich kann die erhöhte Aktivität des Enzyms Alkoholdehydrogenase zur besseren Verträglichkeit des Alkohols und dadurch zur Abhängigkeit führen (Heinz *et al.*, 2001). Eine tiefgehende Erforschung von neurobiologischen Prozessen trägt nicht nur zum besseren Verständnis der Alkoholkrankheit bei, sondern hat auch weitgehende therapeutische Konsequenzen. Denn zahlreiche Medikamente interagieren mit verschiedenen Neurotransmitter-Systemen und lindern dadurch die Beschwerden alkoholkran-



ker Patienten. Pharmakotherapeutische Ansätze, die für die Behandlung eines einfachen und eines komplizierten AES mit Krampfanfall und Delirium tremens in Frage kommen, werden im folgenden Abschnitt vorgestellt.

### *1.2.3 Pharmakotherapie des Alkoholentzugssyndroms*

Eine rechtzeitige und fachgerechte medikamentöse Behandlung eines AES ist notwendig, um unangenehme Symptome eines Entzuges zu mindern sowie schwerwiegende, zum Teil lebensbedrohliche Komplikationen eines AES, wie Krampfanfälle und Delirien zu vermeiden. Zur Behandlung eines unkomplizierten AES werden bevorzugt Benzodiazepine, Clomethiazol, Clonidin und Thiamin eingesetzt (Walter *et al.*, 2009). Zur Anfallsprophylaxe werden vor allem Carbamazepin und Valproinsäure verabreicht. Zur Therapie eines Delirium tremens können zusätzlich Neuroleptika angeordnet werden (Mayo-Smith *et al.*, 2004). Nach Abschluss einer erfolgreichen Entzugstherapie kommen im Rahmen einer langfristigen Entwöhnungstherapie neben einer Psychotherapie in erster Linie Acamprosat, Naltrexon und Disulfiram zum Einsatz (Walter *et al.*, 2009). Im Folgenden werden diese Medikamente und ihre Wirkungsweise kurz dargestellt.

Benzodiazepine entfalten ihre Wirkung an GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren. Dort erhöhen sie die Öffnungswahrscheinlichkeit für Cl<sup>-</sup>-Kanäle und führen dadurch zur Hyperpolarisierung der Membran und zur geringeren Erregbarkeit der Nervenzellen (Aktorjes *et al.*, 2006, S. 132). Benzodiazepine verstärken also die Wirkung des inhibitorischen GABA-Systems. Sie wirken vor allem angstlösend, sedierend, hypnotisch und muskelrelaxierend (Myrick *et al.*, 1998). Bevorzugt werden Benzodiazepine während eines AES mit langer Halbwertszeit eingesetzt. Als besonders effektiv gilt Diazepam, das gerne auch zur Anfallsprophylaxe verabreicht wird (Walter *et al.*, 2009).

Clomethiazol (Distraneurin) wirkt ähnlich wie Diazepam sedativ, hypnotisch und antikonvulsiv und wird deshalb oft zur Behandlung eines AES und eines Entzugdelirs eingesetzt (Walter *et al.*, 2009). Wegen seines Abhängigkeitspotentials sollte es nur kurzfristig verabreicht werden. Zudem kann Clomethiazol Ateminsuffizienzen und Kreislaufstörungen verursachen und zu Wechselwirkungen mit Alkohol führen (Bonnet *et al.*, 2009). Deshalb darf Clomethiazol nur unter stationären Bedingungen angewendet werden.

Clonidin wird bei einer sympathischen Hyperaktivität im Rahmen eines AES eingesetzt. Durch die Stimulation von autoinhibitorischen  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoren führt es zu einer verminderten Ausschüttung von Noradrenalin (*Aktories et al., 2006, S. 63*). Somit wirkt Clonidin sympatholytisch und senkt vor allem den Blutdruck und die Herzfrequenz (*Walter et al., 2009*).

Thiamin (Vitamin B<sub>1</sub>) ist ein wasserlösliches Vitamin. Bei alkoholkranken Patienten kommt es oft durch einseitige Ernährung oder durch Malabsorption zum Mangel an Thiamin. Muskelschwäche, Parästhesien, Ödeme und psychische Veränderungen wie Vergesslichkeit, Verwirrtheit und Depressionen sind die Folgen eines Vitamin B<sub>1</sub>-Mangels (*Aktories et al., 2006, S. 323*). Zur Behandlung dieser Symptome und zur Prophylaxe eines Wernicke-Korsakow-Syndroms sollte bei allen Patienten im Alkoholentzug Thiamin oral verabreicht werden (*Walter et al., 2009*).

Carbamazepin ist ein Antiepileptikum, das vor allem zur Vorbeugung und zur Behandlung von fokalen Epilepsien eingesetzt wird. Carbamazepin inaktiviert spannungsabhängige Na<sup>+</sup>-Kanäle in der Neuronenmembran und hemmt dadurch die Erregbarkeit der Nervenzellen (*Aktories et al., 2006, S. 114*). Im Rahmen eines AES wird es wegen seiner antikonvulsiven Wirkung eingesetzt. Nebenwirkungen wie Schwindel, Erbrechen, Verwirrtheit und hämatologische Veränderungen treten vor allem bei einer täglichen Dosierung von über 800 mg Carbamazepin auf (*Kosten et al., 2003*).

Valproinsäure ist ebenfalls ein Antikonvulsivum. Sie entfaltet ihre antiepileptische Wirkung durch die Inaktivierung von spannungsabhängigen Na<sup>+</sup>-Kanälen und durch die Hemmung von spannungsabhängigen Ca<sup>2+</sup>-Kanälen vom T-Typ. Zudem hemmt sie mehrere Enzyme, die den Abbau des inhibitorischen Neurotransmitters GABA fördern und steigert die Aktivität des Enzyms Glutamatdecarboxylase, das für die GABA-Synthese notwendig ist (*Aktories et al., 2006, S. 114*). Durch die Hemmung des exzitatorischen und durch die Aktivierung des inhibitorischen Systems wirkt Valproinsäure antikonvulsiv und wird bevorzugt gegen generalisierte Krampfanfälle eingesetzt. Gastrointestinale Beschwerden und hämatologische Veränderungen können als Nebenwirkungen während einer Therapie mit Valproinsäure auftreten (*Malcolm et al., 2001*). Aktuelle Studienergebnisse belegen, dass Valproinsäure in der Therapie eines AES gegenüber Carbamazepin überlegen ist. Bei einer Therapie mit Valproinsäure treten im Gegensatz zu Carbamazepin

seltener Nebenwirkungen (2.0 vs. 7.6 %) und cerebrale Krampfanfälle (1.3 vs. 2.9 %) auf. Auch die Dauer der medikamentösen Behandlung (76 vs. 91 h) und der stationäre Aufenthalt (6 vs. 8 d) verkürzt sich bei der Anwendung von Valproinsäure gegenüber Carbamazepin (*Eyer et al., 2011a*).

Neuroleptika werden vor allem zur Behandlung eines Delirium tremens mit Halluzinationen, Wahn und Erregung eingesetzt. Sie blockieren die D1-D5 Untereinheiten der Dopaminrezeptoren und wirken dadurch antipsychotisch (*Aktories et al., 2006, S. 124*). Insbesondere werden Chlorpromazin und Haloperidol im Rahmen einer AES-Therapie angewendet (*Mayo-Smith et al., 2004*).

Acamprosat blockiert NMDA-Rezeptoren und wirkt agonistisch an GABA-Rezeptoren. Dadurch unterstützt es die Wiederherstellung des Gleichgewichts zwischen dem exzitatorischen und dem inhibitorischen System im Gehirn (*Aktories et al., 2006, S. 449*). Acamprosat vermindert die Lust auf Alkohol und wird deshalb vor allem als Rückfallprophylaxe und zur Unterstützung einer Entwöhnungstherapie eingesetzt (*Walter et al., 2009*).

Naltrexon wirkt antagonistisch an den  $\mu$ -Untereinheiten der Opiatrezeptoren (*Aktories et al., 2006, S. 96*). Da durch Naltrexon das Verlangen nach Alkohol (Craving) gemindert werden kann, wird es bevorzugt im Rahmen einer Entwöhnungstherapie verordnet (*Bonnet et al., 2009*).

Disulfiram blockiert das Enzym Aldehyddehydrogenase (ALDH) und verhindert dadurch die Umwandlung von Azetaldehyd zu Essigsäure (*Krishnan-Sarin et al., 2008*). Die Anhäufung des toxischen Azetaldehyd führt zu Unverträglichkeit von Alkohol. Hautrötung, Hitzegefühl, Kopfschmerz, Unwohlsein, Herzklopfen und Dyspnoe können als Zeichen eines Antabusus-Syndrom auftreten (*Aktories et al., 2006, S. 449*). Disulfiram wird ebenfalls als Rückfallprophylaxe in der Entwöhnungstherapie eingesetzt.

Im Rahmen von Studien wurden und werden weitere Medikamente erprobt. So konnte beobachtet werden, dass Baclofen, ein GABA<sub>B</sub>-Rezeptor-Agonist, zur Reduktion von Angst und zur Minderung des Craving-Verhaltens bei Versuchstieren führen kann (*Colombo et al., 2004; Addolorato et al., 2009*). Ondansetron, ein 5-HT<sub>3</sub>-Antagonist, zeigt in Studien Wirkung auf den dopaminergen Regelkreis: Durch die Hemmung von Serotonin-

Rezeptoren wird die dopaminerge Aktivität im ventralen Striatum herabgesetzt und dadurch das unkontrollierbare Verlangen nach Alkohol reduziert (*Ait-Daoud et al., 2006; Myrick et al., 2001*). Auch CRF-Antagonisten scheinen in der Therapie eines AES vielversprechend zu sein. In präklinischen Studien konnte gezeigt werden, dass sie Angst und Stress während eines Entzuges reduzieren können. Zudem beeinflussen CRF-Antagonisten das Konsumverhalten von alkoholkranken Patienten positiv (*Krishnan-Sarin et al., 2008*). In einer klinischen Studie erwies sich die Behandlung von Intensivpatienten mit GHB (Gamma-Hydroxybuttersäure) als erfolgreich. Durch Aktivierung des inhibitorischen GABA-Systems durch GHB konnten besonders gut vegetative Symptome eines AES behandelt werden (*Lenzenhuber et al., 1999*). Schließlich werden auch neue Antikonvulsiva für die Behandlung eines AES erprobt. Nach neusten Untersuchungen scheinen insbesondere Oxcarbazepin (*Croissant et al., 2009*), Pregabalin (*Martinotti et al., 2010*), Toprimat (*Johnson et al., 2007*) und Levetiracetam (*Richter et al. 2010*) besonders effektiv zu sein.

### 1.3 Ziel und Fragestellung der Dissertation

Die vorliegende Dissertation basiert auf einer retrospektiven Studie, die zwischen 2008 und 2010 in der Toxikologischen Abteilung der II. Medizinischen Klinik im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München durchgeführt worden ist. Im Rahmen dieser Studie wurden insgesamt 829 Akten von Patienten ausgewertet, die zwischen 2000 und 2009 während einer Entzugstherapie eine antikonvulsive Medikation erhalten haben. Als Antiepileptikum wurde bei 374 Patienten Carbamazepin und bei 453 Patienten Valproinsäure verabreicht. Die Durchführung der Studie hatte zwei Ziele: Zum einen wurde untersucht, ob Carbamazepin oder Valproinsäure zur Behandlung eines komplizierten AES besser geeignet ist. Im Hinblick auf die Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen, Verträglichkeit und Effektivität hat sich Valproinsäure gegenüber Carbamazepin als klar vorteilhaft erwiesen (*Eyer et al., 2011a*). Zum anderen hat man versucht, anhand von Patientendaten ein Modell zu entwickeln, das zur Identifizierung von Risikopatienten für ein kompliziertes AES herangezogen werden kann. Insbesondere wurde nach Parametern gesucht, die schnell, einfach und relativ kostengünstig in jeder medizinischen Versorgungseinheit bereits bei Aufnahme der Patienten Anwendung finden können. Die vorliegende Untersuchung hat die Risikostratifizierung während eines AES zum Gegenstand. Mit Hilfe einer multivariablen statistischen Analyse werden Risikofaktoren ermittelt, die

das Auftreten der beiden klinisch relevanten Komplikationen während eines AES vorher-sagen können: Die Entwicklung eines cerebralen Krampfanfalls und eines Delirium tremens. Nach Identifizierung von Prädiktoren werden die signifikanten Risikofaktoren in Form von Nomogrammen dargestellt. Durch sie können behandelnde Ärzte die Wahr-scheinlichkeit für das Auftreten von Krampfanfällen und Delirien während eines AES künftig leichter einschätzen. Die klinische Anwendung eines erprobten Risikomodells hät-te enorme medizinische und ökonomische Konsequenzen. Denn eine sinnvolle Risikoprä-diktion würde nicht nur helfen, die Gefährdung von Patienten rechtzeitig zu erkennen, sondern darüber hinaus auch schwerwiegende Komplikationen wie Krampfanfälle und Delirien während eines AES zu vermeiden. Durch eine prompte und fachgerechte medi-kamentöse Therapie könnten Morbidität und Mortalität eines AES deutlich gesenkt wer-den. Und durch eine geringere Komplikationsrate könnten auch Behandlungskosten redu-ziert und stationäre Krankenhausaufenthalte verkürzt werden. Zudem sollten alle Ärzte durch eine routinemäßig durchgeführte Risikostratifizierung auf einen eventuellen lebens-gefährlichen Verlauf eines AES aufmerksam gemacht werden. Ergebnisse der Untersu-chung zum Thema „*Risk Assessment*“ wurden von *Eyer et al., 2011b* der Öffentlichkeit zugänglich gemacht. Die klinische Anwendbarkeit des Risikomodells wird aktuell auf der toxikologischen Station im Klinikum rechts der Isar prospektiv validiert.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Patientenauswahl

#### 2.1.1 Validierungsinstrumente

Im Rahmen der retrospektiven Kohorten-Studie wurden Akten von Patienten ausgewertet, die zwischen Januar 2000 und Dezember 2009 auf die Toxikologische Station des Klinikum rechts der Isar zum Alkoholentzug aufgenommen wurden. Die Auswahl der Patienten erfolgte computergesteuert nach ICD-10 Kriterien. Ausgewählt wurden insgesamt 2.691 Patienten, die chronisch alkoholabhängig (F10.2) waren und insbesondere wegen einer Alkoholintoxikation (F10.0), eines Alkoholentzugsyndroms (F10.3) oder eines Delirium tremens (F10.4) stationär behandelt werden mussten. Nach Durchsicht der 2.691 Akten wurden 827 Patienten für die Teilnahme an der Studie ausgewählt. Die engere Auswahl der Patienten erfolgte mit Hilfe der validierten und standardisierten *Alcohol-Withdrawal-Scale (AWS)* analog zum *Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol-Revised-Score (CIWA-Ar)*. Sowohl der CIWA-Ar-Score als auch die AWS-Skala wurden zu international verwendeten Standards bei der Erfassung der Symptomatik während eines AES entwickelt. Der CIWA-Ar-Score umfasst nach *Sullivan et al.* zehn Symptome, die während eines AES in unterschiedlichen Schweregraden vorliegen können. Demnach wird insbesondere auf das Auftreten von Übelkeit, Tremor, Schwitzen, Ängstlichkeit, Agitation, Kopfschmerzen sowie auf das Vorkommen von taktilen, akustischen und visuellen Halluzinationen geachtet. Zudem wird der Orientierungsgrad nach Zeit, Ort und Person der Patienten beurteilt. Die Bewertung der Symptome erfolgt durch die Vergabe von Punkten. Je nach Schwere der Symptomatik können jeweils 0-7 Punkte vergeben werden; je schwerer die Symptome, desto höher ist die Punktzahl. Zur Beurteilung des Orientierungsvermögens werden 0-4 Punkte vergeben; die maximale Punktzahl ist 67 (*Sullivan et al., 1989*). Bei über 10 Punkten sollte eine Pharmakotherapie eingeleitet werden; ab einer Punktzahl von über 20 sollte eine intensivmedizinische Überwachung der Patienten während eines AES erfolgen (*Breuer et al., 2003*). Die AWS-Skala wurde von *Wetterling et al.* entworfen. Mit ihrer Hilfe können sechs somatische Parameter und fünf mentale Symptome während eines AES beurteilt werden. Je nach Schwere der Symptomatik können 0-4 Punkte, insgesamt 33 Punkte vergeben werden. Folgende Tabelle umfasst die Kriterien des AWS-Scores:

<b>Symptomatik</b>	<b>Score</b>				
<b>Somatisch</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
Puls (pro Min)	< 100	101-110	111-120	> 120	
RR diast. (mmHg)	< 95	96-100	101-105	> 105	
Temperatur (°C)	< 37.0	37.0-37.5	37.6-38.0	> 38.0	
Atemfrequenz (pro Min)	< 20	20-24	> 24		
Schwitzen	keine	mild	moderat	stark	
Tremor	keine	mild	moderat	stark	
<b>Mental</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
Agitation	keine	Bewegungs- drang	Rollen im Bett	Versuch, Bett zu verlassen	in Wut
Kontakt	Gespräch kurz möglich	leicht ablenkbar	ausweichend	Dialog unmöglich	
Orientierung (Zeit/Ort/Person)	wach	eine Art gestört	zwei Arten gestört	völlig verwirrt	
Halluzinationen	keine	suggestiv	eine Form	zwei Formen	alle Formen
Ängstlichkeit	keine	mild	stark		

(Vgl. Wetterling et al., 1997)

Nach der AWS-Klassifikation spricht man bei weniger als 6 Punkten von einer milden, zwischen 6 und 9 Punkten von einer moderaten und bei über 9 Punkten von einer schweren Entzugssymptomatik (Wetterling et al., 1997). Die AWS-Scale und der CIWA-Ar Score können analog verwendet werden. Für ein mildes AES werden nach dem CIWA-Ar Score weniger als 8 (entsprechend AWS < 6), für ein moderates 8-15 (entsprechend AWS 6-9) und für ein schweres AES über 15 Punkte (entsprechend AWS > 9) vergeben.

### 2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Mit Hilfe der oben genannten Validierungsinstrumente wurden von 2.691 Patienten 827 geeignete Teilnehmer für die Studie ausgewählt. In die Studie wurden nur Patienten aufgenommen, die mindestens eine moderate Entzugssymptomatik (AWS > 6; CIWA-Ar > 8) entwickelt haben und deshalb pharmakologisch behandelt werden mussten. Patienten mit einer milden AES (AWS < 6; CIWA-Ar < 8) ohne medikamentöse Behandlung konnten bei der Untersuchung nicht berücksichtigt werden. Außerdem wurden Patienten von der

Studie ausgeschlossen, die nach ICD-10 Kriterien neben Alkohol zusätzlich von Benzodiazepinen abhängig waren. Patienten, die bei dem gelegentlich durchgeführten Urin-Screening positiv auf Opiate, Amphetamine und Kokain getestet worden waren, konnten in der Studie ebenfalls nicht berücksichtigt werden. Schließlich wurden zahlreiche Patienten aus therapeutischen und administrativen Gründen nicht in die Untersuchung aufgenommen. Im Einzelnen wurden von 2.691 Patienten 1.864 aus folgenden Gründen von der Studie ausgeschlossen:

- 228 Patienten entwickelten nur eine milde Entzugssymptomatik (AWS < 6; CIWA-Ar < 8) ohne medikamentösen Behandlungsbedarf;
- 97 Patienten waren neben Alkohol zusätzlich von illegalen Drogen, Benzodiazepinen oder anderen Substanzen abhängig;
- 310 Patienten wurden nicht nach dem vorgegeben Entgiftungsprotokoll therapiert;
- bei 181 Patienten war die Dokumentation in den Krankenakten nicht komplett oder nur inadäquat;
- 966 Patienten hatten eine unkomplizierte Alkoholintoxikation;
- bei 82 Patienten konnte keine kontinuierliche Entzugstherapie durchgeführt werden, weil sie unter anderem das Krankenhaus entgegen dem ärztlichen Rat vorzeitig verlassen hatten.

### *2.1.3 Verbleibende Kohorte*

Von 2.691 Patienten konnten nach den oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien 827 geeignete Patienten für die Untersuchung ausgewählt werden. Die für die Studie geeigneten Teilnehmer der verbleibenden Kohorte können folgendermaßen charakterisiert werden: Alle ausgewählten Patienten waren nach ICD-10-Kriterien alkoholabhängig und sie wurden wegen einer Alkoholintoxikation, eines Alkoholentzugsyndroms oder eines Delirium tremens zur stationären Behandlung aufgenommen. Die Patienten haben mindestens eine moderate Entzugssymptomatik (AWS > 6; CIWA-Ar > 8) entwickelt und sie wurden während eines AES pharmakologisch behandelt. Sie wurden nach einem vorgegeben Entgiftungsprotokoll (siehe unten) therapiert; als Antikonvulsivum haben sie entweder Carbamazepin oder Valproinsäure erhalten. Aufgrund der antikonvulsiven Medikation wurden die Teilnehmer der verbleibenden Kohorte (n = 827) in zwei Gruppen eingeteilt:



Eine Gruppe bildeten Patienten, die Carbamazepin (n = 374) und eine andere, die Valproinsäure (n = 453) als Antiepileptikum erhalten haben.

Eine Spiegelkontrolle der antikonvulsiven Medikamente wurde nur gelegentlich bei insgesamt weniger als 5 % der Studienteilnehmer durchgeführt. Um einen Eindruck über die vermutliche tägliche Konzentration von Carbamazepin und Valproinsäure in der retrospektiven Kohorte zu erhalten, wurde die Konzentration der antiepileptischen Medikamente im Serum bei jeweils sechs ausgewählten Patienten prospektiv gemessen. Die Auswahl der Patienten dieser kleinen zusätzlichen Kohorte erfolgte per Zufall aus einer Patientengruppe, deren Teilnehmer 2010 elektiv zur stationären Behandlung eines AES aufgenommen wurden. Diese Patienten haben täglich drei mal 200 mg Carbamazepin oder vier mal 300 mg Valproinsäure oral erhalten. Für die Bestimmung der Konzentration der antiepileptischen Medikamente wurde einen Tag vor der Verabreichung der Medikamente sowie an den ersten vier Tagen nach Einnahme der Pharmaka täglich in der Früh Blut entnommen. Die Konzentration von Carbamazepin und Valproinsäure im Serum wurde mit Hilfe einer standardisierten Fluoreszenz-Polarisations-Immunoassay-Methode im Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie am Klinikum gemessen.

## 2.2 Entgiftungsprotokoll

Während eines AES wurden Patienten nach einem vorgegebenen Entgiftungsprotokoll therapiert. Die Durchführung der medikamentösen Behandlung begann ab einem AWS-Score  $\geq 6$ , unabhängig von der Atemalkoholkonzentration. Um Entzugserscheinungen zu reduzieren, haben Patienten in erster Linie Clomethiazol erhalten. Abhängig von der Schwere der Entzugssymptomatik nach AWS wurden täglich kumulativ bis zu 4.725 mg Clomethiazol aufgeteilt in Einzeldosen alle 2-4 Stunden verabreicht. Bei einer hyperadrenergen Symptomatik haben Patienten zusätzlich Clonidin erhalten; zur Behandlung eines Delirium tremens mit Halluzinationen wurde Haloperidol verabreicht. Der Beginn einer antikonvulsiven Therapie erfolgte gleichzeitig mit der Verabreichung von Clomethiazol. Patienten haben entweder Carbamazepin oder Valproinsäure als Antiepileptikum erhalten. Zudem wurde bei allen Patienten Thiamin oral verabreicht. Die Maximaldosierungen der Medikamente sind aus der folgenden Tabelle zu entnehmen:

Medikamente der Entgiftungstherapie	Maximaldosis pro Tag
<i>Clomethiazol</i>	<i>kumulativ bis zu 4.725 mg</i>
<i>Clonidin</i>	<i>bis zu 600 µg</i>
<i>Haloperidol</i>	<i>bis zu 15 mg</i>
<i>Carbamazepin</i>	<i>3 x 200 mg o. 2 x 400 mg</i>
<i>Valproinsäure</i>	<i>3-4 x 300 mg</i>
<i>Thiamin</i>	<i>3 x 100 mg</i>

Eine Verlegung von Patienten auf die Intensivstation erfolgte, wenn während eines AES ein DT mit schweren vegetativen Entgleisungen, Bewusstseinsstörung und Agitation oder andere schwerwiegende Komplikationen wie eine Sepsis oder ein Schädel-Hirn-Trauma aufgetreten sind. Im Rahmen der intensivmedizinischen Behandlung war es erforderlich, die Arzneimittel intravenös zu verabreichen. Da Clomethiazol nicht zur intravenösen Anwendung zur Verfügung steht, wurde stattdessen Midazolam als GABA-nerge Substanz verwendet. Aufgrund der starken antikonvulsiven Eigenschaften von Midazolam wurde auf der Intensivstation die Verabreichung von Carbamazepin und Valproinsäure unterbrochen. Da das DT als schwerste Komplikation eines AES galt, wurde bei diesen Patienten eine weitere Evaluation von Krampfanfällen nicht durchgeführt.

## 2.3 Datenerhebung

### 2.3.1 Baseline-Parameter

Für die Studie wurde ein zweiseitiger Fragebogen angefertigt. Mit seiner Hilfe wurden die 827 Patientenakten nach einheitlichen Kriterien ausgewertet. Zuerst wurden demographische Daten wie das Alter und das Geschlecht erhoben. Anschließend wurden Laborparameter wie  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , Kreatinin, Harnstoff,  $\gamma$ -GT sowie die Anzahl von Leukozyten und Thrombozyten bei der Aufnahme ermittelt. Auch der Blutdruck und die Herzfrequenz sowie die Schwere der Entzugssymptomatik nach AWS wurden zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung festgehalten. Aus der Anamnese wurden vor allem die geschätzte Dauer der Alkoholabhängigkeit und die Anzahl der Alkoholentzüge entnommen. Besonders wurde

auf das Auftreten von Krampfanfällen und Delirien in der Vorgeschichte geachtet. Zudem wurde nachgefragt, ob strukturelle Hirnläsionen in der Vergangenheit vorkamen. Insbesondere hat man nach Schädel-Hirntraumen, ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfällen, benignen oder malignen Hirntumoren sowie nach neurochirurgischen Eingriffen in der Anamnese gefragt. Bei der Aufnahme hat man sich auch nach der Abhängigkeit von Drogen und Medikamente erkundigt; zudem wurde der Urin sporadisch auf Benzodiazepine sowie andere illegale Drogen untersucht. Auch die Konzentration von Ethanol im Serum wurde gemessen. Die täglich konsumierte Alkoholmenge wurde auf der Basis von Patientenangaben dokumentiert und wie folgt vereinfacht berechnet:  $\text{Ethanol (g)} = \text{Volumen des Getränks (ml)} \times 0.8 \times \text{Alkoholgehalt (\%)} / 100$ . Als Grund der stationären Aufnahme hat man vor allem zwischen den Patienten differenziert, die elektiv zur Entgiftung vorstellig waren oder notfallgemäß aufgenommen wurden. Einige Patienten wurden im Zustand nach einem Krampfanfall eingeliefert, andere entwickelten ein AES im Rahmen weiterer Erkrankungen oder perioperativ. Schließlich wurden Daten zu den Komorbiditäten erhoben. Begleiterkrankungen wie Hepatitis B und C, HIV, Pankreatitis, Niereninsuffizienz und Pneumonie wurden erfasst, das Vorkommen von Hepatomegalie, Leberumbau und Steatosis hepatis dokumentiert. Zirrhotische Veränderungen der Leber wurden nach der Child-Pugh-Klassifikation eingeteilt.

### *2.3.2 Datensammlung zur Therapie des AES*

Zu Beginn der Therapie mit Clomethiazol wurden der Blutdruck, die Herzfrequenz und die Schwere der Entzugssymptomatik nach AWS ermittelt. Danach wurde die angeordnete Höchstdosis von Clomethiazol erfasst und die kumulative Clomethiazol-Menge während der gesamten AES-Therapie berechnet. Die Menge an Clomethiazol wurde in mg angegeben. Dabei wurde davon ausgegangen, dass ein Milliliter der Lösung 31.5 mg bzw. eine Kapsel 192 mg Clomethiazol enthält. Anschließend hat man die Dauer der stationären Aufenthalte (d) und der medikamentösen Therapie (h) berechnet. Auch eine begleitende Medikation mit Neuroleptika, Benzodiazepine, Thiamin und Clonidin wurde dokumentiert. Im Falle eines Krampfanfalls und eines Deliriums wurden zusätzliche Daten erhoben. Es wurde der Beginn der Komplikationen (h) nach der stationären Aufnahme erfasst und ermittelt, ob Komplikationen vor oder während einer antikonvulsiven Therapie mit Carbamazepin oder Valproinsäure aufgetreten sind. Falls Krampfanfälle oder Delirien während einer antikonvulsiven Therapie vorgekommen sind, wurden auch der Beginn der

antiepileptischen Medikation (h), die Anzahl der Medikamentengaben sowie die kumulative Menge des angeordneten Antiepileptikums (mg) notiert. Die Schwere der Entzugssymptomatik wurde nach AWS zum Zeitpunkt des Ereignisses ermittelt. Auch die maximale AWS-Punktzahl seit der stationären Aufnahme der Patienten wurde bestimmt. Zudem wurde die Gesamtmenge von Clomethiazol vor dem Auftreten der Komplikationen berechnet. Da Clomethiazol seine Wirkung 30-45 Minuten nach der Einnahme entfaltet und insgesamt bis zu vier Stunden wirkt, wurde für die Bestimmung der kumulativen Clomethiazolmenge ein Zeitintervall von 0.5-4 Stunden vor dem Auftreten von Krampfanfällen und Delirien gewählt. Bei rezidivierenden epileptischen Anfällen hat man die Anzahl der Ereignisse und die Folgekomplikationen der Krampfanfälle wie Frakturen, Verletzungen, intracerebrale Blutungen und Pneumonie dokumentiert. Auch die Notwendigkeit einer chirurgischen Versorgung sowie die Dauer eines intensivmedizinischen Aufenthalts (d) wurden angegeben. Schließlich hat man Nebenwirkungen der antikonvulsiven Therapie erfasst. Insbesondere wurde auf Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Schläfrigkeit, Doppelbilder, Ataxie, Exanthem, Pruritus, Leukopenie und Thrombozytopenie geachtet. Zudem wurde untersucht, wann Nebenwirkungen nach Behandlungsbeginn (d) aufgetreten sind und ob die Dosis aufgrund der unerwünschten Wirkungen reduziert oder die antikonvulsive Therapie abgebrochen werden musste. Auch der Tag der Dosisreduktion sowie die reduzierte Menge der antiepileptischen Medikamente (mg/d) wurden angegeben. Schließlich wurde die Serum-Konzentration von Carbamazepin und Valproinsäure (mg/l) dokumentiert. Eine Spiegelkontrolle der antikonvulsiven Medikamente wurde allerdings nur gelegentlich – insgesamt bei weniger als 5 % der Patienten aus der retrospektiven Kohorte – durchgeführt.

## 2.4 Statistische Analyse

### 2.4.1 Statistische Testverfahren

Die erhobenen Daten wurden in eine Excel-Tabelle übertragen, dort mit Zahlen kodiert und mit dem statistischen Programm PASW (Predictive Analysis Software, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA), Version 18 ausgewertet. Als deskriptive Maßzahlen zur Beschreibung der Lage und der Streuung der Daten wurden der Mittelwert und die Standardabweichung ( $\pm$ SD) berechnet. Mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests wurden Abweichungen quantitativer Messwerte von der Normalverteilungsannahme geprüft. Für

Variablen, für die eine Normalverteilungsannahme verworfen werden musste, wurden der Median und der Interquartilsbereich ( $Q_{25}$ - $Q_{75}$ ) als deskriptive Statistiken verwendet. Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung kategorialer Merkmale zwischen zwei unabhängigen Gruppen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test evaluiert. Waren die asymptotischen Voraussetzungen für diesen Test nicht erfüllt, kam der exakte Test von Fisher zum Einsatz. Mittelwertvergleiche zweier unabhängiger Gruppen wurden bei Vorliegen hinreichend normalverteilter Messgrößen mit dem Student-t-Test für unverbundene Stichproben vorgenommen. Vergleiche hinsichtlich der zentralen Tendenz zwischen zwei unabhängigen Gruppen im Falle nicht-normalverteilter Zielgrößen wurden alternativ mittels Mann-Whitney-U-Test evaluiert. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig zu einem Signifikanzniveau von 5 % vorgenommen.

Aufgrund der Komplexität der Fragestellung der vorliegenden Arbeit und der daraus resultierenden Vielzahl an statistischen Vergleichs- und Zusammenhagsuntersuchungen konnte der Problematik des multiplen Testens nicht ausreichend Rechnung getragen werden, da eine Korrektur des Signifikanzniveaus für alle vorgenommenen Tests zu stark konservativen Ergebnissen (geringe Power) führen würde. Die statistischen Testergebnisse können daher nicht ohne weiteres in ihrer ursprünglichen konzeptionellen Definition als Entscheidungsinstrument (Verwerfung einer spezifischen Nullhypothese: ja/nein) interpretiert werden.

Nach *Saville* sollten dennoch keine Korrekturen für das multiple Testen vorgenommen werden. Vielmehr sollten alle Ergebnisse und vorgenommenen Tests vollständig berichtet und auf die multiple Testproblematik hingewiesen werden. Dem Betrachter der Untersuchung wird somit die Möglichkeit gegeben, im Zuge der Interpretation der Resultate selbst eine informelle Adjustierung des Signifikanzniveaus vorzunehmen. Dieses Vorgehen entspricht einem Kompromiss, in welchem sowohl den statistischen Anforderungen als auch dem klinischen Forschungsinteresse, die erhobenen Daten möglichst umfassend auszuwerten, entsprochen wird. *Saville* bezeichnet dies als „praktikable Lösung des multiplen Testproblems“ (*Saville, 1990*).

## 2.4.2 Logistische Regressionsanalyse

### a) Grundsätze der logistischen Regression

Zur Risikoprädiktion von Krampfanfällen und Delirien während eines AES wurde eine schrittweise multiple logistische Regressionsanalyse für binäre Zielvariablen durchgeführt. Eine Regressionsanalyse wird grundsätzlich angewendet, um einen Zusammenhang zwischen einer abhängigen und einer oder mehreren unabhängigen Variablen festzustellen. Zudem können Werte der abhängigen Variablen unter dem Einfluss der unabhängigen Variablen prognostiziert werden; die unabhängigen Variablen können dabei auch als Regressoren oder als Prädiktoren bezeichnet werden (*Backhaus et al., 1989, S. 1*). Grundsätzlich unterscheidet man zwischen einer linearen und einer logistischen Regressionsanalyse. Eine multiple logistische Regressionsanalyse kommt dann zum Einsatz, wenn man den Einfluss mehrerer unabhängigen Variablen ( $x_1 \dots x_j$ ) auf eine abhängige Variable ( $y$ ) untersucht und die Zielvariable dabei ein binäres Messniveau besitzt (*Bender et al., 2007b*). Eine binäre abhängige Variable kann nur zwei Werte, 0 oder 1 annehmen: Das Eintreten des interessierenden Ereignisses wird mit ( $y = 1$ ) und das Nicht-Eintreten des Ereignisses mit ( $y = 0$ ) kodiert. Während in der linearen Regressionsanalyse die metrische abhängige Variable direkt geschätzt wird, kann in der logistischen Regressionsanalyse aufgrund der nominalen oder kategorialen Eigenschaften der  $y$ -Werte lediglich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines bestimmten Ereignisses  $p$  ( $y = 1$ ) unter dem Einfluss der unabhängigen Variablen prognostiziert werden. Zur Bestimmung dieser Eintrittswahrscheinlichkeit für die abhängigen Variablen wird eine logistische Regressionsgleichung formuliert. Zuerst wird eine nicht beobachtbare latente Variable  $Z$  als multiple Linearkombination der unabhängigen Variablen (Prädiktoren) angenommen (*Backhaus et al., 2006, S. 430f.*).

$$z_k = \beta_0 + \sum_{j=1}^J \beta_j \cdot x_{jk} + u_k$$

$z_k$ : Annahme einer latenten Variablen als multiple Linearkombination der unabhängigen Variablen (Prädiktoren) bei Merkmalsträger  $k$  ( $k = 1, 2, \dots n$ )

$\beta_0$ : Regressionskonstante

$\beta_j$ : Regressionskoeffizient (Einflussgewicht der unabhängigen Variablen)

j: Zahl der unabhängigen Variablen

k: Zahl der Beobachtungswerte (Merkmalsträger)

$x_{jk}$ : Beobachtungsdaten (Ausprägung der unabhängigen Variablen bei Merkmalsträger k (j = 1, 2, ... k)

$u_k$ : Residuum bei Merkmalsträger k

Die latente Variable Z bestimmt die Ausprägung der abhängigen Variablen wie folgt:

$$y = 1 \quad \text{falls } z_k > 0; \quad \text{bzw.} \quad y = 0 \quad \text{falls } z_k \leq 0$$

Die Eintrittswahrscheinlichkeit für die abhängigen Variablen wird anschließend mit Hilfe einer logistischen Wahrscheinlichkeitsfunktion berechnet (*Backhaus et al., 2006, S. 431*).

$$p_k(y = 1) = \frac{e^z}{1 + e^z} \quad \text{bzw.} \quad p_k(y = 1) = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

e: Eulersche Zahl, die Basis des natürlichen Logarithmus: e = 2,71828183

Z entspricht dabei der multiplen Linearkombination der unabhängigen Variablen. In der logistischen Regression wird also durch die latenten Variablen Z eine Verbindung zwischen den binären abhängigen Variablen und den beobachteten unabhängigen Variablen (Prädiktoren) erstellt. Demnach kann die logistische Regressionsgleichung wie folgt formuliert werden (*Backhaus et al., 2006, S. 431*):

$$p_k(y = 1) = \frac{1}{1 + e^{-z_k}} \quad \text{mit} \quad z_k = \beta_0 + \sum_{j=1}^J \beta_j \cdot x_{jk} + u_k$$

Die Regressionskoeffizienten  $\beta_j$  der linearen Gleichung beeinflussen dabei die Zugehörigkeit der abhängigen Variablen zu einer Kategorie; diese werden deshalb auch als Ein-

flussgewichte der unabhängigen Variablen bezeichnet (*Backhaus et al., 2006, S. 436*). Um eine bestmögliche Abgrenzung der beiden potentiellen Ausprägungen der abhängigen Variablen zu erreichen, werden die Regressionskoeffizienten  $\beta_j$  im logistischen Modell mit Hilfe der Maximum-Likelihood-Methode (L) geschätzt (*Fromm, 2005*). Dabei werden die Regressionskoeffizienten so geschätzt, dass die Wahrscheinlichkeit, die beobachteten Daten zu erhalten, maximiert wird. Durch die Schätzung der Koeffizienten sollte also eine möglichst präzise Zuordnung der abhängigen Variablen zu einer der beiden Kategorien erzielt werden. Zur Vereinfachung wird meistens die logarithmierte Likelihood-Funktion (LL) angewendet (*Backhaus et al., 2006, S. 436f.*).

*b) Interpretation der Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse*

Da Wahrscheinlichkeiten (p) nur in einem Intervall von 0 bis 1 variieren, können Ergebnisse der logistischen Regression außerhalb dieses Wertebereiches nicht sinnvoll interpretiert werden (*Fromm, 2005*). Deshalb wird hier anstelle der Wahrscheinlichkeit die Chance (Odds =  $p / 1 - p$ ) betrachtet. Die Anwendung des Odds bewirkt eine Ausdehnung des Wertebereiches von 0 bis  $+\infty$ . Um den Wertebereich auf  $\pm\infty$  auszuweiten, wird der Logarithmus der Chance, auch *Logit* genannt, eingesetzt. Nach Anwendung des (logarithmierten) Odds wird der logistische Regressionsatz wie folgt formuliert (*Backhaus et al., 2006, S. 443*):

$$\text{Logit} = \ln \frac{P(y = 1)}{1 - P(y = 1)} = z_k = \beta_0 + \sum_{j=1}^J \beta_j \cdot x_{jk} + u_k$$

Als Effektmaß zur Beurteilung der Stärke des Zusammenhangs zwischen den Zielvariablen und den Prädiktoren kann im Rahmen der logistischen Regressionsanalyse das Chancenverhältnis (Odds Ratio) berechnet werden. Während beim konventionellen relativen Risiko (RR) direkt das Verhältnis zweier Ereigniswahrscheinlichkeiten  $p_1$  und  $p_2$  berechnet wird ( $RR = p_1 / p_2$ ), wird bei der Odds Ratio der Quotient der Chancen (Verhältnis der Eintrittswahrscheinlichkeit zur Gegenwahrscheinlichkeit) gebildet:  $OR = [p(y=1)] / [1 - p(y=1)]$ . Odds Ratio Werte können bei geringer Inzidenz des interessierenden Ereignisses als Näherung für das Relative Risiko betrachtet werden (*Bender et al., 2007a*). Die OR kann in der logistischen Regression mit Hilfe der Regressionskoeffizienten  $\beta_j$  direkt be-



rechnet werden, indem der Regressionskoeffizient exponiert wird:  $OR = e^{\beta_j}$  (Bender et al., 2007b). Der exponierte Regressionskoeffizient  $e^{\beta_j}$  wird als Effektkoeffizient bezeichnet. Dieser gibt den Faktor für die Vervielfachung des Chancenverhältnisses (OR) an (Diaz-Bone et al., 2003).

Bei der Interpretation der OR unterscheidet man zwischen stetigen und dichotomen unabhängigen Variablen (Hosmer et al., 2000, S. 48ff.). Stetige Variablen, deren Einfluss auf die abhängigen Variablen kontinuierlich gemessen werden kann, sind zum Beispiel Veränderungen von Laborparametern. Ihre Interpretation erfolgt folgendermaßen: Die Erhöhung der unabhängigen Variablen (Prädiktoren) um eine Einheit bewirkt eine Veränderung der Chance für das Eintreten eines bestimmten Ereignisses der abhängigen Variable um das  $e^{\beta_j}$  (Backhaus et al., 2006, S. 444). Ist dabei  $\beta_j = 0$ , hat der Prädiktor keinen Einfluss auf die abhängigen Variablen. Hat  $\beta_j$  ein positives Vorzeichen ( $\beta_j > 0$ ), dann steigt die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines bestimmten Ereignisses für die abhängigen Variable mit wachsenden Werten der Prädiktoren. Ein negatives Vorzeichen von  $\beta_j$  ( $\beta_j < 0$ ) bedeutet dagegen, dass die Ereigniswahrscheinlichkeit mit wachsenden Werten der Prädiktoren fällt (Backhaus et al., 2006, S. 445). Der Effektkoeffizient  $e^{\beta_j}$  kann nur Werte zwischen 0 und  $+\infty$  annehmen. Ist  $e^{\beta_j} > 1$ , vergrößert sich das Wahrscheinlichkeitsverhältnis, ist  $0 < e^{\beta_j} < 1$ , dann verringert es sich (Diaz-Bone et al., 2003). Die Interpretation der OR für dichotome unabhängigen Variablen erfolgt dagegen wie folgt: Ist die  $OR > 1$ , so wird die Eintrittswahrscheinlichkeit für die abhängigen Variablen unter dem Einfluss der unabhängigen Variablen  $x_1$  im Gegensatz zu  $x_2$  begünstigt. Eine  $OR < 1$  bedeutet dagegen, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines bestimmten Ereignisses für die abhängige Variable unter der Bedingung  $x_1$  im Gegensatz zu  $x_2$  kleiner wird (Diaz-Bone, 2006, S. 73ff.).

Zusammenfassend gelten folgende Interpretationsregeln für das logistische Modell:

Regressionskoeffizient	Effektkoeffizient	Logit	OR	$p(y = 1)$
positiv: $\beta_j > 0$	$e^{\beta_j} > 1$	steigt um $\beta_j$	steigt um $e^{\beta_j}$	steigt
negativ: $\beta_j < 0$	$e^{\beta_j} < 1$	sinkt um $\beta_j$	sinkt um $e^{\beta_j}$	sinkt

(Vgl.: Backhaus et al., 2006, S. 445)

### c) *Schrittweise logistische Regressionsanalyse*

Im Rahmen eines schrittweisen Regressionsverfahrens werden die unabhängigen Variablen nicht gleichzeitig, sondern nacheinander geordnet nach ihrem Erklärungsgewicht in die Regressionsgleichung aufgenommen (Mutz, 2005). In erster Linie werden Prädiktoren in die Gleichung aufgenommen, die einen signifikanten Beitrag zur Vorhersage für die abhängigen Variablen leisten; deren p-Wert also bei  $< 0.05$  liegt (Heine et al., 2009). Nach Aufnahme einer Variablen in die Regressionsgleichung verändern sich die Regressionsgewichte der anderen Variablen (Heine et al., 2009). Falls dann eine bereits aufgenommene Variable nicht mehr signifikant zur Vorhersage der abhängigen Variablen beitragen kann, wird sie aus der Regressionsgleichung wieder entfernt. Insbesondere werden Prädiktoren aus der Gleichung herausgenommen, deren p-Wert  $> 0.1$  beträgt. Dieses Verfahren wird solange wiederholt, bis keine neuen Variablen mehr aufgenommen oder ausgeschlossen werden können. Eine schrittweise Vorgehensweise zur Auswahl von signifikanten Prädiktoren hat den Vorteil, dass redundante unabhängigen Variablen rechtzeitig von der Gleichung ausgeschlossen werden können; die Gleichung wird dadurch einfacher (Heine et al., 2009).

### d) *Nomogramme*

Zur Visualisierung des Zusammenhangs zwischen den Prädiktoren und der Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines bestimmten Ereignisses der abhängigen Variablen kann ein Nomogramm erstellt werden. Diese ermöglicht nicht nur die graphische Darstellung der Einflussstärke der Prädiktoren auf die Eintrittswahrscheinlichkeiten für die abhängigen Variablen, sondern sie erlaubt für die Betrachter gleichzeitig eine einfache und rasche Risikoabschätzung für einzelne Individuen (Harrell, 2001, S. 256). In der vorliegenden Untersuchung wurde für die Erstellung der Nomogramme die Software „R“ (R Development Core Team (2010), „R“: A language and environment for statistical computing and graphics, Vienna, Austria (ISBN: 3-900051-07-0) verwendet. Nomogramme entstehen dadurch, dass die Regressionskoeffizienten  $\beta_j$  der unabhängigen Variablen proportional zu ihrer Erklärungskraft für die Chancenverteilung (OR) der abhängigen Variablen in Subskalen umgewandelt werden. Für alle Prädiktoren kann anhand der gewichteten Subskalen eine bestimmte maximale Punktezahl von einer Skala von 0-100 vergeben werden (Harrell, 2001, S. 367). Der Summenscore aller Prädiktoren wird dann auf die Skala der mo-

delbasierten vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten abgebildet. In Abhängigkeit der individuellen Merkmalsausprägungen kann dadurch für jedes Individuum die modelbasierte vorhergesagte Eintrittswahrscheinlichkeit abgelesen werden. Ähnlich wie oben beschrieben, lässt sich auch von einem Nomogramm entnehmen, dass positive  $\beta_j$ -Werte das Eintreten ( $y = 1$ ) und negative  $\beta_j$ -Werte das Nicht-Eintreten ( $y = 0$ ) eines bestimmten Ereignisses für die abhängigen Variablen bewirken (Harrell, 2001, S. 367); die Werte der einzelnen Prädiktoren an den Subskalen sind je nach Vorzeichen der Regressionskoeffizienten angeordnet.

e) *Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve*

Zur Bewertung der Qualität eines Prädiktionsmodells kann die sogenannte Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve herangezogen werden. Mit ihrer Hilfe kann unter anderem festgestellt werden, wie gut ein Test zwischen zwei Gruppen anhand eines externen Kriteriums differenzieren kann (Goldhammer et al., 2007). Dabei werden verschiedene Werte der Sensitivität (Richtig-Positive-Rate) und der 1-Spezifität (Falsch-Positive-Rate) in einem Diagramm gegeneinander aufgetragen; jedem Wert entspricht dabei ein Punktepaar aus der Kombination von Sensitivität und 1-Spezifität (Altenburg, 2009). Der Test kann dann gut zwischen zwei Gruppen unterscheiden, wenn die ROC-Kurve oberhalb der Diagonale verläuft. Liegt dagegen die Kurve in der Nähe der Diagonale, so kann der Test zwischen den beiden Gruppen nicht trennen; man geht deshalb von einem Zufallsprozess aus (Goldhammer et al., 2007). Zum Prognosemaß eines Modells kann die Fläche unter der Kurve ( $AUC = \text{Area Under Curve}$  oder auch concordance index (c-index) genannt) berechnet werden (Hosmer et al., 2000, S. 162). Die AUC bzw. der c-Index können Werte zwischen 0 und 1 annehmen; je höher der Wert, desto besser ist die Vorhersagequalität eines Modells. Nach Hosmer und Lemeshow kann der Flächeninhalt unter der ROC-Kurve und damit die Qualität eines Vorhersagemodells folgendermaßen interpretiert werden (Hosmer et al., 2000, S. 162):

$AUC = 0.5:$	zufällige Prognose
$0.7 \leq AUC < 0.8:$	akzeptable Prognose
$0.8 \leq AUC < 0.9:$	gute Prognose
$0.9 \leq AUC:$	exzellente Prognose

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde versucht, mit Hilfe der schrittweisen multiplen logistischen Regressionsanalyse Prädiktoren für die Entwicklung von Komplikationen während eines AES unabhängig von den angewendeten therapeutischen Maßnahmen (Carbamazepin n = 374; Valproinsäure n = 453) zu finden. Durch das multivariate Analyseverfahren konnte der Einfluss mehrerer Variablen für die Entstehung von Krampfanfällen und Delirien untersucht werden. Auch Abweichungen der Baseline-Parameter zwischen den beiden Therapiegruppen wurden in der Analyse berücksichtigt. Zudem konnten statistisch relevante Verzerrungen (bias) beachtet werden. Im Rahmen der logistischen Regressionsanalysen wurden Chancenverhältnisse (Odds Ratios) für das Auftreten von kritischen Ereignissen wie Krampfanfällen und Delirien berechnet. Nach Bereinigung von Störfaktoren (cofounder) ergab sich eine adjustierte OR mit einem Konfidenzintervall (KI) von 95 %. Zur Veranschaulichung der Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse wurden zwei Nomogramme erstellt, eine für die Risikoprädiktion von Krampfanfällen und eine andere für die Risikoprädiktion von Delirien. Zur Beurteilung der Qualität der beiden Vorhersagemodelle wurde jeweils eine ROC-Kurve gezeichnet und der c-Index berechnet. Die Ergebnisse der statistischen Analysen werden im folgenden Abschnitt vorgestellt.

### 3. Ergebnisse

Zur Risikoprädiktion von Komplikationen im Rahmen eines Alkoholentzuges werden im Folgenden Patienten miteinander verglichen, die während eines AES unabhängig von der antikonvulsiven Medikation einen cerebralen Krampfanfall (CK+) und/oder ein Delirium tremens (DT+) bzw. keinen cerebralen Krampfanfall (CK-) und/oder kein Delirium tremens (DT-) entwickelten. Von 827 Patienten hatten 61 (7.4 %) Patienten Krampfanfälle und 46 (5.6 %) Patienten Delirien. Krampfanfälle und Delirien traten gemeinsam bei 5 Patienten (< 1 %) auf. Der Vergleich der Patienten mit und ohne Komplikationen erfolgt im Hinblick auf die Grundlagenparameter und Anamnese, klinische Daten sowie Laborwerte. Nach Ausarbeitung der signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen werden die Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsanalyse vorgestellt. Die durch die Regressionsanalyse identifizierten Risikofaktoren zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Krampfanfällen und Delirien während eines AES werden auch in Form von Nomogrammen dargestellt. Schließlich werden zur Bewertung der Vorhersagequalität der Risikomodelle für Krampfanfällen und Delirien die Ergebnisse der ROC-Analysen vorgestellt.

#### 3.1 Vergleich von Patienten mit und Patienten ohne Krampfanfall

##### 3.1.1 *Baseline-Parameter und Anamnese*

Von 827 Patienten traten bei 61 Patienten Krampfanfälle und bei 766 Patienten keine Krampfanfälle auf. Diese beiden Gruppen werden zunächst im Hinblick auf die Grundlagenparameter und auf die Anamnese der Patienten untersucht. Bezüglich des Alters und des Geschlechts konnten keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Das Durchschnittsalter betrug bei Patienten mit CK 44 und ohne CK 45 Jahre; der Anteil der männlichen Patienten lag bei 72 % (CK+) bzw. bei 73 % (CK-). Im Hinblick auf die präexistierenden Begleiterkrankungen der Patienten ergaben sich auch keine bedeutenden Differenzen. Eine chronische Pankreatitis hatten 2 % der Patienten mit CK und 3 % der Patienten ohne CK; eine Leberzirrhose war bei 13 % der Patienten mit CK und bei 12 % der Patienten ohne CK vorhanden. Die Dauer der Alkoholabhängigkeit war in beiden Gruppen ähnlich lang: Durchschnittlich waren die Patienten seit 16 (CK+) bzw. seit 15 (CK-) Jahren abhängig vom Alkohol. Auch die Menge des täglich konsumier-

ten Alkohols schien keinen Einfluss auf die Entwicklung von CK zu haben. Patienten mit CK nahmen ähnlich viel Ethanol (215 g) pro Tag zu sich wie Patienten ohne CK (233 g). Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen konnten unter anderem in der Patientengeschichte über die Alkoholkrankheit festgestellt werden. Zunächst wurde die Häufigkeit des Auftretens von Krampfanfällen und Delirien in der Vergangenheit der alkoholabhängigen Patienten mit und ohne CK untersucht. Während Delirien in der Vorgeschichte in beiden Gruppen ähnlich häufig vorkamen (12 bei CK+ vs. 14 % bei CK-), war die Inzidenz der Krampfanfälle in der Anamnese bei Patienten mit CK höher als bei Patienten ohne CK (59 vs. 41 %;  $p = 0.007$ ). Zudem hatten Patienten mit CK häufiger eine bekannte strukturelle Hirnläsion in der Anamnese im Vergleich zu den Patienten ohne CK (21 vs. 4 %;  $p < 0.001$ ). Weiterhin konnte festgestellt werden, dass die Inzidenz eines Krampfanfalls als Grund der stationären Aufnahme bei Patienten mit CK signifikant höher war als bei Patienten ohne CK (34 vs. 14 %;  $p < 0.001$ ). Schließlich haben Patienten mit CK öfter ein Delirium während eines AES entwickelt als Patienten ohne CK (15 vs. 5 %;  $p = 0.004$ ). Die Ergebnisse sind im Einzelnen in Tabelle 1 dargestellt:

Tabelle 1: Baseline-Parameter und Anamnese der Patienten mit CK vs. ohne CK

	CK n = 61	Kein CK n = 766	p-Wert
Alter (Jahre)	44 (10)	45 (10)	0.630
Geschlecht (männlich)	44 (72 %)	562 (73 %)	0.834
Präexistierende Begleiterkrankungen			
<i>Chronische Pankreatitis</i>	1 (2 %)	20 (3 %)	1.000
<i>Leberzirrhose</i>	8 (13 %)	91 (12 %)	0.775
Dauer der Alkoholabhängigkeit (Jahre)	16 (9)	15 (10)	0.519
Konsumierte Alkoholmenge pro Tag <sup>1</sup> (g)	215 (141)	233 (170)	0.527
Anamnese über die Alkoholabhängigkeit			
<i>Krampfanfall in der Anamnese</i>	36 (59 %)	314 (41 %)	0.007
<i>Delirium</i>	7 (12 %)	105 (14 %)	0.614
<i>Alkoholentzug in der Anamnese</i>	45 (74 %)	544 (71 %)	0.681
<i>Strukturelle Hirnläsionen</i>	13 (21 %)	29 (4 %)	< 0.001
Grund der stationären Aufnahme			
<i>Manifester Entzug</i>	8 (13 %)	114 (15 %)	0.725
<i>Elektiv zum Alkoholentzug</i>	15 (25 %)	242 (32 %)	0.253
<i>Alkoholintoxikation</i>	17 (28 %)	301 (39 %)	0.076
<i>Krampfanfall</i>	21 (34 %)	109 (14 %)	< 0.001
Auftreten von Delirium tremens	9 (15 %)	37 (5 %)	0.004

Die Daten sind für kontinuierliche Parameter als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, bei kategorialen Daten als Häufigkeit (n, %) angegeben. Signifikante p-Werte sind kursiv dargestellt ( $p < 0.05$ ).

<sup>1</sup> Die Menge des täglich Alkoholkonsums wurde auf der Basis von Patientenangaben dokumentiert und wie folgt berechnet: Ethanol (g) = konsumierte Alkoholmenge (ml) x 0.8 x Alkoholgehalt (%) / 100.

### 3.1.2 Laborparameter

Bei der stationären Aufnahme der Patienten wurden verschiedene Laborparameter ermittelt. Im Hinblick auf  $\gamma$ -GT,  $\text{Na}^+$  und Kreatinin konnten keine relevanten Differenzen zwischen den beiden Patientengruppen festgestellt werden. Für die  $\gamma$ -GT wurden Werte von 566 U/l bei Patienten mit CK und 402 U/l bei Patienten ohne CK ermittelt. Die  $\text{Na}^+$ -Konzentration im Serum war bei beiden Patientengruppen identisch (139 mmol/l); auch die Werte für Kreatinin (0.7 mg/l) waren gleich. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen konnten bei den  $\text{K}^+$ - und den Thrombozyten-Werten festgestellt werden. Die Konzentration von  $\text{K}^+$  im Serum war bei der Patientengruppe mit CK niedriger als bei der Patientengruppe ohne CK (4.0 vs. 4.2 mmol/l;  $p = 0.029$ ). Auch die Zahl der Thrombozyten war bei Patienten mit CK niedriger als bei Patienten ohne CK (150 vs. 189 G/l;  $p = 0.001$ ). Die toxikologische Analyse ergab keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen: Der Urintest auf Benzodiazepine ist bei 33 % der Patienten mit CK und bei 21 % der Patienten ohne CK positiv ausgefallen; die Ethanolkonzentration im Serum lag bei beiden Patientengruppen bei 2.4 g/l. Die Ergebnisse sind im Einzelnen in Tabelle 2 dargestellt:

Tabelle 2: Laborparameter der Patienten mit CK vs. ohne CK

	CK n = 61	Kein CK n = 766	p-Wert
Laborparameter			
$\gamma$ -GT (U/l)	566 (837)	402 (608)	0.253
$\text{Na}^+$ (mmol/l)	139 (5)	139 (5)	0.774
$\text{K}^+$ (mmol/l)	4.0 (0.4)	4.2 (0.5)	<i>0.029</i>
Kreatinin (mg/l)	0.7 (0.2)	0.7 (0.4)	0.110
Thrombozyten (G/l)	150 (81)	189 (94)	<i>0.001</i>
Toxikologische Analyse bei Aufnahme			
Benzodiazepine im Urin positiv	20 (33 %)	158 (21 %)	0.189
Ethanol im Serum (g/l)	2.4 (1.8)	2.4 (1.7)	0.895

Die Daten sind für kontinuierliche Parameter als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, bei kategorialen Daten als Häufigkeit (n, %) angegeben. Signifikante p-Werte sind kursiv dargestellt ( $p < 0.05$ ).

### 3.1.3 Klinische Daten

Bei der Aufnahme der Patienten zur stationären Behandlung wurden der Blutdruck und die Herzfrequenz gemessen. Die Schwere der Entzugssymptomatik wurde nach der AWS-Skala beurteilt. Im Hinblick auf die hämodynamischen Messwerte konnten keine bedeutenden Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Der systolische Blutdruck lag bei 139 mmHg (CK+) bzw. bei 141 mmHg (CK-); der diastolische Blutdruck lag bei 89 mmHg (CK+) bzw. bei 90 mmHg (CK-). Für die Herzfrequenz wurden identische Werte (97 pro Min) in beiden Patientengruppen ermittelt. Auch die Schwere der Entzugssymptomatik nach der AWS-Skala konnte in den beiden Gruppen ähnlich beurteilt werden: Die maximal vergebene Punktzahl lag bei Patienten mit CK bei 9, bei Patienten ohne CK bei 8 Punkten. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen konnte bei der Entwicklung der Entzugssymptomatik festgestellt werden: Patienten mit CK haben nach der stationären Aufnahme die maximal vergebene AWS-Punktzahl wesentlich später erreicht als Patienten ohne CK (34 vs. 18 h;  $p < 0.001$ ). Die Ergebnisse sind im Einzelnen in Tabelle 3 dargestellt:

Tabelle 3: Klinische Daten der Patienten mit CK vs. ohne CK

	CK n = 61	Kein CK n = 766	p-Wert
Hämodynamische Parameter bei Aufnahme			
<i>RR systolisch (mmHg)</i>	139 (20)	141 (20)	0.584
<i>RR diastolisch (mmHg)</i>	89 (14)	90 (14)	0.870
<i>Herzfrequenz (pro Min)</i>	97 (18)	97 (18)	0.797
Alcohol Withdrawal Scale (AWS)			
<i>Maximale AWS-Punktzahl</i>	9 (4)	8 (3)	0.96
<i>Maximale AWS-Punktzahl nach Aufnahme (h)</i>	34 (36)	18 (19)	< 0.001

Die Daten sind für kontinuierliche Parameter als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, bei kategorialen Daten als Häufigkeit (n, %) angegeben. Signifikante p-Werte sind kursiv dargestellt ( $p < 0.05$ ).

Zudem konnte festgestellt werden, dass Patienten mit CK signifikant länger medikamentös behandelt werden mussten als Patienten ohne CK ( $127 \pm 87$  vs.  $86 \pm 49$  h;  $p < 0.001$ ). Die kumulative Menge von Clomethiazol war bei Patienten mit CK höher als bei Patienten ohne CK ( $8.1 \pm 5.9$  vs.  $5.7 \pm 4.4$  g;  $p < 0.001$ ). Die Dauer des stationären Aufenthaltes war bei Patienten mit CK eindeutig länger als bei den Patienten ohne CK ( $12 \pm 7$  vs.  $8 \pm 5$  d;  $p < 0.001$ ). Schließlich mussten intensivmedizinische Behandlungsmaßnahmen bei Patienten



mit CK häufiger in Anspruch genommen werden als bei Patienten ohne CK (16 vs. 3.5 %;  $p < 0.001$ ).

### 3.1.4 Zusammenfassung: Signifikante Unterschiede

Zusammenfassend lassen sich Patienten mit CK im Vergleich zu Patienten ohne CK folgendermaßen charakterisieren: In der Anamnese von Patienten mit CK findet man öfter Krampfanfälle und strukturelle Hirnläsionen vor als bei Patienten ohne CK. Sie werden häufiger im Zustand nach einem Krampfanfall zur stationären Behandlung aufgenommen und entwickeln öfter ein Delirium während eines AES als Patienten ohne CK. Die Konzentration von  $K^+$  und die Anzahl von Thrombozyten sind bei (CK+)-Patienten niedriger als bei (CK-)-Patienten. Die maximal vergebene AWS-Punktzahl erreichen Patienten mit CK später nach der stationären Aufnahme als Patienten ohne CK. Sie werden länger medikamentös behandelt, auch ihr Aufenthalt im Krankenhaus verlängert sich im Gegensatz zu Patienten ohne CK. Die kumulative Menge des angeordneten Clomethiazol ist bei (CK+)-Patienten höher als bei (CK-)-Patienten. Schließlich werden Patienten mit CK häufiger auf der Intensivstation behandelt als Patienten ohne CK.

Die signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne CK sind im Einzelnen in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 4: Signifikante Unterschiede der Patienten mit CK vs. ohne CK

	CK n = 61	Kein CK n = 766	p-Wert
Krampfanfall in der Anamnese	36 (59 %)	314 (41 %)	0.007
Strukturelle Hirnläsionen in der Anamnese	13 (21 %)	29 (4 %)	< 0.001
Krampfanfall als Grund zur stationären Aufnahme	21 (34 %)	109 (14 %)	< 0.001
Auftreten von Delirien während eines AES	9 (15 %)	37 (5 %)	0.004
$K^+$ -Konzentration (mmol/l)	4.0 (0.4)	4.2 (0.5)	0.029
Thrombozytenzahl (G/l)	150 (81)	189 (94)	0.001
Maximale AWS Punktzahl nach Aufnahme (h)	34 (36)	18 (19)	< 0.001
Dauer der medikamentösen Therapie (h)	127 ± 87	86 ± 49	< 0.001
Kumulative Menge an Clomethiazol (g)	8.1 ± 5.9	5.7 ± 4.4	< 0.001
Dauer des stationären Aufenthaltes (d)	12 ± 7	8 ± 5	< 0.001
Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Versorgung (%)	16	3.5	< 0.001

Die Daten sind für kontinuierliche Parameter als Mittelwert ± Standardabweichung, bei kategorialen Daten als Häufigkeit (n, %) angegeben.

## 3.2 Vergleich von Patienten mit und Patienten ohne Delirium tremens

### 3.2.1 Baseline-Parameter und Anamnese

Von den 827 Patienten haben 46 Patienten ein DT und 781 Patienten kein DT entwickelt. Im Hinblick auf die Grundlagenparameter und Anamnese konnten zwischen diesen beiden Gruppen folgende signifikante Unterschiede festgestellt werden: Patienten mit DT waren älter als die Patienten ohne DT (49 vs. 45 Jahre;  $p = 0.0231$ ). Die täglich konsumierte Alkoholmenge war niedriger bei Patienten mit DT als bei Patienten ohne DT (164 vs. 236 g;  $p = 0.007$ ). In der Anamnese wurden strukturelle Hirnläsionen bei der Patientengruppe mit DT häufiger festgestellt als bei der Patientengruppe ohne DT (26 vs. 4 %;  $p < 0.001$ ); der Anteil der Patienten, die über mindestens einen Alkoholentzug in der Anamnese berichteten, war in der Gruppe DT+ niedriger als in der Gruppe DT- (52 vs. 72 %;  $p = 0.006$ ). Patienten mit DT wurden im Vergleich zu Patienten ohne DT seltener elektiv (11 vs. 32 %;  $p = 0.002$ ) oder intoxikiert (20 vs. 40 %;  $p = 0.007$ ) zum stationären Alkoholentzug aufgenommen, dagegen häufiger nach einem Krampfanfall (46 vs. 14 %;  $p < 0.001$ ) oder mit manifestem Entzug (24 vs. 14 %;  $p = 0.067$ ). Zudem entwickelten Patienten mit DT häufiger Krampfanfälle während eines AES als Patienten ohne DT (20 vs. 7 %;  $p = 0.004$ ). Keine relevanten Unterschiede konnten zwischen den beiden Gruppen bezüglich des Geschlechts und der präexistierenden Begleiterkrankungen festgestellt werden: Männlich waren 72 % der Patienten mit DT und 73 % der Patienten ohne DT. Eine Leberzirrhose kam bei 15 % der Patienten mit DT und bei 12 % der Patienten ohne DT vor; an einer chronischen Pankreatitis waren nur Patienten ohne DT (3 %) erkrankt. Die Ergebnisse sind im Einzelnen in Tabelle 5 veranschaulicht:

Tabelle 5: Baseline-Parameter und Anamnese der Patienten mit DT vs. ohne DT

	DT n = 46	Kein DT n = 781	p-Wert
Alter (Jahre)	49 (10)	45 (10)	0.0231
Geschlecht (männlich)	33 (72 %)	573 (73 %)	0.808
Präexistierende Begleiterkrankungen			
<i>Chronische Pankreatitis</i>	0	21 (3 %)	0.624
<i>Leberzirrhose</i>	7 (15 %)	92 (12 %)	0.485
Dauer der Alkoholabhängigkeit (Jahre)	19 (9)	14 (10)	0.565
Konsumierte Alkoholmenge pro Tag <sup>1</sup> (g)	164 (139)	236 (169)	0.007
Anamnese über die Alkoholabhängigkeit			
<i>Krampfanfall in der Anamnese</i>	22 (48 %)	328 (42 %)	0.450
<i>Delirium</i>	9 (20 %)	103 (13 %)	0.198
<i>Alkoholentzug in der Anamnese</i>	24 (52 %)	565 (72 %)	0.006
<i>Strukturelle Hirnläsionen</i>	12 (26 %)	30 (4 %)	< 0.001
Grund der stationären Aufnahme			
<i>Manifester Entzug</i>	11 (24 %)	111 (14 %)	0.067
<i>Elektiv zum Alkoholentzug</i>	5 (11 %)	252 (32 %)	0.002
<i>Alkoholintoxikation</i>	9 (20 %)	309 (40 %)	0.007
<i>Krampfanfall</i>	21 (46 %)	109 (14 %)	< 0.001
Auftreten von cerebralen Krampfanfällen	9 (20 %)	52 (7 %)	0.004

Die Daten sind für kontinuierliche Parameter als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, bei kategorialen Daten als Häufigkeit (n, %) angegeben. Signifikante p-Werte sind kursiv dargestellt ( $p < 0.05$ ).

<sup>1</sup> Die Menge des täglich Alkoholkonsums wurde auf der Basis von Patientenangaben dokumentiert und wie folgt berechnet: Ethanol (g) = konsumierte Alkoholmenge (ml) x 0.8 x Alkoholgehalt (%) / 100.

### 3.2.2 Laborparameter

Folgende signifikante Unterschiede konnten bezüglich der Laborparameter bei der stationären Aufnahme der Patienten mit und ohne DT festgestellt werden: Patienten mit DT hatten im Vergleich zu Patienten ohne DT einen höheren  $\gamma$ -GT-Wert (753 vs. 399 U/l;  $p < 0.001$ ), aber eine erniedrigte Konzentration von  $\text{Na}^+$  (138 vs. 140 mmol/l;  $p = 0.023$ ) und  $\text{K}^+$  (3.8 vs. 4.2 mmol/l;  $p < 0.001$ ) sowie eine niedrigere Thrombozytenzahl (119 vs. 190 G/l;  $p < 0.001$ ). Zudem war die Konzentration von Ethanol im Serum bei Aufnahme bei der Patientengruppe mit DT niedriger als bei der Patientengruppe ohne DT (1.4 vs. 2.4 g/l;  $p < 0.001$ ). Die Werte für Kreatinin (0.7 mg/dl) waren in beiden Gruppen gleich. Die Untersuchung des Urins auf Benzodiazepine ergab keine relevante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen: 24 % der Patienten mit DT und 21 % der Patienten ohne DT wurden

auf Benzodiazepine im Urin positiv getestet. Die Ergebnisse sind im Einzelnen in Tabelle 6 dargestellt:

Tabelle 6: Laborparameter der Patienten mit DT vs. ohne DT

	DT n = 46	Kein DT n = 781	p-Wert
Laborparameter			
<i>γ-GT (U/l)</i>	753 (958)	399 (599)	< 0.001
<i>Na+ (mmol/l)</i>	138 (6)	140 (5)	0.023
<i>K+ (mmol/l)</i>	3.8 (0.5)	4.2 (0.5)	< 0.001
<i>Kreatinin (mg/l)</i>	0.7 (0.2)	0.7 (0.4)	0.567
<i>Thrombozyten (G/l)</i>	119 (62)	190 (93)	< 0.001
Toxikologische Analyse bei Aufnahme			
<i>Benzodiazepine im Urin positiv</i>	11 (24 %)	167 (21 %)	0.311
<i>Ethanol im Serum (g/l)</i>	1.4 (1.7)	2.4 (1.6)	< 0.001

Die Daten sind für kontinuierliche Parameter als Mittelwert ± Standardabweichung, bei kategorialen Daten als Häufigkeit (n, %) angegeben. Signifikante p-Werte sind kursiv dargestellt ( $p < 0.05$ ).

### 3.2.3 Klinische Daten

Im Hinblick auf die hämodynamischen Parameter bei der Aufnahme der Patienten konnten keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Der systolische Blutdruck lag bei Patienten mit DT bei 139 mmHg und bei Patienten ohne DT bei 141 mmHg; der diastolische Blutdruck lag bei 88 mmHg (DT+) und bei 90 mmHg (DT-). Für die Herzfrequenz konnten beinahe identische Werte gemessen werden: 96 pro Minute bei Patienten mit DT und 97 pro Minute bei Patienten ohne DT. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen konnten bezüglich der Schwere der Entzugssymptomatik nach AWS ermittelt werden. Patienten mit DT entwickelten eine stärkere Entzugssymptomatik während eines AES im Vergleich zu Patienten ohne DT und sie haben deshalb eine höhere maximale Punktzahl nach AWS erhalten als Patienten ohne DT (13 vs. 8 Punkte;  $p < 0.001$ ). Zudem haben Patienten mit DT nach der stationären Aufnahme die maximal vergebene AWS-Punktzahl wesentlich später erreicht als Patienten ohne DT (36 vs. 18 h;  $p < 0.001$ ). Die Ergebnisse sind im Einzelnen in Tabelle 7 dargestellt:

Tabelle 7: Klinische Daten der Patienten mit DT vs. ohne DT

	DT n = 46	Kein DT n = 781	p-Wert
Hämodynamische Parameter bei Aufnahme			
<i>RR systolisch (mmHg)</i>	139 (18)	141 (20)	0.684
<i>RR diastolisch (mmHg)</i>	88 (13)	90 (91)	0.249
<i>Herzfrequenz (pro Min)</i>	96 (17)	97 (18)	0.722
Alcohol Withdrawal Scale (AWS)			
<i>AWS maximale Punktzahl</i>	13 (5)	8 (3)	< 0.001
<i>AWS maximale Punktzahl nach Aufnahme (h)</i>	36 (28)	18 (20)	< 0.001

Die Daten sind für kontinuierliche Parameter als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, bei kategorialen Daten als Häufigkeit (n, %) angegeben. Signifikante p-Werte sind kursiv dargestellt ( $p < 0.05$ ).

Zudem konnten folgende signifikante Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen festgestellt werden: Patienten mit DT mussten deutlich länger medikamentös behandelt werden als Patienten ohne DT ( $135 \pm 103$  vs.  $86 \pm 49$  h;  $p = 0.002$ ). Die Dauer des stationären Aufenthaltes war bei Patienten mit DT im Vergleich zu Patienten ohne DT ( $13 \pm 11$  vs.  $8 \pm 5$  d;  $p < 0.001$ ) länger und in der Patientengruppe mit DT mussten intensivmedizinische Behandlungsmaßnahmen häufiger in Anspruch genommen werden als in der Patientengruppe ohne DT (59 vs. 1.3 %;  $p < 0.001$ ).

#### 3.2.4 Zusammenfassung: Signifikante Unterschiede

Zusammengefasst können Patienten mit DT im Vergleich zu Patienten ohne DT folgendermaßen beschrieben werden: Patienten mit DT sind älter und ihr täglicher Alkoholkonsum ist niedriger als bei Patienten ohne DT. In der Anamnese findet man bei (DT+)-Patienten öfter strukturelle Hirnläsionen als bei (DT-)-Patienten; auch der Anteil von Patienten mit Alkoholentzug in der Vergangenheit liegt höher bei (DT+)-Patienten im Vergleich zu (DT-)-Patienten. Patienten mit DT werden seltener elektiv oder intoxikiert zur stationären Behandlung aufgenommen als Patienten ohne DT; sie werden aber häufiger im Zustand nach einem Krampfanfall eingeliefert als Patienten ohne DT. Auch während eines AES entwickeln (DT+)-Patienten öfter einen Krampfanfall als (DT-)-Patienten. Die Konzentration von  $\text{Na}^+$  und  $\text{K}^+$  sowie die Zahl der Thrombozyten sind niedriger, der Wert für die  $\gamma$ -GT ist höher bei Patienten mit DT als ohne DT. Die Konzentration von Ethanol im Serum liegt niedriger bei (DT+)-Patienten als bei (DT-)-Patienten. Die maximal vergebene AWS-Punktzahl ist bei Patienten mit DT höher als bei Patienten ohne DT; diese erreichen (DT+)-Patienten nach der stationären Aufnahme allerdings später als (DT-)-Patienten. Pa-

tienten mit DT werden länger medikamentös behandelt; auch ist ihr Aufenthalt im Krankenhaus länger als bei Patienten ohne DT. Schließlich werden Patienten mit DT häufiger auf der Intensivstation behandelt als Patienten ohne DT.

Signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen mit und ohne DT sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 8: Signifikante Unterschiede der Patienten mit DT vs. ohne DT

	DT n = 46	Kein DT n = 781	p-Wert
Alter (Jahre)	49 (10)	45 (10)	0.0231
Konsumierte Alkoholmenge pro Tag (g) <sup>1</sup>	164 (139)	236 (169)	0.007
Alkoholzug in der Anamnese	24 (52 %)	565 (72 %)	0.006
Strukturelle Hirnläsionen in der Anamnese	12 (26 %)	30 (4 %)	< 0.001
Grund zur stationären Aufnahme			
<i>Elektiv zum Alkoholzug</i>	5 (11 %)	252 (32 %)	0.002
<i>Alkoholintoxikation</i>	9 (20 %)	309 (40 %)	0.007
<i>Krampfanfall</i>	21 (46 %)	109 (14 %)	< 0.001
Auftreten von Krampfanfällen während eines AES	9 (20 %)	52 (7 %)	0.004
Laborparameter			
<i>γ-GT (U/l)</i>	753 (958)	399 (599)	< 0.001
<i>Na<sup>+</sup> (mmol/l)</i>	138 (6)	140 (5)	0.023
<i>K<sup>+</sup> (mmol/l)</i>	3.8 (0.5)	4.2 (0.5)	< 0.001
<i>Thrombozyten (G/l)</i>	119 (62)	190 (93)	< 0.001
Ethanolkonzentration im Serum (g/l)	1.4 (1.7)	2.4 (1.6)	< 0.001
Alcohol Withdrawal Scale (AWS)			
<i>AWS maximale Punktzahl</i>	13 (5)	8 (3)	< 0.001
<i>AWS maximale Punktzahl nach Aufnahme (h)</i>	36 (28)	18 (20)	< 0.001
Dauer der medikamentösen Behandlung (h)	135 ± 103	86 ± 49	0.002
Dauer des stationären Aufenthaltes (d)	13 ± 11	8 ± 5	< 0.001
Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Versorgung (%)	59	1.3	< 0.001

Die Daten sind für kontinuierliche Parameter als Mittelwert ± Standardabweichung, bei kategorialen Daten als Häufigkeit (n, %) angegeben.

<sup>1</sup> Die Menge des täglich Alkoholkonsums wurde auf der Basis von Patientenangaben dokumentiert und wie folgt berechnet: Ethanol (g) = konsumierte Alkoholmenge (ml) x 0.8 x Alkoholgehalt (%) / 100.

### 3.3 Risikoprädiktion von Krampfanfällen

#### 3.3.1 Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse

Mit Hilfe der multivariaten logistischen Regressionsanalyse wurden für das Auftreten von cerebralen Krampfanfällen während eines AES folgende drei signifikante Risikofaktoren ermittelt:

- 1) Verzögertes Auftreten einer maximalen Entzugssymptomatik nach Aufnahme (h)
- 2) Strukturelle Hirnläsionen in der Anamnese
- 3) Krampfanfälle als Aufnahmegrund zur stationären Behandlung

*Zu 1:* Patienten, die nach der stationären Aufnahme verzögert eine maximale Entzugssymptomatik nach AWS (h) entwickelten, hatten ein erhöhtes Risiko, cerebrale Krampfanfälle während eines AES zu bekommen. Die OR lag bei jeder Erhöhung um 10 Stunden bei 1.23, was bedeutet, dass bei jeder Verzögerung der maximalen AES Symptomatik um 10 Stunden das Risiko für die Entwicklung eines CK um 23 % höher lag. Da es sich hier um eine stetige unabhängige Variable handelt, werden die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse wie folgt interpretiert: Der Regressionskoeffizient im logistischen Modell beträgt  $\beta_j = 0.208$ , also  $\beta_j > 0$  und ist damit positiv. Der Effektkoeffizient  $e^{\beta_j}$  beträgt 1.23, also  $e^{\beta_j} > 1$ . Da der Effektkoeffizient größer als 1 ist, bewirkt die Erhöhung des Prädiktors um eine Einheit eine Erhöhung der Chance um  $e^{\beta_j}$ . Jede Verzögerung der maximalen AES Symptomatik um 10 Stunden steigert also die Chance um 1.23 für das Auftreten von CK; dementsprechend steigt auch die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines CK während eines AES. Unter Berücksichtigung des dazugehörigen 95% Konfidenzintervalls muss davon ausgegangen werden, dass das Chancenverhältnis in der Grundgesamtheit mindestens 1.1 (vielleicht sogar bis zu 1.4) beträgt.

*Zu 2:* Patienten mit strukturellen Hirnläsionen in der Anamnese hatten ein 6.5-mal so hohes Risiko, Krampfanfälle während eines AES zu entwickeln wie Patienten ohne Hirnläsionen in der Vergangenheit. Zur Begründung: Liegt eine  $OR > 1$  bei dichotomen unabhängigen Variablen vor, so wird das Auftreten eines bestimmten Ereignisses unter dem Einfluss der unabhängigen Variablen  $x_1$  im Gegensatz zu  $x_2$  begünstigt. Unter Beachtung des

dazugehörigen 95% Konfidenzintervalls kann man hier feststellen, dass das Chancenverhältnis in der Grundgesamtheit mindestens 3.0 (vielleicht sogar bis zu 14.1) beträgt.

Zu 3: Schließlich hatten Patienten, die im Zustand nach einem Krampfanfall zur stationären Behandlung aufgenommen wurden, ein 2.6-mal höheres Risiko für die Entwicklung weiterer Krampfanfälle während eines Alkoholentzuges. Da es sich hier ebenfalls um dichotome unabhängige Variablen handelt, bedeutet eine  $OR > 1$  dass, die Ereigniswahrscheinlichkeit unter der Bedingung  $x_1$  im Gegensatz zu  $x_2$  steigt. Unter Berücksichtigung des dazugehörigen 95% Konfidenzintervalls muss in diesem Fall davon ausgegangen werden, dass das Chancenverhältnis in der Grundgesamtheit mindestens 1.4 (vielleicht sogar bis zu 4.8) beträgt. Die Ergebnisse sind im Einzelnen in Tabelle 9 dargestellt:

Tabelle 9: Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsanalyse: Risikofaktoren für CK

	Adjustierte OR	Regressionskoeffizient $\beta_j$	(95%) KI	p-Wert
Cerebraler Krampfanfall (CK)				
- AWS maximal nach Aufnahme (h)	1.23 (Erhöhung pro 10 h)	0.208	1.1 – 1.4	< 0.001
- Prävalenz von strukturellen Hirnläsionen <sup>1</sup>	6.5	1.877	3.0 – 14.1	< 0.001
- Krampfanfall als Grund zur Aufnahme	2.6	0.959	1.4 – 4.8	0.002

<sup>1</sup> Unter strukturellen Hirnläsionen wurden eingeordnet: Schädel-Hirn-Trauma und Blutungen, benigne oder maligne Hirntumore und epileptische Anfälle in der Anamnese sowie neurochirurgische Eingriffe in der Vergangenheit.

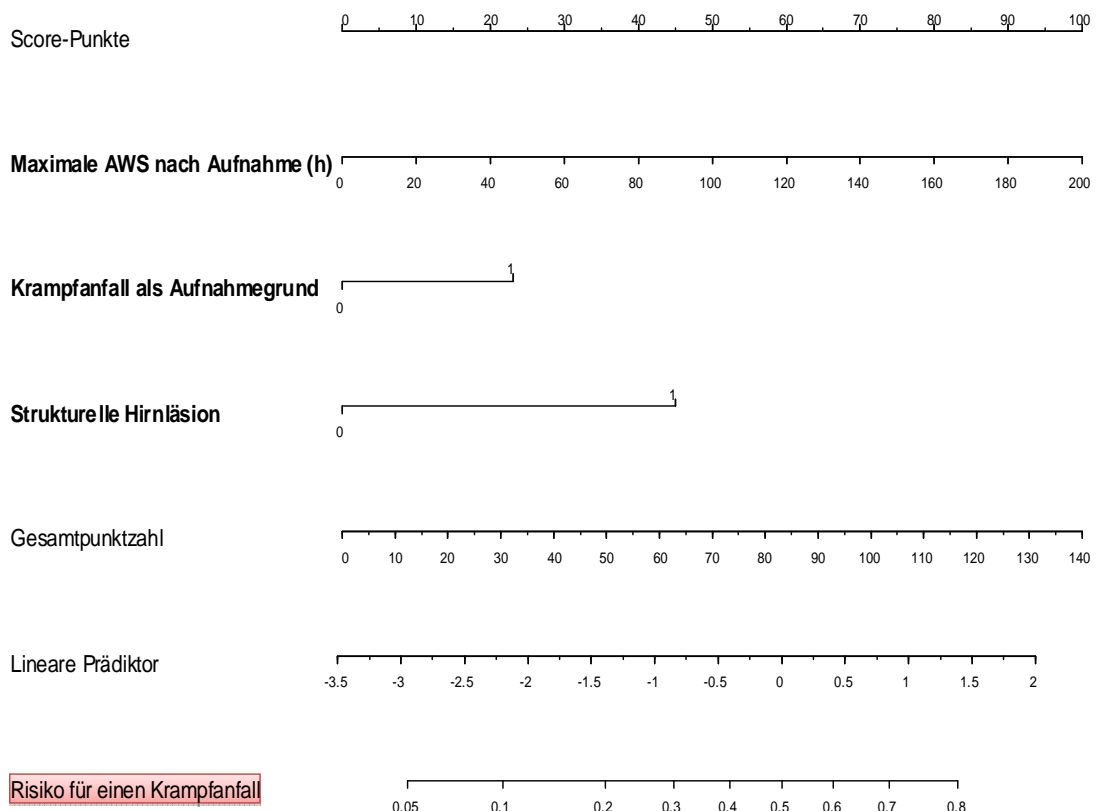
### 3.3.2 Nomogramm für die Risikoprädiktion von Krampfanfällen

Die durch die logistische Regressionsanalyse ermittelten Risikofaktoren für die Entwicklung von cerebralen Krampfanfällen während eines AES werden im Folgenden in Form eines Nomogramms dargestellt. Das Nomogramm dient in erster Linie der Veranschaulichung und der leichteren klinischen Anwendbarkeit des Prädiktionsmodells. Für die drei Risikoparameter der Krampfanfälle, also die maximale AWS-Symptomatik nach Aufnahme (h), der Krampfanfall als Aufnahmegrund sowie die strukturelle Hirnläsion in der Anamnese, können je nach ihrer Erklärungskraft bezüglich des Auftretens eines Krampfanfalls jeweils Score-Punkte zugeteilt werden. Für die maximale AWS-Symptomatik nach Aufnahme (h) können 0-100 Punkte, für den Krampfanfall als Aufnahmegrund können



maximal ca. 23 Punkte und für die strukturelle Hirnläsion in der Anamnese können höchstens 45 Punkte vergeben werden. Nach Addierung der einzelnen Score-Punkte wird die Gesamtpunktzahl mit der Skala zur Risikoabschätzung für cerebrale Krampfanfälle ins Verhältnis gesetzt. Basierend auf den Patientendaten der Studie gestattet das Nomogramm schließlich eine Risikoabschätzung für das Auftreten von Krampfanfällen während eines AES zwischen 5 und 80 %.

Nomogramm zur Risikoprädiktion von CK während eines AES



Beispiel zur Erklärung des Nomogramms:

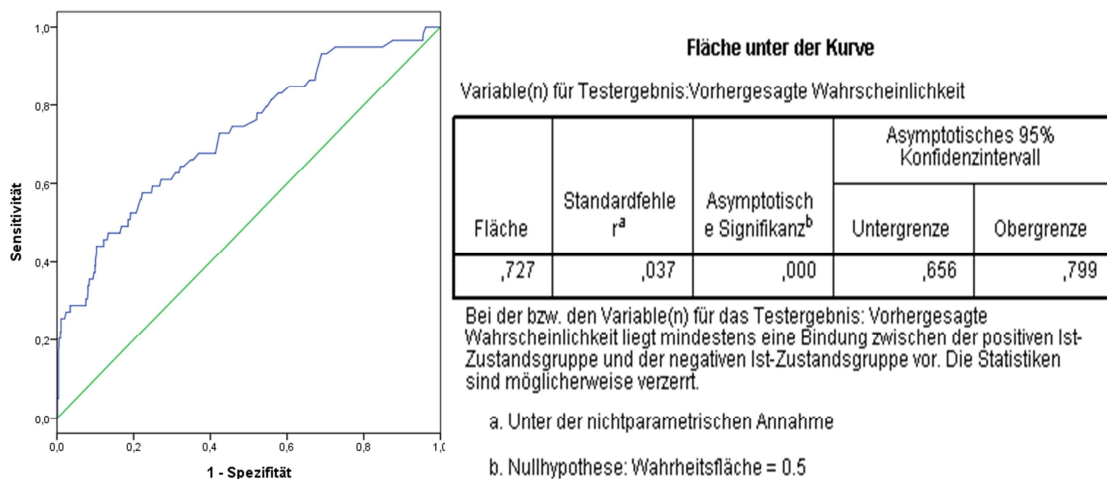
Ein Patient wird im Zustand nach einem Krampfanfall zum stationären Alkoholentzug aufgenommen. In der Anamnese findet man keine strukturellen Hirnläsionen vor. Eine ausgeprägte Entzugsymptomatik nach AWS entwickelt der Patient 160 Stunden nach der stationären Aufnahme. Demnach können für die Risikofaktoren der Krampfanfälle folgende Score-Punkte vergeben werden:

- 1) Für das Auftreten einer maximalen Entzugssymptomatik 160 Stunden nach der Aufnahme werden 80 Punkte vergeben
- 2) Für den Krampfanfall als Aufnahmegrund zur stationären Behandlung werden 23 Punkte zugeteilt
- 3) Da keine strukturellen Hirnläsionen in der Anamnese vorliegen, bekommt der Patient hier 0 Punkte

Die Anzahl der Gesamtpunkte ist 103. Von dem Nomogramm zur Risikoabschätzung für das Auftreten von Krampfanfällen kann man schließlich ablesen, dass der Patient mit 103 Punkten mit einer Wahrscheinlichkeit von 70 % einen Krampfanfall während eines AES entwickeln wird.

### 3.3.3 Bewertung der Vorhersagequalität des Risikomodells

Für die Bewertung der Qualität des Prädiktionsmodells für CK während eines AES konnte folgende ROC-Kurve berechnet werden:



Die Fläche unter der ROC- Kurve, also der c-index beträgt 0.727 mit einem Konfidenzintervall (95 %) von 0.656 – 0.799. Nach *Hosmer und Lemeshow* leistet das Risikomodell eine „akzeptable“ Prognose bei der Beurteilung von Patienten im Hinblick auf die Entwicklung von CK während eines AES. Basierend auf den Studienergebnissen können also Ärzte durch die Anwendung des Modells mit einer Wahrscheinlichkeit von 72.7 % Patienten im Hinblick auf CK richtig beurteilen. Die Anwendung des Risikomodells erhöht demnach die Wahrscheinlichkeit für eine richtige Bewertung eines Patienten um 22.7 %, ( $0.727 - 0.50 = 0.227$ ) im Vergleich zur Beurteilung der Patienten ohne dieses Risikomodell bzw. im Vergleich zur Entscheidungsfindung nach dem Zufallsprinzip.

### 3.4 Risikoprädiktion von Delirien

#### 3.4.1 Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse

Für die Entwicklung von Delirien während eines AES wurden mit Hilfe der logistischen Regressionsanalyse folgende drei signifikante Risikofaktoren ermittelt:

- 1) Niedrige  $K^+$ -Konzentration im Serum bei der Aufnahme (mmol/l)
- 2) Niedrige Thrombozytenzahl bei der Aufnahme (G/l)
- 3) Strukturelle Hirnläsionen in der Anamnese

*Zu 1:* Patienten mit einer niedrigeren  $K^+$ -Konzentration im Serum hatten bei der stationären Aufnahme ein höheres Risiko gegenüber Patienten mit unauffälligen Laborwerten, ein Delirium während eines AES zu entwickeln. Die OR lag bei einer Erhöhung des  $K^+$  um 1 mmol/l bei 0.33, was bedeutet, dass bei jeder Erhöhung des  $K^+$  um 1 mmol/l die Gefahr für die Entwicklung eines Deliriums um 0.33 kleiner geworden ist. Ein höheres  $K^+$  hat also eine präventive Wirkung bei der Entwicklung von Delirien. Da es sich hier um eine stetige unabhängige Variable handelt, werden die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse wie folgt interpretiert: Der Regressionskoeffizient im logistischen Modell beträgt  $\beta_j = -1.105$ , also  $\beta_j < 0$  und ist damit negativ. Der Effektkoeffizient  $e^{\beta_j}$  beträgt 0.33, also  $e^{\beta_j} < 1$ . Da der Effektkoeffizient kleiner als 1 ist, bewirkt die Erhöhung des Prädiktors um eine Einheit eine Verringerung der Chance um  $e^{\beta_j}$ . Jede Erhöhung des  $K^+$  um 1 mmol/l senkt also die Chance um 0.33 für das Auftreten von DT; dementsprechend sinkt auch die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines DT. Unter Berücksichtigung des dazugehörigen 95% Konfidenzintervalls muss davon ausgegangen werden, dass das Chancenverhältnis in der Grundgesamtheit mindestens 0.17 (vielleicht sogar bis zu 0.65) beträgt.

*Zu 2:* Patienten mit einer niedrigeren Thrombozytenzahl bei der Aufnahme hatten auch ein höheres Risiko gegenüber Patienten mit Thrombozytenwerten im Normbereich, ein Delirium zu entwickeln. Die OR lag bei einer Erhöhung der Anzahl von Thrombozyten um 100.000 bei 0.42, das heißt, dass bei jeder Erhöhung der Anzahl von Thrombozyten um 100.000 die Chance für die Entwicklung eines Deliriums um 0.42 kleiner geworden ist. Eine höhere Anzahl von Thrombozyten wirkte sich also ebenfalls präventiv auf die Entwicklung von Delirien aus. Da es sich hier ebenfalls um eine stetige unabhängige Variable han-

delt, werden die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse wie folgt interpretiert: Der Regressionskoeffizient im logistischen Modell beträgt  $\beta_j = -0.867$ , also  $\beta_j < 0$  und ist damit negativ. Der Effektkoeffizient  $e^{\beta_j}$  beträgt 0.42, also  $e^{\beta_j} < 1$ . Da der Effektkoeffizient kleiner als 1 ist, bewirkt die Erhöhung des Prädiktors um eine Einheit eine Verringerung der Chance um  $e^{\beta_j}$ . Jede Erhöhung der Anzahl von Thrombozyten um 100.000 senkt also die Chance um 0.42 für das Auftreten von DT; dementsprechend sinkt auch die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines DT. Unter Beachtung des dazugehörigen 95% Konfidenzintervalls kann man hier feststellen, dass das Chancenverhältnis in der Grundgesamtheit mindestens 0.26 (vielleicht sogar bis zu 0.69) beträgt.

Zu 3: Schließlich hatten Patienten mit strukturellen Hirnläsionen in der Anamnese ein 5.8-mal höheres Risiko für die Entwicklung eines Delirium tremens während eines AES wie Patienten ohne Hirnläsionen in der Vergangenheit. Zur Begründung: Liegt eine  $OR > 1$  bei dichotomen unabhängigen Variablen vor, so wird das Auftreten eines bestimmten Ereignisses unter dem Einfluss der unabhängigen Variablen  $x_1$  im Gegensatz zu  $x_2$  begünstigt. Unter Berücksichtigung des dazugehörigen 95% Konfidenzintervalls muss in diesem Fall davon ausgegangen werden, dass das Chancenverhältnis in der Grundgesamtheit mindestens 2.6 (vielleicht sogar bis zu 12.9) beträgt. Die Ergebnisse sind im Einzelnen in Tabelle 10 dargestellt:

Tabelle 10: Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsanalyse: Risikofaktoren für DT

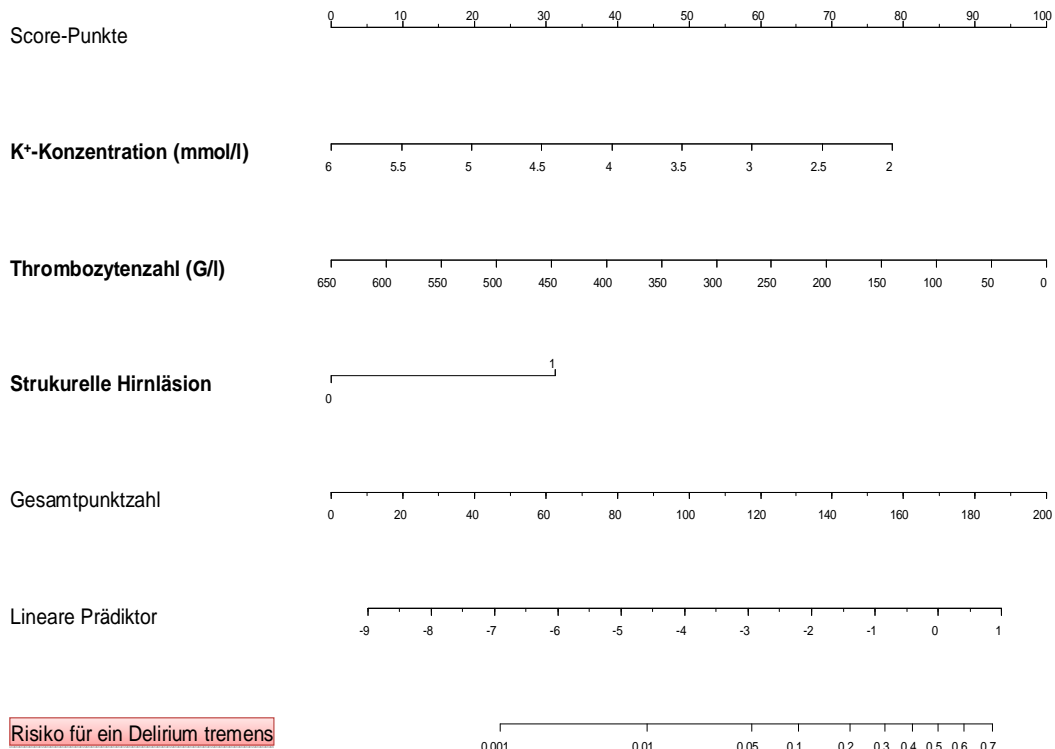
	Adjustierte OR	Regressionskoeffizient $\beta_j$	(95%) KI	p-Wert
Delirium tremens (DT)				
<i>K<sup>+</sup>-Konzentration (mmol/l)</i>	0.33 (Erhöhung pro 1 mmol/l)	- 1.105	0.17 – 0.65	0.001
<i>Thrombozytenzahl (G/l)</i>	0.42 (Erhöhung pro 100.000)	- 0.867	0.26 – 0.69	0.001
<i>Prävalenz von strukturellen Hirnläsionen<sup>1</sup></i>	5.8	1.764	2.6 – 12.9	< 0.001

<sup>1</sup> Unter strukturellen Hirnläsionen wurden eingeordnet: Schädel-Hirn-Trauma und Blutungen, benigne oder maligne Hirntumore und epileptische Anfälle in der Anamnese sowie neurochirurgische Eingriffe in der Vergangenheit.

### 3.4.2 Nomogramm für die Risikoprädiktion von Delirien

Die durch die logistische Regressionsanalyse ermittelten Risikofaktoren für die Entwicklung von Delirien während eines AES lassen sich ebenfalls in Form eines Nomogramms darstellen. Für die drei Risikoparameter für ein Delirium, also die Konzentration von  $K^+$  (mmol/l), die Anzahl der Thrombozyten (G/l) bei der Aufnahme sowie strukturelle Hirnläsionen in der Anamnese, können je nach ihrer Erklärungskraft bezüglich des Auftretens von Delirien jeweils Score-Punkte zugeteilt werden. Für die Konzentration von  $K^+$  können maximal ca. 78 Punkte, für die Anzahl der Thrombozyten können maximal 100 Punkte und für die strukturellen Hirnläsionen in der Anamnese können höchstens ca. 32 Punkte vergeben werden. Nach Addierung der einzelnen Score-Punkte wird die Gesamtpunktzahl mit dem Nomogramm zur Risikoabschätzung für ein Delirium tremens ins Verhältnis gesetzt. Anhand der Patientendaten der Studie kann schließlich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Delirien während eines AES zwischen 0.1 und 70 % abgeschätzt werden.

Nomogramm zur Risikoprädiktion von DT während eines AES



Beispiel zur Erklärung des Nomogramms:

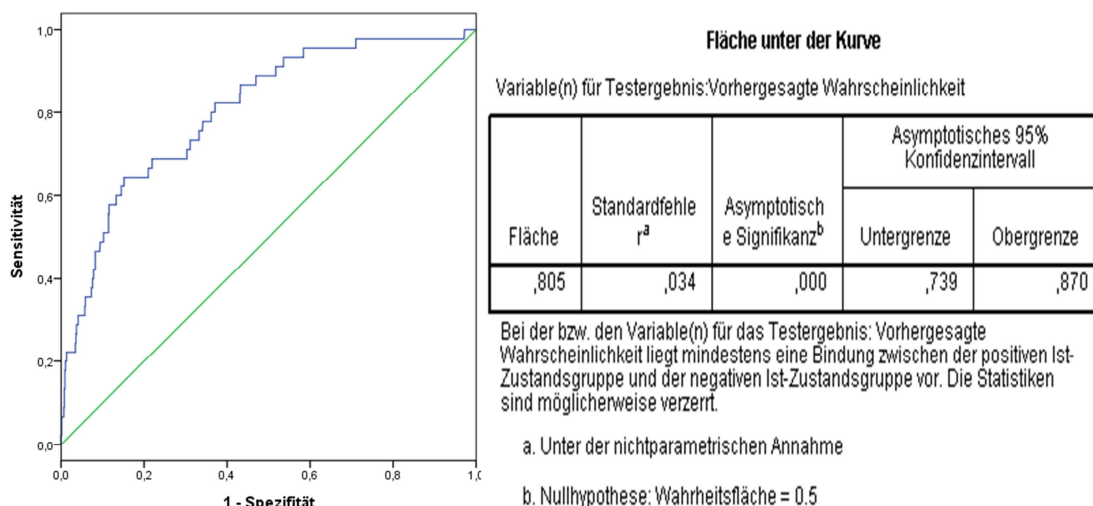
Ein Patient wird zum stationären Alkoholentzug aufgenommen. Bei Aufnahme liegt die  $K^+$ -Konzentration bei 3.0 mmol/l; die Anzahl der Thrombozyten beträgt 100 G/l. Zudem berichtet der Patient über ein Schädel-Hirn-Trauma, das er vor 2 Monaten erlitten hat. Demnach können für die Risikofaktoren eines Delirium tremens folgende Score-Punkte vergeben werden:

- 1) Für die  $K^+$ -Konzentration von 3.0 mmol/l bei der Aufnahme werden 58 Punkte vergeben
- 2) Für die Thrombozytenzahl von 100 G/l bei der Aufnahme werden 85 Punkte zugeteilt
- 3) Da eine strukturelle Hirnläsion in der Anamnese vorliegt, bekommt der Patient dafür 32 Punkte

Die Anzahl der Gesamtpunkte ist 175. Von dem Nomogramm zur Risikoabschätzung für das Auftreten von Delirien kann man schließlich ablesen, dass der Patient mit 175 Punkten mit einer Wahrscheinlichkeit von 60 % ein Delirium während eines AES entwickeln wird.

### 3.4.3 Bewertung der Vorhersagequalität des Risikomodells

Ähnlich wie für das Risikomodell zur Prädiktion von CK während eines AES konnte auch für das Vorhersagemodell von DT eine ROC-Kurve berechnet werden:



Die Fläche unter der ROC- Kurve, also der c-index beträgt hier 0.805 mit einem Konfidenzintervall (95 %) von 0.739 – 0.870. Nach *Hosmer und Lemeshow* leistet das Risikomodell eine „gute“ Prognose bei der Beurteilung von Patienten im Hinblick auf die Entwicklung von DT während eines AES. Basierend auf die Studienergebnisse können also Ärzte durch die Anwendung des Modells mit einer Wahrscheinlichkeit von 80.5 % Pa-

tienten im Hinblick auf ein DT richtig beurteilen. Die Anwendung des Risikomodells erhöht demnach die Wahrscheinlichkeit für eine richtige Bewertung eines Patienten um 30.5 %, ( $0.805 - 0.50 = 0.305$ ) im Vergleich zur Beurteilung der Patienten ohne dieses Risikomodell bzw. im Vergleich zur Entscheidungsfindung nach dem Zufallsprinzip.

## 4. Diskussion

Die vorliegende Untersuchung bestätigt die Wichtigkeit der bei der Aufnahme erhobenen individuellen Patientendaten. Aufgrund der Studienergebnisse konnte festgestellt werden, dass eine richtige Bewertung der Anamnese, der Laborparameter sowie der klinischen Daten bereits bei der ersten Untersuchung Hinweise darauf geben kann, welche Patienten ein kompliziertes AES mit Krampfanfällen oder Delirien entwickeln könnten. Um gefährdete Patienten frühzeitig erkennen und behandeln zu können, wurden in der Untersuchung Vorhersageparameter für Krampfanfälle und Delirien während eines AES gesucht. Zur Identifizierung von Risikofaktoren für Krampfanfälle und Delirien wurde eine schrittweise multiple logistische Regressionsanalyse angewendet. Mit ihrer Hilfe wurden jeweils drei signifikanten Prädiktoren für die beiden Komplikationen gefunden. Im Folgenden wird die Bedeutung dieser Vorhersageparameter näher erläutert. Zudem werden weitere in der Literatur bekannte Prädiktoren für Krampfanfälle und Delirien vorgestellt. Schließlich wird auf die Wichtigkeit der Anwendung eines Risikomodells im medizinischen Alltag aufmerksam gemacht sowie auf die Grenzen der Anwendbarkeit des Modells hingewiesen.

### 4.1 Prädiktoren für Krampfanfälle

#### 4.1.1 Prädiktoren der Studie

Für die Entwicklung von CK während eines AES konnten in der vorliegenden Untersuchung folgende drei signifikante Prädiktoren gefunden werden:

- 1) Verzögertes Auftreten einer maximalen Entzugssymptomatik nach Aufnahme
- 2) Strukturelle Hirnläsionen in der Anamnese
- 3) Krampfanfälle als Aufnahmegrund zur stationären Behandlung

*Zu 1: Das verzögerte Auftreten einer maximalen Entzugssymptomatik nach Aufnahme (h), gemessen mit Hilfe der AWS-Score als Prädiktor für CK während eines AES, war in der Literatur bisher nicht bekannt. Eine mögliche Erklärung, warum das verspätete Auftreten einer maximalen Entzugssymptomatik Hinweise auf CK während eines AES geben kann, resultiert aus der Erfahrung, dass Ärzte eine verstärkte Aufmerksamkeit den Patienten*



widmen, die insbesondere in der Frühphase des Entzuges eine starke Entzugssymptomatik entwickeln. Patienten mit schwerer Entzugssymptomatik werden daher mutmaßlich frühzeitiger und aggressiver pharmakologisch behandelt. Bleibt aber eine schwere Entzugssymptomatik in der Frühphase aus, erhalten die Patienten möglicherweise eine weniger intensive Aufmerksamkeit und damit eine geringer intensivierete medikamentöse Behandlung. Diese kann bewirken, dass nach einer Frühphase mit leichten Entzugserscheinungen die maximale Entzugssymptomatik erst verzögert auftritt. Aufgrund der weniger intensiven medikamentösen Therapie können dann auch Komplikationen wie CK öfter auftreten (Eyer et al., 2011b). Eine weitere Erklärung für das gehäufte Auftreten von CK bei einer Verzögerung der maximalen Entzugssymptomatik basiert auf der praktischen Durchführung der medikamentösen Therapie. Obwohl für die pharmakologische Behandlung der Patienten ein vorgegebenes Protokoll angefertigt wurde, erfolgte die tatsächliche Verabreichung von GABA-ergen Substanzen wie zum Beispiel von Clomethiazol, nach dem Ermessen der zuständigen Patientenbetreuer. Die individuelle Beurteilung der Patienten im Hinblick auf die Schwere der Entzugssymptomatik sowie die Entscheidungsfreiheit der Behandler bei der Wahl der Dosierung bestimmter Medikamente könnten relevante Unterschiede bei der Therapie eines AES bewirkt haben. Eine weniger intensive Therapie könnte wiederum die Verzögerung der maximalen Entzugssymptomatik bewirkt und Komplikationen während eines AWS verursacht haben. Für diese Theorie liegen allerdings derzeit keine Beweise vor; auch andere Faktoren könnten eine wichtige Rolle gespielt haben (Eyer et al., 2011b).

*Zu 2: Strukturelle Hirnläsionen in der Anamnese* sind in der Literatur bekannte Prädiktoren für CK während eines AES. Unter ihnen werden vor allem folgende Beeinträchtigungen des ZNS eingeordnet: Schädel-Hirn-Trauma (SHT), Blutungen, Hirntumore sowie neurochirurgische Eingriffe in der Vergangenheit. Traumatische Schädel-Hirnläsionen werden, abhängig von der Schwere der Verletzungen, grundsätzlich mit einem erhöhten Risiko eines post-traumatischen Krampfanfalls assoziiert (Rathlev et al., 2006). Nach Annegers et al. liegt die Inzidenz eines CK nach einem leichten SHT (Glasgow-Koma-Skala (GCS): 13-15) bei 1.5, nach einem mittelschweren SHT (GCS: 9-12) bei 2.9 und nach einem schweren SHT (GCS: 3-8) bei 17.0 (Annegers et al., 1998). Als größte Risikofaktoren für post-traumatische CK gelten traumatische Hirnverletzungen, die Hirnkontusion sowie das subdurale Hämatom. Zudem kommen post-traumatische CK häufig bei Patienten vor, die älter als 65 Jahre sind, die länger als einen Tag unter einer Amnesie

gelitten haben oder die sich eine Schädelfraktur als Folge einer Verletzung zugezogen haben (*Annegers et al., 1998; Rathlev et al., 2006*). Zwischen dem Auftreten eines CK während eines Alkoholentzuges und der Schwere der Hirnverletzungen konnte bislang kein Zusammenhang festgestellt werden. Bekanntlich führt aber eine erhöhte Alkoholaufnahme zu Stürzen, Verkehrsunfällen und Gewalttätigkeiten und dadurch auch häufiger zu Hirnverletzungen. Dementsprechend konnte aber bereits nach einem leichten SHT als Folge eines erhöhten Alkoholkonsums eine erhöhte Inzidenz von CK während eines AES festgestellt werden (*Annegers et al., 1998*). Blutungen, als eine weitere Form der strukturellen Hirnläsionen, kommen bei alkoholabhängigen Patienten gehäuft vor. Insbesondere sind Alkoholpatienten für hämorrhagische Schlaganfälle prädisponiert (*Rathlev et al., 2006*). Nach Untersuchungen von *Klatsky et al.* traten von 431 Patienten, die mit einem hämorrhagischen Schlaganfall in ein Krankenhaus eingeliefert wurden, bei 31 % subarachnoidale und bei 69 % intracerebrale Blutungen auf. Insbesondere haben diejenigen Patienten einen hämorrhagischen Schlaganfall erlitten, die über eine längere Zeit sehr viel Alkohol konsumiert hatten (*Klatsky et al., 2002*). Eine der möglichen Erklärungen dafür basiert auf den permanenten Veränderungen des Blutdrucks bei chronisch alkoholkranken Patienten. Nach *Seppä et al.* steigen während einer Alkoholintoxikation sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck um ca. 5 mmHg im Vergleich zu der Nüchternperiode an. Mit Abnahme der Blutalkoholkonzentration nach einer Alkoholvergiftung fällt der Blutdruck wieder ab: Der systolische um 4 mmHg und der diastolische Blutdruck um 5 mmHg unter die Blutdruckwerte in der Nüchternperiode. Diese großen und schnellen Blutdruckschwankungen sowie die durch den erhöhten Blutdruck verursachten Vasospasmen könnten also eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Schlaganfällen bei alkoholabhängigen Patienten spielen (*Seppä et al., 1999*). Zudem kann nach einem übermäßigen Alkoholkonsum vermehrt ein paroxysmales Vorhofflimmern (Holiday Heart Syndrom) auftreten (*Frost et al., 2004*). Auch Vorhofflimmern während eines Entzuges sowie alkoholbedingte Kardiomyopathien können einen potentiellen Risikofaktor für thromboembolische Schlaganfälle darstellen (*Rathlev et al., 2006*). Tumorbedingte CK kommen hauptsächlich im mittleren Lebensalter vor. CK werden insbesondere von Astrozytomen (60-80 %) und Oligodendrogliomen (60-90 %) verursacht (*Krämer, 2011*). Tumore können unter anderem zu Nekrosen, Durchblutungsstörungen, Entzündungen sowie zu Verkalkungen im Gehirn führen und dadurch Krampfanfälle auslösen. Zudem können CK von Gliomen durch die Beeinflussung des Neurotransmittersystems verursacht werden, indem sie einen Abfall der hemmenden GABA und eine Erhöhung des erregenden Glutamats im Gewebe

um den Tumor bewirken (*Krämer, 2011*). Da ein erhöhter und langfristiger Alkoholkonsum auch zu Verschiebungen im Gleichgewicht zwischen dem inhibitorischen und dem exzitatorischen System führt, können bereits vorhandene strukturelle Veränderungen im Gehirn mit ähnlicher Wirkung die Entwicklung von CK während eines AES zusätzlich fördern.

*Zu 3: Der Krampfanfall als Grund zur stationären Aufnahme* erwies sich ebenfalls als signifikanter Prädiktor für CK während eines AES. Eine Erklärung dafür, warum nach einem Krampfanfall bei der Aufnahme weitere Anfälle während eines AES vorkommen können, fußt auf der Theorie des Kindling-Phänomens. Demnach führen wiederholte Verschiebungen im Gleichgewicht zwischen dem exzitatorischen und inhibitorischen System im Rahmen eines AES zu einer Steigerung der Empfindlichkeit des Gehirns im Hinblick auf die Entwicklung von cerebralen Krampfanfällen (*Bayard et al., 2004*). Während eines Entzuges reicht demzufolge eine nur schwache Stimulation des Gehirns für die Auslösung von weiteren CK aus (*Pinel, 1981*). Zudem weisen wiederholte und unbehandelte Alkoholentzüge eine kumulative Wirkung auf. Liegt also öfter ein unbehandelter Entzug vor, entwickeln die Patienten künftig ein immer schwerwiegenderes AES (*Ballenger et al., 1978*). Dementsprechend können auch CK als Komplikation eines AES häufiger vorkommen.

#### *4.1.2 Weitere bekannte Prädiktoren für Krampfanfälle*

In der Literatur sind folgende Prädiktoren für CK während eines AES bekannt:

a) Nach *Brown et al.* gelten Krampfanfälle in der Anamnese als eine der besten Vorhersageparameter für CK während eines AES (*Brown et al., 1988*). Wie oben dargestellt haben Patienten mit CK in der Anamnese aufgrund des Kindling-Phänomens und des kumulativen Effektes von wiederholten Alkoholentzügen ein erhöhtes Risiko für weitere CK während eines AES. Nach *Morton et al.* hatten sogar 42 % der Patienten mit einem CK während eines AES bereits in der Vergangenheit Krampfanfälle (*Morton et al., 1994*). Im Gegensatz zu den Ergebnissen von *Morton et al.* konnten in der vorliegenden Untersuchung die CK in der Anamnese nicht als signifikante Prädiktoren für weitere Anfälle während eines AES identifiziert werden. Die Inzidenz der Krampfanfälle in der Anamnese lag zwar bei Patienten mit CK höher als bei Patienten ohne CK (59 vs. 41 %;  $p = 0.007$ ); den-

noch erwiesen sich die CK in der Anamnese nach den Ergebnissen der logistischen Regressionsanalyse nicht als signifikante Prädiktoren für CK während eines AES.

b) Aufgrund der kumulativen Wirkung von wiederholten Alkoholentzügen konnte festgestellt werden, dass Patienten mit mehr als fünf Alkoholentgiftungen in der Vergangenheit ein höheres Risiko für CK während eines AES haben (*Brown et al., 1988*). Im Gegensatz dazu konnte in der vorliegenden Studie kein Zusammenhang von Alkoholentzügen in der Anamnese und CK während eines AES festgestellt werden: Patienten mit und ohne CK hatten ähnlich häufig Alkoholentzüge in der Vergangenheit (74 vs. 71 %;  $p = 0.681$ ). Vermutlich konnten aufgrund der bereits bekannten Anamnese Patienten mit einem schweren AES in der Vergangenheit sorgfältig beobachtet und frühzeitig medikamentös behandelt werden, um weitere Komplikationen bei erneuten Entzügen zu vermeiden.

c) Als einer der bekannten Prädiktoren für CK gilt nach *Rathlev et al.* eine Vergabe von über 15 Punkten nach dem *Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol-Score (CIWA-A)* (*Rathlev et al., 2000*). Der CIWA-Ar ist eine modifizierte Form von CIWA-A; beide gelten als vergleichbare Standards bei der Erfassung von somatischen und psychischen Symptomen eines AES (*Stuppäck et al., 1995*). In der vorliegenden Untersuchung wurde zur Beurteilung der Schwere eines AES die AWS-Skala verwendet, eine im deutschsprachigen Raum übliche Skala (*Wetterling et al., 1997*). Für ein schweres AES werden nach CIWA-Ar über 15 Punkte und nach AWS über 9 Punkte vergeben.  $CIWA-A > 15$  (entsprechend  $AWS > 9$ ) als Prädiktor für CK konnte allerdings in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Patienten mit und ohne CK haben ähnlich hohe maximale AWS-Punktzahlen erhalten und es lag deshalb kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen mit und ohne CK vor (9 vs. 8 Punkte nach AWS;  $p = 0.96$ ). Während der maximalen AWS-Punkte bei der Risikostratifizierung für CK keine relevante Bedeutung zugemessen wurde, konnte aber das verzögerte Auftreten der maximalen Entzugssymptomatik, gemessen mit der AWS-Score, als Prädiktor für CK während eines AES identifiziert werden (siehe oben).

d) Nach *Morton et al.* wurden 33 % der Patienten mit CK während eines AES bei der Aufnahme positiv auf psychotrope Substanzen getestet. Unter ihnen wurden vor allem Benzodiazepine, Antidepressiva, Antipsychotika und Sedativa eingeordnet (*Morton et al., 1994*). Zudem konnte festgestellt werden, dass Patienten, die psychotrope Substanzen zu

sich genommen hatten, mehr als zwei mal so oft CK während eines AES bekommen haben als Patienten, die keine psychotropen Substanzen angewendet hatten (*Newsom, 1979; Morton et al., 1994*). Da aus der vorliegenden Studie alle Patienten ausgeschlossen wurden, die neben Alkohol zusätzlich von Benzodiazepinen, illegalen Drogen oder von anderen Substanzen abhängig waren, konnte der Zusammenhang zwischen der Anwendung von psychotropen Substanzen und CK während eines AES nicht untersucht werden.

e) Patienten, die  $Mg^{2+}$  bei der Aufnahme erhalten haben, entwickelten nach *Morton et al.* seltener CK während eines AES als Patienten, die kein  $Mg^{2+}$  erhalten haben. Zudem lag die Konzentration von  $Mg^{2+}$  im Serum bei Patienten mit CK niedriger als bei Patienten ohne CK (*Morton et al., 1994*).  $Mg^{2+}$  - Ionen blockieren die Öffnung der Kanäle der NMDA-Rezeptoren und verhindern damit eine Depolarisation der Nervenzellen.  $Mg^{2+}$  - Ionen sind also wichtige inhibitorische Modulatoren des exzitatorischen Systems (*Glue et al., 1990*). Liegt die Konzentration von  $Mg^{2+}$  im Serum niedrig, entfällt auch seine hemmende Wirkung auf die exzitatorischen NMDA-Rezeptoren. Durch das Überwiegen des erregenden Systems können dann gehäuft auch CK während eines AES auftreten. In der vorliegenden Untersuchung wurde die Konzentration von  $Mg^{2+}$  im Serum nicht bestimmt, deshalb konnte dieser Zusammenhang nicht untersucht werden.

f) Ebenfalls in der Studie von *Morton et al.* wurde eine niedrige Konzentration von  $Na^+$  im Serum als signifikanter Prädiktor gefunden. Hier wurde die  $Na^+$  - Konzentration in den ersten 48 Stunden des Krankenhausaufenthaltes gemessen. Patienten mit CK hatten eine signifikant niedrigere  $Na^+$  - Konzentration im Serum als Patienten ohne CK (*Morton et al., 1994*). In der vorliegenden Studie wurde die Konzentration von  $Na^+$  bei der Aufnahme ermittelt. Die Konzentration von  $Na^+$  lag bei Patienten mit und ohne CK bei 139 mmol/l; es konnte also kein Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen festgestellt werden. Dementsprechend konnte die niedrige  $Na^+$  - Konzentration im Serum nicht als Prädiktor für CK während eines AES identifiziert werden.

g) Als letzter Prädiktor in der Studie von *Morton et al.* wurde die erhöhte Pulsrate in den ersten 48 Stunden nach Aufnahme genannt. Diese wurde dort mit der erhöhten vegetativen Funktion während eines AES begründet, die sich unter anderem in Form von Schlafstörungen, Angst, Hyperaktivität, Tachykardie, Tremor und Irritabilität äußert. Dementsprechend hatten Patienten mit CK eine signifikant höhere Pulsfrequenz als Patienten ohne

CK (*Morton et al., 1994*). In der vorliegenden Studie wurde die Pulsrate bei der Aufnahme bzw. im Laufe des Entzuges im Rahmen der Bestimmung der maximalen AWS-Punktezahl gemessen. Patienten mit und ohne CK hatten bei der Aufnahme eine identische Pulsfrequenz von 98 pro Minute. Sicherlich hatten Patienten während eines schweren AES eine starke vegetative Symptomatik, die von einer erhöhten Pulsfrequenz begleitet war, dennoch haben Patienten mit und ohne CK bei der Beurteilung der Schwere der körperlichen und mentalen Entzugssymptomatik insgesamt ähnlich hohe maximale AWS-Punktzahlen erhalten (9 vs. 8 Punkte;  $p = 0.96$ ). Die erhöhte Pulsfrequenz konnte hier also nicht als Prädiktor für CK während eines AES identifiziert werden.

h) Schließlich kann nach *Bleich et al.* ein erhöhter Homocysteinspiegel im Blut als Prädiktor für CK Anwendung finden. Homocystein entsteht im Rahmen des Methionin-Stoffwechsels. Durch eine Reaktion mit ATP entsteht aus Methionin zunächst ein Stoffwechselzwischenprodukt, das S-Adenosylmethionin. Nach Abspaltung des Adenosinrestes entsteht schließlich Homocystein; dieses kann entweder in einem Vitamin B<sub>12</sub> abhängigen Prozess mit Methyl-Tetrahydrofolat remethyliert oder über Cystein und Homoserin zu Propionyl-CoA abgebaut werden (*Löffler, 2005, S. 242*). Da chronisch alkoholabhängige Patienten aufgrund der unzureichenden Nahrungszufuhr oft unter anderem an Mangel von Vitamin B<sub>12</sub> und Folsäure leiden, wird die Funktion des Enzyms Methionin-Synthase (MS) bei der Remethylierung von Homocystein zu Methionin beeinträchtigt. Zudem kann die Funktion von MS direkt von Acetaldehyd, dem toxischen Stoffwechselprodukt von Alkohol geschädigt werden (*Bleich et al., 2006*). Da durch die beeinträchtigte Funktion von MS Homocystein nicht wieder zu Methionin umgewandelt werden kann, erhöht sich der Homocysteinspiegel im Blut. Homocystein kann unter anderem toxische Schädigungen im Herz-Kreislaufsystem hervorrufen; es wirkt aber auch agonistisch auf die NMDA-Rezeptoren des ZNS (*Bleich et al., 2006*). Bei chronisch alkoholabhängigen Patienten ist die Anzahl der NMDA-Rezeptoren durch eine „upregulation“ erhöht. Im Rahmen eines AES werden dann die NMDA-Rezeptoren neben Glutamat zusätzlich von Homocystein überstimuliert (*Bleich et al., 2006*). Folglich können gehäuft CK während eines AES vorkommen. Nach *Bleich et al.* hatten Patienten, die einen CK während eines AES entwickelten, einen signifikant höheren Homocysteinspiegel im Blut als Patienten, die keinen CK entwickelt hatten ( $33.77 \pm 15.90$  vs.  $24.38 \pm 11.74$   $\mu\text{mol/l}$ ;  $p = 0.006$ ). Die Bestimmung der Homocysteinspiegel im Blut könnte also gegebenenfalls eine ergänzende Unterstützung bei der Risikostratifizierung eines AES bieten.

## 4.2. Prädiktoren für Delirien

### 4.2.1 Prädiktoren der Studie

Für die Entwicklung von DT während eines AES konnten in der vorliegenden Untersuchung folgende drei signifikante Prädiktoren gefunden werden:

- 1) Niedrige  $K^+$ -Konzentration im Serum bei der Aufnahme
- 2) Niedrige Thrombozytenzahl bei der Aufnahme
- 3) Strukturelle Hirnläsionen in der Anamnese

Zudem konnte festgestellt werden, dass Patienten, die einen CK während eines AES entwickelten, dreimal so häufig ein DT bekommen haben als Patienten ohne CK.

*Zu 1: Die niedrige  $K^+$ -Konzentration im Serum* ist ein bereits bekannter Prädiktor für ein DT während eines AES. Störungen im Elektrolythaushalt können während eines schweren AES unter anderem durch Erbrechen, Durchfall sowie Unterernährung hervorgerufen werden (*Burin et al., 2000*). Ein anhaltendes Erbrechen kann eine metabolische Alkalose verursachen. Diese kann zu einer Hypokaliämie führen, indem der Eintritt von  $K^+$  in die Zelle und die Abgabe von  $H^+$  gefördert wird (*Alscher et al., 2008, S. 258*). Zudem können  $\beta_2$ -adrenerge Katecholamine die  $Na^+-K^+$ -ATPase stimulieren und ebenfalls durch die Beförderung von  $K^+$  in die Zelle eine Hypokaliämie bewirken. Dieser Effekt wird vor allem durch die Überstimulation der adrenergen Neuronen bzw. durch den erhöhten Spiegel von Adrenalin und Noradrenalin während eines AES zusätzlich gefördert (*Manhem et al., 1984*). Hypokaliämie als ein signifikanter Prädiktor für ein DT während eines AES wurde unter anderem bereits von *Wadstein et al.* identifiziert. Nach deren Beobachtungen sank bei Beginn eines DT die Konzentration von  $K^+$  kontinuierlich in den hypokaliämischen Bereich bis zu 2.9 mmol/l. Am Ende eines DT normalisierte sich die  $K^+$ -Konzentration allerdings wieder sehr schnell. Bei Patienten ohne DT lag die  $K^+$ -Konzentration stets im Normbereich (*Wadstein et al., 1978*).

*Zu 2: Die niedrige Anzahl der Thrombozyten* ist ebenfalls ein bereits bekannter Prädiktor für ein DT während eines AES. Übereinstimmend mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie haben auch *Berggren et al.* festgestellt, dass eine Thrombozytopenie signifikant

häufiger bei Patienten vorkommt, die während eines AES ein DT entwickeln als bei Patienten, die kein DT bekommen (*Berggren et al., 2009*). Ein chronischer und exzessiver Alkoholkonsum kann vielfältige hämatologische Veränderungen hervorrufen; auch mehrere Zelllinien können gleichzeitig betroffen sein. Vor allem können eine Thrombozytopenie, eine Leukozytopenie sowie eine makrozytäre Anämie bei chronisch alkoholabhängigen Patienten vorkommen (*Latvala et al., 2004*). Eine Thrombozytopenie kann bei alkoholabhängigen Patienten durch die toxische Wirkung des Alkohols auf das Knochenmark erklärt werden. Ein exzessiver Alkoholkonsum kann die Zellen des Knochenmarkes schädigen und dadurch die Produktion von Thrombozyten vermindern (*Latvala et al., 2004*). Zudem kann eine alkoholbedingte Splenomegalie zu einer Verminderung der Thrombozytenlebensdauer führen und dadurch eine Thrombozytopenie verursachen (*Reiter et al., 2002, S. 353ff.*). Neben der Anzahl der Thrombozyten kann auch ihre Funktion durch einen chronischen Alkoholmissbrauch beeinträchtigt werden. Insbesondere wird der erniedrigten Aktivität der Monoaminoxidase (MAO) in den Thrombozyten während eines AES eine besondere Bedeutung zugemessen. MAO ist ein Enzym, das zum Abbau der Katecholamine wie Noradrenalin und Serotonin notwendig ist. Nach *Takahashi et al.* hatten Patienten mit DT während eines AES eine deutlich niedrigere MAO-Aktivität in den Thrombozyten als Patienten ohne DT. Eine Normalisierung der MAO-Werte erfolgte nach vier Wochen nach dem Absetzen des Alkohols (*Takahashi et al., 1976*). Demzufolge kann die Entstehung eines komplizierten AES mit DT auch mit einem geminderten Serotonin-Stoffwechsel im Gehirn erklärt werden, der durch die Hemmung von MAO in den Thrombozyten durch einen übermäßigen Alkoholkonsum hervorgerufen werden kann (*Takahashi et al., 1976*). Eine Veränderung der Anzahl der Thrombozyten durch einen erhöhten Alkoholkonsum kann auch schwerwiegende klinische Konsequenzen haben. Denn eine alkoholinduzierte Thrombozytopenie kann nach dem Absetzen des Alkohols in eine Rebound-Thrombozytose übergehen und vermehrt Hirninfarkte verursachen (*Numminen et al., 1996*).

*Zu 3: Strukturelle Hirnläsionen in der Anamnese* sind nicht nur bekannte Prädiktoren für CK, sondern auch für ein DT während eines AES. Bekanntlich können Patienten nach erhöhtem Alkoholkonsum gehäuft stürzen, Verkehrsunfälle erleiden oder sich Verletzungen über Gewalttätigkeiten zuziehen. Die Inzidenz für ein DT bei alkoholintoxikierten Patienten, die zuvor ein Trauma erlitten haben, liegt bei 3.9 % (*Lukan et al., 2002*). Insbesondere entwickeln Patienten, die ein Schädel-Hirn-Trauma als Folge eines Sturzes hatten, sowie



Patienten mit Verbrennungen häufig ein DT während eines AES. Neben der Schwere der Verletzungen und der Menge des Blutverlustes spielen der Ernährungsstatus, Elektrolytstörungen und Komorbiditäten eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Delirien während eines AES (*Lukan et al., 2002*). Zudem entwickeln Patienten nach einem Trauma öfter ein DT, die älter als 45 Jahre alt sind und eine neurologische Vorerkrankung wie eine Demenz, einen Schlaganfall oder eine Hirnatrophie in der Anamnese hatten (*Blondell et al., 2004*). *Koponen et al.* konnten einen Zusammenhang zwischen im CT erkennbaren Veränderungen des Gehirns und der Entwicklung von Delirien feststellen. Demnach haben insbesondere Patienten ein DT entwickelt, bei denen eine generalisierte kortikale Atrophie sowie Veränderungen in der rechten Hemisphäre nachgewiesen wurden. Zudem konnte eine signifikante Korrelation zwischen der Breite der Fossa Sylvii und der Schwere einer dementiellen Erkrankung, gemessen mit dem Mini Mental State Examination-Score festgestellt werden (*Koponen et al., 1989*). Strukturelle Hirnerkrankungen, wie primär degenerative Demenzen, Multi-Infarkt-Typ-Demenzen oder das Parkinson-Syndrom können also eine prädisponierende Rolle bei der Entstehung von DT spielen (*Koponen et al., 1989*).

#### 4.2.2 Weitere bekannte Prädiktoren für Delirien

In der Literatur sind unter anderem folgende Prädiktoren für ein DT während eines AES bekannt:

a) Nach *Fiellin et al.* sind ein erhöhter systolischer Blutdruck ( $> 145$  mmHg), medizinische Komorbiditäten sowie ein kompliziertes AES mit CK oder DT in der Anamnese allein oder in Kombination mit einem erhöhten Risiko für ein DT während eines AES verbunden. Nach *Monte et al.* gelten neben dem erhöhten systolischen Blutdruck ( $>150$  mmHg), der erhöhten axillären Temperatur ( $> 38$  C°) und ein CK in der Anamnese als signifikante Vorhersageparameter für ein DT. *Ferguson et al.* haben dagegen eher einen erniedrigten systolischen Blutdruck bei Patienten vorgefunden, die während eines AES ein DT entwickelt haben. Zudem wurden als weitere Risikoparameter für ein DT ein niedriger sozialer Status, die afroamerikanische Herkunft, akute Begleiterkrankungen, eine erhöhte Atemfrequenz, ein erhöhter Harnstoffspiegel sowie die erniedrigte Albuminkonzentration im Blut bei der Aufnahme identifiziert. Auch Patienten, die seit mehreren Tagen keinen Alkohol zu sich genommen hatten, entwickelten häufig ein DT (*Ferguson et al., 1996*). Da-

gegen haben *Lukan et al.* die Alkoholkonzentration im Blut nicht als einen relevanten Prädiktor für ein DT identifizieren können (*Lukan et al., 2002*). In der Fachliteratur existieren also unterschiedliche Interpretationen über die oben genannten Prädiktoren. Auch in der aktuellen Studie konnten nicht alle bereits identifizierten Risikoparameter bestätigt werden. Bezüglich des erhöhten systolischen Blutdrucks konnte nämlich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen festgestellt werden: Bei Patienten mit DT lag der systolische Blutdruck bei der Aufnahme bei 139 mmHg und bei Patienten ohne DT bei 141 mmHg. Im Hinblick auf die Komorbiditäten ließen sich ebenfalls keine Differenzen zwischen Patienten mit und ohne DT konstatieren. Zudem haben Patienten mit einem AES in der Anamnese sogar seltener ein DT entwickelt als Patienten ohne AES in der Anamnese (52 vs. 72 %;  $p = 0.006$ ), denn aufgrund der bereits bekannten Anamnese konnten Patienten mit einem schweren AES in der Vergangenheit sorgfältig beobachtet und frühzeitig medikamentös behandelt werden, um weitere Komplikationen bei erneuten Entzügen zu vermeiden. Schließlich lag die Blutalkoholkonzentration bei Patienten mit DT signifikant niedriger als bei Patienten ohne DT (1.4 vs. 2.4 g/l;  $p < 0.001$ ); dennoch konnte eine erniedrigte Blutalkoholkonzentration aufgrund der Ergebnisse der schrittweisen logistischen Regressionsanalyse ähnlich wie bei *Lukan et al.* nicht als signifikanter Prädiktor identifiziert werden. Eine niedrige Alkoholkonzentration im Blut bei Patienten mit DT könnte dennoch nach *Ferguson et al.* damit zusammenhängen, dass diese Patienten seit längerem keinen Alkohol zu sich nahmen (*Ferguson et al., 1996*) und demnach frühzeitiger bereits manifeste Alkoholentzugssymptome mit der Entwicklung von Komplikationen aufweisen.

b) *Palmstierna* hat folgende fünf Prädiktoren für ein DT während eines AES gefunden: Eine Infektion als Begleiterkrankung, eine erhöhte Pulsfrequenz ( $> 120$  pro Minute), eine Alkoholkonzentration im Blut über 1 g/l sowie ein CK oder ein DT in der Anamnese. Auch in der vorliegenden Studie konnte ein Zusammenhang zwischen CK und ein DT während eines AES festgestellt werden: Patienten mit CK entwickelten dreimal so oft ein DT als Patienten ohne CK (20 vs. 7 %;  $p = 0.004$ ). Ähnlich wie in der Studie nach *Palmstierna* zeigten zwar CK in der Anamnese eine starke Korrelation zu der Entwicklung von DT in der einzelnen Regressionsanalyse; aufgrund ihrer geringen Variation in der schrittweisen logistischen Regressionsanalyse konnten CK aber nicht als signifikante Prädiktoren für ein DT ermittelt werden. Bezüglich der erhöhten Herzfrequenz konnte allerdings in der vorliegenden Studie keine Übereinstimmung mit den Studienergebnissen

nach *Palmstierna* gefunden werden: Patienten mit und ohne DT hatten bei der Aufnahme eine beinahe identische Pulsrate (96 vs. 97 pro Min.).

c) Nach *Schuckit et al.* trat ein schweres AES mit Komplikationen wie CK oder DT häufiger bei Patienten auf, die vermehrt in den letzten 24 Stunden Alkohol konsumierten, die mehrere Entzüge und verschiedene Begleiterkrankungen in der Anamnese hatten, oder öfter ein Sedativum zu sich nahmen. Zudem konnte mit Hilfe der multivariaten logistischen Regressionsanalyse festgestellt werden, dass der größte Unterschied zwischen Patienten mit und ohne CK bzw. mit und ohne DT am maximalen täglichen Alkoholkonsum und der Anzahl der Alkoholentzüge in der Vergangenheit lag (*Schuckit et al., 1995*). Auch in der vorliegenden Studie konnte ein Unterschied bezüglich des täglichen Alkoholkonsums der Patienten ermittelt werden. Allerdings lag die pro Tag konsumierte Menge von Alkohol niedriger bei Patienten mit DT als bei Patienten ohne DT (164 vs. 236 g/d;  $p = 0.007$ ). Auch der Anteil der Patienten mit Alkoholentzügen in der Anamnese lag bei den Patienten mit DT niedriger als bei Patienten ohne DT (52 vs. 72 %;  $p = 0.006$ ). Diese Unterschiede zwischen den beiden Studienergebnissen könnten unter anderem an der Vorgehensweise der beiden Untersuchungen liegen. Während nämlich *Schuckit et al.* beide Komplikationen des AES zusammengefasst hatten (CK + / DT + und CK - / DT-), wurden in der vorliegenden Studie die Patienten separat im Hinblick auf CK und DT untersucht (CK +/ CK - und DT +/ DT -) (*Eyer et al., 2011 b*).

d) *Lukan et al.* haben mit Hilfe der schrittweisen logistischen Regressionsanalyse Risikofaktoren für ein DT während eines AES bei Patienten ermittelt, die zuvor ein Trauma hatten. Demnach entwickelten Patienten ein DT, die älter als 40 Jahre alt waren, die der weißen Rasse angehörten und die eine Verbrennung als Verletzung erlitten haben. Ein erhöhtes Lebensalter ist ein bekannter Prädiktor für ein DT. Zum einen kann es ein Indikator für Toleranz, längerfristige Alkoholabhängigkeit und für einen erhöhten Alkoholkonsum sein. Zum anderen können im höheren Lebensalter schwere Begleiterkrankungen häufiger vorkommen als in jüngeren Jahren (*Lukan et al., 2002*). In der vorliegenden Studie konnte allerdings das Alter nicht als Prädiktor für ein DT identifiziert werden: Patienten mit DT waren nicht signifikant älter als Patienten ohne DT (49 vs. 45 Jahre;  $p = 0.023$ ). Warum die weiße Rasse bei der Entwicklung von DT eine Bedeutung hat, ist schwierig zu erklären. Auch *Ferguson et al.* haben die afroamerikanische Herkunft als einen Risikofaktor für ein DT bezeichnet. Wahrscheinlich spielen hier sozioökonomische und genetische

Faktoren eine bedeutende Rolle (*Lukan et al., 2002*). Zumindest konnte bereits ein Assoziation zwischen den Polymorphysmen der Serotonin-Rezeptor-Gene (HTR3A, HTR3B, Ser129 Allele) und der Entstehung der Alkoholkrankheit in der Afro-Amerikanischen-Population festgestellt werden (*Kimura et al., 2011*). Dagegen wurden Variationen der alkoholdehydrogenase-Gene (ADH1C) insbesondere in der asiatischen Bevölkerung mit einem erhöhten Risiko für eine Alkoholabhängigkeit verbunden (*Treutlein et al., 2009*). Schließlich gelten Verbrennungen als ernsthafte Verletzungen von alkoholabhängigen Patienten. Verbrennungen können unter anderem zu Flüssigkeitsverlusten, Elektrolytstörungen und Kreislaufversagen führen; dementsprechend können sie die Entstehung von weiteren Komplikationen eines AES fördern.

e) Nach *Monte et al.* gilt die axilläre Temperatur über 38 C° als ein signifikanter Prädiktor für ein DT. Nach *Khan et al.* wird eine Hyperthermie in den ersten 24 Stunden nach der Diagnose von DT sogar als erhöhter Risikofaktor für die Mortalität der Patienten betrachtet. Eine Hyperthermie während eines AES resultiert vermutlich aus einer entgleisten metabolischen Hyperaktivität; sie kann aber auch Ausdruck einer zugrundeliegenden Infektion sein (*Khan et al., 2008*). In der aktuellen Untersuchung konnte allerdings kein Zusammenhang zwischen einer erhöhten Temperatur und eines DT während eines AES festgestellt werden.

f) Nach *Wright et al.* konnte ein DT in der Anamnese als Prädiktor für weitere DT während eines AES festgestellt werden. Wiederholte und unbehandelte Alkoholzüge können über Kindling-Mechanismen die Schwere von Folgeentzügen mit entsprechenden Komplikationen fördern (*Ballenger et al., 1978*). Dementsprechend können auch DT als Komplikation eines AES häufiger vorkommen. Zudem konnten erhöhte Kreatinin- und Harnstoffwerte bei Patienten mit DT gefunden werden. Diese können unter anderem durch eine Dehydratation der Patienten, akute gastrointestinale Blutungen oder renale Vorerkrankungen verursacht werden (*Wright et al., 2006*). In der vorliegenden Studie waren sowohl die Werte für Kreatinin (0.7 mg/dl) als auch für Harnstoff (10 mg/dl) bei Patienten mit und ohne DT identisch. Auch hatten Patienten mit DT in der Anamnese nicht signifikant häufiger ein DT als Patienten ohne DT (20 vs. 13 %;  $p = 0.198$ ).

g) Nach *Findley et al.* wurden signifikant erhöhte Werte für das mittlere Volumen der Erythrozyten (MCV) und der Aspartat-Aminotransferase (ASAT) (früher: Glutamat-

Oxalacetat-Transaminase, GOT) bei Patienten mit DT nach einem Trauma festgestellt. Erhöhte MCV-Werte können bei chronisch alkoholabhängigen Patienten unter anderem durch die toxische Wirkung von Alkohol auf die Erythrozyten und durch den Mangel an Vitamin B<sub>12</sub> sowie an Folsäure als Folge einer Unterernährung erklärt werden (*Findley et al., 2010*). Ein Vitamin B<sub>12</sub>- Mangel kann die Erythropoese beeinträchtigen und zu einer makrozytären Anämie führen. Erhöhte ASAT-Werte sind dagegen vor allem mit einer alkoholbedingten Schädigung der Leberzellen sowie mit einer alkoholinduzierten Hepatitis assoziiert (*Findley et al., 2010*). Sind sowohl die Werte für MCV als auch für ASAT erhöht, steigt auch die Wahrscheinlichkeit für ein DT; nach *Findley et al.* haben von 112 Patienten 72 ein DT (64.3 %) entwickelt. In der vorliegenden Studie waren die Werte für ASAT und MCV bei Patienten mit DT nicht signifikant unterschiedlich zu Patienten ohne DT. Allerdings wurde ein erhöhter Wert für die  $\gamma$ -GT bei Patienten mit DT gemessen.  $\gamma$ -GT erhöht sich vor allem bei alkoholischen Leberschäden und bei Abflussstörungen der Galle. Bei Patienten mit DT war zwar der  $\gamma$ -GT-Wert im Vergleich zu Patienten ohne DT signifikant erhöht (753 vs. 399 U/l;  $p < 0.001$ ), dennoch konnte nach Bereinigung von potentiellen Störfaktoren in der logistischen Regressionsanalyse der erhöhte  $\gamma$ -GT-Wert nicht als Prädiktor für ein DT identifiziert werden. An dieser Stelle ist es noch wichtig zu betonen, dass Veränderungen der Laborparameter bei alkoholkranken Patienten grundsätzlich nicht isoliert betrachtet werden dürfen, denn Abnormalitäten der Laborparameter können nicht nur im Zusammenhang mit der Alkoholkrankheit, sondern auch mit anderen Erkrankungen vorkommen, bzw. typische Veränderungen der Laborparameter als Folge eines erhöhten Alkoholkonsums müssen nicht zwingend bei allen alkoholkranken Patienten vorhanden sein (*Eyer et al., 2011 b*).

h) *Segal et al.* haben die Serum Creatin-Kinase-Aktivität bei alkoholabhängigen Patienten untersucht. Während bei chronisch alkoholabhängigen Patienten normale Serum Creatin-Kinase-Werte gemessen werden konnten, war die Creatin-Kinase bei Patienten während eines AES signifikant erhöht. Besonders hohe Werte für Creatin-Kinase wurden allerdings bei Patienten mit DT während eines AES gemessen (*Segal et al., 2009*). Bei Stress und bei einem erhöhten Energiebedarf der Zellen erhöht sich die Creatin-Kinase, um die zelluläre Energiehomöostase wiederherzustellen (*Jost et al., 2002*). Nach *Segal et al.* konnte ein Zusammenhang zwischen der Funktion der dopaminergen Neuronen und der Höhe von Creatin-Kinase im Serum während eines AES festgestellt werden. Alkohol bewirkt eine Zunahme in der Frequenz der Aktionspotentiale der Neurone in der Ventralen Tegmenta-

len Area (VTA) und verursacht dadurch eine erhöhte Ausschüttung von Dopamin (*Hermann et al., 2008*). Während eines AES nimmt aber die elektrische Aktivität in der VTA mit der Folge eines erniedrigten Dopaminspiegels ab. Ein zentral erniedrigter Dopaminspiegel bewirkt dann peripher eine kompensatorische Erhöhung von Creatin-Kinase als neuroprotektiver Mechanismus (*Segal et al., 2009*), denn eine Creatin-Kinase-Aktivierung erhöht die Rate der ATP-Resynthese und fördert die Wiederherstellung des Energiegleichgewichts in den Zellen (*Jost et al., 2002*). Eine vorübergehende dopaminerge Unteraktivität und gleichzeitig die Erhöhung von Creatin-Kinase zeigen nach *Segal et al.* eine positive Korrelation mit psychotischen Symptomen, Depression und ein DT während eines AES. Eine erhöhte periphere Creatin-Kinase-Aktivität spiegelt also Veränderungen in der zentralen Dopamin-Aktivität wieder; dementsprechend könnte also ein erhöhter Creatin-Kinase-Wert im Serum auch Hinweise auf ein DT während eines AES geben. Deshalb kann sich eine Beachtung der routinemäßig bestimmten Creatin-Kinase-Werte im Serum und gegebenenfalls auch die Höhe des Dopaminspiegels über sein Abbauprodukt Homovanillinsäure im Urin als sinnvoll erweisen (*Segal et al., 2009*). Insbesondere bei Patienten mit DT in der Vorgeschichte könnte die Bestimmung der Creatin-Kinase-Aktivität eine zuverlässige ergänzende Unterstützung bei der Risikostratifizierung eines AES bieten.

## 5. Zusammenfassung

Die vorliegende Studie bietet ein wertvolles Risikomodell für die Beurteilung von Patienten während eines AES. Über die Anwendung des Modells können Ärzte künftig rasch Risikopatienten für cerebrale Krampfanfälle und Delirien während eines AES bereits bei der Aufnahme anhand von leicht zugänglichen klinischen- und Laborparametern sowie aufgrund der Anamnesedaten identifizieren. Die frühzeitig erkannten Risikopatienten können dann sorgfältig beobachtet und rechtzeitig aggressiv medikamentös zum Beispiel mit Benzodiazepinen oder Clomethiazol behandelt werden. Durch eine prompte und fachgerechte Behandlung der Patienten können zusätzliche Komplikationen während eines AES vermieden werden. Zudem kann der stationäre Aufenthalt verkürzt werden; auch Behandlungskosten können reduziert werden. Schließlich werden Ärzte durch die Anwendung eines Prädiktionsmodells auf die potentiellen Risiken wie Krampfanfälle und Delirien während eines AES verstärkt aufmerksam gemacht. Insbesondere sollten Ärzte bei ambulanten Entgiftungen von alkoholabhängigen Patienten weiterhin vorsichtig bleiben und Patienten mit bekannten Risikofaktoren für einen cerebralen Krampfanfall und ein Delirium tremens ihre besondere Aufmerksamkeit zuwenden.

Trotz der möglichen positiven Aspekte der vorliegenden Untersuchung gibt es einige wichtige Einschränkungen für die Anwendbarkeit dieses Risikomodells.

Zum einen basiert die Studie auf einer retrospektiven Analyse, in der ursprünglich zwei Patientengruppen bezüglich der antikonvulsiven Medikation der Patienten während eines AES verglichen wurden. In der einen Gruppe haben Patienten Valproinsäure ( $n = 453$ ) in der anderen Gruppe Carbamazepin ( $n = 374$ ) als Antiepileptikum erhalten. Folglich kann hier eine behandlungs-abhängige Verzerrung der Studienergebnisse vorliegen. Auch wenn bestimmte Parameter, wie die Labordaten oder die Anamnese unabhängig von den angewendeten antiepileptischen Medikamenten analysiert werden konnten, wurden einige Unterschiede in den Baseline-Parametern zwischen den beiden Patientengruppen festgestellt. In der Carbamazepin-Gruppe waren die Patienten jünger, sie waren länger abhängig von Alkohol, sie hatten einen höheren täglichen Alkoholkonsum und sie hatten eine höhere Inzidenz von cerebralen Krampfanfällen in der Anamnese als Patienten in der Valproinsäure-Gruppe (*Eyer et al., 2011a*). Hinsichtlich der klinischen Daten und Laborparameter ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen; ge-

rade also bei den Parametern, die in der vorliegenden Studie als Prädiktor festgestellt werden konnten. Um diese Dysbalance zu berücksichtigen wurden statistisch relevante Abweichungen der Baseline-Parameter zwischen den beiden Therapiegruppen in der logistischen Regressionsanalyse bei der Ermittlung von Prädiktoren berücksichtigt.

Zum anderen wurden Informationen darüber, ob ein CK oder ein DT bereits in der Vergangenheit vorkamen, von Patienten selbst erfragt; somit konnte die Richtigkeit dieser Daten in der retrospektiven Analyse nicht mehr überprüft werden. Patienten könnten zum Beispiel ein DT in der Vorgeschichte gehabt haben, wenn sie ein starkes Zittern oder Halluzinationen während eines AES erlebt haben. Abgesehen von der möglicherweise unzuverlässigen Berichterstattung der Patienten waren andere Informationen über vorausgegangene Komplikationen während eines AES in der routinemäßig geführten Patientendokumentation sehr detailliert, die in der Studie volle Berücksichtigung fanden.

Trotz einzelner Einschränkungen wird versucht, mit der aktuellen Studie an einer relativ großen Fallzahl einen wichtigen Beitrag für die Risikoprädiktion von CK und DT während eines AES zu liefern. Ob eine wirksame Prophylaxe von CK und DT während eines AES durch die Anwendung des Risikomodells tatsächlich erreicht werden kann, wird aktuell auf der toxikologischen Station im Klinikum rechts der Isar prospektiv validiert. Dennoch darf man nicht vergessen, dass die Entstehung und Aufrechterhaltung der Alkoholkrankheit sowie die Entstehung des Alkoholentzugssyndroms sehr komplexe und vielfältige Phänomene sind. Neben negativen soziokulturellen Einflüssen spielen hier insbesondere komplizierte pathophysiologische Vorgänge und genetische Faktoren eine wichtige Rolle. Eine Identifizierung eines singulären Risikofaktors für die Entstehung der Alkoholkrankheit und des (komplizierten) Alkoholentzugssyndroms ist deshalb unwahrscheinlich; wie oben gezeigt, liefern diesbezüglich unzählige Studien verschiedenste, zum Teil auch widersprüchliche Ergebnisse. Dennoch scheinen die neusten genetischen Untersuchungen vielversprechend zu sein. Polymorphismen der Gene der Enzyme Alkoholdehydrogenase (ADH1C\*2 Allele) auf dem Chromosom 4q und der ADH4 auf dem Chromosom 4q22 sowie der Aldehydehydrogenase (ALDH2\*2 Allele) auf dem Chromosom 12q24 sind seit längerem mit einem erhöhten Risiko für eine Alkoholabhängigkeit assoziiert (Kimura *et al.*, 2011). Variationen der Gene des inhibitorischen GABA-Neurotransmittersystems (GABRG1, GABRG2) auf dem Chromosom 4p und auf dem Chromosom 5q (GABRA1, GABRA6, GABRB2, GABRG2) zeigen ebenfalls eine starke



Assoziation mit der Entstehung der Alkoholkrankheit (*Kimura et al., 2011*). Zudem sind Polymorphysmen der Gene des endogenen Opioid (OPRM1)-, Dopamin (DRD2)- und Serotonin (HTR2A, HTR1B, 5-HT2: Ser129 Allele)-Rezeptoren-Systems ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für eine Alkoholabhängigkeit verbunden (*Kimura et al., 2011*). Nicht zuletzt hat die Variation der CRHR1-Gene (Corticotropin Releasing Hormone Receptor 1) eine Bedeutung bei der Entstehung der Alkoholkrankheit (*Spanagel et al., 2010*). Bei der Entstehung von cerebralen Krampfanfällen während eines AES spielen nach *Le Strat et al.* Polymorphysmen der Dopamin-Transporter-Gene (DAT1/SLC6A3) eine entscheidende Rolle (*Le Strat et al., 2008*). Auch eine geringe Methylierung der Promotorregionen des NMDA2b (NR2B)- Rezeptoren-Gens wurde mit der Entwicklung von CK während eines AES in Verbindung gebracht (*Biermann et al., 2009*). Bei der Entwicklung von Delirien während eines AES spielen schließlich nach *Munster et al.* genetische Polymorphysmen der Dopamin-Transporter-Gene (DRD3 und SLC6A3) eine wichtige Rolle (*Munster et al., 2007*). Eine tiefgehende Erforschung der genetischen Grundlagen könnte also künftig zur Identifizierung von individuellen Risikofaktoren für die Entstehung und Aufrechterhaltung der Alkoholkrankheit sowie für die Entwicklung von cerebralen Krampfanfällen und Delirien während eines Alkoholentzugssyndromes wesentlich beitragen. Eine gemeinsame Betrachtung von sozioökonomischen Einflüssen, biologischen und psychischen Faktoren sowie multiplen genetischen Variationen könnte für eine individuelle Risikostratifizierung in der Zukunft wegweisend sein.

## Literaturverzeichnis

- Addolorato, G., Leggio, L., Cardone, S., Ferulli, A., Gasbarrini, G.:* Role of the GABA<sub>B</sub> receptor system in the alcoholism and stress: focus on clinical studies and treatment perspectives. *Alcohol* 43 (2009) 559-563.
- Ait-Daoud, N., Malcolm, R.J. Jr., Johnson, B.A.:* An overview of medications for the treatment of alcohol withdrawal and alcohol dependence with an emphasis on the use of older and newer anticonvulsants. *Addictive Behaviors* 31 (2006) 1628-1649.
- Aktories, K., Förstermann, U., Hofmann, F.B., Starke, K.:* „Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Repetitorium“, Urban & Fischer Verlag, 1. Auflage, München, Jena, 2006.
- Alscher, D.M., Walb, D.:* Hypokaliämie und Hyperkaliämie. In: „Nephrologie. Pathophysiologie – Klinik – Nierenersatzverfahren“, Kuhlmann, U., Walb, D., Böhler, J., Luft, F.C. (Hrsg.), Thieme Verlag, 5. Auflage, Stuttgart, 2008, Kapitel 6, S. 254-275.
- Altenburg, H.P. (2009):* Analyse von ROC-Kurven mit Hilfe von SAS, *Siemens Healthcare Diagnostics* ([www.saswiki.org/images/9/9d/13.KSFE-2009-Altenburg-Analyse\\_von\\_ROC-Kurven.pdf](http://www.saswiki.org/images/9/9d/13.KSFE-2009-Altenburg-Analyse_von_ROC-Kurven.pdf)) Stand: 25.01.2012.
- Anderson, P., Baumberg, B. (2006):* Alkohol in Europa. Eine Public Health Perspektive. Ein Bericht für die Europäische Kommission. Zusammenfassung, *Institute for Alcohol Studies, UK* ([www.ec.europa.eu/health-eu/doc/alcoholineu\\_sum\\_de\\_en.pdf](http://www.ec.europa.eu/health-eu/doc/alcoholineu_sum_de_en.pdf)) Stand: 03.11.2011.
- Annegers, J.F., Hauser, W.A., Coan, S.P., Rocca, W.A.:* A Population-Based Study of Seizures after Traumatic Brain Injuries. *The New England Journal of Medicine* 338 (1998) 20-24.

- Arendt, T. (2005): Alkohol als Droge. In: „Biochemie der Sucht – Suchterkrankungen“, Paul-Flechsig-Institut für Hirnforschung, Abteilung Neuroanatomie, Medizinische Fakultät der Universität Leipzig ([www.nwg.glia.mdc-berlin.de/media/pdf/education/Schliebs\\_2005.pdf](http://www.nwg.glia.mdc-berlin.de/media/pdf/education/Schliebs_2005.pdf)) Stand: 05.10.2011, S. 9.
- Backhaus, K., Erichson, B., Plinke, W., Schuchard-Fischer, C., Weiber, R.: „Multivariate Analysemethoden. Eine anwendungsorientierte Einführung“, Springer Verlag, 5. Auflage, Berlin, 1989.
- Backhaus, K., Erichson, B., Plinke, W., Weiber, R.: „Multivariate Analysemethoden. Eine anwendungsorientierte Einführung“, Springer Verlag, 11. Auflage, Berlin, 2006.
- Ballenger, J.C., Post, R.M.: Kindling as a model for alcohol withdrawal syndromes. *The British Journal of Psychiatry* 133 (1978) 1-14.
- Bayard, M., McIntyre, J., Hill, K.R., Woodside, J. Jr.: Alcohol Withdrawal Syndrome. *American Family Physician* 69 (2004) 1443-1450.
- Bender, R., Lange S.: Die Vierfeldertafel. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 132 (2007a) e12-e14.
- Bender, R., Ziegler, A., Lange, S.: Logistische Regression. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 132 (2007b) e33-e35.
- Berggren, U., Fahlke, C., Berglund, K.J., Blennow, K., Zetterberg, H., Balldin, J.: Thrombocytopenia in early alcohol withdrawal is associated with development of delirium tremens or seizures. *Alcohol and Alcoholism* 44 (2009) 382-386.
- Bergmann, E., Horch, K.: „Kosten alkoholassoziierter Krankheiten: Schätzungen für Deutschland. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes“, Robert Koch-Institut, Berlin, 2002.

- Biermann, T., Reulbach, U., Lenz, B., Frieling, H., Muschler, M., Hillemacher, T., Kornhuber, J., Bleich, S.: N-methyl-D-aspartate 2b receptor subtype (NR2B) promoter methylation in patients during alcohol withdrawal. *Journal of Neural Transmission* 116 (2009) 615-622.
- Bleich, S., Bayerlein, K., Hillemacher, T., Degner, D., Kornhuber, J., Freiling, H.: An Assessment of the Potential Value of Elevated Homocysteine in Predicting Alcohol-withdrawal Seizures. *Epilepsia* 47 (2006) 934-938.
- Blondell, R.D., Powell, G.E., Dodds, H.N., Looney, S.W., Lukan, J.K.: Admission characteristics of trauma patients in whom delirium develops. *The American Journal of Surgery* 187 (2004) 332-337.
- Blot, W.J., McLaughlin, J.K., Winn, D.M., Austin, D.F., Greenberg, R.S., Preston-Martin, S., Bernstein, L., Schoenberg, J.B., Stemhagen, A., Fraumeni, J.F. Jr.: Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Research* 48 (1988) 3282-3287.
- Bode, C., Bode, J.C., Hahn, E.G., Rossol, S., Schäfer, C., Schuppan, D.: Alkohol und Leber. In: „Kompendium Alkohol. Folgekrankheiten, Klinik, Diagnostik, Therapie“, Singer, M.V., Teysen, S. (Hrsg.), Springer Verlag, 1. Auflage, Berlin, Heidelberg, 2002, Kapitel 16, S. 199-249.
- Bonnet, U., Schäfer, M., Richter, C., Milkereit, J., Wiltfang, J., Scherbaum, N., Lieb, B.: Antikonvulsiva in der Behandlung der Alkoholabhängigkeit. *Fortschritte der Neurologie – Psychiatrie* 77 (2009) 192-202.
- Breuer, J.-P., Neumann, T., Heinz, A., Kox, W.J., Spies, C.: Der Alkohol Kranke als Patient. Relevanz und Umgang mit der Alkoholkrankheit im medizinischen Alltag. *Wiener Klinische Wochenschrift* 115 (2003) 618-633.
- Brown, M.E., Anton, R.F., Malcolm, R., Ballenger, J.C.: Alcohol detoxification and withdrawal seizures: Clinical support for a kindling hypothesis. *Biological Psychiatry* 23 (1988) 507-514.

*Bühringer, G., Simon, R.:* Die gefährlichste psychoaktive Substanz – Epidemiologie zum Konsum und Missbrauch von Alkohol. *Psycho* 18 (1992) 156-162.

*Bundesministerium für Gesundheit* (2011): Drogen und Suchtbericht ([www.drogenbeauftragte.de/fileadmin/dateien-dba/Service/Publikationen/Drogen\\_und\\_Suchtbericht\\_2011\\_110517\\_Drogenbeauftragte.pdf](http://www.drogenbeauftragte.de/fileadmin/dateien-dba/Service/Publikationen/Drogen_und_Suchtbericht_2011_110517_Drogenbeauftragte.pdf)) Stand: 11.09.2011.

*Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung* (2000): Repräsentativerhebung zum Gebrauch psychoaktiver Substanzen bei Erwachsenen in Deutschland ([www.bzga.de/botpresse\\_41.html](http://www.bzga.de/botpresse_41.html)) Stand: 12.09.2011.

*Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung* (2011): Der Alkoholkonsum Jugendlicher und junger Erwachsener in Deutschland 2010. Kurzbericht zu Ergebnissen einer aktuellen Repräsentativbefragung und Trends ([www.kinderhilfe.de/fileadmin/files/Informieren/Alkoholkonsum/Hintergruende/Alkohol\\_Jugendliche\\_2010\\_BZgA.pdf](http://www.kinderhilfe.de/fileadmin/files/Informieren/Alkoholkonsum/Hintergruende/Alkohol_Jugendliche_2010_BZgA.pdf)) Stand: 15.09.2011.

*Burin, M.R., Cook, C.C.:* Alcohol Withdrawal and Hypokalaemia: A Case Report. *Alcohol and Alcoholism* 35 (2000) 188-189.

*Colombo, G., Addolorato, G., Agabio, R., Carai, M.A.M., Pibiri, F., Serra, S., Vacca, G., Gessa, G.L.:* Role of GABA<sub>B</sub> Receptor in Alcohol Dependence: Reducing Effect of Baclofen on Alcohol Intake and Alcohol Motivational Properties in Rats and Amelioration of Alcohol Withdrawal Syndrome and Alcohol Craving in Human Alcoholics. *Neurotoxicity Research* 6 (2004) 403-414.

*Cowen, M.S., Lawrence, A.J.:* The role of opioid-dopamine interactions in the induction and maintenance of ethanol consumption. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 23 (1999) 1171-1212.

- Croissant, B., Loeber, S., Diehl, A., Nakovics, H., Wagner, F., Kiefer, F., Mann, K.:* Ox-carbazepine in Combination with Tiaprid in Inpatient Alcohol-withdrawal – a RCT. *Pharmacopsychiatry* 42 (2009) 175-181.
- De Witte, P., Pinto, E., Anseau, M., Verbanck, P.:* Alcohol and withdrawal: from animal research to clinical issues. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 27 (2003) 189-197.
- Diaz-Bone, R., Künemund, H.* (2003): Einführung in die binäre logistische Regression, *Freie Universität Berlin* ([www.rainer-diaz-bone.de/Logreg.pdf](http://www.rainer-diaz-bone.de/Logreg.pdf)) Stand: 11.01.2012.
- Diaz-Bone, R.:* „Statistik für Soziologen“, UTB Basics, UVK Verlagsgesellschaft, 1. Auflage, Konstanz, 2006.
- Edwards, G., Anderson, P., Babor, T.F., Casswell, S., Ferrence, R., Giesbrecht, N., Godfrey, C., Holder, H.D., Lemmens, P., Makela, K., Midanik, L.T., Norstrom, T., Osterberg, E., Romelsjo, A., Room, R., Simpura, J., Skog, O.F.:* Alcohol policy and the public good. *Oxford Medical Publications* 56 (1994) Abb. 3.3.
- Eyer, F., Schreckenberger, M., Hecht, D., Adorjan, K., Schuster, T., Felgenhauer, N., Pfab, R., Strubel, T., Zilker, T.:* Carbamazepine and Valproate as Adjuncts in the Treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome: A Retrospective Cohort Study. *Alcohol and Alcoholism* 46 (2011a) 177-184.
- Eyer, F., Schuster, T., Felgenhauer, N., Pfab, R., Strubel, T., Saugel, B., Zilker, T.:* Risk Assessment of Moderate to Severe Alcohol Withdrawal – Predictors for Seizures and Delirium Tremens in the Course of Withdrawal. *Alcohol and Alcoholism* 46 (2011b) 427-433.
- Ferguson, J.A., Suelzer, C.J., Eckert, G.J., Zhou, X.-H., Dittus, R.S.:* (1996): Risk factors for delirium tremens development. *Journal of General Internal Medicine* 11 (1996) 410-414.

- Fiellin, D.A., O'Connor, P.G., Holmboe, E.S., Horwitz, R.I.: Risk for delirium tremens in patients with alcohol withdrawal syndrome. *Substance Abuse* 23 (2002) 83-94.
- Findley, J.K., Park, L.T., Siefert, C.J., Chiou, G.J., Lancaster, R.T., Demoya, M., Gervasini, A., Velmahos, G.C.: Two Routine Blood Tests – Mean Corpuscular Volume and Aspartate Aminotransferase – as Predictors of Delirium Tremens in Trauma Patients. *The Journal of Trauma* 69 (2010) 199-201.
- Fromm, S.: Binäre logistische Regressionsanalyse. Eine Einführung für Sozialwissenschaftler mit SPSS für Windows. *Bamberger Beiträge zur empirischen Sozialforschung* 11 (2005) 1-35.
- Frost, L., Vestergaard, P.: Alcohol and risk of atrial fibrillation and flutter. *Archives of Internal Medicine* 164 (2004) 1993-1998.
- Gilpin, N.W., Koob, G.F.: Neurobiology of Alcohol Dependence. Focus on Motivational Mechanisms. *Alcohol Research & Health* 31 (2008) 185-195.
- Glue, P., Nutt, D.: Overexcitement and Disinhibition. Dynamic Neurotransmitter Interactions in Alcohol Withdrawal. *British Journal of Psychiatry* 157 (1990) 491-499.
- Goldhammer, F., Hartig, J. (2007): Interpretation von Testresultaten und Testeichung, *Universität Frankfurt*, ([www.cgi.server.uni-frankfurt.de/fb05/instpsych/johartig/test/images/Literatur/Testwertinterpretation%20\[Entwurf\].pdf](http://www.cgi.server.uni-frankfurt.de/fb05/instpsych/johartig/test/images/Literatur/Testwertinterpretation%20[Entwurf].pdf))  
Stand: 21.01.2012.
- Harrell, F.E. Jr.: “Regression Modeling Strategies. With Applications to Linear Models, Logistic Regression and Survival Analysis”, Springer Series in Statistics, New York, 2001.
- Hattemer, K., Knake, S., Oertel, W.H., Hamer, H.M., Rosenow, F.: Recurrent alcohol-induced seizures in a patient with chronic alcohol abuse. *Epileptic Disorders* 10 (2008) 162-164.

- Heine, T., Hölzenbein, F., Seel, M.: (2009): Computergestützte Datenanalyse: Multiple Regression. *Universität Freiburg*, ([www.psychologie.uni-freiburg.de/abteilungen/Sozialpsychologie.Methodenlehre/courses/ss-09/spss-und-statistik/handout2.pdf](http://www.psychologie.uni-freiburg.de/abteilungen/Sozialpsychologie.Methodenlehre/courses/ss-09/spss-und-statistik/handout2.pdf)) Stand: 22.02.2012.
- Heinz, A., Mann, K.: Neurobiologie der Alkoholabhängigkeit. *Deutsches Ärzteblatt* 98 (2001) A2279-2283.
- Hermann, A., Weiger, T.: Wie Alkohol das Gehirn vernebelt. Neue Aspekte der Alkohol/Acetaldehyd-Wirkung. *Ärzte Woche* 38 (2008) 8.
- Herold, G.: Alkoholkrankheit. In: „Innere Medizin“, Köln, 2009, Kapitel XV, S. 869-873.
- Hillbom, M., Pieninkeroinen, I., Leone, M.: Seizures in Alcohol-Dependent Patients: Epidemiology, Pathophysiology and Management. *CNS Drugs* 17 (2003) 1013-1030.
- Hoffmann, P.L., Tabakoff, B.: Alcohol Dependence: A commentary on mechanisms. *Alcohol and Alcoholism* 31 (1996) 333-340.
- Hosmer, D.W. Jr., Lemeshow, S.: “Applied Logistic Regression”, John Wiley & Sons, Inc., Second Edition, Hoboken, NJ, U.S.A., 2000.
- Hughes, J.R.: Alcohol withdrawal seizures. *Epilepsy & Behavior* 15 (2009) 92-97.
- Johnson, B.A., Rosenthal, N., Capece, J.A., Wiegand, F., Mao, L., Beyers, K., McKay, A., Ait-Daoud, N., Anton, R.F., Ciraulo, D.A., Kranzler, H.R., Mann, K., O'Malley, S.S., Swift, R.M.: Topiramate for Treating Alcohol Dependence: A Randomized Controlled Trial. *The Journal of the American Medical Association* 298 (2007) 1641-1651.



- Jost, C.R., Van der Zee, C.E.E.M., In't Zandt, H.J.A., Oerlemans, F., Verheij, M., Streijger, F., Franssen, J., Heerschap, A., Cools, A.R., Wieringa, B.:* Creatine kinase B-driven energy transfer in the brain is important for habituation and spatial learning behaviour, mossy fibre field size and determination of seizure susceptibility. *European Journal of Neuroscience* 15 (2002) 1692-1706.
- Keil, W.:* "Rechtsmedizin", Urban & Fischer Verlag, 1. Auflage, München, 2009.
- Khan, A., Levy, P., De Horn, S., Miller, W., Compton, S.:* Predictors of Mortality in Patients with Delirium Tremens. *Academic Emergency Medicine* 15 (2008) 788-790.
- Kimura, M., Higuchi, S.:* Genetics of alcohol dependence. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 65 (2011) 213-225.
- Klatsky, A.L., Armstrong, M.A., Friedman, G.D., Sidney, S.:* Alcohol Drinking and Risk of Hemorrhagic Stroke. *Neuroepidemiology* 21 (2002) 115-122.
- Koponen, H., Hurri, L., Stenbäck, U., Mattila, E., Soininen, H., Riekkinen, P.J.:* Computed tomography findings in delirium. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 177 (1989) 226-231.
- Kosten, T.R., O'Connor, P.G.:* Management of Drug and Alcohol Withdrawal. *The New England Journal of Medicine* 348 (2003) 1786-1795.
- Krämer, G. (2011):* Hirntumore und Epilepsie. Schweizerisches Epilepsie Zentrum, *Informationsblätter über Epilepsie*, ([www.swissepi.ch/fileadmin/pdf/Zentrum/Hirntumore\\_und\\_Epilepsie.pdf](http://www.swissepi.ch/fileadmin/pdf/Zentrum/Hirntumore_und_Epilepsie.pdf)) Stand: 11.02.2012.
- Kramp, P., Hemmingsen, R., Rafaelsen, O.J.:* Delirium tremens. Some clinical features. Part II. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 60 (1979) 405-422.

Krishnan-Sarin, S., O'Malley, S., Krystal, J.H.: Treatment Implications: Using Neuroscience to Guide the Development of New Pharmacotherapies for Alcoholism. *Alcohol Research & Health* 31 (2008) 400-407.

Krystal, J.H., Petrakis, I.L., Krupitsky, E., Schütz, C., Trevisan, L., D'Souza, D.C.: NMDA Receptor Antagonism and the Ethanol Intoxication Signal: From Alcoholism Risk to Pharmacotherapy. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1003 (2003) 176-184.

Küfner, H., Kraus, L.: Epidemiologische und ökonomische Aspekte des Alkoholismus. *Deutsches Ärzteblatt* 99 (2002) A936-A945.

Läck, A.K., Christian, D.T., Diaz, M.R., McCool, B.A.: Chronic ethanol and withdrawal effects on kainite receptor-mediated excitatory neurotransmission in the rat basolateral amygdala. *Alcohol* 43 (2009) 25-33.

Latvala, J., Parkkila, S., Niemelä, O.: Excess alcohol consumption is common in patients with cytopenia: studies in blood and bone marrow cells. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 28 (2004) 619-624.

Le Strat, Y., Ramoz, N., Pickering, P., Burger, V., Boni, C., Aubin, H.J., Adès, J., Batel, P., Gorwood, P.: The 3' part of the Dopamine Transporter Gene DAT1/SLC6A3 is associated with withdrawal seizures in patients with alcohol dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 32 (2008) 27-35.

Lenzenhuber, E., Müller, C., Rommelspacher, H., Spies, C.: Gamma-Hydroxybuttersäure zur Therapie des Alkoholentzugssyndroms bei Intensivpatienten. Vergleich zweier symptomorientierter therapeutischer Konzepte. *Der Anaesthetist* 48 (1999) 89-96.

Lippert, H.: „Anatomie“, Urban & Fischer Verlag, 6. Auflage, München, Jena, 2003.

- Löffler, G.: „Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie“, Springer Verlag, 6. Auflage, Heidelberg, 2005.
- Lukan, J.K., Reed, D.N. Jr., Looney, S.W., Spain, D.A., Blondell, R.D.: Risk Factors for Delirium Tremens in Trauma Patients. *The Journal of Trauma* 53 (2002) 901-906.
- Majkowski, J.: Das Kindling-Modell und seine klinische Anwendungen. *Nervenheilkunde* 21 (2002) 467-470.
- Malcolm, R., Myrick, H., Brady, K.T., Ballenger, J.C.: Update on Anticonvulsants for the Treatment of Alcohol Withdrawal. *The American Journal on Addictions* 10 (2001) s16-s23.
- Manhem, P., Nilsson, L.H., Moberg, A.L., Wadstein, J., Hokfelt, B.: Hypokalaemia in alcohol withdrawal caused by high circulating adrenaline levels. *The Lancet* 323 (1984) 679.
- Martinotti, G., Di Nicola, M., Frustaci, A., Romanelli, R., Tedeschi, D., Guglielmo, R., Guerriero, L., Bruschi, A., De Filippis, R., Pozzi, G., Di Giannantonio, M., Bria, P., Janiri, L.: Pregabalin, Tiapride and Lorazepam in Alcohol Withdrawal Syndrome: A Multi-center, randomized, single-blind comparison trial. *Addiction* 105 (2010) 288-299.
- Matthews, R.T., German, D.C.: Electrophysiological evidence for excitation of rat ventral tegmental area dopamine neurons by morphine. *Neuroscience* 11 (1984) 617-625.
- Mattoo, S.K., Singh, S.M., Bhardwaj, R., Kumar, S., Basu, D., Kulhara, P.: Prevalence and correlates of epileptic seizure in substance-abusing subjects. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 63 (2009) 580-582.

- Mayo-Smith, M.F., Beecher, L.H., Fischer, T.L., Gorelick, D.A., Guillaume, J.L., Hill, A., Jara, G., Kasser, C., Melbourne, J.: Management of Alcohol Withdrawal Delirium. An Evidence-Based Practice Guideline. *Archives of Internal Medicine* 164 (2004) 1405-1412.
- McKenna, C.J., Codd, M.B., McCann, H.A., Sugrue, D.D.: Alcohol consumption and idiopathic dilated cardiomyopathy: A case control study. *American Heart Journal* 135 (1998) 833-837.
- McKeon, A., Frye, M.A., Delanty, N.: The alcohol withdrawal syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 79 (2008) 854-862.
- Merlo-Pich, E., Lorang, M., Yeganeh, M., Rodriguez de Fonseca, F., Raber, J., Koob, G.F., Weiss, F.: Increase of Extracellular Corticotrophin-Releasing Factor-Like Immunoreactivity Levels in the Amygdala of Awake Rats during Restraint Stress and Ethanol Withdrawal as Measured by Microdialysis. *The Journal of Neuroscience* 15 (1995) 5439-5447.
- Monte, R., Rabuñal, R., Casariego, E., Bal, M., Pértega, S.: Risk factors for delirium tremens in patients with alcohol withdrawal syndrome in a hospital setting. *European Journal of Internal Medicine* 20 (2009) 690-694.
- Morton, W.A., Laird, L.K., Crane, D.F., Partovi, N., Frye, L.H.: A Prediction Model for Identifying Alcohol Withdrawal Seizures. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 20 (1994) 75-86.
- Munster van, B.C., Korevaar, J.C., Rooij de, S.E., Levi, M., Zwinderman, A.H.: Genetic Polymorphisms Related to Delirium Tremens: A Systematic Review. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 31 (2007) 177-184.
- Mutz, M. (2005): Schrittweise (hierarchische) Regression. *FU Berlin* ([www.uni.potsdam.de/u/soziologie/methoden/mitarbeiter/shk/Mutz/2/II\\_7\\_Sitzung\\_2005.pdf](http://www.uni.potsdam.de/u/soziologie/methoden/mitarbeiter/shk/Mutz/2/II_7_Sitzung_2005.pdf)) Stand: 23.01.2012.

- Myrick, H., Anton, R.F.: Treatment of Alcohol Withdrawal. *Alcohol Health & Research World* 22 (1998) 38-43.
- Myrick, H., Brady, K.T., Malcolm, R.: New Developments in the Pharmacotherapy of Alcohol Dependence. *The American Journal on Addictions* 10 (2001) s3-s15.
- Newsom, J.A.: Withdrawal seizures in an in-patient alcoholism program. *Currents in alcoholism: Treatment and rehabilitation and epidemiology* 6 (1979) 11-14.
- Numminen, H., Hillbom, M., Juvela, S.: Platelets, alcohol consumption and onset of brain infarction. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 61 (1996) 376-380.
- Nutt, D., Glue, P., Molyneux, S., Clark, E.: Alpha-2-Adrenoreceptor Function in Alcohol Withdrawal: A Pilot Study of the Effects of i.v. Clonidine in Alcoholics and Normals. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 12 (1988) 14-18.
- Palmstierna, T.: A Model for Predicting Alcohol Withdrawal Delirium. *Psychiatric Services* 52 (2001) 820-823.
- Pinel, J.P.J.: „Kindling“ und Alkoholentzugsanfälle. *Wiener Zeitschrift für Suchtforschung* 4 (1981) 7-15.
- Rathlev, N.K., Ulrich, A., Fish, S.S., D’Onofrio, G.: Clinical Characteristics as Predictors of Recurrent Alcohol-related Seizures. *Academic Emergency Medicine* 7 (2000) 886-891.
- Rathlev, N.K., Ulrich, A.S., Delanty, N., D’Onofrio, G.: Alcohol – Related Seizures. *The Journal of Emergency Medicine* 31 (2006) 157-163.
- Reiter, S., Schatz, M., Hehlmann, R.: Alkohol und Blut. In: „Kompendium Alkohol. Folgekrankheiten, Klinik, Diagnostik, Therapie“, Singer, M.V., Teysen, S. (Hrsg.), Springer Verlag, 1. Auflage, Berlin, Heidelberg, 2002, Kapitel 23, S. 353-365.

- Richter, C., Hinzpeter, A., Schmidt, F., Kienast, T., Preuss, U.W., Plenge, T., Heinz, A., Schaefer, M.: Levetriacetam for the Treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome. A Multicenter, Prospective, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 30 (2010) 720-725.
- Ritter, M.: Hormone. In: „Physiologie“, Deetjen, P., Speckmann, E.-J., Hescheler, J. (Hrsg.), Urban & Fischer Verlag, 4. Auflage, München, Jena, 2004, Kapitel 17.2, S. 754-819.
- Roy, A., Pandey, S.C.: The decreased cellular expression of neuropeptide Y protein in rat brain structures during ethanol withdrawal after chronic ethanol exposure. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 26 (2002) 796-803.
- Rubin, R.: Effect of Ethanol on Platelet Function. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 23 (1999) 1114-1118.
- Sander, M., Neumann, T., von Dossow, V., Schönfeld, H., Lau, A., Eggers, V., Spies, C.: Alkoholabusus – Risikofaktoren für die Anästhesie und Intensivmedizin. *Der Internist* 47 (2006) 332-341.
- Saville, D.J.: Multiple Comparison Procedures: The Practical Solution. *The American Statistician Association* 44 (1990) 174-180.
- Schmidt, R.F.: Neurophysiologie. In: „Klinische Neurologie“, Berlit, P. (Hrsg.), Springer Verlag, 2. Auflage, Heidelberg, 2006, Kapitel 2, S. 32-57.
- Schuckit, M.A., Tipp, J.E., Reich, T., Hesselbrock, V.M., Bucholz, K.K.: The histories of withdrawal convulsions and delirium tremens in 1648 alcohol dependent subjects. *Addiction* 90 (1995) 1335-1347.
- Schuckit, M.A.: Alcohol-use disorders. *The Lancet* 373 (2009) 492-501.

- Segal, M., Avital, A., Rusakov, A., Sandbank, S., Weizman, A.: Serum creatine kinase activity differentiates alcohol syndromes of dependence, withdrawal and delirium tremens. *European Neuropsychopharmacology* 19 (2009) 92-96.
- Seppä, K., Sillanaukee, P.: Binge Drinking and Ambulatory Blood Pressure. *Hypertension* 33 (1999) 79-82.
- Soyka, M., Küfner, H.: „Alkoholismus – Missbrauch und Abhängigkeit. Entstehung – Folgen – Therapie“, Thieme Verlag, 6. Auflage, Stuttgart, 2008.
- Soyka, M., Lieb, M.: Depression und Alkoholabhängigkeit – Neue Befunde zu Komorbidität, Neurobiologie und Genetik. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 5 (2004) 37-46.
- Soyka, M.: Letter to the Editor. Prevalence of Delirium Tremens. *The American Journal on Addictions* 17 (2008) 452.
- Spanagel, R., Bartsch, D., Brors, B., Dahmen, N., Deussing, J., Eils, R., Ende, G., Gallinat, J., Gebicke-Haerter, P., Heinz, A., Kiefer, F., Jäger, W., Mann, K., Matthäus, F., Nöthen, M., Rietschel, M., Sartorius, A., Schütz, G., Sommer, W.H., Sprengel, R., Walter, H., Wichmann, E., Wienker, T., Wurst, W., Zimmer, A.: An integrated genome research network for studying the genetics of alcohol addiction. *Addiction Biology* 15 (2010) 369-379.
- Spies, C., Tønnesen, H., Andreasson, S., Helander, A., Conigrave, K.: Perioperative Morbidity and Mortality in Chronic Alcoholic Patients. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 25 (2001) 164S-170S.
- Spies, C.: Anästhesiologische Aspekte bei Alkoholmissbrauch. *Therapeutische Umschau* 57 (2000) 261-263.
- Spies, C.D., Rommelspacher, H.: Alcohol Withdrawal in the Surgical Patient: Prevention and Treatment. *Anesthesia & Analgesia* 88 (1999) 946-954.

- Strotmann, J., Ertl, G.:* Alkohol und Herz-Kreislauf-System. In: „Kompendium Alkohol. Folgekrankheiten, Klinik, Diagnostik, Therapie“, Singer, M.V., Teysen, S. (Hrsg.), Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 1. Auflage, 2002, Kapitel 22, S. 335-352.
- Stuppäck, C., Barnas, C., Falk, M., Günther, V., Hummer, M., Oberbauer, H., Pycha, R., Whitworth, A., Fleischhacker, W.W.:* Eine modifizierte und ins deutsche übersetzte Form der Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale (CIWA-A). *Wiener Zeitschrift für Suchtforschung* 18 (1995) 39-48.
- Sullivan, J.T., Sykora, K., Schneiderman, J., Naranjo, C.A., Sellers, E.M.:* Assessment of Alcohol Withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). *British Journal of Addiction* 84 (1989) 1353-1357.
- Swandulla, D., Speckmann, E.-J.:* Erregungsübertragung. In: Deetjen, P., Speckmann, E.-J., Hescheler, J. (Hrsg.), Urban & Fischer Verlag, 4. Auflage, München, Jena, 2004, Kapitel 2.4, S. 31-40.
- Tabakoff, B., Hoffman, P.L.:* Effect of Alcohol on Neurotransmitters and Their Receptors and Enzymes. In: “The Pharmacology of Alcohol and Alcohol Dependence”, Begleiter, H., Kissin, B. (ed.), Oxford University Press, New York, Oxford, 1996, Chapter 10, pp. 356-430.
- Takahashi, S., Tani, N., Yamane, H.:* Monoamine Oxidase Activity in Blood Platelets in Alcoholism. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 30 (1976) 455-462.
- Tønnesen, H.:* The alcohol patient and surgery. *Alcohol and Alcoholism* 34 (1999) 148-152.



- Treutlein, J., Cichon, S., Ridinger, M., Wodarz, N., Soyka, M., Zill, P., Maier, W., Moessner, R., Gaebel, W., Dahmen, N., Fehr, C., Scherbaum, N., Steffens, M., Ludwig, K.U., Frank, J., Wichmann, E., Schreiber, S., Dragano, N., Sommer, W.H., Leonardi-Essmann, F., Lourdasamy, A., Gebicke-Haerter, P., Wienker, T.F., Sullivan, P.F., Nöthen, M.M., Kiefer, F., Spanagel, R., Mann, K., Rietschel, M.: Genome-wide Association Study of Alcohol Dependence. *Archives of General Psychiatry* 66 (2009) 773-784.
- Trevisan, L.A., Boutros, N., Petrakis, I.L., Krystal, J.H.: Complications of Alcohol Withdrawal. Pathophysiological Insights. *Alcohol Health & Research World* 22 (1998) 61-66.
- Wadtsein, J., Skude, G.: Does hypokalaemia precede delirium tremens? *The Lancet* 2 (1978) 549-550.
- Walter, M., Wiesbeck, G.A.: Pharmakotherapie von Abhängigkeits- und Entzugssyndromen. *Therapeutische Umschau* 66 (2009) 449-457.
- Weiss, F., Parsons, L.H., Schulteis, G., Hyttiä, P., Lorang, M.T., Bloom, F.E., Koob, G.F.: Ethanol Self-Administration Restores Withdrawal-Associated Deficiencies in Accumbal Dopamine and 5-Hydroxytryptamine Release in Dependent Rats. *The Journal of Neuroscience* 16 (1996) 3474-3485.
- Wetherill, L., Schuckit, M.A., Hesselbrock, V., Xuei, X., Liang, T., Dick, D.M., Kramer, J., Nurnberger, J.I. Jr., Tischfield, J.A., Porjesz, B., Edenberg, H.J., Foroud, T.: Neuropeptide Y Receptor Genes are associated with alcohol dependence, alcohol withdrawal phenotypes and cocaine dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 32 (2008) 2031-2040.
- Wetterling, T., Kanitz, R.-D., Besters, B., Fischer, D., Zerfass, B., John, U., Spranger, H., Driessen, M.: A new rating scale for the assessment of the alcohol-withdrawal syndrome (AWS-Scale). *Alcohol and Alcoholism* 32 (1997) 753-760.

*WHO Europe: European Status Report on Alcohol and Health 2010*  
([www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0004/128065/e94533.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/128065/e94533.pdf)) Stand:  
11.09.2011.

*Wright, T., Myrick, H., Henderson, S., Peters, H., Malcolm, R.: Risk Factors for Delirium Tremens: A Retrospective Chart Review. The American Journal on Addictions*  
15 (2006) 213-219.

*Zieglänsberger, W., Spanagel, R.: Glutamaterge Übertragungsmechanismen. In: „Erkrankungen des Zentralen Nervensystems. Handbuch der molekularen Medizin“, Ganten, D., Ruckpaul, K. (Hrsg.), Springer Verlag, 1. Auflage, Berlin, 1999, Kapitel 2.3., S. 252-260.*

*Zilker, T.: „Klinische Toxikologie für die Notfall- und Intensivmedizin“, Uni-Med Verlag, 1. Auflage, Bremen, 2008.*

## Abkürzungsverzeichnis

<i>ADH</i>	<i>Alkoholdehydrogenase</i>
<i>AES</i>	<i>Alkoholentzugssyndrom</i>
<i>ALDH</i>	<i>Aldehyddehydrogenase</i>
<i>ASAT</i>	<i>Aspartat-Aminotransferase</i>
<i>ATP</i>	<i>Adenosintriphosphat</i>
<i>AUC</i>	<i>Area Under Curve</i>
<i>AWS</i>	<i>Alcohol-Withdrawal-Scale</i>
<i>c-index</i>	<i>Concordance Index</i>
<i>CIWA-A</i>	<i>Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol</i>
<i>CIWA-Ar</i>	<i>Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol-Revised-Score</i>
<i>CK</i>	<i>Cerebraler Krampfanfall</i>
<i>CRF</i>	<i>Corticotropin Releasing Factor</i>
<i>CRHR</i>	<i>Corticotropin Releasing Hormone Receptor</i>
<i>CT</i>	<i>Computertomographie</i>
<i>DSM-IV</i>	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
<i>DT</i>	<i>Delirium Tremens</i>
<i>γ-GT</i>	<i>Gamma-Glutamyl-Transferase</i>
<i>GABA</i>	<i>Gamma-Aminobuttersäure</i>
<i>GCS</i>	<i>Glasgow Coma Scale</i>
<i>GHB</i>	<i>Gamma-Hydroxybuttersäure</i>
<i>GOT</i>	<i>Glutamat-Oxalacetat-Transaminase</i>
<i>HHN:</i>	<i>Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse</i>
<i>5-HT</i>	<i>5-Hydroxytryptamin (Serotonin)</i>
<i>ICD-10</i>	<i>International Classification of Diseases</i>
<i>KI</i>	<i>Konfidenzintervall</i>
<i>L</i>	<i>Maximum-Likelihood-Methode</i>
<i>LL</i>	<i>Logarithmierte Likelihood-Funktion</i>
<i>MAO</i>	<i>Monoaminoxidase</i>
<i>MCV</i>	<i>Mean Corpuscular Volume</i>
<i>MEOS</i>	<i>Microsomal Ethanol-Oxidizing System</i>
<i>MS</i>	<i>Methionin-Synthase</i>

<i>NA</i>	<i>Noradrenalin</i>
<i>NMDA</i>	<i>N-Methyl-D-Aspartat</i>
<i>NPY</i>	<i>Neuropeptid-Y</i>
<i>OR</i>	<i>Odds Ratio</i>
<i>PASW</i>	<i>Predictive Analysis Software</i>
<i>ROC</i>	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
<i>RR</i>	<i>Relatives Risiko</i>
<i>SD</i>	<i>Standardabweichung</i>
<i>SHT</i>	<i>Schädel-Hirn-Trauma</i>
<i>VTA</i>	<i>Area Tegmentalis Ventralis (Ventrale Tegmentale Area)</i>
<i>WHO</i>	<i>World Health Organization</i>
<i>ZNS</i>	<i>Zentrales Nervensystem</i>

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich besonders bei Prof. Dr. med. Florian Eyer für seine sehr engagierte und kompetente Betreuung der Arbeit bedanken. Insbesondere danke ich ihm für seine wertvollen Literaturhinweise, für hilfreiche Anregungen sowie sorgfältigen Korrekturen der Arbeit. Herrn Prof. Dr. med. Thomas Zilker danke ich für die Überlassung dieses interessanten Themas. Dr. rer. nat. Tibor Schuster möchte ich schließlich für seinen Einsatz bei der Durchführung der statistischen Analysen meinen Dank aussprechen.