

Dierk A. Vagts (Hrsg.)

Suchtmittel in der AINS

Dierk A. Vagts (Hrsg.)

Suchtmittel in der AINS

Mit 7 Abbildungen

PD Dr. med. habil. Dierk A. Vagts, DEAA, EDIC
MSc. Krankenhausmanagement
Oberarzt, Leiter der Perioperativen Intensivtherapie (PIT)
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
Universität Rostock
Schillingallee 35
18057 Rostock

ISBN-13 978-3-540-33733-1 Springer Medizin Verlag Heidelberg

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie;
detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Springer Medizin Verlag

springer.de

© Springer Medizin Verlag Heidelberg 2007

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Planung: Ulrike Hartmann und Dr. Anna Krätz, Heidelberg
Projektmanagement: Gisela Schmitt, Heidelberg
Copyediting: Frauke Bahle, Karlsruhe
Layout und Umschlaggestaltung: deblik Berlin
Satz: TypoStudio Tobias Schaedla, Heidelberg
Druck: Stürtz GmbH, Würzburg

SPIN 11589945

Gedruckt auf säurefreiem Papier

2122 – 5 4 3 2 1 0

Für Sandra, Ella und Jakko

Vorwort

Der Gebrauch von Suchtmitteln hat in den letzten Jahren in vielen Teilen unserer Gesellschaft stetig zugenommen, sei es in Form legalisierter berauschender Substanzen oder illegaler Drogen. Die gesundheitlichen Schäden, die für jeden Konsumenten dadurch entstehen, sind in einigen Fällen wie dem Alkohol und dem Nikotin gesellschaftlich akzeptiert oder werden zumindest in Kauf genommen, in anderen Fällen wie den Opioiden oder den modernen Designerdrogen, die gerade auf Partys »en vogue« sind, eher als gravierend angesehen. Gemeinsam ist allen Suchtmitteln jedoch, dass die Kosten, die dadurch volkswirtschaftlich, also im Wesentlichen im Bereich des Gesundheitssystems, entstehen, den »ökonomischen Nutzen« beispielsweise durch Steuereinnahmen bei weitem überwiegen.

Auch für Ärzte, die in den Bereichen der Notfallmedizin, Anästhesiologie, Schmerztherapie oder Intensivmedizin arbeiten, nimmt der Kontakt mit Patienten, die unter Suchtmiteleinfluss stehen, sei es akut oder chronisch, immer mehr zu. Bei der Suche nach Informationen zum anästhesiologisch, notfall- oder intensivmedizinisch sowie schmerztherapeutisch relevanten Einfluss verschiedener Suchtmittel fällt auf, dass die Informationsquellen in der Regel weit verstreut liegen bzw. es zu einzelnen Substanzen bisher keine zusammenhängenden systematischen Arbeiten gibt. Ziel aller Autoren dieses Buches war es somit, diese Lücke zu schließen und den praktisch tätigen Kolleginnen und Kollegen eine systematische Sammlung von Informationen zu Suchtmitteln an die Hand zu geben.

Wir haben uns für eine immer wiederkehrende Gliederung entschieden, die systematisch die Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und die Bedeutungen für Notfallmedizin, Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie abhandelt. Insbesondere bei den modernen Designerdrogen gibt es aber wenige oder keine kontrollierten Studien, sondern höchstens Fallberichte, sodass wir hier auf Erfahrungsberichte oder Beschreibungen von Drogenberatungsstellen oder z. B. aus dem Internet angewiesen waren. Deshalb sind wir dankbar für jeden Hinweis auf Fehler oder andere Meinungen, damit dieses Buch sich im Laufe der Zeit weiterentwickeln kann.

Allen Mitautoren sei für die gute Zusammenarbeit und ihr Engagement für dieses Buch neben dem zunehmend stressreicheren klinischen Alltag ganz herzlich gedankt. Ein besonderes »Danke« gilt vor allem aber den Mitarbeitern des Springer-Verlages, die dieses Projekt ebenfalls mit viel Engagement und vor allem sehr viel Geduld betreut haben. Herauszuheben sind hier Frau Ulrike Hartmann, mit der das Buch initiiert wurde, Frau Gisela Schmitt als Projektbetreuerin, Frau Frauke Bahle als Lektorin und vor allem Frau Dr. Anna Krätz, die die Aufgaben von Frau Hartmann übernahm.

Ebenso gilt ein großer Dank meiner Familie für die Unterstützung beim Korrekturlesen und vor allem für die zahlreichen Entbehrungen, die sie während der Erstellung des Buches in Kauf genommen haben.

Dierk A. Vagts
Rostock im März 2007

Inhaltsverzeichnis

| | | | |
|----------|--|----------|--|
| 1 | Alkohol 1 | 4.3 | Bedeutung für die Notfallmedizin.....73 |
| | <i>D. A. Vagts</i> | 4.4 | Bedeutung für die Anästhesie.....73 |
| 1.1 | Beschreibung des Suchtmittels.....1 | 4.5 | Bedeutung für die Intensivmedizin.....75 |
| 1.2 | Physiologische und pathophysiologische Wirkungen.....7 | 4.6 | Bedeutung für die Schmerztherapie.....75 |
| 1.3 | Bedeutung für die Notfallmedizin.....14 | 5 | Benzodiazepine79 |
| 1.4 | Bedeutung für die Anästhesie.....15 | | <i>M. Schmidt</i> |
| 1.5 | Bedeutung für die Intensivmedizin.....19 | 5.1 | Beschreibung des Suchtmittels.....79 |
| 1.6 | Bedeutung für die Schmerztherapie.....25 | 5.2 | Physiologische und pathophysiologische Wirkungen.....83 |
| 2 | Opiate und Opioide29 | 5.3 | Bedeutung für die Notfallmedizin.....86 |
| | <i>H. Niebergall</i> | 5.4 | Bedeutung für die Anästhesie.....86 |
| 2.1 | Beschreibung des Suchtmittels.....29 | 5.5 | Bedeutung für die Intensivmedizin.....88 |
| 2.2 | Physiologische und pathophysiologische Wirkungen.....38 | 5.6 | Bedeutung für die Schmerztherapie.....89 |
| 2.3 | Substitutionstherapie und Opioidentzug...42 | 6 | Nichtopioidanalgetika91 |
| 2.4 | Bedeutung für die Notfallmedizin.....43 | | <i>V.-Ch. Steinmetz, T. Iber, D. A. Vagts</i> |
| 2.5 | Bedeutung für die Anästhesie.....45 | 6.1 | Überblick.....91 |
| 2.6 | Bedeutung für die Intensivmedizin.....49 | 6.2 | Paracetamol.....93 |
| 2.7 | Bedeutung für die Schmerztherapie.....49 | 6.3 | Metamizol.....96 |
| 2.8 | Schwangerschaft als spezielle Situation...49 | 6.4 | Acetylsalicylsäure.....98 |
| 3 | Kokain53 | 6.5 | Ibuprofen.....102 |
| | <i>C. E. Beck, D. A. Vagts</i> | 6.6 | Diclofenac.....104 |
| 3.1 | Beschreibung des Suchtmittels.....53 | 6.7 | Selektive COX-2-Hemmer.....106 |
| 3.2 | Physiologische und pathophysiologische Wirkungen.....56 | 7 | Psychopharmaka109 |
| 3.3 | Bedeutung für die Notfallmedizin.....57 | | <i>J. Roesner, J. Böhnisch</i> |
| 3.4 | Bedeutung für die Anästhesie.....58 | 7.1 | Neuroleptika.....109 |
| 3.5 | Bedeutung für die Intensivmedizin.....61 | 7.2 | Antidepressiva.....114 |
| 3.6 | Bedeutung für die Schmerztherapie.....61 | 8 | Modedrogen129 |
| 4 | Cannabis65 | | <i>V. Kurzweg</i> |
| | <i>C. E. Beck</i> | 8.1 | Amphetamine, Methamphetamin, MDMA.....130 |
| 4.1 | Beschreibung des Suchtmittels.....65 | 8.2 | Halluzinogene Pilze.....146 |
| 4.2 | Physiologische und pathophysiologische Wirkungen.....69 | 8.3 | Absinth.....151 |

X Inhaltsverzeichnis

9 Nikotin157

A. Schumacher, D. A. Vagts

- 9.1 Beschreibung des Suchtmittels..... 157
- 9.2 Physiologische und pathophysiologische
Wirkungen 161
- 9.3 Bedeutung für die Notfallmedizin 163
- 9.4 Bedeutung für die Anästhesie 163
- 9.5 Bedeutung für die Intensivmedizin 165
- 9.6 Bedeutung für die Schmerztherapie 166

**10 Suchtmittelgebrauch bei
medizinischem Personal169**

J. Kreienmeyer

- 10.1 Prävalenz 170
- 10.2 Folgen 177
- 10.3 Risikofaktoren 177
- 10.4 Prognose 178
- 10.5 Vorbeugung 179

Stichwortverzeichnis.....185

Autorenverzeichnis

Beck, Christiane, Dr.

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
und Intensivtherapie
Universität Rostock
Schillingallee 35
18057 Rostock

Böhnsch, Jenny

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
und Intensivtherapie
Universität Rostock
Schillingallee 35
18057 Rostock

Iber, Thomas, Dr.

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
und Intensivtherapie
Universität Rostock
Schillingallee 35
18057 Rostock

Kreienmeyer, Jürgen, Dr.

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
und Intensivtherapie
Universität Rostock
Schillingallee 35
18057 Rostock

Kurzweg, Volker, Dr.

Klinik für Anästhesiologie
und Wiederbelebung
Klinikum Konstanz
Luisenstr. 7
78464 Konstanz

Niebergall, Henner, Dr.

Spital Zollikerberg
Trichtenhauser Str. 20
CH-8125 Zollikerberg

Roesner, Jan, Dr.

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
und Intensivtherapie
Universität Rostock
Schillingallee 35
18057 Rostock

Schmidt, Marcus, Dr.

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
und Intensivtherapie
Universität Rostock
Schillingallee 35
18057 Rostock

Schumacher, Anne, Dr.

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
und Intensivtherapie
Universität Rostock
Schillingallee 35
18057 Rostock

Steinmetz, Vera-Christine

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
und Intensivtherapie
Universität Rostock
Schillingallee 35
18057 Rostock

Vagts, Dierk A., PD Dr.

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
und Intensivtherapie
Universität Rostock
Schillingallee 35
18057 Rostock

Alkohol

D. A. Vagts

- 1.1 Beschreibung des Suchtmittels – 1
- 1.2 Physiologische und pathophysiologische Wirkungen – 7
- 1.3 Bedeutung für die Notfallmedizin – 14
- 1.4 Bedeutung für die Anästhesie – 15
- 1.5 Bedeutung für die Intensivmedizin – 19
- 1.6 Bedeutung für die Schmerztherapie – 25

➤ Alkohol ist eine in unserer Gesellschaft akzeptierte Droge, deren volkswirtschaftlicher Schaden durch Kosten, die unter anderem im Gesundheitssystem entstehen, immens ist. Die Zahl der alkoholisierten oder alkoholkranken Patienten, die im Krankenhaus behandelt werden müssen und einer Anästhesie bedürfen, nimmt stetig zu. Für die Behandlung eines alkoholisierten oder alkoholkranken Patienten ist Wissen über die unterschiedlichen Effekte von Alkohol auf die verschiedenen Organsysteme notwendig. Relevant sind unterschiedliche Effekte einer akuten und einer chronischen Alkoholexposition, aber auch akute Effekte auf dem Boden eines chronischen Abusus. Ebenso können sich akute und chronische Effekte des Alkohols unterschiedlich auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik anderer Arzneimittel auswirken.

1.1 Beschreibung des Suchtmittels

Alkohol ist als gesellschaftlich sanktionierte Droge nicht nur ein soziales Problem, sondern Patienten nach »Alkoholgenuss« stellen ein zunehmendes medizinisches Problem für Notfallmediziner, An-

ästhesisten, Intensivmediziner, aber auch Schmerztherapeuten dar.

! **Die Zahl kranker, behandlungsbedürftiger Alkoholiker wird laut Drogenbericht der Bundesregierung für das Jahr 2000 auf mindestens 2,5 Millionen geschätzt.**

Dabei können insbesondere die alkoholspezifischen Wirkungen, Nebenwirkungen und pharmakologischen Wechselwirkungen ein erhebliches Gefährdungspotenzial für die Patienten darstellen.

Betrachtet man den möglichen Einfluss von Alkohol auf die Durchführung notfallmedizinischer, anästhesiologischer oder intensivmedizinischer Maßnahmen bei einem alkoholisierten oder alkoholkranken Patienten, so ist Wissen über die unterschiedlichen Effekte von Alkohol auf verschiedene Organsysteme notwendig. Relevant sind unterschiedliche Effekte einer akuten und einer chronischen Alkoholexposition, aber auch akute Effekte auf dem Boden eines chronischen Abusus. Ebenso können sich akute und chronische Effekte des Alkohols unterschiedlich auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik anderer Arzneimittel auswirken.

Für das praktische Vorgehen müssen mindestens 4 verschiedene Situationen unterschieden werden:

1. Akute Effekte von Alkohol bei einem Nichtalkoholiker
2. Akute Effekte von Alkohol bei einem Alkoholiker
3. Effekte von Alkohol bei chronischem Konsum
4. Für den chronischen Alkoholiker muss zudem unterschieden werden, ob eine kompensierte oder eine dekomensierte Leberfunktion vorliegt.

1.1.1 Epidemiologie

Alkohol gehört nicht nur in unserer Gesellschaft, sondern auch weltweit zu den am weitesten verbreiteten Drogen (Lieber 1995).

! Einschließlich Kindern und Säuglingen wurden in Deutschland 2004 pro Einwohner 10,4 Liter reiner Alkohol verkauft (Deutsche Hauptstelle für Suchtgefahren 2004), in den USA waren es 1994 8,4 Liter pro Einwohner (Fresenius 2001).

Der Verbrauch an Alkoholgetränken betrug ca. 156 Liter pro Jahr (1998 und 1999). Dabei ist in Deutschland ein Drittel der Bevölkerung für zwei Drittel des Alkoholverbrauchs verantwortlich und in der Schweiz ungefähr 10% der Personen zwischen 15 und 74 Jahren für die Hälfte des Gesamtverbrauchs (Müller 1997).

! Der durch Alkoholkonsum hervorgerufene volkswirtschaftliche Schaden beläuft sich in Deutschland auf 15–40 Milliarden Euro pro Jahr (Deutsche Hauptstelle für Suchtgefahren 2004), das Steueraufkommen aus alkoholbedingten Steuern demgegenüber auf ca. 3,5 Milliarden Euro pro Jahr!

Diese epidemiologischen Daten veränderten sich über die letzten 10 Jahre nur unwesentlich.

Zwischen 10 und 15% aller Krankenhausaufenthalte sind Folge alkoholbedingter Erkrankungen. Nur ein Teil davon wird auch als alkoholbedingt diagnostiziert. So sind 1997 in Deutschland rund 177 500 Patienten wegen einer Alkoholabhängigkeit behandelt worden, 36 000 wegen einer

Alkoholpsychose und 8 000 wegen einer Alkoholvergiftung. Rund 42 000 Menschen sterben jährlich an einer alkoholbedingten Erkrankung oder an alkoholbedingten Unfällen. 1999 starben 1 000 Menschen an Verkehrsunfällen unter Alkoholeinfluss, es gab 37 000 Verletzte, davon 12 000 Schwerverletzte (Drogenbericht der Bundesregierung 2000).

! 17 000 Menschen sterben in Deutschland jährlich an den Folgen einer alkoholbedingten Leberzirrhose.

Mehr als jeder zehnte Erwachsene hat in seinem Leben mindestens einmal Alkoholprobleme. Bei Krankenhauspatienten liegt die Prävalenz von Alkoholkrankheit bei 20% (Moore 1989), wobei bei Männern mit 21–29% ein höherer Anteil zu verzeichnen ist als bei Frauen mit 5–9% (Gerke 1997). Hierbei ist der Anteil der Alkoholiker in den operativen Disziplinen höher (Moore 1989) als in neurologischen und psychiatrischen Abteilungen.

Neben den elektiv zu operierenden Patienten mit Alkoholkrankheit bilden vor allem traumatische Patienten eine Problemgruppe: Patienten, die ihren Unfall unter Alkoholeinfluss erlitten, belegen bis zur Hälfte aller akut traumatologisch genutzten Krankenhausbetten (Gentilello 1995).

! Die postoperative Morbidität und Letalität alkoholkranker Patienten ist doppelt so hoch wie bei gesunden Patienten.

In Fachgebieten, in denen der Anteil alkoholkranker Patienten mit entsprechenden Nebendiagnosen besonders hoch ist, wie beispielsweise in der Tumorchirurgie der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, werden postoperative Komplikationsraten von bis zu 46% und Letalitätsraten von bis zu 27% erreicht (Kleemann 1986). Festzustellen waren bei dieser Klientel eine erhöhte Infektionsrate, eine erhöhte Rate an Nachblutungen, ein erhöhtes Risiko für Sepsis (2- bis 4-fach erhöhtes Risiko) und ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrom, Jensen 1988) sowie die Entwicklung eines Entzugssyndroms (Spies 1996b).

! Die erhöhte Rate an Komplikationen verlängert den Aufenthalt auf der Intensivstation wie auf der Normalstation um mindestens 1 Woche (Jensen 1988, Tönnesen 1992, Spies 1996c).

1.1.2 Definition »Alkoholismus«

Als »Alkoholismus« bezeichnet man Alkoholkonsum, der zu körperlichen und/oder psychischen Schäden führt.

! Aus medizinischer Sicht wird ein Konsum von mehr als 100 g Alkohol pro Tag als Alkoholkrankheit bezeichnet.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass die toxische Toleranz gegenüber Alkohol bei Männern bei 60–80 g täglich, bei Frauen mit 20–40 g jedoch deutlich niedriger liegt (Herold 2005). Eine Alkoholabhängigkeit liegt vor, wenn mindestens 3 der folgenden Kriterien erfüllt sind (DSM-IV-Kriterien, American Psychiatric Association 1994):

- starker Wunsch oder Zwang, Alkohol zu konsumieren,
- Unfähigkeit, den Alkoholkonsum vernünftig zu steuern: Kontrollverlust,
- körperliches Entzugssyndrom bei Beendigung des Alkoholkonsums,
- Toleranzentwicklung, d. h. die Notwendigkeit immer höherer Dosen von Alkohol,
- fortschreitende Vernachlässigung anderer Interessen,
- anhaltender Alkoholkonsum trotz vorhandener, eindeutig schädlicher Folgen,
- überdurchschnittlicher täglicher Zeitverbrauch, um Alkohol zu sich zu nehmen, Alkohol zu beschaffen oder die Folgen des Alkoholkonsums auszukurieren.

! Die DSM-IV-Kriterien sehen im Gegensatz zur rein medizinischen Definition keine festgelegten Alkoholmengen vor.

Eine psychische Alkoholkrankheit kann also auch schon bei einem weit geringeren Konsum als oben angegeben auftreten. Diese ist auch schon bei einem Konsum von 20 g Alkohol pro Tag möglich, der aus pathophysiologischer Sicht in der Regel als noch unbedenklich eingestuft wird. Nach Jellinek (Dörner 1992) werden zudem verschiedene Typen von Alkoholkonsumenten unterschieden, wobei ein erhöhter Konsum noch nicht zwangsläufig das Vorhandensein der Alkoholkrankheit bedeutet:

- Alpha-Trinker greifen insbesondere in Stresssituationen oder bei Konflikten zum Glas.

- Beta-Trinker trinken in Gesellschaft gelegentlich mit.

Viele Personen in der Gruppe der Konflikt- und Gelegenheitstrinker haben noch keine Alkoholabhängigkeit, allerdings sind sie im erhöhten Maße gefährdet, alkoholabhängig zu werden.

Liegt eine Alkoholabhängigkeit vor, dann unterscheidet man zwischen 3 Typen von Trinkern:

- Gamma-Trinker: Alkoholranke, die die Kontrolle über ihr Trinkverhalten verloren haben.
- Delta-Trinker oder Spiegeltrinker: Alkoholranke, die einen gewissen Blutalkoholspiegel aufrechterhalten müssen, um sich psychisch zu stabilisieren. Bei Abstinenz treten bei ihnen Entzugerscheinungen auf.
- Epsilon-Trinker: Episodische oder Quartals-trinker mit periodisch wiederkehrenden Trinkexzessen.

Im Folgenden werden die pharmakologischen und toxikologischen Wirkungen von Alkohol auf die einzelnen Organsysteme und ihre Wechselwirkungen mit anästhesiologisch und intensivmedizinisch relevanten Medikamenten sowie ihre Bedeutung für die Narkoseführung beim akut alkoholisierten und beim chronischen Alkoholiker dargestellt.

1.1.3 Pharmakologie

Metabolismus (■ Abb. 1.1)

Alkohol (Äthanol) ist ein kleines, wasserlösliches Molekül, dessen Verteilungsvolumen deshalb dem Volumen des Körperwassers entspricht (Rall 1992).

Alkohol wird hauptsächlich in der Leber über den zytoplasmatischen Alkoholdehydrogenase-(ADH)-Stoffwechselweg, das mikrosomale äthanoloxidierende System des endoplasmatischen Retikulums (MEOS) – allerdings nur bei höheren Plasmaalkoholspiegeln – und durch in Peroxy-somen lokalisierte Katalase metabolisiert und zu Acetaldehyd abgebaut.

Die ADH ist ein Zinkmetalloenzym, das mindestens 5 Isoformen besitzt. Obgleich verschiedene

Gewebe ADH besitzen und für das gastrointestinale System die Fähigkeit zum lokalen Alkoholmetabolismus beschrieben ist (Parés 1996), beträgt der Anteil der extrahepatischen Metabolisierung des Alkohols weniger als 5% (Lieber 1994). Zwar enthalten fast alle Gewebe Acetaldehyddehydrogenase, deren Aktivität ist außerhalb der Leber aber extrem gering. In der Leber wird der Alkohol über den zytoplasmatischen ADH-Stoffwechselweg, das mikrosomale äthanoloxidierende System des endoplasmatischen Retikulums und in Peroxysomen lokalisierte Katalase metabolisiert und zu Acetaldehyd abgebaut. Das resultierende Acetaldehyd wird dann wieder in den hepatischen Mitochondrien zu Acetat oxidiert (ca. 95%).

Acetaldehyddehydrogenase liegt im menschlichen Körper in verschiedenen Isoformen vor. Klasse 2 ist in den Mitochondrien, die anderen Isoenzyme sind im Zytosol lokalisiert.

Etwa 50% der Asiaten besitzen eine inaktive Form der Acetaldehyddehydrogenase Klasse 2. Sie ist für bei diesen Menschen vergleichsweise höhere Acetaldehydblutspiegel nach Alkoholkonsum und damit auch für antabusähnliche Symptome wie Gesichtsrötung (Flush), kardiale Arrhythmien, Kopfschmerzen und Erbrechen verantwortlich.

Acetat wiederum wird nach Aktivierung zu Acetylcoenzym A im Zitronensäurezyklus oxidiert, bei einem Überschuss an Acetat wird dieses außerhalb der Leber zu Kohlendioxid und Wasser oxidiert, ein geringer Teil auch in das Körpergewebe eingebaut.

! Bei chronischem Alkoholkonsum ist die Fähigkeit der Mitochondrien, Acetaldehyd zu Acetat zu metabolisieren, reduziert, sodass die Acetaldehydspiegel in Plasma und Gewebe ansteigen.

Acetaldehyd reagiert dann mit Proteinen, wodurch eine normale Zellfunktion beeinträchtigt wird (Tuma 1996).

Das bei chronischem Alkoholkonsum anfallende Acetaldehyd ist zudem in der Lage, chemotaktische Substanzen wie Leukotrien B₄ zu induzieren, die neutrophile Granulozyten in das Leberparenchym anziehen. Zudem kann es die hepatozelluläre Plasmamembran verändern. Superoxide als zytotoxische Substanzen werden vermehrt gebildet. Acet-

aldehyd bindet direkt an Glutathion und verringert damit die hepatische antioxidative Kapazität.

! Chronischer Alkoholkonsum induziert beim Menschen im MEOS das Isoenzym Cytochrom P450 IIE1 und erhöht damit dessen Kapazität zur Verstoffwechslung von Alkohol.

Da das Cytochrom P450 aber auch am Metabolismus vieler Medikamente beteiligt ist, lässt sich hierüber eine gesteigerte Toleranz gegenüber diesen Medikamenten bei chronischem Alkoholabusus erklären.

Die Alkoholdehydrogenase wird durch chronischen Alkoholkonsum nicht induziert! Aber die Oxidationskapazitäten der Alkoholdehydrogenase (ADH) und der Acetaldehyddehydrogenase (AADH) können unter chronischem Alkoholkonsum, aber nur unter diesen Bedingungen, noch durch andere Stoffwechselwege ersetzt bzw. erweitert werden, wobei die hierbei entstehenden Stoffwechselprodukte in der Regel eine erhöhte Toxizität und Karzinogenität besitzen: In Gehirn, Herz und Pankreas können Fettsäureethylester entstehen, die z. B. direkt toxisch auf Pankreaszellen wirken.

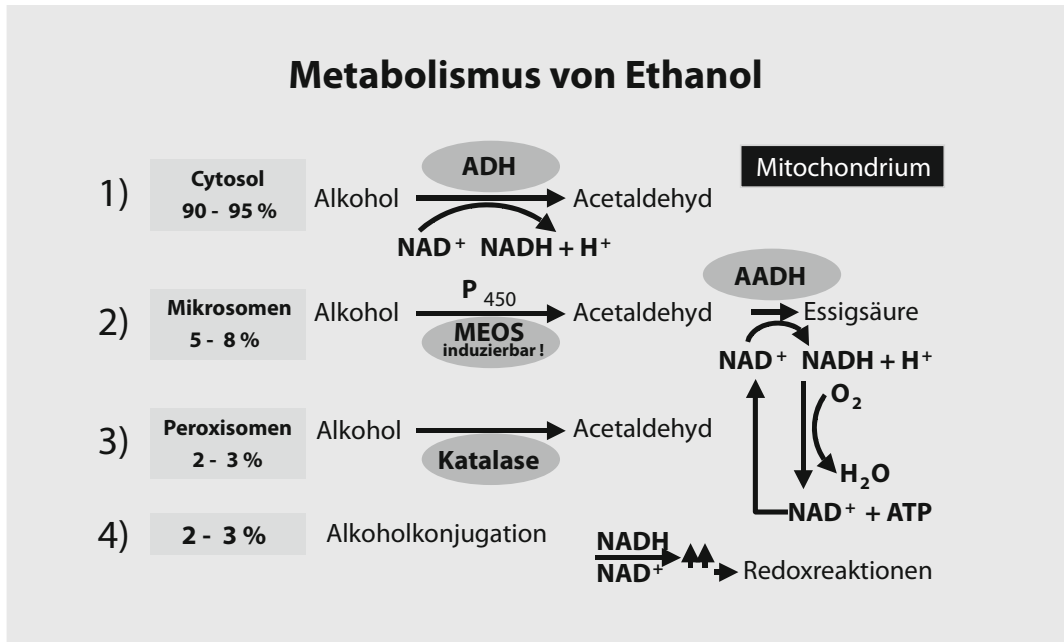
Die Induktion des Cytochrom-P450-Systems erhöht nicht nur die Fähigkeit zur Alkoholoxidation, sondern steigert auch die Produktion freier Radikale und inhibiert die Synthese von Glutathion, das wiederum zur Reduktion freier Radikale notwendig wäre.

Pharmakodynamik

Siehe physiologische und pathophysiologische Wirkungen des Alkohols.

Pharmakokinetik und Interaktionen

Chronischer Alkoholkonsum führt zu einer erhöhten Kapazität der Leber, Alkohol zu metabolisieren. Gleichzeitig kommt es zu einer pharmakodynamischen Toleranz, sodass beim Alkoholiker höhere Plasmaalkoholspiegel für eine Intoxikation notwendig sind als beim Nichtalkoholiker. Die dabei ebenfalls entstehende Kreuztoleranz gegenüber einer Reihe von sedierenden Medi-



■ **Abb. 1.1.** Der Metabolismus von Alkohol.

kamenten wird einerseits auf die erhöhte pharmakodynamische Toleranz, andererseits auf die erhöhte Metabolisierungsrate zurückgeführt. Die Toleranz gegenüber Thiopental z. B. ist bedingt durch eine Toleranz auf zellulärer Ebene (z. B. Veränderungen in der Expression von GABA-Rezeptoren), da die Wirkdauer von Thiopental als Einleitungsmedikament durch Umverteilungsmechanismen und nicht durch Metabolisierung bestimmt wird.

■■■ Interaktion mit NSAID

Die Gabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID) potenziert die Gefahr von Mukosaschäden und einer Vasokongestion durch portale Hypertension bei Leberzirrhose (Sarfeh 1981).

■■■ Interaktion mit Paracetamol

Bei chronischem Alkoholabusus kann die Metabolisierung von Paracetamol zu seinen hepatotoxischen Metaboliten durch Enzyminduktion verstärkt sein. Gleichzeitig kann ein durch Fehlernährung bedingter Glutathionmangel die Detoxifikation dieser Stoffwechselprodukte einschrän-

ken, sodass hier schon moderate Überdosierungen von Paracetamol zu Leberversagen führen können (Zimmermann 1995).

■■■ Interaktion mit Verapamil

Verapamil verlängert die Alkoholelimination und die durch Alkohol ausgelösten zentralnervösen Wirkungen (Bauer 1992).

■■■ Interaktion mit Disulfiram, Metronidazol, Cephmandol

Disulfiram, Metronidazol und Cephmandol inhibieren die Oxidation von Acetaldehyd und können dadurch bei gleichzeitiger Alkoholzufuhr ein Antabussyndrom auslösen, das Gesichtsrötung, Palpitationen, Hypotension, Tachykardie und Kopfschmerzen umfasst.

■■■ Interaktion mit Chlorpropamid

Chlorpropamid erhöht ebenfalls die Acetaldehydspiegel um ca. 30% und führt zu einem Flush im Gesicht. Diese Reaktion ist unangenehm, aber nicht als gefährlich beschrieben. Ihr Mechanismus ist bisher nicht erklärt.

■■■ Interaktion mit Phenytoin

Bei sehr hohem täglichem Alkoholkonsum können die Phenytoinspiegel um 30% reduziert sein. Sie sind nicht beeinflusst durch gelegentliches Trinken.

■■■ Interaktion mit Warfarin

Die Halbwertszeit von Warfarin ist bei chronischem Alkoholkonsum reduziert. Gut eingestellte chronische Alkoholiker laufen jedoch beim »binge-drinking«, also bei unregelmäßiger exzessiver Alkoholfuhr, Gefahr, zu stark antikoaguliert zu sein.

■■■ Interaktion mit Tolbutamid

Tolbutamid wird bei hohem Alkoholkonsum stärker metabolisiert. Die Plasmaspiegel können auf die Hälfte absinken.

■■■ Interaktion mit Kokain

Bei gleichzeitigem Konsum von Alkohol und Kokain kommt es zur Bildung von Ethylkokain und damit zur Inaktivierung von Kokainesterase, die wiederum normalerweise Kokain inaktiviert. Dadurch werden sowohl die Toxizität von Alkohol als auch von Kokain, das nicht inaktiviert werden kann, bei gleichzeitigem Konsum der Substanzen erhöht.

1.1.4 Rechtliche Einordnung

Alkohol ist in Deutschland eine gesellschaftlich akzeptierte Droge, deren Gebrauch nicht unter Strafe gestellt wird. Eingeschränkt wird der Gebrauch aus Jugendschutzgründen für Kinder und Jugendliche (§9 Jugendschutzgesetz):

- Alkoholische Getränke oder branntweinhaltige Lebensmittel dürfen an Kinder und Jugendliche in der Öffentlichkeit nicht abgegeben werden, auch deren Verzehr darf ihnen in der Öffentlichkeit nicht gestattet werden. Folgende Ausnahmen gelten:
 - Jugendliche ab 16 Jahren dürfen Bier, Wein, Apfelwein oder ähnliche Getränke erhalten und trinken, jedoch keinen Branntwein oder branntweinhaltige Getränke und Lebensmittel und keinesfalls, wenn sie schon erkennbar betrunken sind (§ 20 Nr. 2 GastG).

– Das Gleiche gilt für noch nicht 16jährige, wenn sie von einem Personensorgeberechtigten begleitet sind.

- Branntwein und branntweinhaltige Getränke und Lebensmittel dürfen nicht in Automaten angeboten werden (§ 20 Nr. 1 GastG).
- Auch andere alkoholische Getränke dürfen in der Öffentlichkeit nicht in Automaten angeboten werden. Ausnahmen: Solche Automaten dürfen aufgestellt werden
 - an einem für Kinder und Jugendliche unzugänglichen Ort oder
 - wenn in Gaststätten, Ladengeschäften oder anderweitig gewerblich genutzten Räumen ständige Aufsicht oder eine technische Vorrichtung sicherstellt, dass Kinder und Jugendliche keine alkoholischen Getränke entnehmen.

Paragraf 24a der Straßenverkehrsordnung regelt in Absatz 1: »Ordnungswidrig handelt, wer im Straßenverkehr ein Kraftfahrzeug führt, obwohl er 0,25 mg/l oder mehr Alkohol in der Atemluft oder 0,5 Promille oder mehr Alkohol im Blut oder eine Alkoholmenge im Körper hat, die zu einer solchen Atem- oder Blutalkoholkonzentration führt.«

Für Berufsunfälle und andere Versicherungsleistungen gilt in der Regel, dass ein vorausgegangener Alkoholkonsum die Versicherungsleistungen aufhebt oder zumindest stark einschränkt.

Die Richtlinien für die angeordnete Blutalkoholbestimmung sind auf der Seite des Bund gegen Alkohol und Drogen im Straßenverkehr im Internet zu finden (www.bads.de/downloads/richtlinien.pdf).

Grundsätzlich gilt z. B. für Schockraumpatienten, dass sich eine ungezwungene Blutalkoholbestimmung, die ohne ärztliche therapeutische Konsequenz bleibt, sowohl positiv (entlastend bei negativem Ergebnis) als auch negativ (z. B. den Versicherungsschutz einschränkend bei erhöhtem Alkoholspiegel) auswirken kann.

! Es besteht keinesfalls eine ärztliche Verpflichtung, bei einem Schockraumpatienten eine Blutalkoholbestimmung vornehmen zu müssen!

1.2 Physiologische und pathophysiologische Wirkungen von Alkohol

1.2.1 Akuter sporadischer Konsum

Effekte auf das zentrale Nervensystem

Äthanol ist als polare Substanz wasser- und fettlöslich. Es passiert nahezu ungehindert die Blut-Hirn-Schranke, reichert sich in der Lipidmembran der Zellen an (Rottenberg 1986) und hat am zentralen Nervensystem einen dosisabhängigen sedierenden Effekt.

! **Ab Blutalkoholkonzentrationen von 2,5–3,5 mg/ml Blut kommt es zu Lähmungserscheinungen, Bewusstseinstörung und fehlendem Erinnerungsvermögen bis hin zu tiefem, eventuell tödlichem Koma (Mutschler 1991).**

Die sedierende Wirkung wird über eine Wirkung an GABA-Rezeptoren vermittelt (Dunwiddie 1995), weshalb es auch zu einer Verstärkung der hypnotischen Benzodiazepinwirkung, einer möglichen Abschwächung des Alkoholentzugssyndroms durch Benzodiazepine (Stoelting 1991) und einer Unterdrückung der REM-Schlafphasen und der Schlafiefe kommt. Die Veränderungen des Schlafrhythmus und der schnellere Wechsel der Schlafphasen kann mit einem REM-Phasen-Rebound einhergehen, der Alpträume und nachfolgende Unruhe sowie eine Durchgangssymptomatik auslösen kann.

Die Reduktion des Erinnerungsvermögens wird unter anderem durch die Inhibition von NMDA-Rezeptoren (Ionenkanal), die normalerweise durch Glutamat aktiviert werden, ausgelöst. Durch die Inhibition dieser Ionenkanäle kommt es zu einem verminderten Kalziumeinstrom in die Zellen, was als Ursache für das gestörte Kurzzeitgedächtnis nach höherem Alkoholkonsum angesehen wird (Buller 1995).

An Serotoninrezeptoren im Hippocampus konnte unter akutem Alkoholeinfluss eine erhöhte Zahl an Bindungsstellen und in dieser Folge eine Stimulation festgestellt werden (Lovinger 1994), die einen entscheidenden Faktor in der Suchtentstehung spielen soll.

Krampfanfälle können unter anderem durch die Aktivierung und Hochregulierung von span-

nungsabhängigen Kalziumkanälen begünstigt werden (Messing 1986).

! **Geringe Mengen Alkohol können atemdepressiv, aber auch atemstimulierend wirken, während hohe Dosen atemdepressiv sind. Der Atemantrieb bei Kohlendioxidpartialdruckanstieg im arteriellen Blut z. B. unter Opiatwirkung wird deutlich vermindert.**

Die für die Anästhesie wichtige Wirkung von Alkohol auf Opiatrezeptoren ist uneinheitlich. An den μ -Rezeptoren kommt es zu einer Steigerung der Bindungskapazität (Charness 1993), an den δ -Rezeptoren zu einer Abnahme der Affinität der Rezeptoren (Charness et al. 1983). Auch die intrazelluläre Signalübertragung über G-Proteine wird durch eine 40-prozentige Reduktion gehemmt (Charness 1988) und trägt so zum dämpfenden Effekt des Alkohols bei.

Auf die Körpertemperatur hat Alkohol in geringen Dosen einen indirekten und in größeren Dosen einen direkten Einfluss: Während geringere Mengen Alkohol die Körpertemperatur über eine periphere Vasodilatation sowie eine verstärkte Schweißneigung senken, wirken große Mengen Alkohol über eine Störung der zentralen Temperaturregulation temperatursenkend.

Effekte auf das Herzkreislaufsystem

Eine akute Alkoholintoxikation vermindert die Kontraktilität der Myokardmuskulatur (Gould 1970), was häufig mit ventrikulären Rhythmusstörungen einhergeht. Die Rhythmusstörungen werden durch die Verkürzung des Aktionspotenzials der Herzmuskelzellen begünstigt (Habuchi 1995). Eine periphere NO-vermittelte Vasodilatation kann aufgrund der hierdurch hervorgerufenen Blutdrucksenkung eine Reflextachykardie auslösen, die wiederum einen Anstieg des myokardialen Sauerstoffverbrauchs mit der Gefahr einer Angina-pectoris-Symptomatik zur Folge haben kann. Die alkoholbedingte periphere Vasodilatation wirkt nicht auf die Koronarien.

Jedoch wird auch ein protektiver Einfluss des Alkohols auf die Ischämietoleranz des Myokards über ein »ischaemic preconditioning« durch das Adenosin A1 postuliert (Strotmann 1999).

Effekte auf den Gastrointestinaltrakt und das Splanchnikusgebiet

■ ■ ■ Magen und Darm

Akuter Alkoholkonsum erhöht die Aspirationsgefahr und ist damit anästhesiologisch relevant: Es kommt zu einer Senkung des Tonus des unteren Ösophagussphinkters und zu einer Veränderung der primären Peristaltik. Da hierdurch ein verstärkter und verlängerter gastroösophagealer Reflux besteht (Vitale 1987), bedürfen diese Patienten einer Aspirationsprophylaxe sowie einer Rapid-sequence-(Ileus)-Einleitung.

! Akuter Alkoholkonsum erhöht die Aspirationsgefahr.

Es sprechen einige Argumente dafür, dass diese Patienten länger als im Rahmen der sonst üblichen Nüchternheitsgrenzen einer Aspirationsprophylaxe sowie einer Rapid-Sequence-(Ileus)-Einleitung bedürfen. Wie lange die Wirkung des Alkohols auf den unteren Ösophagussphinkter anhält, ist aus der Literatur nicht zu entnehmen. Vorliegende Daten weisen jedoch indirekt darauf hin, dass mit einer Normalisierung nicht vor 6–8 Stunden nach moderater Alkoholzufuhr (z. B. ein Bier oder ein Glas Wein) zu rechnen ist (Vitale 1987). Bei größeren Alkoholmengen verlängert sich diese Zeit.

■ ■ ■ Ösophagus

An der Mukosa des Magens wie des Ösophagus führt Alkohol zu einer Endothelschädigung. H^+ -Ionen können durch die zerstörte Mukosaschicht bis in die Basalmembran diffundieren und die Epithelzellen durch eine Senkung des pH-Werts der Umgebung zerstören (Teyssen u. Singer 1999a u. b). Eine zusätzliche Freisetzung von Entzündungsmediatoren aktiviert neutrophile Granulozyten und stimuliert die Bildung von Proteasen und reaktiv oxidierenden Metaboliten. Sie führt zudem zu einer erhöhten vaskulären Permeabilität für Flüssigkeit und Proteine und damit zur Bildung von Ödemen und Vasokongestion mit Thrombozytenaggregation. Außerdem bewirkt sie eine Vasokonstriktion in der Mukosa des Magens (Teyssen u. Singer 1999b). Diese Mechanismen führen zu einer Ischämie der Mukosa und letztlich zum Mukosachaden und Zelltod. Klinisch äußert sich dies in einer akuten hämorrhagischen Gastritis.

! Die Schädigungen treten nach Alkoholingestion innerhalb von 30 Minuten auf, benötigen aber bei einmaliger Applikation immerhin 24 Stunden, um wieder abzuheilen (Knoll 1998).

■ ■ ■ Leber

Die Leberfunktion zeigt in der Akutphase Veränderungen, die durch einen gesteigerten Sauerstoffverbrauch, eine verminderte Glukoneogenese, eine verminderte Oxidation von Fettsäuren und einen Laktatanstieg gekennzeichnet sind (Lieber 1994).

Die kompetitive Situation z. B. von Barbituraten und Alkohol an den mikrosomalen Enzymen der Leberzellen führt zu einer verlängerten β -Halbwertszeit der hepatisch verstoffwechselten Hypnotika und damit einer potenzierten Wirkdauer.

■ ■ ■ Pankreas

Am Pankreas führt Alkohol zu einer Steigerung der Sekretionsleistung bei gleichzeitiger Konstriktion des Ductus pancreaticus, wodurch es zu einem Rückstau und der Auslösung einer akuten bzw. dem Erhalt einer chronischen Pankreatitis kommt (Harvey 1988).

Die Mortalität der alkoholinduzierten Pankreatitis liegt bei 10%, die der nekrotisierenden Pankreatitis über 50%.

Endokrine Effekte

■ ■ ■ Schilddrüse

Unter Alkoholabusus sinken freies T3 (Trijodthyronin) und T4 (Thyroxin), die Kortisolkonzentration im Serum steigt. Infolge Äthanoloxidation kann es zur Hypoglykämie aufgrund verminderter Glukoneogenese, verstärkter Insulinwirkung und Reduzierung der Glykogenspeicher kommen. Die Hypoglykämie kann mit einer alkoholinduzierten Keto- und Laktatazidose sowie Hyperurikämie einhergehen.

■ ■ ■ ADH-Sekretion

Die ADH-Sekretion ist nach Alkoholgabe zunächst vermindert, wodurch der »treibende« Effekt des Alkohols erklärt wird. Nach längerem akutem Verlauf kommt es jedoch zu einer gesteigerten Sekre-

tion, die eine Verminderung der Diurese bewirkt und damit eine Hyperhydratation auslösen kann.

Hämatologische Effekte

Phenolische Bestandteile des Alkohols greifen in den Arachidonsäurestoffwechsel ein, sodass die Prostaglandinsynthese stimuliert und die Thromboxansynthese gehemmt wird. Die durch ADP und Thrombin ausgelöste Thrombozytenaggregation wird abgeschwächt. Es kommt zudem zu Thrombozytopenien.

Effekte auf das Immunsystem

Eine akute Alkoholingestion führt zu einer verringerten Adhäsionsfähigkeit und Chemotaxis der (neutrophilen) Leukozyten, wobei Phagozytosefähigkeit und zytotoxische Aktivität nicht beeinträchtigt sind. Die Makrophagen zeigen eine erniedrigte Ausschüttung von TNF- α (Nelson 1991) sowie eine erniedrigte Produktion des granulozytenstimulierenden Faktors (GSF, Perlino 1998) und eine eingeschränkte Superoxidaktivität. Pulmonal führt eine akute Alkoholingestion zu einer Abnahme der Zilientätigkeit des Tracheobronchialsystems mit einer eingeschränkten bakteriellen Clearance-Funktion (Heinemann 1977).

! In der Summe kommt es bei einer akuten Alkoholingestion zu Einschränkungen der Immunfunktion, die eine Invasion fremder Erreger erleichtern, bei gleichzeitig abgeschwächter primärer Abwehrreaktion.

1.2.2 Chronischer Abusus

Effekte auf das Zentralnervensystem

Störungen der Feinmotorik, des Gedächtnisses und Wesensveränderungen sowie psychiatrische Krankheitsbilder wie depressive Syndrome, Phobien und Halluzinationen treten bei chronischem Alkoholkonsum häufiger auf, ebenso epileptische Anfälle. Dies ist unter anderem auf atrophische Hirnveränderungen (50% der Alkoholiker) und Demenzerkrankungen (10%) zurückzuführen (He- rold 2005).

Im Gegensatz zum akuten Alkoholkonsum kommt es bei chronischer Alkoholzufuhr zu einer Reduktion von μ -Rezeptoren und einem Anstieg von δ -Opioidrezeptoren (Charness 1993). In diesem Effekt werden zum Teil Ansatzpunkte für die Therapie des Alkoholentzugsdelirs und zur Unterstützung des therapeutischen Alkoholentzugs gesehen (O'Malley 1992).

■■■ Periphere Polyneuropathie

Direkte toxische Alkoholwirkungen sowie ernährungsbedingter Vitamin-B-Mangel führen bei 20–40% der Alkoholiker zur peripheren bis hin zur autonomen Polyneuropathie. Die Neuropathie des autonomen Nervensystems kann neben einer bestehenden Herzinsuffizienz mit einer verminderten Kompensationsmöglichkeit der Herzfrequenz auf Blutdruckabfälle, z. B. im Rahmen einer Orthostasesstörung oder von Hypovolämie, einhergehen.

■■■ Zentrale pontine Myelinolyse

Die zentrale pontine Myelinolyse kann im Rahmen der Korrektur einer akuten Hyponatriämie auftreten und ist anästhesiologisch insbesondere im Hinblick auf mögliche Schluckstörungen und damit eine Aspirationsgefahr relevant. Ihre Inzidenz ist aber gering.

Effekte auf das Herz-Kreislauf-System

■■■ Dilatative Kardiomyopathie

Bei chronischem Alkoholabusus, d. h. der Zufuhr größerer Mengen, wie z. B. mehr als 80 g Alkohol pro Tag, kann es zur dilatativen Kardiomyopathie (Kuhn 1978, McKenna 1998) mit eingeschränkter systolischer Pumpleistung (Gould 1970) und Arrhythmien, einer arteriellen Hypertonie (Klatsky 1995), koronarer Herzkrankheit und Apoplexgefahr kommen. Es treten vermehrt supraventrikuläre Tachykardien auf, jedoch können prinzipiell fast alle Formen der Rhythmusstörungen auftreten. Die direkte toxische Wirkung des Alkohols auf das kardiale Erregungsleitungssystem sowie auf das autonome Nervensystem erhöht das Risiko hierfür (Cohen 1988).

In retrospektiven Studien kam es im Mittel nach 20 Jahren erhöhtem Alkoholkonsum zu einer dilatativen Kardiomyopathie. Ihr Auftreten ist aber auch schon deutlich früher möglich.

! **Die chronisch erhöhten Katecholaminspiegel bei chronischem Alkoholkonsum führen zu einer Herunterregulation von β -Rezeptoren im Myokard (Koga 1993), was die Entstehung eines insuffizienten Myokards, insbesondere des linken Ventrikels, begünstigt.**

Trotz seiner initial NO-vermittelten blutdrucksenkenden Effekte wirkt Alkohol in Mengen ab einer täglichen Aufnahme von mehr als 30 g blutdrucksteigernd.

Tipps

Auch nicht alkoholkranken Hypertonikern wird empfohlen, auf Alkoholkonsum zu verzichten (Keil 1998).

Pulmonale Effekte

Die Verringerung des Glutathions in der Leber führt zu weiteren Organfunktionsstörungen, insbesondere der Lunge. So ist in Tierversuchen und ersten Patientenuntersuchungen mittlerweile gut belegt, dass unter den Bedingungen des chronischen Alkoholkonsums die Konzentration von Glutathion in den Alveolarzellen vom Typ II erniedrigt ist (Holguin 1998). Glutathion ist in wesentliche Abwehrprozesse der Zellen wie die Detoxifikation von Sauerstoffradikalen, die Konjugation und Exkretion toxischer Moleküle und die Kontrolle der Zytokinproduktion eingebunden. Die erhöhte Anfälligkeit für ARDS wird aus der beschriebenen Erniedrigung des Glutathiongehalts der Alveolarzellen und dem oxidativen Stress als wesentlicher pathophysiologischer Komponente dieses Krankheitsbilds abgeleitet (Burnham 2001).

Effekte auf den Gastrointestinaltrakt und das Splanchnikusgebiet

■ ■ ■ Magen und Darm

Chronischer Alkoholkonsum führt zu einer Veränderung der sekundären Peristaltik in den distalen zwei Dritteln des Ösophagus. Die Kontraktionsamplitude ist erhöht, ihre Dauer verlängert und es kommt zu einer Zunahme von sogenannten

»Double peaked«-Kontraktionen. Dies begünstigt zusammen mit einem direkten toxischen Effekt des Alkohols auf die Schleimhaut des Ösophagus die Refluxkrankheit (Mincis 1995).

H⁺-Ionen können durch die zerstörte Mukosaschicht bis in die Basalmembran diffundieren und die Epithelzellen durch eine Senkung des Umgebungs-pH-Werts zerstören (Teyssen u. Singer 1999b). Neben dem immunsupprimierenden Effekt des Alkohols mag dies die Entstehung von Malignomen des oberen Gastrointestinaltrakts begünstigen, denn zwischen der Inzidenz von Neoplasien und dem Konsum von Alkohol besteht ein direkter Zusammenhang (Hill 1991).

Die Beeinflussung der Magensäuresekretion muss differenziert betrachtet werden: Niedrigprozentige alkoholische Getränke (4–5%) führen zu einer signifikanten Erhöhung der Magensäureproduktion, hochprozentige Getränke (20–40%) haben, ähnlich wie Wasser, die Tendenz, die Magensäuresekretion zu hemmen.

Im mittleren Bereich ist kein Einfluss erkennbar (Singer 1987). Die Art des alkoholischen Getränks hat ebenfalls einen Einfluss auf die Magensäureproduktion: Sie wird von Getränken, die durch Vergärung von Kohlenhydraten entstehen (Bier, Wein, Sherry) maximal gefördert, während destillierte Getränke (Spirituosen wie Whisky) keinen Einfluss haben (Teyssen 1997). Verantwortlich hierfür sind die Bernsteinsäure und die Maleinsäure, die bei der Destillation verloren gehen (Teyssen 1999).

Die Schädigung der Dünndarmmukosa wird endoskopisch durch Schleimhautrötungen, subepithelialen Blutungen und Exfoliationen deutlich. Die hohe Empfindlichkeit der Dünndarmmukosa bei Minderperfusion und/oder Hypoxie ist unter anderem durch die besondere anatomische Situation der Darmzotendurchblutung und -oxygenierung bedingt (u. a. Plasma-Skimming und mikrovasculäre Hämatokritreduktion durch rechtwinkligen Abgang der Zottenarterien aus den zufließenden Gefäßen sowie Sauerstoff-Shunting durch das Gegenstromprinzip der arteriellen und venösen Gefäße (Vagts 2001). Dadurch kann die Schädigung der Dünndarmmukosa durch Alkohol eine Translokation von Mikroorganismen und Endotoxinen in den Portalkreislauf auslösen oder zumindest

begünstigen (Salaspuro 1996). Dies wird wiederum als ein Mechanismus für die Entstehung einer Sepsis bis hin zum Multiorganversagen angesehen (Meakins 1989).

! Eine alkoholbedingt vorgeschädigte Darmmukosa verfügt über noch weniger Kompensationsmöglichkeiten bei Hypoxie oder Hypoperfusion als diese ohnehin schon bestehen. Dies kann ein Grund für die deutlich erhöhte Rate septischer Komplikationen bei alkoholkranken Patienten sein.

Nicht nur für die Entstehung einer Sepsis spielt dieser Mechanismus eine Rolle, sondern nach neueren Untersuchungen auch für die Entstehung der alkoholtoxischen Leberzirrhose (Bode 1998).

■■■ Leber

Der den Metabolismus steigernde Effekt, der einen erhöhten Sauerstoffbedarf der Leber mit sich bringt, kann bei gleichbleibendem und vor allem bei reduziertem Sauerstoffangebot eine Gewebhypoxie auslösen. Ein reduziertes Sauerstoffangebot entsteht durch ein Missverhältnis von Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot – unter anderem durch alkoholbedingt verengte Lebersinusoiden. Insbesondere in den perivenen lokalisierten Hepatozyten kann dies zu einer Zelldestruktion führen. Hier ist die Alkoholdehydrogenase lokalisiert (Rappaport-Zone 3). Pathophysiologisch besteht somit eine große Ähnlichkeit zwischen alkoholinduziertem und ischämischem Leberschaden.

Chronischer Alkoholkonsum resultiert in einer erhöhten Produktion von oxidativen Stoffwechselprodukten, während die antioxidativen Schutzmechanismen der Zellen vermindert bzw. geschwächt sind. Dadurch wiederum werden grundlegende biochemische Reaktionen eingeschränkt. Es kommt zu einem vermehrten Anfall von Sauerstoffradikalen durch eine erhöhte Produktion des mikrosomalen alkoholoxidierenden Systems sowie zu einer vermehrten Sauerstoffradikalbildung durch zytosolische Oxidasen (Aldehydoxidase, Xantinoxidase) und durch Aktivierung der Kupfferschen Sternzellen (Nordmann 1994). Die gleichzeitig gesteigerte NO-Freisetzung der Hepatozyten (Oshita 1994, Nanji 1995, Wang 1995) kann mit den Sauer-

stoffradikalen zur Bildung von wiederum hepatotoxischem Peroxynitrit führen. Die antioxidativen Komponenten von Gewebe und Plasma stehen bei chronischem Alkoholkonsum durch Verbrauch und mangelnden Ersatz bei Fehlernährung nur noch ungenügend zur Verfügung (Lauterburg 1984).

Die Mechanismen der akuten Zellschädigung durch Sauerstoffradikalbildung können aber auch teilweise kompensiert werden und in eine chronische Leberdysfunktion übergehen.

! Ein Alkoholkonsum von mehr als 80 g täglich über mehr als 10 Jahre löst bei ca. 10% der Patienten eine Leberzirrhose aus.

Dabei kommt es zunächst zu einer alkoholbedingten, potenziell noch reversiblen Hepatitis, gefolgt von einer portalvenösen Hypertension und danach zur Leberzirrhose.

Die alkoholbedingte Hepatitis zeichnet sich durch eine Erhöhung der Plasmatransaminasekonzentration aus. In der Hälfte der Fälle geht dies mit Aszites einher. Im weiteren Verlauf kann es zum Abfall der Plasmaalbuminkonzentration und zu einer gestörten Gerinnung kommen (Abfall des Quickwerts).

Die portalvenöse Hypertension entwickelt sich erst bei chronischer alkoholbedingter Hepatitis. Sie geht häufig einher mit Hepato- und Splenomegalie. Der Aszites bei portaler Hypertension ist Ausdruck eines erniedrigten onkotischen Drucks bei Hypalbuminämie, einer erhöhten ADH-Sekretion mit Hyponatriämie und eines erhöhten hydrostatischen Drucks.

Die Leberzirrhose ist eine chronische Erkrankung, die durch eine Zerstörung des Leberparenchyms und dessen Ersatz durch kollagenes Bindegewebe mit Umstrukturierung des Leberläppchen entsteht. Neben der Beeinträchtigung der physiologischen Leberfunktion durch eine Verminderung der Zahl der Hepatozyten ist die Funktion auch durch eine Reduktion des Leberblutflusses gestört. Die verminderte Leberperfusion ist durch die Widerstandserhöhung im portalvenösen System bedingt. Über physiologische Regulationsmechanismen der Leberdurchblutung (Laut 1987), die sogenannte »hepatic arterial buffer response«, steigt der Anteil der hepatoarteriellen Blutversor-

gung an der Lebergesamtperfusion. Ein Abfall des systemischen arteriellen Blutdrucks oder eine Beeinträchtigung der Sauerstoffversorgung der Leber durch andere Ursachen, z. B. durch Narkose oder chirurgische Manipulation, kann damit leicht zu einer Dekompensation eines grenzwertig kompensierten Systems führen.

Zusammengefasst können folgende Mechanismen als Ursache der Hepato- bzw. Organotoxizität angesehen werden: Die schädigenden Wirkungen des Alkohols auf das Leberparenchym und andere Gewebe werden zurückgeführt auf

- die acetaldehydassoziierte Toxizität,
- einen veränderten Metabolismus mit relativer Hypoxie auf mikrovaskulärer Ebene,
- die Bildung von reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffmetaboliten,
- die Depletion antioxidativer Speicher (insbesondere das Tripeptid Glutathion, Lauterburg et al. 1984, Nordmann 1994),
- die Bildung von »falschen« Proteinen (Struktur und Funktion).

Neben dem Darm trägt die Leber als Teil des Splanchnikusgebiets, welches bei ischämischer oder hypoxischer Schädigung durch Freisetzung proinflammatorischer Zytokine, von Tumornekrosesfaktor (TNF- α) und der Interleukine 1 und 6, die auch bei einer alkoholgeschädigten Leber erhöht sind (McClain 1999), am stärksten zur Entwicklung eines SIRS oder einer Sepsis bei (SIRS engl. = Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom). Die im Splanchnikusgebiet angestoßene inflammatorische Kaskade ist mitverantwortlich für die begleitenden kardialen und pulmonalen Probleme (Moss 1996).

■■■ Pankreas

Eine dauernde Stimulation der exokrinen Pankreasfunktionen bei gleichzeitig durch Alkohol ausgelöster Kontraktion der Ausführungsgänge führt zu einem Rückstau der Pankreasenzyme mit resultierender Ödembildung und Entstehung von Nekrosen bis hin zur vollständigen Zerstörung des Pankreasgewebes. In 35% der Fälle ist eine akute Pankreatitis durch Alkoholkonsum ausgelöst, der meistens chronisch ist.

Endokrine Effekte

■■■ Hyperglykämie

Im fortgeschrittenen Stadium des Alkoholismus ist infolge Insulinmangels bei chronischer Pankreatitis und durch verstärkte Katecholaminausschüttungen aus dem Nebennierenmark auch eine Hyperglykämie möglich.

■■■ Hypoglykämie

Bei vorbestehendem insulinabhängigen Diabetes mellitus (IDDM) ist das Risiko einer schweren Hypoglykämie unter Alkoholeinfluss nochmals erhöht, ebenso bei gleichzeitiger Gabe von Antidiabetika bei nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus.

■■■ Blutfette

Durch die tägliche Zufuhr von maximal 40 g Alkohol pro Tag sinkt zunächst die Mortalität bei kardiovaskulären Erkrankungen, was durch günstige Effekte auf die Blutfette erklärt wird. Es kommt zu einem Anstieg von HDL2 und HDL3, gleichzeitig fällt der LDL-Anteil im Blutplasma ab (Linn 1994). Dieser protektive Effekt des Alkohols wird dabei auf eine reduzierte Atherogenese zurückgeführt. Günstige Veränderungen des Gerinnungssystems fanden sich durch Senkung des Fibrinogens, der Thrombozytenaggregationsneigung, eine erhöhte fibrinolytische Aktivität und eine Abnahme von Apolipoprotein A1 und A2 (Sharpe 1995) sowie durch eine erhöhte Freisetzung des Tissue Plasminogen Activator (tPA) aus dem Endothel.

Hämatologische Effekte

Eine Anämie kann durch gastrointestinale Blutungen, Hämolyse und ernährungsbedingten Folsäuremangel entstehen. Dabei kann eine moderate chronische Anämie zunächst über eine Zunahme des MCV (Mean corpuscular volume) kompensiert werden.

■■■ Thrombozytenfunktion

Die Thrombozytenzahl kann vermindert und ihre Funktion beeinträchtigt sein. Dies wird auf eine Hemmung der Aggregation und auf die verminderte Freisetzung von Thromboxan A₂ zurückgeführt. Eine Reduktion der Granulozytenzahlen ist