

## Serie: Alkoholismus

# Alkoholassoziierte Organschäden

Befunde in der Inneren Medizin, Neurologie und Geburtshilfe/Neonatologie

Manfred V. Singer, Stephan Teysen

## Zusammenfassung

Chronischer Alkoholkonsum kann alle Lebensbereiche infiltrieren und zu zahlreichen körperlichen, seelischen und sozialen Schäden führen. Es gibt kaum ein Organ, das nicht infolge eines Alkoholmissbrauchs geschädigt werden kann. Als Beispiel seien die Karzinome des oberen Aerodigestivtraktes, die Leberzirrhose mit hepatozellulärem Karzinom und die chronische Pankreatitis genannt. Dem Wissen um mögliche gesundheitlich nachteilige Folgen des Alkoholkonsums stehen Erkenntnisse gegenüber, welche einen schützenden Effekt moderaten Alkoholkonsums (10 bis 30 g pro Tag) gegenüber Herz-Kreislauf-Erkrankungen beschreiben. In der öffentlichen Diskussion wird dabei ganz außer Acht gelassen, dass Alkohol auf den gesamten Organismus wirkt, weitreichende immunologische und metabolische Veränderungen bewirkt und somit akute und chronische Erkrankungen an verschiedenen Organen induzieren kann. Es gibt somit keinen risikofreien Alko-

holkonsum. Es wird eine aktuelle Übersicht gegeben über den Einfluss von akutem und chronischem Alkoholkonsum insbesondere auf die verschiedenen inneren Organe des Menschen, den Embryo während der Schwangerschaft sowie auf die Morbidität und Mortalität einer Bevölkerung.

**Schlüsselwörter:** Alkohol, Alkoholfolgekrankheit, Morbidität, Mortalität

## Summary

**Alcohol Associated Somatic Hazards**  
Alcohol abuse ranks among the most common and severe environmental hazards to human health. Alcohol is a dependence producing drug and this dependence is associated with an increased risk of morbidity and mortality. While the social and behavioral consequences of alcoholism including psychiatric disorders are staggering, the manifestation of alcohol related diseases is the most widespread somatic effect. In research con-

ducted both at the social and individual level, alcohol has been found to increase the risk of death from a number of specific causes, including injury from traffic accidents and other trauma, violence, suicide, liver cirrhosis, cancers of the upper aerodigestive tract, cancer of the liver, breast cancer, haemorrhagic stroke, alcoholic psychosis, alcohol dependence and chronic pancreatitis. The apparent beneficial effect of modest alcohol consumption (one to three drinks per day) on mortality and morbidity rates particularly relating to cardiovascular disease on the other side are of recent interest. Public health policy should aim to reduce the harm done by alcohol use, whilst recognizing its real and perceived benefits. The aim of the present review is to summarize the effects of acute and chronic alcohol consumption/abuse on the different human organs and on morbidity and mortality in a population.

**Key words:** alcohol, alcohol-related disease,

Alkoholassoziierte Erkrankungen gehen mit erheblichen gesundheitlichen und sozialen Folgen für Patienten, Familien und die Gesellschaft einher (*Textkasten 1*). Nach Angaben der Deutschen Hauptstelle gegen die Suchtgefahren gibt es in Deutschland circa 2,5 Millionen Alkoholiker, die behandlungsbedürftig sind und mehr als neun Millionen Bundesbürger, die einen riskanten Alkoholmissbrauch begehen. Selbst der sozial akzeptierte (moderate) Alkoholenuss führt in bis zu 15 Prozent der Fälle zur Abhängigkeit, wobei das Ausmaß der durch ihn hervorgerufenen organischen Krankheiten bislang unterschätzt wird. Weltweit schätzt die WHO, dass sechs Prozent des Bruttosozialproduktes einer Industrienation für die alkoholassoziierten Folgeschäden verwendet werden (95–97, 111).

Alkoholabhängigkeit, -missbrauch und -konsum können zu einem breiten

Spektrum von Organerkrankungen führen. Bezüglich der betroffenen Organe und des Ausmaßes der Alkoholfolgeschäden gibt es starke individuelle Unterschiede, deren Ursachen bislang unbekannt sind; sowohl genetische als auch Umweltfaktoren kommen in Betracht. Ebenfalls ist unbekannt, warum nicht alle Individuen, die Alkohol konsumieren, erkranken. Während für die Verstoffwechslung von Alkohol sowie für die Alkoholabhängigkeit genetische Veränderungen beschrieben worden sind, gibt es nur wenige Daten zu genetischen Determinanten von Organfolgeschäden. Die pathogenetischen Mechanismen (zum Beispiel intrazelluläre Signalwege, Mediatoren), die den einzelnen alkoholinduzierten Organläsionen zugrunde liegen, sind nur ansatzweise bekannt. Auf diesem Gebiet be-

II. Medizinische Universitätsklinik (Direktor: Prof. Dr. med. Manfred V. Singer), Fakultät für Klinische Medizin, Mannheim, Universität Heidelberg

steht noch erheblicher Forschungsbedarf.

Bis zu 75 Prozent der Alkoholiker, die zur stationären Entwöhnungsbehandlung kommen, leiden an Alkoholfolgekrankheiten. Bei 29 Prozent der Männer und neun Prozent der Frauen, die in ein Allgemeinkrankenhaus eingewiesen werden, liegt eine alkoholassoziierte Erkrankung vor. Besonders betroffen sind Erwachsene im mittleren Alter (35 bis 55 Jahre). Die häufigsten Diagnosen bei Alkoholabhängigen sind Delirium tremens (13 Prozent), Krampfanfälle (11,4 Prozent), Kopfverletzungen mit und ohne subdurale Hämatomate (9 Prozent) und Leberzirrhose (8 Prozent), wohingegen bei den Alkoholmissbrauchern Verletzungen häufiger vorkommen (Frakturen, wie zum Beispiel Knöchel- und Rippenfrakturen (4, 8, 32, 54, 111).

Im Folgenden wird eine Übersicht gegeben über den Einfluss von akutem

und chronischem Alkoholkonsum auf die verschiedenen Organe des Menschen mit besonderer Berücksichtigung der inneren Organe, des zentralen und peripheren Nervensystems und der Schäden auf den Embryo während der Schwangerschaft.

## Innere Organe

### Rachen, Mundhöhle und Gastrointestinaltrakt

Chronischer Alkoholmissbrauch ist mit einer deutlich erhöhten Inzidenz bösartiger Tumoren der Schleimhaut (Karzinome) in Mundhöhle, Pharynx, Hypopharynx und Ösophagus assoziiert (44, 45, 67, 73, 115, 116). Dabei besteht unabhängig von der Art des konsumierten alkoholischen Getränks eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen dem täglichen Alkoholkonsum und dem Karzinomrisiko. Das Risiko, an einem Mundhöhlen- oder Kehlkopfkarcinom zu erkranken, ist bei einem täglichen Alkoholkonsum von 75 bis 100 g um mehr als das 13fache und bei über

#### Textkasten 1

##### Gesundheitliche, wirtschaftliche und soziale Auswirkungen des Alkoholmissbrauchs

- 2,5 Millionen Alkoholranke, die behandlungsbedürftig krank sind.
- Schätzungsweise 5 bis 7 Millionen „Mitbetroffene“, vor allem Familienmitglieder, leben in enger Gemeinschaft mit einem alkoholkranken Menschen.
- Jährlich sterben in Deutschland etwa 40 000 Menschen an den Folgen übermäßigen Alkoholkonsums, 17 000 von ihnen an Leberzirrhose.
- Mehr als 2 200 alkoholgeschädigte Kinder werden jährlich in Deutschland geboren.
- Schätzungsweise 250 000 Kinder und Jugendliche bis 25 Jahre sind alkoholabhängig oder stark alkoholgefährdet.
- Gewalttaten innerhalb der Familie mit einem Anteil alkoholisierter Tatverdächtiger von bis zu 35 Prozent.
- Die volkswirtschaftlichen Gesamtkosten, die durch Alkoholmissbrauch und -abhängigkeit verursacht werden, werden auf jährlich 30 bis 80 Milliarden DM geschätzt.
- Der Jahresumsatz der Alkoholwirtschaft beträgt 30 bis 35 Milliarden DM. Insgesamt zählt die Alkoholwirtschaft 85 000 Beschäftigte.
- Mehr als 7 Milliarden DM jährlich betragen zurzeit die Einnahmen an alkoholbedingten Steuern.

100 g um das 14fache gegenüber der Normalbevölkerung erhöht. Das höchste Risiko betrifft den Rachenkrebs. Für den Konsum von mehr als 100 g Alkohol pro Tag wurde ein relatives Risiko von 125 errechnet (67). Wird bei Rauchern (mehr als 75 Prozent der Alkoholiker rauchen) der Krebs erzeugende Effekt des Tabakrauchs berücksichtigt, steigt das relative Risiko, an einer der genannten Krebsarten zu er-

kranken auf das 16-, 19- beziehungsweise 210fache an (Grafiken 1 und 2a, b). Das Ergebnis einer Metaanalyse aller bisher vorliegenden epidemiologischen Daten über die Wirkung des chronischen Konsums alkoholischer Getränke und die Entstehung von bösartigen Tumoren des Menschen ist in Tabelle 1 zusammengefasst (64). Die Ergebnisse belegen eine eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen dem täglichen Alkoholkonsum und dem Auftreten bösartiger Tumoren. Jeder Alkoholkonsum – ob gering, moderat oder stark – steigert die Krebshäufigkeit: Mit jedem durchschnittlich pro Tag getrunken „Drink“ (1 Drink entspricht im Mittel circa 10 g Alkohol) steigt das Risiko an einem bösartigen Tumor zu erkranken um 5 bis 30 Prozent, mit dem höchsten Risiko bei den Tumoren der Mundhöhle, des Pharynx, Hypopharynx und des Ösophagus (64, 114). Eine Schwellendosis, jenseits derer die Toxizität beziehungsweise Kanzerogenität klinisch relevant zunimmt, existiert nicht.

Am Ösophagus senkt beziehungsweise hemmt Alkohol beim gesunden Menschen akut den Tonus des unteren Ösophagussphinkters und die primäre Peristaltik. Folge dieser funktionellen Veränderungen ist das gehäufte und verlängerte Auftreten gastroösophagealer Refluxes mit einer verminderten ösophagealen Clearance. Chronischer Alkoholkonsum bewirkt zusätzlich zu diesen Veränderungen eine veränderte sekundäre Peristaltik der distalen Zweidrittel des Ösophagus mit Kontraktionen erhöhter Amplitudenhöhe und

Tabelle 1

#### Konsum alkoholischer Getränke und Krebsrisiko

Lokalisation	Anzahl der Studien	Kausalität	Anstieg des Risikos in % pro Drink	Synergismus mit Tabakkonsum
Mundhöhle	30	+	30	+
Pharynx	25	+	30	+
Larynx	20	+	30	+
Ösophagus	30	+	30	+
Leber	25	+	20	0
Brustdrüse	60	±	10	0
Kolon	45	±	5	0
Rektum	45	±	5	0
Lunge	15	0	0	0
Magen	45	0	0	0
Pankreas	30	#	0	0
Harnblase	20	0	0	0
Uterus	5	0	0	0
Ovar	10	0	0	0
Prostata	5	0	0	0
Melanom	5	0	0	0

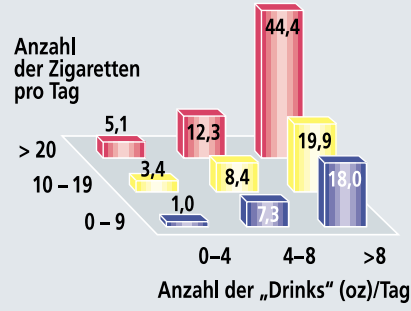
Nach Longnecker und Enger (64)

Dauer sowie gehäuftes Auftreten so genannter simultaner und „double-peaked“-Kontraktionen. Neben der Wirkung auf die Ösophagusmotilität schädigt Alkohol konzentrationsabhängig direkt die Schleimhaut von Mundhöhle und Ösophagus und kann eine Reflux-ösophagitis unterschiedlichen Grades hervorrufen (72, 84, 109) (*Grafik 2a*), da durch die äthanoltöxisch zerstörte Mukosabarriere die refludierten H<sup>+</sup>-Ionen in die Schleimhaut bis in die Regenerationsschicht der Epithelzellen diffundieren und dort durch eine zunehmende Azidifikation eine Zerstörung der Epithelzellen bewirken (109).

Alkohol und alkoholische Getränke haben unterschiedliche Wirkungen auf die Magensäuresekretion beim gesunden Menschen. Die Wirkung von Äthanol auf die Magensäuresekretion ist konzentrationsabhängig: niedrigprozentige Äthanollösungen (1,4- und 4 Prozent vol/vol) bewirken eine mäßige Stimulation der Magensäuresekretion (23 beziehungsweise 22 Prozent des „maximal acid output“, MAO); höherprozentige Äthanollösungen (von 5 bis 10 Prozent vol/vol) haben keinen Effekt; 20- beziehungsweise 40-prozentige Äthanollösungen bewirken eine – allerdings statistisch nicht signifikante – Hemmung der Magensäuresekretion (98) (*Grafik 3*).

Alkoholische Getränke, die durch alkoholische Vergärung von Kohlenhydraten entstehen, wie Bier, Wein, Champagner und einige Aperitifs, zum Beispiel Sherry, stimulieren die Magensäuresekretion nahezu maximal (112) (*Grafik 4*). Weder ihr Alkoholgehalt noch die bekannten nichtalkoholischen Inhaltsstoffe (zum Beispiel Magnesium, Calcium, Amine, Phenole, Bitterstoffe, Vitamine und L-Aminosäuren) sind hierfür verantwortlich (99). Untersuchungen der eigenen Arbeitsgruppe haben gezeigt, dass es sich bei den maximal die Magensäure stimulierenden Inhaltsstoffen um die Dicarboxylsäuren Bernsteinsäure und Maleinsäure handelt (113, 110). Alkoholische Getränke, die durch alkoholische Vergärung und anschließende Destillation entstehen, wie der Großteil der Aperitifs und hochprozentige Spirituosen, stimulieren die Säuresekretion nicht (112) (*Grafik 4*).

Grafik 1



Wirkung des chronischen Alkohol- und Tabakkonsums auf das relative Risiko des Ösophaguskarzinoms (nach 116).

Alkohol schädigt im Magen konzentrationsabhängig die Magenschleimhaut über die in *Grafik 5* beschriebenen Mechanismen. Klinisch manifestiert sich diese Schädigung als akute (hämorrhagische) Gastritis (110). Eigene endoskopisch kontrollierte Untersuchungen an gesunden Probanden ergaben, dass die intragastrale Applikation von Äthanol in den Konzentrationen und Mengen wie diese in den alkoholischen Getränken enthalten sind (*Tabelle 2*) zu dosisabhängigen Läsionen

der Magenmukosa innerhalb von 30 Minuten führt und zu ihrer Abheilung mehr als 24 Stunden benötigen (53). Neuere klinische Untersuchungen zeigen, dass vor allem das exzessive Trinken von Alkohol gastrale Hämorrhagien auslösen kann (53). Potenziert wird die toxische Wirkung des Äthanol durch den häufig kombinierten Gebrauch nichtsteroidaler Antiphlogistika, da sowohl Acetylsalicylsäure als auch Äthanol (über 8 Volumenprozent) die Mukosabarriere des Magens schädigen können. Ein weiterer Risikofaktor für die Inzidenz der hämorrhagisch erosiven Gastritis nach akutem Äthanolkonsum ist die Leberzirrhose mit portaler Hypertonie (88).

Epidemiologische Studien deuten darauf hin, dass chronischer Alkoholkonsum kein Risikofaktor für die Helicobacter-pylori-Prävalenz in der Magenschleimhaut darstellt. Eine neuere Studie lässt sogar einen protektiven Effekt eines moderaten Alkoholkonsums (>75 g/Woche) gegenüber einer aktiven Infektion mit Helicobacter pylori vermuten (15). Ob eine Interaktion zwi-

Tabelle 2

Äthanolmenge einiger alkoholischer Getränke

Alkoholische Getränke	Äthanolkonzentration (% vol/vol)	Äthanolmenge (ml) in 1 000 ml	Äthanolmenge (g) in 1 000 ml
Alkoholfreies Bier	bis 0,5	5	3,9
Bier (Eichbaum Pilsener)	4,9	49	39
Weißwein	11,0	110	87
Champagner	12,0	120	95
Martini Bianco	15,0	150	118
Harveys Bristol Fino Sherry	16,5	165	130
Scotch Whisky	43,0	430	339
Cognac (Remy Martin)	40,0	400	316
Calvados Hors d'Age	40,0	400	316
Armagnac Cles Des Ducs	40,0	400	316
Bacardi Superior Gold Rum	37,5	375	296
Pernod Fils	40,0	400	316
Cointreau	40,0	400	316
Campari	25,0	250	197

Formeln zur Berechnung der Äthanolmenge in Gramm beziehungsweise Volumenprozent.  
 Volumen (ml) in Masse (g): Masse (g) = Volumen (ml) x Dichte (0,789 g/cm<sup>3</sup>)  
 Masse (g) in Volumen (ml): Volumen (ml) =  $\frac{\text{Masse (g)}}{\text{Dichte (0,789 g/cm}^3\text{)}}$

schen der mukosachädigenden Wirkung des Äthanol und einer präexistenten *Helicobacter-pylori*-Infektion besteht, ist bislang nicht geklärt.

Bislang gibt es keine gesicherten endoskopischen und histologischen Untersuchungen, die zeigen, dass eine chronisch atrophische diffuse Gastritis im Corpus und/oder Antrum beim Al-

koholiker häufiger vorkommt als bei der Normalbevölkerung.

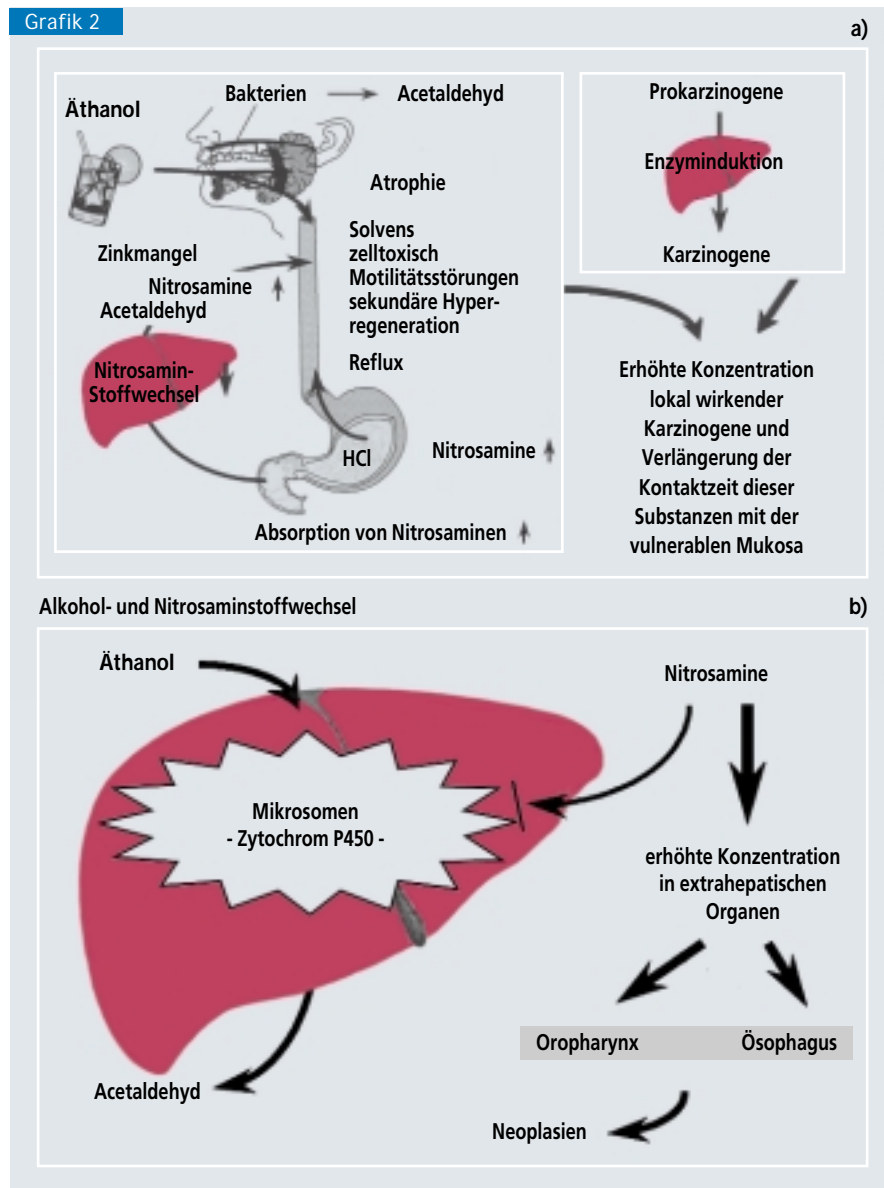
Retrospektive, epidemiologische Untersuchungen kommen zu dem Schluss, dass akuter und chronischer Alkoholkonsum nicht mit einer erhöhten Inzidenz von *Ulcera peptica* im Magen und Duodenum assoziiert ist. In zwei großen neueren prospektiven Untersu-

chungen wurde auch unter Berücksichtigung der konsumierten alkoholischen Getränke (wie Bier, Wein und Spirituosen) keine Assoziation zwischen der Inzidenz peptischer Ulzera und dem Konsum alkoholischer Getränke errechnet. Bisher ist lediglich eine Untersuchung bekannt, in der ein signifikanter Einfluss des chronischen Alkoholkonsums auf die Inzidenz des *Ulcus duodeni* nachgewiesen wurde. Piper und Mitarbeiter (1984) wiesen nach, dass Patienten mit einem Alkoholkonsum von mehr als 60 g pro Tag ein 3,3fach signifikant erhöhtes Risiko aufwiesen an einem *Ulcus duodeni* zu erkranken (Odds Ratio 1,8). Die Inzidenz des *Ulcus ventriculi* wurde durch chronischen Alkoholkonsum in dieser wie auch in anderen Studien nicht erhöht.

In den zumeist retrospektiv und nur wenig prospektiv durchgeführten epidemiologischen Studien (mehr als zwölf Kohorten-, Populations- und mehr als 30 Fall-Kontroll-Studien) wurde kein gehäuftes Auftreten des Magenkarzinoms bei chronischem Alkoholkonsum gefunden. Dies gilt selbst bei Alkoholmengen von mehr als 200 g pro Tag. Die Art des konsumierten alkoholischen Getränkes (Bier, Wein, Spirituosen) hatte ebenfalls keinen Einfluss (13, 26, 47, 114, 64, 110). Zum Kardiakarzinom liegen zurzeit keine sicheren Daten vor.

Am Dünndarm schädigt Alkohol die Schleimhaut über die gleichen Mechanismen wie beim Ösophagus und Magen (*Grafik 5*), sichtbar an Schleimhautrötungen, Exfoliationen und kleinen subepithelialen Blutungen. Klinisch relevante Störungen werden aber nur bei Patienten mit starkem, chronischem Alkoholkonsum (Männer über 60 g/Tag, Frauen über 30 bis 40 g/Tag) gesehen (9). Die Folge ist eine Reduzierung der Dünndarmoberfläche (Zottenatrophie) und Hemmung der Absorption zahlreicher Nährstoffe im Dünndarm (wie Glucose und Aminosäuren). Die chronische Schleimhautschädigung des Dünndarms ist wahrscheinlich auch eine wichtige Ursache für die Entwicklung alkoholinduzierter Lebererkrankungen und anderer Organschäden. Ursache ist die alkoholinduzierte Mukosachädigung mit erhöhter Permeabilität für großmolekulare Substanzen und eine gesteigerte Translokation von

Grafik 2



Darstellung der möglichen Mechanismen der alkoholassoziierten Karzinogenese in Mundhöhle und Ösophagus (109). An der Entstehung bösartiger Tumoren in Mundhöhle und Ösophagus ist die chronische Entzündung der Speiseröhre, hervorgerufen durch den direkten toxischen Effekt des Äthanol in Verbindung mit dem gastroösophagealen Reflux, beteiligt. Die Schleimhaut wird gegenüber Karzinogenen, wie polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe und Nitrosamine anfälliger, die zur Bildung von Tumoren führen können. Diese sind in unterschiedlichen Konzentrationen, in den verschiedenen alkoholischen Getränken (in relativ hoher Konzentration im Bier) enthalten oder werden aus Vorstufen (Prokarzinogenen) in der Leber gebildet. Da durch präferierten Äthanolabbau der Abbau Krebs erzeugender Substanzen in der Leber gehemmt wird, steigt die Schadstoffkonzentration im Blut und kann länger auf die verletzte Schleimhaut wirken.

Endotoxinen und anderen Toxinen in das Gefäßsystem und/oder die Lymphgefäße und damit das Auftreten einer Endotoxinämie mit ihren Konsequenzen für die Freisetzung von Zytokinen und anderer Mediatoren aus Makrophagen (11, 85). Die Endotoxinämie könnte ein entscheidender Risikofaktor sein für alkoholassoziierte Organschäden, wie zum Beispiel die chronische Pankreatitis, Hirnatrophie, zerebrovaskuläre Erkrankungen und Polyneuropathie. Das Ausmaß dieser Alkoholfolgekrankheiten wird wahrscheinlich durch die Aktivierung von durch Endotoxin sensitivierten peripheren mononukleären Zellen (PBMC) und durch Zytokine/Interleukine mit nachfolgender Aktivierung und Synthese ortsständiger Makrophagen moduliert (101).

Im Kolon haben Patienten mit einem hohen Alkoholkonsum ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko adenomatöse Polypen zu entwickeln (10, 23, 94, 127). Chronischer Alkoholkonsum erhöht wahrscheinlich das Risiko für die Entwicklung kolorektaler Adenokarzinome. Als gesichert gilt ein solcher Zusammenhang für das Rektumkarzinom: Bei Biertrinkern, die mehr als einen Liter (> 40 g Alkohol) pro Tag trinken, ist das Risiko dreifach erhöht (10, 127, 128). Schon bei Alkoholkonzentrationen von 0,5 bis 2,0 Promille, Werte, die auch bei gesellschaftlich akzeptiertem Alkoholkonsum gesehen werden, kommt es neben einer direkten äthyltoxischen Mukosenschädigung zu DNA-Schädigungen durch den toxischen Metabolit des Äthanol, das Acetaldehyd sowie durch Karzinogene, die mit den Getränken aufgenommen werden (93, 94, 10). Es wird postuliert, dass auf dem Blutweg Alkohol an die Enddarmschleimhaut transportiert wird und dort nach Aufnahme (durch Diffusion) von Darmbakterien zu Acetaldehyd abgebaut wird, welcher neben anderen Karzinogenen toxisch für die Rektumschleimhaut ist.

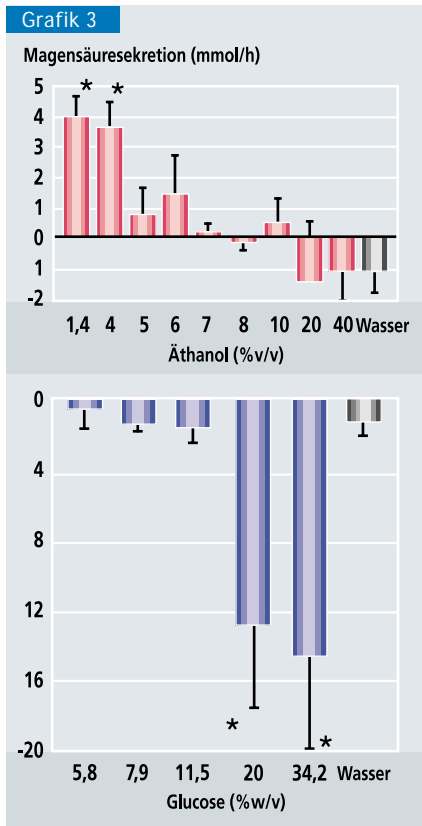
Lebererkrankungen (Fettleber, Alkoholhepatitis, Zirrhose), die chronische Pankreatitis und Malignome sind die häufigsten Alkoholfolgeerkrankungen. Eine Fettleber wird bei Patienten mit chronischem Alkoholkonsum in bis zu 90 Prozent, eine Alkoholhepatitis in

bis zu 50 Prozent und eine Leberzirrhose bei 20 bis 30 Prozent gesehen (35). Die Akutmortalität der Alkoholhepatitis liegt zwischen 15 bis 25 Prozent, die Vierjahresmortalität bei 35 Prozent. Besteht zum Zeitpunkt der Alkoholhepatitis eine Zirrhose, beträgt die Vierjahresmortalität sogar 60 Prozent (70). Mit einer deutlichen Risikosteigerung

Das Risiko der Frauen ist nahezu doppelt so hoch wie das bei Männern. Neuere Daten zeigen bereits für geringe Mengen (12 g pro Tag) ein im Vergleich zu Nichttrinkern erhöhtes Risiko für eine Leberzirrhose (5). Neben Veränderungen des Immunsystems, der toxischen Wirkung des Acetaldehyds, metabolischen Auswirkungen (wie oxidativer Stress, Endotoxin-beziehungswise Zytokinexpression, Aktivierung neutrophiler Granulozyten) spielen Ernährungsfaktoren in der Pathogenese alkoholinduzierter Lebererkrankungen eine Rolle (12, 83).

Die toxische Wirkung des Alkohols bei vorbestehenden Lebererkrankungen wird am Beispiel der chronischen Hepatitisinfektion evident. Chronischer Alkoholkonsum führt bei Patienten mit einer chronischen Hepatitisinfektion zu einem vermehrt progressiven, das heißt zu einem die Lebererkrankung beschleunigendem Verlauf. Dies gilt insbesondere für die Hepatitis-C-Infektion und resultiert in einer erhöhten Inzidenz an Leberzirrhose und des primären hepatozellulären Karzinoms (HCC). Bei Patienten mit einem Alkoholkonsum von mehr als 10 g/Tag und einer Hepatitis-C-Virusinfektion vermehrt sich das Virus deutlich schneller, da beide „Noxen“ über teilweise die gleichen beziehungsweise zusätzliche Pathomechanismen die Leber potenzierend schädigen (92). Patienten mit einer chronischen Hepatitis-C-Infektion dürfen somit keinen Alkohol trinken! Bei zurzeit circa 1 400 000 Patienten mit einer chronischen Hepatitis allein in Deutschland – davon entfallen auf die Hepatitis C circa 600 000 Fälle mit einer jährlichen Neuinfektionsrate von momentan 15 000 – ein nicht zu unterschätzendes Problem. Demgegenüber ist zum Beispiel eine ausgeheilte Hepatitis-B-Infektion ohne Residuen (histologischer Befund) keine absolute Kontraindikation gegen einen moderaten Alkoholkonsum.

Die chronische Pankreatitis ist die wesentliche alkoholbedingte Erkrankung der Bauchspeicheldrüse (89, 100). Sie manifestiert sich häufig klinisch als eine „akute“ Pankreatitis bei bereits bestehenden morphologischen Zeichen einer chronischen Bauchspeicheldrüsenerkrankung (37, 38, 39, 40, 74, 100).



**Sekretion von Magensäure (mmol/h) auf unterschiedliche Konzentrationen von Äthanol (1,4 bis 40 Vol.), destilliertem Wasser und Glucoselösungen verschiedener Konzentrationen (5,8 bis 34,2 Gewichtsprozent) bei sechs Probanden. Die 7,9-, 11,5-, 20- beziehungsweise 34,2-prozentige Glucoselösung ist äquivalent zur 1,4-, 4-, 10- beziehungsweise 20-prozentigen Äthanolösung. Vergleich zur Reaktion auf isotone Glucoselösung (5,8 Gewichtsprozent) und destilliertes Wasser in separaten Kontrollexperimenten. \* p < 0,05 für signifikante Unterschiede gegenüber isotoner Glucoselösung und destilliertem Wasser (nach 98).**

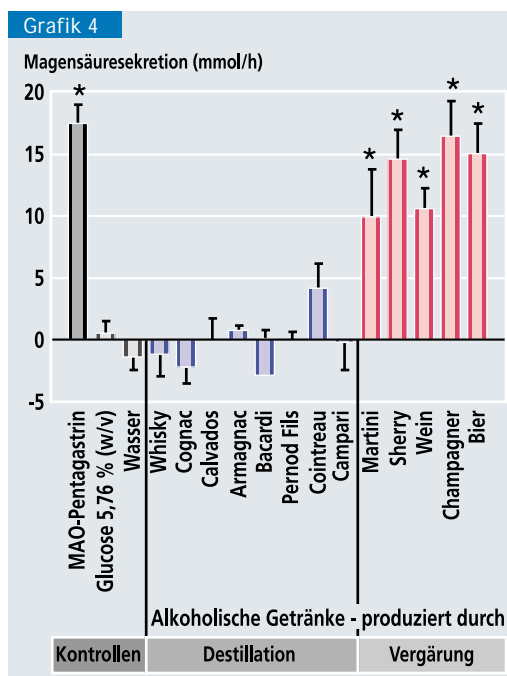
für die Lebererkrankung ist bei Männern ab einem Alkoholkonsum von 40 bis 60 g/Tag und bei Frauen ab einem Alkoholkonsum von 20 bis 30 g/Tag zu rechnen. Bis 40 g pro Tag wird kein sicherer Effekt bei Männern beobachtet, bei 60 g pro Tag ist das Risiko sechsfach, bei 80 g pro Tag 14fach erhöht (12, 83).

Im Mittel nach 17 Jahren chronischen Alkoholabusus bei Männern und zehn Jahren bei Frauen von mehr als 80 g Alkohol (entspricht circa 1 Liter Wein) pro Tag kommt es zur klinischen Manifestation der chronischen Pankreatitis (89, 102). Nach den vorliegenden Untersuchungen ist für die Entwicklung der chronischen Pankreatitis nicht die Art des alkoholischen Getränks, sondern die absolute Alkoholmenge der entscheidende schädigende Faktor. Als untere Dosis, ab der das Risiko für eine chronischen Bauchspeicheldrüsenerkrankung ansteigt, wird ein täglicher Alkoholkonsum von 20 g pro Tag angegeben (89). Eine untere Schwellendosis lässt sich allerdings nicht nachweisen.

Es besteht keine direkte Assoziation zwischen dem chronischen Alkoholkonsum und der Inzidenz des Pankreaskarzinoms (19). Es besteht jedoch eine indirekte Assoziation, da chronischer Alkoholkonsum eine chronische Pankreatitis induzieren kann, auf deren Boden sich ein Pankreaskarzinom entwickeln kann (66). Das kumulative Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, beträgt 10 bis 20 Jahre nach Diagnosestellung einer chronischen Pankreatitis im Vergleich zur Normalbevölkerung 1,8 Prozent beziehungsweise 4,0 Prozent. Das Risiko ist unabhängig vom Geschlecht des Patienten, der Region und Ätiologie der Pankreatitis (66). Die chronische Pankreatitis ist daher als Präkanzerose einzustufen.

### Kardiovaskuläres System

Moderater Alkoholkonsum senkt die Mortalität bei der koronaren Herzkrankung (KHK) um bis zu 45 Prozent; die Beziehung ist im Gegensatz zur Wirkung auf die Gesamtmortalität L-förmig und gilt so auch für höhere Alkoholmengen (28, 80) (Grafik 6a). Mögliche, die Mortalität beeinflussende Mitfaktoren („confounder“) wie Alter, Rauchen, Hypertonie, BMI (Body Mass Index), Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin beeinflussen diese Beziehung nur unwesentlich. Die kardioprotektive Wirkung von Alkohol ist unabhängig vom alkoholischen Getränk. Die



**Sekretion von Magensäure (mmol/h) auf intragastrale Gabe verschiedener alkoholischer Getränke (Spirituosen, Aperitifs, Wein, Champagner und Bier) im Vergleich zum „maximal acid output“ (MAO) auf Pentagastrin. Ergebnisse sind Mittelwerte von sechs Probanden. \* p < 0,05 für signifikante Unterschiede gegenüber der Kontrolle (Glucose 5,76 Gewichtsprozent), (nach 112).**

Bedeutung verschiedener Getränkearten (vor allem Bier und Wein) ist in verschiedenen Studien untersucht worden. Nach Adjustierung bezüglich des Ein-

### Textkasten 2

**Erkrankungen, auf die moderater Alkoholkonsum höchstwahrscheinlich protektiv wirkt**

- Koronare Herzkrankung
  - Protektive Wirkungsmechanismen des Alkohols
  - Erhöhung der HDL<sub>2</sub>- und HDL<sub>3</sub>-Fraktionen
  - Senkung des Fibrinogens, der Blutplättchenaggregation und – in geringem Ausmaß – des LDL
  - Erhöhung der fibrinolytischen Aktivität
  - Das genetisch determinierte Lipoprotein(a) wird gesenkt
  - Protektive Wirkungsmechanismen der phenolischen Inhaltsstoffe alkoholischer Getränke
  - Beeinflussung des Arachidonstoffwechsels
  - Stimulation der Prostaglandinsynthese
  - Hemmung der Thromboxansynthese
  - Hemmung sowohl der durch Thrombin als auch durch Adenosindiphosphat (ADP) induzierten Thrombozytenaggregation
  - Senkung der Sekretion an Apolipoprotein B
  - Antioxidative Wirkung
  - Blutdrucksenkung über eine durch Stickstoffmonoxid (NO) vermittelte Gefäßerweiterung
- Ischämischer Insult

flusses der verschiedenen Alkoholgehalte dieser Getränke konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich ihrer kardioprotektiven Wirkung festgestellt werden (52, 77, 78, 81). Entscheidend bei der Alkoholwirkung ist nicht die rechnerisch durchschnittlich getrunkene Alkoholmenge, sondern der gleichmäßige Konsum einer moderaten Alkoholmenge pro Tag. So konnte zum Beispiel anhand von epidemiologischen Studien in den skandinavischen Ländern gezeigt werden, dass das so genannte „binge drinking“, also eine kurzfristige exzessive Alkoholaufnahme (zum Beispiel nur am Wochenende), nicht mit einer kardiovaskulären Protektion des Alkohols verbunden ist, auch wenn der durchschnittliche tägliche Alkoholkonsum moderat ist (76).

Die Ende der 80er- und Anfang der 90er-Jahre beschriebene Beobachtung, dass vor allem bei der stark Rotwein trinkenden französischen Bevölkerung eine sehr niedrige Inzidenz der koronaren Herzkrankung beobachtet wird (18, 24, 34, 126), wurde als „french paradox“ bezeichnet. Zurückgeführt wurde der kardioprotektive Effekt des Rotweins neben der Alkoholwirkung auf die im Vergleich zu Weißwein und anderen alkoholischen Getränke sehr hohe Konzentration an phenolischen Inhaltsstoffen (vor allem Transresveratrol und Quercetin). Die Wirkungsweise der phenolischen Inhaltsstoffe des Weins, die als Antioxidanzien im LDL-Stoffwechsel wirken und so für den antiatherogenen Effekt von Wein verantwortlich gemacht werden, ist im Textkasten 2 zusammengefasst. Ihre protektive Wirkungsweise soll an dieser Stelle nicht weiter ausgeführt werden. Höchstwahrscheinlich fällt nicht den phenolischen Inhaltsstoffen, sondern vornehmlich dem Alkoholanteil (unabhängig vom alkoholischen Getränk) der Haupteffekt an der kardioprotektiven Wirkung zu (6, 27, 42, 56, 90, 123, 17, 76, 108, 129).

Die protektive Alkoholwirkung wird durch seine Wirkung auf die Atherogenese und insbesondere auf den Lipoproteinstoffwechsel bewirkt. Obwohl ein direkter Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und dem Lipoprotein-

metabolismus bisher nicht sicher nachgewiesen werden konnte, besteht epidemiologisch kein Zweifel daran, dass erhöhte HDL-Plasmaspiegel für die Reduktion der KHK-Inzidenz verantwortlich sind. Folgende Mechanismen werden diskutiert: Unter Alkoholkonsum steigt die HDL-Fraktion (HDL2 und HDL3) im Blutplasma deutlich an bei gleichzeitig zumeist geringen Abfall der LDL-Fraktion. Aufgrund dieser Ergebnisse wird der positive Effekt von Alkohol auf eine verminderte Atherogenese, hervorgerufen durch günstigere HDL/LDL-Quotienten, zurückgeführt. Allerdings fanden einige Autoren lediglich einen Anstieg der HDL3-Subfraktion unter Alkoholeinfluss und favorisieren damit keinen Effekt durch Anstieg der HDL-Fraktion. Andere Arbeitsgruppen zeigten eine Abnahme von Apolipoprotein A1 und A2 unter Alkoholaufnahme, möglicherweise durch eine direkte Wirkung auf Hepatozyten vermittelt. Neben diesen Wirkungen auf den Lipidstoffwechsel konnte auch ein günstiger Effekt von Alkohol auf die Plasminaktivatorfreisetzung (Tissue Plasminogen Activator, tPA) aus dem Endothel und die Thrombozytenaggregation nachgewiesen werden. Aktuell wird auch der Einfluss von Alkohol als Adenosin A1 vermitteltes „ischemic preconditioning“ diskutiert. Das genetisch determinierte Lipoprotein (a) wird durch Alkohol ebenfalls gesenkt. Sicher scheint, dass die protektive Wirkung von Alkohol nicht monokausal erfasst werden kann (Textkasten 2), (58, 90, 17, 76, 108, 129).

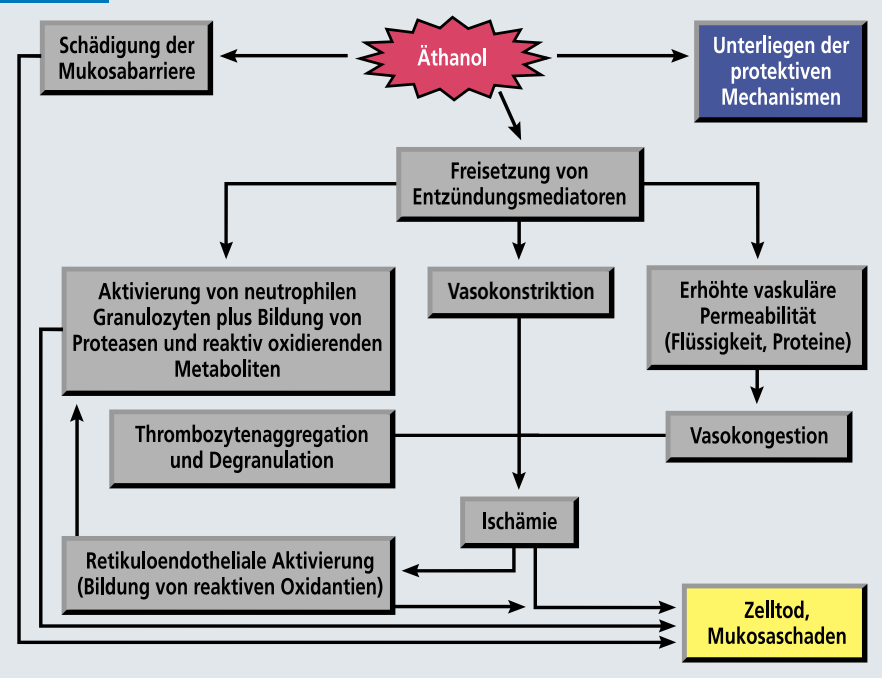
Die Beziehung zwischen Alkoholkonsum und Gesamtmortalität ist nicht L-förmig, sondern U-förmig (Grafik 6 a, b). Ohne Korrektur für Risikofaktoren bedeutet ein moderater Alkoholkonsum eine etwa 60-prozentige Reduktion der Zahl der Gesamttodesfälle. Bei höherem Alkoholkonsum nimmt die Gesamtmortalität wieder zu. Aufgrund der epidemiologischen Daten zur Beziehung zwischen Alkoholkonsum auf der einen und KHK beziehungsweise Gesamtmortalität auf der anderen Seite wäre ein protektiver Effekt bei einem Alkoholkonsum von 30 g für Männer und für Frauen deutlich darunter anzunehmen. Die günstigsten Ergebnisse bei Männern wurden bei Alkohol-

mengen zwischen 20 bis 40 g pro Tag beobachtet. Der protektive Effekt moderater Alkoholmengen ist auch bei Patienten mit bereits manifester KHK nachweisbar. Die protektive Wirkung des moderaten Alkoholkonsums auf das Herz-Kreislauf-System und somit auch auf die Gesamtmortalität entspricht der Risikominderung durch Aspirin (14, 50, 115). In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass vergleichbare Effekte durch eine ausgewogene Ernährung und sportliche Betätigung erzielt werden können.

treten von Rhythmusstörungen begünstigen (55, 87, 108).

Schon 1978 wurde der Begriff „holiday heart syndrome“ geprägt, der Patienten beschreibt, die nach erhöhtem Alkoholkonsum an Wochenenden oder nach Ferienzeiten mit verschiedenen Herzrhythmusstörungen, überwiegend aber supraventrikulären Tachykardien oder Tachyarrhythmien behandelt wurden. In Studien wurde gezeigt, dass bei vermehrtem chronischem Alkoholkonsum (mindestens sechs Drinks pro Tag) das Risiko für supraventrikuläre Tachy-

Grafik 5



Äthanolinduzierte Schädigung der Magenmukosa – Pathomechanismus (nach 110).

Patienten mit chronischem Alkoholabusus weisen eine Vielzahl an Herzrhythmusstörungen auf. Diese beinhalten supraventrikuläre Ereignisse wie Tachyarrhythmien (Tachyarrhythmia absoluta), Vorhofflattern, Extrasystolen, ventrikuläre Rhythmusstörungen mit Extrasystolie und Tachykardien sowie verschiedene Formen der Erregungsleitungsverzögerungen mit AV-Blockierungen und Schenkelblockbildern (55). Inwieweit diese Arrhythmien auf die direkte arrhythmogene Potenz von Äthanol zurückzuführen sind, bleibt unklar, da bei vielen Patienten bereits funktionelle oder morphologische Veränderungen des linken Ventrikels vorliegen, welche per se das Auf-

kardien durch eine direkte Wirkung des Äthanol auf die myokardialen Erregungsleitungsprozesse sowie auf das autonome Nervensystem mit bis zu fünf Prozent erhöht ist (22). Auf dem Boden solcher Befunde werden beispielsweise Reentrymechanismen als Ursache für tödliche Rhythmusstörungen bei Patienten mit Alkoholabusus diskutiert. Zahlreiche Studien konnten eindeutig die erhöhte Inzidenz an Fällen von plötzlichem Herztod bei Patienten mit schwerem Alkoholabusus nachweisen (55, 108).

Etwa ein Prozent bis zwei Prozent aller Patienten mit chronischem Alkoholabusus entwickeln Symptome einer Herzinsuffizienz. Schätzungen

gehen davon aus, dass dilatative Kardiomyopathien „unklarer Genese“ zwischen 40 Prozent und 60 Prozent auf chronischen Alkoholabusus zurückzuführen sind (69, 79). Dabei scheint für die Manifestation einer Kardiomyopathie die lebenslang kumulativ aufgenommene Alkoholmenge von entscheidender Bedeutung zu sein. Die meisten Patienten haben über mehr als zehn Jahre tägliche Alkoholmengen von (> 40) bis 80 g und mehr aufgenommen (103).

Welche Rolle begleitende Faktoren wie Rauchgewohnheiten, arterieller Hypertonus oder gegebenenfalls genetische Prädispositionen spielen, ist nicht vollständig erfassbar. Das Geschlecht scheint zumindest in der Prävalenz der „alkoholischen Kardiomyopathie“ keine bedeutende Rolle zu spielen. Auffällig ist allerdings, dass bei einem Vergleich von Frauen und Männern mit gleich stark eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion die kumulative Alkoholmenge der Frauen deutlich niedriger ist als die der Männer. Möglicherweise liegt dem eine höhere Sensibilität bei Frauen für äthanolinduzierte myokardiale Schädigungen zugrunde (108).

Alkohol wirkt blutdruckerhöhend. Die Beziehung von Alkoholkonsum und Blutdruck ist positiv linear. Ab einem Alkoholkonsum von 30 g pro Tag bei Männern beziehungsweise 20 g pro Tag bei Frauen muss mit einem signifikanten Anstieg des Blutdrucks gerechnet werden. Eine Reduktion der Alkoholaufnahme beeinflusst den Blutdruck günstig. Bei Patienten mit Bluthochdruck wird daher ein weitgehender Verzicht auf Alkohol empfohlen (51, 108).

### Alkoholkonsum und Diabetes mellitus

Beim Gesunden werden die basalen Insulinspiegel im Serum durch akute Alkoholaufnahme aufgrund der körpereigenen Fähigkeit zur Aktivierung gegenregulatorischer Mechanismen nicht beeinflusst (124). Der chronisch alkoholranke Patient hingegen ist einem besonderen Risiko ausgesetzt, da die gestörte Leberfunktion mit Hemmung der Glukoneogenese durch die Äthanoloxidation zur Reduzierung der Glykogenspeicher führt, die mitunter

Tabelle 3

### Einfluss von Alkohol auf den Kohlenhydratstoffwechsel

	Diabetes mellitus Typ 1	Diabetes mellitus Typ 2
Akuter Alkoholkonsum	Hypoglykämieerhöhung ↑ Gefahr der ketoazidotischen Entgleisung ↑	Hypoglykämieerhöhung ↑ oder ↓ (in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme)
Chronischer Alkoholkonsum	Schlechte Steuerbarkeit der Therapie (bei übermäßigem Alkoholkonsum) Hypoglykämieerhöhung ↑ Diabetische Spät komplikationen ↑ (bei übermäßigem Alkoholkonsum)	Schlechte Steuerbarkeit der Therapie (bei übermäßigem Alkoholkonsum) Hypoglykämieerhöhung ↑ Diabetische Spät komplikationen ↑ (bei übermäßigem Alkoholkonsum) Adipositas ↑ Hypertriglyzeridämie ↑ Insulinsensitivität ↑ (bei moderatem Alkoholkonsum)

Nach Voitge und Ziegler (124)

zur Ausbildung einer schweren und potenziell gefährlichen Hypoglykämie nach Alkoholkonsum führt mit der Gefahr der Entwicklung einer alkoholassozierten Ketoazidose. Beim Typ-1-Diabetiker birgt die notwendige Insulintherapie ein erhöhtes Hypoglykämierisiko. Eine intensiviertere Insulintherapie ist beim Alkoholiker kontraindiziert, da hier ein nicht kalkulierbares Risiko der Entwicklung eines hypoglykämischen Schocks besteht. Auch beim Typ-2-Diabetiker, der nicht mehr allein durch diätetische Maßnahmen behandelt werden kann, beinhalten orale Antidiabetika oder Insulinthera-

pie die Gefahr der Hypoglykämie, die durch Alkohol verstärkt wird. Besonders gefährdet ist der alkoholranke Diabetiker mit fortgeschrittener Lebererkrankung, bei dem die Glykogenspeicher entleert sind (*Grafik 7, Tabelle 3*), (124).

Übermäßiger chronischer Alkoholgenuß geht mit einer erhöhten Inzidenz einer proliferativen und exsudativen Retinopathie einher. Auch andere diabetische Spät komplikationen treten gehäuft auf. Dies lässt sich auf die direkte Alkoholwirkung und auf die problematische Stoffwechseleinstellung des alkoholranke Diabetikers zurückführen (124).

### Textkasten 3

#### Diskutierte pathophysiologische Faktoren alkoholassoziierter neurologischer Erkrankungen

- Direkt (zyto)toxischer Effekt des Äthanol und seines oxidativen Metaboliten Acetaldehyd
- Anreicherung von nichtoxidativen Abbauprodukten wie Fettsäureäthylester in den verschiedenen Geweben (Erhöhung der Empfindlichkeit gegenüber Alkohol)
- Verstärkende Effekte auf Gamma-Aminobuttersäure-Rezeptoren (GABA)
- Mangelernährung
- Entzugssyndrome
- Systemische Effekte des Alkohols (Leberzirrhose, Mangelkrankungen, Elektrolytstörungen) stehen teilweise in direktem Zusammenhang mit neurologischen Folgeerkrankungen
- Genetische Faktoren (vererbte Prädisposition für Alkoholismus)
- Genetisch determinierte Prädilektionen, die einen Erklärungsansatz bieten, warum Alkoholiker eine bestimmte neurologische Erkrankung entwickeln

## Alkohol und Nervensystem

Wesentliche Effekte des Alkoholgenußes werden über zentralnervöse Mechanismen vermittelt. Übermäßiger Alkoholgenuß, chronischer Alkoholabusus oder Alkoholexzess führen zu charakteristischen neurologischen Krankheitsbildern (*Tabelle 4*). Mehrere pathophysiologische Wirkungsmechanismen (*Textkasten 3*) schädigen unterschiedliche Anteile des zentralen und peripheren Nervensystems und der Muskulatur, sodass ein breites Spektrum an neurologischen Funktionsstörungen resultiert (20, 30). Hinsichtlich des Alkoholentzugssyndroms und Delirium tremens wird auf die Artikel von K. Mann et al. (erster Beitrag in Heft 36) in dieser Serie verwiesen.



Die Wernicke-Enzephalopathie, auch als Polioencephalitis hämorrhagica superior bezeichnet, ist eine Vitamin-B1-Mangelkrankung und manifestiert sich mit einer komplexen Störung der Okulomotorik, einer Gangataxie und Desorientiertheit (121). Neuropathologische Befunde zeigen Demyelinisierung, gliale und vaskuläre Proliferationen, zum Teil hämorrhagische Läsionen und Nekrosen, die insbesondere die graue Substanz des Thalamus, Hypothalamus, Hirnstamms und Kleinhirns betreffen. Der Mangel an Thiamin ist die Ursache der Wernicke-Enzephalopathie (verminderte Thiaminaufnahme sowie verminderte Metabolisierung und Speicherung in der Leber). Die Diagnose der Wernicke-Enzephalopathie wird aufgrund der Untersuchungsbefunde und der Besserung nach Thiamingabe gestellt. Die Behandlung der Wernicke-Enzephalopathie erfolgt durch Substitution von Thiamin. Die Prognose der Wernicke-Enzephalopathie hängt von der prompten Substitutionstherapie ab. Die Gesamtmortalität liegt mit 10 bis 20 Prozent in der allerdings älteren Literatur relativ hoch (30).

Das Korsakow-Syndrom ist eine typischerweise bei chronischen Alkoholikern im Rahmen einer oder mehrerer Episoden einer Wernicke-Enzephalopathie auftretende Erkrankung mit Beeinträchtigung der Gedächtnisfunktion, wobei nicht geklärt ist, auf welche Weise das Korsakow-Syndrom die Gedächtnisstörung verursacht (71, 91). Die Verteilung der histologischen Gewebeeränderungen ist identisch zu denen der akuten Wernicke-Variante. Als pathologisches Korrelat der Gedächtnisstörungen wird die Schädigung des dorsomedialen Nucleus des Thalamus und der Corpora mamillaria vermutet. Obwohl die akute Wernicke-Enzephalopathie immer mit Thiamin behandelt werden sollte, ist ein prophylaktischer Effekt zur Verhinderung eines infolge auftretenden Korsakow-Syndroms nicht gesichert. Weiterhin ist

die Rolle des Thiamins zur Therapie eines voll ausgebildeten Korsakow-Syndroms unsicher (30).

Bei Alkoholikern kann im Rahmen einer Pellagra, die auf dem Boden eines Mangels an Nikotinsäure (Vitamin B2) oder einer Aminosäurevorstufe, dem Tryptophan, resultiert, ein Demenzsyndrom entstehen. Neuropathologische Veränderungen betreffen in erster Linie die großen Neurone des Motorkortex (aber auch Basalganglien, zerebelläre Kerngebiete, Vorderhornzellen). Neben neuropsychologischen Symptomen wie Depression, Müdigkeit, Konzentrationseinbußen,

Die alkoholische Lebererkrankung kann von einer hepatozerebralen Degeneration begleitet sein (118). Neuropathologische Veränderungen bei dieser Erkrankung bestehen in diffusen und umschriebenen Nekrosen mit Mikroavitationen im Bereich des Übergangs von weißer und grauer Substanz, einem Verlust an Neuronen und myelinisierten Fasern in den Basalganglien und im Kleinhirn. Die Defizite sind nicht reversibel und das Fortschreiten der Erkrankung ist variabel. Der Verlauf wird häufig durch überlagerte Episoden einer reversiblen hepatischen Enzephalopathie vermischt. Neben Anteilen eines Demenzsyndroms zeigen sich motorische Auffälligkeiten wie zerebellare Ataxie, Dysarthrie, Tremor und Choreoathetose (30).

Bei etwa einem Drittel aller Alkoholabhängigen finden sich Zeichen einer zerebellaren Dysfunktion. Die Spätatrophie des Kleinhirns, eine alkoholbedingte, irreversible degenerative Schädigung des Kleinhirns kommt vornehmlich bei Männern vor. Thiaminmangel wie auch ein unmittelbar toxischer Effekt des Alkohols und Elektrolytverschiebungen werden als Ursachen diskutiert (3, 25). Klinische Symptome sind unter anderem die zerebellare Gangataxie mit stetiger Progredienz, Extremitätenataxie

(vor allem der Beine), Dysarthrie und die Polyneuropathie. Die Diagnose der Spätatrophie des Kleinhirns wird nach klinischen Kriterien gestellt. Im CT oder MRT finden sich häufig eine Oberwurmatrophie und eine kortikale zerebellare Atrophie. Eine Therapie mit Thiamin wird empfohlen. Die neuropathologischen Veränderungen bestehen aus einem überwiegenden Verlust kortikaler zerebellarer Neuronen, insbesondere der Purkinje-Zellen mit Prädilektionsstellen im Bereich des vorderen und oberen Kleinhirnwurms. Die Kleinhirnhemisphären sind weniger häufig betroffen (30).

Die zentrale pontine Myelinolyse ist eine seltene bilaterale, symmetrische, fokale demyelinisierende Erkrankung

Tabelle 4  
Alkoholassoziierte neurologische Erkrankungen

<b>ZNS</b>	<i>akut:</i> Alkoholintoxikation und Entzugssyndrom Krampfanfälle bei Alkoholabhängigkeit und Alkoholentzug <i>chronisch:</i> Wernicke-Enzephalopathie Korsakow-Syndrom Pellagra Hepatozerebrale Degeneration Spätatrophie des Kleinhirns Zentral pontine Myelinose Marchiafava-Bignami-Syndrom Tabak-Alkohol-Amblyopie
<b>PNS</b>	Alkoholbedingte Polyneuropathie
<b>Muskulatur</b>	Akute nekrotisierende Myopathie Chronische Alkoholmyopathie

Nach Gass und Hennerici (30)

Verwirrheitszuständen, Halluzinosen, Optikusneuropathie treten systemische Prodromalsymptome auf wie Appetitlosigkeit, Diarrhö, Glossitis, Anämie und kutane Erythemata auf. Differenzialdiagnostisch muss bei den zentralnervösen Störungen der Pellagra an eine Enzephalitis oder Enzephalopathie anderer Ursache gedacht werden, bei denen normalerweise zentrale Lähmungen vorliegen. Pellagra lässt sich gut durch Niacinsubstitution behandeln, obwohl die zerebralen Symptome oft nicht komplett reversibel sind. Niacin kommt vorwiegend als Niacinamid in Hefe, Fleisch, Fisch, Geflügel und geröstetem Kaffee vor, Tryptophan in Milch und Eiern (41, 30).

des zentralen/ventralen Pons (in zehn Prozent auch weitere extrapontine Läsionen), die sich in einer relativ raschen Entwicklung einer Para- oder Tetraparese, einer Pseudobulbärparalyse sowie einer deutlichen Bewusstseinseinschränkung manifestiert (33,

obachtet wurde. Eine erfolgreiche medikamentöse Therapie einer zentralen pontinen Myelinolyse ist nicht bekannt (30).

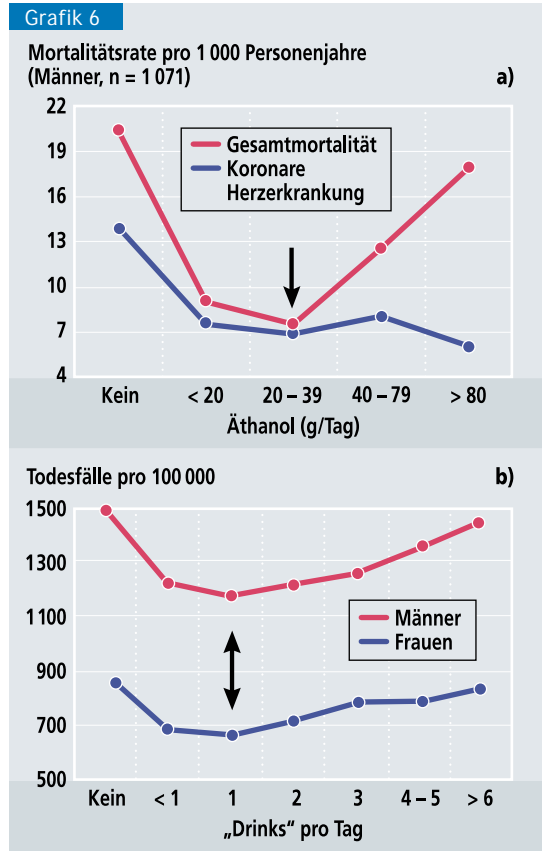
Die Marchiafava-Bignami-Erkrankung ist eine seltene Erkrankung, die bei Patienten (meist Männer) mit chronischem Alkoholmissbrauch und Mangelernährung auftritt (16). Histopathologisch werden Demyelinisierung und Axonverlust des Corpus callosum beschrieben. Klinisch manifestiert sie sich unter anderem in Form von Krampfanfällen, Vigilanzstörungen, Spastik, Tremor, frontalen Enthemmungsphänomenen, Apathie und apraktischen Störungen (29, 82). Als Therapie werden eine Alkoholkarenz, Vitamin-B1-Substitution und normalisierte Ernährung empfohlen (30).

Bei Alkoholabusus und Mangelernährungen kann es in Kombination mit Tabakkonsum zu einer Tabak-Alkohol-Amblyopie mit Visusverlust (bilateral; zentrale beziehungsweise zentrozekale Skotome) durch eine selektive Schädigung des N. opticus kommen. Trotz der Bezeichnung „Tabak-Alkohol-Amblyopie“ ist weder für den Alkohol noch für den Tabak die pathogenetische Bedeutung eindeutig geklärt, sodass mehrere Autoren die Mangelernährung als zentrales Element postulieren (31, 86).

Die periphere Polyneuropathie ist die häufigste chronische neurologische Erkrankung in Verbindung mit einem Alkoholabusus. Neben einem wahrscheinlich dominierenden unmittelbaren toxischen Effekt des Alkohols wird auch Mangelernährung als ätiologischer Faktor diskutiert (21). Eine Axondegeneration scheint neben einer segmentalen Demyelinisierung der dominierende pathologische

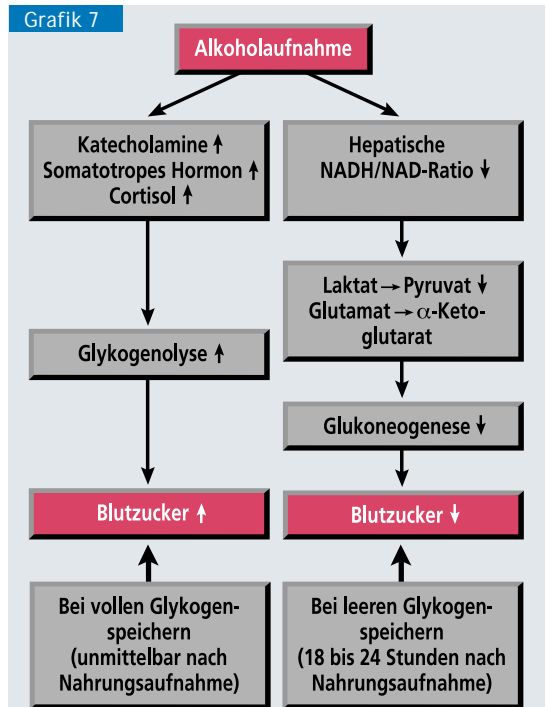
Vorgang zu sein (119). Klinisch imponieren distal- und beinbetonte sensorische, langsam progrediente Ausfälle, Extremitätenschwäche, Schmerzen, Parästhesien, Muskelkrämpfe, Taubheitsgefühl, Gangataxie, brennende Dysästhesien, Abschwächung der Muskeleigenreflexe, eingeschränktes Vibrationsempfinden, verminderte Oberflächensensibilität und Schwäche-symptomatik, selten Beteiligung der Hirnnerven sowie Impotenz. Impotenz ist bei Alkoholikern zwar ein relativ häufiges Phänomen, wahrscheinlich aber eher Ausdruck psychogener und hormoneller Veränderungen als einer assoziierten autonomen Neuropathie. Ödeme und trophische Veränderungen, eine Hyperpigmentation oder Ulzeration der Haut können Hinweise auf eine Polyneuropathie sein. Therapeutisch können Alkoholabstinenz und Thiamin-substitution häufig eine Progression der alkoholbedingten Polyneuropathie verhindern und führen gelegentlich zu klinischen Besserungen. Die typischen neuropathischen Schmerzen reagieren gelegentlich positiv auf Antikonvulsiva oder trizyklische Antidepressiva (30).

Ein Großteil ambulanter und hospitalisierter alkoholabhängiger Patienten zeigt muskelbiopsische Zeichen einer



a) L-förmige Beziehung zwischen moderaten Alkoholkonsum und Mortalität bei der koronaren Herzerkrankung (nach 50), a und b) U-förmige Beziehung zwischen Alkoholkonsum und Gesamtmortalität (nach 50, 115).

75). Histologisch findet sich ein massiver Verlust an Myelin und eine reduzierte Oligodendrozytenzahl. Neurone und Axone bleiben weitgehend intakt. Eine Hyponatriämie scheint der Ausbildung einer zentralen pontinen Myelinolyse vorauszugehen. Häufig wird eine rasche Korrektur einer Hyponatriämie berichtet und ist als wahrscheinlich ätiologischer Faktor anzunehmen. Es erscheint wichtig, dass die Natriumkonzentrationen nicht schneller als mit 10 bis 12 mmol/l/Tag angehoben wird. Es empfiehlt sich parallel eine Vitamin-B1-Substitution durchzuführen, da eine begleitende Wernicke-Enzephalopathie, bei etwa einem Drittel der Fälle gleichzeitig be-



Einfluss von Alkohol auf den Kohlenhydratstoffwechsel (nach 124)

Myopathie. Die Ursache ist in einer unmittelbar toxischen Wirkung des Alkohols auf die Muskulatur zu suchen (68, 104, 117). Die alkoholische Myopathie wird in die akut nekrotisierende und die chronische Form eingeteilt. Eine akute nekrotisierende Myopathie kann sich im Verlaufe von ein bis zwei Tagen in Folge eines massiven Alkoholexzesses entwickeln (120). Klinische Zeichen sind Myalgien und Paresen mit eher proximaler Betonung, die asymmetrisch und fokal verteilt sein können mit einer verspannten, angeschwollenen Muskulatur in den betroffenen Gebieten, massive Creatinkinase-Erhöhung, Myoglobinurie, im EKG Überleitungsstörungen und Arrhythmien, im EMG myopathische Veränderungen und Fibrillationen (36). Muskelbiopsie zeigen sich typischerweise Muskelfasernekrosen. Die klinische Erholung benötigt Wochen bis Monate, wobei residuale Schwäche und kardiale Überleitungsstörungen persistieren können. Eine chronische Alkoholmyopathie ist eine sich subakut oder chronisch schleichend über Wochen bis Monate entwickelnde Myopathie (selektive Typ-2-Muskelfaseratrophie) mit proximaler Schwächesymptomatik und Atrophien bei relativ gut erhaltenen Reflexen. Im Gegensatz zu der akut nekrotisierenden, alkoholischen Myopathie finden sich nur sehr gering ausgeprägte oder fehlende Myalgien. Ursächlich werden Schädigungen der Muskelfibrillen und der Mitochondrien durch toxische Alkoholmetabolite diskutiert (30).

Epileptische Anfälle sind mit einer Prävalenz von 20 bis 35 Prozent die häufigsten neurologischen Folgen des Alkoholmissbrauchs (7, 122). Die Pathophysiologie ist bisher unklar, diskutiert werden Entgleisungen von Elektrolyten (Kalium, Magnesium, Calcium) und/oder Neurotransmitter (GABA, Glutamat). Sowohl Alkoholintoxikationen als auch Alkoholentzüge sind die häufigsten Ursachen epileptischer Anfälle bei Alkoholikern. Alkoholent-

zug kann zu tonisch-klonischen (Grand Mal) Anfällen führen, davon gehen zwei bis zehn Prozent in einen Status epilepticus über und 30 Prozent der Patienten entwickeln zusätzlich nach einem Entzugsanfall ein Delirium tremens. Die klinisch neurologische Un-

morrhagischen Insult eine J-förmige Korrelation beobachtet wird. Alkohol hat nur auf den ischämischen Insult, nicht aber auf den hämorrhagischen Insult einen protektiven Einfluss. Der protektive Effekt der geringen Alkoholmengen wird mit erhöhten Prosta-zyklinkonzentrationen, einer verbesserten Fibrinolyse und Veränderungen der relativen Konzentrationen von HDL- und LDL-Lipoproteinen sowie geringer ausgeprägten arteriosklerotischen Gefäßveränderungen in Zusammenhang gebracht (43, 125). Für intrazerebrale und subarachnoidale Blutungen steigt das Risiko linear mit der täglichen Alkoholmenge an. Das „binge drinking“, also eine kurzfristige exzessive Alkoholaufnahme, erhöht generell das Risiko des Schlaganfalls, auch wenn der durchschnittliche tägliche Alkoholkonsum moderat ist (30, 76).

Als Mechanismen, die für eine Erhöhung des Schlaganfallrisikos bei starkem Alkoholkonsum verantwortlich sein können, kommen die akute oder chronische arterielle Hypertonie, die alkoholassoziierte Kardiomyopathie, Arrhythmien, die erhöhte Inzidenz des Zigarettenrauchens sowie eine Rebound-Thrombozytose mit Hyperkoagulabilität bei Alkoholentzug infrage. Des Weiteren gilt die erhöhte Homocysteinkonzentration im Serum bei Alkoholikern als besonderer Risikofaktor für die erhöhte Inzidenz des Schlaganfalls bei chronischen Alkoholabusus (Alkohol ist ein Folatantagonist). Insbesondere scheint das „binge drinking“ sowohl eine kurzfristige Erhöhung des systolischen Blutdruckes zu bewirken als auch einen Effekt auf den Tonus zerebraler Arterien auszuüben. So konnte tierexperimentell nachgewiesen werden, dass im Bereich von hämorrhagischen Insulten – induzierte durch schwere Alkoholintoxikationen – ausgeprägte Vasokonstriktionen der kortikalen Gefäße bestanden, die höchstwahrscheinlich durch einen Magnesiummangel induziert waren (30, 76).

Tabelle 5

Klinische Symptomatik der Alkoholembryopathie

Befund	Angaben in Prozent
Intrauteriner Minderwuchs, Untergewicht	88
Postnatale Wachstumsverzögerung	86
Vermindertes subkutanes Fettgewebe	80
Kraniofaziale Dysmorphie	7–95
Augenfehlbildungen	2–54
Genitalfehlbildungen	31
Nierenfehlbildungen	12
Herzfehler	29
Extremitäten-/Skelettfehlbildungen	4–38
Neurologische, mentale, psychopathologische Störungen	6–89
Verhaltensstörungen	3–72
Andere	12–51
Nach Lösler (63)	

tersuchung ist bei alkoholassoziierten epileptischen Anfällen ebenso wie das EEG zumeist unauffällig. Beim erstmaligen epileptischen Anfallsgeschehen muss durch EEG und CT eine andere zerebrale Ursache ausgeschlossen werden. Im Rahmen einer bestehenden Epilepsie kann Alkohol epileptische Anfälle provozieren oder demaskieren. Bei alkoholinduzierten epileptischen Anfällen ist eine antikonvulsive Therapie aufgrund der geringen Compliance nur selten indiziert. Im Fall einer Alkoholentzugsbehandlung ist bei Patienten mit bekannten Entzugsanfällen eine antikonvulsive Prophylaxe jedoch sinnvoll (7).

Das Risiko für einen Schlaganfall steigt ab einem täglichen Alkoholkonsum von etwa 30 bis 40 g/Tag an. Bis zu einem Alkoholkonsum von 14 g/Tag scheint das Schlaganfallrisiko vermindert zu sein (49, 65, 76). Beim ischämischen Insult besteht ein positiver linearer Zusammenhang, während beim hä-

## Schwangerschaft und Embryo

Alkohol in der Schwangerschaft ist die häufigste und bedeutsamste teratogene Noxe und eine der häufigsten nichtgenetischen Ursachen einer geistigen Retardierung bei Kindern (Erstbeschreibung durch Lemoine in Nantes/Frankreich 1968 (57, 63). Um das Mehrfache häufiger als das typische Fehlbildungsmuster der Alkoholembryopathie mit einer Prävalenz von 1 : 300 Neugeborenen, sind die Schwachformen einer alkoholtoxischen Enzephalopathie und komplexe Hirnfunktionsstörungen, die embryofetalen Alkoholeffekte (1, 2, 105). Bei circa 800 000 Geburten pro Jahr in Deutschland bei einer Prävalenz von ein bis zwei Prozent alkoholkranker Frauen werden mindestens 8 000 Kinder von alkoholkranken Frauen geboren: Davon zeigen circa 2 200 Neugeborene das Vollbild einer Alkoholembryopathie (Tabelle 5) (48, 60, 62).

Alkohol und Acetaldehyd wirken beim Embryo und Fetus direkt zytotoxisch, wachstumshemmend, teratogen, neurotoxisch und suchtfördernd. Eine sichere pränatale Schwellendosis und eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung konnte bisher weder somatisch noch in der neurotoxischen Auswirkung gefunden werden. Neueste Untersuchungen zeigen, dass Alkohol gezielt auf zwei verschiedene Moleküle in den Gehirnzellen wirkt. Während Alkohol einen exzitatorischen Glutamatrezeptor, den N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA-)Rezeptor blockiert, aktiviert es den Gamma-Aminobuttersäure-(GABA-)Rezeptor. Die Folge ist der Untergang von Nervenzellen. Bis zu 30 Prozent absterbender Nervenzellen werden beobachtet, während bei physiologischen Prozessen nur 1,5 Prozent degenerieren (46). Für die Schwangerschaft ist bedeutsam, dass die meisten Mütter eine Aversion gegen Alkohol nicht entwickeln und unbedacht am Beginn der Schwangerschaft weitertrinken, wenn die Gefahr für das Kind in der Organogenese am größten ist. Bei einem täglichen Konsum von 29 g Alkohol in der Schwangerschaft wurde in großen Feldstudien eine Minderung des Intelligenzquotient beim Kind um durchschnittlich sieben IQ-Punkte ermittelt (106). Es liegen verlässliche Da-

### Weiterführende Literatur:

Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten. Grundlagen – Diagnostik – Therapie. Hrsg.: Singer MV und Teyssen S. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag 1999.

Kompendium Alkoholkrankheiten Hrsg.: Singer MV und Teyssen S. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag 2001.

Handbuch Alkohol. Alkoholismus – alkoholbedingte Organschäden. Hrsg.: Seitz HK, Lieber ChS, Simanowski UA. Heidelberg: Johann Ambrosius Barth Verlag 2000.

Jahrbuch Sucht 2001. Deutsche Hauptstelle gegen die Suchtgefahren e.V., Hamm. Geesthacht: Neuland Verlag 2000.

Abschlussbericht zum Forschungsvorhaben „Alkoholkonsum und Krankheiten“ im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit. Burger M, Bröstrup A, Pietrzik K Schriftenreihe des Bundesministeriums für Gesundheit, Band 134. Baden-Baden: Nomos Verlagsgesellschaft 2000.

Alcohol and cardiovascular diseases. Novartis Foundation Symposium 216. John Wiley & Sons 1998.

Alcohol and the cardiovascular system – Research Monograph 31. Hrsg.: Zahkari S, Wassef M, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, NIAAA; NIH Publication No. 96-4133; 1996.

Alcohol, immunity, and cancer. Eds.: Yirmiya R, Taylor AN. Boca Raton, Ann Arbor, London, Tokyo: CRC Press.

Ashley MJ, Rehm J, Bondy S: Health risks and benefits of alcohol consumption: balancing disparate relationships for individual and population health. Report submitted to NIAAA to be included in the 10<sup>th</sup> special report to the U.S. Congress on alcohol and health 1998.

ten vor, die zeigen, dass es Mütter gibt, die zwischen 50 und 100 g Alkohol täglich getrunken hatten und schwer betroffene Kinder gebären; umgekehrt gibt es Mütter, die täglich exzessiv tranken (300 bis 350 g) und dennoch Kinder mit leichten Krankheitszeichen zur Welt brachten (59, 60, 61). Es erkrankten nicht alle Kinder alkoholkranker Mütter an einer Alkoholembryopathie sondern lediglich 30 bis 40 Prozent. Die Langzeitentwicklung der Kinder ist ungünstiger als noch in den siebziger Jahren vermutet wurde. Die Intelligenzminderung ist nicht reversibel; nahezu die Hälfte der Kinder besuchen Sonderschulen für Lern- und geistig Behinderte. Kein Kind erreicht die Oberschulreife. Die Hyperaktivität mindert sich spontan im Laufe der Jah-

re. Überwiegend werden Berufe ohne höhere Qualifizierung ausgeübt. Nur zwölf Prozent erreichten bisher eine Selbstständigkeit in Familie und Lebensführung. Das Risiko einer stoffgebundenen Suchtentwicklung kann bei diesen Kinder auf mindestens 30 Prozent geschätzt werden. Eine primäre Alkoholprävention sollte versucht werden (61, 107).

Die Diagnose der Alkoholembryopathie (Tabelle 5) wird allein klinisch gestellt und gründet sich auf die Sicherung der mütterlichen Alkoholeffekte, die typischen kraniofazialen Veränderungen sowie Minor- und Majoranomalien. Ferner werden Veränderungen des ZNS und komplexe Hirnleistungsstörungen, Verhaltensstörungen und Wesensveränderungen beobachtet (63). Bei Alkoholeffekten konnte bisher eine spezifische diagnostisch wegweisende Konstellation der Hirnfunktions- und Verhaltensstörungen nicht gefunden werden. Im Verhalten sind besonders Hyperaktivität, Impulsivität, vermehrte Ablenkbarkeit, riskantes Verhalten, persistierende Infantilität und soziale Reifungsstörungen häufig.

### Zitierweise dieses Beitrags:

Dt Ärztebl 2001; 98: A 2109–2120 [Heft 33]

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das über den Sonderdruck beim Verfasser und über das Internet ([www.aerzteblatt.de](http://www.aerzteblatt.de)) erhältlich ist.

### Anschriften der Verfasser:

**Prof. Dr. med. Manfred V. Singer**  
**Priv.-Doz. Dr. med. Stephan Teyssen**  
 Universitätsklinikum Mannheim  
 II. Medizinische Klinik  
 Theodor-Kutzer-Ufer 1  
 68167 Mannheim  
 E-Mail: [manfred.v.singer@med.ma.uni-heidelberg.de](mailto:manfred.v.singer@med.ma.uni-heidelberg.de)

In der Serie Alkoholismus sind bisher erschienen:

**Alkoholmissbrauch und Alkoholabhängigkeit**  
 Prof. Dr. med. Rainer Tölle  
 Dt Ärztebl 2001; 98: A 1957 [Heft 30]

**Das Alkoholproblem in der Medizingeschichte**  
 Prof. Dr. med. Dr. phil. Heinz Schott  
 Dt Ärztebl 2001; 98: A 1958–1962 [Heft 30]