

FORT- UND WEITERBILDUNG

Pathophysiologie, Klinik, Diagnostik und Therapie des perioperativen Alkoholdelirs (CME 10/02)

Pathophysiology, clinical aspects, diagnosis and therapy of perioperative alcohol withdrawal delirium

C. W. Hönenmann, C. Middeke, A. Brünen und H. Van Aken

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Münster
(Direktor: Prof. Dr. H. Van Aken)

Die Zertifizierung der freiwilligen Fortbildung anhand von Fortbildungsbeiträgen in unserer Zeitschrift können alle Mitglieder von DGAI und BDA nutzen.

Je Fortbildungbeitrag ist ein Satz von Multiple-choice-Fragen zu beantworten. Entsprechend den Bewertungskriterien der Bundesärztekammer erhalten Sie einen Fortbildungspunkt, wenn Sie mindestens 60% der Fragen zutreffend beantwortet haben. Insgesamt können Sie mit diesem Verfahren jährlich 10 Fortbildungspunkte erzielen. Die richtigen Antworten werden unmittelbar nach Einsendeschluß in dieser Zeitschrift bekanntgegeben. Die Fortbildungszertifikate werden nach Ende jeden Kalenderjahres von der Landesärztekammer Westfalen-Lippe ausgestellt. Die Fortbildungspunkte werden auch von den anderen Ärztekammern, gemäß den jeweiligen Bestimmungen, anerkannt.

Für Nutzer des Online-Verfahrens (<http://cme.anaesthesisten.de>) ist die Zertifizierung kostenfrei. Vor der erstmaligen Teilnahme ist eine Registrierung erforderlich, bei der das Zugangskennwort vergeben wird. Auf Wunsch kann den Nutzern des Online-Verfahrens der jeweils aktuelle Stand des Fortbildungskontos automatisch mitgeteilt werden.

Zusammenfassung: Die Alkoholkrankheit ist bei hospitalisierten Patienten mit einer Inzidenz von 5% eine häufige Erkrankung. Bei einem stationären Krankenhausaufenthalt dieser Patienten ist ein frühzeitiges Erkennen und eine adäquate Therapie prädelirante Stadien erforderlich. Die rechtzeitige Therapie hat erheblichen Einfluß auf Morbidität und Mortalität. Trotz intensiver Therapie beträgt die Mortalität des ausgeprägten Delirs 5%. Bei Auftreten deliranter Symptome sollte, je nach Schweregrad, eine frühzeitige Überwachung und evtl. die Übernahme des Patienten auf eine Intensivtherapiestation erfolgen. Umfangreiche Diagnostik und hämodynamisches Monitoring sind notwendig, um die Therapie dieser häufig multimorbidien Patienten zu überwachen und assoziierte Folgeerkrankungen zu erfassen. Eine aggressive Therapie des Alkoholentzugsdelirs mit adjuvant symptomorientierten Maßnahmen trägt zu einer deutlichen Therapieverbesserung und Senkung der Morbidität und Mortalität dieser Patientengruppe bei.

Die Therapiegrundlage im Vollbild des perioperativen Alkoholentzugsdelirs stellen die hier vorgestellten medikamentösen Therapieregime dar. Vor allem die Kombination von Droperidol – Midazolam, Clomethiazol – Haloperidol sowie Clomethiazol – Clonidin haben sich als zuverlässig erwiesen. Eine ausgewogene diätetische Ernährung, Substitution essentieller Elektrolyte und Vitamine sind bereits zu Therapiebeginn einzuleiten. An die Möglichkeit schwerster Begleiterkrankungen muß bereits bei Aufnahme des Patienten gedacht werden. Diagnostik und Therapie der Folgeerkrankungen (z.B. ethyltoxische Kardiomyopathie, akute und chronische Pankreatitis, Lebererkrankungen) müssen unverzüglich eingeleitet werden.

Summary: Alcohol dependence is a common disease in hospitalized patients, occurring with an incidence of 5%. It necessitates an early diagnosis and adequate treatment of pre-delirious states, as this will have a major influence on the morbidity and mortality of these patients. In spite of intensive medical treatment, the mortality rate for severe alcohol withdrawal delirium is still about 5%. Upon the appearance of delirious symptoms, the patients need constant monitoring and, depending on the severity of their symptoms, possibly also treatment in an intensive care unit. Haemodynamic monitoring and extensive diagnostic examinations are required to control the treatment of these patients, who frequently suffer from multiple diseases, and to recognize associated secondary disease and possible life-threatening complications. An aggressive therapy of the alcohol withdrawal delirium including adjuvant symptom-orientated measures contributes considerably to an improvement of therapy and a reduction of morbidity and mortality.

Therapy of perioperative alcohol withdrawal is fundamentally based on pharmacological treatment. In particular, the combination of Droperidol and Midazolam, Clomethiazol and Haloperidol as well as Clomethiazol and Clonidine has proven reliable. At the beginning of treatment, the patients should obtain a dietetic nutrition and a substitution of minerals and vitamins. The presence of severe associated disease has to be considered already on the admission of alcohol-habituated patients in order to initiate without delay the diagnosis and therapy of diseases caused by alcohol abuse (i.e. toxic cardiomyopathy, acute and chronic pancreatitis, liver disease).

Fort- und Weiterbildung

Schlüsselwörter: Alkoholdelir – Alkoholismus – Perioperative Therapie – Pharmakotherapie – Begleiterkrankung

Key words: Alcohol Withdrawal Delirium – Alcoholism – Perioperative Care – Pharmacological Therapy – Associated Disease.

1. Einleitung

Das Alkoholdelir ist eine gefürchtete Komplikation im perioperativen Verlauf, da sich Morbidität und Mortalität erhöhen. Der durchschnittliche Alkoholkonsum in der Bundesrepublik Deutschland beträgt 11,6 l Alkohol pro Jahr und Einwohner, die Inzidenz der Alkoholkrankheit liegt bei ca. 5% (33). Aus medizinischer Sicht spricht man von einer Alkoholkrankheit, wenn täglich mehr als 100 g Alkohol (ca. 36 l pro Jahr) aufgenommen werden. Es gibt erhebliche geschlechtsspezifische und individuelle Unterschiede in bezug auf die Alkoholtoleranz.

Gesteigerter Alkoholkonsum gefährdet die Gesundheit auf unterschiedliche Weise: Zum einen fördert Alkohol die Entwicklung bösartiger Neoplasien des oberen Gastrointestinal- und Respirationstraktes und zum anderen führt gesteigerter Konsum zu einer erhöhten Inzidenz an Leberzirrhose, Pankreatitis und dilatativer Kardiomyopathie. Häufig werden auch psychiatrische und neurologische Erkrankungen, wie z.B. das Wernicke-Korsakow-Syndrom und Alkoholhalluzinosen beobachtet (73). Diese Erkrankungen sowie die häufigen Verletzungen durch Fallneigung, Schwindel und den Verlust der Selbstkontrolle haben regelmäßig Krankenhausaufenthalte zur Folge. Der in dieser Situation gewollte oder ungewollte Alkoholentzug führt zu einem eigenständigen Krankheitsbild, das sich bisher einer einheitlichen Nomenklatur und Definition entzog.

Nach kurzer Darstellung biochemischer und pathophysiologischer Grundlagen werden in diesem Reviewartikel anhand der aktuellen Literatur mögliche Therapien des akuten perioperativen Alkoholentzugsdelirs diskutiert und einige Kombinationen antideliranter Medikamente empfohlen.

2. Pathophysiologie

2.1 Stoffwechsel

Ethanol ist wasser- und fettlöslich und ist nach Aufnahme sowohl im Zytosol als auch in den Lipidmembranen des Körpers nachweisbar. Direkt nach Aufnahme wird er in den Zellmembranen (56) angereichert, chronisch zugeführt bewirkt Ethanol eine Veränderung der Lipidd Zusammensetzung der Zellmembran (65). Die Substanz kann ungehindert die Blut-Hirn-Schranke durchqueren und ist bereits wenige Minuten nach Aufnahme im Gehirn nachweisbar. Nahezu alle wichtigen pathophysiologischen Veränderungen des Alkohols in Nervenzellen betreffen

spezifische Membranproteine (46). Zielproteine sind Ionenkanäle, Transportproteine, Rezeptoren für Neurotransmitter, G-Protein gekoppelte Rezeptoren und Enzyme, die an der Produktion von „second messengern“ beteiligt sind.

Ethanol wird in den Hepatozyten oxydiert. Die Reaktion wird katalysiert durch eine zytoplasmatische NAD-abhängige Ethylalkoholdehydrogenase. Endprodukte sind Acetat und NADH. Das Acetat wird durch Azetatthiokinase zu Azetyl-Co A, Kohlendioxid und Wasser verstoffwechselt. H₂O und CO₂ werden als Endprodukte des Stoffwechsels ausgeschieden, Azetyl-CoA hingegen wird in den Zitratzyklus eingeschleust bzw. zum Aufbau von Fett verwendet. Diese biochemischen Reaktionen liefern Energie in Form von 18 M ATP pro Mol Ethanol (Glukose: 38 M ATP). Aufgrund der Rauschzustände und der durch den Alkohol zugeführten Kalorien ist eine ausgewogene Nahrungsaufnahme häufig unmöglich. Daraus resultiert der typische Gewichtsverlust und generelle Mangel an lipotrophen Substanzen, z.B. Cholin, Zystein, Gluthation sowie den Vitaminen A, D, E, K und wasserlöslichen Verbindungen wie z.B. Thiamin, Pyridoxin, Folsäure, Riboflavin und Mineralien (K⁺, Mg²⁺, Zn²⁺, Ca²⁺, Se²⁺).

2.2 Dysregulationen des Mineralhaushaltes (Mg²⁺, K⁺, Zn²⁺)

Während des Delirium tremens werden Dysregulationen der Wasser- und Elektrolythomöostase beobachtet. Der Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und dem Zinkmangel misst man im Delir und Prädelir pathogenetische Bedeutung bei (7): Niedrige Mg-Werte im Serum mit einem Minimum am ersten Tag des Delirs sollen für die Entzugssymptomatik, insbesondere für die Grand-mal-Anfälle, verantwortlich sein. Je stärker der Abfall der Magnesium- und Kaliumkonzentrationen im Serum, desto ausgeprägter das Delir. Das Absinken des Magnesiumspiegels geht dem des Kaliumspiegels einen Tag voraus. Hypokaliämien können nachfolgend Herz-Rhythmusstörungen hervorrufen, Hypomagnesiämien bewirken neuromuskuläre Übererregbarkeit.

Zink spielt eine wichtige Rolle in der Signaltransduktion, stabilisiert neuronale Zellmembranen und verhindert gleichzeitig die Ausbildung freier Radikale. Zinkvesikel werden durch Calcium als „second messenger“ freigesetzt. Studien zeigten stark zinkhaltige Transportvesikel im Bereich erregender Nervenenden, deren Konzentration bei Alkoholikern, insbesondere im Bereich des Hippocampus stark vermindert war. Zink bindet, abgesehen von der Zink- auch an die Magnesiumbindungsstelle, und ist über diesen Mechanismus ein Antagonist des N-Methyl-D-Aspartat-Kanals (NMDA-Kanal). Zinkmangel bewirkt eine vermehrte Expression der NMDA-Rezeptoren und verursacht gleichzeitig über den Wegfall der NMDA-Blockade eine gesteigerte Signaltransduktion. Er ist somit mitverantwortlich für hyperexzitative Stadien im Delirium und trägt zur Entwicklung der beobachteten Hirnschädigungen bei.

2.3 Sauerstoffradikalbildung

Akute und chronische Alkoholepisoden erhöhen die Zahl freier Sauerstoffradikale. Sie werden normalerweise durch die Superoxiddismutase (SOD), Zytochrom p450, Katalase oder Glutathionperoxidase abgefangen und neutralisiert. Vitamin E, Zystein und Ascorbinsäure bewirken ebenfalls einen Abfall der O₂-Radikalkonzentration. Durch die Mangelernährung und den Alkohol sind o.g. Substanzen nicht mehr in ausreichender Menge vorhanden, und es kommt zu einer Zunahme der Radikale. Dies kann unterschiedliche Hirndefekte bewirken, die anhand von NMR-Untersuchungen bei Alkoholikern gehäuft festgestellt wurden.

2.4 Effekte auf Membranproteine

2.4.1 Liganden-kontrollierte Ionenkanäle

Der NMDA-Rezeptor ist einer von vielen Liganden gesteuerter Ionenkanal. Seine Aktivierung durch Glutamat, dem prominentesten exzitatorischen Neurotransmitter im ZNS, bewirkt vorwiegend einen Einstrom von Ca²⁺-Ionen. Ethanol inhibiert, in klinisch relevanten Konzentrationen, NMDA-Rezeptoren (13). Dieser Effekt wird für Gedächtnisverlust und Amnesie während akuter Alkoholintoxikation verantwortlich gemacht. Bei chronischem Alkoholabusus und im Tierexperiment wurde eine erhöhte Ansprechbarkeit der NMDA-Rezeptoren festgestellt (48, 57, 66). Dies hat neuropathologische Konsequenzen, denn durch eine gesteigerte NMDA-Rezeptoraktivität kommt es zu schweren Schädigungen exzitatorischer Nervenzellen, z.B. nach ischämischer Apoplexie, Hypoglykämie und verlängerten Grand-mal-Anfällen (68).

Ein weiterer Liganden-kontrollierter Rezeptor ist der GABA_A-Rezeptor. Es handelt sich dabei um einen oligometrischen Chlorid-Ionenkanal-Rezeptor für den hemmenden Neurotransmitter γ-Aminobuttersäure (GABA). Der Proteinkomplex enthält Bindungsstellen für Benzodiazepine, Barbiturate und andere Medikamente. Eine Variabilität der pharmakologischen Eigenschaften konnte in Abhängigkeit von der Lokalisation des Rezeptors (51) und dem Alter des Patienten (37) nachgewiesen werden. Ergebnisse deuten darauf hin, daß eine γ-Untereinheit des GABA_A-Rezeptors für die Ethanolinsensitivität verantwortlich ist (27). Interessanterweise bestehen Cross-Toleranzen zwischen Ethanol, Benzodiazepinen und Barbituraten, so daß eine Benzodiazepintherapie, wie sie später detailliert erläutert wird, im Alkoholentzugssyndrom als Therapie sinnvoll erscheint (20).

Der Serotonin-Rezeptor (5-HT₃), ebenfalls ein Liganden-kontrollierter Ionenkanal, ist strukturell eng mit dem nikotinergischen Acetylcholin und dem GABA_A-Rezeptor verwandt. Verschiedene Studien haben eine verstärkte Signalübertragung unter Alkoholeinfluß festgestellt (27, 41, 71). Eindeutig konnte gezeigt werden, daß dies im Hippocampus durch eine Erhöhung der Anzahl an Bindungsstellen für 5-HT₃ ausgelöst wird. Diese Ergebnisse lassen einen Einfluß der Rezeptoren auf den Zustand der akuten Alkoholintoxikation und Prozesse wie Suchtentwicklung vermuten.

2.4.2 Spannungsabhängige Ionenkanäle

Einer von vielen spannungsgesteuerten Ionenkanälen ist der Kalziumkanal. Kalzium ist ein wichtiger intrazellulärer „second messenger“, dessen Konzentration möglichst konstant gehalten werden soll. Zu hohe Konzentrationen führen zu Übererregung und Zelltod. Neben G-Protein-gekoppeltem (siehe unten) bzw. NMDA-Rezeptor-gesteuertem Kalziumeinstrom wird die intrazelluläre Kalziumkonzentration durch spannungsabhängige Kalziumkanäle gesteuert (52, 70). Neuere Untersuchungen zeigen eine Aktivierung der Kalziumkanäle durch Ethanol, welche im Alkoholentzugsdelir Auslöser für neuronale Hyperaktivität und lebensbedrohliche Krampfanfälle sein könnte (46). Die Upregulation der spannungsabhängigen Kalziumkanäle besteht für ca. 16 Stunden nach der letzten Alkoholaufnahme, was dem Zeitrahmen der häufigsten Krampfanfälle im Alkoholentzugsdelir entspricht (45, 55). Aus diesem Grund wird eine Kalziumkanal-blockierende Therapie im Entzugssyndrom durchgeführt, die Symptome wie Muskelzittern und Krampfanfälle unterdrückt und so die Gesamt mortalität senkt (10, 35).

2.4.3 G-Proteine und G-Protein-gekoppelte Rezeptoren

Eine Vielzahl verschiedener Steuerungsmechanismen wird über G-Protein - gekoppelte Membranrezeptoren verarbeitet. So konnte für Phospholipide, Angiotensin, Adenosin, Eicosanoide, Opioide, Opioide, Katecholamine und muscarinische Acetylcholin-Rezeptoren bereits die Signalverarbeitung über G-Proteine nachgewiesen werden. Alkohol verringert die Anzahl von G-Proteinen um mehr als 40% (17).

Ähnliche Beobachtungen machte man bei Opoid-Rezeptoren und deren Reaktionen auf die Ethanol-exposition. Charness (15) berichtet, daß Ethanol akut zu einer Steigerung der maximalen Bindungskapazität der μ-Opioid-Rezeptoren führt, wohingegen chronischer Alkoholkonsum eine Abnahme der δ-Opioid-Rezeptoren-Dichte bzw. Affinität verursacht.

Entgegengesetzte Mechanismen konnte man bei δ-Opioidrezeptoren beobachten (14, 16). Hohe Ethanolkonzentrationen erzeugen einen Abfall der δ-Opioid-Rezeptor-Bindung durch Senkung der Rezeptor-Affinität. Im Gegensatz dazu bewirkt die chronische Ethanolapplikation einen adaptiven Anstieg der δ-Opioid-Rezeptoren-Dichte mit einer Verstärkung der Signalübertragung. Neuere Untersuchungen mit Patienten belegen, daß Opoid-Rezeptor-Antagonisten im Delirium helfen und man in diesen Studien eine um 50% verringerte Rückfallrate nach Alkoholentzug erreichte (32, 50).

Seit mehreren Jahren ist ein Einfluß von Ethanol auf adrenerge Rezeptoren bekannt (6, 49, 54, 61). Die gesteigerte Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin im akuten Delirium tremens führt zu Hypertension und Tachykardien. Ausgelöst wird dieser Anstieg durch eine Funktionsstörung im Locus coeruleus und den Hirnstammnukleus, in denen physiologischerweise inhibitorische Effekte auf neuroadrenerge Neurone ausgeübt werden sollten (40).

Fort- und Weiterbildung

2.5 Organpathophysiologische Effekte

2.5.1 ZNS

Thiaminmangel führt bei Alkoholikern zu einer Vielzahl von neurologischen Erkrankungen (z.B. Polyneuropathie, Wernicke-Enzephalopathie, Somnolenz, Ataxie). Ursache des Thiaminmangels ist eine Kombination aus Mangelernährung, reduzierter Resorption von Vitaminen im Gastrointestinaltrakt und verringerten hepatischen Thiaminspeichern. Als typisches Krankheitsbild wird hier die Wernicke-Enzephalopathie aufgeführt. Es kommt dabei zu einem symmetrischen Hirn-Substanzverlust im Bereich des Aquädukts sowie des dritten und vierten Ventrikels. Im CT konnte eine Atrophie der Corpora mamillaria bei 80% der untersuchten Patienten nachgewiesen werden. Bei Patienten mit durchgemachtem Wernicke-Syndrom kann ein Korsakow-Syndrom mit anterograden oder retrograden Gedächtnisstörungen auftreten. Als Ursache wird ebenfalls ein Thiaminmangel vermutet. Nach mehr als zehn Jahren Alkoholmißbrauch lassen sich auch Schäden im Kleinhirn nachweisen. Der Substanzverlust betrifft vor allem Purkinje-Zellen im Bereich der Strukturen der Falx cerebelli, insbesondere den anterioren und superioren Vermis. Die Gewebsverluste lassen sich bei 50% der Patienten mit zerebellärer Ataxie im CT nachweisen.

2.5.2 Haematopoetische Organsysteme

Folsäuremangel ruft bei 85% der Patienten vergrößerte Erythrozyten und bei 41% eine Thrombozytopenie hervor.

2.5.3 Adrenokortikotropes Organsystem

Chronischer Alkoholismus bewirkt einen Hyperkortisolismus. Es lassen sich sowohl ein hoher Glukokortikoidspiegel als auch eine hohe ACTH-Konzentration nachweisen. Bei Patienten mit Morbus Cushing oder mit exogen zugeführten Glukokortikoiden werden häufig Unaufmerksamkeit, Konzentrations- und Gedächtnisschwäche sowie demenzartige Syndrome beobachtet. Es lassen sich direkte Korrelationen zwischen ACTH-Konzentration, Kortisol-Spiegel und kognitiver Beeinträchtigung finden. Beweisend für diese Theorie war, daß diese Beobachtungen unter Therapie des Hyperkortisolismus nur noch abgeschwächt nachweisbar waren.

2.5.4 Herz-Kreislauf-Organe

Habuchi et al. (26) untersuchten den Einfluß von Ethanol auf Ca^{2+} - $(\text{L}-\text{Typ})$ und Na^+ -Kanäle in isolierten Herzmuskelzellen. In klinisch relevanten Konzentrationen von 24 mmol (1.15 %) wurde ein signifikant verkürztes Aktionspotential festgestellt. Dies erklärt die Entwicklung maligner tachykarder Rhythmusstörungen, die gehäuft bei Alkoholabhängigen beobachtet werden (12, 18, 74). In Untersuchungen an Ratten konnten nach 21 Tagen Alkoholgabe (24) bei 68% der Tiere Repolarisationsstörungen im EKG nachgewiesen werden. Verglich man die Gruppe der Ratten mit Repolarisationsstörungen mit der Gruppe ohne ST-Strecken-Veränderungen, so war der Uptake an Ethanol in der ersten Gruppe um 32% höher.

Zusätzlich war in dieser Gruppe der Adrenalinspiegel im Serum mehr als doppelt so hoch als in der Kontrollgruppe. *Koga et al.* (34) verglichen die Katecholaminspiegel und die Anzahl β -adrenerger Rezeptoren in der Herzmuskelzellmembran. Bei den alkoholbehandelten Tieren konnte sowohl ein erhöhter Adrenalin- als auch Noradrenalinspiegel bestimmt werden. Gleichzeitig wurde die Zahl der Rezeptoren reduziert, was aus einer Downregulation der adrenergen Rezeptoren resultiert. Dies kann eine Erklärung für die kontraktile Dysfunktion chronisch alkoholkranker Patienten sein.

Segel et al. (58) bestätigten im Tiermodell bereits nach zwei Monaten eine signifikante Zunahme des rechten Ventrikolvolumens. Nach vier Monaten wurde eine biventrikuläre Kardiomegalie mit reduzierter linksventrikulärer Funktion nachgewiesen. Parallel dazu war eine Steigerung der linksventrikulären Funktion durch Dobutamin nur mit sehr hohen Dosen möglich. *Estruch et al.* (23) fanden echokardiographisch bei 8% der alkoholkranken Patienten klinisch relevante Kardiomyopathien. *Kupari et al.* (36) haben, obwohl die diastolische linksventrikuläre Füllung bzw. Relaxation nicht zwingend mit der Myokarddicke korreliert, bei einer signifikanten Zunahme der Myokarddicke eine deutliche Beeinträchtigung der diastolischen linksventrikulären Füllung festgestellt.

Bertolet et al. (8) beurteilten bei 162 Patienten die linksventrikuläre Funktion anhand von radionuklidangiographischen Untersuchungen. Bei 29 Patienten (18%) wurde eine linksventrikuläre Dysfunktion diagnostiziert, bei 22 waren Wandbewegungsstörungen, bei 12 eine signifikant verringerte linksventrikuläre Ejektionsfraktion und bei 7 Patienten eine verminderter Auswurfleistung aufgrund einer generalisierten Kardiomyopathie nachweisbar. Diese Untersuchungen verdeutlichen das erhöhte Risiko für eine linksventrikuläre Funktionsstörung bei Alkoholikern.

2.5.5 Pankreas

Chronischer Alkoholabusus kann zu einer akuten oder chronischen Pankreatitis führen und ist bei 33,3% aller Pankreatitiden als Ursache bzw. Auslöser anzusehen. *Harvey* (28) zeigte, daß Ethanol zu einer Druckerhöhung und Permeabilitätssteigerung im Ductus pancreaticus führt. Aufgrund dessen kommt es zu einem intrapankreatischen Austritt der Pankreasenzyme, was eine Selbstverdauung des Organs zur Folge hat. Die häufigsten Folgen einer schweren Pankreatitis sind Pankreasabszesse (60,3%), Sepsis (58,7%), pulmonale Insuffizienz (52,4%) und Nierenversagen (41%). Die Gesamtmortalität bei alkoholinduzierter Pankreatitis lag um 9,9%, bei nekrotisierender Pankreatitis betrug sie sogar 63,6%.

2.5.6 Leber

Bode et al. (9) untersuchten 371 alkoholabhängige Patienten und fanden bei 85% chronische Leberschäden. Von diesen hatten 62% schwere und 23% leichte Beeinträchtigungen der Leberfunktion. Noch 2 - 6 Monate nach Alkoholentzug ließen sich bei 51% der Patienten Leberschäden nachweisen. Histologisch

fand man bei Patienten mit einer Alkoholanamnese von mehr als 15 Jahren eine signifikant höhere Inzidenz an Leberfibrose (26%) und Leberzirrhose (20%) als bei Patienten mit einer Abhängigkeit von weniger als 15 Jahren (Leberfibrose 5%, Leberzirrhose 9%). Schwerwiegender sind Zahlen bezüglich des hepatzellulären Karzinoms (3, 4, 64, 67): 30 - 50% aller Patienten mit diagnostiziertem hepatzellulären Karzinom sind alkoholabhängig.

2.5.7 Neoplasien des oberen Gastroduodenaltraktes

Alkohol ist ein Hauptsrisikofaktor für die Entwicklung bösartiger Neoplasien. Neuere Daten belegen einen direkten Zusammenhang zwischen konsumierter Ethanolmenge und Malignomhäufigkeit (30). Der genaue Mechanismus ist bisher jedoch ungeklärt. Eine mögliche Ursache für die Karzinogenität von Ethanol könnte seine immunsupprimierende Wirkung sein. Eine schwedische Arbeitsgruppe beobachtete dazu 15.508 alkoholabhängige Frauen und die Auftretenshäufigkeit von Malignomen (59) (Tab. 1).

2.5.8 Psychiatrische Erkrankungen, Entwicklung von Toleranz und Abhängigkeit

Alle Stoffe, die zu Toleranz und Abhängigkeit führen, können ein delirantes Syndrom verursachen. Das Entzugssyndrom ist um so stärker, je niedriger der Toleranzfaktor ist. Unter Toleranzfaktor versteht man die Dosis, die ein Abhängiger im Vergleich zum Nicht-abhängigen ohne akutes Risiko verträgt. Die Dosis, die ein Abhängiger in bezug auf Alkohol verträgt, ist verdoppelt, bei Barbituraten vervierfacht, bei Heroin verzweifacht und bei Amphetaminen sogar verhundertfacht (44). Die gerade noch tolerierte Maximaldosis der Droge ist ausschlaggebend für die Schwere des Entzugsdelirs. Ein Amphetamine-Abhängiger verträgt die 100-fache Menge der Droge des Nicht-abhängigen und hat dementsprechend nur ein "leichtes" Entzugssyndrom. Der Heroinabhängige hat ein schweres Entzugssyndrom, das schwerste Syndrom tritt jedoch bei Barbiturat- und Alkoholabhängigen auf (44). Das Alkoholentzugssyndrom beginnt 12 bis 24 Stunden nach Alkoholentzug und kündigt sich durch ein prädelirantes Stadium (Prodromalstadium) an, selten tritt es noch nach 48 bis 72 Stunden auf. Die Schwere der Symptomatik korreliert mit der Anzahl der bereits durchgemachten Detoxikationen des Patienten (38, 39, 72) sowie der Menge des täglich aufgenommenen Alkohols. Typische Symptome sind Haltetremor, kognitive Funktionsstörungen, vermehrte Transpiration, Fieber, Herzrhythmusstörungen wie Tachykardie und Extrasystolie, Nausea und Emesis, Schlafstörungen sowie agitierte Unruhe bei Verwirrtheit (5). In diesem Stadium treten gehäuft epileptische Anfälle auf, deren Ursache multifaktoriell ist.

3. Klinische Symptomatik des Delirs

Erste Hinweise werden durch nicht erklärbare Wesensveränderungen gegeben. Als Kardinalsymptome gelten, wie oben bereits erwähnt, Desorientier-

Tabelle 1: Relatives Risiko neoplastischer Veränderungen

	Relatives Risiko (95% Intervall)
Hautkarzinome	0.5 (0.3 - 1.0)
Brustkarzinome	1.4 (1.2 - 1.7)
Pankreaskarzinome	2.7 (1.6 - 4.6)
Zervixkarzinome	3.9 (2.8 - 5.4)
andere Karzinome der weiblichen Genitalorgane	4.0 (1.3-12)
Leberkarzinome	4.6 (1.8 - 12)
Lungenkarzinome	5.0 (3.3 - 7.5)
Larynxkarzinome	7.0 (0.9 - 57)
Zungenkarzinome	8.5 (2.0 - 37)
Hypopharynxkarzinome	9.0 (1.1 - 71)
Tonsillenkarzinome	11.0 (1.4 - 85)
Mundbodenkarzinome	12.0 (1.6 - 92)
Gesamt	1.6 (1.5 - 1.8)

(see comments). J Gen Intern Med 5 : 192-197, 1990

heit, Halluzinationen, Tremor, Schlaflosigkeit und Hyperkinesie. Die Diagnose wird spätestens beim Auftreten von ausgeprägten schweren Symptomen gestellt und häufig erst durch Fremdanamnese oder Familienangehörige bestätigt. Leitsymptome sind der mittel- bis grobschlägige Tremor, Desorientiertheit, Bewußtseinstörungen, Beschäftigungsdrang und motorische Unruhe, Nesteln, gesteigerte Suggestibilität (Vorlesen von einem weißen Blatt Papier) sowie optische und akustische (szenische) Halluzinationen und Akoasmen. Vegetative Symptomatik (Fieber, Schweißausbrüche, Tachykardie und Blutdruckdysregulationen) sowie epileptische Anfälle sind Spätsymptome des Alkoholentzugsdelirs. Die Symptomatik des Alkoholentzugsdelirs ist unspezifisch und erschwert so die Beurteilung. Aus diesem Grund wurden Beurteilungsrichtlinien erstellt, nach denen Schweregrade der Delirien eingeteilt werden (63).

4. Klinisches Monitoring im Delir

Die häufig vorkommenden plötzlichen Veränderungen der Hämodynamik aufgrund der gesteigerten Katecholaminfreisetzung machen frühzeitig ein invasives Monitoring erforderlich. Exsikkose, hervorgerufen durch die ADH-Blockade des Alkohols, macht die Kontrolle des Volumenstatus notwendig. Regelmäßig auftretende Elektrolytbalancen, Entgleisungen des Säure-Basen-Haushaltes, Hypoglykämie, Anämie, Hepato- und Pankreatotoxizität des Ethanol machen bei Aufnahme des Patienten eine umfangreiche biochemische Laboranalyse erforderlich. Im Laufe der ersten 36 Stunden sollten Serum-Konzentrationen von Folsäure und Thiamin bestimmt werden um eventuell bestehende Vitaminmangel auszugleichen.

Fort- und Weiterbildung

Die Gewinnung von Urin zur Bestimmung der Adrenalin-, Noradrenalin- (Vanillinmandelsäure-) und Elektrolytausscheidung ist therapeutisch hilfreich und sollte innerhalb der ersten zwei Tage erfolgen. Zusätzlich dient es dazu, den Schweregrad des Alkoholentzugsdelirs abzuschätzen.

5. Pharmakologische Therapie des Delirs

Die medikamentöse Therapie des Alkoholdeliriums richtet sich nach der Schwere des Krankheitsbildes. Häufig ist eine intensivmedizinische Therapie erforderlich, da diese deutlich zur Senkung der Mortalität beiträgt (21).

Diskutiert werden zwei therapeutische Ansätze (42): zum einen die kontinuierliche Therapie nach festgelegtem Therapieplan und zum anderen die symptomorientierte Therapie. Im Vollbild des perioperativen Alkoholentzugsdelirs wird eine kontinuierliche Therapie empfohlen, in den Frühstadien sind keine Unterschiede zwischen beiden Regimen festgestellt worden. Ein ideales Medikament zur Behandlung des Alkoholdelirs, welches eine gute Steuerbarkeit und wenig Nebenwirkungen hat, ist momentan nicht verfügbar. Aus diesem Grund ist es nicht verwunderlich, daß in den letzten Jahren eine Vielzahl von psychotropen Substanzen zur Delirtherapie eingesetzt wurde.

Folgende Medikamente haben sich in verschiedenen Untersuchungen zur Therapie des Alkoholdelirs bewährt und werden therapeutisch angewendet:

5.1 Benzodiazepine (Midazolam, Diazepam)

Benzodiazepine werden therapeutisch seit 1950 eingesetzt (43). Klinisch wünschenswerte Effekte sind antikonvulsive, anxiolytische, muskelrelaxierende und hypnotisch-sedierende Eigenschaften. Hervorgerufen werden diese Eigenschaften durch Interaktion mit einem Neurotransmittersystem (GABA_A -Rezeptor- Cl^- -Ionenkanalkomplex), welches γ -Amino-Buttersäure als Mediator benutzt (43).

Eingesetzt werden zur Therapie des perioperativen Delirs vorwiegend Diazepam und Midazolam, hauptsächlich wegen der sehr guten antikonvulsiven und nur mäßig vegetativ dämpfenden Wirkung, die auf eine Beeinträchtigung des limbischen Systems zurückgeführt wird (69). Aufgrund zunehmender Sedierung und einer Akkumulation des Medikaments lassen sich selbst die kurz wirksamen Benzodiazepine wie, Midazolam, nur unzureichend steuern.

Längerwirkende Benzodiazepine begünstigen insgesamt einen ruhigeren Entzug (53). Zusätzlich sollte bei der Auswahl des Benzodiazepins berücksichtigt werden, daß Benzodiazepine mit schnell eintretender Wirkung (Diazepam, Alprazolam, Lorazepam, Midazolam) ein höheres Suchtpotential haben als Benzodiazepine mit langsamen Wirkungseintritt (Chlordiazepoxid, Oxazepam). In den USA wird die Therapie

mit Benzodiazepinen bevorzugt, im deutschsprachigen Raum hingegen werden sie als Monotherapie abgelehnt.

5.2 Clomethiazol (Distraneurin®)

Die pharmakologische Geschichte des Clomethiazols begann 1950 in Frankreich, als Thiamin (Vitamin B-1) chemisch manipuliert wurde um ein neues, hochpotentes und gut verträgliches hypnotisch-sedierendes, anxiolytisches und antikonvulsive Arzneimittel zu entwickeln.

Clomethiazol stellt in Europa das am häufigsten verwendete Medikament zur Behandlung des Delirium tremens dar. Es ist in den USA nicht verfügbar (42). Die Wirkung ergibt sich überwiegend aus der Beeinflussung der GABA-ergen Transmission, der Verstärkung des Glycineffektes sowie der Aktivierung der kalziumabhängigen Chloridkanäle (29). Clomethiazol hat gute antikonvulsive und antiadrenerge Eigenschaften sowie eine antipsychotische Komponente und ist die einzige verfügbare Substanz, die ihre Wirkung auf alle wesentlichen Zielsymptome des Delirs entfaltet. Trotz geringer therapeutischer Breite akkumuliert Clomethiazol nicht. Es ist gut verträglich und hat nur geringe systemtoxische Eigenschaften. Seine leberprotektiven Eigenschaften werden durch Unterbinden toxischer Oxidationsvorgänge hervorgerufen. Die Halbwertszeit von drei Stunden erklärt die gute Steuerbarkeit des Medikamentes.

Seit Einführung des Clomethiazols sind eine große Anzahl klinischer Studien durchgeführt worden. Verglichen wurde die Clomethiazoltherapie mit Plazebo, Benzodiazepinen, Neuroleptika und anderen Arzneimitteln. In den Studien war Clomethiazol der Therapie mit Promazinen, Plazebo, Chlordiazepoxiden, Barbituraten und Neuroleptika überlegen. Jedoch liegen vergleichende Untersuchungen mit modernen Benzodiazepinen nicht vor. Bei Clomethiazol kann die Dauer des Entzugsdelirs verkürzt, und die Mortalität verringert werden (22).

Für die Monotherapie werden folgende Dosierungen empfohlen:

Orale Therapie:

Über zwei Stunden werden vier Kapseln mit 192 mg Base verabreicht. Danach wird die Therapie mit zwei Kapseln alle 4 bis 8 Stunden fortgeführt (69). Die Tageshöchstdosis von 24 Kapseln sollte nicht überschritten werden (69). Im akuten Delir empfiehlt sich eine kontinuierliche intravenöse Therapie.

Intravenöse Therapie:

Initial werden 100 ml einer 0,8%igen Clomethiazol-infusion innerhalb von 10 Minuten verabreicht. Danach sollten 30 - 60 ml pro Stunde über 3 bis 5 Tage verabreicht werden (69).

Im Vollbild des Delirium tremens wird eine Kombination mit Haloperidol empfohlen.

5.3 Neuroleptika (Haloperidol, Droperidol)

Neuroleptika werden seit den 60iger Jahren in der Therapie des Alkoholentzugdelirs eingesetzt (25). Zur Verfügung stehen Phenothiazine und Butyrophenone (Haloperidol), durch die eine Reduktion der Symptome während des Delirs beobachtet werden konnte. Eine krampfunterdrückende Wirkung wurde nicht nachgewiesen. Neuroleptika sind in hohen Dosen nephro- und kardiotoxisch und rufen Dyskinesien hervor. Schwere Verläufe eines Neuroleptikasyndroms während der Therapie eines Alkoholentzugdelirs sind ausgeprägter Rigor, lebensbedrohliche Hyperthermie, Myoglobinzerfall und Nierenversagen. Die Neuroleptikawirkung beruht auf einem diencephal vermittelten Dopaminantagonismus (19). Dies hat einen antipsychotischen Effekt. Droperidol hat im Vergleich zum Haloperidol eine noch stärkere antipsychotische, antiemetische und adrenolytische Wirkung, wobei der sedierende Einfluß in den Hintergrund tritt. Gute Steuerbarkeit, große therapeutische Breite und fehlendes Suchtpotential sind Vorteile dieser Medikamente. Droperidol senkt die Krampfschwelle weiter ab und sollte mit einem Antikonvulsivum kombiniert werden. Diese Kombination hebt die Vorteile geringer Sedierung und Atemdepression zum größten Teil wieder auf. Die Dosierungsempfehlung liegt für Haloperidol bei 3 - 5 mg parenteral, sobald die Wirkung nachläßt, kann die gleiche Dosis nachinjiziert werden (1). Für Droperidol schwanken die Angaben je nach Autor zwischen 10 und 150 mg pro Tag (Bolusgaben oder Dauerinfusion).

5.4 Clonidin (Catapresan®)

Die Symptomatik des Alkoholentzugs wird größtenteils durch eine Überaktivität des sympathischen Nervensystems ausgelöst. Aufgrund einer vermehrten Freisetzung von Noradrenalin aus dem Locus coeruleus kommt es zu einem erhöhten Noradrenalin-Spiegel, der sich mit entsprechender klinischer Symptomatik darstellt (Tachykardie, Tremor, Hypertonie, Schwitzen). Clonidin wirkt als Sympatholytikum durch Aktivierung inhibitorischer α_2 -Rezeptoren und verringert über diesen Mechanismus die Noradrenalinausschüttung sowie die Symptome der überschießenden Sympathikusaktivierung. Die Dosierung beträgt 4 - 8 ml/h bei 10 Ampullen Clonidin (= 1,5 mg) auf 50 ml in NaCl 0,9% (2). Unter der Clonidintherapie verkürzen sich gegenüber der Sedativa-Gruppe sowohl die Tage der Entzugssymptomatik (5,8 / 9,8 d) als auch die Behandlungsdauer (9,6 / 14,2 d) (47). Relevante Gefahren bei der Behandlung mit Clonidin sind vor allem Bradykardien und gravierende Blutdruckabfälle, die im Einzelfall zu Dosisreduktionen bzw. Therapieabbruch führen können (31). Des Weiteren kann ein abruptes Absetzen der Therapie zu einem Reboundeffekt, klinisch imponierend durch Hypertonie und Tachykardie, führen.

Die anfänglich so hochgesteckten Erwartungen konnten bisher leider nicht bestätigt werden. So traten unter der Clonidintherapie auch paradoxe Reaktionen auf, die die Symptomatik verstärkten anstatt zu ver-

bessern. Über den genauen Mechanismus ist man sich dabei jedoch noch nicht im klaren.

Zur Therapie des perioperativen Alkoholdelirs sollte Clonidin nur intravenös und unter strenger Überwachung verabreicht werden. Die individuelle Dosierung sollte den engmaschig zu kontrollierenden Kreislaufparametern angepaßt werden (31).

5.5 β -adrenerge Antagonisten

Es gibt Hinweise über den Einsatz von β -adrenergen Antagonisten zur Therapie des perioperativen Alkoholentzugssyndroms (42). Medikamente dieser Substanzgruppe haben weder antikonvulsive Eigenschaften noch liegen Zahlen über die Möglichkeit vor, Symptome schwerer Alkoholentzugsdelirien zu unterdrücken (42). Die Zahlen der meisten Untersuchungen reichen nicht aus, um eine eindeutige Empfehlung zu geben. Gesichert erscheint jedoch, daß durch die frühzeitige Gabe von β -Blockern Anfangssymptome verschleiert werden und so eine frühzeitige Diagnosestellung verhindert werden kann (42). Als additive Therapie maligner Herzrhythmusstörungen im Delir eignen sich β -Blocker, da sie durch ihre antihypertensive Wirkung Hypertonie, Tachykardie und psychosomatische Symptome wie Rigor und Tremor positiv beeinflussen. Kontraindikationen, z.B. COPD und Asthma bronchiale, sind zu beachten.

5.6 Carbamazepine

Carbamazepin hat gut dokumentierte antikonvulsive Eigenschaften im Alkoholentzugsdelir. Es führt dabei weder zu einer Senkung der Krampfschwelle noch zu Atemdepression, noch liegt ein eigenständiges Suchtpotential vor. Es konnten auch keine negativen hämodynamischen oder hepatotoxischen Effekte hervorgerufen werden. In vergleichenden Untersuchungen war Carbamazepin effektiver als Oxazepam und Barbiturate. Positiv fiel während der Therapie auch ein streßfreierer Verlauf und eine frühzeitige Arbeitsfähigkeit auf (62).

5.7 Kombinationstherapie

5.7.1 Neuroleptika - Benzodiazepine (Droperidol®-Midazolam®)

Die Kombination von Droperidol und Midazolam zeigte in der Klinik eine gute Unterdrückung der Entzugssymptome bei Intensivpatienten im perioperativen Alkoholentzugsdelir. Benzodiazepine heben die durch das Neuroleptikum gesenkten Anfallsschwelle an und sollten bei erhaltener Spontanatmung relativ niedrig dosiert werden.

Bei Verdacht auf Alkoholdelir werden 15 - 25 mg Droperidol intravenös verabreicht. Anschließend werden 125 mg Droperidol auf 50 ml und 150 - 240 mg Midazolam auf 50 ml 0,9% NaCl verdünnt. Es erfolgt die kontinuierliche Applikation von 25 mg Droperidol pro Stunde. Die additive Midazolamdosierung kann auf bis zu 20 mg pro Stunde gesteigert werden. Mit diesem Schema konnte Braun (11) bei allen Patienten schwerste Delirsymptomatik vollständig beherrschen, jedoch wurden 80% der Patienten kontrolliert maschinell beatmet. Eine kontinuierliche Dosisanpassung sowie

Fort- und Weiterbildung

ein langsames Ausschleichen ist entsprechend der klinischen Symptomatik erforderlich.

5.7.2 Clomethiazol - Neuroleptikum (*Haloperidol®*)

Die in der europäischen Literatur am häufigsten beschriebene Therapie des Alkoholentzugsdelirs ist die Kombination von Clomethiazol mit einem Neuroleptikum (*Haloperidol®*). Es wird folgende Vorgehensweise zum Einsatz dieser Kombination empfohlen: Bei Beginn des Alkoholentzugssyndroms wird in der prädeliranten Phase eine initiale Gabe von 0,64 - 1,6 g Clomethiazol (60 - 200 ml einer 0,8% Clomethiazol-infusion) über ca. 10 Minuten verabreicht. Danach muß die Dosis auf Werte zwischen 80 mg und höchstens 960 mg (10 - 120 ml) pro Stunde entsprechend der klinischen Symptomatik reduziert werden. In der Regel werden auftretende psychotische Symptome durch die Gabe eines hochwirksamen Neuroleptikums (10 mg Haloperidol alle 4 Stunden) ausreichend unterdrückt. Sollte selbst diese Therapie die Entzugssymptomatik nicht ausreichend vermindern, empfiehlt sich - abhängig von der vorherrschenden Symptomatik - die zusätzliche Gabe von Clonidin, β -Blockern oder Benzodiazepinen. Nach drei- bis fünftägiger Therapie sollte die Dosis Clomethiazol einmal täglich um 20% reduziert werden, wenn eine antipsychotische Therapie nicht mehr erforderlich erscheint. Ein zu plötzliches Absetzen kann zu einer Entzugssymptomatik durch das Clomethiazol führen. Eine Therapie über einen Zeitraum von mehr als 10 Tagen wird nicht empfohlen (31).

5.7.3. Clonidin – Benzodiazepin – Neuroleptikum

In einer prospektiven randomisierten Untersuchung wurden 197 Patienten mit einem Alkoholkonsum über 60 g/d mit vier Therapieregimen intensivmedizinisch behandelt (60): verglichen wurden Clonidin-Flunitrazepam, Clomethiazol-Haloperidol, Flunitrazepam-Haloperidol und Ethanol. Die Kombination Clonidin-Benzodiazepin war den anderen Kombinationen gleichwertig. Bei fehlender Anfallsprotektion und nur fraglich ausgeprägter antipsychotischer Wirkung sind α_2 -Adrenergika in der symptomatischen Therapie sinnvoll, sollten jedoch nur in Kombination mit anderen Präparaten zur Anwendung kommen (Benzodiazepine, Clomethiazol).

6. Therapieempfehlungen

Während sich bei schweren deliranten Syndromen placebokontrollierte Studien aus ethischen Gründen verbieten, sind Wirkprofile und Pharmakokinetik der Behandlungsalternativen zu unterschiedlich, um doppelblinde Untersuchungen durchzuführen.

Leider liegen daher keine ausreichenden vergleichenden Untersuchungen vor, welche Clomethiazol mit neuen Benzodiazepinen vergleichen bzw. die Kombinationstherapie Diazepam-Clonidin (Diazepam-Neuroleptika) mit Clomethiazol-Clonidin (Clomethiazol-Neuroleptika). Diese würden sicherlich eine Therapieempfehlung erleichtern.

Trotz all dieser Vorbehalte werden folgende Arzneimittel für die Monotherapie und Kombinationstherapie empfohlen:

6.1 Monotherapie

1. Mittel der Wahl ist Clomethiazol. Es war in den meisten aufgezählten Untersuchungen den Alternativen überlegen oder gleichwertig.
2. Benzodiazepine werden weltweit als wirksames Therapeutikum des Alkoholentzugsdelirs anerkannt.
3. Clonidin ist als Monotherapeutikum nur bei leichten Symptomen geeignet.
4. Auf die Monotherapie mit hochpotenten Neuroleptika sollte aufgrund des Absenkens der Krampfpotentialschwelle unbedingt verzichtet werden.

6.2 Kombinationstherapie

Kombinationstherapien müssen differenziert betrachtet werden. Der Therapeut neigt aufgrund der Beteiligung unterschiedlicher Transmittersysteme dazu, Kombinationen auszuwählen, da hierdurch die Möglichkeit gegeben wird entsprechend den Kardinalsymptomen zu behandeln. Andererseits sind durch Polypragmasie unvorhersehbare Interaktionen zu befürchten. Clomethiazol in Kombination mit β -Blockern führt zu extremer Bronchialsekretion, Clomethiazol mit Clonidin induziert Hypotonie sowie eine sehr ausgeprägte Sedierung. Durch nahezu alle Kombinationen wird eine Sedierung ausgelöst, die zu einer unzureichenden Beurteilbarkeit des Patienten führen kann und eine potentielle Gefahr darstellt. Vergleiche zwischen Monotherapie und Kombinationstherapie liegen kaum vor.

Folgendes Vorgehen hat sich klinisch bewährt:

1. Neuroleptikum-Benzodiazepin:
Diese Therapie ist sicherlich die am häufigsten durchgeführte.
Besonders geeignet ist sie aufgrund des sedierenden Effektes vor allem bei kontrolliert beatmeten Patienten.
2. Clomethiazol-Haloperidol:
Bei spontanatmenden Patienten erscheint diese Kombination sinnvoll. Haloperidol sollte i.v., Clomethiazol kann oral oder i.v. verabreicht werden.
3. Clonidin-Benzodiazepin:
Eine gleichwertige Alternative, die bei Bedarf durch Haloperidol ergänzt werden kann.

Bei einem unbefriedigenden Therapieerfolg mit einem dieser Therapieschemen ist es unter der Berücksichtigung von eventuellen Wechselwirkungen möglich, auf ein anderes Therapieschema zu wechseln.

Bei beatmungspflichtigen Patienten ist eine ausreichende Sedierung durch Benzodiazepine zu erreichen, bei einem Benzodiazepin-freien Schema kann man auf Propofol ausweichen.

Von einem direkten postoperativen Entzug sollte abgeraten werden, da im Entzug oft Hyperalgesien auftreten, die eine effiziente Schmerztherapie er-

schweren. Des weiteren sind die Patienten schwerer zu führen, unkooperativ und es kann zu zusätzlichen, vermeidbaren Komplikationen im postoperativen Verlauf kommen.

7. Therapeutisches Patientenmanagement

Aufgrund der unterschiedlichen Ausprägung des Alkoholdelirs und der individuellen Reaktion auf die Medikamentengabe kann es keine standardisierte Dosis für alle Patienten geben. Es muß je nach Schweregrad des Delirs behandelt werden, so daß ein Patient unter Umständen eine große Menge an Medikamenten erhalten kann.

7.1 Prämedikation bei gesichertem Alkoholmißbrauch
 Zur Prophylaxe des perioperativen Alkoholdelirs sollten in erster Linie Benzodiazepine (z.B. Flunitrazepam 2 mg per os) zum Einsatz kommen. Ist eine zusätzliche Medikation notwendig, so bietet sich eine Kombination mit Clonidin (150 mg per os) oder Haloperidol (5 - 20 mg i.v.) an. Alternativ kann bei fehlenden Kontraindikationen (z.B. bronchopulmonale oder kardiale Vorerkrankungen) Clomethiazol zur Delirprophylaxe hilfreich sein. In einigen Fällen ist auch die kontinuierliche fortgesetzte Zufuhr von Ethanol (15 - 150 mg/kg KG/h) eine mögliche Therapieform. Auf die Diskussion zur ethischen Problematik dieser Therapieformen kann an dieser Stelle nur verwiesen werden. Sollte man sich für die Alkoholgabe entscheiden, so kann die gleichzeitige Gabe von einigen Medikamenten ein Antabus-Syndrom auslösen: Dazu zählen u.a. Metronidazol und einige Cephalosporine (z.B. Ceftriaxon).

7.2 Induktion und Aufrechterhaltung der Anästhesie
 Der chronische Alkoholmißbrauch kann sowohl zu einer verstärkten wie auch zu einer reduzierten Wirkung von Analgetika und Hypnotika führen, abhängig von Toleranz und hepatischer Metabolismusrate. Für das Abschätzen der Dosierung ist somit wichtig, in welchem Maße Alkohol zugeführt wurde und den Zustand der Leberfunktion (kompensiert oder dekompenstiert) zu kennen. Auf den Einsatz potentiell lebertoxischer Substanzen ist zu verzichten, z.B. auf Halothan, statt dessen sollte Isofluran, Sevofluran oder Desfluoran eingesetzt werden. Bei erhöhter Aspirationsgefahr ist eine Rapid Sequence Induction (Ileuseinleitung) notwendig, da die Patienten als nicht nüchtern zu betrachten sind.

Des weiteren sollte intraoperativ das gleiche Monitoring erfolgen, welches unter 7.3 "Maßnahmen zur Therapie des postoperativen Alkoholdelirs" aufgeführt ist.

Intraoperativ sollte eine Delirprophylaxe mit der intravenösen Gabe von Clonidin nach Kreislaufverhältnissen mit 2 - 6 µg/kg KG/h fortgesetzt werden. Für die Regionalanästhesie beim Alkoholiker ist insbesondere auf eine potentielle Gerinnungsstörung zu

achten. Nicht zuletzt sollte auf die Compliance des Patienten geachtet werden, da dieser in der Lage sein sollte, über einen längeren Zeitraum ruhig liegen zu können.

7.3 Maßnahmen zur Therapie des postoperativen Alkoholdelirs

Eine postoperative Aufnahme auf einer Intermediate-Care-Station bzw. Intensivstation ist notwendig, die eine Überwachung der Hämodynamik, Respiration, Temperatur, des Glukosemetabolismus und Flüssigkeitshaushaltes gewährleistet. Fortlaufende biochemische Laboranalysen mit Kontrolle des Säure-Basen-Haushaltes und Blutbildes sind obligat, so sollten auch eventuelle Gerinnungsstörungen frühzeitig erkannt werden. Ein Ausgleich der Dysregulation von Wasser- und Elektrolythomöostase ist anzustreben, die Behandlung von Hypokaliämie und Hypomagnesiämie senkt das Risiko für Herzrhythmusstörungen. Eine Hyponatriämie sollte nicht zu schnell behoben werden, da die Gefahr einer pontinen Myelinolyse besteht.

An die Möglichkeit schwerster Begleiterkrankungen muß frühzeitig gedacht werden und die Diagnostik und Therapie der Folgeerkrankungen (z.B. akute und chronische Pankreatitis sowie Lebererkrankungen) unverzüglich eingeleitet werden.

7.4 Additive Maßnahmen

In Abhängigkeit der Schwere des Krankheitsbildes kann der Therapeut sich für eine kontinuierliche oder eine symptomorientierte pharmakologische Therapie entscheiden. Wie bereits ausführlich unter 5. "Pharmakologische Therapie des Delirs" erläutert, kommen dabei Benzodiazepine, Clomethiazol (vorwiegend in Europa), Clonidin, β-adrenerge Antagonisten, Carbamazepine und Neuroleptika als Mono- und Kombinationstherapie zum Einsatz.

Ein Großteil der Patienten mit perioperativem Alkoholdelir hat einen Mangel an lipotrophen Substanzen, wie z.B. Glutathion, Vitamin A, D, E, K, Folsäure und anderen Mineralien (z.B. Zink), der kompensiert werden sollte. Hervorzuheben ist dabei der Mangel an Vitamin B1, daher sollte die Gabe von Thiamin erfolgen, um einer Wernicke-Enzephalopathie vorzubeugen.

7.5 Maßnahmen bei nicht beherrschbarem Alkoholdelir

Alternativ ist die kontinuierliche fortgesetzte Zufuhr von Ethanol eine mögliche Therapieform, deren Problematik bereits erläutert wurde.

Eine therapeutische Option ist die Gabe von Physostigmin, die der reduzierten Konzentration des Neurotransmitters Acetylcholin entgegenwirkt. 2 mg Physostigmin können als Kurzinfusion in 100 ml NaCl über 30 Minuten infundiert werden.

Gegebenenfalls kann der im Delir verminderten Aktivität der inhibierend wirkenden GABA-Rezeptoren gegengesteuert werden. Nicht nur der Angriffspunkt der bereits aufgeführten Benzodiazepintherapie liegt hier, sondern auch der von γ-Hydroxybuttersäure.

Fort- und Weiterbildung

Zu Beginn 50 mg/kg Bolus i.v., danach 10 - 20 mg/kg/h i.v..

Die Bestimmung der Katecholamin- und Elektrolytausscheidung im Urin ist therapeutisch hilfreich und lässt zusätzlich den Schweregrad des Alkoholentzugsdelirs abschätzen.

Acknowledgement:

Wir danken den Drs. K. Hahnenkamp und M. Booke für ihre konstruktive Mitarbeit.

Literatur

1. Abdulla W: Schmerztherapie und Sedierung. Interdisziplinäre Intensivmedizin p 146, 1999
2. Abdulla W: Psychiatrische Notfälle. Interdisziplinäre Intensivmedizin p 417, 1999
3. Adami HO, Hsing AW, McLaughlin JK, Trichopoulos D, Hacker D, Ekbom A, Persson I: Alcoholism and liver cirrhosis in the etiology of primary liver cancer. *Int J Cancer* 51:898-902, 1992
4. Adami HO, McLaughlin JK, Hsing AW, Wolk A, Ekbom A, Holmberg L, Persson I: Alcoholism and cancer risk: a population-based cohort study. *Cancer Causes Control* 3:419-425, 1992
5. Adinoff B: Double-blind study of alprazolam, diazepam, clonidine, and placebo in the alcohol withdrawal syndrome: preliminary findings. *Alcohol Clin Exp Res* 18:873-878, 1994
6. Allan AM, Horowitz GP, Isaacson RL, Major LF: Adrenergic nervous system alteration and ethanol-induced narcosis in long-sleep and short-sleep mice. *Behav Neural Biol* 42:134-139, 1984
7. Beckmann J: (Alcohol withdrawal delirium and hypokalemia). (German). *Nervenarzt* 61:444-446, 1990
8. Bertolet BD, Freund G, Martin CA, Perchalski DL, Williams CM, Pepine CJ: Unrecognized left ventricular dysfunction in an apparently healthy alcohol abuse population. *Drug Alcohol Depend* 28:113-119, 1991
9. Bode JC, Woltge E, Kahm O, Krob G: (Liver damage in chronic alcoholics with and without delirium tremens (author's transl)). (German). *Dtsch Med Wochenschr* 101:1081-1087, 1976
10. Bone GH, Majchrowicz E, Martin PR, Linnoila M, Nutt DJ: A comparison of calcium antagonists and diazepam in reducing ethanol withdrawal tremors. *Psychopharmacology (Berl)* 99:386-388, 1989
11. Braun U: (Treatment of perioperative alcoholic delirium). (German). *Dtsch Med Wochenschr* 116:501-503, 1991 12.
12. Brodie C, Sampson SR: Effects of ethanol on voltage-sensitive N-channels in cultured skeletal muscle: up-regulation as a result of chronic treatment. *J Pharmacol Exp Ther* 255:1195-1201, 1990
13. Buller AL, Larson HC, Morrisett RA, Monaghan DT: Glycine modulates ethanol inhibition of heteromeric N-methyl-D-aspartate receptors expressed in Xenopus oo-cytes. *Mol Pharmacol* 48:717-723, 1995
14. Charness ME, Gordon AS, Diamond I: Ethanol modulation of opiate receptors in cultured neural cells. *Science* 222:1246-1248, 1983
15. Charness ME, Hu G, Edwards RH, Querimit LA: Ethanol increases delta-opioid receptor gene expression in neuronal cell lines. *Mol Pharmacol* 44:1119-1127, 1993
16. Charness ME, Querimit LA, Diamond I: Ethanol increases the expression of functional delta-opioid receptors in neuroblastoma x glioma NG108-15 hybrid cells. *J Biol Chem* 261:3164-3169, 1986
17. Charness ME, Querimit LA, Henteleff M: Ethanol differentially regulates G proteins in neural cells. *Biochem Biophys Res Commun* 155:138-143, 1988
18. Coca A, Aguilera MT, De la Sierra A, Sanchez M, Picado MJ, Lluch MM, Urbano-Marquez A: Chronic alcohol intake induces reversible disturbances on cellular Na⁺ metabolism in humans: its relationship with changes in blood pressure. *Alcohol Clin Exp Res* 16:714-720, 1992
19. Dershawitz M: Basic Pharmacology of Benzodiazepines,. The Pharmacologic Basis of Anesthesiology. Edited by Bowdle TA, Horita A, Kharasch ED. New York, Edinburgh, London, Madrid, Melbourne, Milan, Tokyo, Churchill Livingstone, pp 689-698, 1994
20. Diamond I: Alcoholism and alcohol abuse, Cecil's Textbook of Medicine. Edited by Wyngaarden JB, Smith LH, Plum F. Philadelphia, Saunders, pp 47-49, 1996
21. Dittmar G: (Alcohol delirium – a potentially life threatening condition). (German). *Fortschr Med* 112:274-276, 1994
22. Dittmar G: (Alcohol delirium- pathogenesis and therapy). (German). *Med Klin* 86:607-612, 1991
23. Estruch R, Nicolas JM, Villegas E, Junque A, Urbano-Marquez A: Relationship between ethanol-related diseases and nutritional status in chronically alcoholic men. *Alcohol Alcohol* 28:543-550, 1993
24. Fantidis P, Del Cerro MJ, Martinez I, Rubio G, Ruiz Villaespesa A, Gamallo C, Leon G, Santodomingo J: Ethanol intake, plasma catecholamine levels, and ST-segment changes without myocardial injury in rats with short-term ethanol consumption. *J Electrocardiol* 28:307-312, 1995
25. Greenberg LA, Rosenfeld JE: Haloperidol in the treatment of acute alcoholism. *Psychosomatics* 10:172-175, 1969
26. Habuchi Y, Furukawa T, Tanaka H, Lu LL, Morikawa J, Yoshimura M: Ethanol inhibition of Ca²⁺ and Na⁺ currents in the guinea-pig heart. *Eur J Pharmacol* 292:143-149, 1995
27. Harris RA, Proctor WR, McQuillan SJ, Klein RL, Mascia MP, Whatley V, Whiting PJ, Dunwiddie TV: Ethanol increases GABA_A responses in cells stably transfected with receptor subunits. *Alcohol Clin Exp Res* 19:226-232, 1995
28. Harvey MH, Cates MC, Reber HA: Possible mechanisms of acute pancreatitis induced by ethanol. *Am J Surg* 155:49-56, 1988
29. Hedlund B, Ogren SO: Chlormethiazole acts on chloride channels in cultured spinal cord neurons. *Neurosci Lett* 78:217-221, 1987
30. Hill C, Benhamou E, Doyon F: Trends in cancer mortality, France 1950-1985. *Br J Cancer* 63:587-590, 1991
31. Hoffmann BB, Lefkowitz RJ: Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists, The pharmacological basis of therapeutics. Edited by Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman L, Gilman A. New York, San Louis, McGraw-Hill, 1996, pp 199-248
32. Jaffe AJ, Rounsville B, Chang G, Schottenfeld RS, Meyer RE, O'Malley SS: Naltrexone, relapse prevention, and supportive therapy with alcoholics: an analysis of patient treatment matching. *J Consult Clin Psychol* 64:1044-1053, 1996
33. Jahrbuch 1989 zur Frage der Suchtgefahr. Hamburg, Germany, Neuland Verlag, 1988, pp 139-139
34. Koga Y, Kajiyama K, Sufu H, Otsuki T, Tsuji Y, Iwami G, Toshima H: Alterations in beta-adrenergic receptor density and cyclic-AMP level in the myocardium of rats chronically treated with alcohol. *Kurume Med J* 40:1-6, 1993
35. Koppi S, Eberhardt G, Haller R, Konig P: Calcium-channel-blocking agent in the treatment of acute alcohol withdrawal-caroverine versus meprobamate in a randomized double-blind study. *Neuropsychobiology* 17:49-52, 1987
36. Kupari M, Koskinen P: Comparison of the cardiotoxicity of ethanol in women versus men. *Am J Cardiol* 70:645-649, 1992
37. Laurie DJ, Wisden W, Seeburg PH: The distribution of thirteen GABA_A receptor subunit mRNAs in the rat brain. III. Embryonic and postnatal development. *J Neurosci* 12:4151-4172, 1992
38. Lechtenberg R, Worner TM: Seizure incidence enhancement with increasing alcohol in-take. *Ann N Y Acad Sci* 654:474-476, 1992
39. Lechtenberg R, Worner TM: Total ethanol consumption as a seizure risk factor in alcoholics. *Acta Neurol Scand* 85:90-94, 1992
40. Lee H, Hosein EA, Rovinski B: Effect of chronic alcohol feeding and withdrawal on rat liver plasma membrane structure and function: a study of binding of (3H)prazosin to the membrane bound alpha 1-adrenergic receptor. *Biochem Pharmacol* 32:1321-1323, 1983
41. Lovinger DM, Zhou Q: Alcohols potentiate ion current

- mediated by recombinant 5-HT₃RA receptors expressed in a mammalian cell line. *Neuropharmacology* 33:1567-1572, 1994
42. Mayo-Smith M: Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal. *The Journal of the American Medical Association* 278(2), 144-151, 1997.
43. McCauley LD, Gee KW, Yamamura HI: Basic Pharmacology of Benzodiazepines. *The Pharmacologic Basis of Anesthesiology*. Edited by Bowdle TA, Horita A, Kharasch ED. Churchill Livingstone, 1994, pp 239-256
44. Mello N, Mendelson JH: Clinical aspects of alcohol dependence, *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*. Edited by Farah A, Bern GVR, Herken H, Wecl AD. Berlin Heidelberg New York, Springer Verlag, 1977, pp 635-684
45. Messing RO, Carpenter CL, Diamond I, Greenberg DA: Ethanol regulates calcium channels in clonal neural cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 83:6213-6215, 1986
46. Messing RO, Diamond I: Molecular biology of alcohol dependence, The molecular and genetic basis of neurological disease. Edited by Rosenberg RN, Prusiner SB, DiMauro S, Barchi RL, Kunkel LM. Boston, Butterworth-Heinemann, 1993, pp 129-142
47. Metz G, Nebel B: (Clonidine in severe alcohol withdrawal delirium). (German). *Fortschr Med* 101:1260-1264, 1983
48. Michaelis EK, Freed WJ, Galton N, Foye J, Michaelis ML, Phillips I, Kleinman JE: Glutamate receptor changes in brain synaptic membranes from human alcoholics. *Neurochem Res* 15:1055-1063, 1990
49. Natsuki R: Effect of ethanol on calcium-uptake and phospholipid turnover by stimulation of adrenoceptors and muscarinic receptors in mouse brain and heart synaptosomes. *Biochem Pharmacol* 42:39-44, 1991
50. O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, Schottenfeld RS, Meyer RE, Rounsville B: Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 49:881-887, 1992
51. Perez-Velazquez JL, Angelides KJ: Assembly of GABA_A receptor subunits determines sorting and localization in polarized cells. *Nature* 361:457-460, 1993
52. Randall A, Tsien RW: Pharmacological dissection of multiple types of Ca²⁺ channel cur-rents in rat cerebellar granule neurons. *J Neurosci* 15:2995-3012, 1995
53. Ritson B, Chick J: Comparison of two benzodiazepines in the treatment of alcohol withdrawal: effects on symptoms and cognitive recovery. *Drug Alcohol Depend* 18:329-334, 1986
54. Rodriguez R, Boada J, Navarro E, Feria M: Ethanol and receptor function. *Rev Esp Fisiol* 39:83-89, 1983
55. Roivainen R, Hundle B, Messing RO: Protein kinase C and adaptation to ethanol. *EXS* 71:29-38, 1994
56. Rottenberg H: Membrane solubility of ethanol in chronic alcoholism. The effect of ethanol feeding and its withdrawal on the protection by alcohol of rat red blood cells from hypotonic hemolysis. *Biochim Biophys Acta* 855:211-222, 1986
57. Sanna E, Serra M, Cossu A, Colombo G, Follesa P, Cuccheddu T, Concas A, Biggio G: Chronic ethanol intoxication induces differential effects on GABA_A and NMDA receptor function in the rat brain. *Alcohol Clin Exp Res* 17:115-123, 1993
58. Segel LD: The development of alcohol-induced cardiac dysfunction in the rat. *Alcohol Alcohol* 23:391-401, 1988
59. Sigvardsson S, Hardell L, Przybeck TR, Cloninger R: Increased cancer risk among Swedish female alcoholics. *Epidemiology* 7:140-143, 1996
60. Spies CD, Dubisz N, Funk W, Blum S, Muller C, Rommelspacher H, Brummer G, Specht M, Hannemann L, Striebel HW, et al: Prophylaxis of alcohol withdrawal syndrome in alcohol-dependent patients admitted to the intensive care unit after tumour resection. *Br J Anaesth* 75:734-739, 1995
61. Strahlendorf HK, Strahlendorf JC: Ethanol suppression of locus coeruleus neurons: relevance to the fetal alcohol syndrome. *Neurobehav Toxicol Teratol* 5:221-224, 1983
62. Stappaert CH, Pycha R, Miller C, Whitworth AB, Oberbauer H, Fleischhacker WW: Carbamazepine versus oxazepam in the treatment of alcohol withdrawal: a double-blind study. *Alcohol Alcohol* 27:153-158, 1992
63. Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J, Naranjo CA, Sellers EM: Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). *Br J Addict* 84:1353-1357, 1989
64. Takada A, Tsutsumi M: National survey of alcoholic liver disease in Japan (1968-91). *J Gastroenterol Hepatol* 10:509-516, 1995
65. Taraschi TF, Ellingson JS, Wu A, Zimmerman R, Rubin E: Phosphatidylinositol from ethanol-fed rats confers membrane tolerance to ethanol. *Proc Natl Acad Sci U S A* 83:9398-9402, 1986
66. Trevisan L, Fitzgerald LW, Brose N, Gasic GP, Heinemann SF, Duman RS, Nestler EJ: Chronic ingestion of ethanol up-regulates NMDAR1 receptor subunit immunoreactivity in rat hippocampus. *J Neurochem* 62:1635-1638, 1994
67. Trevisani F, D'Intino PE, Grazi GL, Caraceni P, Gasbarrini A, Colantoni A, Stefanini GF, Mazzotti A, Gozzetti G, Gasbarrini G, Bernardi M: Clinical and pathologic features of hepatocellular carcinoma in young and older Italian patients. *Cancer* 77:2223-2232, 1996
68. Wahlestedt C, Golovan E, Yamamoto S, Yee F, Ericson H, Yoo H, Inturrisi CE, Reis DJ: Antisense oligodeoxynucleotides to NMDA-R1 receptor channel protect cortical neurons from excitotoxicity and reduce focal ischaemic infarctions. *Nature* 363:260-263, 1993
69. Wellhoener HH: Allgemeine und systematische Pharmakologie und Toxikologie. Anonymous Berlin-Heidelberg, Springer Verlag, 1990,
70. Wheeler DB, Randall A, Tsien RW: Changes in action potential duration alter reliance of excitatory synaptic transmission on multiple types of Ca²⁺ channels in rat hippocampus. *J Neurosci* 16:2226-2237, 1996
71. Wood SC, Tonner PH, de Armendi AJ, Bugge B, Miller KW: Channel inhibition by alkanols occurs at a binding site on the nicotinic acetylcholine receptor. *Mol Pharmacol* 47:121-130, 1995
72. Worner TM, Lechtenberg R: Comparison of evoked potentials in men and women admitted for alcohol detoxification. *Ann N Y Acad Sci* 654:534-536, 1992
73. Wylie AS, Milne S, Ramsay RG: Physical morbidity in patients admitted to a private hospital for detoxification from alcohol. *Alcohol Alcohol* 30:641-643, 1995
74. Xu YQ, Crumb WJ, Jr., Clarkson CW: Cocaethylene, a metabolite of cocaine and ethanol, is a potent blocker of cardiac sodium channels. *J Pharmacol Exp Ther* 271:319-325, 1994.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Christian W. Hönemann
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und
operative Intensivmedizin
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Straße 33
D-48163 Münster.

Antworten CME 5/02 (Heft 5/2002)

Frage 1: c
Frage 2: a
Frage 3: c

Frage 4: a
Frage 5: c
Frage 6: b

Frage 7: c
Frage 8: a

Fort- und Weiterbildung

Multiple-Choice-Fragen

- 1. Ab welcher täglichen Alkoholmenge spricht man von einer Alkoholkrankheit?**
 - a) 30 g
 - b) 50 g
 - c) 80 g
 - d) 100 g
 - e) 150 g

- 2. Welches relative Risiko neoplastischer Erkrankungen wird durch die Alkoholkrankheit am stärksten erhöht?**
 - a) Bronchialkarzinom
 - b) Zungenkarzinom
 - c) Mundbodenkarzinom
 - d) Hypopharyxkarzinom
 - e) Leberkarzinom

- 3. Ethanol wird in den Hepatozyten enzymatisch oxydiert. Welches sind die Endprodukte dieser Reaktion?**
 - a) Pyruvat und NAD⁺
 - b) Acetoacetyl-CoA und CO₂
 - c) Fumarat und H₂O
 - d) Aceton und NADPH
 - e) Acetat und NADH

- 4. Welcher Mangel im Mineralhaushalt mit Minimum am ersten Tag des Deliriums soll insbesondere für Grand-mal-Anfälle verantwortlich sein?**
 - a) Zn²⁺
 - b) Fe²⁺
 - c) Mg²⁺
 - d) K⁺
 - e) Ca²⁺

- 5. Zinkmangel bewirkt eine gesteigerte Signaltransduktion am NMDA-Rezeptor, weil Zink ein Antagonist am NMDA-Kanal ist.**
 - a) Aussage 1 ist richtig, Aussage 2 ist richtig, Verknüpfung ist richtig
 - b) Aussage 1 ist richtig, Aussage 2 ist richtig, Verknüpfung ist falsch
 - c) Aussage 1 ist richtig, Aussage 2 ist falsch, Verknüpfung ist falsch
 - d) Aussage 1 ist falsch, Aussage 2 ist richtig, Verknüpfung ist falsch
 - e) Aussage 1 ist falsch, Aussage 2 ist falsch, Verknüpfung ist falsch

- 6. Glutamat ist ein exzitatorischer Neurotransmitter am NMDA-Rezeptor, weil Glutamat vorwiegend einen Ausstrom von Ca²⁺ Ionen bewirkt.**
 - a) Aussage 1 ist richtig, Aussage 2 ist richtig, Verknüpfung ist richtig
 - b) Aussage 1 ist richtig, Aussage 2 ist richtig, Verknüpfung ist falsch
 - c) Aussage 1 ist richtig, Aussage 2 ist falsch, Verknüpfung ist falsch
 - d) Aussage 1 ist falsch, Aussage 2 ist richtig, Verknüpfung ist falsch
 - e) Aussage 1 ist falsch, Aussage 2 ist falsch, Verknüpfung ist falsch

- 7. Der Einsatz einer kalziumkanalblockierenden Therapie im Entzugsyndrom ist nicht sinnvoll, weil durch die Gabe von kalziumkanalblockierenden Medikamenten die Gesamt mortalität nicht gesenkt werden kann.**
 - a) Aussage 1 ist richtig, Aussage 2 ist richtig, Verknüpfung ist richtig
 - b) Aussage 1 ist richtig, Aussage 2 ist richtig, Verknüpfung ist falsch
 - c) Aussage 1 ist richtig, Aussage 2 ist falsch, Verknüpfung ist falsch
 - d) Aussage 1 ist falsch, Aussage 2 ist richtig, Verknüpfung ist falsch
 - e) Aussage 1 ist falsch, Aussage 2 ist falsch, Verknüpfung ist falsch

- 8. Längerwirkende Benzodiazepine sollten im Entzug nicht eingesetzt werden, weil sie im Gegensatz zu den Benzodiazepinen mit schnellem Wirkungseintritt ein höheres Suchtpotential aufweisen.**
 - a) Aussage 1 ist richtig, Aussage 2 ist richtig, Verknüpfung ist richtig
 - b) Aussage 1 ist richtig, Aussage 2 ist richtig, Verknüpfung ist falsch
 - c) Aussage 1 ist richtig, Aussage 2 ist falsch, Verknüpfung ist falsch
 - d) Aussage 1 ist falsch, Aussage 2 ist richtig, Verknüpfung ist falsch
 - e) Aussage 1 ist falsch, Aussage 2 ist falsch, Verknüpfung ist falsch

- 9. Der Mangel welchen Substrates führt bei einer Vielzahl von Alkoholikern zu neurologischen Erkrankungen?**
 - a) Cobalamin
 - b) Pyridoxin
 - c) Riboflavin
 - d) Thiamin
 - e) Tocopherol

- 10. Welche Aussage trifft in bezug auf den Einsatz von Carbamazepin im Delirium zu?**
Carbamazepin
 - a) führt zu Atemdepressionen
 - b) hat ein eigenständiges Suchtpotential
 - c) senkt die Krampfschwelle
 - d) besitzt hämodynamische und hepatotoxische Effekte
 - e) ist im Therapievergleich zu Oxazepam und Barbituraten effektiver.

Auswertungsbogen für die zertifizierte Fortbildung (CME 10/02)

(aus Heft 10/2002)

BITTE DEUTLICH IN DRUCKBUCHSTABEN AUSFÜLLEN

Mitgliedsnummer (bitte immer angeben):

Name:

PLZ, Ort

An dieser Auswertung können alle Mitglieder der DGAI und/oder des BDA teilnehmen. Eine korrekte Auswertung ist jedoch nur bei **Angabe der Mitgliedsnummer** möglich. Diese finden Sie auf Ihrer Mitgliedskarte oder auf dem Adressaufkleber Ihrer Zeitschrift, in der Mitte der 3. Zeile (siehe unten).

Der Fragebogen bezieht sich auf den vorstehenden Weiter- und Fortbildungsbeitrag. Die richtigen Antworten werden in der „Anästhesiologie & Intensivmedizin“ publiziert. Die Teilnahme an dieser Auswertung wird Ihnen am Ende eines Kalenderjahres attestiert. Sie erhalten einen Fortbildungspunkt je Weiterbildungsbeitrag, wenn mindestens 60% der Fragen richtig beantwortet wurden.

Pro Fragebogen wird eine Bearbeitungsgebühr von 2,50 € berechnet. Diese ist am Ende des Jahres bei Erhalt des Fortbildungszertifikats zu zahlen.

Die Bearbeitung erfolgt für Sie kostenlos, falls sie Ihre Antworten online unter folgender Adresse einreichen*:

<http://cme.anaesthetisten.de>

Gleichzeitig erhalten Sie bei Online-Einreichung die Auswertung der Fragebogen per E-mail zugesandt.

Fortbildungszertifikate werden durch die Landesärztekammer Westfalen-Lippe ausgestellt. Sie werden auch von anderen Ärztekammern im Rahmen der jeweiligen Bestimmungen anerkannt.

Einsendeschluß ist der **30.12.2002**.

Bitte senden Sie uns den Fragebogen **online (<http://cme.anaesthetisten.de>)** oder **per Fax (0911 / 393 81 95)** zurück.

MUSTER					
DIOmed Verlags GmbH	Obere Schmiedgasse 11	DE-90403 Nürnberg			
PvSt. DPAG	B 2330	Entgelt bezahlt			
01/02	012345	000			

Mitgliedsnummer

Antwortfeld

	a	b	c	d	e
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

Fragen

Hinweis:

Bei den Multiple-Choice-Fragen können zum Teil auch mehrere Antworten richtig sein!