Alkohol und CDT

Univ. Prof. Dr. Otto Lesch

Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Zentralbereich Wien

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

AUSAM Austrian Society for Addiction Medicine

Alkohol - Suchtgift Nr. 1

- **10-20% der Krankenhausaufnahmen** in **Europa** stehen mit Alkohol in Zusammenhang (Unfälle, Abhängigkeit und Folgeerkrankungen)
- **10-20% der Todesfälle bei Männern** im jugendlichen bzw. mittleren Alter werden mit Alkohol in Verbindung gebracht
- **20-40% der Selbstmorde bei Männern** stehen mit einem Alkoholproblem im Zusammenhang
- **40-60% aller schweren Unfälle sind auf Alkoholkonsum** zurückzuführen

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

AUSAM Austrian Society for Addiction Medicine

Akute Auswirkungen von Alkohol

0,1 - 1,0 ‰ Wohlgestimmtheit

- **ab 0,2 ‰ : leichte Verminderung der Sehleistung, Einschränkung Gesichtsfeld, Nachlassen der Aufmerksamkeit, Konzentration, Anstieg der Risikobereitschaft**

- **ab 0,5 ‰ : ausgeprägte Konzentrationsschwäche, Selbstüberschätzung, Abnahme von Feinmotorik und Sehfähigkeit - 25%, Reaktionszeit verlängert um 30 - 50 %, Blickfeldverengung, Euphorie und zunehmende Enthemmung**

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

AUSAM Austrian Society for Addiction Medicine

Akute Auswirkungen von Alkohol

1,0 - 2,0 ‰ Rauschstadium

Verwirrtheit, Sprechstörungen, Enthemmung steigt weiter, starke Gleichgewichtsstörungen, Sehverschlechterung

2,0 - 3,0 ‰ Betäubungsstadium

Gedächtnis- und Bewusstseinstörung, Verwirrtheit, Erbrechen, Reaktionsvermögen kaum noch vorhanden

3,0 - 5,0 ‰ Lähmungsstadium

Bewusstlosigkeit, Gedächtnisverlust, Areflexie, schwache Atmung

ab 4,0 Promille: Lähmungen, Koma, Atemstillstand und Tod

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

AUSAM Austrian Society for Addiction Medicine

Gefährdungsgrenze

Konsum wird als gesundheitsgefährdent eingestuft bei:

Männern ab 60 Gramm reiner Alkohol pro Tag

das entspricht 3 halben Liter Bier

oder 3 Vierteln Wein

bei Frauen ab 40 Gramm reiner Alkohol pro Tag

das entspricht 2 halben Liter Bier **oder 2 Vierteln Wein**

20 g reiner Alkohol sind in ca. einem 1/2 Liter Bier

oder einem 1/4 Liter Wein oder 3 kleinen Schnäpsen enthalten.

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

AUSAM
Austrian Society for Addiction Medicine

Methanolgehalt (mg/l) in alkoholischen Getränken

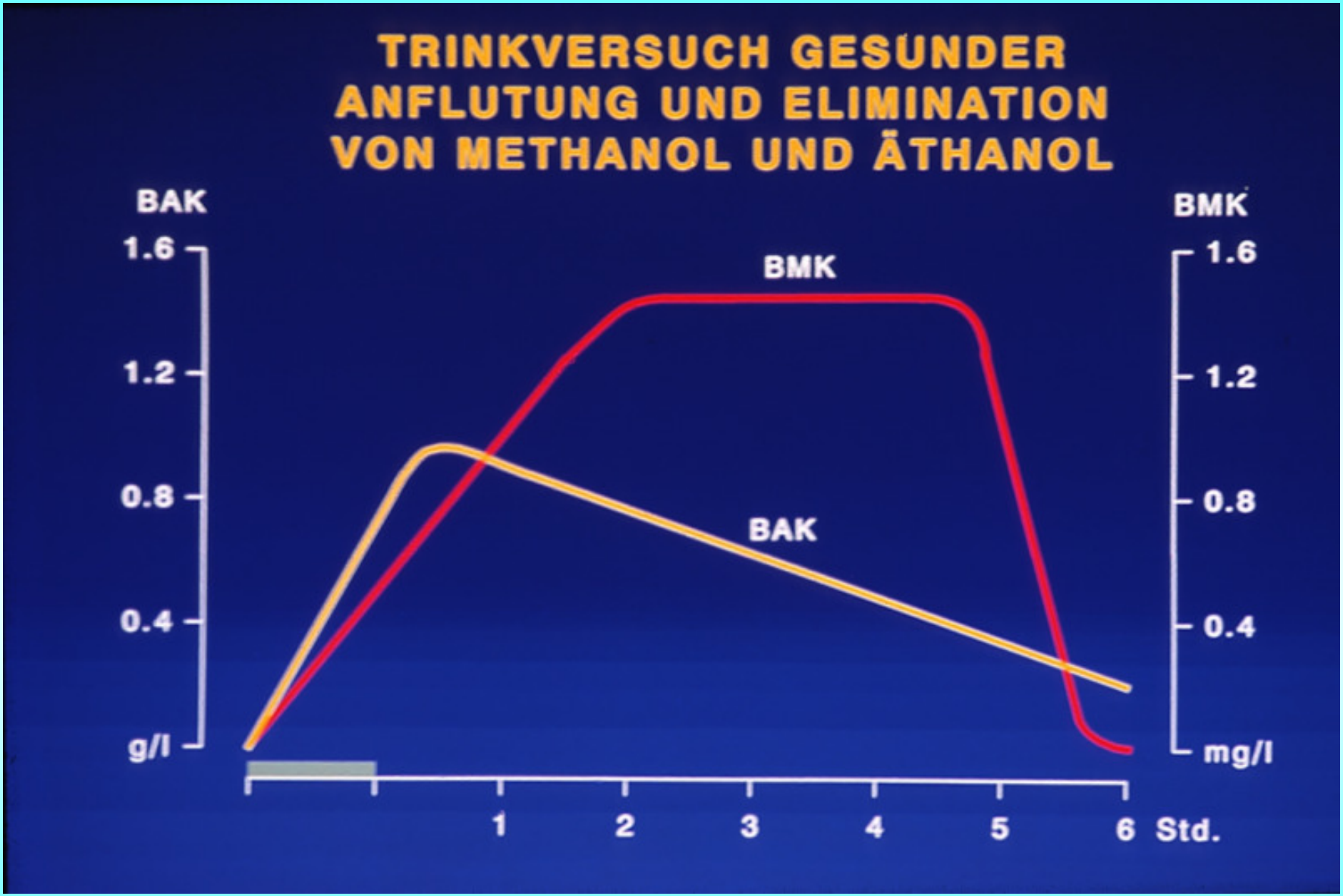
Bier 4-50
Weißwein 15- 45
Rotwein 70-130
Weinbrand 200-350
Cognac 180-370
Kirschwasser 1900-2500
Zwetschkenwasser 3000- 4500
Likör 10-560

Slivovitz 1500- 4000
Rum 6-70
Scotch 100-130
Irish 10-110
Bourbon 200-300
Aquavit 5-650
Gin 10-1350
Wodka 5-170

Bonte W. 1987

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

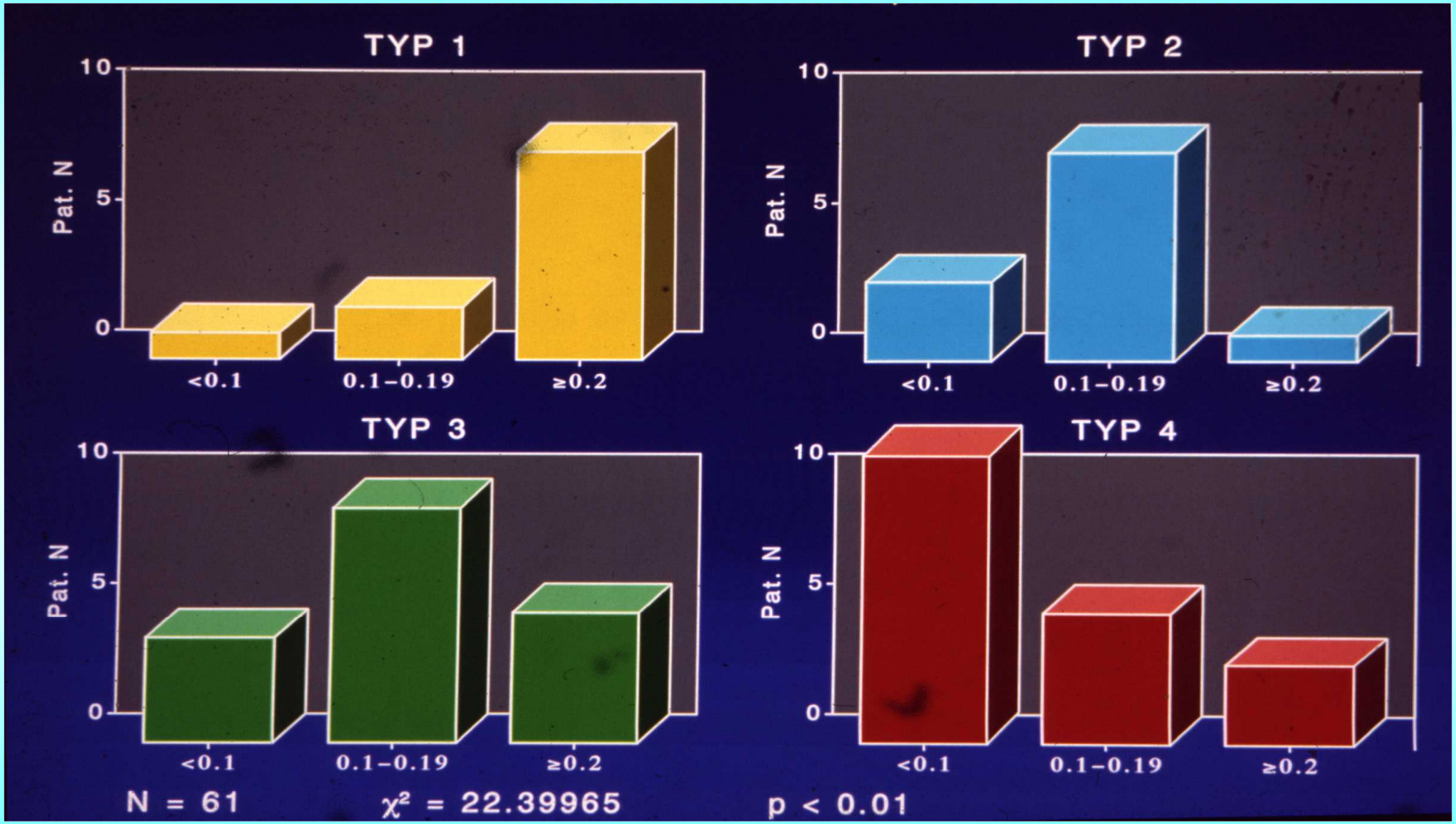
AUSAM Austrian Society for Addiction Medicine



MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

AUSAM
Austrian Society for Addiction Medicine

Methanolelimination – Lesch Typologie
n = 62



MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

AUSAM Austrian Society for Addiction Medicine

Sprung R, Bonte W, Lesch OM. 1988

Folgekrankheiten nach chronischem Alkoholkonsum

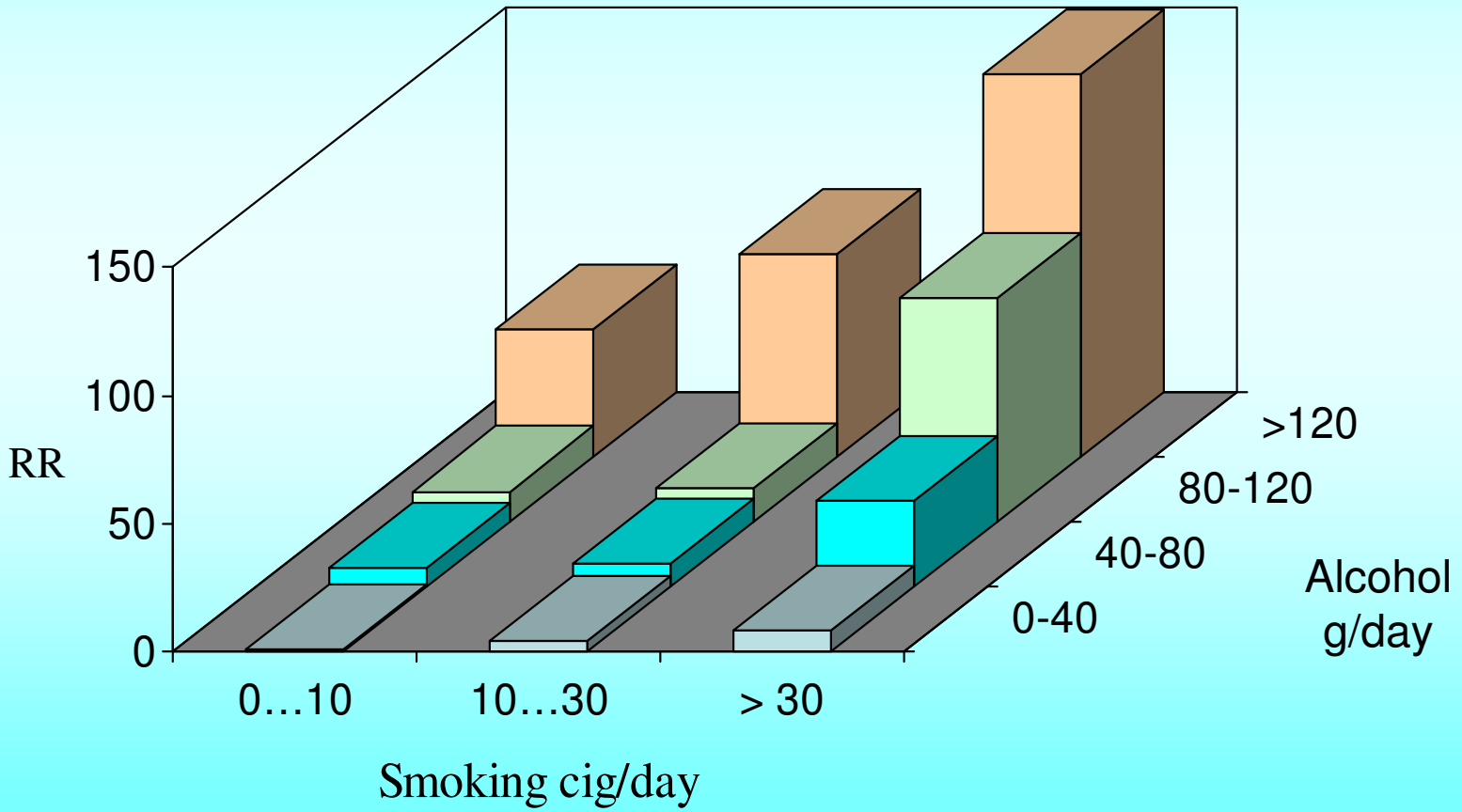
- Pathologische Leberbefunde (GOT > GPT, ↑ Gamma-GT)
- Pankreaserkrankung
- Karzinome
- Häufige und protrahierte Gastroenteritiden
- Kreislaufregulationsstörungen, Hinweise auf alkoholische Kardiomyopathie
- Fettstoffwechselstörungen
- Stärkere Blutzuckerschwankungen
- Zunehmende vegetative Störungen (Holiday heart syndrom)
- Zunehmende Reizbarkeit, Dysphorie, Neurasthenie
- Ungeklärte Gewichtszunahme
- Potenzstörungen
- Erhöhtes Unfallrisiko
- Ungeklärte Verletzungen
- Montag Morgenlähmung

Lesch et al., 1994

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

AUSAM Austrian Society for Addiction Medicine

Effect of alcohol and smoking on esophageal cancer risk is synergistic



Tuyns et al., Bull Du Cancer 1977

Die Teilätiologie Alkoholmissbrauch in einem Regionalspital (Weinbaugebiet)

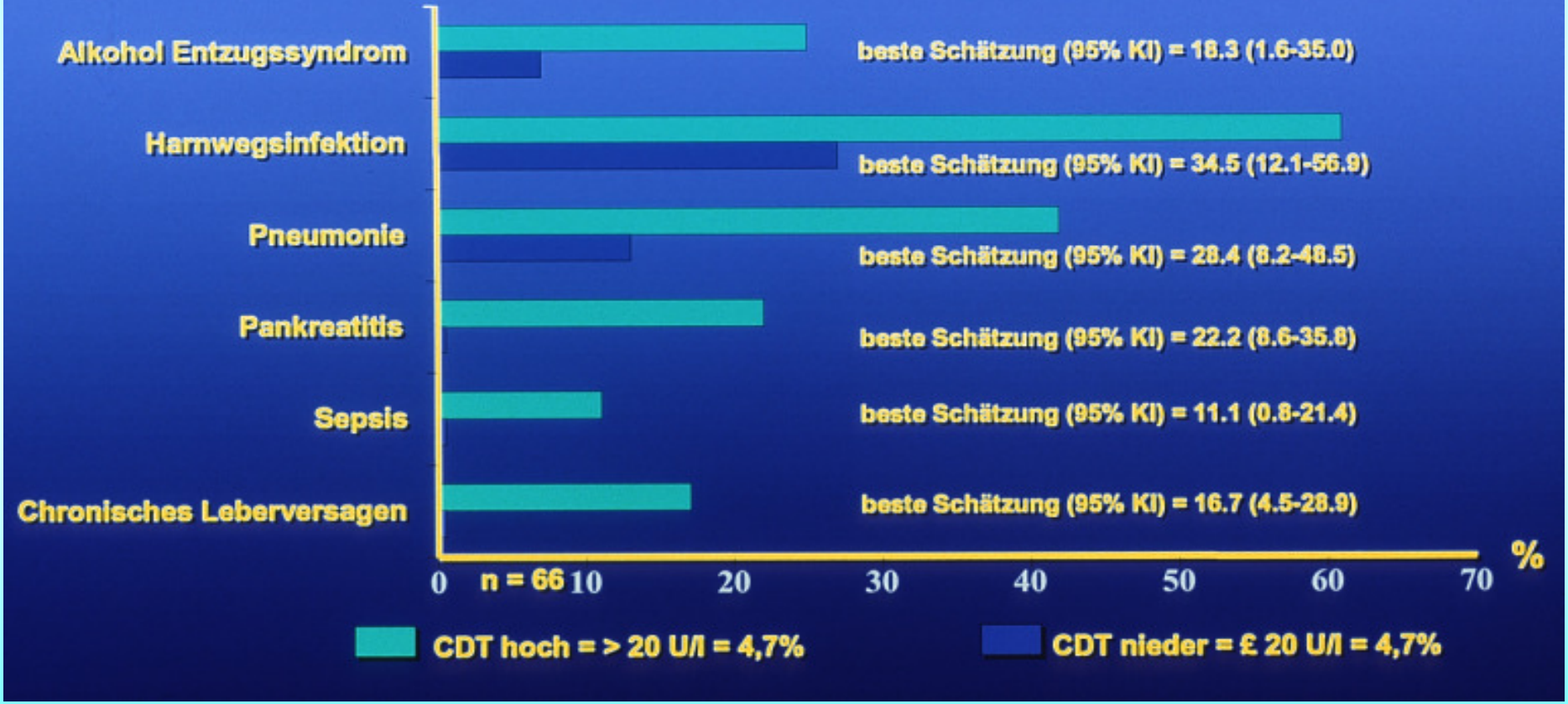
Interne Abteilung	**29% aller Aufnahmen**
Chirurgische Abteilung (angemeldete Operationen)	**12% aller Aufnahmen**

Lesch OM et al.: Carbohydrate-deficient transferrin as a screening marker for drinking in a general hospital population. In Alcohol & Alcoholism 1996

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

AUSAM Austrian Society for Addiction Medicine

Komplikationen bei Intensivpatienten und Alkoholmißbrauch (Männer)



MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

AUSAM Austrian Society for Addiction Medicine

Anteil der Straftäter mit Alkoholisierung bei Delikt

Tötungen	60%
Schwere Körperverletzung	50%
Widerstand gegen die Staatsgewalt	80%
Notzucht	75%
Affektdelikt	60%
Raub	40%

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

AUSAM Austrian Society for Addiction Medicine

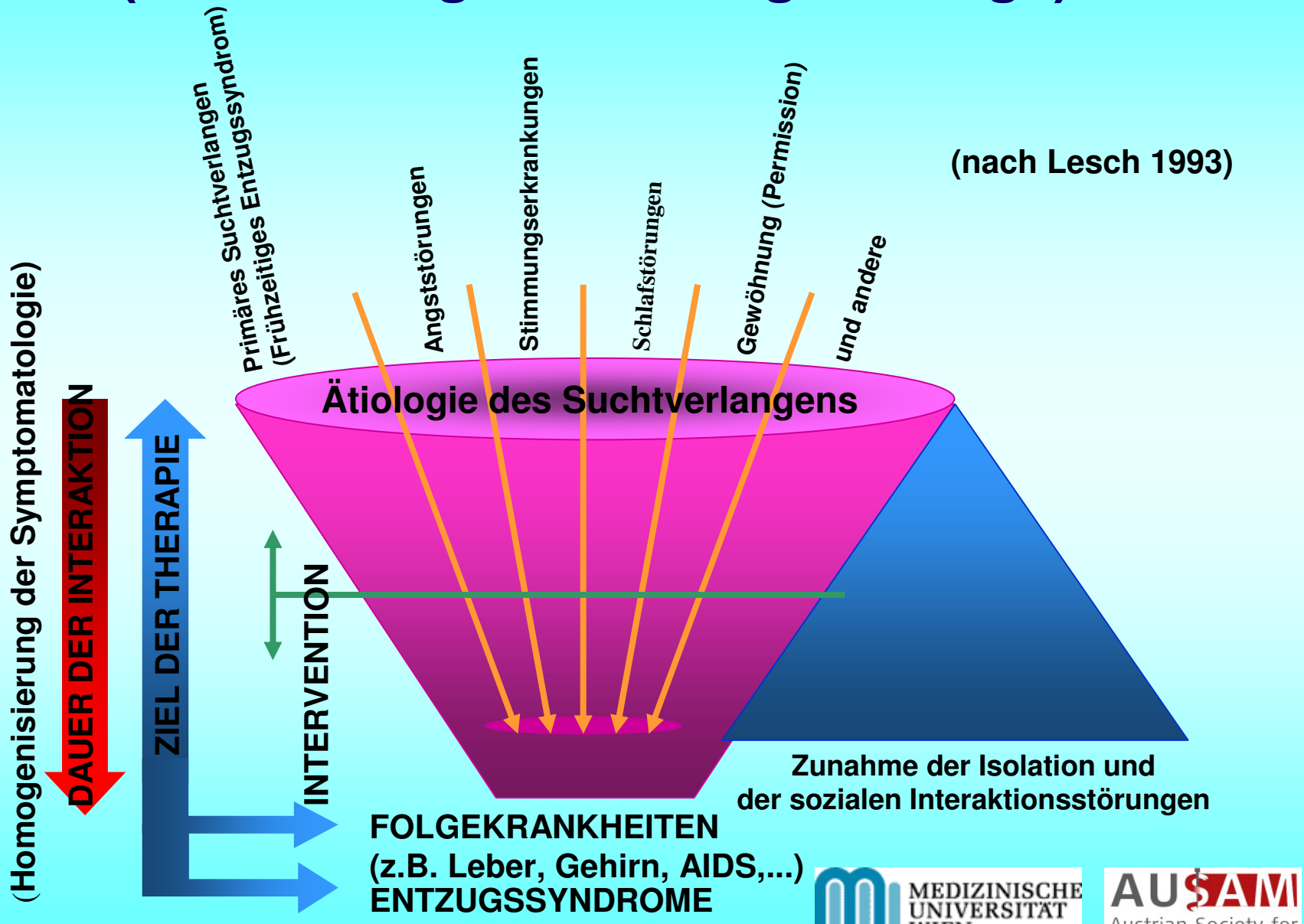
Abhängigkeit

- Zwang zum Konsum
- verminderte Kontrollfähigkeit
- eingeengtes Verhaltensmuster
- Entzugssymptome
- anhaltender Konsum trotz schädlicher Folgen
- Vernachlässigung anderer Interessen

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

AUSAM Austrian Society for Addiction Medicine

Symptomatologie von Missbrauch und Sucht (Alkohol - legale und illegale Droge)



MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

AUSAM Austrian Society for Addiction Medicine

Alkoholabhängigkeit: Typologie nach Lesch in Schlagworten

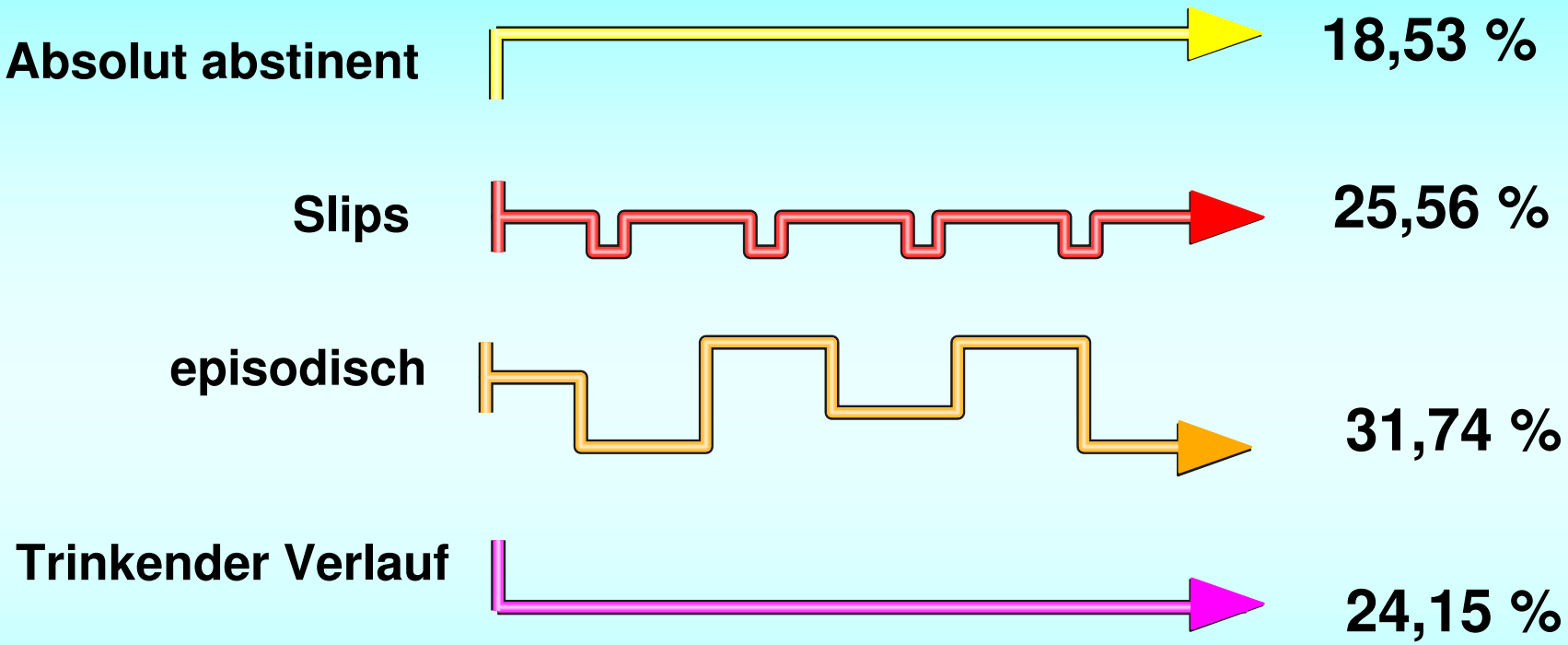
Typ I: „ALLERGIE“	**(Problem liegt im Alkoholstoffwechsel)**
Typ II: „ANGST“	**(Alkohol als Konfliktlöser)**
Typ III: „DEPRESSION“	**(Alkohol als Antidepressivum)**
Typ IV: „GEWÖHNUNG“	**(Vor-alkoholische cerebrale Schäden)**

Lesch et al, 1995

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

AUSAM Austrian Society for Addiction Medicine

Langzeitverlauf



modifiziert nach Lesch OM et al. 1988, Forensic Science Int

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

AUSAM Austrian Society for Addiction Medicine

Vergleichende Gegenüberstellung in Österreich zugelassener (*) und experimentell eingesetzter Medikamente zur Rückfallprophylaxe bei Alkoholabhängigkeit

Substanz	Wirkmechanismus	Wirkung
Acamprosat*	Blockade des NMDA-Rezeptors	Unterbindung des „konditionierten Pseudoentzugssyndroms“, zugelassen für die Anticravingtherapie
Naltrexon*	kompetitive Blockade des μ-Opioidrezeptors mit indirekter Inhibition der Dopaminfreisetzung im Striatum	Reduktion der Ethanoltrinkmenge, zugelassen für die Anticravingtherapie
Topiramat	Bahnung der GABA-A-Wirkung, Blockade ionotroper AMPA-Rezeptoren	Hinweise auf cravingreduzierende Wirkung
Memantin	nichtkompetitive Blockade des NMDA-Rezeptors	im Tiermodell Hinweise auf cravingreduzierende Wirkung
Baclofen	Agonist am GABA-B-Rezeptor	Anticravingeffekt in plazebokontrollierten Studien
Odansetron	Antagonist am 5-HT3-Rezeptor	Anticravingeffekt und Reduktion der Trinkmenge in klinischen Studien
Rimonabant	Antagonist am Cannabinoid-1-Rezeptor	Modulation der Dopaminausschüttung im mesolimbischen System

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

AUSAM Austrian Society for Addiction Medicine

Lenz B, Hillemacher T, Kornhuber J, Bleich S 2007 in Ärztekrone

Zusammenfassung der medikamentösen Therapie nach der Typologie nach Lesch

	Entzugsbehandlung	Rückfallsprophylaxe
Typ I	Benzodiazepine	Acamprosat, Disulfiram od. Cyanamid cave:D1-Antagonisten, im Rückfall Naltrexon
Typ II	Tiaprid, Trazodon, Doxepin cave: Benzodiazepine, GHB	Acamprosat, Moclobemid cave: Benzodiazepine, GHB
Typ III	GHB	Antidepressiva (z.B.: Milnacipran, Trazodon, Doxepin, Mirtazapin), Carbamazepin, Topiramat, Valporinsäure, Naltrexon und GHB im Rückfall
Typ IV	GHB und Carbamazepine	Nootropika, GHB (als Substitution), atypische Neuroleptika (z.B.: Olanzapin), Naltrexon

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

AUSAM Austrian Society for Addiction Medicine

Dvorak et al, in press

Biologische Marker zur Erkennung von Alkoholmissbrauch

	Sensitivität	Spezifität	Normalisierung in der Abstinenz
Atem Alkohol	100 %	100 %	Stunden
Ethylglucuronid	100 %	100 %	Tage
MCV & GGT	63 %	80 %	1 - 10 Wochen
%CDT	65 %	96 %	2 - 4 Wochen

Cut - Off - Punkte:

Atem Alkohol = ≥ 2,5 ‰, chronischer Missbrauch

GOT>GPT = Alkohol; GPT>GOT = Lebererkrankung

Gamma - GT = > 1,3-fache des oberen Normwertes

MCV = > 95, Verdacht auf Alkoholmissbrauch

> 98, Alkoholmissbrauch

%CDT = ≥ 2,6 % (neuer Cut off ; ohne Trisialo)

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

AUSAM Austrian Society for Addiction Medicine

Lesch OM. und Walter H. 1995

Trinkexperiment bei gesunden Freiwilligen (n = 46)

1 Woche kontrolliert abstinent

3 Wochen täglich kontrollierter Alkoholkonsum

4 Gruppen: 20 mg Ethanol (n = 10)
40 mg Ethanol (n = 10)
60 mg Ethanol (n = 10)
80 mg Ethanol (n = 16)

In der Familie keine Alkoholabhängigkeit

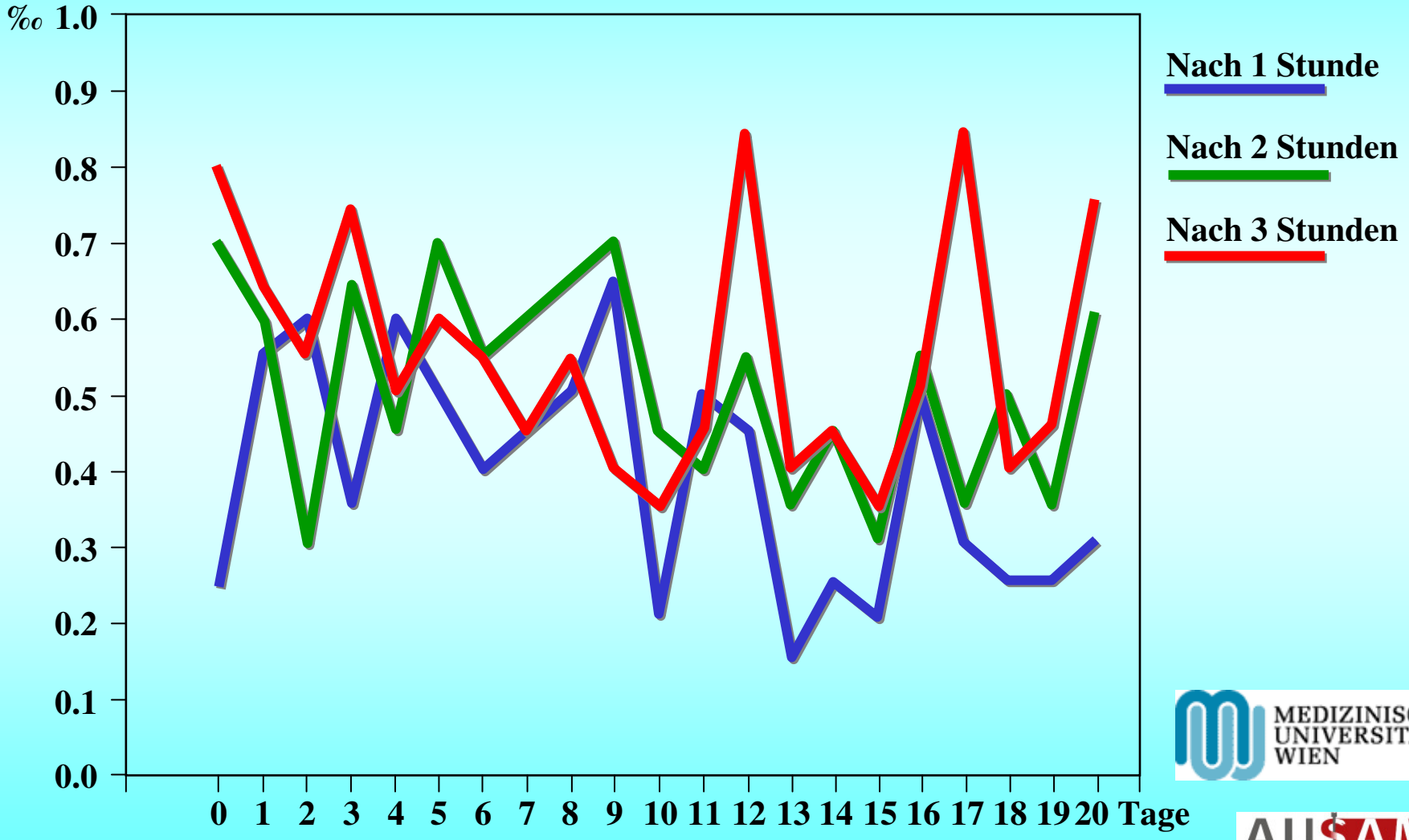
% CDT = Tag 0, 3, 7, 14, 20

cut off point <2,5%

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

AUSAM Austrian Society for Addiction Medicine

Trinkexperiment (1 Proband)
Atemalkohol in Promille



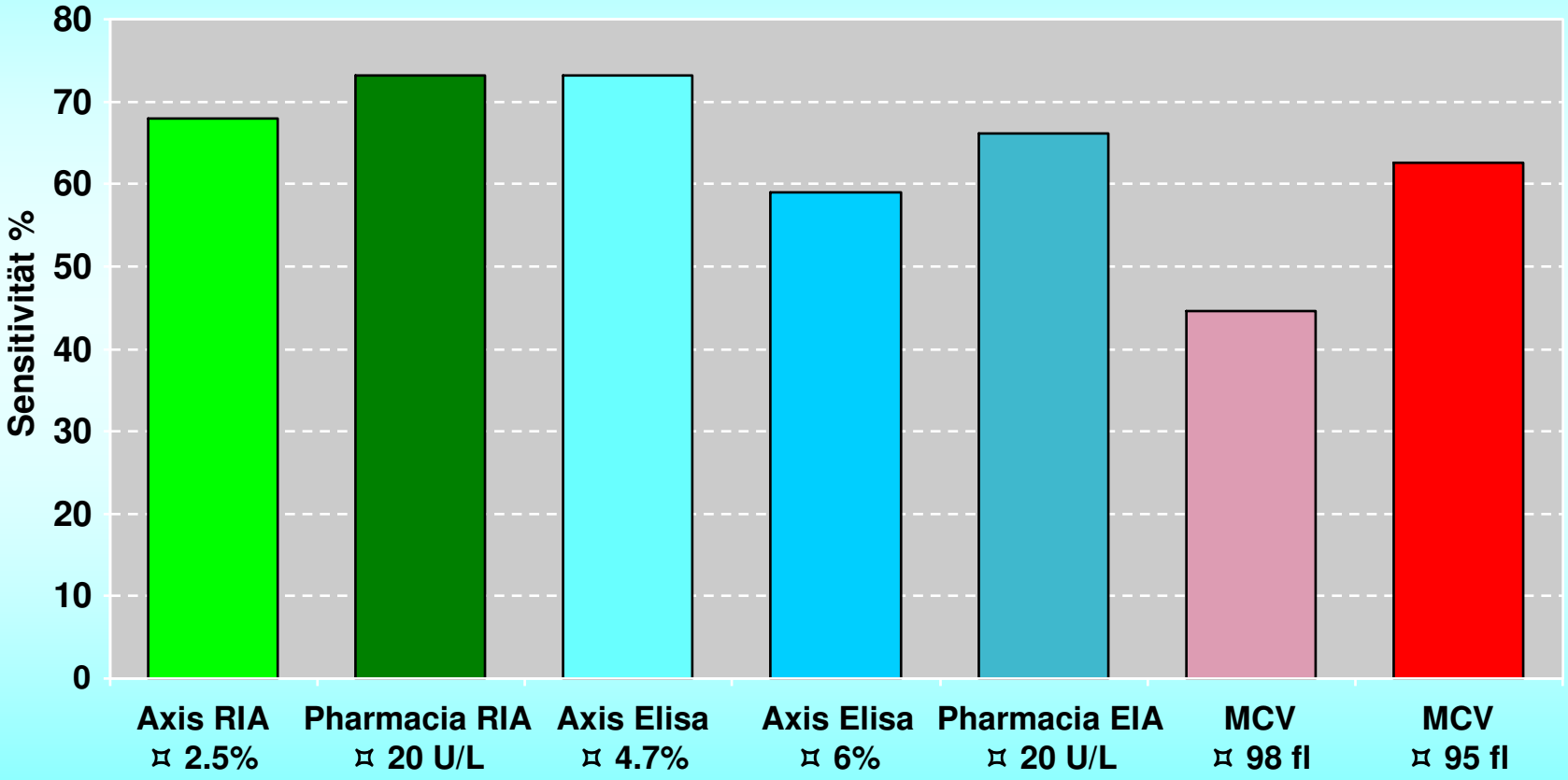
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

AUSAM
Austrian Society for Addiction Medicine

Trinkexperiment bei gesunden Probanden
3 Wochen täglich 80g Ethanol; cut off point : < 2,5%CDT

	abstinent	trinkend			
Proband n = 16	% CDT Tag 0	% CDT Tag 3	% CDT Tag 7	% CDT Tag14	% CDT Tag 21
1	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
2	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
3	1.5	1.0	1.2	1.0	1.4
4	1.0	1.2	1.5	1.0	fehlt
5	1.0	fehlt	fehlt	fehlt	1.0
6	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
7	1.0	1.0	1.0	fehlt	1.0
8	1.0	1.0	1.9 lipämisch	1.0	1.0
9	fehlt	1.0	1.0	1.0	fehlt
10	1.0	1.0	1.2	1.2	1.0
11	2.1	1.0	2.7 ↑	1.6	1.6
12	2.1	1.8	2.0	1.8	1.9
13	1.0	1.0	1.1	fehlt	1.3
14	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
15	1.3	1.4	1.4	1.6	2.9 ↑
16	1.0	1.8	1.0	1.4	3.8 ↑

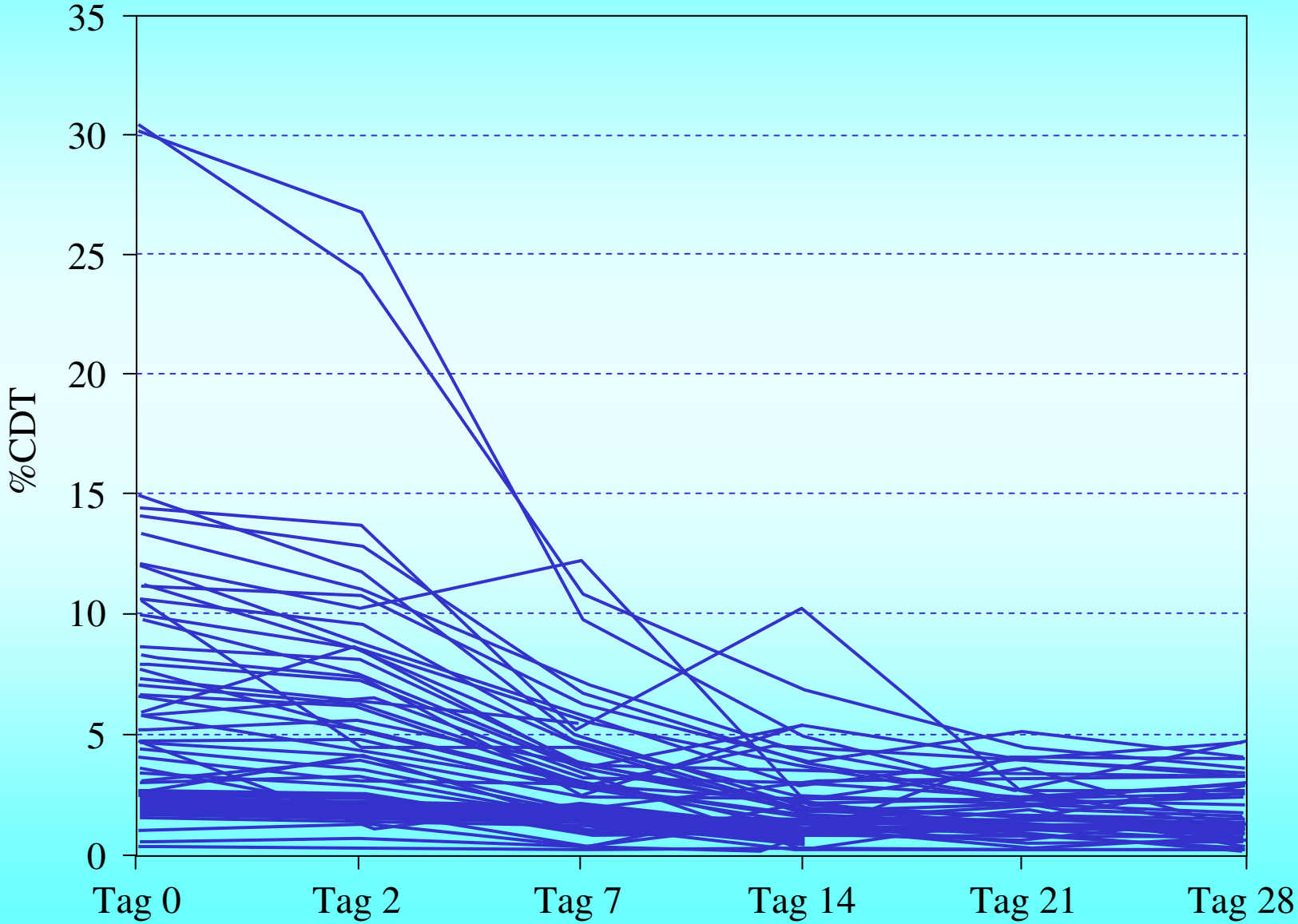
Cut-off points biologischer Marker bei alkoholabhängigen männlichen Patienten (n=56)



MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

AUSAM Austrian Society for Addiction Medicine

Die Rückbildung von %CDT bei abstinenten Alkoholabhängigen (n=65)



Alkoholabhängigkeit – Zusammenhang zwischen verschiedener Marker (n=56)

Männliche Patienten	RIA AXIS	ELISA AXIS	RIA PH	ELISA PH	DSM Score	Malt F	Malt S	Malt	MCV	Gamma GT	GOT	GPT
RIA AXIS	1.000											
ELISA AXIS	**.920**	1.000										
RIA PH	**.860**	**.893**	1.000									
ELISA PH	**.864**	**.885**	**.941**	1.000								
DSM Score	-.064	-.006	-.045	-.053	1.000							
Malt F	.022	-.045	.021	.063	.174	1.000						
Malt S	.170	.198	.131	.078	.438	.179	1.000					
Malt	.124	.097	.098	.092	.396	**.776**	**.759**	1.000				
MCV	.024	.037	-.069	-.032	-.217	-.095	-.374	-.303	1.000			
Gamma GT	-.181	-.216	-.177	-.130	.209	.143	.057	.131	.093	1.000		
GOT	.095	.096	.056	.101	.078	.113	.115	.148	.086	**.022**	1.000	
GPT	.052	.078	-.008	.003	.096	-.044	.235	.121	-.091	.321	**.775**	1.000

Multicentre Studie CDT

238 Patienten

26 Wochen Dauer

7 Blutproben

Diagnose nach:

ICD – 10 (F 10.24 oder 25)

Lesch Typologie Typen I-IV

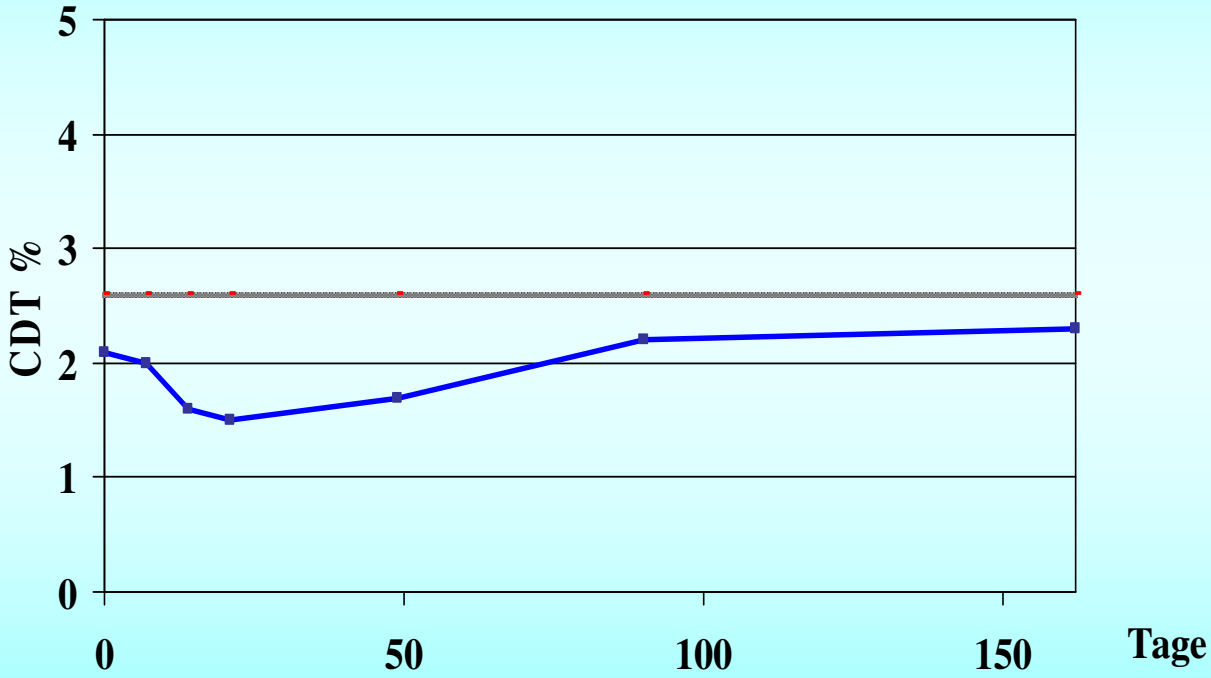
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

AUSAM Austrian Society for Addiction Medicine

CDT – Sensitivität bei Alkoholabhängigen

Von 238 Patienten, zeigten 216 Patienten eine Schwankung je nach Trinkverhalten von über 0,5% das bedeutet, dass 93,78% CDT sensitiv waren. Hier wurde mitunter der cut-off Punkt von 2,6% nicht erreicht.

Beispiel: Pat. 0717



CDT: *Tag 0:* 2,1% *Tag 4:* 2,0% *Tag 10:* 1,6% *Tag 19:* 1,5% *Tag 47:* 1,7% *Tag 89:* 2,2% *Tag 173:* 2,3%

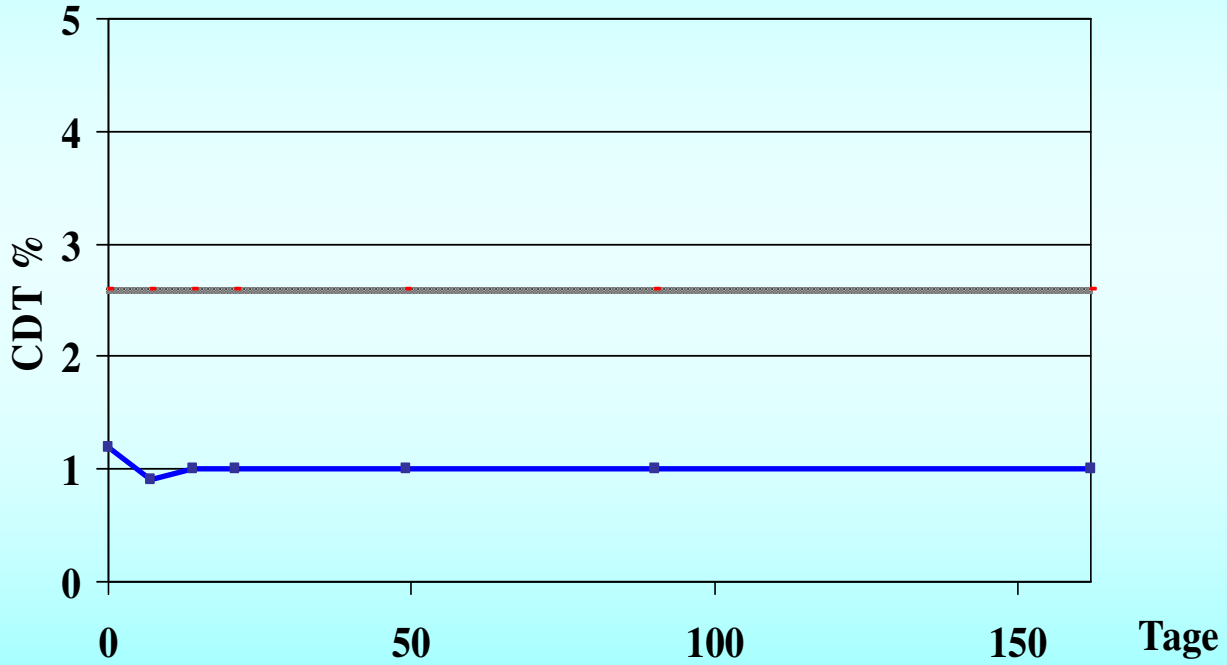
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

AUSAM Austrian Society for Addiction Medicine

CDT – Sensitivität bei Alkoholabhängigen

Von 238 Patienten, zeigten 22 keine CDT- Veränderung. Da diese Pat. vor Einschluss nachgewiesenermaßen rückfällig waren, kann hier von einer Insensitivität ausgegangen werden.

Beispiel: Pat. 0213



CDT: *Tag 0:* 0,9% *Tag 18:* 1,0% *Tag 52:* 1,0% *Tag 176:*1,0%
Tag 11: 0,9% *Tag 24:* 1,0% *Tag 94:* 1,0%

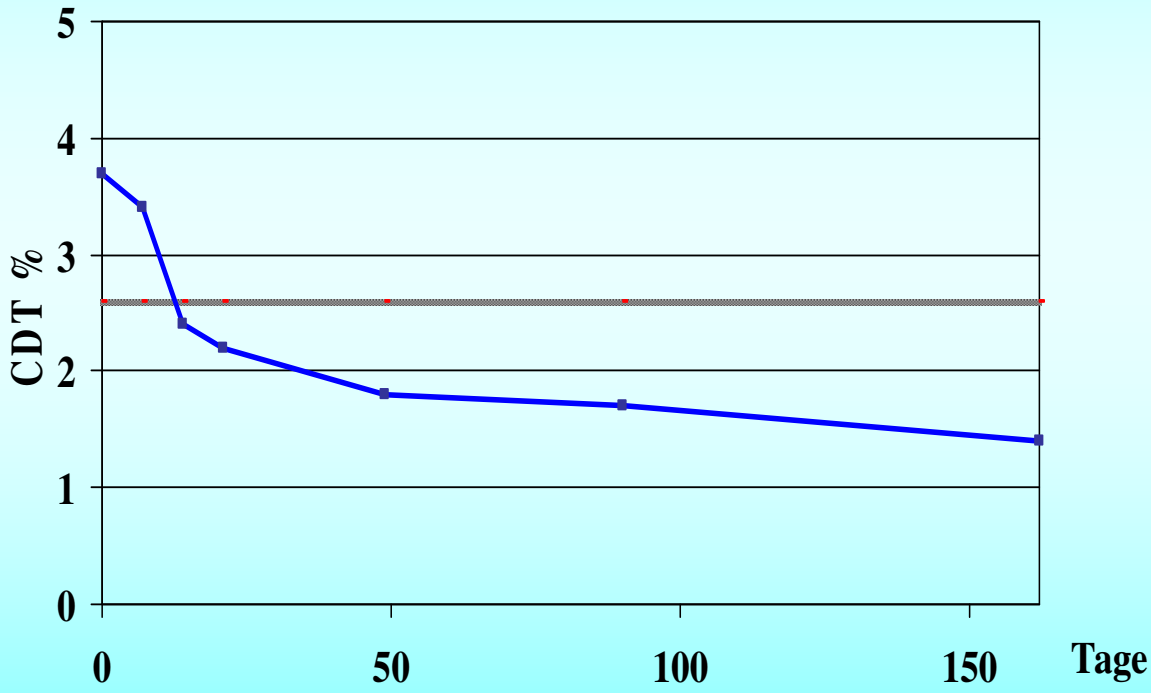
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

AUSAM Austrian Society for Addiction Medicine

CDT – Sensitivität bei Alkoholabhängigen

Von 238 Patienten, zeigten 180 Patienten einen Ausgangswert von über 2,6% (cutoff Punkt), das bedeutet, dass 75,6% der Patienten bei der Erstuntersuchung CDT-Sensitivität aufzeigten.

Beispiel: Pat. 0726

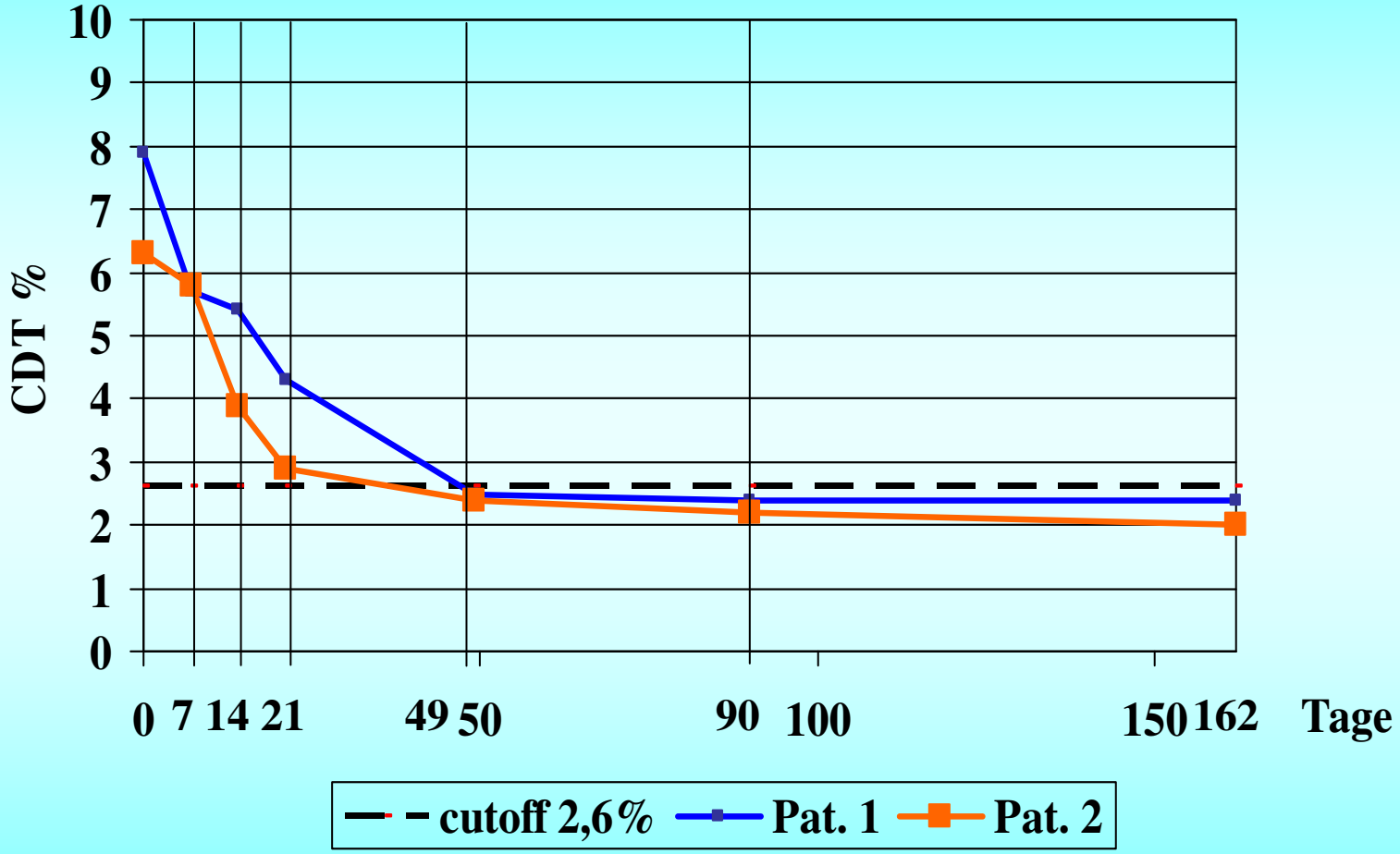


CDT: *Tag 0:* 3,7% *Tag 13:* 2,4% *Tag 48:* 1,8% *Tag 174:* 1,4%
Tag 5: 3,4% *Tag 20:* 2,2% *Tag 90:* 1,7%

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

AUSAM Austrian Society for Addiction Medicine

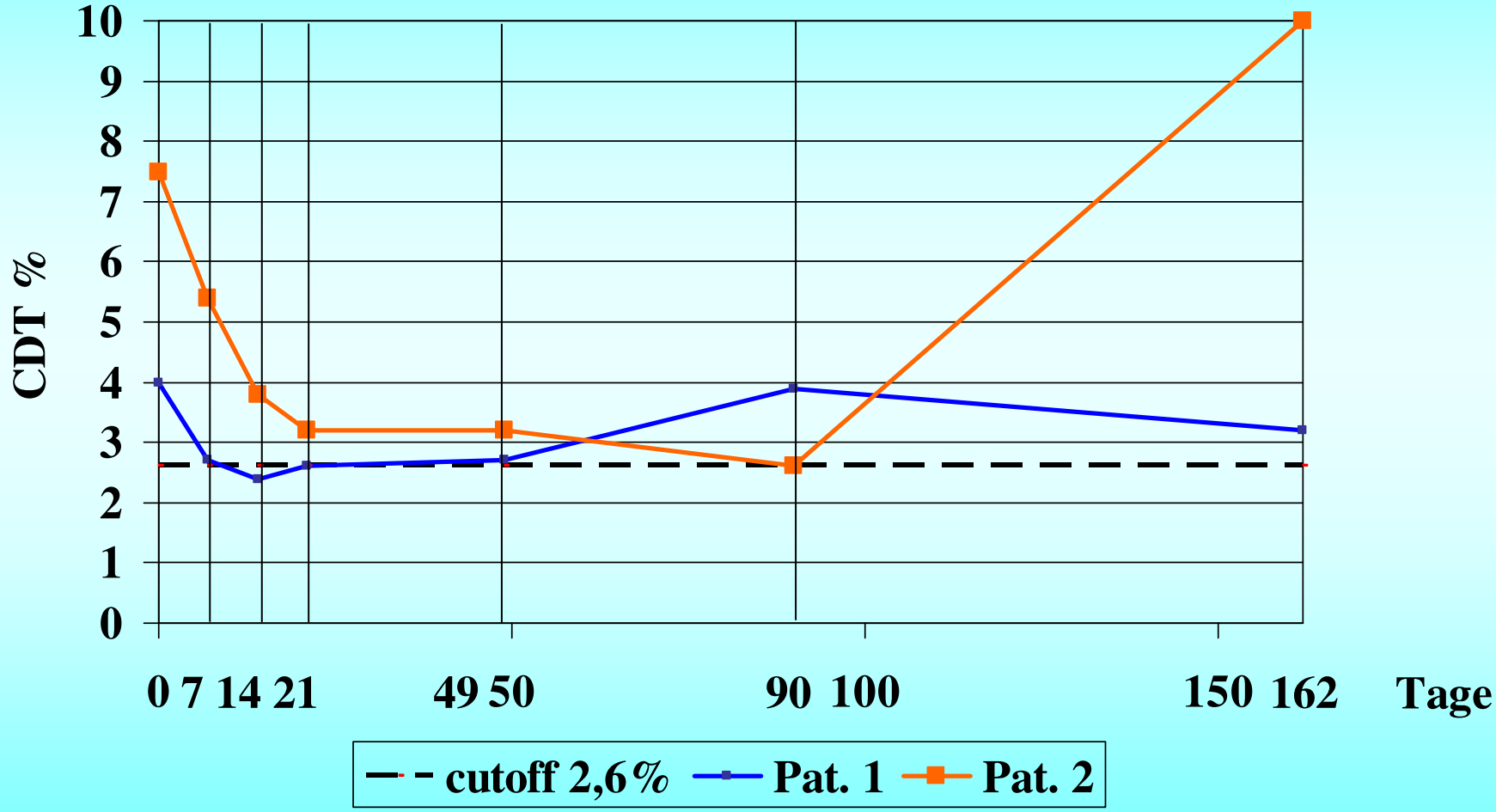
Alkoholabhängige ohne Rückfall



MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

AUSAM
Austrian Society for Addiction Medicine

Alkoholabhängige mit schweren Rückfällen (mit Kontrollverlust)



MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

AUSAM
Austrian Society for Addiction Medicine

CDT zur Abstinenzkontrolle

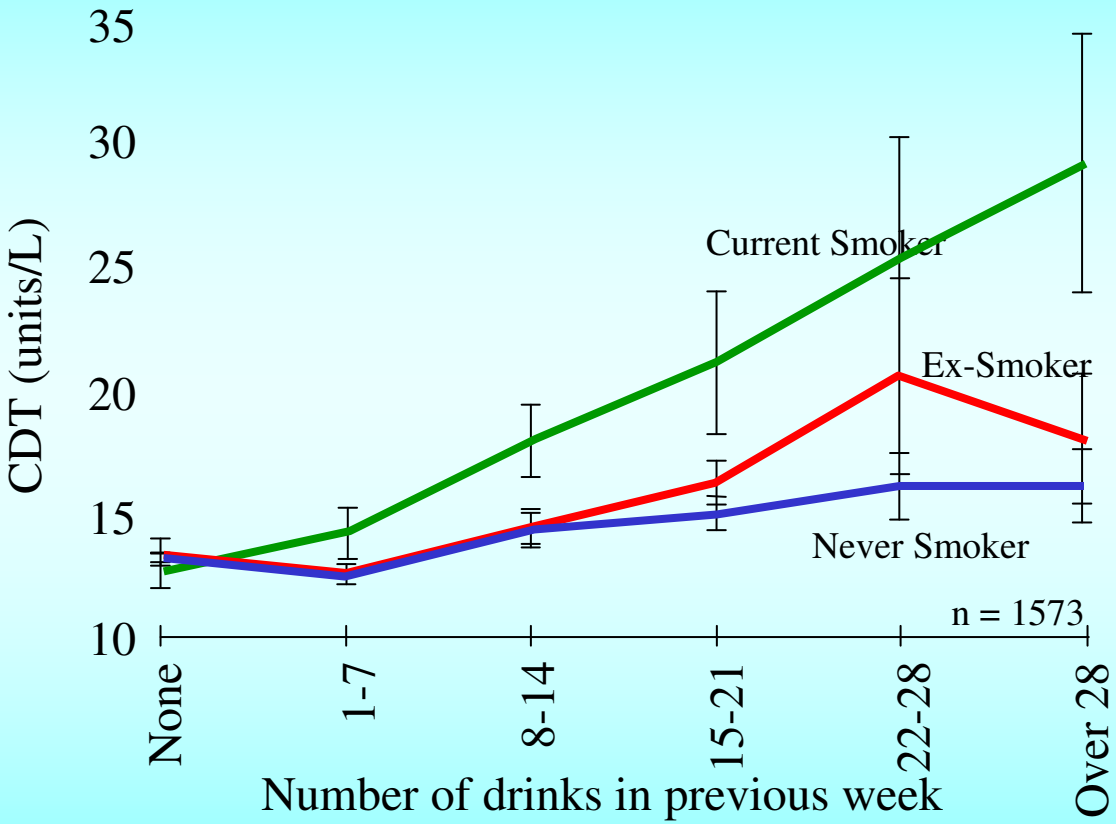
- **CDT bei nur ganz leicht lebergeschädigten Alkoholabhängigen ist sensitiv und sehr spezifisch und eignet sich zur Abstinenzkontrolle.**

- **CDT Veränderungen über 0,8 % geben einen Hinweis auf einen Rückfall.**

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

AUSAM Austrian Society for Addiction Medicine

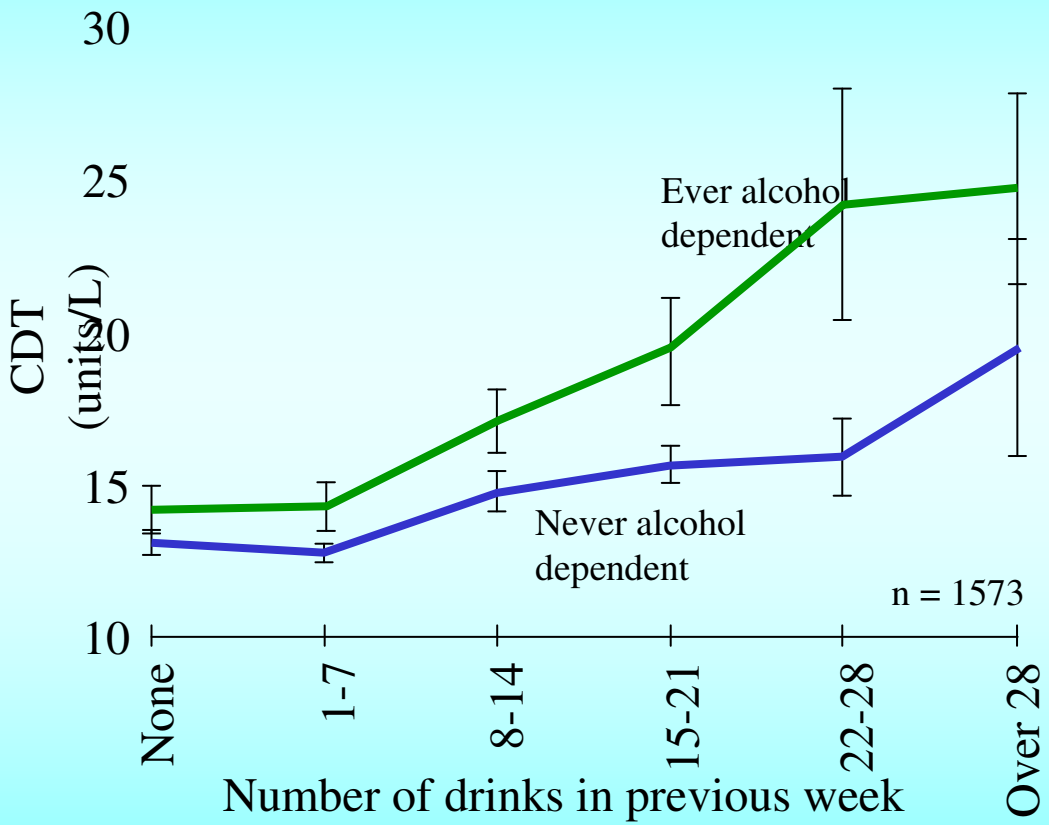
Effect of smoking status (never smoker, ex-smoker, current smoker) on the alcohol-CDT dose-response curve



CDT values are sex adjusted as described in the text. There were significant differences in CDT between the smoking status groups ($p<0.0001$) and significant interaction effects of smoking status and alcohol intake ($p=0.0005$). Error bars, mean ± 1 SE. The number of drinks can be converted to grams of alcohol by multiplying by 10.

Whitfield et al., 1998

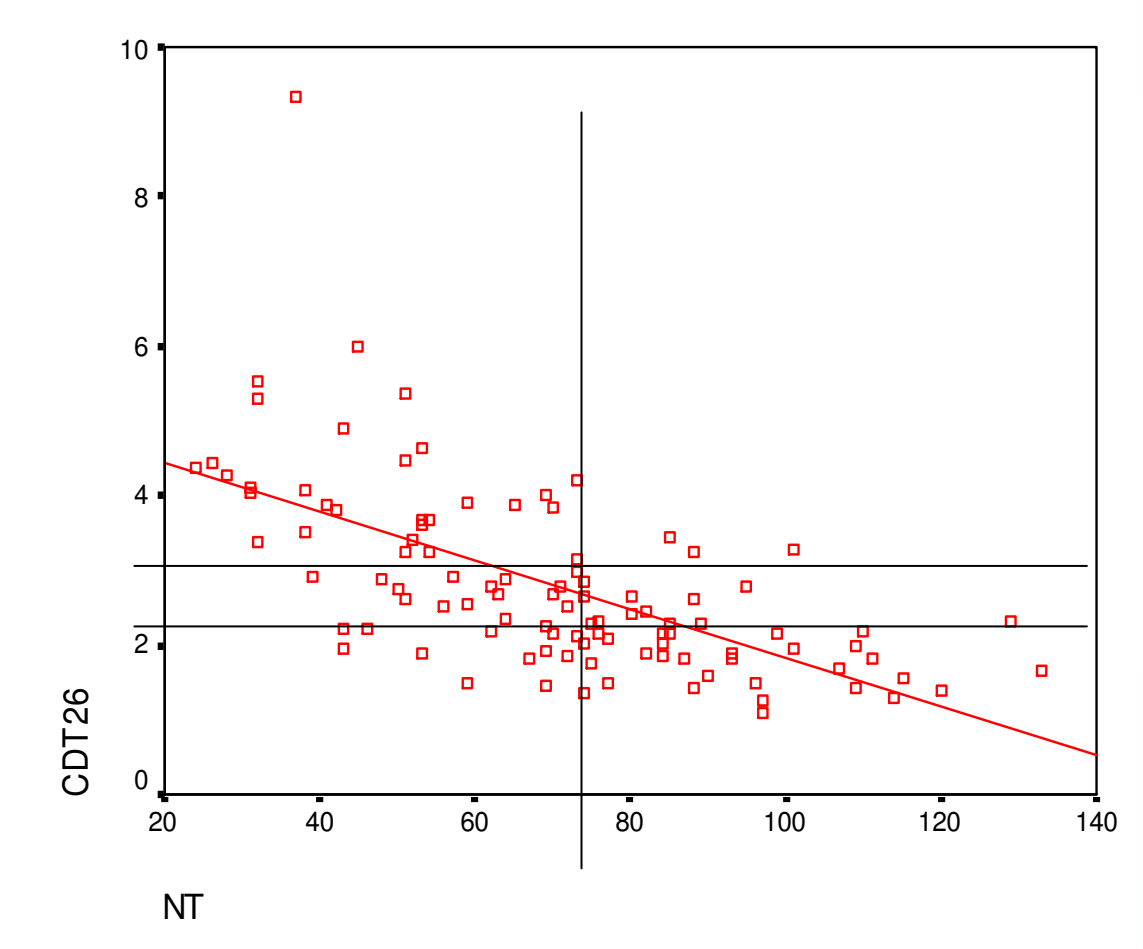
Effect of alcohol dependence (DSM-IIIR criteria, lifetime diagnosis) on the alcohol-CDT dose-response curve



CDT values are sex-adjusted as described in the text. There were significant effects of alcohol dependence status ($p<0.0001$) and alcohol consumption ($p<0.0001$) on mean CDT. Error bars, mean ± 1 SE. The number of drinks can be converted to grams of alcohol by multiplying by 10.

Whitfield et al., 1998

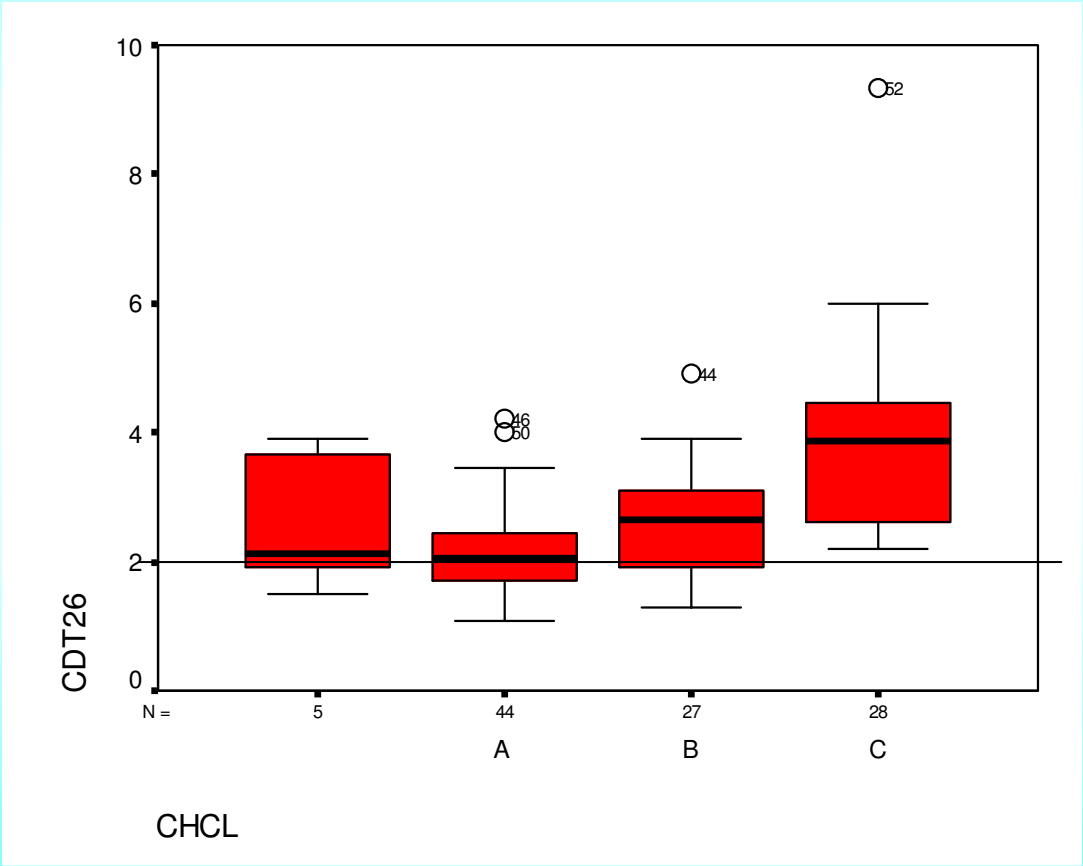
Leberzirrhose
Normotest und CDT 2,6 %
N = 111



MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

AUSAM
Austrian Society for Addiction Medicine

Schweregrad der Leberzirrhose
CHILD - Classification & CDT 2,6%
N = 111



MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

AUSAM
Austrian Society for Addiction Medicine

CDT und Leberzirrhose

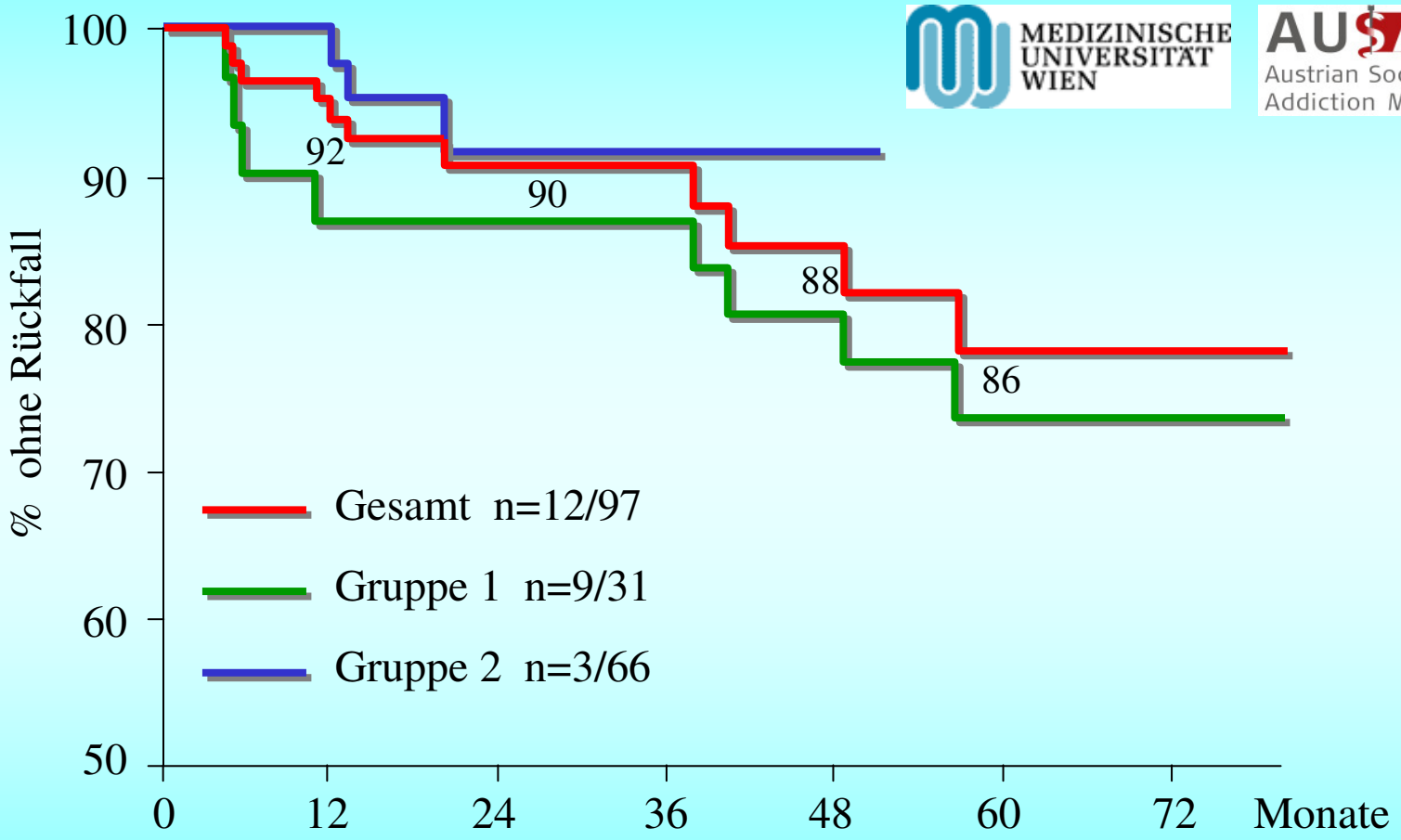
- **Bei einem Normotest über 75 ist der CDT cut off point von 2,6 % ausreichend für die Beschreibung des Alkoholmissbrauches.**

- **Die Interpretation von CDT Werten bei einem Normotest um und unter 75 ist äußerst schwierig, und nur im Gesamtbild zu interpretieren.**

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

AUSAM Austrian Society for Addiction Medicine

Lebertransplantation und Rückfallraten



Gesamtrückfallraten: die Anzahl unter den Linien zeigt die abstinente Gruppe, Gruppe 1: Lebertransplantierte vor 1993 (n=31) versus Gruppe 2: Lebertransplantierte von 1993 bis Mai 1997 (n=66).

Berlakovich et al. 1999

% CDT Monitoring von Lebertransplantierten Alkoholabhängigen

n=97	Alkoholabhängigkeit		Sensitivität % = (11/11+1)x100 = 92%
% CDT	Rückfall	Kein Rückfall	Spezifität % = (83/2+83)x100 = 98%
Pos.	11	2	Berlakovich G et al. 1999
Neg.	1	83	

CDT in der Praxis

1. Entdecken der Teilätiologie Alkohol
2. Interaktion Alkohol und Medikamente
3. Trinkverhalten von Abhängigen
4. Forensik z.B.Lenkerberechtigung
5. Indikationsstellung

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

AUSAM
Austrian Society for Addiction Medicine

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Für weitere Informationen:

Otto.lesch@meduniwien.ac.at

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

AUSAM Austrian Society for Addiction Medicine

Welcher Ethanolmetabolit für welche Konsummenge und welche Konsumdauer

	> 2 g/Tag	> 40-60 g/Tag
Bis zu einem Tag	EtOH, Serum und Urin SEtG, UEtG SEtS, UEtS	EtOH, Serum und Urin SEtG, UEtG SEtS, UEtS
> 1 Tag bis zu mehreren Tagen	UEtG, UEtS	UEtG, UEtS
> 14 Tage	EtOH, UEtG, UEtS	EtOH, UEtG, UEtS, PEtH
Wochen/ Monate	EtOH, UEtG, UEtS	PEtH, EtG und FAEEs in Haaren

z.B. Ethylglucuronid **nach Wurst F. 2008**

Zeitpunkte der Blutabnahme:

- Day 0 (3 to 14 days abstaining)
- Day 3-7 (baseline)
- Weeks: 2, 3, 7, 11, 27

CDT bei Leberzirrhose

In einer Untersuchung gemeinsam mit Prof. Müller wurden 114 stationär aufgenommene Leberzirrhosepatienten unterschiedlicher Genese in Bezug auf das Trinkverhalten untersucht. Je nach Schweregrad wurden auch bei Langzeitabstinenz positive CDT-Befunde festgestellt (48 CDT Werte ≥ 2.6 % = 42 % - Der höchste Wert war 9.33 %, wir hatten auch Patienten mit 5.98 %, 5.09 %, 4.3 %).

Diese Befunde bedeuten, dass bei klinisch relevanter Leberzirrhose auch CDT trotz Abstinenz oft falsch positiv ist.