

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus dem
St. Josef-Hospital Oberhausen
Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie

**Vitamin B1-Blutspiegel bei Alkoholkrankheiten
mit besonderer Berücksichtigung der Alkoholpsychosen**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Achim Deblon
aus Duisburg
2007

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. K.-H. Jöckel
1. Gutachter: Herr Univ.-Prof. Dr. N. Scherbaum
2. Gutachter: Herr Prof. Dr. U. Bonnet

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Oktober 2007

Ergebnisse dieser Arbeit wurden auszugsweise veröffentlicht in:

Deblon, A., Holzbach, E. (2001): Vitamin-B1-Blutspiegel bei Patienten mit Delirium tremens. In:
Hielscher, H., Klieser, E. (Hrsg.): Somatische Probleme des Alkoholismus aus neurologischer und
psychiatrischer Sicht; S.153-158. Lengerich, Berlin, Bremen, Riga, Rom, Viernheim, Wien,
Zagreb: Pabst Science Publishers.

Inhalt

Seite

1. Einleitung und Problemstellung

1.1 Literaturübersicht	
1.1.1 Thiamin	6
1.1.2 Funktion des Thiamins.....	7
1.1.3 Thiaminbedarf und Thiaminstatus.....	8
1.1.4 Thiaminmangel (Pathomechanismus, Ätiologie, klinische Folgen).....	9
1.1.5 Thiamin und Alkoholismus.....	11
1.1.6 Thiamin bei Delirium tremens und Halluzinationen.....	14
1.2 Problemstellung (Motivation, Zielsetzung).....	19

2. Material und Methoden

2.1 Untersuchungsmaterial	
2.1.1 Patienten	21
2.2 Methoden	
2.2.1 Vitaminbestimmung.....	26
2.2.2 Statistische Auswertung.....	26
2.2.3 Registrierung der Untersuchungsbefunde.....	27

3. Ergebnisse

3.1 Daten und Symptome der untersuchten Alkoholiker	31
3.2 Vitamin B1-Spiegel der Alkoholiker im Vergleich zur Kontrollgruppe	
3.2.1 Differenzierung nach Alter und Geschlecht.....	35
3.2.2 Differenzierung nach Diagnosen.....	37
3.2.3 Differenzierung nach alkoholbedingten Symptomen und Syndromen.....	39
3.2.4 Vitamin B1-Spiegel von Patienten mit Delirium tremens in Kombination mit zusätzlichen Symptomen im Vergleich zur Kontrollgruppe.....	41
3.3 Vergleich der Vitamin B1-Spiegel ausgesuchter Gruppen der Alkoholiker untereinander.....	44
3.3.1 Vergleich der Vitamin B1-Spiegel bei Vorliegen spezieller Diagnosen.....	45
3.3.2 Vergleich der Vitamin B1-Spiegel deliranter Patienten mit und ohne Halluzinationen.....	48
3.3.3 Vergleich der Vitamin B1-Spiegel bei Patienten mit Delirium tremens in Kombination mit weiteren Symptomen und Syndromen.....	52
3.4 Vergleich der Merkmale der Patienten mit Delirium tremens mit	

und ohne Halluzinationen.....	55
3.4.1 Vergleich der soziodemographischen Daten.....	55
3.4.2 Vergleich der Vorerkrankungen.....	56
3.4.3 Vergleich der Diagnosen nach ICD-10.....	57
3.4.4 Vergleich der psychischen und neurologischen Symptome.....	58
3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse (Überprüfung der Hypothesen).....	60
4. Diskussion der Ergebnisse	
4.1 Diskussion der Fehlermöglichkeiten.....	61
4.2 Diskussion der Bedeutung der eigenen Ergebnisse im Zusammenhang	
4.2.1 Repräsentativität der Stichprobe.....	63
4.2.2 Diskussion der 1. Hypothese.....	67
4.2.3 Diskussion der 2. Hypothese.....	68
4.2.4 Diskussion der 3. Hypothese.....	71
4.2.5 Diskussion der 4. und 5. Hypothese.....	73
4.2.6 Vergleich der Merkmale der Patienten mit Delirium mit und ohne Halluzinationen.....	75
5. Zusammenfassung.....	77
6. Literaturverzeichnis.....	79
7. Lebenslauf.....	86

Vitamin B1-Blutspiegel bei Alkoholkrankheiten mit besonderer Berücksichtigung der Alkoholpsychosen

1. Einleitung und Problemstellung

1.1 Literaturübersicht

1.1.1 Thiamin

Die Symptome der Thiaminmangelerkrankung Beriberi wurden bereits 1630 von Jacobus Bonitus erwähnt.

1884 wurde durch Takaki der Zusammenhang zwischen Beriberi und dem Verzehr von poliertem Reis beschrieben.

1936 gelang es Williams, den "Antiberiberi-Faktor" aus Reisschalen zu isolieren, und er bezeichnete ihn als Thiamin.

Ein Jahr später wurde die aktive Form Thiaminpyrophosphat als Coenzym entdeckt (Bayer et al. 1988).

Thiamin (Synonyme: Vitamin B1, Aneurin) ist Bestandteil des gesamten Pflanzen- und Tierreichs. Es kommt im menschlichen und tierischen Organismus zu 80 % als Thiaminpyrophosphat, in pflanzlichen Organismen meist als freies Thiamin vor.

Der menschliche Organismus ist nicht in der Lage, Thiamin zu synthetisieren, kann jedoch aus zugeführtem freiem Thiamin die notwendigen Phosphatester bilden.

Die Resorption des freien Thiamins erfolgt vor allem in Jejunum und Ileum über einen dualen Resorptionsmechanismus, d.h. bei niedriger Konzentration durch einen natriumabhängigen aktiven Transport und bei höherer Konzentration durch passiven Transport per Diffusion.

Die intestinale Resorption wird hormonell gesteuert, vor allem über Kortikosteroide.

Die Resorption wird durch Alkohol sowie Folsäure- und Proteinmangel beeinträchtigt.

Über die Pfortader gelangt resorbiertes Thiamin in die Leber und wird dort metabolisiert.

Der höchste Thiamingehalt findet sich im Herzmuskel, im Skelettmuskel, in der Leber, den Nieren und im Gehirn. Eine kontinuierliche Zufuhr von Thiamin ist notwendig, da es kaum im Körper gespeichert werden kann und eine sehr hohe Umsatzrate besitzt.

Die biologische Halbwertszeit beträgt 9-18 Tage, die Speicherkapazität, d.h. der Zeitraum, in dem der Vitaminbedarf voll durch retinierte Nährstoffe gedeckt werden kann, lediglich 4-10 Tage (Heseker et al. 1989).

Die Ausscheidung erfolgt zu 50 % unverändert, zu 50 % über Metaboliten im Harn sowie über den enterohepatischen Kreislauf. Der gesamte Thiamingehalt des menschlichen Körpers beträgt ca. 25 mg, pro Tag wird ca. 1 mg abgebaut, wobei bei Frauen Resorption und Umsatz gegenüber Männern erhöht sind.

1.1.2 Funktion des Thiamins

Seine biochemische Wirkung entfaltet Vitamin B1 entweder in freier Form oder als Thiamindi- bzw. -pyrophosphat.

Als Coenzym wirkt es in allen menschlichen Geweben, wobei insgesamt 24 Enzyme bekannt sind, die Thiamin als prosthetische Gruppe enthalten.

Wichtig sind vor allem die Wirkungen bei der Energiegewinnung im Kohlenhydratstoffwechsel bei der oxidativen Decarboxylierung und der Transketolasereaktion im Pentosephosphatweg, bei der Glycolyse und im Citratzyclus.

Ausserdem wird Thiamin beim Aufbau von Fettsäuren, Steroiden und Acetylcholin benötigt.

Am Nervengewebe regeneriert freies Thiamin die Fähigkeit, wieder ein Aktionspotential auslösen zu können.

Außerdem ist es an der Freisetzung und Metabolisierung von Acetylcholin sowie an der Aufnahme von Serotonin im Gehirn beteiligt und reguliert die Fettsäure- und Cholesterinsynthese im Gehirn.

Weiterhin hat es als Strukturbestandteil exzitabler Zellmembranen Einfluss auf die Membranselektivität (Hötzel 1988).

1.1.3 Thiaminbedarf und Thiaminstatus

Wichtigste Thiaminquelle für den Menschen sind Getreideprodukte, Fleischprodukte (v.a. Schweinefleisch), Hefe, Gemüsearten, besonders Hülsenfrüchte, Milchprodukte, Obst und Eier. Der Thiaminbedarf richtet sich nach dem Energieumsatz und hängt vom Kohlenhydratgehalt der Nahrung ab.

Mindestbedarf für einen Erwachsenen sind 0,5 mg Thiamin pro 1000 kcal bzw. nicht unter 1 mg pro Tag.

Erhöhter Thiaminbedarf besteht bei erhöhtem Stoffwechsel wie körperlicher Arbeit, Schwangerschaft und Stillzeit, fiebrigen Erkrankungen etc. sowie bei Patienten, denen Glucose intravenös verabreicht wird (Hack et al.1997).

Der tägliche Vitaminbedarf ist ausserdem alters- und geschlechtsabhängig.

Für männliche Erwachsene beträgt er gemäss Deutscher Gesellschaft für Ernährung 1,6 mg, für Frauen 1,4 mg.

Ab einem Alter von 50 Jahren besteht ein niedrigerer Bedarf (ca. 1,2 mg/d).

Hierzu werden allerdings auch niedrigere Werte angegeben (Glatzel 1982).

Durch Kochen oder Braten werden bis zu 85 % des Thiamingehaltes der Nahrung zerstört, wohingegen Einfrieren keinen Einfluss hat.

Weiteren Einfluss auf den Thiaminstatus des Menschen hat die Anwesenheit von Antithiaminfaktoren (ATF) in der Nahrung.

Diese finden sich in thermolabiler Form v.a. in Fischen, Meerespflanzen und Mikroorganismen wie *Bacillus thiaminolyticus* und *Clostridium thiaminolyticum*.

Antithiaminfaktoren können Thiamin durch die Enzyme Thiaminase 1 und 2 inaktivieren, so dass z.B. die Aufnahme rohen Fisches ein Risikofaktor für Thiaminmangel sein kann.

Thermostabile ATF finden sich in Tee, einigen Gemüsearten und einigen tierischen Geweben wie Hämoglobin und Myoglobin (Tanphaichitr 1994).

Die Bestimmung des Thiaminstatus beim Menschen kann über mikrobiologische Tests, enzymatische Methoden, die die Eigenschaft des Thiamins als Coenzym nutzen, hier vor allem über Bestimmung der erythrozytären Transketolaseaktivität, photometrische und fluorimetrische Verfahren sowie Hochdruckflüssigkeitschromatographie-Methoden erfolgen.

Letztere haben die routinemässige Bestimmung des Thiaminstatus beim Menschen über Messung der Thiaminkonzentration sowohl im Vollblut als auch im Serum bei höherer Sensitivität und Spezifität für Thiaminmangel (Herve et al. 1995) ermöglicht.

Dabei ist eine Bestimmung im Vollblut vorzuziehen, da sich 90 % des gesamten Thiamins in den korpuskulären Bestandteilen befindet (Wills et al. 1985, Bötticher et al. 1987).

Referenzwerte für Thiaminblutspiegel bei gesunden Probanden finden sich zwischen 46,2 (+-2,3) (Kimura 1982) und 78 (+-17) (Nishi 1984) ng/ml bzw. µg/l.

Insgesamt ist umstritten, welcher Parameter (Thiaminmono-, di-, triphosphat oder freies Thiamin) sich als Indikator eines Thiaminmangels am besten eignet (Tallaksen 1993, Chernikevich et al. 1995).

Als untere Grenze für den Normbereich des Thiaminspiegels im Vollblut werden Werte von 26-28 ng/ml angegeben (Itokawa et al. 1999).

Der Thiaminspiegel im Blut scheint alters- und geschlechtsunabhängig zu sein (Bovet et al. 1998).

1.1.4 Thiaminmangel (Pathomechanismus, Ätiologie, klinische Folgen)

Der genaue biochemische Defekt, der für pathophysiologische Manifestationen von Thiaminmangel verantwortlich ist, ist nicht bekannt.

Als Hauptfaktoren werden ein verminderter Energiemetabolismus durch oxidative Decarboxylierung und somit eine verminderte ATP-Synthese, eine Störung des Kohlenhydratmetabolismus durch verminderte Transketolaseaktivität sowie Störungen der Membranen und der Nervenleitung (Aktivierung exzitatorischer Aminosäuren und Störung des Neurotransmitterstoffwechsels) angenommen (Bitsch et al. 1998).

Weiterhin kann ein Thiaminmangel zu einem Überschuss an Pyruvat führen, welches dann zu Lactat umgewandelt wird, so dass zusätzlich eine Lactatazidose entstehen kann (Mukunda 1999).

Klassische Mangelzustände wie Beriberi finden sich auch heute noch in Asien, Lateinamerika, Afrika, Osteuropa und den Pazifischen Inseln (Bovet et al. 1998).

In den Industrieländern sind sie allerdings in den Hintergrund getreten, obwohl auch dort die Gefahr einer unzureichenden Versorgung besteht (Bitsch et al. 1981).

Die Versorgungslage (z.B. bestimmt durch erythrozytäre Transketolaseaktivität und Aktivierungskoeffizienten) hat sich bei einer Reihe von Untersuchungen auch in der Bundesrepublik Deutschland als unsicher bzw. marginal erwiesen (Hötzel 1988, Stransky et al. 1985).

Betroffen sind von einem Thiaminmangel in erster Linie Organe, die zur Energiegewinnung überwiegend Glucose verbrauchen, d.h. Nervensystem, Erythrozyten sowie Muskulatur, insbesondere der Herzmuskel.

In Tierversuchen zeigten sich am Zentralen Nervensystem zwei verschiedene Schädigungsmuster, wobei einerseits die Colliculi caudales der Vierhügelplatte isoliert, andererseits Cerebraler Cortex, Colliculi caudales, Claustrum, Nodus des Kleinhirns und die medialen Vestibulariskerne gemeinsam Schäden aufwiesen, die v.a. die graue Substanz des Gehirns betrafen (Read et al. 1986).

Es gibt verschiedene klinische Manifestationen eines Thiaminmangels.

Am bekanntesten ist die sogenannte feuchte Beriberi mit kardiovaskulären Schäden wie Ödemen, dilatativer Kardiomyopathie, Tachykardien, Arrhythmien, Anorexie, Diarrhöen und Erbrechen.

Bei der trockenen Beriberi kommt es zu einer peripheren Polyneuropathie mit symmetrischen distal betonten Sensibilitätsstörungen, Reflexabschwächung, Schwäche, Steifheit und Krämpfen, aufsteigenden Paresen bis in die Oberschenkelmuskulatur und Ataxien bis hin zu Bettlägerigkeit.

Die infantile Beriberi zeigt sich durch Inappetenz, Erbrechen, Trinkschwäche, kolikartige Schmerzen und Schreiatacken.

Bei latentem Mangel zeigen sich eher unspezifische Symptome wie Appetitmangel, Müdigkeit, Konzentrationsschwäche, Vergesslichkeit, Reizbarkeit und Depressivität, Schlaflosigkeit und Verdauungsstörungen.

Die Enzymaktivitäten nehmen um ca. 15-20 % ab.

Bei subklinischem Thiaminmangel sind der Thiamingehalt des Blutes und des Harns erniedrigt, die Pyruvat- und alpha- Ketoglutarat-Konzentrationen erhöht.

Solche latenten Mangelzustände werden auch in westlichen Industrieländern durch häufige Fehlernährung, Alkoholismus und Leberschäden zunehmend bedeutungsvoll.

Alkohol führt zu einer gestörten Thiaminresorption und zu einer verminderten Speicherung in der Leber sowie vor allem zu einer gestörten Thiaminutilisation durch Leberparenchymschäden.

Ebenso führen Nulldiät, Reduktionskost sowie ein hoher Kohlenhydratanteil zu unzureichender Thiaminzufuhr.

Resorptionsstörungen nach Darmresektion, bei Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn führen ebenfalls zu Thiaminmangel.

Es sind auch Fälle beschrieben, in denen es bei Schwangeren mit Hyperemesis gravidarum oder bei andauerndem Erbrechen nach Gastroplastik (Cirignotta et al. 2000) bzw. bei längerer parenteraler Ernährung (Hahn et al. 1998) zu akuten Thiaminmangelzuständen mit klinischer Manifestation überwiegend in Form einer Wernicke-Enzephalopathie kam.

Auch genetische Aberrationen scheinen bei der Entwicklung von Thiaminmangel eine Rolle zu spielen.

So konnte bei Patienten mit Wernicke-Enzephalopathien eine abnorme Transketolase gefunden werden (Wang et al. 1997), ohne dass jedoch ein genaues Schädigungsmuster entdeckt werden konnte (Martin et al. 1995).

Vermutlich handelt es sich jedoch um eine verminderte Affinität der Transketolase zu Thiaminpyrophosphat.

Weitere Risikogruppen sind Menschen mit hohem Arznei- und Genussmittelkonsum, Menschen mit geringem Bildungsgrad, geringem Einkommen, Personen mit Diätrestriktionen und Maldigestionssyndromen.

Auch bei Rauchern wurde eine signifikant erniedrigte Thiaminaufnahme beobachtet (Benton et al. 1997).

Zur Behandlung von Vitaminmangelkrankheiten wird zumeist eine hochdosiert parenterale Verabreichung von Thiamin empfohlen (ca. 100 mg täglich), welche über mehrere Tage bis Wochen eingehalten werden muss.

Hierbei sind einzelne Fälle von anaphylaktischen Reaktionen beschrieben (Morinville et al. 1998). Eine orale Substitution ist wegen der schlechten Resorption deutlich weniger effektiv und muss daher vielfach höher dosiert durchgeführt werden, damit entsprechende Blutspiegel erreicht werden können.

Die äquivalente orale Dosis zu 100 mg Thiamin (parenteral verabreicht) wird mit 1-2 Gramm angegeben (Hötzel 1988), wobei bis zu 3 Gramm Thiaminhydrochlorid zur Behandlung therapieresistenter Schmerzsyndrome mit hoher Effektivität und wenig Nebenwirkungen eingesetzt wurden (Quirin 1986) und mit Dosen von bis zu 5 Gramm Thiaminhydrochlorid oral hohe Blutspiegel erreicht werden konnten (Bötticher 1987).

Bei der Behandlung der Wernicke-Enzephalopathie wird mangels Effektivität völlig von einer oralen Substitution abgeraten und lediglich die parenterale Verabreichung von Thiamin empfohlen (Thomson 2000).

1.1.5 Thiamin und Alkoholismus

Besondere klinische Relevanz hat der Thiaminmangel in westlichen Ländern vor allem bei Alkoholikern.

Hinweise auf Ursachen von Vitaminmangelsyndromen bei Alkoholikern finden sich vor allem in Verbindung mit einer signifikant erniedrigten Thiaminresorption und einer Störung der Metabolisation und der Speicherung bei Lebererkrankungen (Tallaksen et al. 1992) sowie aufgrund verminderter Zuführung über die Nahrung vor allem während der Trinkperioden (Tomasulo et al. 1968).

Allerdings finden sich auch Berichte, die diese Ergebnisse nicht bestätigen (Breen et al. 1985). In diesen Untersuchungen wurde bei Alkoholikern im Vergleich zu gesunden Probanden keine signifikant verringerte Thiaminresorption gefunden.

Es gab lediglich Hinweise auf einen altersbedingten Unterschied bei den Nicht-Alkoholikern.

Auch in Hinblick auf den Thiaminstatus bei Alkoholikern gibt es widersprüchliche Befunde. Untersuchungen der Thiaminserumspiegel bei Alkoholikern zeigten signifikant erniedrigte Werte (Molina et al. 1994) bzw. ein hohes Thiaminmangelrisiko bei Bestimmung der Transketolaseaktivität (Hell et al. 1976), wohingegen in früheren Untersuchungen mittels mikrobiologischer Bestimmungsmethoden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Thiaminserumspiegeln von Alkoholikern und Nicht-Alkoholikern festgestellt wurden (Kershaw 1967).

Chronischer Alkoholkonsum führt über eine primär toxische Schädigung des Resorptionsmechanismus von Thiamin im Magen-Darm-Trakt und durch seinen nutritiv-defizitären Effekt zu einer Schädigung des Nervensystems (von Rad et al. 1975).

Weiterhin gibt es Hinweise, dass auch eine Hypomagnesiämie im Alkoholentzug einen Mangel an biologisch aktivem Thiamin hervorrufen kann, da Magnesium als Cofaktor für Thiaminpyrophosphat wirksam ist (Nordentoft 1993) und auch bei der Umwandlung von Thiamin in seine aktiven Phosphatester erforderlich ist (Mc Lean et al. 1999).

Andererseits ist auch bekannt, dass Thiaminmangel zu einer verzögerten Alkoholmetabolisation führt (Vitale et al. 1976).

Bei der Alkoholpolyneuropathie, der häufigsten neurologischen Komplikation langjähriger Alkoholabhängigkeit, wird als Ursache die Kombination der direkten toxischen Wirkung des Alkohols und seiner Abbauprodukte mit Hypovitaminosen der Vitamine Thiamin, Pyridoxin und Cobalamin vermutet (Woelk 1989).

Im Gegensatz dazu gilt ein Thiaminmangel als Ursache des bei Alkoholabhängigen auftretenden Wernicke-Korsakow-Syndroms als erwiesen.

Hierbei ist möglicherweise die Prävalenz dieser Störung sogar deutlich höher als klinisch diagnostiziert, wie post mortem Studien bei verstorbenen Alkoholikern gezeigt haben (Naidoo et al. 1996, Thomson 2000).

Dieses Syndrom tritt vor allem im höheren Lebensalter und gehäuft bei männlichen Patienten auf (Ma et al. 1995).

Die Wernicke-Enzephalopathie wurde erstmals 1881 durch Carl Wernicke beschrieben.

Dabei kommt es zu Schäden periventriculär um den dritten und vierten Ventrikel mit hämorrhagisch-spongiformen und gliovasotropen Läsionen der Corpora mammillaria, der paraventriculären und enteromedialen Kerne des Hypothalamus, der mittleren Thalamuskern und des Pulvinars, des Kleinhirnvorderlappens, nahe der Vierhügelplatte und der Brückenhaube sowie am Boden des vierten Ventrikels (Böning et al. 1987, Bitsch et al. 1998, Mennel 2001).

Das Volumen der Mamillarkörper gilt als ein spezifischer Marker für Thiaminmangel (Joyce 1994).

Vermutungen, einen Zellverlust in den cholinergen Basalganglien als anatomisches Substrat für die Gedächtnisstörungen bei der Korsakow-Psychose verantwortlich zu machen, konnten in den bisherigen Studien jedoch nicht bestätigt werden (Cullen et al. 1997).

Hinweise auf einen Proteindefekt der thiaminabhängigen Enzyme fanden sich bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit und Hirnschäden (Thomson 1988) und Patienten in Australien mit Wernicke-

Korsakow-Syndrom (Parsons et al. 1993), wo diese Erkrankung am häufigsten zu beobachten ist (Harper et al. 1998).

Die Symptome der Wernicke-Enzephalopathie sind Ophthalmoplegie, Pupillenstörungen, Nystagmus, zerebelläre Ataxie und delirante Verwirrtheit mit möglichem Übergang in Bewusstseinstäubung und Koma.

Unter frühzeitiger parenteraler Thiamingabe bilden sich die Symptome teilweise innerhalb von Stunden zurück (v.a. die Ophthalmoplegie), teilweise sind sie auch erst nach Wochen rückläufig (v.a. die Verwirrtheit).

In bis zu 50 % der Fälle können Symptome bestehen bleiben (v.a. Nystagmus und Ataxie).

Das Korsakow-Syndrom zeigt die gleichen pathologisch-anatomischen Veränderungen wie die Wernicke-Enzephalopathie, aus der es auch in vielen Fällen im Sinne einer psychopathologischen Residualstörung hervorgeht.

Aus diesem Grunde wird gerade in den letzten Jahren häufiger vom Wernicke-Korsakow-Syndrom als gemeinsamer Krankheitsentität gesprochen, deren chronische Form die Korsakow-Psychose ist.

Diese ist vor allem gekennzeichnet durch eine ausgeprägte Beeinträchtigung des

Kurzzeitgedächtnisses im Vergleich zu Defiziten anderer kognitiver Fähigkeiten (Price 1998).

Meist liegt eine Fehlorientierung hinsichtlich der eigenen Rolle und der aktuellen Situation vor.

Weiterhin ist das Korsakow-Syndrom häufig mit neurologischen Symptomen kombiniert, z.B. zu 50-80 % mit Polyneuropathien, und tritt oft im Gefolge eines Delirium tremens auf.

Auch in Bezug auf die bei Alkoholikern auftretenden kognitiven Störungen gibt es widersprüchliche Untersuchungen.

Das Ausmass der Hirnatrophie bei Alkoholikern mit dementiellem Syndrom wird als

synergistischer Effekt von Thiaminmangel und Alkoholtoxizität interpretiert (Mann et al. 1991).

Zusätzlich gibt es Hinweise, dass bei Patienten im Alkoholentzug Hirnschäden, die durch Vitamin B-Mangel hervorgerufen werden, durch Störungen der Aminosäuremuster, welche im Zuge der Leberfunktionsstörungen auftreten, verstärkt werden können

(Thomson et al. 1987).

In Tierversuchen wurde gezeigt, dass Gedächtnisstörungen die lediglich durch Thiaminmangel induziert wurden, reversibel sind, während Störungen durch eine Kombination aus Thiaminmangel und Alkoholtoxizität nicht durch Thiaminsubstitution rückgängig gemacht werden konnten (Crowe et al. 1997).

Im Gegensatz dazu bringen andere Studien (Ciccia et al 2000) die Gedächtnisstörungen bei Alkoholabhängigen eher mit der äthyltoxischen Wirkung und lediglich neurologische Symptome mit Thiaminmangel in Verbindung.

In jedem Fall wird einem Thiaminmangel eine potenziierende Wirkung zum neurotoxischen Effekt des Alkohols auf die weiße Substanz des Cortex beigemessen (Joyce 1994).

Ferner gibt es Hinweise, dass es unter Thiaminsubstitution mit einer signifikanten Verbesserung des Thiaminstatus (bestimmt mittels Transketolaseaktivität) zu einer Besserung der kognitiven Leistungen bei Alkoholikern während einer Entzugsbehandlung kommt (Visher et al. 1989).

Auch bei alkoholischen Polyneuropathien konnte unter Thiaminsubstitution eine signifikante Verbesserung beobachtet werden (Woelk et al. 1998).

Australische Untersuchungen zeigten, dass durch Anreicherung von Weizenmehl mit Thiamin die Prävalenzrate des Wernicke-Korsakow-Syndroms signifikant reduziert werden konnte (Harper et al. 1998).

1.1.6 Thiamin bei Delirium tremens und Halluzinationen

Gemäß ICD-10 liegt ein Delirium tremens bzw. Entzugssyndrom mit Delir (F10.4) vor, wenn gleichzeitig sowohl die Kriterien für ein Alkoholentzugssyndrom (F10.3) als auch für ein Delir (F05) erfüllt sind.

Beim Entzugssyndrom müssen neben den allgemeinen Kriterien (Nachweis des Absetzens nach langanhaltendem Konsum bzw. Konsum in großen Mengen, Vorliegen substanztypischer Entzugssymptome, welche nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen sind) drei der folgenden Symptome vorliegen:

- Tremor
- Schwitzen
- Übelkeit/Erbrechen
- Tachykardie/Hypertonie
- Psychomotorische Unruhe
- Kopfschmerzen
- Insomnie
- Krankheitsgefühl/Schwäche
- Vorübergehende optische, taktile oder akustische Halluzinationen oder Illusionen
- Krampfanfälle

Für die Diagnosestellung eines Delirs müssen folgende Kriterien erfüllt sein:

- Bewusstseinsstörung im Sinne verminderter Klarheit der Umgebungswahrnehmung mit reduzierter Aufmerksamkeit

- Kognitionsstörung mit Beeinträchtigung des Immediatgedächtnisses und des Kurzzeitgedächtnisses sowie Desorientierung zu Zeit, Ort und Person
- Eine der folgenden psychomotorischen Störungen: Wechsel zwischen Hypo- und Hyperaktivität, verlängerte Reaktionszeit, vermehrter oder verminderter Redefluß, verstärkte Schreckreaktion
- Eine der folgenden Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus: Schlafstörung bzw. Schlaflosigkeit mit Umkehr des Schlaf-Wach-Rhythmus, nächtliche Verschlimmerung der Symptome, Träume oder Alpträume bzw. Halluzinationen oder Illusionen nach dem Erwachen
- Plötzlicher Beginn und Änderung der Symptome im Tagesverlauf

Auch beim Delirium tremens gibt es Hinweise auf ein Vitamin B1-Defizit als Ursache.

Schon Kiene et al. beschrieben 1940 das Delirium als ein Stadium einer „zentralen Neuritis“, deren fortgeschrittenere Stadien das Korsakow-Syndrom und die Polyneuropathien seien.

Delirante Symptome (optische Halluzinationen, psychomotorische Unruhe und Agitation) besserten sich durch Behandlung mit Alkohol und Vitamin B1 intravenös im Durchschnitt nach 2,4 Tagen, während bei der unbehandelten Kontrollgruppe die Symptome erst nach 4,2 Tagen verschwanden.

Weitere Untersuchungen ergaben bei Patienten mit Delirium tremens im Vergleich zur Kontrollgruppe erniedrigte Thiaminblutspiegel, während im Vergleich zwischen Alkoholikern und Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte (Kershaw 1967).

Mit zunehmender Schwere der Entzugssymptome fand sich dabei ein sinkender Thiaminspiegel, ebenso wie bei Patienten mit alkoholbedingten körperlichen Schäden wie Polyneuropathie und Leberzirrhose erniedrigte Spiegel gefunden wurden.

Es wird darauf hingewiesen, dass Vitamin B1-Mangel ein häufiges Symptom bei schwerem Alkoholismus sei, so dass eine generelle Substitution sinnvoll sei.

Hell et al. (1976) stellten bei Alkoholkranken ein signifikant hohes Thiaminmangelrisiko (Bestimmung mittels erythrozytärer Transketolaseaktivität) lediglich bei Patienten mit Wernicke-Enzephalopathie fest, nicht aber bei Patienten mit Korsakow-Psychose, Delirium tremens, Polyneuropathie oder Kardiomyopathie.

In anderen Untersuchungen hingegen wurden signifikant erniedrigte Vitamin B1-Spiegel (Bestimmung des Serumspiegels über mikrobiologische Methoden) bei Patienten mit Delirium tremens, mit Korsakow-Syndrom und Alkoholdemenz (Hoes 1979) ermittelt.

Außerdem konnte eine signifikante Beeinträchtigung der Thiaminresorption bei Patienten mit Polyneuropathie, Korsakow-Psychose, Wernicke-Enzephalopathie und Delirium tremens bei normalen Werten bei Alkoholkranken ohne Polyneuropathie oder Wesensänderung beobachtet werden (Berndt et al. 1977).

Bei Untersuchungen der Transketolaseaktivität bei Alkoholikern mit lediglich vegetativen Entzugssymptomen und Alkoholikern mit zusätzlich Halluzinationen bzw. Orientierungs- und Bewusstseinsstörungen im Entzug fanden sich im Vergleich dieser Gruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich eines Thiaminmangels.

Allerdings konnte bei allen Gruppen unter Substitution ein signifikanter Anstieg der erythrozytären Transketolaseaktivität beobachtet werden, was als Zeichen eines latenten Thiaminmangels bei allen untersuchten Patienten unabhängig von den untersuchten Symptomen gedeutet wurde, so dass eine grundsätzliche Substitution mit Thiamin im Entzug empfohlen wird (Nordentoft et al. 1993).

In früheren Untersuchungen der Thiaminabsorption (Holzbach 1996) ergaben sich bei deliranten Patienten zwar keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe gesunder Probanden, jedoch zeigten sich bei den deliranten Patienten eine wesentlich höhere Streuung der Werte sowie eine signifikante Erhöhung der Absorption bei Kontrolluntersuchungen 4 Wochen nach dem Delirium.

Während die Schwere der vegetativen Entzugssymptome keinen Einfluss auf die Absorptionsraten hatte, zeigte sich bei deliranten Patienten mit szenischen Halluzinationen gegenüber Patienten ohne Halluzinationen eine signifikant niedrigere Thiaminabsorptionsrate.

Auch in älteren Untersuchungen gibt es Hinweise auf erniedrigte Thiaminblutspiegel bei Patienten mit Delirium tremens (Kershaw 1967), wobei die Untersuchungen hier mit einer älteren mikrobiologischen Methode durchgeführt wurden.

In dieser Untersuchung konnte übrigens auch ein Zusammenhang zwischen der Schwere der Alkoholentzugssymptome und dem Thiaminspiegel (abnehmende Thiaminspiegel mit zunehmender Schwere des Alkoholentzugssyndroms) festgestellt werden.

Außerdem fanden sich in weiteren Untersuchungen Hinweise auf Thiaminmangel bei Patienten mit alkoholinduzierten subakuten halluzinatorischen Zuständen, welche nicht auf ein Alkoholentzugssyndrom zurückgeführt werden konnten, während bei Patienten mit Halluzinationen im Delirium tremens kein signifikanter Thiaminmangel beobachtet wurde (Morgan 1968).

Allerdings muß bei letztgenannter Untersuchung darauf hingewiesen werden, dass die Fallzahlen sehr niedrig waren (n=17).

Auch hier wurde der Thiaminmangel mittels einer älteren Methode (Pyruvattoleranztest) bestimmt.

In anderen Untersuchungen an Alkoholikern mit und ohne Halluzinationen fanden sich keine signifikanten Unterschiede in bezug auf einen Thiaminmangel.

Insbesondere fand sich auch kein Hinweis auf einen Thiaminmangel bei den Patienten, bei denen Halluzinationen nicht im Zusammenhang mit Alkoholentzug (d.h. im Sinne einer Alkoholhalluzinose) auftraten (Blackstock 1972).

Hier wurden zur Feststellung eines Thiaminmangels der Pyruvattoleranztest und die Transketolaseaktivität herangezogen, wobei schon zum damaligen Zeitpunkt auf die Störanfälligkeit des Pyruvattoleranztests hingewiesen wurde.

Untersuchungen, in denen die Bedeutung der Thiaminspiegel im Zusammenhang mit dem Auftreten von Halluzinationen bei alkoholkranken Patienten differenziert wird, finden sich in der Literatur nicht.

Tab. 1: Zusammenfassung der Befunde

Autoren	Anzahl der Probanden	Methode	Spezifikation	Ergebnis
Kiene et al. 1940	10	Dauer des Deliriums unter Thiamin-Substitution	Behandlung deliranter Patienten mit und ohne Thiamin	kürzeres Delir bei Substitution
Kershaw 1967	55	Mikrobiologische Messung des Thiaminspiegels	Alkoholiker vs. Nicht-Alkoholiker	Kein signifikanter Unterschied
Kershaw 1967	33	Mikrobiologische Messung des Thiaminspiegels	delirante vs. nicht delirante Alkoholiker	Niedrige Spiegel bei Deliranten
Tomasulo 1968	20	Thiaminabsorption	Alkoholiker vs. delirante Patienten	Niedrige Absorption bei Deliranten
Morgan et al. 1968	17	Pyruvattoleranztest	Alkoholiker mit vs. ohne Halluzinationen	Niedrige Spiegel bei Halluzinationen
Blackstock et al. 1972	30	Pyruvattoleranztest, Transketolaseaktivität	Alkoholiker mit vs. ohne Halluzinationen	Kein signifikanter Unterschied
Hell et al. 1976	50	Transketolaseaktivität	Alkoholiker vs. Kontrollgruppe	Hohes Thiaminmangelrisiko bei Alkoholikern
Hell et al. 1976	12	Transketolaseaktivität	Delirante Patienten vs. Kontrollgruppe	Kein erhöhtes Thiaminmangelrisiko
Berndt et al. 1977	27	Thiaminabsorption	Delirante Patienten vs. Kontrollgruppe	Niedrige Resorption bei Deliranten
Hoes 1979	48	Mikrobiologische Messung des Thiaminspiegels	Alkoholiker vs. Delirante Patienten	Niedrige Spiegel bei Deliranten
Tallaksen 1992	22	Serumspiegel mittels HPLC	Alkoholiker mit Leberzirrhose vs. Kontrollgruppe	Niedrige Spiegel bei Alkoholikern
Nordentoft et al. 1993	37	Transketolaseaktivität	Delirante vs. Nicht delirante Alkoholiker	Kein signifikanter Unterschied
Holzbach 1996	70	Thiaminabsorption	Delirante Patienten mit vs. ohne Halluzinationen	Niedrige Absorption bei Deliranten mit Halluzinationen

1.2 Problemstellung (Motivation, Zielsetzung)

Die Rolle eines Vitamin-Mangels bei der Genese von alkoholbedingten Erkrankungen gilt als erwiesen beim Wernicke-Korsakow-Syndrom.

Hierüber existieren auch die mit Abstand meisten Untersuchungen und Berichte (Thomson et al. 1987, Böning et al. 1987, Parsons et al. 1993, Ma et al. 1995, Naidoo et al. 1996, Bitsch et al. 1998, Harper et al. 1998, Price 1998, Thomson 2000).

Das Auftreten eines grundsätzlichen Thiaminmangels bei Alkoholikern gegenüber Nichtalkoholikern ist jedoch nicht sicher bestätigt.

Untersuchungen hierzu sind widersprüchlich (Kershaw 1967, Tomasulo et al. 1968, Hell et al. 1976, Breen et al. 1985, Tallaksen et al. 1992, Molina et al. 1994).

Insbesondere wird den früher gebräuchlichen Methoden zur Untersuchung von Thiaminmangelzuständen wie Messung der erythrozytären Transketolaseaktivität, Pyruvattoleranztest und auch Messungen des Thiaminspiegels in Serum und Vollblut mittels mikrobiologischer Methoden im Vergleich zu den mittlerweile zur Verfügung stehenden Methoden der direkten Bestimmung des Thiamins im Blut eine geringere Sensitivität und Spezifität beigemessen. Dies bestätigen Untersuchungen, in denen die Methoden direkt miteinander verglichen wurden (Bötticher et al. 1986, Herve et al. 1995).

Allerdings können auch mit den neueren Bestimmungsmethoden derzeit noch keine eindeutigen Aussagen über den Thiaminstatus von Alkoholikern gemacht werden, da wenige Untersuchungen vorliegen.

Dies gilt insbesondere für Untersuchungen von Patienten mit Alkoholhalluzinosen, bei denen sich ebenfalls Hinweise auf das Vorliegen eines Thiaminmangels ergeben haben.

Allerdings sind die Befunde sehr widersprüchlich.

Vor allem finden sich keine Untersuchungen mit der speziellen Fragestellung der Bedeutung von Thiamin im Zusammenhang mit Halluzinationen bei Alkoholikern.

Ähnliches gilt für Patienten mit Delirium tremens.

Auch hier gibt es seit langem Hinweise auf das Vorliegen eines Thiaminmangels, und auch hier ist die Studienlage widersprüchlich (Kiene et al. 1940, Kershaw 1967, Morgan 1968, Blackstock 1972, Hell et al. 1976).

Frühere Untersuchungen haben gezeigt, dass Patienten mit optischen Halluzinationen während eines Deliriums eine niedrigere Thiaminabsorption zeigten als delirante Patienten ohne Halluzinationen (Holzbach 1996).

Es gibt keine Studien, in denen einzelne Symptome im Delirium tremens, insbesondere Halluzinationen, in Bezug auf den Thiaminstatus systematisch untersucht wurden.

Vor dem Hintergrund der widersprüchlichen Literaturlage stellen wir folgende Hypothesen auf, die wir in dieser Arbeit untersuchen werden:

1. Bei Alkoholkranken sind im Vergleich zu Gesunden die Thiaminblutspiegel (Bestimmung mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie) erniedrigt.
2. Bei den einzelnen Diagnosen der Kategorie F10 „Störungen durch Alkohol“ finden sich Unterschiede hinsichtlich der Thiaminblutspiegel.
3. Bei speziellen alkoholbedingten psychischen und neurologischen Symptomen und Syndromen finden sich ebenfalls erniedrigte Thiaminblutspiegel.
4. Die Thiaminblutspiegel bei Patienten mit Delirium tremens sind niedriger als bei Patienten ohne Delirium tremens.
5. Die Thiaminblutspiegel bei Patienten, die im Delirium tremens halluzinieren, sind niedriger als bei nicht-halluzinierenden deliranten Patienten.

Unser besonderes Interesse gilt der Bedeutung des Thiamins im Zusammenhang mit Halluzinationen bei Patienten im Delirium tremens.

2. Material und Methoden

2.1 Untersuchungsmaterial

2.1.1 Patienten

Untersucht wurden 272 Patienten der Psychiatrischen Abteilung des St. Josef-Hospitals Oberhausen (Rheinland), die im Zeitraum von September 1994 bis März 1996 mit der Diagnose "psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen (F 10 Alkohol)" nach ICD 10 auf der geschlossenen oder offenen Abteilung entweder als Notfall oder mit Einweisung aufgenommen wurden.

Von den insgesamt 272 Patienten waren 214 männlich und 58 weiblich.

Das Durchschnittsalter lag bei ca. 46 Jahren.

Patienten, deren letzte Entlassung nach einer stationären Aufnahme weniger als vier Wochen zurücklag, wurden in die Untersuchung nicht nochmals einbezogen, weil möglicherweise nach einer zuvor im Rahmen der stationären Behandlung vorgenommenen Substitutionstherapie mit Vitamin B1 die körpereigenen Depots sich erst nach ca. 18 Tagen wieder entleeren und somit die Werte verfälscht würden.

Patienten, die nach mehr als vier Wochen erneut zur Aufnahme kamen, konnten jedoch erneut in die Untersuchung aufgenommen werden.

28 Patienten wurden zweimal und sieben Patienten sogar dreimal dokumentiert.

Wenn Patienten in den letzten vier Wochen mit Vitamin B1 substituiert worden waren (z.B. durch den Hausarzt), wurden diese ebenfalls nicht in die Auswertung der Vitamin B1- Spiegel einbezogen.

Somit ergab sich für das Gesamtkollektiv der untersuchten Patienten, bei denen der Vitamin-B1-Spiegel ausgewertet wurde, eine Anzahl von 258.

Die Blutabnahme für die Vitaminbestimmung erfolgte in der Regel zusammen mit der Laborroutineabnahme innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme, in jedem Fall jedoch vor einer Substitution mit Vitamin B1.

Als Kontrollgruppe wurden 30 ebenfalls stationär behandelte Patienten herangezogen, bei denen keine Alkoholkrankheit bzw. alkoholassoziierte Vorerkrankung vorlag.

Die Kontrollpatienten sollten mindestens 4 Wochen ununterbrochen stationär in Behandlung sein. Da während des stationären Aufenthaltes eine normale Vitaminzufuhr gewährleistet wird, konnten sich in dieser Zeit die Vitaminspeicher ausreichend füllen, selbst wenn vor der Aufnahme eine Mangelernährung vorgelegen hätte.

Ebenso wurden Patienten mit Ernährungsstörungen, Leberschäden und Magen-Darm-Erkrankungen nicht in die Kontrollgruppe aufgenommen, so dass bei den Kontrollpatienten neben ausreichender Vitaminzufuhr ebenfalls auf normale Vitaminresorption und -metabolisation geachtet wurde.

Das Durchschnittsalter der Patienten dieser Gruppe betrug 39 Jahre bei einer Standardabweichung von 10.

Der jüngste Patient war 24 der älteste 68 Jahre alt.

17 Patienten waren männlich, 13 weiblich.

Unter den Patienten der Kontrollgruppe befanden sich vier Patienten, bei denen eine depressive Episode (F 32.1-3) diagnostiziert wurde, 12 Patienten hatten eine schizophrene Psychose (F 20.0), 4 Patienten eine schizoaffective Psychose (F 25.0-2), dreimal wurde eine paranoide Episode (F 23.0-3) diagnostiziert.

5 Patienten hatten eine Persönlichkeitsstörung (F 60.8) und zwei eine Borderline-Störung (F 60.3).

Einzelne Auswertungen wurden an Untergruppen der Gesamtstichprobe der Alkoholiker durchgeführt.

Die Einteilung der Gruppen orientiert sich an den in Kapitel 1.2 formulierten Fragestellungen 1.-5..

Die Untergruppen wurden nach folgenden Kriterien eingeteilt:

- Alter und Geschlecht
- ICD-10-Diagnosen
- psychische, neurologische und Entzugssymptome
- Delirium tremens in Kombination mit weiteren Symptomen

Einteilung nach Alter und Geschlecht

Getrennt beobachtet wurden jeweils männliche und weibliche Patienten.

Ausgehend von Mittelwert und Standardabweichung der Altersverteilung der untersuchten Patienten (46+-11 Jahre) wurden ausserdem getrennte Untersuchungen für die Altersgruppen unter 34 Jahren, zwischen 35 und 46 Jahren, zwischen 47 und 58 Jahren sowie grösser als 59 Jahre vorgenommen.

Einteilung nach ICD-10-Diagnosen

Weitere Gruppeneinteilungen wurden nach den ICD-10 Diagnosen vorgenommen.

Diese wurden nach Entlassung bzw. Bearbeitung der vorliegenden Krankenblätter anhand der von uns konzipierten standardisierten Untersuchungsbögen (siehe unter Methoden) gestellt.

Sämtliche Patienten erfüllten die Kriterien für die Diagnose "psychische und Verhaltensstörung durch psychotrope Substanzen, F10 Alkohol" nach ICD 10.

Doppeldiagnosen waren möglich und wurden beispielsweise gestellt, wenn sich im Anschluss an ein Delirium tremens ein Korsakow-Syndrom entwickelte oder wenn ein zunächst hoch intoxikierter Patient im Verlauf der stationären Behandlung ein ausgeprägtes vegetatives Entzugssyndrom ggf. auch mit Entzugskrampfanfällen entwickelte.

Bei Patienten, die lediglich aufgrund einer akuten Intoxikation stationär behandelt wurden, wurde die Diagnose Alkoholintoxikation (F10.0) gestellt.

Bei Patienten, die im Verlauf der Behandlung keine anderweitig zu klassifizierenden Symptome (z.B. Entzugssyndrom oder Delirium tremens) aufwiesen, wurde nur die Diagnose Alkoholabhängigkeit (F10.2) gestellt.

Patienten mit ausgeprägten vegetativen Entzugssymptomen ohne Bewusstseins- und/oder Orientierungsstörungen wurden unter der Diagnose Entzugssyndrom (F10.3) registriert.

In dieser Gruppe wurden die Patienten mit Entzugssyndrom ohne Komplikationen (F10.30) und mit Krampfanfällen (F10.31) zusammengefasst, letztere wurden aber noch einmal gesondert hinsichtlich der Thiaminspiegel untersucht.

Ein Entzugssyndrom mit Delir (F10.4) im Sinne eines Delirium tremens wurde diagnostiziert, wenn neben ausgeprägten vegetativen Entzugserscheinungen Bewusstseinstörung und/oder Verwirrheitszustände beobachtet wurden.

Psychotische Symptome wurden nicht zwingend als Diagnosekriterium herangezogen.

Eine Alkoholhalluzinose (F10.52) wurde diagnostiziert, wenn akustische Halluzinationen in unmittelbarem kausalem und zeitlichem Zusammenhang mit Alkoholkonsum auftraten und sich nicht im gleichen zeitlichen Zusammenhang Bewusstseins- oder Orientierungsstörungen im Sinne deliranter Symptome zeigten.

Eine vorwiegend wahnhaft psychotische Störung (F10.51) im Sinne einer Alkoholparanoia wurde diagnostiziert, wenn das Auftreten der paranoiden Symptome eindeutig im Zusammenhang mit Alkoholkonsum (während des Substanzgebrauchs oder innerhalb von zwei Wochen nach Substanzgebrauch) beobachtet wurde.

Ähnlich war dies auch bei der Alkoholdepression (F10.54), wobei auch hier die Diagnose lediglich dann gewählt wurde, wenn ein direkter Zusammenhang mit dem Alkoholkonsum erkennbar war. Trotzdem müssen auch hier endogene oder exogene affektive Störungen anderer Genese differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden.

Ein Korsakow-Syndrom (F10.6) wurde bei Auftreten von ausgeprägten Störungen des Kurzzeitgedächtnisses bei erhaltenem Immediatgedächtnis, Störungen der Orientiertheit und beim Auftreten von Konfabulationen diagnostiziert.

Sonstige (F10.8) und nicht näher bezeichnete Diagnosen (F 10.9) wurden in einer weiteren Gruppe erwähnt.

Hierunter befanden sich zum Beispiel drei Patienten mit einer Wernicke-Enzephalopathie, jeweils ein Patient mit einer hepatischen Enzephalopathie und einer Kardiomyopathie, welche ebenfalls noch gesondert betrachtet wurden.

Einteilung nach psychischen, neurologischen und Entzugssymptomen

In Anlehnung an die in Kapitel 1.2 formulierte Hypothese (3. Einfluß alkoholbedingter Symptome und Syndrome auf den Vitamin B1-Spiegel) wurden weitere Gruppeneinteilungen vorgenommen. Dabei wurde die Einteilung nach beobachteten psychischen, neurologischen und Entzugssymptomen getroffen, welche zum Teil zu Syndromen zusammengefasst wurden.

Patienten mit abgeschwächten oder aufgehobenen Muskeleigenreflexen, Sensibilitätsstörungen und fakultativ Paresen wurden unter dem Syndrom Polyneuropathie zusammengefasst.

Patienten mit weiteren neurologischen Symptomen in der Aufnahmeuntersuchung wurden nochmals in einer gesonderten Gruppe betrachtet, wobei hier Symptome wie Dysarthrie, intoxikationsbedingte Ataxie, Nystagmus etc. zugezählt wurden und somit eine grosse Symptomheterogenität besteht.

Neben den bereits erwähnten neurologischen Symptomen wurde das Auftreten von Vigilanzstörungen sowie hirnorganischer Symptome (Bewusstseins-, Orientierungs-, Konzentrations-, Auffassungs-, Merkfähigkeitsstörungen) in der Aufnahmesituation bzw. bei der Aufnahmeuntersuchung registriert.

Patienten mit vegetativen Entzugssymptomen (Tachykardie, Tremor und Hyperhidrosis) wurden in einer weiteren Untergruppe hinsichtlich der Vitamin B1-Spiegel untersucht.

Patienten, die nachweislich unmittelbar vor der Aufnahme oder während der stationären Behandlung einen generalisierten Krampfanfall erlitten, wurden in einer weiteren Gruppe ausgewertet.

Zusätzliche Gruppen wurden für Patienten mit Suggestibilität sowie optisch szenischen und optisch monomorphen Halluzinationen im Entzug gebildet.

Patienten mit akustischen und taktilen Halluzinationen sowohl im Entzug als auch im Zusammenhang mit Alkoholkonsum wurden ebenfalls gesondert gruppiert.

Unabhängig von der oben genannten diagnostischen Untergliederung der Alkoholkranken wurden ausserdem Patienten mit paranoider Symptomatik und affektiver Symptomatik im Verlauf der Behandlung in weitere Gruppen eingeteilt und ausgewertet.

Schliesslich wurden die Patienten nach Abklingen der Entzugssymptome erneut auf das Auftreten von hirnorganischen Störungen mit Merkfähigkeits-, Orientierungsstörungen und Konfabulationen als Residualsymptomatik hin untersucht, wobei in dieser Gruppe sowohl Patienten mit der Diagnose Korsakow-Syndrom als auch Patienten mit kognitiven Störungen im Sinne einer alkoholbedingten Demenz, die nicht exakt die Kriterien der Diagnose Korsakow-Syndrom erfüllten (z.B. zwar Orientierungs- und Merkfähigkeitsstörungen aber keine Konfabulationen aufwiesen), gezählt wurden.

Einteilung nach Delirium tremens in Kombination mit weiteren Symptomen

Gemäß unserer Hypothesen in Kapitel 1.2 (4. und 5. Thiaminspiegel bei Deliriumpatienten mit und ohne Halluzinationen) lag der Schwerpunkt unserer Untersuchungen auf der Beobachtung deliranter Patienten.

Ein Entzugssyndrom mit Delir (F10.4) im Sinne eines Delirium tremens wurde bei 61 Patienten diagnostiziert.

Getrennt untersucht wurden jeweils Patienten mit Delirium mit und ohne Halluzinationen.

Schliesslich wurde differenziert zwischen Patienten, die im Delirium optisch szenisch und optisch monomorph halluzinierten.

Weitere Gruppeneinteilungen erfolgten für Patienten mit Delirium mit Krampfanfall (F10.41) und ohne Krampfanfall (F10.40), sowie Delirium mit und ohne Korsakow-Syndrom.

Zusätzlich wurden Gruppen mit Patienten mit Delirium und Polyneuropathie, mit Delirium mit Halluzinationen mit Polyneuropathie und ohne Polyneuropathie, sowie Patientengruppen mit Delirium ohne Halluzinationen mit und ohne Polyneuropathie untersucht.

Weitere Untersuchungsgruppen bildeten Patienten, die ein Korsakow-Syndrom in Verbindung mit einem Delirium tremens bzw. ohne Delirium tremens zeigten.

2.2 Methoden

2.2.1 Vitaminbestimmung

Die Bestimmung des Vitaminspiegels erfolgte mittels der Hochauflösenden Flüssigkeitschromatographie (HPLC), die im Gegensatz zu früheren funktionellen Methoden (z.B. Bestimmung der erythrozytären Transketolaseaktivität) eine direkte Bestimmung des Vitamin B1 sowohl im Serum als auch im Vollblut gestattet (Böttcher u. Böttcher 1987).

In dieser Untersuchung wurde die Bestimmung im Vollblut vorgenommen.

Das abgenommene Blut wird in einer EDTA-Monovette auf einen pH-Wert von 4,5 gepuffert.

Die Spaltung der physiologischen Derivate Thiaminmono-, pyro-, und Triphosphat in freies Thiamin, sowie die Freisetzung aus der Proteinbindung erfolgt durch Behandlung mit dem Multienzymkomplex Clara-Diastase.

Nach Eiweissfällung und Zentrifugation eignet sich der gereinigte Überstand zur flüssigkeitschromatographischen Trennung.

Die Ionenpaar-Reagenzien bilden mit den Vitaminen lipophile Komplexe, welche auf der Chromatographiesäule retiniert werden.

Die chromatographisch getrennten Vitamine werden dann über einen UV-Detektor erfasst und quantitativ bestimmt.

Die Bestimmungen wurden im Hygiene-Institut des Ruhrgebiets in Gelsenkirchen vorgenommen.

Der Referenzbereich für Thiamin im Vollblut wird hier mit 20-80 µg/l angegeben.

Die Blutentnahme bei den Patienten erfolgte innerhalb von 24 Stunden nach der stationären Aufnahme.

2.2.2 Statistische Auswertung

Mittelwert, Standardabweichung, Varianz, Minimal- und Maximalwerte der Vitamin B1-Spiegel sowie Alter, Trinkmenge und Dauer wurden für die in Kapitel 2.1 beschriebenen Gruppen ermittelt und mittels T-Test für studentverteilte Stichproben hinsichtlich signifikanter Unterschiede verglichen.

Die Häufigkeit der einzelnen untersuchten Kriterien in den jeweiligen Gruppen wurde absolut und prozentual ermittelt und für die Gruppen "Delirium tremens mit und ohne Halluzinationen" mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests verglichen.

Die statistische Beratung erfolgte durch Mitarbeiter des Hochschulrechenzentrums der Universität Duisburg-Essen.

2.2.3 Registrierung der Untersuchungsbefunde

Die Untersuchungskriterien wurden bei allen Patienten auf von uns in Anlehnung an frühere Untersuchungen (Holzbach et al. 1981, Bühler et al. 1982) konzipierten standardisierten Untersuchungsbögen festgehalten.

Auf diesen Untersuchungsbögen wurden Personalien, Alter und alkoholismusbedingte Vorerkrankungen, trinkanamnestiche Daten sowie auch soziale Schäden, aktueller neurologischer und psychopathologischer Aufnahmebefund sowie Entwicklung der Symptomatik im Verlauf mit Schwerpunkt auf Registrierung von Entzugssymptomen und der aufgetretenen Halluzinationen und schließlich der ermittelte Thiaminspiegel im Blut festgehalten.

Die Erfassung der Symptomatik (gemäß der Definitionen nach dem AMPD-System) erfolgte nur nach Vorkommen ja oder nein und wurde nicht quantifiziert.

Die von den Patienten gemachten Angaben zu den Trinkgewohnheiten erlaubten aufgrund der zu beobachtenden Neigung zur Dissimulation und gelegentlich auch zur Aggravation lediglich eine grobe Abschätzung der Schwere der Krankheit.

Ähnliches gilt für die eigenanamnestischen Daten zu alkoholismusbedingten Vorerkrankungen und den vorbestehenden sozialen Schäden mit Ausnahme von Leberschäden als Vorerkrankung.

Diese konnten anhand einer Erhöhung der Transaminasen und/oder der Gamma-Glutamyl-Transferase im Aufnahmelabor festgestellt werden.

Daher wurden diese zum größten Teil nicht objektivierbaren Daten nur teilweise zur Beurteilung der Schwere der Krankheit herangezogen.

Bei der uns besonders wichtig erscheinenden gezielten Fragestellung nach einem Unterschied der Thiaminspiegel bei Patienten mit Delirium tremens mit und ohne Halluzinationen wurden auch die Angaben der Patienten zu Trinkgewohnheiten, körperlichen und sozialen Schäden verglichen.

Die Daten und Symptome der untersuchten Patienten wurden auf den folgenden von uns konzipierten Untersuchungsbögen festgehalten:

Untersuchungsbogen Vitamin B1-Spiegel bei alkoholismusbedingten Erkrankungen

Nr. :

Datum:

Initialen

1) Alter

2) Geschlecht

männlich=1

weiblich=0

3) Vitamin B1-Spiegel in Mikrogramm pro Liter

4) Wievielte B1-Bestimmung?

5) Kontrollbestimmung?

Vorerkrankungen

6) Magen-Darm-Trakt

7) Gehirn

8) Herz/Kreislauf

9) Leber

10) Haut

11) Delir

12) Polyneuropathie

13) Halluzinationen

14) Korsakow

15) Paranoia

16) Krampfanfälle

17) Sonstige

Diagnose

18) Entzugssyndrom

19) Delir

20) Halluzinose

21) Korsakow-Syndrom

22) Grand Mal/Alkoholepilepsie

23) Alkoholparanoid

24) Alkoholdepression

25) Alkoholintoxikation

26) Schädlicher Alkoholgebrauch

27) Sonstige

Ausmaß und Dauer der Alkoholkrankheit

- 28) Alkoholmenge in Gramm pro Tag
- 29) Dauer der Alkoholkrankheit in Jahren

soziale Schäden

- 30) Familie
- 31) Partnerschaft
- 32) Beruf
- 33) Wohnung
- 34) Finanzen
- 35) Führerschein
- 36) Gesetzeskonflikt

aktuelle Symptomatik der Alkoholkrankheit

Polyneuropathie

- 37) Muskeleigenreflexe fehlend/abgeschwächt
- 38) Paresen
- 39) Sensibilitätsstörungen
- 40) sonstige neurologische Symptome

hirnorganische Veränderungen

Bewusstsein

- 41) benommen
- 42) somnolent
- 43) soporös
- 44) komatös

Orientierungsstörungen

- 45) zeitlich
- 46) örtlich
- 47) zur Person

intellektuelle Fähigkeiten

- 48) Konzentrationsstörungen
- 49) Auffassungsstörungen
- 50) Merkfähigkeitsstörungen

Entzugssymptome/Delir

- 51) Tachykardie
- 52) Tremor
- 53) Hyperhidrosis
- 54) Paranoid
- 55) Halluzinationen
- 56) Suggestibilität
- 57) Orientiertheit
- 58) Grand Mal

Wahrnehmungsstörungen (Halluzinationen)

- 59) optisch monomorph
- 60) optisch szenisch
- 61) akustisch
- 62) haptisch
- 63) gustatorisch
- 64) olfaktorisch

65) Wahn

66) affektive Störungen

Korsakow-Symptomatik

- 67) Orientierung gestört
- 68) Merkfähigkeit gestört
- 69) Konfabulationen

70) Sonstiges

3. Ergebnisse

3.1 Daten und Symptome der untersuchten Alkoholiker

Zunächst wurden sämtliche alkoholkranken Patienten hinsichtlich der Kriterien des Dokumentationsbogens deskriptiv ausgewertet (Tabellen 2-5).

214 (78,7%) der Patienten waren männlich, 58 (21,3%) weiblich.

Das Durchschnittsalter betrug 46,3 Jahre bei einer Standardabweichung von 11,4. Der jüngste Patient war 24 Jahre, der älteste 83 Jahre alt.

Die von den Patienten angegebene durchschnittliche tägliche Alkoholmenge betrug 306,7 Gramm (Standardabweichung 135,4) bei einer durchschnittlichen Dauer der Alkoholkrankheit von 15,3 Jahren, wobei auch hier die Standardabweichung mit 8,3 Jahren sehr hoch liegt.

Die niedrigste angegebene tägliche Trinkmenge betrug 60 Gramm, die höchste 800 Gramm. Auch die Dauer der Alkoholkrankheit war sehr unterschiedlich, wobei die kürzeste Dauer 1 Jahr und die längste Dauer 40 Jahre betrug.

Tab. 2: Soziodemographische Daten und Alkoholanamnese

n=272	Anzahl	Häufigkeit		
männlich	214	78,7%		
weiblich	58	21,3%		
	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Alter in Jahren	46,3	11,4	24	83
Alkoholmenge in Gramm/Tag	306,7	135,4	60	800
Dauer der Alkoholkrankheit in Jahren	15,3	8,3	1	40

Bei den Angaben zu alkoholassoziierten Vorerkrankungen wurde bei 76,1% aller Patienten (n=207) eine Leberschädigung registriert.

Seltener wurden vor allem alkoholassoziierte Erkrankungen der Haut (3,7%, n=10), Herzerkrankungen (5,1%, n=14), Paranoia (4%, n=11) und Korsakow-Syndrom (5,9%, n=16) als Vorerkrankungen angegeben.

Bei 14% (n=38) der Patienten bestanden anamnestisch Hirnschäden, eine Polyneuropathie bestand anamnestisch bei 37 Patienten (13,6%).

Krampfanfälle fanden sich bei 86 (31,6%) Patienten in der Vorgeschichte.

Etwas seltener, bei 26,1% (n=71), fanden sich Vorerkrankungen des Magen-Darm-Traktes.

Während 50 Patienten (18,4%) von einem Delirium in der Vorgeschichte berichteten, gaben 14,7% (n=40) an, bereits einmal halluziniert zu haben.

Sonstige Vorerkrankungen wurden von 42 (15,4%) angegeben. Hierunter befanden sich z.B. Patienten mit Wernicke-Enzephalopathien, Myopathien etc.

Tab. 3: Vorerkrankungen

Vorerkrankung	Anzahl	Häufigkeit
Leber	207	76,1%
Krampfanfälle	86	31,6%
Magen-Darm-Erkrankungen	71	26,1%
Delirium	50	18,4%
Halluzinationen	40	14,7%
Gehirn	38	14%
Polyneuropathie	37	13,6%
Korsakow-Syndrom	16	5,9%
Herz	14	5,1%
Paranoia	11	4%
Haut	10	3,7%
Sonstige	42	15,4%

Unter den 272 untersuchten Patienten befanden sich 59 (21,7%) mit der Diagnose Alkoholintoxikation (F10.0), Alkoholabhängigkeit (F10.2) wurde bei 66 (24,3%), ein Entzugssyndrom (F10.3) bei 100 (36,8%), ein Delirium tremens (F 10.4) bei 65 Patienten (23,9%) diagnostiziert.

Ein Korsakow-Syndrom (F10.6) trat bei 28 (10,3%) der Patienten auf, während die Alkoholhalluzinose (F10.52) mit 5 (1,8%), das Alkoholparanoid (F10.51) mit 9 (3,3%) sowie die Alkoholdepression (F10.54) mit 14 (5,1%) Fällen eher seltenere Diagnosen waren.

Sonstige und nicht näher bezeichnete Diagnosen (F10.8/F10.9) wurden 48 mal (17,6%) genannt.

Tab. 4: Diagnosen nach ICD-10

Diagnosen	Anzahl	Häufigkeit
Alkoholintoxikation (F10.0)	59	21,7%
Alkoholabhängigkeit (F10.2)	66	24,3%
Entzugssyndrom (F10.3)	100	36,8%
Delirium tremens (F10.4)	65	23,9%
Alkoholparanoid (F10.51)	9	3,3%
Alkoholhalluzinose (F10.52)	5	1,8%
Alkoholdepression (F10.54)	14	5,1%
Korsakow-Syndrom (F10.6)	28	10,3%
Sonstige Diagnosen (F10.8/F10.9)	48	17,6%

Bei der Erstuntersuchung fielen bei 122 (44,9%) der Patienten fehlende oder abgeschwächte Muskeleigenreflexe auf, 63 Patienten (23,2%) hatten Sensibilitätsstörungen.

Lediglich bei 15 Patienten (5,5%) fanden sich in der klinischen Untersuchung Paresen.

Sonstige neurologische Symptome (z.B. Ataxie, Nystagmus etc.) hatten 61 (22,4%) Patienten.

Ausgeprägte **Vigilanzstörungen** fanden sich bei den hier untersuchten Patienten eher selten. 13 (4,8%) der Patienten waren somnolent, nur 2 (0,8%) soporös oder komatös.

Die Untersuchung hinsichtlich **hirnorganischer Symptome** zum Aufnahmezeitpunkt ergab bei 89 (32,7%) der Patienten zeitliche, bei 45 (16,5%) örtliche und bei 20 Patienten (7,4%) Orientierungsstörungen zur eigenen Person. Konzentrationsstörungen fielen bei 101 (37,1%), Auffassungsstörungen bei 68 (25%), Merkfähigkeitsstörungen bei 65 (23,9%) der Patienten auf.

Unter den registrierten **Entzugssymptomen** zeigten mit einer Anzahl von 230 (86,1%) die meisten eine Tachykardie, auch ein Tremor wurde bei 186 (69,7%) Patienten häufig beobachtet. 144 Patienten (53,9%) entwickelten eine Hyperhidrosis.

Unter den **psychotischen Symptomen** im Entzug dominierten Halluzinationen, welche bei 57 Patienten (21,3%) beobachtet wurden, während paranoide Symptome im Zusammenhang mit Entzug bei 15 Patienten (5,6%) und Suggestibilität bei 24 (9%) festgestellt werden konnten.

Orientierungs- und Bewusstseinsstörungen im Zusammenhang mit Alkoholentzug traten bei 65 (24,3%) der Patienten auf. 60 Patienten (22,5%) erlitten einen Entzugskrampfanfall.

Unter den Halluzinationen, die im gesamten Verlauf beobachtet wurden, waren optisch monomorphe Halluzinationen bei 49 (18%) Patienten zu verzeichnen, während optisch szenische Halluzinationen bei 11 (4%) aller Patienten festgestellt wurden. Akustische Halluzinationen wurden bei 27 (9,9%) der Untersuchten gefunden, während taktile Halluzinationen mit 5 Fällen (1,8%) selten auftraten. Sowohl olfaktorische als auch gustatorische Halluzinationen konnten bei keinem Patienten beobachtet werden.

Im gesamten Verlauf der stationären Behandlung gaben 23 Patienten (8,5%) paranoide Symptome an, ausgeprägte affektive Symptome wurden bei 41 (15,1%) festgestellt. Nach Abklingen der Entzugssymptome wurden noch bei 36 Patienten (13,2%) Orientierungsstörungen, bei 54 Patienten Merkfähigkeitsstörungen (19,9%) sowie bei 8 Patienten (2,9%) ausgeprägte Konfabulationen beobachtet.

Tab. 5: Psychische und neurologische Symptome

Symptome/Syndrome	Anzahl	Häufigkeit
Polyneuropathie		
Fehlende/abgeschwächte Muskeleigenreflexe	122	44,9%
Sensibilitätsstörungen	63	23,2%
Paresen	15	5,5%
Sonstige neurologische Symptome	61	22,4%
Vigilanzstörungen		
Somnolent	13	4,8%
Soporös	1	0,4%
Komatös	1	0,4%
Hirnorganische Symptomatik bei Aufnahme		
Orientierungsstörung zeitlich	89	32,7%
Örtlich	45	16,5%
Zur Person	20	7,4%
Konzentrationsstörungen	101	37,1%
Auffassungsstörungen	68	25,00%
Merkfähigkeitsstörungen	65	23,9%
Entzugssymptome		
Tachykardie	230	86,1%
Tremor	186	69,7%
Hyperhidrosis	144	53,9%
Paranoid	15	5,6%
Halluzinationen	57	21,3%
Suggestibilität	24	9%
Orientierungs-/Bewußtseinsstörung	65	24,3%
Krampfanfall	80	22,5%
Halluzinationen		
Optisch monomorph	49	18%
Optisch szenisch	11	4%
Akustisch	27	9,9%
Taktil	5	1,8%
Gustatorisch	0	
Olfaktorisch	0	
Paranoide Symptome im Verlauf	23	8,5%
Affektive Symptome im Verlauf	41	15,1%
Hirnorganische Symptome nach Abklingen der Entzugssymptome		
Orientierungsstörung	36	13,2%
Merkfähigkeitsstörung	54	19,9%
Konfabulationen	8	2,9%

3.2 Vitamin B1-Spiegel der Alkoholiker im Vergleich zur Kontrollgruppe

In Anlehnung an die in Kapitel 1.2 formulierten Hypothesen wurden die Patienten nach Diagnosen bzw. Symptomen und Syndromen in Untergruppen aufgeteilt.

Für die einzelnen Gruppen wurden die Normalverteilungsparameter der Thiaminspiegel ermittelt und mit der Kontrollgruppe verglichen.

3.2.1 Differenzierung nach Alter und Geschlecht

Im Hinblick auf die Fragestellung, ob bei Alkoholkranken generell ein erniedrigter Thiaminspiegel besteht (vgl. 1. Hypothese in Kapitel 1.2), wurden zunächst alle alkoholkranken Patienten (n=258) mit der Kontrollgruppe (n=30) verglichen.

Bei der Kontrollgruppe (n=30) fand sich ein Vitamin B1-Spiegel von 75,4 µg/l (Mittelwert) mit einer Standardabweichung von 14,8.

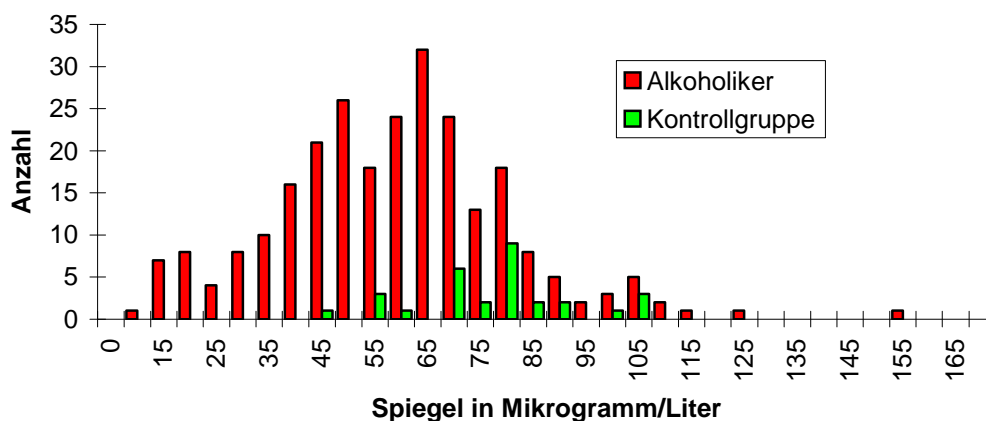
Der höchste gemessene Wert betrug 103 µg/l, der niedrigste 42 µg/l.

Bei den alkoholkranken Patienten hingegen (n=258) fand sich ein deutlich niedrigerer Mittelwert von 56,9 µg/l mit einer deutlich höheren Standardabweichung von 21,8 bei einem Minimalwert von 6 µg/l und einem Maximalwert von 152 µg/l.

Der Unterschied der beiden Mittelwerte der Thiaminspiegel war signifikant ($p < 0,001$).

Dies verdeutlicht auch die Abbildung (Abb. 1), auf der die Häufigkeitsverteilung der Vitaminspiegel der alkoholkranken Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe dargestellt ist. Beide Gruppen zeigen jeweils normalverteilte Thiaminblutspiegel, wobei die Kurve der alkoholkranken Patienten (rot) erheblich nach links verschoben ist.

Abb. 1: Vitamin B1-Spiegel bei Alkoholikern und Kontrollgruppe



Die überwiegende Anzahl der alkoholkranken Patienten waren Männer (n=203).

Der Thiaminspiegel der Männer war bei einem Mittelwert von 56,6 µg/l

(Standardabweichung +- 22,4) wenig unterschiedlich zu dem der Frauen

(n=55, Mittelwert 57,7 µg/l, Standardabweichung +- 19,2).

Bei beiden Geschlechtern war im Vergleich zur Kontrollgruppe (Mittelwert 75,4 µg/l) der

Thiaminspiegel signifikant erniedrigt (p<0,001).

Ebenfalls signifikante Unterschiede (p<0,001) fanden sich bei den einzelnen nach Alter getrennten

Gruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe (siehe Tabelle 6).

Tab. 6: Vitamin B1-Spiegel im Vergleich zur Kontrollgruppe

Kriterium: Alter und Geschlecht

	Anzahl	Mittelwert (µg/l)	Standardabweichung	Varianz	Minimum	Maximum	Vergleich mit Kontrollgruppe
Kontrollgruppe	30	75,4	14,8	220,0	42	103	
Alkoholkranke Patienten	258	56,9	21,8	473,6	6	152	P<0,001
Patienten bis 34 Jahre	38	59,4	21,4	459,5	11	103	P<0,001
Patienten von 35 bis 46 Jahren	120	59,2	19,8	392,5	6	113	P<0,001
Patienten von 47 bis 58 Jahren	55	55,8	20,9	438,6	12	102	P<0,001
Patienten über 59 Jahre	45	50,2	26,7	712,4	12	152	P<0,001
Alkoholranke Männer	203	56,6	22,4	503,1	6	152	P<0,001
Alkoholranke Frauen	55	57,7	19,3	371,2	12	102	P<0,001

3.2.2 Differenzierung nach Diagnosen

Im Hinblick auf die Frage nach Unterschieden der Thiaminspiegel wurden die nach Diagnosen unterteilten Gruppen jeweils mit der Kontrollgruppe verglichen (vgl. 2. Hypothese in Kapitel 1.2).

Bei den nach Diagnosen gebildeten Gruppen fand sich lediglich bei der Diagnose Alkoholdepression (n=14) mit einem Mittelwert von 66 µg/l bei einer Standardabweichung von 21,2 kein signifikant erniedrigter Thiaminspiegel im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Bei der Alkoholhalluzinose (n=50, Mittelwert 56,4 µg/l, Standardabweichung 17,4) waren die Unterschiede ebenso wie bei der Diagnose Alkoholabhängigkeit (n=60) mit einem Mittelwert von 62,8 µg/l bei einer Standardabweichung von 21,1 signifikant ($p < 0,02$ bzw. $p < 0,01$).

Bei sämtlichen übrigen Diagnosen waren die Differenzen der Thiaminspiegel im Vergleich zur Kontrollgruppe mit $p < 0,001$ signifikant (siehe Tab. 7).

Bei der Diagnose Alkoholintoxikation (n=55) fand sich ein Mittelwert von 58,7 µg/l bei einer Standardabweichung von 24,6. Bei einem dieser Patienten wurde auch der mit 152 µg/l überhaupt höchste Thiaminspiegel gemessen.

Ähnliche Werte wurden auch bei Patienten mit der Diagnose Entzugssyndrom (n=97) mit einem Mittelwert von 55,8 µg/l bei einer Standardabweichung von 19,9 ermittelt.

Niedrigere Thiaminspiegel fanden sich bei Patienten mit Alkoholparanoid (n=9) mit 51,3 µg/l und einer sehr niedrigen Standardabweichung von 12,4, bei Patienten mit Delirium tremens (n=61) mit 51,8 µg/l und einer Standardabweichung von 19,2 sowie bei den Patienten mit sonstigen/nicht näher bezeichneten Diagnosen (n=46), wo ein Mittelwert von 52,4 µg/l bei einer Standardabweichung von 25,5 ermittelt wurde.

Extrem niedrige Thiaminspiegel wurden bei Patienten mit der Diagnose Korsakow-Syndrom (n=25) gemessen.

Der Mittelwert lag hier bei 39,2 µg/l bei einer Standardabweichung von 18,7.

Bei den drei Patienten mit Wernicke-Enzephalopathie fand sich sogar ein Mittelwert von lediglich 14,3 µg/l bei einer Standardabweichung von nur 2,5.

Die gemessenen Werte hier waren 12, 14 und 17 µg/l.

Ebenfalls extrem niedrige Thiaminspiegel wiesen ein Patient mit einer Kardiomyopathie (12 µg/l) und ein Patient mit hepatischer Enzephalopathie mit 33 µg/l auf.

Der niedrigste gemessene Thiaminspiegel (6 µg/l) wurde bei einem Patienten mit Delirium tremens und Korsakow-Syndrom ermittelt.

Tab. 7: Vitamin B1-Spiegel im Vergleich zur Kontrollgruppe

Kriterium: Diagnosen

	Anzahl	Mittelwert (µg/l)	Standard- abweichung	Varianz	Minimum	Maximum	Vergleich mit Kontroll- gruppe
Alkoholintoxikation (F10.0)	55	58,7	24,6	604,5	11	152	P<0,001
Alkoholabhängigkeit (F10.2)	60	62,8	21,1	443,9	15	113	P<0,01
Entzugssyndrom (F10.3)	97	55,8	19,9	394,4	11	124	P<0,001
Delirium tremens (F10.4)	61	51,8	19,2	377,2	6	86	P<0,001
Alkoholparanoid (F10.51)	9	51,3	12,4	153,8	26	65	P<0,001
Alkoholhalluzinose (F10.52)	5	56,4	17,4	302,3	33	80	P<0,02
Alkoholdepression (F10.54)	14	66	21,23	450,8	45	124	P=0,1(n.s.)
Korsakow-Syndrom (F10.6)	25	39,2	18,7	348	6	69	P<0,001
Sonstige Diagnosen (F10.8/F10.9)	46	52,4	25,5	650,6	6	108	P<0,001
Wernicke- Enzephalopathie	3	14,3	2,5	6,3	12	17	P<0,001
Hepatische Enzephalopathie	1	33					
Kardiomyopathie	1	12					

3.2.3 Differenzierung nach alkoholbedingten Symptomen und Syndromen

Auch der Vergleich der Thiaminspiegel bei Patienten mit einzelnen psychischen und neurologischen Symptomen und Syndromen mit der Kontrollgruppe (vgl. 3. Hypothese in Kapitel 1.2) ergab bei nahezu allen Gruppen signifikante Unterschiede ($p < 0,001$).

Lediglich Patienten, die im Verlauf der Beobachtung taktile Halluzinationen entwickelten ($n=4$), wiesen mit einem Mittelwert von $77,5 \mu\text{g/l}$ bei einer Standardabweichung von $17,6$ sogar höhere Thiaminspiegel auf als die Patienten der Kontrollgruppe.

Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.

Patienten mit akustischen Halluzinationen ($n=25$) hingegen unterschieden sich mit einem Mittelwert von $58,2 \mu\text{g/l}$ und einer Standardabweichung von 17 signifikant ($p < 0,001$) von der Kontrollgruppe.

Ebenfalls signifikant war der Unterschied bei Patienten mit optisch monomorphen Halluzinationen ($n=46$) mit einem Mittelwert von $53 \mu\text{g/l}$ und einer Standardabweichung von $18,5$.

Bei Patienten mit optisch szenischen Halluzinationen ($n=10$) wurden mit $59 \mu\text{g/l}$ bei einer Standardabweichung von $21,4$ etwas höhere Spiegel gemessen, die ebenfalls signifikant niedriger waren als bei der Kontrollgruppe ($p < 0,02$).

Relativ hohe Werte (Mittelwert $59,4 \mu\text{g/l}$, Standardabweichung $25,5$) wurden ausserdem bei Patienten mit affektiver Symptomatik ($n=40$) sowie Patienten mit Vigilanzstörungen ($n=17$) mit $61,2 \mu\text{g/l}$ (Standardabweichung $20,8$) gemessen.

Doch auch diese Werte waren im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erniedrigt ($p < 0,01$).

Patienten, die zum Aufnahmezeitpunkt eine hirnrorganische Symptomatik aufwiesen ($n=140$), unterschieden sich mit einem Mittelwert von $52,7 \mu\text{g/l}$ (Standardabweichung $\pm 21,9$) ebenso signifikant ($p < 0,001$) von der Kontrollgruppe wie Patienten mit Suggestibilität ($n=22$) mit einem Mittelwert von $52,4 \mu\text{g/l}$ (Standardabweichung $\pm 19,1$) und Patienten mit Krampfanfall ($n=64$) mit einem Thiaminspiegel von $53,6 \mu\text{g/l}$ (Standardabweichung $18,4$).

Auch Patienten mit vegetativer Entzugssymptomatik ($n=227$), bei denen ein Mittelwert von $57 \mu\text{g/l}$ (Standardabweichung $\pm 21,4$) festgestellt wurde, unterschieden sich signifikant von der Kontrollgruppe ($p < 0,001$).

Niedrige Thiaminspiegel wurden bei Patienten mit Polyneuropathie ($n=44$) mit $49,6 \mu\text{g/l}$ bei einer Standardabweichung von $23,4$, bei Patienten mit sonstigen neurologischen Symptomen ($n=58$) mit $48,6 \mu\text{g/l}$ (Standardabweichung $21,8$), sowie bei Patienten mit hirnrorganischer Symptomatik nach Abklingen der Entzugssymptome ($n=54$) mit $47,5 \mu\text{g/l}$ (Standardabweichung $24,8$) gemessen, wobei auch hier die Unterschiede zur Kontrollgruppe signifikant ($p < 0,001$) waren.

Auch die Patienten ohne Delirium tremens (n=197) mit einem Mittelwert von 58,5 µg/l (Standardabweichung +- 22,3), ohne Korsakow-Syndrom (n=233) mit 58,5 µg/l (Standardabweichung +- 20,9) und ohne Krampfanfall (n=194) mit 57,6 µg/l und einer Standardabweichung von 22,5 unterschieden sich signifikant (p<0,001) von der Kontrollgruppe.

Tab. 8: Vitamin B1-Spiegel im Vergleich zur Kontrollgruppe

Kriterium: psychische und neurologische Symptome

	Anzahl	Mittelwert (µg/l)	Standardabweichung	Varianz	Minimum	Maximum	Vergleich mit Kontrollgruppe
Taktile Halluzinationen	4	77,5	17,6	311	57	100	P=0,82 (n.s.)
Akustische Halluzinationen	25	58,2	17	289,5	32	86	P<0,001
Optisch monomorphe Halluzinationen	46	53	18,5	343	12	86	P<0,001
Optisch szenische Halluzinationen	10	59	21,4	459,1	32	84	P<0,02
Affektive Symptomatik	40	59,4	25,5	650,8	12	100	P<0,001
Vigilanzstörungen	17	61,2	20,8/	434,3	6	102	P<0,01
Hirnorganische Symptomatik bei Aufnahme	140	52,7	21,9	479,6	6	152	P<0,001
Suggestibilität	22	52,4	19,1	364,4	14	84	P<0,001
Krampfanfall	64	53,6	18,4	340,1	11	103	P<0,001
Vegetative Entzugssymptomatik	227	57	21,4	459,7	6	152	P<0,001
Polyneuropathie	44	49,6	23,4	549,2	6	124	P<0,001
Sonstige neurologische Symptome	58	48,6	21,8	474,5	6	102	P<0,001
Hirnorganische Symptomatik nach Entzug	54	47,5	24,8	613,5	6	152	P<0,001
Ohne Korsakow-Syndrom	233	58,49	20,9	434,7	11	152	P<0,001
Ohne Krampfanfall	194	57,6	22,5	495	6	152	P<0,001
Ohne Delirium tremens	197	58,5	22,3	497,9	11	152	P<0,001

3.2.4 Vitamin B1-Spiegel von Patienten mit Delirium tremens in Kombination mit zusätzlichen Symptomen im Vergleich zur Kontrollgruppe

Da unser besonderes Interesse den Patienten mit Delirium tremens galt, wurden die Thiaminspiegel der deliranten Patienten (vgl. Fragestellung 4. in Kapitel 1.2) bei Vorliegen verschiedener zusätzlicher Symptome (v.a. Halluzinationen, vgl. Frage 5.) mit der Kontrollgruppe verglichen.

Der Unterschied der Thiaminspiegel der Patienten mit Delirium tremens (n=61, Mittelwert 51,8, Standardabweichung 19,2) zur Kontrollgruppe war signifikant ($p < 0,001$).

Die Patienten mit Delirium tremens mit Halluzinationen (n=45) wiesen einen Mittelwert der Thiaminspiegel von 53,9 $\mu\text{g/l}$ auf (Standardabweichung $\pm 18,6$).

Bei Patienten mit Delirium tremens ohne Halluzinationen (n=16) fand sich ein Mittelwert von 45,7 $\mu\text{g/l}$ bei einer Standardabweichung von 20.

Auch hier war der Unterschied der Thiaminspiegel im Vergleich zur Kontrollgruppe jeweils signifikant ($p < 0,001$).

Ebenso war der Unterschied bei Patienten mit Korsakow-Syndrom ohne Delirium tremens (n=15) mit einem Mittelwert von 40,8 $\mu\text{g/l}$ (Standardabweichung 18,2) sowie Patienten mit Korsakow-Syndrom und Delirium tremens (n=10) mit 36,7 $\mu\text{g/l}$ bei einer Standardabweichung von 20,1 im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant ($p < 0,001$).

Bei Patienten mit Delirium tremens ohne Korsakow-Syndrom (n=51) betrug der Mittelwert der Thiaminspiegel 54,7 $\mu\text{g/l}$ und die Standardabweichung 17,7, wobei auch hier ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe ermittelt wurde ($p < 0,001$).

Auch bei Patienten mit Delirium tremens mit Krampfanfall (n=16, Mittelwert 53,2 $\mu\text{g/l}$, Standardabweichung 22,6) und ohne Krampfanfall (n=45, Mittelwert 51,2 $\mu\text{g/l}$, Standardabweichung 18,1) war der Unterschied zur Nichtalkoholikergruppe signifikant mit jeweils $p < 0,001$.

Patienten mit optisch monomorphen Halluzinationen im Delirium (n=35) wiesen einen Mittelwert von 50,2 $\mu\text{g/l}$ und eine Standardabweichung von 18,6 auf.

Bei Patienten mit Delirium tremens mit optisch szenischen Halluzinationen (n=8) betrug der Spiegel 58,6 $\mu\text{g/l}$ und die Standardabweichung 21,4.

Auch hierbei waren die Unterschiede signifikant ($p < 0,001$ bzw. $p < 0,02$), wobei die Thiaminspiegel der Patienten mit monomorphen Halluzinationen niedriger waren.

Sehr niedrige Thiaminspiegel wurden bei Patienten mit Delirium tremens und Polyneuropathie (n=11) mit lediglich 35,3 $\mu\text{g/l}$ gemessen (Standardabweichung 18,7).

Die Thiaminspiegel bei Patienten mit Delirium mit Halluzinationen und Polyneuropathie (n=6) betragen im Mittel 35,2 µg/l bei einer niedrigen Standardabweichung von 16,7.

Bei Patienten mit Delirium ohne Halluzinationen mit Polyneuropathie (n=5) wurde ein durchschnittlicher Spiegel von 35,4 µg/l mit einer höheren Standardabweichung von 22,9 ermittelt.

Bei den Patienten mit Delirium ohne Polyneuropathie waren die Mittelwerte der Patienten mit Halluzinationen (n=36) mit 56,5 µg/l (Standardabweichung 17,9) und der Patienten ohne Halluzinationen (n=16) mit 50,4 µg/l (Standardabweichung 17,7) höher als die Werte der Patienten mit Delirium mit Polyneuropathie.

Sämtliche dieser genannten Gruppen mit und ohne Polyneuropathie wiesen jedoch signifikant niedrigere Thiaminspiegel als die Kontrollgruppe auf ($p < 0,001$).

Tab. 9: Vitamin B1-Spiegel im Vergleich zur Kontrollgruppe**Kriterium: Delirium tremens in Kombination mit zusätzlichen Symptomen**

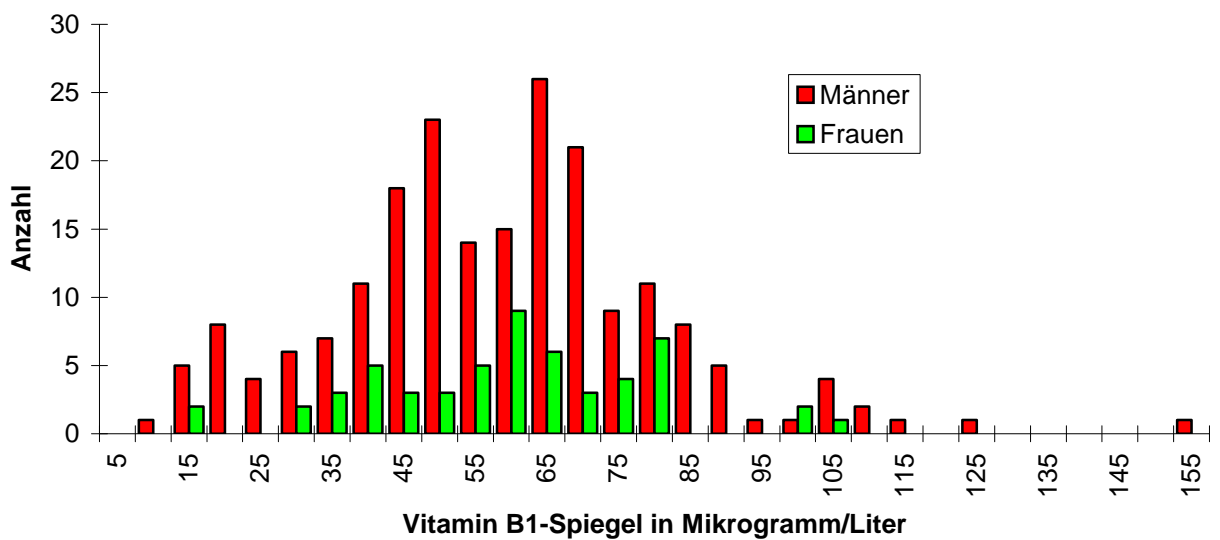
	Anzahl	Mittelwert (µg/l)	Standard- abweichung	Varianz	Minimum	Maximum	Vergleich mit Kontroll- gruppe
Delirium tremens	61	51,8	19,2	377,2	6	86	P<0,001
Delirium tremens mit Halluzinationen	45	53,9	18,6	346,1	12	86	P<0,001
Delirium tremens ohne Halluzinationen	16	45,7	20	400,8	6	82	P<0,001
Delirium tremens mit Korsakow- Syndrom	10	36,7	20,1	402,2	6	67	P<0,001
Delirium tremens ohne Korsakow- Syndrom	51	54,7	17,7	314,1	21	86	P<0,001
Korsakow- Syndrom ohne Delirium tremens	15	40,8	18,2	330,7	12	69	P<0,001
Delirium tremens mit Krampfanfall	16	53,2	22,6	510,3	14	86	P<0,001
Delirium tremens ohne Krampfanfall	45	51,2	18,1	337,8	6	82	P<0,001
Delirium tremens mit monomorphen Halluzinationen	35	50,2	18,6	345,7	12	80	P<0,001
Delirium tremens mit szenischen Halluzinationen	8	58,6	21,4	457,4	32	84	P<0,02
Delirium tremens und PNP	11	35,3	18,7	349,2	6	66	P<0,001
Delirium tremens mit Halluzinationen und PNP	6	35,2	16,7	279	14	63	P<0,001
Delirium tremens ohne Halluzinationen mit PNP	5	35,4	22,9	524,3	6	66	P<0,001
Delirium tremens ohne Halluzinationen ohne PNP	11	50,36	17,7	314,4	21	82	P<0,001
Delirium tremens mit Halluzinationen ohne PNP	36	56,5	17,9	321,2	12	86	P<0,001

3.3 Vergleich der Vitamin B1-Spiegel ausgesuchter Gruppen der Alkoholiker untereinander (Abb. 2-9)

Bei dem Vergleich der Mittelwerte der Thiaminspiegel alkoholkranker Männer (56,6 µg/l) und alkoholkranker Frauen (57,7 µg/l) ergab sich kein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied.

Dies wird auch in Abbildung 2 deutlich, wo sich bei unterschiedlich hoher Fallzahl (203 vs. 55) die Mittelwerte ähnlich verteilt darstellen.

Abb. 2: Vitamin B1-Spiegel bei männlichen und weiblichen alkoholkranken Patienten



3.3.1 Vergleich der Vitamin B1-Spiegel bei Vorliegen spezieller Diagnosen

In Anlehnung an die in Kapitel 1.2. formulierte 2. Hypothese wurden die Thiaminspiegel bei alkoholkranken Patienten mit speziellen Diagnosen mit Alkoholikern, bei denen diese Diagnosen fehlten, verglichen.

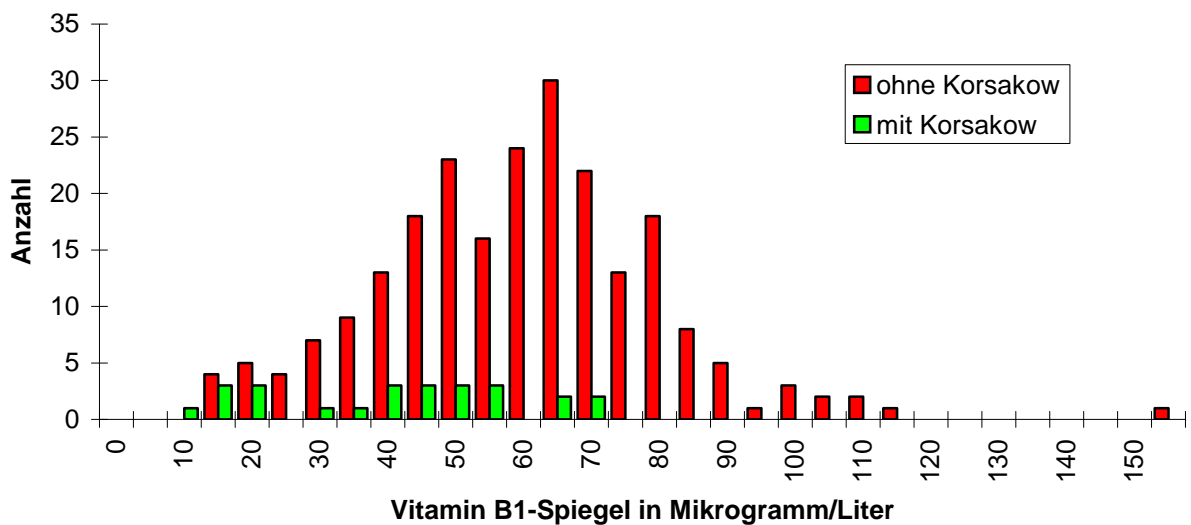
Zunächst wurden Patienten mit und ohne Korsakow-Syndrom verglichen.

Die Thiaminspiegel der Patienten mit Korsakow-Syndrom waren wesentlich niedriger als bei Patienten ohne Korsakow-Syndrom (39,2 µg/l vs. 58,5 µg/l).

Der Unterschied war signifikant ($p < 0,001$).

Dies zeigt sich auch in einer deutlichen Linksverschiebung der grünen Verteilungskurve der Thiaminspiegel der Korsakow-Patienten (Abb. 3).

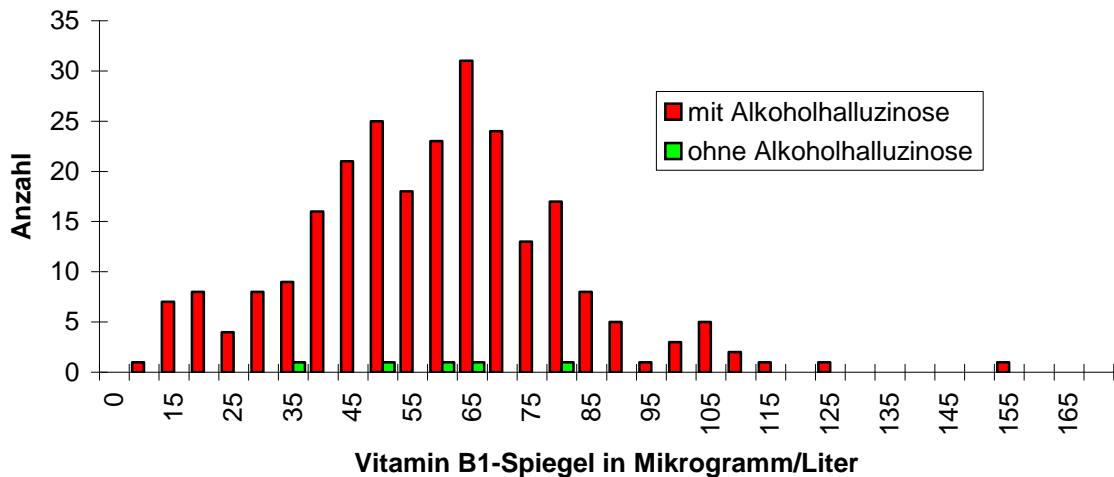
Abb. 3: Vitamin B1-Spiegel bei Patienten mit und ohne Korsakow-Syndrom



Kein signifikanter Unterschied hingegen wurde bei Patienten mit und ohne Alkoholhalluzinose gefunden (Abb. 4).

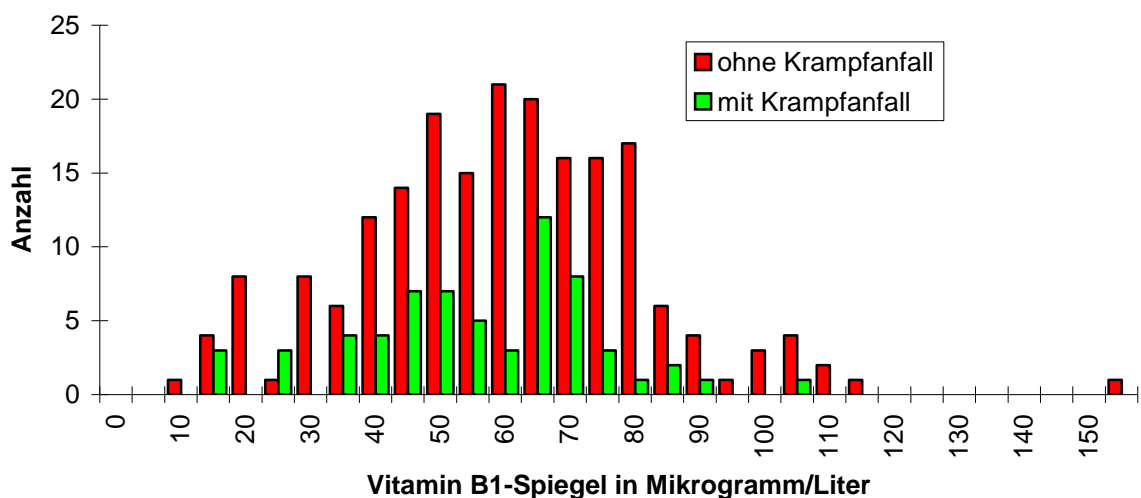
Vielmehr waren die Thiaminspiegel annähernd gleich (56,4 µg/l vs. 56,9 µg/l).

Abb. 4: Vitamin B1-Spiegel bei Patienten mit und ohne Alkoholhalluzinose



Auch bei den Patienten mit und ohne Krampfanfall (Abb. 5) konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden, wobei die Thiaminspiegel bei den Patienten mit Krampfanfall tendenziell niedriger waren (53,6 µg/l vs. 57,6 µg/l).

Abb. 5: Vitamin B1-Spiegel bei Patienten mit und ohne Krampfanfall



Tab. 10: Vergleich der Thiaminspiegel bei speziellen Diagnosen

	Anzahl	Mittelwert (µg/l)	SD	
1)				
Alkoholranke Männer	203	56,6	22,4	
Vs.				n.s.
Alkoholranke Frauen	55	57,7	19,3	
2)				
Mit Korsakow-Syndrom	25	39,2	18,7	
Vs.				P<0,001
Ohne Korsakow-Syndrom	233	58,5	20,9	
3)				
Mit Alkoholhalluzinose	5	56,4	17,4	
Vs.				n.s.
Ohne Alkoholhalluzinose	253	56,9	21,9	
4)				
Mit Krampfanfall	64	53,6	18,4	
Vs.				n.s.
Ohne Krampfanfall	194	57,6	22,5	

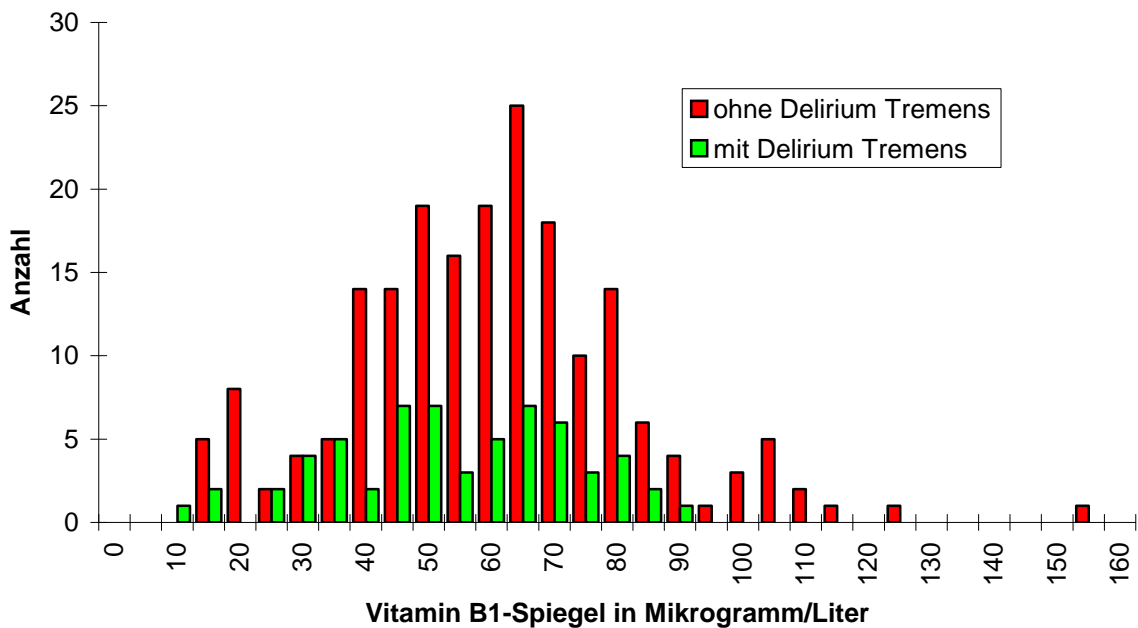
3.3.2 Vergleich der Vitamin B1-Spiegel deliranter Patienten mit und ohne Halluzinationen

Besonderes Gewicht wurde auf die Untersuchung deliranter Patienten gelegt (vgl. Hypothese 4. in Kapitel 1.2).

Bezüglich der Thiaminspiegel konnte eine signifikante Erniedrigung bei den Patienten mit Delirium (Mittelwert 51,8 µg/l) im Vergleich zu nicht deliranten Patienten (Mittelwert 58,5 µg/l) festgestellt werden ($p < 0,05$).

Dies ist an einer deutlichen Linksverschiebung der Verteilungswerte der Thiaminspiegel der deliranten Patienten zu erkennen (Abb. 6).

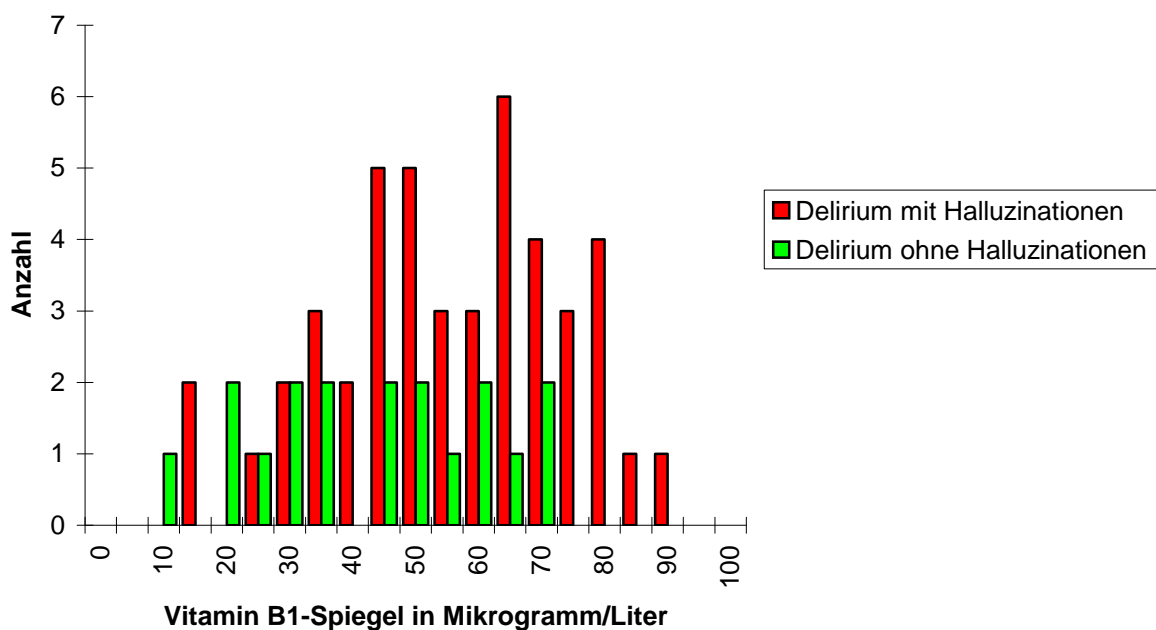
Abb. 6: Vitamin B1-Spiegel bei Patienten mit und ohne Delirium tremens



Besonderes Interesse galt bei dieser Untersuchung dem Zusammenhang von Halluzinationen im Delirium tremens mit den Thiaminspiegeln (vgl. Hypothese 5. in Kapitel 1.2)

Im direkten Vergleich der deliranten Patienten mit und ohne Halluzinationen fand sich bei den Patienten ohne Halluzinationen ein niedrigerer Mittelwert (45,7 $\mu\text{g/l}$ vs. 53,9 $\mu\text{g/l}$), wobei dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war (Abb. 7).

Abb. 7: Vitamin B1-Spiegel bei Patienten mit Delirium tremens mit und ohne Halluzinationen

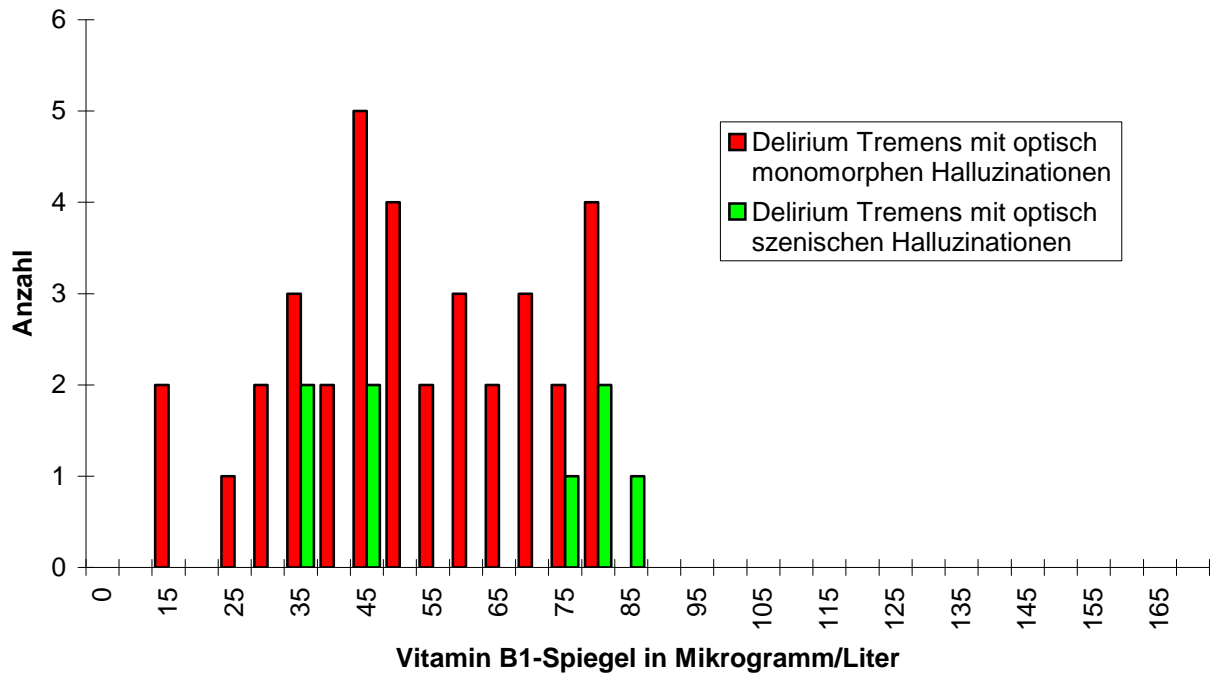


Beim Vergleich deliranter Patienten mit Halluzinationen mit Patienten ohne Delirium fanden sich lediglich geringfügig unterschiedliche Mittelwerte (53,9 $\mu\text{g/l}$ vs. 58,5 $\mu\text{g/l}$) ohne signifikanten Unterschied.

Beim Vergleich der deliranten Patienten ohne Halluzinationen mit alkoholkranken Patienten ohne Delirium tremens fiel ein wesentlich höherer Unterschied auf (45,7 $\mu\text{g/l}$ vs. 58,5 $\mu\text{g/l}$), welcher statistisch signifikant ist ($p < 0,05$).

Der Vergleich der Qualität der optischen Halluzinationen im Delirium (szenisch vs. monomorph) ergab keinen signifikanten Unterschied bei jedoch tendenziell niedrigeren Thiaminspiegeln bei Patienten mit optisch monomorphen Halluzinationen (50,2 µg/l vs. 58,6 µg/l) (Abb. 8)

Abb. 8: Vitamin B1-Spiegel bei Patienten mit Delirium tremens mit optisch monomorphen und optisch szenischen Halluzinationen



Tab. 11: Vergleich der Thiaminspiegel deliranter Patienten mit und ohne Halluzinationen

	Anzahl	Mittelwert (µg/l)	SD	
1)				
Mit Delirium tremens	61	51,8	19,2	
Vs.				P<0,05
Ohne Delirium tremens	197	58,5	22,3	
2)				
Delirium tremens mit Halluzinationen	45	53,9	18,6	
Vs.				n.s.
Delirium tremens ohne Halluzinationen	16	45,7	20	
3)				
Delirium tremens mit Halluzinationen	45	53,9	18,6	
Vs.				n.s.
Ohne Delirium tremens	197	58,5	22,3	
4)				
Delirium tremens ohne Halluzinationen	16	45,7	20	
Vs.				P<0,05
Ohne Delirium tremens	197	58,5	22,3	
5)				
Delirium tremens mit optisch szenischen Halluzinationen	8	58,6	21,4	
Vs.				n.s.
Delirium tremens mit optisch monomorphen Halluzinationen	35	50,2	18,6	

3.3.3 Vergleich der Vitamin B1-Spiegel bei Patienten mit Delirium tremens in Kombination mit weiteren Symptomen und Syndromen

Auch die Thiaminspiegel bei Kombination bestimmter Symptome und Syndrome mit Delirium tremens waren für uns von besonderem Interesse (vgl. Hypothesen 3. und 4. in Kapitel 1.2). Daher wurde untersucht, inwieweit sich das Auftreten von Krampfanfällen, Polyneuropathie und Korsakow-Syndrom auf den Thiaminspiegel bei deliranten Patienten auswirkte.

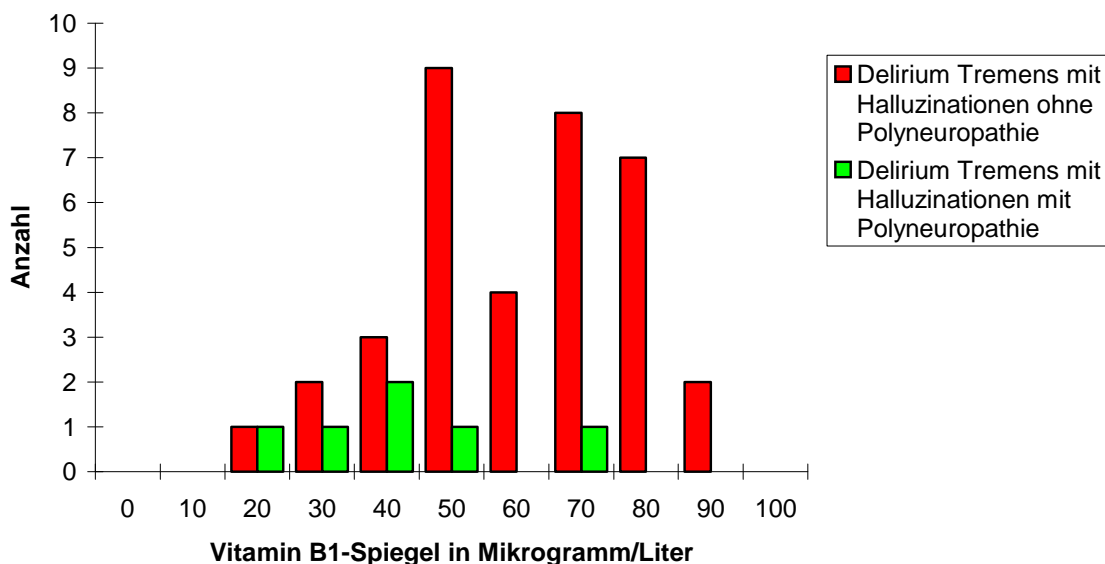
Auffällig niedrigere Mittelwerte fanden sich bei Patienten mit Delirium tremens in Kombination mit einer Polyneuropathie.

Hierbei hatte die Tatsache, ob im Delirium Halluzinationen auftraten oder nicht, fast keinen Einfluss auf den Mittelwert (35,2 µg/l vs. 35,4 µg/l).

Der Unterschied war nicht statistisch signifikant.

Im Gegensatz dazu fand sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,01$) der Thiaminspiegel beim Vergleich deliranter Patienten mit Halluzinationen mit und ohne Polyneuropathie (Mittelwerte 35,2 µg/l vs. 56,5 µg/l), wobei erwartungsgemäss niedrigere Werte bei den Patienten mit PNP gefunden wurden (Abb. 9).

Abb. 9: Vitamin B1-Spiegel bei Patienten mit Delirium tremens mit Halluzinationen mit Polyneuropathie und Patienten mit Delirium tremens und Halluzinationen ohne Polyneuropathie



Ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte der Thiaminspiegel ($p < 0,01$) fand sich ausserdem beim Vergleich der Patienten mit Delirium tremens und Polyneuropathie (Mittelwert $35,3 \mu\text{g/l}$) mit Patienten ohne Delirium tremens (Mittelwert $58,5 \mu\text{g/l}$).

Ob im Delirium tremens ein Entzugskrampfanfall auftrat oder nicht, hatte dahingegen keinen signifikanten Einfluss auf die Thiaminspiegel ($53,2 \mu\text{g/l}$ vs. $51,2 \mu\text{g/l}$).

Erwartungsgemäss wirkte sich die Verbindung mit einem Korsakow-Syndrom und Delirium tremens derartig aus, dass hier ein signifikant niedrigerer Thiaminspiegel als bei den deliranten Patienten ohne Korsakow-Syndrom ($p < 0,01$) verzeichnet werden konnte ($36,7 \mu\text{g/l}$ vs. $54,7 \mu\text{g/l}$).

Andererseits bedeutete jedoch das Vorkommen eines Delirium tremens bei Patienten mit Korsakow-Syndrom keinen signifikanten Unterschied der Thiaminspiegel ($36,7 \mu\text{g/l}$ vs. $40,8 \mu\text{g/l}$) im Vergleich zu den deliranten Patienten ohne Korsakow-Syndrom.

Tab. 12: Vergleich der Thiaminspiegel bei Patienten mit Delirium tremens in Kombination mit weiteren Symptomen und Syndromen

	Anzahl	Mittelwert (µg/l)	SD	
1)				
Delirium tremens mit Halluzinationen mit PNP	6	35,2	16,7	
Vs.				n.s.
Delirium tremens ohne Halluzinationen mit PNP	5	35,4	22,9	
2)				
Delirium tremens mit Halluzinationen mit PNP	6	35,2	16,7	
Vs.				P<0,01
Delirium tremens mit Halluzinationen ohne PNP	36	56,5	17,9	
3)				
Delirium tremens mit PNP	11	35,3	18,7	
Vs.				P<0,01
Ohne Delirium tremens	197	58,5	22,3	
4)				
Delirium tremens mit Krampfanfall	16	53,2	22,6	
Vs.				n.s.
Delirium tremens ohne Krampfanfall	45	51,2	18	
5)				
Delirium tremens mit Korsakow	10	36,7	20,1	
Vs.				P<0,01
Delirium tremens ohne Korsakow	51	54,7	17,7	
6)				
Korsakow mit Delirium tremens	10	36,7	20,1	
Vs.				n.s.
Korsakow ohne Delirium tremens	15	40,8	18,2	

3.4 Vergleich der Merkmale der Patienten mit Delirium tremens mit und ohne Halluzinationen

Die Häufigkeiten aller untersuchten Merkmale bei Patienten mit Delirium tremens mit und ohne Halluzinationen wurden verglichen.

Hierbei wurden also auch die anamnestischen Daten der Patienten herangezogen.

3.4.1 Vergleich der soziodemographischen Daten

Weder die Alters- noch die Geschlechtsverteilung wiesen signifikante Unterschiede auf (siehe Tabelle 13).

Der Mittelwert der Thiaminspiegel bei den Patienten ohne Halluzinationen war mit 45,7 µg/l niedriger als bei den Patienten mit Halluzinationen (53,9 µg/l), allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant.

Auch die Angaben zu den Trinkgewohnheiten (Trinkmenge und -dauer) ergaben keinen signifikanten Unterschied (siehe Tabelle 13).

Tab.13: Vergleich Delirium tremens mit und ohne Halluzinationen

Kriterium: Soziodemographische Daten und Alkoholanamnese

	Delir mit Halluzinationen		Delir ohne Halluzinationen		
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
Alter in Jahren	46,9	11	43,8	10,1	n.s.
Vitamin B1-Spiegel (µg/l)	53,9	18,6	45,7	20,0	n.s.
Alkoholmenge in Gramm/Tag	292,9	137,7	296,5	127,8	n.s.
Dauer der Alkoholkrankheit in Jahren	15,2	6,5	13,3	8,3	n.s.
	Anzahl	Häufigkeit	Anzahl	Häufigkeit	
männlich	35	73%	13	77%	n.s.
weiblich	13	27%	4	23%	n.s.

3.4.2 Vergleich der Vorerkrankungen

Bei den Vorerkrankungen fanden sich bis auf zwei Ausnahmen keine wesentlichen Unterschiede.

Eine Polyneuropathie wurde bei Patienten mit Delirium ohne Halluzinationen etwa fünfmal so häufig angegeben wie bei Patienten mit Halluzinationen (23,5 % vs. 4,2 %).

Auch ein Delirium tremens fand sich mehr als doppelt so häufig bei den Patienten ohne Halluzinationen in der Vorgeschichte (53,3 % vs. 20,8 %).

Bemerkenswert ist, dass bei den Patienten mit Delirium tremens ohne Halluzinationen das Auftreten von Halluzinationen in der Vorgeschichte mit 23,5 % sogar etwas häufiger genannt wurde als bei den deliranten Patienten mit Halluzinationen (20,9 %).

Ein Korsakow-Syndrom fand sich bei 17,6 % der Patienten ohne Halluzinationen in der Vorgeschichte, bei den halluzinierenden Patienten bei lediglich 8,3 %.

Mit Abstand am häufigsten wurden bei beiden Gruppen Vorerkrankungen der Leber angegeben (70,8 vs. 70,6%).

Krampfanfälle in der Vorgeschichte (33,3 % vs. 35,3 %), Magen-Darm-Erkrankungen (25 % vs. 23,5 %) sowie Vorerkrankungen des Gehirns (18,8 % vs. 23,5 %) fanden sich bei beiden Gruppen ähnlich häufig.

Seltenere Vorerkrankungen waren Erkrankungen des Herzens, der Haut sowie paranoide Symptome (Häufigkeit zwischen 0% und 6,3%).

Sonstige Vorerkrankungen (z.B. Wernicke-Enzephalopathie etc.) fanden sich bei den nicht-halluzinierenden Patienten mit 23,5 % häufiger als bei den halluzinierenden Patienten (12,5 %).

**Tab.14: Vergleich Delirium tremens mit und ohne Halluzinationen
Kriterium: Vorerkrankungen**

	Delir mit Halluzinationen		Delir ohne Halluzinationen	
	Anzahl	Häufigkeit	Anzahl	Häufigkeit
Magen-Darm-Trakt	12	25%	4	23,5%
Gehirn	9	18,8%	4	23,5%
Herz	2	4,2%	1	5,9%
Leber	34	70,8%	12	70,6%
Haut	3	6,3%	0	0%
Delir	10	20,8%	6	53,3%
Polyneuropathie	2	4,2%	4	23,5%
Halluzinationen	10	20,9%	4	23,5%
Korsakow	4	8,3%	3	17,6%
Paranoia	2	4,2%	0	0%
Krampfanfälle	16	33,3%	6	35,3%
Sonstige	6	12,5%	4	23,5%

3.4.3 Vergleich der Diagnosen nach ICD-10

Auch bei den bezüglich weiterer psychischer Störungen gestellten Diagnosen fanden sich bis auf eine Ausnahme keine nennenswerten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen der Patienten mit Delirium tremens mit und ohne Halluzinationen.

Lediglich die sonstigen Diagnosen (F10.8/F10.9) wurden bei den nicht-halluzinierenden Patienten deutlich öfter diagnostiziert (35,3 % vs. 8,3 %).

Die Diagnose Alkoholintoxikation wurde bei nicht-halluzinierenden deliranten Patienten mit 17,6 % vs. 6,3 % bei halluzinierenden Patienten häufiger gestellt.

Die Diagnosen Entzugssyndrom und Alkoholabhängigkeit nach ICD 10 schlossen sich bei der Diagnose Delirium tremens aus.

Alkoholdepression, Alkoholparanoid und Alkoholhalluzinose fanden sich lediglich in der zahlenmässig grösseren Gruppe der halluzinierenden Patienten, waren insgesamt mit 2,1 % bis 6,3 % jedoch auch sehr seltene Diagnosen.

Ein begleitendes Korsakow-Syndrom kam bei beiden Gruppen annähernd gleich häufig vor (18,8% vs. 17,6 %).

Tab.15: Vergleich Delirium tremens mit und ohne Halluzinationen
Kriterium: Diagnosen

	Delir mit Halluzinationen		Delir ohne Halluzinationen	
	Anzahl	Häufigkeit	Anzahl	Häufigkeit
Alkoholintoxikation (F10.0)	3	6,3%	3	17,6%
Alkoholabhängigkeit (F10.2)	0	0%	0	0%
Entzugssyndrom (F10.3)	0	0%	0	0%
Delirium tremens (F10.4)	48	100%	17	100%
Alkoholparanoid (F10.51)	3	6,3%	0	0%
Alkoholhalluzinose (F10.52)	1	2,1%	0	0%
Alkoholdepression (F10.54)	2	4,2%	0	0%
Korsakow-Syndrom (F10.6)	9	18,8%	3	17,6%
Sonstige Diagnosen (F10.8/F10.9)	4	8,3%	6	35,3%

3.4.4 Vergleich der psychischen und neurologischen Symptome

Bei den einzelnen untersuchten Symptomen fiel vor allem auf, dass neurologische Symptome bei den Patienten mit Delirium ohne Halluzinationen insgesamt häufiger beobachtet wurden.

Besonders auffällig war, dass Sensibilitätsstörungen bei den Patienten ohne Halluzinationen mehr als doppelt so häufig auftraten wie bei den Patienten mit Halluzinationen (41,2 % vs. 16,7 %).

Fehlende oder abgeschwächte Muskeleigenreflexe (41,2 % vs. 33,8 %) und auch sonstige neurologische Symptome (41,2 % vs. 22,9 %) wurden ebenfalls bei den Patienten ohne Halluzinationen häufiger beobachtet.

Paresen fanden sich nur bei sehr wenigen Patienten (6,3 % vs. 5,9 %).

Vegetative Entzugssymptome (Tachykardie, Tremor, Hyperhidrosis) wurden bei den nicht halluzinierenden Patienten häufiger festgestellt.

Erwartungsgemäss fanden sich neben den Halluzinationen bei den Delir-Patienten mit Halluzinationen auch die Symptome Paranoid und Suggestibilität häufiger.

Bei den Patienten mit Halluzinationen dominierten optische und akustische Halluzinationen, die übrigen Qualitäten traten selten bzw. gar nicht auf.

In Bezug auf das Auftreten von Vigilanzstörungen, hirnorganischen Symptomen, Krampfanfällen, paranoiden und affektiven Symptomen wurden keine nennenswerten Unterschiede festgestellt (siehe Tabelle 16).

Tab.16: Vergleich Delirium tremens mit und ohne Halluzinationen
Kriterium: psychische und neurologische Symptome

Symptome/Syndrome	Delir mit Halluzinationen		Delir ohne Halluzinationen	
	Anzahl	Häufigkeit	Anzahl	Häufigkeit
Polyneuropathie				
Fehlende/abgeschwächte Muskeleigenreflexe	16	33,3%	7	41,2% %
Sensibilitätsstörungen	8	16,7%	7	41,2%
Paresen	3	6,3%	1	5,9%
Sonstige neurologische Symptome	11	22,9%	7	41,2%
Vigilanzstörungen				
Somnolent	2	4,2%	0	0%
Soporös	1	2,1%	0	0%
Komatös	1	2,1%	0	0%
Hirnorganische Symptomatik bei Aufnahme				
Orientierungsstörung zeitlich	25	52,1%	9	52,9%
örtlich	16	33,3%	6	35,3%
Zur Person	7	14,6%	3	17,6%
Konzentrationsstörungen	26	54,2%	9	52,9%
Auffassungsstörungen	18	37,5%	5	29,4%
Merkfähigkeitsstörungen	14	29,2%	4	23,6%
Entzugssymptome				
Tachykardie	43	89,6%	16	94,1%
Tremor	37	77,1%	16	94,1%
Hyperhidrosis	29	60,4%	14	82,3%
Paranoid	6	12,5%	2	11,8%
Halluzinationen	48	100%	0	0%
Suggestibilität	19	39,6%	4	23,6%
Orientierungs- /Bewußtseinsstörung	48	100%	17	100%
Krampfanfall	13	27,1%	4	23,6%
Halluzinationen				
Optisch monomorph	43	89,6%	0	0%
Optisch szenisch	8	16,7%	0	0%
akustisch	18	37,5%	0	0%
taktil	1	2,1%	0	0%
gustatorisch	0	0%	0	0%
olfaktorisch	0	0%	0	0%
Paranoide Symptome im Verlauf	4	8,3%	1	5,9%
Affektive Symptome im Verlauf	7	14,6%	2	11,8%
Hirnorganische Symptome nach Abklingen der Entzugssymptome				
Orientierungsstörung	10	20,1%	3	17,6%
Merkfähigkeitsstörung	14	29,2%	5	29,4%
Konfabulationen	4	8,3%	2	11,8%

3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse (Überprüfung der Hypothesen)

1. Der Vergleich der Thiaminspiegel mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) von 258 Alkoholikern mit der Kontrollgruppe von 30 psychiatrischen Patienten ohne Suchterkrankung ergab im Sinne unserer Hypothese einen signifikant niedrigeren Wert bei den Alkoholikern.

2. Bis auf eine Ausnahme (Alkoholdepression) ergab der Vergleich der Thiaminspiegel mit der Kontrollgruppe bei allen überprüften alkoholbedingten Diagnosen signifikant niedrigere Werte.

Besonders niedrige Thiaminspiegel wurden bei Patienten mit Wernicke-Enzephalopathie (14,3 µg/l) und Korsakow-Syndrom (39,2 µg/l) gefunden.

Hier fand sich sogar auch ein signifikant ($p < 0,001$) niedrigerer Thiaminspiegel im Vergleich zu den übrigen Alkoholikern.

Bei den Patienten mit Alkoholhalluzinose hingegen fand sich kein Unterschied im Vergleich zu Alkoholikern ohne Halluzinose.

3. Bis auf eine Ausnahme (Patienten mit taktilen Halluzinationen) waren die Thiaminspiegel bei allen untersuchten psychischen und neurologischen Symptomen im Vergleich zur Kontrollgruppe erniedrigt.

Niedrige Werte fanden sich u.a. bei Patienten mit hirnorganischen Symptomen, die auch nach dem Entzug fortbestanden (47,5 µg/l), Polyneuropathie (49,6 µg/l) und sonstigen neurologischen Symptomen (48,6 µg/l).

4. Patienten mit Delirium tremens hatten sowohl signifikant niedrigere Thiaminspiegel im Vergleich zur Kontrollgruppe (51,8 vs. 74,4 µg/l, $p < 0,001$) als auch im Vergleich zu Alkoholikern ohne Delirium tremens (51,8 vs. 58,5 µg/l, $p < 0,05$).

Unsere Hypothese hat sich also bestätigt.

5. Die Thiaminspiegel deliranter Patienten mit Halluzinationen waren höher als die Spiegel der deliranten Patienten ohne Halluzinationen (53,9 vs. 45,7 µg/l).

Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Somit hat sich unsere Hypothese nicht bestätigt.

4. Diskussion der Ergebnisse

In dieser Arbeit wollten wir den Zusammenhang von alkoholbedingten Symptomen und Thiaminspiegel untersuchen.

Dabei interessierte uns die Frage, ob bei Alkoholikern generell ein niedrigerer Thiaminspiegel vorliegt.

Außerdem wollten wir überprüfen, ob bei bestimmten alkoholismusassoziierten Diagnosen bzw. Symptomen Unterschiede hinsichtlich der Thiaminspiegel bestehen.

Von besonderem Interesse war für uns der Thiaminstatus deliranter Patienten, wobei hier zusätzlich zwischen halluzinierenden und nicht-halluzinierenden Patienten differenziert wurde.

Beim Vergleich zwischen Alkoholikern und der Kontrollgruppe fand sich ein signifikant niedrigerer Thiaminspiegel bei den Alkoholikern (56,9 vs. 75,4 µg/l, $p < 0,001$).

Besonders niedrige Thiaminspiegel konnten bei Patienten mit hirnorganischen und neurologischen Symptomen (Wernicke-Enzephalopathie, Korsakow-Syndrom, Polyneuropathie) festgestellt werden.

Bei Patienten mit Delirium tremens waren die Thiaminspiegel signifikant niedriger als bei Alkoholikern ohne Delirium (51,8 vs. 58,5 µg/l).

Dabei hatte die Tatsache, ob im Delirium Halluzinationen auftraten oder nicht, keinen signifikanten Einfluß auf den Thiaminspiegel.

Auch bei Alkoholikern mit Halluzinationen im Rahmen einer Alkoholhalluzinose waren die Thiaminspiegel nicht niedriger als bei Alkoholikern ohne Halluzinose.

4.1. Diskussion der Fehlermöglichkeiten

Um mögliche systematische Unterschiede in der Auswertung der Patientendaten zu vermeiden, wurde darauf geachtet, dass alle beobachteten Merkmale auf den gleichen von uns konzipierten Untersuchungsbögen registriert wurden (siehe Kapitel 2.2).

Alle Kriterien, die auf anamnestischen Angaben der Patienten basierten, wie Vorerkrankungen, Angaben zu Trinkgewohnheiten und zu sozialen Schäden durch die Erkrankung, wurden nicht zur Auswertung der Thiaminspiegel bzw. zur Einteilung in Untergruppen herangezogen, sondern lediglich erwähnt, da diese "weichen" Kriterien schwer objektivierbar sind.

Sie unterliegen beispielsweise individuell unterschiedlichen Krankheitskonzepten sowie Dissimulations- und Aggravationstendenzen.

Bei der Auswahl der in die Studie aufgenommenen Patienten wurde darauf geachtet, möglichst alle Patienten, die wegen einer Alkoholkrankheit in die Abteilung kamen, zu berücksichtigen.

Dabei muss davon ausgegangen werden, dass die untersuchten Alkoholiker nicht unbedingt ein repräsentatives Alkoholikerkollektiv darstellen, da der überwiegende Anteil aller Alkoholabhängigen nicht stationär behandelt wird.

D.h. die hier untersuchten Patienten sind sicherlich tendenziell eher schwerer krank als die Gesamtheit aller Alkoholiker.

Es ist allerdings davon auszugehen, dass die Stichprobe repräsentativ für stationäre psychiatrische Patienten ist.

Allerdings konnten nicht alle im genannten Zeitraum stationär eingelieferten Patienten in die Studie einbezogen werden, da beispielsweise einige die Blutentnahmen verweigerten, andere die Behandlung vorzeitig abbrechen und überwiegend schwer intoxikierte Patienten auf der Medizinischen Intensivstation detoxikiert und häufig danach wieder entlassen wurden.

Eine Verfälschung der Thiaminspiegel durch Patienten, die aufgrund ihrer Alkoholkrankheit bereits vor Aufnahme in unsere Untersuchungen mit Thiamin substituiert wurden, wurde dadurch zu vermeiden versucht, dass nur Patienten in die Studie einbezogen wurden, deren letzte stationäre Behandlung mehr als vier Wochen zurücklag, da sich die körpereigenen Thiaminspeicher erst nach ca. 18 Tagen nach Substitutionsbehandlung wieder entleeren.

Außerdem wurden Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme eine Thiaminsubstitution vorlag, nicht in die Studie aufgenommen.

Eine weitere Fehlermöglichkeit könnte bei der Stellung der Diagnosen bestehen, insbesondere bei seltenen und schwierig zu differenzierenden Erkrankungen wie beispielsweise Alkoholdepression (Differentialdiagnosen affektive Störungen) oder Alkoholparanoia und Alkoholhalluzinose (Differentialdiagnosen schizophrene Psychosen).

Hierbei wurde darauf geachtet, möglichst nur Patienten in unsere Untersuchungen einzubeziehen, bei denen ein klarer zeitlicher und kausaler Zusammenhang zwischen den jeweiligen Symptomen bzw. Syndromen und der Alkoholkrankung beobachtet werden konnte.

Die Diagnosen wurden jeweils von einem psychiatrischen Facharzt gestellt.

4.2 Diskussion der Bedeutung der eigenen Ergebnisse im Zusammenhang

4.2.1 Repräsentativität der Stichprobe

Es wurden zunächst die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Symptome sowie die Mittelwerte des Alters der Patienten, der Thiaminspiegel und der angegebenen Trinkmenge und Trinkdauer bestimmt (Tab. 2-5).

Der Mittelwert der Vitamin B1-Spiegel der untersuchten alkoholkranken Patienten lag bei 56,9 Mikrogramm pro Liter bei einem Vergleichswert von 75,4 µg/l unserer Kontrollgruppe nicht alkoholkranker Probanden.

Die in der Literatur angegebenen Referenzwerte lagen zwischen 46,2 und 78 µg/l (Kimura et al. 1982, Nishi et al. 1984).

Das Durchschnittsalter lag bei etwa 46 Jahren.

Die tägliche Alkoholmenge betrug im Durchschnitt ca. 306 Gramm, was etwa einem Liter eines 38%igen alkoholischen Getränks entspricht.

Die angegebene Dauer der Alkoholkrankheit unterlag einer großen Spannweite.

Es ist zu berücksichtigen, dass Patienten bei ihren Angaben sowohl Dissimulation als auch Aggravation unterliegen können.

Es wurden im Durchschnitt etwa 15 Jahre angegeben.

Die Alters- und Geschlechtsverteilung unseres Kollektivs entspricht der Verteilung in früheren Studien an stationär behandelten Alkoholikern (Mann et al. 1991, Hoes 1979, Nordentoft et al. 1993, Hell et al. 1976).

Die ohnehin mit Vorbehalt zu bewertenden Angaben zur Trinkanamnese bei unseren Patienten weisen eher auf längeres und exzessiveres Trinken hin, wobei allerdings die in der Literatur beschriebenen Werte sehr stark differieren.

Bei den Angaben zu Vorerkrankungen der Patienten muss darauf hingewiesen werden, dass lediglich die Angaben zu den vorbestehenden Leberschäden im Rahmen der Blutuntersuchung als Erhöhung der Transaminasen und/oder der Gamma-Glutamyl-Transferase bei der stationären Aufnahme objektiviert werden konnten.

Etwa 76 % aller in der Studie untersuchten Alkoholiker wiesen hierbei erhöhte Leberenzyme auf. Dies unterstreicht, dass es sich bei dem untersuchten Kollektiv um zumeist fortgeschrittene Erkrankungen handelt.

Zudem gaben außerdem etwa 32 % der Patienten an, in der Vorgeschichte einen oder mehrere Krampfanfälle erlitten zu haben.

Insgesamt ist die Verteilung der Vorerkrankungen bei den Patienten unserer Studie mit denen in der Literatur vergleichbar (Küfner et al. 1986).

Bei der Zusammensetzung der Diagnosen muss nochmals darauf hingewiesen werden, dass in einigen Fällen Doppeldiagnosen gestellt wurden.

Die Zahl der sehr schweren Alkoholintoxikationen ist in unserer Studie möglicherweise unterrepräsentiert.

Diese Patienten wurden überwiegend zur Detoxikation auf die Medizinische Intensivstation aufgenommen und dann in der Studie nicht erfasst.

Allerdings beeinflusst diese Tatsache die Ergebnisse unserer Hauptfragestellungen nicht.

Die Häufigkeit der Diagnose Delirium tremens (23,9 %) deckt sich mit den Angaben vorheriger Untersuchungen (Böning et al. 1987).

Die Anzahl der sonstigen und nicht näher bezeichneten Diagnosen (n=48) mag zunächst etwas hoch erscheinen.

Dies liegt an der Heterogenität der Stichprobe, da hier Patienten mit Polyneuropathien, Wernicke-Enzephalopathien, Kardiomyopathie etc. zunächst zusammengefasst wurden.

Allerdings wurden diese Symptome bei der Auswertung der Thiaminspiegel nochmals gesondert untersucht, worauf im Weiteren noch näher eingegangen wird.

In Bezug auf die Häufigkeit der übrigen Diagnosen sehen wir keine wesentlichen Auffälligkeiten bzw. Unterschiede zu bisherigen Beobachtungen in der Literatur.

Bei den Aufnahmeuntersuchungen fiel neben den bereits erwähnten laborchemisch nachweisbaren Leberschäden sehr häufig ein polyneuropathisches Syndrom auf.

Bei fast der Hälfte der untersuchten Patienten fanden sich abgeschwächte oder fehlende Muskeleigenreflexe (44,9%), Sensibilitätsstörungen wurden bei fast einem Viertel (23,2%) beobachtet, während klinisch manifeste Paresen mit lediglich 5,5% eher selten waren.

Die Polyneuropathie wird auch in den übrigen Untersuchungen als die häufigste neurologische Alkoholfolgeerkrankung beschrieben, wobei die Angaben zwischen etwa 20 und 30 % liegen (Woelk 1989, Böning et al. 1987, Küfner et al. 1986).

Das häufige Auftreten hirnorganischer Symptome in der Aufnahmeuntersuchung (Orientierungsstörungen zur Zeit bei fast einem Drittel, zum Ort bei 16,5% und zur Person bei etwa

7 %) lässt sich vor allem dadurch erklären, dass hier nicht nur Patienten mit andauernden hirnrorganischen Schäden wie Korsakow-Syndrom, alkoholtoxischer Demenz etc. sondern auch mit deliranten Syndromen und Intoxikationen oben genannte Auffälligkeiten zeigten.

Aus diesem Grunde wurden die Patienten nach Abklingen der Entzugssymptome zu individuell unterschiedlichen Zeitpunkten erneut auf Orientierungsstörungen, Merkfähigkeitsstörungen und Konfabulationen hin untersucht, um die Symptomatik bei Aufnahme von Residualsymptomen nach Detoxikation bzw. Abklingen möglicher deliranter Symptome differenzieren zu können.

Hier zeigten immerhin noch fast 20% der Patienten Merkfähigkeitsstörungen, 13,2% Orientierungsstörungen und 8 Patienten (ca. 3%) ausgeprägte Konfabulationen als Residualsymptomatik.

Bei den untersuchten Entzugssymptomen fielen uns keine wesentlichen Besonderheiten auf.

Erwartungsgemäß wurden am häufigsten vegetative Entzugssymptome, hierunter Tachykardie bei 86,1% der Patienten, Tremor bei etwa zwei Drittel sowie Hyperhidrosis bei etwa der Hälfte der Patienten beobachtet.

Bei den psychotischen Symptomen im Entzug dominierten Halluzinationen, welche bei etwa einem Fünftel aller Patienten beobachtet werden konnten.

Hierunter waren die einfachen optisch monomorphen Halluzinationen bei 18% des Gesamtkollektivs am häufigsten, gefolgt von akustischen Halluzinationen bei fast 10% und optisch szenischen Halluzinationen bei etwa 4%.

Allerdings muß darauf hingewiesen werden, dass eine Differenzierung der genannten Qualitäten optischer Halluzinationen allein aufgrund häufig reduzierter Kommunikationsfähigkeit der deliranten Patienten schwierig sein kann.

Taktile Halluzinationen wurden nur bei 5 Patienten, gustatorische und olfaktorische gar nicht registriert.

Diese Ergebnisse sind mit früheren Untersuchungen der Symptome deliranter Patienten vergleichbar (Holzbach et al. 1981), wo ebenfalls optische Halluzinationen etwa doppelt so häufig vorkamen wie akustische.

Taktile Halluzinationen wurden auch hier deutlich seltener, olfaktorische bzw. gustatorische Halluzinationen (in der angeführten Studie als eine gemeinsame Kategorie aufgeführt) nur bei einem von 100 Patienten beobachtet.

Das relativ häufige Auftreten von Orientierungs- und Bewusstseinsstörungen (bei fast einem Viertel der Patienten), Krampfanfällen (bei 22,5%) sowie Suggestibilität im Entzug ist ebenfalls in der Literatur beschrieben.

Paranoide und affektive Symptome in Zusammenhang mit Alkoholerkrankungen traten bei 8,5% bzw. 15,1% auf, wobei es hier unter Umständen schwer sein kann zwischen einer eigenständigen Erkrankung wie z.B. einer affektiven oder paranoiden Psychose und einer sicher im Zusammenhang mit Alkoholkonsum stehenden Erkrankung im Sinne einer Alkoholdepression und einer Alkoholparanoia zu differenzieren.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass sich die Zusammensetzung und Symptomatologie unserer Patienten mit den vorherigen Untersuchungen (Böning et al. 1987) an stationär behandelten Alkoholkranken deckt, so dass davon ausgegangen werden kann, dass es sich um eine für stationär behandelte Alkoholiker repräsentative Studie handelt.

4.2.2 Diskussion der 1. Hypothese

1. Hypothese:

Bei Alkoholkranken sind im Vergleich zu Gesunden die Thiaminblutspiegel (Bestimmung mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie) erniedrigt.

Eindeutig ist der signifikante Unterschied ($p < 0,001$) der Thiaminspiegel bei dem Gesamtkollektiv der Alkoholiker (Mittelwert $56,9 \mu\text{g/l}$) im Vergleich zur Kontrollgruppe (Mittelwert $75,4 \mu\text{g/l}$ bei erheblich niedrigerer Streuung der Werte).

Unsere Ergebnisse bestätigen somit die vorherigen Untersuchungen, in denen signifikant erniedrigte Thiaminserumspiegel bei Alkoholikern (Molina et al. 1994) bzw. ein deutlich erhöhtes Thiaminmangelrisiko bei stationär internistisch behandelten Alkoholkranken (Hell et al. 1976) gefunden wurde.

Dieser Thiaminmangel wird durch ein Zusammenspiel aus verminderter Zufuhr an Thiamin während der Trinkperioden, verminderter Resorption durch gastrointestinale Schäden, verminderter Speicherfähigkeit und verminderter Metabolisation des Thiamins aufgrund von Leberschäden hervorgerufen (Tomasulo et al. 1968, Tallaksen et al. 1992).

Damit widersprechen unsere Ergebnisse den Untersuchungen, in denen bei Alkoholikern keine signifikant niedrigeren Thiaminspiegel im Blut gefunden werden konnten (Kershaw et al. 1967) bzw. keine signifikant verminderte Thiaminresorption bei Alkoholikern festgestellt werden konnte (Breen et al. 1985).

Allerdings dürften bei diesen früheren Untersuchungen methodische Probleme bei der Messung des Thiaminspiegels eine Rolle gespielt haben.

Als Schlußfolgerung aus diesen Befunden ergibt sich, dass es sinnvoll ist, bei stationär behandelten Alkoholkranken grundsätzlich eine Thiaminsubstitution durchzuführen.

4.2.3 Diskussion der 2. Hypothese

2. Hypothese:

Bei den einzelnen Diagnosen der Kategorie F10 „Störungen durch Alkohol“ finden sich Unterschiede hinsichtlich der Thiaminblutspiegel.

Die Vergleiche der Thiaminspiegel der Alkoholiker, welche im Hinblick auf unsere 2. Hypothese in diagnosebezogene Untergruppen aufgeteilt wurden, mit der Kontrollgruppe nicht alkoholkranker Probanden ergaben bis auf eine Ausnahme (Patienten mit Alkoholdepression) bei sämtlichen durchgeführten Vergleichen signifikant niedrigere Thiaminspiegel bei Alkoholkranken.

Der Unterschied zur Kontrollgruppe war in unserer Untersuchung unabhängig von Alter und Geschlecht der Patienten.

Die Tatsache, dass sich auch bei den Alkoholikern kaum ein Unterschied der Thiaminspiegel männlicher und weiblicher Patienten feststellen ließ, lässt darauf schließen, dass die Feststellung, der Thiaminspiegel sei unabhängig vom Geschlecht (Bovet et al. 1998), auch für Alkoholabhängige gelten kann.

Außerordentlich niedrige Thiaminspiegel wurden bei den 3 Patienten mit einer Wernicke-Enzephalopathie gefunden.

Der Mittelwert betrug hier lediglich 14,3 µg/l, wobei bei den drei Patienten die Werte 12, 14 und 17 µg/l gemessen wurden.

Ebenfalls extrem niedrige Thiaminspiegel wiesen ein Patient mit einer Kardiomyopathie (12 µg/l) und ein Patient mit hepatischer Enzephalopathie mit 33 µg/l auf.

Auch bei den Patienten mit Korsakow-Syndrom wurden in unseren Untersuchungen mit einem Mittelwert von 39,2 µg/l sehr niedrige Thiaminspiegel festgestellt.

Der niedrigste überhaupt gemessene Thiaminspiegel (6 µg/l) wurde bei einem 45-jährigen Patienten mit einem Korsakow-Syndrom ermittelt, welcher im Verlauf der Behandlung zusätzlich ein Delirium tremens (ohne Halluzinationen) entwickelte.

Bei der klinischen Untersuchung war bei diesem Patienten eine ausgeprägte Polyneuropathie sogar mit Paresen aufgefallen.

Auch nach Abklingen der Entzugssymptome persistierte ein typisches Korsakow-Syndrom mit der klassischen Symptomtrias Orientierungs-, Merkfähigkeitsstörungen und Konfabulationen.

Diese Befunde unterstreichen bei diesem Patienten die Schwere der Alkoholkrankung und bestätigen außerdem die Bedeutung des Thiamins gerade bei den Folgeerkrankungen mit nachweisbaren organischen Schäden (Kershaw et al. 1967).

Sogar der Vergleich der alkoholkranken Patienten mit und ohne Korsakow-Syndrom ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den Mittelwerten der gemessenen Thiaminspiegel (39,2 µg/l vs. 58,5 µg/l).

Diese Ergebnisse bestätigen die mittlerweile weitgehend als erwiesen geltende Tatsache, dass ein Korsakow-Syndrom durch einen Thiaminmangel hervorgerufen wird.

Früheren Untersuchungen (Hell et al. 1976), in denen lediglich ein Thiaminmangel bei der Wernicke-Enzephalopathie, nicht jedoch beim Korsakow-Syndrom, bei der Polyneuropathie, dem Delirium tremens und der Kardiomyopathie gefunden wurde, widersprechen unsere Ergebnisse somit.

Nach unserer Ansicht unterstützen die Ergebnisse die Vermutung, dass es sich bei der Wernicke-Enzephalopathie und dem Korsakow-Syndrom um eine Krankheitsentität handelt, zumal bekannt ist, dass die pathologisch-anatomischen Schädigungsmuster die gleichen sind (Böning et al. 1987). Die festgestellten Unterschiede können im Sinne einer graduellen und zeitlichen Abstufung interpretiert werden:

Möglicherweise kann das Korsakow-Syndrom als subakute leichtere Verlaufsform oder als Residualsyndrom eines akuten Thiaminmangels aufgefasst werden, welches häufig auch aus einer (meist akuter und schwerer verlaufenden) Wernicke-Enzephalopathie hervorgeht.

Dies wird unterstützt durch Betrachtung der einzelnen Thiaminspiegel der Patienten.

Alle Alkoholiker mit Wernicke-Enzephalopathie hatten einen Thiaminspiegel, der erheblich unter den in der Literatur angegebenen unteren Normbereichen von 26-28 µg/l (Itokawa et al. 1999) und auch weit unter dem Referenzbereich unserer Kontrollgruppe (75,4±14,8 µg/l) lag.

Im Gegensatz dazu lag bei den Patienten mit Korsakow-Syndrom der Mittelwert der Thiaminspiegel mit 39,2 µg/l über den angegebenen unteren Normgrenzen von 26-28 µg/l.

Betrachtet man nun die einzelnen Werte der Korsakow-Patienten, fällt auf, dass mit nur 6 µg/l bei diesen Patienten der niedrigste Thiaminspiegel überhaupt gemessen wurde.

Auch der höchste Wert der Korsakow-Patienten lag mit 69 µg/l immer noch unter dem Mittelwert unserer Kontrollgruppe (75,4 µg/l, niedrigster Wert 42 µg/l).

Allerdings lagen nur 7 von 25 Korsakow-Patienten mit ihrem Spiegel unterhalb der in der Literatur angegebenen unteren Normbereiche von 26-28 µg/l.

Daher muß aus unserer Sicht bei Thiaminspiegeln, die etwa im Bereich von 30-40 µg/l liegen, ebenfalls an ein Thiaminmangelsyndrom gedacht werden.

Diese Annahme wird durch die Tatsache unterstützt, dass in anderen Untersuchungen mit 62,3±20,8 µg/l, 78±17 µg/l bzw. 66,4±12,8 µg/l (Bötticher 1987) auch höhere Grenzen für den Referenzbereich angegeben wurden.

Diese Referenzbereiche sind mit unseren Ergebnissen der Kontrollgruppe (75,4±14,8 µg/l) vergleichbar.

Möglicherweise spielt in diesen Fällen mit nicht ganz so niedrigen Werten auch ein nicht ganz so stark ausgeprägter, relativer Thiaminmangel eine synergistische pathogenetische Rolle in Verbindung mit anderen Faktoren wie z.B. alkoholtoxischer neuraler Schädigung, während bei den Fällen mit sehr niedrigen Thiaminblutspiegeln eine monokausale Pathogenese mit direktem Thiaminmangel als Ursache als gesichert angesehen werden kann, was frühere Untersuchungen (Mann et al. 1991, Joyce 1994) bestätigt.

Bei Patienten mit Alkoholhalluzinose fanden sich keine unterschiedlichen Thiaminspiegel im Vergleich zu Alkoholkranken ohne Halluzinose.

Somit bestätigen unsere Ergebnisse diesbezüglich die früheren Untersuchungen, in denen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bei Patienten mit Alkoholhalluzinosen festgestellt werden konnten (Blackstock et al. 1972).

Daraus schließen wir, dass kein kausaler Zusammenhang zwischen Thiaminmangel und Alkoholhalluzinosen besteht.

Die Ergebnisse von Morgan (1968), welcher bei alkoholkranken Patienten mit Halluzinationen, die nicht im Zusammenhang mit Alkoholentzug standen (also im Sinne einer Alkoholhalluzinose) bei 5 von 8 Patienten einen Thiaminmangel fand, können wir nicht bestätigen.

Möglicherweise sind diese gegensätzlichen Ergebnisse mit den unterschiedlichen damals gebräuchlichen Methoden zur Bestimmung eines Thiaminmangels zu erklären.

Während Morgan (1968) zur Bestimmung des Thiaminmangels den Pyruvattoleranztest verwendete, führten Blackstock et al. (1972) ihre Bestimmungen mittels Messung der erythrozytären Transketolaseaktivität durch, welcher zu damaligen Zeiten eine höhere Spezifität zugeschrieben wurde.

In Bezug auf den Zusammenhang zwischen Alkoholhalluzinosen und dem Thiaminspiegel ließen sich keine neueren Untersuchungen finden, insbesondere keine, in denen die neueren sensitiveren Methoden zur direkten Bestimmung des Thiaminspiegels im Blut verwendet wurden.

Außerdem sind aufgrund der Seltenheit des Krankheitsbildes kaum Studien mit größeren Patientenzahlen vorhanden.

Auch in unserer Untersuchung fanden sich lediglich 5 Patienten mit einer Alkoholhalluzinose.

4.2.4 Diskussion der 3. Hypothese

3. Hypothese:

Bei speziellen alkoholbedingten psychischen und neurologischen Symptomen und Syndromen finden sich ebenfalls erniedrigte Thiaminblutspiegel.

Beim Vergleich mit Differenzierung nach alkoholbedingten Symptomen und Syndromen waren bei nahezu allen Vergleichen mit der Kontrollgruppe die Thiaminspiegel erniedrigt.

Patienten mit Polyneuropathien (Mittelwert 49,6 µg/l) und sonstigen neurologischen Symptomen (Mittelwert 48,6 µg/l) sowie mit hirnorganischer Symptomatik bei Aufnahme (Mittelwert 52,7 µg/l) bzw. im weiteren Verlauf nach Abklingen der Entzugssymptome (Mittelwert 47,5 µg/l) wiesen besonders niedrige Thiaminspiegel auf.

Dies unterstützt ebenfalls die Vermutung, dass mit zunehmender Schwere der somatischen Folgeerkrankungen als Ausdruck der Schwere der Alkoholabhängigkeit auch niedrigere Thiaminspiegel gemessen werden.

Offensichtlich hat ein Thiaminmangel auch bei Erkrankungen, bei denen ein äthyltoxischer Effekt als Hauptschädigungsursache angenommen wird (z.B. alkoholtoxische Großhirnatrophie), zumindest eine potenzierende Wirkung (Woelk 1989, Joyce 1994).

Dies gilt besonders, wenn man Patienten betrachtet, die an mehreren alkoholbedingten Folgeerkrankungen gleichzeitig litten. Hier wurden ebenfalls besonders niedrige Thiaminspiegel gemessen.

So lagen die Mittelwerte der Thiaminspiegel für Patienten mit Delirium und Polyneuropathie bei 35,3 µg/l, für Patienten mit Delirium und Korsakow-Syndrom bei 36,7 µg/l, d.h. jeweils nur etwa halb so hoch wie bei der Kontrollgruppe.

Kein besonderer Zusammenhang fand sich zwischen dem Auftreten von Krampfanfällen und dem Thiaminspiegel.

Insgesamt erschien es bei den Untersuchungen schwierig, eine exakte klinische Unterscheidung zwischen einem Korsakow-Syndrom und einem alkoholassoziierten dementiellen Syndrom zu treffen.

In beiden Gruppen fanden sich deutlich erniedrigte Thiaminspiegel, so dass die These eines eher subklinischen oder einer Demenz ähnlichen Korsakowsyndroms unterstützt wird.

Joyce (1994) hält die Zweiteilung alkoholbedingter Hirnschädigungen in einerseits Korsakow-Syndrom und andererseits Alkoholdemenz für fragwürdig.

Er weist darauf hin, dass lediglich für das Korsakow-Syndrom ein klares klinisches Konzept existiere, während dieses für die Alkoholdemenz fehle und auch der Begriff der Alkoholdemenz in der ICD 10-Klassifikation nicht aufgeführt sei.

Während es eine klare neuropathologische Evidenz für einen Thiaminmangel beim Korsakow-Syndrom gebe, welcher zu dienzephalen Läsionen führe, sei die neurotoxische Wirkung des Alkohols auf den cerebralen Cortex bei der Alkoholdemenz wenig evident.

So fänden sich auch bei post-mortem-Studien häufig Fehldiagnosen in dem Sinne, dass statt eines neuropathologisch festgestellten Wernicke-Korsakow-Syndroms zuvor klinisch eine Alkoholdemenz diagnostiziert worden sei.

Auch laut weiteren Beschreibungen (Victor et al. 1971) könne das Wernicke-Korsakow-Syndrom einer Demenz ähneln.

Joyce folgert daraus, dass die meisten Formen organischer Hirnschädigungen bei Alkoholikern mit einem Thiaminmangel assoziiert seien und dass auch die demenzähnlichen klinischen Bilder als Varianten des Korsakow-Syndroms aufzufassen seien.

Daher halten wir generell bei Vorliegen von neurologischen Komplikationen bzw. hirnorganischen Symptomen bei Alkoholkranken eine Substitution mit Thiamin für erforderlich.

Außerdem empfehlen wir auch bei Thiaminspiegeln im unteren Normbereich (30-40 $\mu\text{g/l}$) eine Thiaminsubstitution.

4.2.5 Diskussion der 4. und 5. Hypothese

4. Hypothese:

Die Thiaminblutspiegel bei Patienten mit Delirium tremens sind niedriger als bei Patienten ohne Delirium tremens.

5. Hypothese:

Die Thiaminblutspiegel bei Patienten, die im Delirium tremens halluzinieren, sind niedriger als bei nicht-halluzinierenden deliranten Patienten.

Bezüglich unserer speziellen Fragestellung nach einem Unterschied zwischen den Thiaminspiegeln bei deliranten und nicht deliranten alkoholkranken Patienten (4. Hypothese) ließ sich ein signifikanter Unterschied feststellen ($p < 0,05$).

Während der Mittelwert bei den deliranten Patienten $51,8 \mu\text{g/l}$ betrug, ermittelten wir bei den nicht deliranten Patienten einen höheren Mittelwert von $58,5 \mu\text{g/l}$.

Diese Ergebnisse bestätigen die früheren Untersuchungen, welche ebenfalls verminderte Thiaminspiegel mittels mikrobiologischer Bestimmung im Vollblut bzw. im Serum (Kershaw 1967, Hoes 1979) bei deliranten Patienten feststellten.

Den Ergebnissen von Hell (1976), welcher zwar auch bei Alkoholikern Hinweise auf Thiaminmangel (mittels Transketolaseaktivität), jedoch speziell bei deliranten Patienten kein signifikant erhöhtes Thiaminmangelrisiko feststellen konnte, widerspricht unsere Untersuchung.

Von spezieller Bedeutung war für uns die Unterscheidung zwischen Patienten, die im Delirium Halluzinationen entwickelten und Patienten, die nicht halluzinierten (5. Hypothese).

Bei der Bestimmung der Thiaminspiegel dieser Gruppen fand sich lediglich ein tendenzieller Unterschied.

Entgegen unseren Erwartungen lag der Mittelwert der Patienten mit Halluzinationen sogar höher als der Wert der Patienten ohne Halluzinationen ($53,9 \mu\text{g/l}$ vs. $45,7 \mu\text{g/l}$).

Dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant.

Vergleicht man die deliranten Patienten ohne Halluzinationen mit den Patienten ohne Delirium (Mittelwerte $45,7 \mu\text{g/l}$ vs. $58,5 \mu\text{g/l}$) ließ sich ein signifikanter Unterschied feststellen ($p < 0,05$).

Hingegen fand sich beim Vergleich deliranter Patienten mit Halluzinationen und Patienten ohne Delirium tremens (Mittelwerte $53,9 \mu\text{g/l}$ vs. $58,5 \mu\text{g/l}$) kein signifikanter Unterschied.

Dies widerspricht früheren Ergebnissen (Holzbach 1996), wo bei Patienten mit Halluzinationen im Delirium eine signifikant erniedrigte Thiaminabsorption im Vergleich zu nicht-halluzinierenden Patienten festgestellt wurde und somit ein ursächlicher Zusammenhang zwischen einem Thiaminmangel und dem Entwickeln von Halluzinationen im Delirium vermutet worden war.

Auch bei Patienten, welche sowohl ein Delirium als auch eine Polyneuropathie entwickelten, zeigte das Vorhandensein bzw. Fehlen von Halluzinationen keinen signifikanten Unterschied.

Die Mittelwerte der Thiaminspiegel waren nahezu gleich (35,2 µg/l vs. 35,4 µg/l).

Im Gegensatz dazu hatte das Fehlen einer Polyneuropathie bei deliranten Patienten mit Halluzinationen einen signifikanten Unterschied ($p < 0,01$) der Thiaminspiegel zur Folge.

Erwartungsgemäß lagen die Werte der Patienten mit einer Polyneuropathie und einem Delirium mit Halluzinationen wesentlich unter denen der deliranten Patienten ohne Polyneuropathie (Mittelwerte 35,17 µg/l vs. 56,47 µg/l).

Hieraus lässt sich schließen, dass bei deliranten Patienten das Vorhandensein einer Polyneuropathie als Prädiktor für einen noch niedrigeren Thiaminspiegel betrachtet werden kann.

Auch zu dieser Fragestellung finden sich in der Literatur widersprüchliche Angaben (Hell 1976, Hoes 1979), wobei auch hier unterschiedliche Meßmethoden zur Anwendung kamen.

Bei den Patienten mit Korsakow-Syndrom konnte beobachtet werden, dass das Vorliegen oder Nichtvorliegen eines Deliriums keine signifikante Bedeutung für die Thiaminspiegel hatte.

Die Werte waren in beiden Gruppen sehr niedrig (36,7 µg/l vs. 40,8 µg/l).

Im Gegensatz dazu hatte das Vorhandensein eines Korsakow-Syndroms bei Patienten mit Delirium signifikant erniedrigte Thiaminspiegel im Vergleich zu deliranten Patienten ohne Korsakow-Syndrom zur Folge (Mittelwerte 36,7 µg/l vs. 54,71 µg/l, $p < 0,01$).

Hieraus lässt sich schließen, dass bei diesen Patienten das Vorliegen eines Korsakow-Syndroms das entscheidende Kriterium für die niedrigen Thiaminspiegel ist, während das Vorliegen eines Delirium tremens hier von untergeordneter Bedeutung für die Thiaminspiegel ist.

Auch das Auftreten eines Krampfanfalls in Verbindung mit einem Delirium führte nicht zu einer signifikanten Veränderung der Thiaminspiegel im Vergleich zu Patienten, welche im Delirium keinen Krampfanfall erlitten.

Hier wurden nahezu gleiche Spiegel gefunden (53,19 µg/l vs. 51,24 µg/l).

4.2.6 Vergleich der Merkmale der Patienten mit Delirium mit und ohne Halluzinationen

Bei unseren Untersuchungen zeigten sich Hinweise darauf, dass der Thiaminspiegel mit Zunahme der alkoholbedingten Schäden sinkt.

Daher stellte sich für uns die Frage, ob nicht auch das Fehlen von Halluzinationen im Delir als eine Folge schwererer körperlicher Schäden durch chronischen Alkoholkonsum aufgefasst werden kann.

Um weitere Unterschiede in Bezug auf Begleiterkrankungen und Symptome der deliranten Patienten mit und ohne Halluzinationen festzustellen, wurden bei diesen beiden Gruppen sämtliche Befunde verglichen (Tab. 13-16).

Durchschnittsalter, Geschlechtsverteilung, Trinkmenge und Trinkdauer waren annähernd gleich. Bei den Vorerkrankungen war allerdings ein deutlicher Unterschied in Bezug auf das Vorkommen einer Polyneuropathie festzustellen.

Von den Patienten ohne Halluzinationen gab etwa ein Viertel (23,5%), von den halluzinierenden lediglich 4,2% eine Polyneuropathie an.

Diese Unterschiede bestätigten sich auch bei den klinischen Befunden unserer Untersuchungen. Die Patienten ohne Halluzinationen wiesen häufiger Sensibilitätsstörungen (41,2%) auf als die Patienten mit Halluzinationen (16,7%).

Abgeschwächte Muskeleigenreflexe und sonstige neurologische Symptome konnten bei den Patienten ohne Halluzinationen ebenfalls häufiger gefunden werden.

Die Patienten ohne Halluzinationen gaben in mehr als der Hälfte der Fälle (53,3%) an, bereits ein Delirium gehabt zu haben, während von den in unserer Untersuchung halluzinierenden Patienten lediglich 20,8% ein Delir in der Vorgeschichte angaben.

Erstaunlich ist die Tatsache, dass das Auftreten von Halluzinationen in der Vorgeschichte in beiden Gruppen ähnlich häufig war (Delir ohne Halluzinationen 23,5%, Delir mit Halluzinationen 20,9%).

Abgesehen vom Vorliegen von Halluzinationen fanden sich auch bei den Entzugssymptomen keine nennenswerten Unterschiede zwischen halluzinierenden und nicht halluzinierenden Delir-Patienten. Tendenziell wurden bei den deliranten Patienten ohne Halluzinationen etwas häufiger vegetative Symptome (Tachykardie, Tremor und Hyperhidrosis) beobachtet, während die Patienten mit Halluzinationen häufiger suggestibel waren und häufiger Krampfanfälle erlitten.

Vigilanzstörungen und hirnorganische Symptome sowohl bei Aufnahme als auch nach Abklingen der deliranten Symptomatik wurden bei beiden Gruppen annähernd gleich häufig gefunden.

Die Patienten, die in unserer Untersuchung delirante Zustände ohne Halluzinationen entwickelten, hatten in früheren deliranten Phasen ähnlich häufig halluziniert wie die in unserer Untersuchung halluzinierenden Patienten.

Außerdem hatten die nicht halluzinierenden Patienten häufiger schwere körperliche Alkoholfolgeerkrankungen wie z.B. Polyneuropathien.

Offenbar entwickeln sich delirante Zustände ohne Halluzinationen mit tendenziell schwereren Entzugssymptomen bei diesen Patienten erst im Verlauf als Ausdruck zunehmender Schwere der Alkoholerkrankung.

Wir vermuten daher, dass diese Patienten aufgrund der schwereren neuronalen cerebralen Schädigung, welche durch Thiaminmangel mitbedingt ist, die Fähigkeit, im Delirium Halluzinationen zu entwickeln, verloren haben.

Im Gegensatz dazu könnte das Auftreten von Halluzinationen und Suggestibilität möglicherweise eher auf geringere körperliche Vorschädigung hindeuten.

Diese Vermutung wird unterstützt durch die Tatsache, dass vor allem bei nachgewiesenen schweren Schäden (z.B. Wernicke-Enzephalopathie, Korsakow-Syndrom und Polyneuropathie) deutlich niedrigere Vitamin B1-Spiegel gemessen wurden und bei Kombination mehrerer Folgeerkrankungen (z.B. Delirium mit Korsakow-Syndrom oder Delirium mit Polyneuropathie) die Thiaminspiegel noch niedriger waren.

Möglicherweise ist das Fehlen von Halluzinationen in Verbindung mit einem Vitamin B1-Mangel Folge der Schwere des Deliriums, bei dem Halluzinationen nicht mehr entwickelt werden können im Sinne einer stärker werdenden Einengung der Delir-Symptomatik (vgl. Holzbach 1981).

5. Zusammenfassung

Thiaminmangelzustände treten in Industrieländern überwiegend im Zusammenhang mit Fehlernährung, Resorptionsstörungen, Lebererkrankungen und Alkoholismus (durch Mangelernährung, gestörte Vitaminresorption sowie verminderte Speicherung und Metabolisation) auf.

Während das generelle Vorkommen eines Thiaminmangels bei Alkoholismus kontrovers diskutiert wird, gilt die Rolle eines Thiaminmangels beim Wernicke-Korsakow-Syndrom als erwiesen.

Bei weiteren Alkoholfolgeerkrankungen wie Polyneuropathie, Delirium tremens und Alkoholhalluzinose gibt es ebenfalls Hinweise auf einen Thiaminmangel.

Die meisten Untersuchungen der Thiaminblutspiegel bei alkoholkranken Patienten wurden mit weniger sensitiven Methoden durchgeführt.

Deswegen bestimmten wir bei 258 stationär behandelten alkoholkranken Patienten direkt mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie die Thiaminspiegel im Vollblut.

Als Kontrollgruppe wurden 30 ebenfalls stationär behandelte Patienten herangezogen.

Die Mittelwerte der Alkoholkranken waren mit 56,9 µg/l signifikant niedriger als die der Kontrollgruppe (75,4 µg/l).

Auch die nach Diagnosen und Symptomen spezifizierten Gruppen zeigten bis auf die Ausnahme Alkoholdepression signifikant niedrigere Thiaminspiegel als die Kontrollgruppe.

Besonders niedrige Werte wurden bei Patienten mit Wernicke-Enzephalopathie (14,3 µg/l), Korsakow-Syndrom (39,2 µg/l) und Polyneuropathie (49,6 µg/l) beobachtet, extrem niedrige Spiegel bei Kombination mehrerer Folgekrankheiten.

Unser besonderes Interesse galt der Untersuchung deliranter Patienten.

Hier fand sich ein signifikant niedrigerer Thiaminspiegel im Vergleich zu nicht deliranten Patienten (51,8 vs. 58,5 µg/l).

Allerdings stellten wir entgegen unserer Vermutung bei den halluzinierenden Patienten einen höheren Thiaminspiegel fest als bei den nicht-halluzinierenden Delirpatienten (53,9 vs. 45,7 µg/l).

Die untersuchten Begleitsymptome als auch die Angaben zu Vorerkrankungen gaben Hinweise darauf, dass die Patienten, die im Delirium keine Halluzinationen entwickelten, insgesamt körperlich schwerer erkrankt waren.

Bemerkenswerterweise hatten diese Patienten in der Vorgeschichte sogar öfter Halluzinationen als die Patienten, die im Verlauf unserer Untersuchungen ein Delirium mit Halluzinationen hatten.

Aus unseren Ergebnissen folgern wir, dass die Fähigkeit, im Delirium tremens zu halluzinieren, mit zunehmender Schwere der hirnorganischen Schäden und möglicherweise im Zusammenhang mit einem Mangel an Vitamin B1 im Verlauf der Alkoholkrankheit verlorenght.

6. Literaturverzeichnis

- 1) Bayer, W., Schmidt, K. (1988): Vitamine in Prävention und Therapie. Stuttgart: Hippokrates-Verlag; S.105-120.
- 2) Benton, D., Haller, J., Fordy, J. (1997): The vitamin status of young british adults. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 67, 34-40.
- 3) Berndt, S.F., Pflughaupt, K.W., Holzbach, E. (1977): Bestimmung des Vitamin B1-Haushaltes mit 35S-Thiamin. *Verh. dtsch. Ges. Inn. Med.* 83, 1415-1418.
- 4) Bitsch, R., Hötzel, D. (1981): Untersuchungen zur Objektivierung der Thiaminversorgung von Industriearbeitern. *Akt. Ernähr.* 6, 148-151.
- 5) Bitsch, A., Seipelt, M., Rustenbeck, H.H., Haug, B., Nau, R. (1998): MRT-Befunde bei der Wernicke-Enzephalopathie. *Nervenarzt* 69, 707-711.
- 6) Blackstock, E.E., Gath, D.H., Gray, B.C., Higgins, C. (1972): The role of thiamine deficiency in the aetiology of the hallucinatory states complicating alcoholism. *Brit. J. Psychiatr.*, 121, 357-364.
- 7) Böning, J., Holzbach, E. (1987): Klinik und Pathophysiologie des Alkoholismus.
In: Kisker, K.P., Lauter, H., Meyer, J.E., Müller, C., Strömgen, E. (Hrsg.): *Psychiatrie der Gegenwart; Abhängigkeit und Sucht Band 3*; S. 143-179. Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo: Springer-Verlag.
- 8) Bötticher, B. (1987): Verwertung hoher peroraler Thiamingaben beim Menschen. *A.S. Foundation Report* 2, 122-123.
- 9) Bötticher, D., Bötticher, B. (1987): Eine neue Methode zur direkten Bestimmung der Vitamine B1, B2 und B6 in Vollblut und Serum.
In: Kluthe, R. (Hrsg.): *Ernährungsmedizin 1987*; S. 88-97. Deisenhofen: Dusterl-Verlag.
- 10) Bovet, P., Larue, D., Fayol, V., Paccaud, F. (1998): Blood thiamin status and determinants in the population of seychelles (indian ocean). *J. Epidemiol. Community Health* 52, 237-242.

- 11) Breen, K.J., Buttigieg, R., Iossifidis, S., Lourensz, C., Wood, B. (1985): Jejunal uptake of thiamine hydrochloride in man: influence of alcoholism and alcohol. *Am. J. Clin. Nutr.* 42, 121-126.
- 12) Bühler, K.E., Holzbach, E. (1982): Grundfaktoren und Symptomenkomplexe des Delirium tremens, Faktor- und Gruppenanalytische Untersuchung. *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* 232, 451-456.
- 13) Butterworth, R.F. (1995): Pathophysiology of alcoholic brain damage: synergistic effects of ethanol, Thiamine deficiency and alcoholic liver disease. *Metab. Brain. Dis.* 10, 1-8.
- 14) Chernikevich, I.P., Gritsenko, E.A., Lisitskaia, I.M., Luchko, T.A. (1995): On vitamin b1 metabolism in avitaminosis and its correction with thiamine and taurin. *Vopr. Med. Khim.* 41, 36-42.
- 15) Ciccia, R.M., Langlais, P.J. (2000): An examination of the synergistic interaction of ethanol and thiamine deficiency in the development of neurological signs and long-term cognitive and memory impairments. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 24, 622-634.
- 16) Cirignotta, F., Manconi, M., Mondini, S., Buzzi, G., Ambrosetto, P. (2000): Wernicke-korsakoff encephalopathy and polyneuropathy after gastroplasty for morbid obesity. *Arch. Neurol.* 57, 1356-1359.
- 17) Crowe, S.F., Kempton, S. (1997): Both ethanol toxicity and thiamine deficiency are necessary to produce long-term memory deficits in the young chick. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 58, 461-470.
- 18) Cullen, K.M., Halliday, G.M., Caine, D., Kril, J.J. (1997): The nucleus basalis (ch 4) in the alcoholic wernicke-korsakoff syndrome: reduced cell number in both amnesic and non-amnesic patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 63, 315-320.
- 19) Giebel, W., Galic, M.(1994): Die medizinische Doktorarbeit. Stuttgart, Berlin, Köln: Kohlhammer.
- 20) Glatzel, H. (1982): Richtwerte für die Vitamin-B1-Versorgung des gesunden Menschen. *Z. Allg. Med.* 58, 1332-1339.

- 21) Hack, J.B., Hoffmann, R.S. (1998): Thiamine before glucose to prevent wernicke encephalopathy: examining the conventional wisdom (comment). *JAMA*. 278, 1317.
- 22) Hahn, J.S., Berquist, W., Alcorn, D.M., Chamberlain, L., Bass, D. (1998): Wernicke encephalopathy and beriberi during total parenteral nutrition attributable to multivitamin infusion shortage. *Pediatrics*. 101, E10.
- 23) Harper, C.G., Sheedy, D.L., Lara, A.I., Garrick, T.M., Hilton, J.M., Raisanen, J. (1998): Prevalence of the wernicke-korsakoff syndrome in Australia: has thiamine fortification made a difference? *Med. J. Aust.* 168, 534-535.
- 24) Hell, D., Six, P., Salkeld, R. (1976): Vitamin-B1-Mangel bei chronischen Äthylikern und sein klinisches Korrelat. *Schweiz. med. Wschr.* 106, 1466-1470.
- 25) Herve, C., Beyne, P., Letteron, P., Delacoux, E. (1995): Comparison of erythrocyte transketolase activity with thiamine and thiamine phosphat ester levels in chronic alcoholic patients. *Clin. Chem. Acta* 234, 91-100
- 26) Heseke, H., Oberritter, H., Schmidt, K.H. (1989): Klinische, biochemische und therapeutische Aspekte der Vitamine. *Bioscientia Bericht Nr.* 44, 1-12.
- 27) Hoes, M.J. (1979): The significance of the serum levels of vitamin b1 and magnesium in delirium tremens and alcoholism. *J. Clin. Psychiat.* 40, 476-479.
- 28) Hötzel, D. (1988): Thiamin. *A.S. Foundation Report* 2, 14-21.
- 29) Holzbach, E. (1981): Faktorenanalytische Untersuchung der Symptomatologie des Delirium tremens. *Suchtgefahren* 27, 33-40.
- 30) Holzbach, E. (1982): Auslösung des Delirium tremens. *Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiatr.* 130, 77-87.
- 31) Holzbach, E. (1996): Thiamine absorption in alcoholic delirium patients. *J. Stud. Alcohol.* 57, 581-584.
- 32) Itokawa, Y., Hashizume, N., Asano, M., Igarashi, O., Mino, M., Ihara, H., Ishiwata, Y., Kadowaki, H., Kubota, N., Okazaki, M., Sueki, K., Ishida, Y., Gorin, M., Sato, T., Sayama, Y.,

- Shimomura, K., Takano, H., Nakamura, T., Hanawa, M., Niimura, H., Morio, T., Chibata, I., Okuda, K., The Committee for Vitamin Laboratory Standards, Japan (1999): Proposed standard for human blood vitamin B1 value using HPLC. The Committee for Vitamin Laboratory Standards, Japan. *Biofactors* 10, 295-9
- 33) Joyce, E.M. (1994): Aetiology of alcoholic brain damage: alcoholic neurotoxicity or thiamine malnutrition. *Br. Med. Bull.* 50, 99-114.
- 34) Kershaw, P.W. (1967): Blood thiamine and nicotinic acid levels in alcoholism and confusional states. *Brit.J. Psychiat.* 113, 387-393
- 35) Kiene, H.E., Streitwieser, R.J., Miller, H. (1940): The role of vitamin B1 in delirium tremens. *J. Americ. med. Ass.* 114, 2191-2194.
- 36) Kimura M., Fujita, T., Itokawa, Y. (1982): Liquid-chromatographic determination of total thiamin content of blood. *Clin. Chem.* 28, 29-31.
- 37) Kufner, H., Feuerlein, W., Flohrschütz, T. (1986): Die stationäre Behandlung von Alkoholabhängigen: Merkmale von Patienten und Behandlungseinrichtungen, katamnestiche Ergebnisse. *Suchtgefahren* 32, 1-86.
- 38) Ma, J.J., Truswell, A.S. (1995): Wernicke-korsakoff syndrome in sydney hospitals: before and after thiamine enrichment of flour. *Med. J. Aust.* 163, 531-534.
- 39) Mann, K., Schroth, G., Stetter, F., Schied, H.W., Bartels, M., Batra, A., Heimann, H. (1991): Thiaminmangel und Hirnatrophie bei Alkoholabhängigen. *Nervenarzt.* 62, 177-181.
- 40) Mann, K. (2000): Alkohol: Ätiologie, Epidemiologie und Diagnostik. In: Helmchen, H., Henn, F., Lauter, H., Sartorius, H. (Hrsg.): *Psychiatrie der Gegenwart; Erlebens- und Verhaltensstörungen, Abhängigkeit und Suizid* Band 6; S. 511-529. Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo: Springer-Verlag.
- 41) Martin, P.R., Mc Cool, B.A., Singleton C.K. (1995): Molecular genetics of transketolase in the pathogenesis of the wernicke-korsakoff syndrome. *Metab. Brain Dis.* 10, 45-55.
- 42) McLean, J., Manchip, S. (1999): Wernicke's encephalopathy induced by magnesium depletion (letter). *Lancet* 353, 1768.

- 43) Mennel, H.D. (2001): Morphologie der Alkoholschäden am Nervensystem. In: Hielscher, H., Klieser, E. (Hrsg.): Somatische Probleme des Alkoholismus aus neurologischer und psychiatrischer Sicht; S.9-23. Lengerich, Berlin, Bremen, Riga, Rom, Viernheim, Wien, Zagreb: Pabst Science Publishers.
- 44) Molina, J.A., Bermeje, F., Del Ser, T., Jimenez-Jimenez, F.J., Herranz, A., Fernandez-Calle, P., Ortuno, B., Villanueva, C., Sainz, M.J. (1997): Alcoholic cognitive deterioration and nutritional deficiencies. *Acta Neurol. Scand.* 89, 384-390.
- 45) Morgan, H.G. (1968): Acute neuropsychiatric complications of chronic alcoholism. *Brit. J. Psychiat.* 114, 85-92.
- 46) Morinville, V., Jeannet-Peter, N., Hauser, C. (1998): Anaphylaxis to parenteral thiamine (vitamin b1). *Schweiz. Med. Wochenschr.* 128, 1743-1744.
- 47) Mukunda, B.N. (1999): Lactic acidosis caused by thiamine deficiency in a pregnant alcoholic patient. *Am. J. Med. Sci.* 317, 261-262.
- 48) Naidoo, D.P., Bramdev, A., Cooper, K. (1996): Autopsy prevalence of Wernicke`s encephalopathy (we) in patients dying from alcohol-related diseases. *S. Afr. Med. J.* 86, 1110-1112.
- 49) Nishi, Y., Usui, T., Sugiyama, S., Yokoyama, T. (1984): Blood levels of vitamin B1, B2, B6, B12, A and E in healthy Japanese junior and high school children and young adults. *Hiroshima Journal of Med. Sc.* 33, 389-391.
- 50) Nordentoft, M., Timm, S., Hasselbalch, E., Roesen, A., Gammeltoft, S., Hemmingsen, R. (1993): Thiamine pyrophosphate effect and erythrocyte transketolase activity during severe alcohol withdrawal syndrome. *Acta Psychiatr. Scand.* 88, 80-84.
- 51) Parsons, O.A., Nixon, S.J. (1993): Neurobehavioral sequelae of alcoholism. *Neurol. Clin.* 11, 205-218.
- 52) Price, J. (1998): Dorothy Wordsworth´s mental illness. *J. R. Soc. Med.* 91, 390-393.
- 53) Quirin, H. (1986): Pain and Vitamin B1 therapy. *Biblt. Nutr. Dieta.* 38, 110-111.

- 54) Rad, M. von, Gelhard, H.R. (1975): Alkohol und Malabsorption in der Genese peripherer und zentraler Nervenschäden. Dtsch. med. Wschr. 100, 1168-1171.
- 55) Read, D.H., Harrington, D.D. (1986): Experimentally induced thiamin deficiency in beagle dogs: pathologic changes of the central nervous system. Am. J. vet. Res. 47, 2281-2289.
- 56) Stransky, M., Scheffeld, P., Blumenthal, A. (1985): Analysis of daily rations from swiss canteens and restaurants. Mitt. Geb. Lebensmittelunters. Hyg. 76, 197-205.
- 57) Tallaksen, C.M., Bohmer, T., Bell, H. (1992): Blood and serum thiamin and thiamin phosphate esters before and after thiamin treatment. Alcohol. Clin. Exp. Res. 16, 320-325.
- 58) Tallaksen, C.M., Bell, H., Bohmer, T. (1993): Thiamin and thiamin phosphate ester deficiency assessed by high performance liquid chromatography in four clinical cases of wernicke encephalopathy. Alcohol. Clin. Exp. Res. 17, 712-716.
- 59) Tanphaichitr, V. (1994): Thiamin.
In: Shils, M.E., Olson, J.A., Shike, M. (Eds.): Modern nutrition in health and disease. 8. Ed. Vol.1 ; S. 359-365.
- 60) Thomson, A.D. (2000): Mechanisms of vitamin deficiency in chronic alcohol misusers and the development of the wernicke-korsakoff syndrome. Alcohol Alcohol Suppl. 35 Suppl 1, 2-7.
- 61) Thomson, A.D., Jeyashingham, M.D., Pratt, O.E., Shaw, G.K. (1987): Nutrition and alcoholic encephalopathies. Acta. Med. Scand. Suppl. 717, 55-56.
- 62) Thomson, A.D., Jeyashingham, M.D., Pratt, O.E., Shaw, G.K. (1988): Alcohol and brain damage. Hum. toxicol. 7, 455-463.
- 63) Tomasulo, P.A., Kater, M.H., Iber, F.L. (1968): Impairment of thiamine absorption in alcoholism. Americ. J. cli. Nutr. 21, 1340-1344.
- 64) Victor, M., Adams, R.D., Collins, G.H.(1971): The Wernicke-Korsakoff-Syndrome: A clinical and pathological Study of 245 Patients, 82 with post-mortem Examinations. Philadelphia: Davis.

- 65) Visher, A., Hell, D. (1989): Cognitive performance vitamin levels and controlled thiamine substitution in male alcoholics. *Nervenarzt* 60, 633-640.
- 66) Vitale, J.J., Coffey, J. (1976): Alcohol and vitamin metabolism. In: Kissin, B., Begleiter, H. (Eds.): *The biology of alcoholism*, Vol. 1; S. 327-352. New York: Plenum Press.
- 67) Wang, J.J., Martin, P.R., Singleton, C.K. (1997): A transketolase assembly defect in a wernicke-korsakoff syndrome patient. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 21, 576-80.
- 68) Woelk, H. (1989): *Alkohol und Polyneuropathien*. Reinbek: Einhorn-Press-Verlag; s. bes. S. 26-40.
- 69) Woelk, H., Lehr, S., Bitsch, R., Kopcke, W. (1998): Benfotiamine in treatment of alcoholic polyneuropathy: an 8-week randomized controlled study. *Alcohol Alcohol.* 33, 631-638.
- 70) Wills, R.B.H., Wimalasiri, P., Greenfield, H. (1985): Comparative determination of thiamin and riboflavin in foods by high-performance liquid chromatography and fluorometric methods. *J. Micronutr. Anal.* 1, 23-30.

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. Ernst Holzbach für die Überlassung des Themas, die Unterstützung und Anregungen bei der Einarbeitung in das Thema sowie den Untersuchungen. Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. Norbert Scherbaum für die Übernahme der Betreuung, die freundliche Unterstützung und gründliche Überarbeitung herzlich bedanken.

7. Lebenslauf

Name: Achim Deblon
Wohnort: Mülheim/Ruhr
Geburtsdatum: 17.3.1969
Geburtsort: Duisburg
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: verheiratet

Schulbildung:

1975-1976: Gemeinschaftsgrundschule am Schildberg in Mülheim/Ruhr
1976-1979: Katholische Grundschule am Schildberg in Mülheim/Ruhr
1979-1988: Otto-Pankok-Gymnasium in Mülheim/Ruhr
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Studium:

1988-1989 : Studium der Medizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
1989-1990: Ableisten eines 20-monatigen Zivildienstes im Bereich Krankenpflege
9/1992: Ablegen der Ärztlichen Vorprüfung in Düsseldorf
8/1993: Ablegen des Ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung in Düsseldorf
9/1995: Ablegen des Zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung in Düsseldorf
1996-1997: Praktisches Jahr am St. Josef-Hospital Oberhausen
4/1997: Ablegen der Dritten Ärztlichen Prüfung in Oberhausen

Beruflicher Werdegang:

- 1997-1998: Arzt im Praktikum in der Psychiatrischen Abteilung des St. Josef-Hospitals Oberhausen
- 1998-2001: Assistenzarzt in der Psychiatrischen Abteilung des St. Josef-Hospitals Oberhausen
- 2001-2002: Assistenzarzt in der Neurologischen Abteilung des St. Josef-Hospitals Oberhausen
- 7/2003: Ablegen der Prüfung zum Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie in Düsseldorf
- seit 2002: Oberarzt in der Psychiatrischen Abteilung des St. Josef-Hospitals Oberhausen