

Aus dem medizinischen Zentrum für Innere Medizin der Philipps-Universität Marburg

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. R. Arnold

Klinik für Kardiologie

Direktor: Prof. Dr. B. Maisch

**UNTERSUCHUNG ZUR VALIDITÄT DER MARKER HDL UND CDT,  
ALKOHOLABUSUS BEI MÄNNERN MIT EINER DILATATIVEN  
KARDIOMYOPATHIE NACHZUWEISEN, UND VERGLEICH IHRER  
WERTIGKEIT IN DER DIAGNOSENSTELLUNG DER ALKOHOLISCHEN  
KARDIOMYOPATHIE MIT DEN KLASSISCHEN LABORPARAMETERN  
 $\gamma$ -GT UND MCV**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

Dem Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg vorgelegt

von

Axel Kaiser-Ferenczy, geb. Kaiser

aus Pforzheim

Marburg, 2001

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin  
der Philipps-Universität Marburg am 20.09.01  
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. R. Arnold

Referent: Prof. Dr. B. Maisch

Correferent: Prof. Dr. H. Renz

## VERZEICHNIS DER IM TEXT VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN

AC	:	Adenylatecyclase
ACM	:	Alkoholische Kardiomyopathie
ALT	:	Alanin-Aminotransferase
AST	:	Aspartat-Aminotransferase
BAK	:	Blut-Alkohol-Konzentration
bzw.	:	beziehungsweise
CDG	:	Carbohydrate-Deficient Glycoprotein
CDT	:	Carbohydrate-Deficient Transferrin
DCM	:	Dilatative Kardiomyopathie
DSM	:	Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen
EF	:	Ejektionsfraktion
EIA	:	Enzym-Immunoassay
EKG	:	Elektrokardiogramm
Fa.	:	Firma
FS	:	Shortening Fraction
GLDH	:	Glutamatdehydrogenase
HDL	:	High-Density Lipoprotein
ICD	:	International Classification of Diseases
KHK	:	Koronare Herzkrankheit
LDL	:	Low-Density Lipoprotein
LVEDD	:	Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
MAO	:	Monoaminoxidase
MCV	:	Mittleres, korpuskuläres Erythrozytenvolumen
NYHA	:	New York Heart Association
VLDL	:	Very Low-Density Lipoprotein
z.B.	:	zum Beispiel
z.T.	:	zum Teil
$\gamma$ -GT	:	Gamma-Glutamyltransferase

---

**INHALTSVERZEICHNIS**

<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>1.1. <u>Definition des Alkoholismus</u></b>	<b>1</b>
<b>1.1.1. Alkoholabhängigkeit und Alkoholmißbrauch</b>	<b>2</b>
<b>1.2. <u>Dilatative Kardiomyopathie</u></b>	<b>6</b>
<b>1.2.1. Definition und Klassifikation der Kardiomyopathien</b>	<b>6</b>
<b>1.2.2. Definition und Pathophysiologie der dilatativen Kardiomyopathie</b>	<b>7</b>
<b>1.2.3. Anamnese und Befunde bei der dilatativen Kardiomyopathie</b>	<b>7</b>
<b>1.2.4. Prognose und Komplikationen bei der dilatativen Kardiomyopathie</b>	<b>9</b>
<b>1.2.5. Therapie der dilatativen Kardiomyopathie</b>	<b>10</b>
<b>1.2.6. Spezifische Formen der dilatativen Kardiomyopathie</b>	<b>11</b>
<b>1.3. <u>Alkoholische Kardiomyopathie</u></b>	<b>12</b>
<b>1.3.1. Pathogenese der alkoholischen Kardiomyopathie</b>	<b>12</b>
<b>1.3.2. Besonderheiten in Befund und Prognose</b>	<b>14</b>
<b>1.3.3. Schwellenwert des Alkoholkonsums und Häufigkeit</b>	<b>15</b>
<b>1.4. <u>Ziel der Arbeit</u></b>	<b>16</b>
<b>2. METHODEN</b>	<b>17</b>
<b>2.1. <u>Patientenauswahl</u></b>	<b>17</b>
<b>2.2. <u>Untersuchungsablauf</u></b>	<b>20</b>
<b>2.2.1. Der soziologische Fragebogen</b>	<b>20</b>
<b>2.2.2. Die zur Detektion des Alkoholabusus verwendeten Laborparameter</b>	<b>22</b>
<b>2.2.2.1. <u>Bestimmung des MCV</u></b>	<b>23</b>
<b>2.2.2.2. <u>Bestimmung der <math>\gamma</math>-GT</u></b>	<b>23</b>
<b>2.2.2.3. <u>Bestimmung des HDL</u></b>	<b>24</b>
<b>2.2.2.4. <u>Bestimmung des CDT</u></b>	<b>25</b>

---

<b>2.2.3. Die kardiologische Untersuchung</b>	<b>27</b>
2.2.3.1. <u>Echokardiogramm</u>	27
2.2.3.2. <u>Herzkatheteruntersuchung</u>	28
2.2.3.3. <u>Herzmuskelbiopsie</u>	28
<b>3. ERGEBNISSE</b>	<b>29</b>
<b>3.1. <u>Verteilungen und Tests</u></b>	<b>29</b>
<b>3.2. <u>Statistische Berechnungen</u></b>	<b>30</b>
3.2.1. <b>Überprüfung der Vergleichbarkeit der beiden Patientengruppen</b>	<b>30</b>
3.2.2. <b>Überprüfung der Marker auf signifikante Differenzen zwischen beiden Gruppen</b>	<b>33</b>
3.2.3. <b>Korrelation zwischen dem anamnestisch ermitteltem Alkoholkonsum und den Laborparametern und den Markern unter sich</b>	<b>35</b>
3.2.4. <b>Berechnung von Sensitivität, Spezifität und prädiktivem Wert der Marker anhand von Kreuztabellen</b>	<b>37</b>
3.2.5. <b>Darstellung von ROC-Kurven zur Veranschaulichung der Validität der verschiedenen Marker im Vergleich</b>	<b>42</b>
<b>3.3. <u>Zusammenfassung der Ergebnisse</u></b>	<b>44</b>
<b>4. DISKUSSION</b>	<b>45</b>
<b>4.1. <u>Marker des Alkoholmißbrauches</u></b>	<b>45</b>
<b>4.1.1. Marker des akuten Alkoholmißbrauches</b>	<b>46</b>
4.1.1.1. <u>Blut-Alkohol-Konzentration (BAK)</u>	46
4.1.1.2. <u>Methanol</u>	46

---

<b>4.1.2. Marker des chronischen Alkoholmißbrauches</b>	<b>47</b>
4.1.2.1. <u>Gamma-Glutamyltransferase (<math>\gamma</math>-GT)</u>	47
4.1.2.2. <u>Mittleres, korpuskuläres Erythrozytenvolumen (MCV)</u>	48
4.1.2.3. <u>Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST)</u> - der De Ritis-Quotient	49
4.1.2.4. <u>High-Density Lipoprotein Cholesterin (HDL)</u>	50
4.1.2.5. <u>Carbohydrate-Deficient Transferrin (CDT)</u>	52
<b>4.2. <u>Diagnostik der alkoholischen Kardiomyopathie</u></b>	<b>55</b>
4.2.1. <b>Prävalenz der alkoholischen Kardiomyopathie</b>	<b>55</b>
4.2.2. <b>Validität von CDT und HDL</b>	<b>56</b>
4.2.3. <b>Wertigkeit der zur Detektion des Alkoholmißbrauches verwendeten         Marker</b>	<b>57</b>
4.2.4. <b>CDT in der Diagnostik der alkoholischen Kardiomyopathie</b>	<b>58</b>
4.2.5. <b>Diagnostik der alkoholischen Kardiomyopathie bei Frauen</b>	<b>61</b>
4.2.6. <b>Anamnestiche und klinische Besonderheiten bei Patienten         mit Alkoholabusus</b>	<b>63</b>
4.2.7. <b>Weitere Folgeerkrankungen des chronischen Alkoholmißbrauches</b>	<b>65</b>
<b>4.3. <u>Weitere Marker des Alkoholabusus</u></b>	<b>67</b>
4.3.1. <b>Trait-Marker</b>	<b>67</b>
4.3.1.1. <u>Thrombozytenmonoaminoxidase (MAO)</u>	68
4.3.1.2. <u>Adenylatcyclase (AC)</u>	68
4.3.1.3. <u>A1-Allel des Dopamin-2-Rezeptor-Gen-Locus (DR-D2-Locus)</u>	69
4.3.1.4. <u>Evoziertes Potential P300</u>	69
<b>4.4. <u>Daten zum Alkoholabusus</u></b>	<b>70</b>
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>71</b>
<b>6. LITERATUR</b>	<b>72</b>

---

<b>7. ANHANG</b>	<b>95</b>
<b>7.1. <u>Der soziologische Fragebogen</u></b>	<b>95</b>
<b>7.2. <u>Tabellen aller verwendeten Daten</u></b>	<b>102</b>
<b>8. LEBENSLAUF</b>	<b>108</b>
<b>9. VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER</b>	<b>109</b>
<b>10. DANKSAGUNG</b>	<b>110</b>
<b>11. EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG</b>	<b>111</b>
<b>12. BISHERIGE PUBLIKATIONEN</b>	<b>112</b>

---

## 1. EINLEITUNG

### 1.1. Definition des Alkoholismus

Seit eh und je ist der Alkohol ein umstrittenes Getränk. Einerseits wurde und wird er als Heilmittel angesehen, andererseits ist er schon lange als gefährliche Droge bekannt. Die wissenschaftliche Auseinandersetzung begann aber erst zu Beginn des 19. Jahrhunderts. Trotter betrachtete 1804 erstmals „Trunkenheit“ als Krankheit, die er als eine psychische ansah, während 1819 Brühl-Cramer den physischen Aspekt betonte [SCHMIDT, L. G., 1995].

Ein bis zum heutigen Zeitpunkt wichtiges und gültiges Alkoholismuskonzept formulierte Jellinek. Er unterschied unter den „Alkoholikern“ fünf Typen, die er mit griechischen Buchstaben von  $\alpha$  bis  $\epsilon$  bezeichnete. Abhängig im gebräuchlichen Wortsinn sind nur der  $\gamma$ - und der  $\delta$ -Typ. Jedoch kann auch der  $\beta$ -Typ, der Gelegenheitstrinker, schon Organschäden aufweisen [JELLINEK, E. M., 1960; FEUERLEIN, W., 1984].

Heute kennt man viele somatische Erkrankungen, bei denen Alkohol ein wichtiger Faktor ist, wie z.B. die alkoholische Leberzirrhose, die Alkoholpankreatitis, das Wernicke-Korsakow-Syndrom, die alkoholische Polyneuropathie, die alkoholische Kleinhirnatrophie und die alkoholische Kardiomyopathie. Da es sich hierbei oft um Patienten handelt, die eben nicht abhängig sind und somit eher zur Abstinenz geneigt sind, sollte man zwischen dem Abhängigkeitssyndrom und dem schädlichen Gebrauch bzw. Mißbrauch von Alkohol unterscheiden.

### 1.1.1. Alkoholabhängigkeit und Alkoholmißbrauch

Die WHO hat seit 1979 den Alkoholismus-Begriff aufgegeben zugunsten eines dichotomen Konzeptes, das sich im Jahr 1991 in der ICD-10 wie folgt darstellt. Es wird unterschieden zwischen einem Abhängigkeitssyndrom und einem „schädlichen Gebrauch“ [WELTGESUNDHEITSORGANISATION, 1991]. Ähnlich geht auch die Amerikanische Psychiatrie Assoziation (APA) im DSM III-R vor [AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1989].

#### ◆ Abhängigkeitssyndrom:

##### ICD-10

Die Diagnose sollte nur gestellt werden, wenn irgendwann während des letzten Jahres 3 der mehr Kriterien erfüllt waren:

1. ein starker Wunsch oder eine Art Zwang, Alkohol zu konsumieren
2. verminderte Kontrollfähigkeit bzgl. Beginn, Beendigung und Menge des Alkoholkonsums
3. Alkoholkonsum mit dem Ziel, Entzugssymptome zu mildern, und der entsprechenden positiven Erfahrung (, daß dieses Verhalten wirkt)
4. ein körperliches Entzugssyndrom
5. Nachweis einer Toleranz
6. ein eingegengtes Verhaltensmuster im Umgang mit Alkohol oder der Substanz

##### DSM III-R

A) Wenigstens 3 der folgenden Kriterien sind erforderlich für die Diagnose:

1. Alkohol wird häufig in größeren Mengen oder länger als beabsichtigt eingenommen
2. anhaltender Wunsch oder ein oder mehrere erfolglose Versuche, den Alkoholkonsum zu verringern oder zu kontrollieren
9. häufige Einnahme von Alkohol, um Entzugssymptome zu bekämpfen oder zu vermeiden
8. charakteristische Entzugssymptome
7. ausgeprägte Toleranzentwicklung
3. viel Zeit für Aktivitäten, um Alkohol zu beschaffen, zu sich zu nehmen oder sich von ihren Folgen zu erholen

---

7. fortschreitende Vernachlässigung anderer Vergnügen oder Interessen zugunsten Alkohol	5. wichtige soziale, berufliche oder Freizeitaktivitäten werden aufgrund des Alkoholkonsums aufgegeben oder eingeschränkt
8. anhaltender Alkoholkonsum trotz Nachweises eindeutiger schädlicher Folgen (körperlicher, sozialer oder psychischer Art)	6. fortgesetzter Alkoholkonsum trotz Kenntnis eines anhaltenden oder wiederkehrenden sozialen, psychischen oder körperlichen Problems, das durch den Alkoholkonsum verursacht oder verstärkt wurde
	4. häufiges Auftreten von Intoxikations- oder Entzugssymptomen, wenn eigentlich die Erfüllung wichtiger Verpflichtungen erwartet wird
	B) Einige Symptome bestehen seit mindestens einem Monat oder sind über eine längere Zeit hinweg wiederholt aufgetreten

Bei der Darstellung wurden die korrespondierenden Symptomatiken im ICD-10 und im DSM III-R gegenübergestellt. Diese Vorgehensweise wurde gegenüber einer numerischen Rangfolge zur besseren Vergleichbarkeit bevorzugt.

Beide Diagnosesysteme orientieren sich an Kriterien, die Edwards und Gross 1976 aufstellten [EDWARDS, G., 1976]. Das von Jellinek betonte Symptom des Kontrollverlustes tritt hierbei in den Hintergrund.

---

◆ **Schädlicher Gebrauch/Mißbrauch**

**ICD-10 (Schädlicher Gebrauch)**

1. ein Konsumverhalten, das zu einer Gesundheitsschädigung (körperlich oder psychisch) führt

**DSM III-R (Mißbrauch)**

A) Ein unangepaßtes Konsummuster aus wenigstens einem der folgenden Kriterien:

1. fortgesetzter Gebrauch trotz des Wissens um ein ständiges oder wiederholtes soziales, berufliches, psychisches oder körperliches Problem, das durch den Gebrauch der Substanz verursacht oder verstärkt wird

2. wiederholter Gebrauch in Situationen, in denen der Gebrauch eine körperliche Gefährdung darstellt

B) Einige der Symptome bestehen seit mindestens einem Monat oder sind über eine längere Zeit hinweg wiederholt aufgetreten

C) Die Kriterien für eine Abhängigkeit wurden zu keinem Zeitpunkt erfüllt

Während der ICD-10 in seiner Formulierung recht vage bleibt, wird im DSM III-R klar, daß es sich beim Mißbrauch eben nicht um Abhängigkeit handelt sondern allenfalls um ein Prodromalstadium [SCHMIDT, L. G., 1995].

---

In der internistischen Praxis trifft der Arzt häufig auf Patienten mit organischen Folgekrankheiten, ohne daß sie die Kriterien der Alkoholabhängigkeit erfüllen würden. Vielmehr kann man ihren Alkoholkonsum als schlechte Angewohnheit ansehen. Bei diesen Patienten besteht die Chance, durch ein ausführliches Gespräch über die negativen Folgen des Alkohols in Bezug auf ihre Erkrankung eine Abstinenz zu erreichen. Hierbei kann zu einem sehr hohen Prozentsatz auf eine spezielle Entwöhnungsbehandlung verzichtet werden [BODE, J. C., 1995]. Gerade darin liegt aus internistischer Sicht die Bedeutung der exakten Diagnosenstellung des Mißbrauches.

Vereinzelt trifft man aber auch abhängige Alkoholiker, die noch keine negativen Folgen im Sinne des schädlichen Gebrauchs bzw. Mißbrauch erkennen lassen. Dies unterstreicht, daß Abhängigkeit und Mißbrauch zwei voneinander unterschiedliche Phänomene sind. Allerdings ist es bei einer Abhängigkeit auf längere Sicht unmöglich, negative Folgen im sozialen, psychischen oder körperlichen Bereich zu vermeiden. So findet man bei Abhängigen nahezu immer subklinische Ausprägungen von einer alkoholischen Herzerkrankung [LEVI, G. F., 1977; SPODICK, D. H., 1972; WU, C. F., 1976] oder Lebererkrankung.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Alkoholismus nur durch polythetische Systeme hinreichend genau diagnostiziert werden kann. Dies ist aus internistischer Sicht ein großer Nachteil der Alkoholismusdefinition. Hier würde man eher -nicht zuletzt auch aus statistischen Gründen- das Kriterium des Alkoholkonsums in den Mittelpunkt stellen.

Alkoholfolgeschäden stellen das wichtigste Kriterium des Mißbrauchs dar. Das heißt, daß zuerst der Internist die Diagnose gestellt haben muß, bevor der Mißbrauch diagnostiziert werden kann. Eine Hilfestellung bieten hier die Marker des chronischen Alkoholabusus.

## **1.2. Dilatative Kardiomyopathie**

### **1.2.1. Definition und Klassifikation der Kardiomyopathien**

Kardiomyopathien sind Erkrankungen des Herzmuskels, die die Funktion eines oder beider Ventrikel beeinträchtigen [RICHARDSON, P., 1996; JOHNSON, R. A., 1982]. Die Läsionen sind diffus oder multifokal verteilt [JOHNSON, R. A., 1982]. Während man hingegen früher die Kardiomyopathien als Herzmuskelerkrankungen unbekannter Ätiologie bezeichnete [RICHARDSON, P., 1996; GOODWIN, J. F., 1972], ist heute dieses Konzept auf Grund von zunehmendem Verstehen der Ätiologie und Pathogenese nicht mehr haltbar [RICHARDSON, P., 1996]. So klassifiziert man einerseits wie früher nach der Pathophysiologie, andererseits werden spezifische Kardiomyopathien, deren Entstehungsmechanismus und Ursache weitgehend bekannt sind, definiert.

Unterschieden werden nach ihrer Pathophysiologie vier Formen der Kardiomyopathie, die dilatative, die hypertrophe, die restriktive und die arrhythmogene rechtsventrikuläre [RICHARDSON, P., 1996].

Zu den spezifischen Kardiomyopathien gehören die ischämische, die valvuläre, die hypertensive, die inflammatorische, die metabolische, die peripartale und die auf spezielle Empfindlichkeit gegenüber bestimmten Noxen wie z.B. dem Alkohol beruhende. Auch Herzmuskelerkrankungen, die in Systemerkrankungen wie Kollagenosen, in neuromuskulären Krankheitssyndromen oder in muskulären Dystrophien mit einbezogen sind, werden als spezifische Kardiomyopathien definiert [RICHARDSON, P., 1996].

An dieser Stelle soll näher auf die dilatative Kardiomyopathie eingegangen werden.

### **1.2.2. Definition und Pathophysiologie der dilatativen Kardiomyopathie**

Pathophysiologisch ist die dilatative Kardiomyopathie gekennzeichnet durch die Dilatation und die verminderte Kontraktion des linken oder beider Ventrikel. So gibt Henry als wesentliches Kriterium zur Diagnosenstellung die Vergrößerung des linksventrikulären enddiastolischen Diameters auf 117% des alters- und gewichtskorrigierten Normwertes an [HENRY, W. L., 1980]. Die linksventrikuläre Auswurfraction ist geringer als 45% [MANOLIO, T. A., 1992].

Ursache der Dilatation des Ventrikels ist die verminderte Kontraktion, gekennzeichnet durch die reduzierte Ejektionsfraction. Um das Auswurfvolumen annähernd konstant zu halten, erhöht sich durch den Starling-Mechanismus das enddiastolische Füllungsvolumen des Ventrikels [JOHNSON, R. A., 1982]. Dennoch kommt es zu einer Insuffizienz des Herzens.

### **1.2.3. Anamnese und Befunde bei der dilatativen Kardiomyopathie**

Die Patienten geben oft Symptome der Herzinsuffizienz (Belastungsdyspnoe, Orthopnoe, Leistungsminderung, Ödeme, Nykturie, Tachykardie) an. Diese können intermittierend auftreten oder permanent sein. Aber auch Schmerzen in der Brust ähnlich wie bei Angina pectoris werden beschrieben.

Oft läßt sich, abhängig vom Grad der Insuffizienz, ein 3. oder 4. Herzton auskultieren. Die EKG-Veränderungen der Kardiomyopathie sind unspezifisch. So findet man einen inkompletten oder kompletten Linksschenkelblock, einen erhöhten Sokolow-Lyon-Index, eine geringe präkordiale R-Progression und eine negative P-Welle in V1 [MARRIOTT, H. J. L., 1964]. Bisweilen gibt es Abnormalitäten der ST-Strecke oder der T-Welle. In 5-10% trifft man auf Q-Zacken, die einen Infarkt vortäuschen [MARRIOTT, H. J. L., 1964; GAU, G. T., 1972].

---

Vorhofflimmern tritt bei 15-20% der Patienten auf [MARRIOTT, H. J. L., 1964; ENGLER, R., 1982]. Ventrikuläre Extrasystolie in Ruhe ist sehr oft zu beobachten. Einige Patienten leiden an ventrikulären Tachykardien [FOLLANSBEE, W. P., 1980].

Abgesehen von der Dilatation und der erniedrigten Shortening Fraction, ein Maß für die Auswurfleistung, findet man echokardiographisch charakteristischerweise wandständige Thromben im linken Ventrikel oder Vorhof, der meist auch vergrößert ist. Der Grund ist eine diffuse ventrikuläre Hypokinesie. Allerdings beobachtet man auch Areale leichter Hypokinesie, die sich mit akinetischen abwechseln. Die diastolische Relaxation ist gestört.

Bei zwei Drittel der Patienten besteht eine leichte bis mittelschwere Mitralinsuffizienz, die als Folge und nicht als Ursache der Herzmuskeldilatation anzusehen ist. Bei einem solchen Grad des Vitiums ist keine Verringerung der Ejektionsfraktion auf unter 50% zu erwarten [JOHNSON, R. A., 1982].

In der Ventrikulographie stellt sich ein enddiastolischer Volumenindex von größer als 120 ml/m<sup>2</sup> und eine auf unter 45% geminderte Auswurffraktion dar. Auch hier sieht man homo- und heterogene Wandbewegungsstörungen, so daß der Ausschluß einer relevanten koronaren Herzerkrankung durch die Koronarangiographie bestätigt werden muß. Eine Ausnahme bildet hier die ischämische Kardiomyopathie, bei der jedoch das Ausmaß des koronaren Befalls nicht vereinbar mit der Herzmuskelschädigung erscheint. Die Histologie der dilatativen Kardiomyopathie ist unspezifisch. Man findet eine interstitielle Fibrose, vermehrte Fettablagerungen als auch eine Hypertrophie oder Degeneration der Myozyten [DAVIES, M. J., 1984; OLSEN, E. G. J., 1979].

#### **1.2.4. Prognose und Komplikationen bei der dilatativen Kardiomyopathie**

Die Prognose der Erkrankung korreliert am ehesten, abgesehen vom Alter, mit dem Grad der Herzinsuffizienz. Dieser wird einerseits durch die Klinik als auch von den Ergebnissen der Ventrikulographie wie z. B. dem kardialen Index bestimmt [FUSTER, V., 1981, CONVERT, G., 1980]. Sie ist ernster bei Insuffizienz beider Ventrikel als nur des linken [JOHNSON, R. A., 1982]. Ebenso ist die Prognose bestimmt durch den Grad der linksventrikulären Hypertrophie. So scheint eine höhere Wandstärke, die den Belastungen des Ventrikels eher standzuhalten vermag, sich günstig auszuwirken [FEILD, B. J., 1974; BENJAMIN, I. J., 1981]. Dahingegen tritt die Auswurfraction als prognostischer Faktor in den Hintergrund [JOHNSON, R. A., 1982].

Auch die Schwere der histologischen Veränderungen korreliert sowohl mit der Herzleistung als auch der Prognose [MAISCH, B., 1988; BREITHARDT, G., 1978; NAKAYAMA, Y., 1987]

Ein heutzutage besser beherrschbares Problem sind die ventrikulären Herzrhythmusstörungen, die mit dem plötzlichen Herztod einhergehen können. 49% der von Johnson beobachteten Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie starben am plötzlichen Herztod [JOHNSON, R. A., 1982]. Jedoch differieren die Angaben darüber in der Literatur [GRIMM, W., 2000; FUSTER, V., 1981].

Arterielle und seltener pulmonale Embolien fordern insbesondere bei geringem kardialen Index oder Vorhofflimmern eine Antikoagulationstherapie. 18% der Patienten, die nicht mit Antikoagulanzen behandelt wurden, erlitten in einer Studie von Fuster et al. Embolien [FUSTER, V., 1981].

Durch eine verbesserte Diagnostik und Therapie ist die 5-Jahres-Überlebensrate der asymptomatischen dilatativen Kardiomyopathie bis heute auf 80% angestiegen [CETTA, F., 1995].

### 1.2.5. Therapie der dilatativen Kardiomyopathie

Die Behandlung der verschiedenen Formen erfordert zum Teil unterschiedliche Therapieregime. Jedoch gibt es eine symptomorientierte Basistherapie:

- ⇒ Der medikamentösen Therapie voranzustellen ist die Verordnung körperlicher Schonung und Alkoholabstinenz.
- ⇒ Die medikamentöse Therapie ist die der Herzinsuffizienz. ACE-Hemmer, als kardioprotektive Substanzen und Nachlastsenker bilden das Fundament. Daneben senken Diuretika die Vorlast und wirken der Wasserretention entgegen. Seit über 100 Jahren ist Digitalis Teil des therapeutischen Konzeptes der Herzinsuffizienz. In letzter Zeit werden unter bestimmten Bedingungen auch die kardioprotektiven und antiarrhythmisch wirkenden Eigenschaften der  $\beta$ -Blocker (Carvedilol) eingesetzt. In den neuesten Untersuchungen wird die zusätzliche Gabe von Spironolacton unter engmaschiger Kreatinin- und Kaliumkontrolle bei Patienten im NYHA-Stadium III und IV empfohlen (RALES-Studie) [BRILLA, C.G., 2000].
- ⇒ Bei ventrikulärer Extrasystolie insbesondere in Form von Salven kann die Indikation zur Implantation eines Cardioverter-Defibrillators (ICD) gegeben sein.
- ⇒ Bei Vorhofflimmern und schlechter Hämodynamik wird eine Thrombembolieprophylaxe mit Antikoagulanzen durchgeführt.
- ⇒ Als ultima ratio kommen ein temporärer mechanischer Herzersatz zur Entlastung und Regeneration des Herzmuskels, eine Kardiomyoplastie als auch eine Herztransplantation in Frage.

### **1.2.6. Spezifische Formen der dilatativen Kardiomyopathie**

Einige der spezifischen Kardiomyopathien imponieren als dilatative Kardiomyopathie. Oft läßt sich allerdings kein ätiologischer Faktor eruieren, so daß die Diagnose idiopathische Kardiomyopathie gestellt wird. Diese kann familiär gehäuft auftreten und genetisch bedingt sein. Bei einem Viertel der Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie werden Genveränderungen gefunden [HONDA, Y., 1995; LI, Y.Y., 1997].

Klappenvitien mit Volumenbelastung können zum Bild der dilatativen Kardiomyopathie führen, was jedoch selten differentialdiagnostische Schwierigkeiten mit sich bringt, wie auch die peripartale Form.

Auch die ischämische Kardiomyopathie ist aufgrund des Koronarstatus leicht abzugrenzen. Sie wird diagnostiziert, wenn sich das Bild einer dilatativen Kardiomyopathie mit Kontraktionseinschränkung darstellt, aber nicht durch das Ausmaß der koronaren Herzerkrankung oder des ischämischen Schadens erklärt werden kann [RICHARDSON, P., 1996].

Die hypertensive Kardiomyopathie kann in einem späteren Stadium auch zum Bild der dilatativen Kardiomyopathie führen. Sie ist dann schwierig von den anderen Formen abzugrenzen, besonders wenn aufgrund des low-output Syndroms die Patienten normotone Blutdruckwerte bieten. So sahen Oakley und Brockington die arterielle Hypertonie als den wichtigsten Risikofaktor für die dilatative Kardiomyopathie an [DICKINSON, J., 1972; OAKLEY, C. M., 1974].

Etwa 20-30% der Fälle sind Folge von inflammatorischen Kardiomyopathien [FUSTER, V., 1981]. Diese sind definiert als Myokarditis mit kardialer Funktionseinschränkung. Es handelt sich hierbei um eine entzündliche Erkrankung des Herzmuskels, die histologisch, immunologisch und immunohistochemisch nachgewiesen werden kann

---

[MAISCH, B., 1995]. Nach Pathogenese werden die idiopathische, die autoimmune und die infektiöse Form unterschieden [RICHARDSON, P., 1996].

Die wichtigsten Ursachen toxischer Kardiomyopathien sind Katecholamine, Anthracycline, Bestrahlung und insbesondere der Alkohol [RICHARDSON, P., 1996].

### **1.3. Alkoholische Kardiomyopathie**

1884 prägte Bollinger den Begriff „Münchener Bierherz“ [BOLLINGER, O., 1884]. Er bezeichnete damit dilatierte Herzen von Alkoholikern, die ihm bei der Autopsie auffielen. Lange Zeit verleugnete man jedoch den direkten Einfluß des Alkohols auf den Herzmuskel und sah in der alkoholischen Kardiomyopathie eine Form der Beriberi-Herzerkrankung [STEEL, G., 1906]. Zwar gab es Anfang des Jahrhunderts häufig eine Koinzidenz von Alkoholismus und Malnutrition, doch führten vergebliche Versuche der Therapie mit Thiamin [ROBIN, E., 1970] und die unterschiedliche Klinik -die Beriberi-Herzerkrankung ist gekennzeichnet durch ein high-output Syndrom, während hingegen die alkoholische Kardiomyopathie durch ein low-output Syndrom imponiert [BRAUNWALD, E., 1984]- bald zu der Erkenntnis, daß der Alkohol doch einen direkten Einfluß auf den Herzmuskel ausüben muß und somit alleinige Ursache einer Herzmuskelerkrankung sein kann [BRIGDEN, W., 1964].

#### **1.3.1. Pathogenese der alkoholischen Kardiomyopathie**

Auch wenn zum heutigen Zeitpunkt keine eindeutige Vorstellung darüber existiert, wie Alkohol und sein Metabolit Acetaldehyd den Herzmuskel schädigt, so gibt es doch einige Untersuchungsbefunde vor allem aus Tierversuchen, die zumindest teilweise die Mechanismen der Entstehung der alkoholischen Kardiomyopathie erklären können.

So senkt chronischer Alkoholkonsum die Aktivität der sarkolemmalen und myofibrillären Natrium-Kalium-Adenosintriphosphatase [NOREN, G. R., 1983; RUBIN, E., 1976]. Auch die Kalziumaufnahme des sarkoplasmatischen Retikulums wird gehemmt [POLIMENI, P. I., 1983]. Am meisten beschrieben ist die alkoholische

---

Depression der Mitochondrienfunktion, sowohl durch die Senkung der Aktivität der oxidativen Enzyme -mit der Folge einer verminderten Fettsäureoxidation [REGAN, T. J., 1974]- als auch des Adenosintriphosphatspiegels und des Sauerstoffverbrauches [SARMA, J. S. M., 1976].

Aber nicht nur auf das Mitochondrium und sarkoplasmatische Retikulum nimmt Alkohol bzw. Acetaldehyd Einfluß. Akute Alkoholbelastung verändert die Kalziumhomöostase. Die myokardialen Kalziumverschiebungen, die für den Beginn und die Kraft einer Kontraktion eine Schlüsselrolle spielen, werden gehemmt [THOMAS, A. P., 1989]. Ebenso scheint Alkohol das Verhältnis zwischen intrazellulärem und extrazellulärem (1:10.000) Kalzium zugunsten des intrazellulären zu verändern. So fanden Wu et al., daß alkohol-induzierte linksventrikuläre Störungen durch Verapamil, einem Kalziumantagonisten, blockbar sind [WU, S., 1987].

Auch die kontraktilen Proteine des Herzmuskels scheinen vom Alkohol und seinen Metaboliten tangiert zu werden. So berichten Puszkin und Rubin, daß hohe Dosen an Alkohol das Kalzium-Bindungsvermögen des Troponin-Tropomyosin-Komplexes herabsetzen [PUSZKIN, S., 1976].

Generell hemmt Alkohol und Acetaldehyd die Proteinsynthese des Herzmuskels [PREEDY, V. R., 1990]. Ebenso ist die Synthese von kontraktilen Proteinen vermindert nach Einnahme von Alkohol [SIDDIQ, T., 1993].

Auch wenn diese Befunde nicht bedingungslos auf den menschlichen Herzmuskel in vivo übertragen werden können, so legen sie dennoch eine verminderte Kontraktionsfähigkeit und erhöhte Arrhythmogenität unter Alkoholeinfluß nahe.

### **1.3.2. Besonderheiten in Befund und Prognose**

Die alkoholische Kardiomyopathie ist eine Erkrankung mit einem breiten Spektrum. Aufgrund verbesserter Diagnosetechniken auch in Routineuntersuchungen erkennt man heute subklinische Stadien der alkoholischen Kardiomyopathie. Bei 45% asymptomatischer chronischer Alkoholiker sind Veränderungen wie reduzierte diastolische Compliance mit erhöhtem enddiastolischen Druck, Dilatation oder Hypertrophie des Ventrikels zu erwarten [ASKANAS, A., 1980].

In diesem Stadium sind EKG-Veränderungen die ersten klinischen Manifestationen [REGAN, T. J., 1990]. Ettinger et al. prägten 1978 den Begriff „holiday heart“ für neu auftretende Arrhythmien nach hohem Alkoholkonsum, wie sie zu Weihnachten und Neujahr gehäuft vorkommen [ETTINGER, P. O., 1978].

Aufgrund des breiten Spektrums der Erkrankung und der bekannten Ursache wird oft auch von der alkoholischen Herzerkrankung geredet [PIANO, M. R., 1994].

Die Klinik der symptomatischen alkoholischen Kardiomyopathie gleicht der der dilatativen Kardiomyopathie. Auffallend ist lediglich eine Schwäche der quergestreiften Muskulatur im Sinne einer alkoholischen Myopathie [FERNANDEZ-SOLA, J., 1994]. Hinweise auf die alkoholische Genese der Kardiomyopathie gibt auch die gleichzeitige Leberverfettung [DANCY, M., 1985].

Die Prognose ist ernst. Nichtabstinente Patienten mit alkoholischer Kardiomyopathie, die aufgrund einer Insuffizienz des Herzens symptomatisch werden, haben eine mittlere Überlebenszeit von 3 Jahren [STEVENSON, L. W., 1988]. Bei Abstinenz hingegen scheint sich das Herz zu regenerieren, so daß es zu einer Verbesserung der Herzfunktion bis hin zur Normalität kommen kann [STEVENSON, L. W., 1988; DEMAKIS, J. G., 1974]. Allerdings scheint es einen „point of no return“ zu geben [REGAN, T. J., 1990]. Bei einigen Patienten mit fortgeschrittener Herzschädigung kann es trotz Abstinenz und

---

adäquater pharmakologischer Therapie zu einer Verschlechterung der Herzleistung bis hin zum Tod kommen [DEMAKIS, J. G., 1974]. Es ist also bei dieser Erkrankung von enormer Wichtigkeit recht früh die Diagnose zu stellen, da sich dann bei Abstinenz das Herz nahezu vollkommen regenerieren kann.

### **1.3.3. Schwellenwert des Alkoholkonsums und Häufigkeit**

Die Diagnose „alkoholische Kardiomyopathie“ wird gestellt, wenn die Kriterien der dilatativen Kardiomyopathie erfüllt sind, keine andere Ursache der Myokarderkrankung gefunden und anamnestisch Alkoholkonsum angegeben wird. Allerdings ist es schwierig, Grenzwerte für den Alkoholkonsum aufzustellen. Zum einen ist es problematisch, genaue Angaben zum Alkoholkonsum zu bekommen [BURCH, G. E., 1970]. Andererseits gibt es keine lineare Abhängigkeit von berichtetem Alkoholkonsum und der Organschädigung [KUPARI, M., 1991]. Es scheint also eine individuelle Prädisposition für die alkoholische Kardiomyopathie zu geben [REGAN, T. J., 1990].

Preedy und Richardson geben als Grenzwert einen durchschnittlichen Alkoholkonsum von 80 g pro Tag über 10 Jahre oder kumulativ 250 kg [PREEDY, V. R., 1996], Gillet et al. einen von täglich 60 g über 25 Jahre mit einer Gesamtdosis von über 500 kg [GILLET, C., 1992]. Von besonderer Bedeutung scheint die „lifetime“-Dosis zu sein, da sie am besten mit der Organschädigung korreliert [URBANO-MARQUEZ, A., 1989]. Dies wird unterstrichen durch die Beobachtung, daß es selten Patienten mit alkoholischer Kardiomyopathie unter 40 Jahren gibt [CERQUEIRA, M. D., 1991].

In der westlichen Welt sind zwischen 21% und 36% aller dilatativen Kardiomyopathien alkoholisch bedingt [CONSTANT, J.; FERNANDEZ-SOLA, J., 1994]. Im klinischen Alltag wird die alkoholische Kardiomyopathie wesentlich seltener diagnostiziert.

#### **1.4. Ziel der Arbeit**

Es ist schwierig, die alkoholische Kardiomyopathie von anderen Formen der dilatativen Kardiomyopathie zu unterscheiden. Sowohl klinisch als auch in der kardiologischen Untersuchung läßt sich die alkoholische Kardiomyopathie nicht abgrenzen. Selbst die Histologie bleibt unspezifisch. Man findet hier eine interstitielle Fibrose, vermehrte Fettablagerungen, Hypertrophie oder Degeneration der Myozyten wie auch bei anderen Formen der dilatativen Kardiomyopathie [DAVIES, M. J., 1984; OLSEN, E. G. J., 1979]. Abgesehen von der Alkoholanamnese sind Laborparameter die einzigen Instrumente der Abgrenzung der alkoholischen Form.

Ziel dieser Arbeit ist es,

1. zu überprüfen, ob die Marker CDT und HDL-Cholesterin bei Patienten mit einer dilatativen Form der Kardiomyopathie valide sind, Alkoholabusus nachzuweisen.
2. die Wertigkeit der konventionellen Marker  $\gamma$ -GT und MCV zu vergleichen mit der neueren wie des HDL-Cholesterins und des CDT bei diesen.
3. letztlich zu diskutieren, ob und welche Marker ein Standbein der Differentialdiagnose „alkoholische Kardiomyopathie“ werden können und somit die begrenzten Möglichkeiten einer Alkoholanamnese sinnvoll erweitern können.

---

## 2. METHODEN

### 2.1. Patientenauswahl

Wir untersuchten nach Konsultation der Kommission für Ethik in der ärztlichen Forschung des Fachbereiches der Humanmedizin in Marburg, deren Zustimmung wir am 06.10.1995 erhielten, prospektiv 60 männliche Patienten im Alter zwischen 19 und 73 Jahren. Alle sind im Universitätsklinikum Marburg kardiologisch behandelt worden. Es wurden sowohl zwischen Mai 1995 und Mai 1997 neu aufgenommene Patienten in die Studie eingeschlossen als auch solche, die bereits bekannt waren, einbestellt. Von allen Patienten mußte unabhängig von unserer Studie das Ergebnis einer Herzkatheteruntersuchung inklusive einer Biopsie bekannt sein.

Als Einschlußkriterium diente einzig die Diagnose „dilatative Herzmuskelerkrankung“, gesichert durch Echokardiographie, Koronarangiographie, Ventrikulographie und Herzmuskelbiopsie. Die dilatative Kardiomyopathie wurde definiert durch den linksventrikulären enddiastolischen Diameter, der mindestens 117% der alters- und gewichtskorrigierten Normwerte betragen mußte. Als zweites nicht notwendigerweise zu erfüllendes Kriterium galt eine ventrikuläre Auswurfraction von unter 45%.

Ausschlußkriterien waren sowohl kardiologisch als auch klinisch-chemisch bedingt. Aus kardiologischer Sicht durfte keine spezifische Ursache der Erkrankung außer dem eventuellen Alkoholkonsum bekannt sein. So wurden Patienten mit inflammatorischen Infiltraten von mindestens 14 Lymphozyten/mm<sup>2</sup> ausgeschlossen. Dies entspricht den Kriterien der Dallas-Klassifikation einer akuten Myokarditis [ARETZ, T. H., 1987]. Der konventionellen histologischen Untersuchung wurde eine Immunhistologie, eine immunzytochemische Untersuchung, ein Immunfluoreszenstest und molekularbiologische Untersuchungen angeschlossen [MAISCH, B., 2000].

Es ist bekannt, daß chronischer Alkoholmißbrauch das Entstehen entzündlicher Infiltrate im Herzmuskel begünstigt und somit zu einer Mischform aus einer inflammatorisch und alkoholisch bedingten Kardiomyopathie führen kann [WILKE, A., 1996]. Aus diesem Grund tolerierten wir leichtgradige Entzündungszeichen im Biopsat, wenn sie nicht die Kriterien der akuten, chronischen bzw. persistierenden Myokarditis erfüllten [MAISCH, B., 2000].

Eine koronare Herzerkrankung wurde anhand einer Koronarangiographie ausgeschlossen. Dies betraf Patienten mit einer Obstruktion von mehr als 50% des luminalen Durchmessers eines größeren Koronargefäßastes.

Arterielle Hypertonie war ebenfalls Ausschlußkriterium, da bekannt ist, daß sie zu dem Bild einer dilatativen Kardiomyopathie führen kann. Dies ist nicht der Fall bei leichter bzw. Borderline-Hypertonie mit systolischen Werten von 140-160 mmHg bei einem diastolischen zwischen 90 und 95, weshalb Patienten mit diesem Befund in der Studie verblieben. Es ist bekannt, daß Alkoholkonsum zu einen leichten Anstieg des systolischen Blutdrucks führen kann [REGAN, T. J., 1990].

Eine valvuläre Genese der Erkrankung konnte sowohl durch die farbkodierte Dopplersonographie im Rahmen der Echokardiographie als auch in der Ventrikulographie ausgeschlossen werden.

Aus klinisch-chemischen Gründen wurden Patienten mit primärer biliärer Zirrhose nicht in die Studie mit einbezogen. Ebenso galt die chronisch aktive Hepatitis als Ausschlußkriterium. Da sich ein CDG-Syndrom einerseits klinisch eindeutig äußert und andererseits durch sehr hohe CDT-Werte auffällt, konnte auch ohne spezielle klinisch-chemische Untersuchung sichergestellt werden, daß kein Patient der Studie an diesem Syndrom leidet. Zum Zeitpunkt der Untersuchung war kein Teilnehmer an einem Malignom erkrankt.

**Tabelle 2.1.:** Tabellarische Darstellung von Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie

<b>Einschlußkriterien</b>	<b>Ausschlußkriterien</b>
Dilatative Kardiomyopathie (LVDD $\geq$ 117% der Norm) Männer über 18 Jahre	Akute Myokarditis (14 Lymphozyten/mm <sup>2</sup> ) KHK ( $>50\%$ ige Stenose) Arterielle Hypertonie ( $>160$ mmHg syst., $>95$ mmHg diast.) Vitien primär biliäre Zirrhose chronisch aktive Hepatitis CDG-Syndrom Malignome

## **2.2. Untersuchungsablauf**

Alle Patienten wurden über den Gegenstand der Studie und das Untersuchungsprogramm aufgeklärt. Alle Daten wurden verschlüsselt verarbeitet, um Anonymität zu gewährleisten. Erst nach Zustimmung eines Patienten wurde er in die Studie eingeschlossen.

### **2.2.1. Der soziologische Fragebogen**

Wir legten den Patienten unter normierten Bedingungen einen soziologischen Fragebogen, der in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Soziologie vor Beginn der Studie erarbeitet worden war, vor (siehe Anhang). Dieser wurde den Patienten von einem Untersucher, in Arztkittel gekleidet, verlesen. Auf jede Frage gab es fünf Antwortmöglichkeiten abgestuft von nicht über wenig, mittelmäßig, ziemlich bis hin zu sehr. Es handelt sich hier um eine Intensitätsskala, die sehr verlässliche Angaben des Befragten ermöglicht [ROHRMANN, B., 1978]. Themen der Fragen waren die physische Einschränkung, die seelische Belastung, die aus beidem resultierende Motivationshemmung und die sozialen Kontakte.

Anhand der Fragen zur physischen Einschränkung wurde bestimmt, in welche Gruppe einer Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz in Anlehnung an die NYHA-Klassifikation der Patient einzuordnen sei. Es sind die Fragen 1, 11, 12, 14, 16 und 17 des im Anhang abgedruckten soziologischen Fragebogens. Die jeweiligen Skalenpunkte von 0 bis 4 wurden addiert und wie folgt gewertet: 0 bis 6 Punkte entsprach Stadium I, 7-12 Stadium II, 13-18 Stadium III und 19-24 Stadium IV.

Die Fragen zum Alkoholkonsum mußten quantitativ beantwortet werden. Sie bezogen sich auf die letzte Woche vor dem Krankenhausaufenthalt, den in der letzten Zeit üblichen Alkoholkonsum, der Dauer in Jahren des angegebenen üblichen Alkoholkonsums und bei Abstinenz der vorherige Konsum. Angaben konnten in Flaschen Bier (0,5 oder 0,33 l), in Gläsern Wein (0,25 l) und in Schnäpsen (2 cl) pro

---

Tag, Woche oder Monat gemacht werden. Die gewonnenen Daten wurden anhand einer üblichen Tabelle in Gramm Alkohol pro Tag umgerechnet [BENDER, W., 1993].

Ab einem Alkoholkonsum von mehr als 60 g täglich über mindestens 5 Jahre definierten wir eine alkoholische Kardiomyopathie. Patienten, die weniger Alkohol zu sich nahmen, litten unter einer anderen Form der dilatativen Kardiomyopathie.

Waren bei einem Patienten alte Angaben über den Alkoholkonsum different, so wurde er mit diesen konfrontiert. Dies praktizierten wir auch bei klinischem und klinisch-chemischem Verdacht, daß die gemachten Angaben von dem tatsächlichen Alkoholkonsum abweichen. Einige Patienten änderten daraufhin ihre Aussagen. Alle Patienten wurden an diesem Punkt darauf hingewiesen, daß die Daten anonym ausgewertet würden. Einige Patienten warteten auf eine Herztransplantation.

Im weiteren Verlauf der Studie verwendeten wir die geänderten Angaben der Patienten. Auch die Fragen zum Nikotinabusus wurden quantitativ beantwortet in Zigaretten, Zigarren und Pfeifen pro Tag in der letzten Woche vor dem Krankenhausaufenthalt und der letzten Zeit. Ebenso mußte die Dauer des Abusus angegeben werden wie auch bei Abstinenz der Konsum davor.

### **2.2.2. Die zur Detektion des Alkoholabusus verwendeten Laborparameter**

Die Blutproben für die Laborparameter wurden spätestens am dritten Tag nach stationärer Aufnahme -bei ambulanten Patienten sofort- abgenommen und zur Analyse ins klinikseigene Zentrallabor geschickt. Benutzt wurden sterile Serum-Gel-Monovetten der Firma Sarstedt, Nümbrecht, für das CDT, die  $\gamma$ -GT und das HDL-Cholesterin. Für das MCV wurden EDTA-Monovetten derselben Firma verwendet. Die Blutproben aus ersteren wurden nach dem Gerinnen des Vollblutes bei Ankunft im Zentrallabor 10 Minuten mit 2000g bei 4°C zentrifugiert, bei einer Temperatur von 4°C gelagert und am selben Morgen mit Ausnahme der Bestimmung des CDT analysiert. Die Serumproben zur Bestimmung des CDT wurden nach dem Zentrifugieren sofort bei -70°C eingefroren und später nach einmaligem Auftauen analysiert. Die EDTA-Blutproben wurden bis zur Analyse am selben Morgen bei Raumtemperatur im Zentrallabor gelagert. Die Verarbeitung und Lagerung der Proben wurden in Konkordanz mit den Empfehlungen der jeweiligen Testhersteller durch das klinikseigene Zentrallabor durchgeführt.

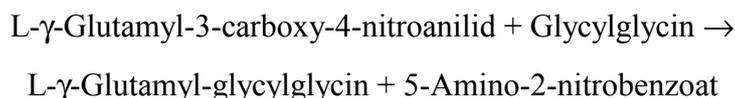
#### 2.2.2.1. Bestimmung des MCV

Das MCV wurde anhand eines MAXM-Analysators der Fa. Coulter nach dem Impedanz-Prinzip bestimmt.

Das EDTA-Vollblut wird hierzu mit isotoner Kochsalzlösung im Verhältnis 1:50000 verdünnt. In den Probenbehälter mit Blutzellensuspension wird ein Glaszylinder eingebracht. In diesem befindet sich die innere Elektrode, außerhalb im Behälter die äußere. Durch ein Vakuum werden Partikel und Flüssigkeit durch eine kapillare Öffnung in den Glaszylinder angesaugt. Diese ist so gering, dass die Blutzellen überwiegend einzeln hindurchtreten. Beim Durchtritt einer Zelle durch die Kapillare ändert sich der elektrische Widerstand, da sie im Vergleich zur isotonen Kochsalzlösung eine geringere elektrische Leitfähigkeit hat, und verursacht so einen meßbaren elektrischen Impuls. Die Zahl der Impulse korreliert mit der Anzahl der Partikel, die Höhe ist proportional zum Volumen des Partikels. Der obere und untere Grenzwert der Partikelgrößen, die erfasst werden sollen, werden festgelegt, um Zellen differenzieren zu können und externe Partikel auszuschließen.

#### 2.2.2.2. Bestimmung der $\gamma$ -GT

Die  $\gamma$ -GT wurde mit Hilfe eines Hitachi 917 der Fa. Boehringer Mannheim bestimmt. Prinzip des enzymatischen Farbtests ist folgende Reaktion, die durch die  $\gamma$ -GT katalysiert wird:



Als Probenmaterial kann Serum, Heparin- oder EDTA-Plasma verwendet werden, wobei Hämolyse sich störend auswirkt. Wir verwendeten ausschließlich Serum.

Es wird die Reagenzpackung BM 1730614 benötigt, die

⇒ Pufferlösung (6 x 45 ml),

⇒ Glycylglycin (48 Reagenztabletten),

⇒ Diluent (6 x 50 ml) und

⇒ Substrat (30 Reagenztabletten)

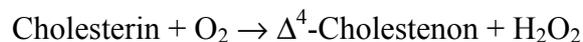
enthält.

#### 2.2.2.3. Bestimmung des HDL

Auch das HDL-Cholesterin wurde mit Hilfe eines Hitachi 917 der Fa. Boehringer Mannheim bestimmt. Hierzu werden Polyethylenglycol (PEG)-modifizierte Enzyme,  $\alpha$ -Cyclodextrinsulfat und Dextransulfat verwendet. PEG-modifizierte Cholesterinesterase und -oxidase zeigen selektive katalytische Aktivitäten gegen Lipoprotein-Fractionen mit zunehmender Reaktionsfähigkeit gegenüber LDL, VLDL, Chylomikronen und HDL. Nachdem durch  $\alpha$ -Cyclodextrinsulfat und Dextransulfat in leicht alkalischer Pufferlösung und Gegenwart von Magnesiumsulfat selektiv wasserlösliche Komplexe mit LDL, VLDL und Chylomikronen gebildet wurden, die widerstandsfähig gegenüber PEG-modifizierte Enzyme sind, werden die HDL-Cholesterin-Konzentrationen enzymatisch bestimmt. Dazu werden zuerst die Cholesterinester durch die PEG-Cholesterinesterase nach folgender Gleichung in freies Cholesterin und Fettsäuren gespalten:

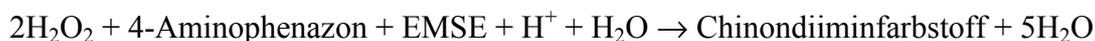


Im folgenden wird das Cholesterin von Sauerstoff unter Mitwirkung von Cholesterinoxidase zu  $\Delta^4$ -Cholestenon und Wasserstoffperoxid umgesetzt:



---

Das entstandene Wasserstoffperoxid bildet dann mit 4-Aminophenazon und N-Ethyl-N-(3-Methylphenyl)-N'-bernsteinsäureethylendiamin (EMSE) unter katalytischer Wirkung der Peroxidase einen Chinondiiminfarbstoff:



Die Farbintensität dieses Farbstoffes ist direkt proportional der HDL-Cholesterinkonzentration. Sie wird photometrisch gemessen.

Als Probenmaterial eignet sich Serum und Plasma. Wir verwendeten ausschließlich Serum.

Es wird die Reagenzpackung BM 1661426 benötigt, die

⇒ Cyclodextrin/Pufferlösung (6 x 54 ml),

⇒ Pufferlösung (6 x 20 ml) und

⇒ PEG-Enzyme/4-Aminophenazon (6 Flaschen mit Lyophilisat für je 20 ml) enthält.

#### 2.2.2.4. Bestimmung des CDT

Zur Bestimmung der CDT-Konzentration wurde der CDTECT® EIA-Test der Fa. Pharmacia verwendet. Es handelt sich hierbei um einen kompetitiven Enzymimmunoassay. In der Probe vorhandenes Transferrin wird nach Sättigung aller Bindungsstellen durch dreiwertiges Eisen in einer Mikrosäule in verschiedene Isoformen getrennt, wobei nur CDT im Eluat nachgewiesen werden kann. Die Trennung basiert auf dem Prinzip der Ionenaustauschchromatographie.

CDT im Eluat oder das Transferrin in den Standards konkurriert mit einer definierten Menge enzymmarkierten Transferrins um die Bindungsstellen eines monoklonalen Maus-Anti-Transferrins. Dieses wird über anti-Maus-Antikörper, mit welchen eine Mikrotiterplatte beschichtet ist, gebunden. Ungebundenes Material wird gewaschen. Die Konzentration des gebundenen Enzymkonjugats wird nach Zugabe von Enzymsubstrat bestimmt. Das Substrat ergibt nach 20-minütiger Hydrolyse ein farbiges Produkt. Durch Zugabe einer Stopplösung wird die Reaktion unterbrochen. Die bei maximal 420 nm Wellenlänge photometrisch über ein Mikroplattenlesegerät bestimmte Adsorbans des Substrates ist der des CDT bzw. der Standards umgekehrt proportional.

---

Durch Erstellen einer Standardkurve anhand der Ergebnisse der Standards läßt sich nun die CDT-Konzentration bestimmen.

Zur Qualitätskontrolle wurden bei jedem Durchlauf Seren und Kontrollstandards, die nahe der Referenzgrenzen von 20 U/l und 30 U/l liegen, mitgeführt. Die Intra- und Intervariationskoeffizienten lagen bei 10% und 17%. Alle Proben wurden doppelt bestimmt, der Mittelwert errechnet.

Als Probenmaterial eignet sich nur Serum.

Es wird ein CDTECT® EIA-Kit der Fa. Pharmacia benötigt, das

⇒ Mikrosäulen (80) und Anionen-Austauscher-Gel (2 Packg.),

⇒ Eluationspuffer (2 x 180 ml),

⇒ Eisencitratlösung (12 ml),

⇒ mit Schaf-anti-Maus-Antikörper beschichtete Mikrotiterplattenstreifen (12 Stück),

⇒ Humantransferrin-Standards mit 5, 20, 80 und 200 U CDT/l (4 x 0,5 ml),

⇒ Kontrollserum (1 Fläschchen),

⇒  $\beta$ -Galaktosidase-Transferrin-Konjugat (6 ml à 1 mg/l),

⇒ monoklonales Maus-Antitransferrin (6 ml à 0,2 mg/l)

⇒ Waschlösungskonzentrat (40 ml),

⇒ Entwicklerlösung (2 x 13 ml) und Entwicklersubstanz (2 Fläschchen) und

⇒ Stoppsubstanz (1 Fläschchen à 4,2 g)

enthält.

Desweiteren werden Aqua bidest, ein Schüttelgerät (Ampl. 1,5 mm, 900 rpm) und ein für Mikrotiterplatten passendes Photometer benötigt.

### **2.2.3. Die kardiologische Untersuchung**

Zur Sicherung der Diagnose der dilatativen Kardiomyopathie wurden alle Patienten kardiologisch untersucht. Dies beinhaltet sowohl ein Echokardiogramm als auch einen Linksherzkatheter sowie eine Myokardbiopsie. Zur Überprüfung der Vergleichbarkeit der Gruppe von Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie gegenüber solchen mit alkoholischer Kardiomyopathie verwendeten wir den linksventrikulären enddiastolischen Diameter, die Shortening Fraction sowie die Ejektionsfraktion. Die übrigen erhobenen Daten dienten einzig zum Verifizieren der Diagnose der dilatativen Kardiomyopathie.

#### **2.2.3.1. Echokardiogramm**

Alle echokardiographischen Messungen wurden anhand des Vingmed CFM 800A der Fa. Sonotron durchgeführt. Die Patienten wurden sowohl in M-Mode- sowie in 2-D- als auch mit Farb-Doppler-Echokardiographie untersucht. Für die Messungen der M-Mode-Echokardiographie wurde hauptsächlich das links-parasternale Schallfenster verwendet. Jedoch wurde jeder Patient auch von apikal untersucht.

Vermessen wurde im M-Mode-Verfahren die Herzbasis mit der Aortenwurzel, dem linken Atrium und der Aorten-Öffnungsamplitude, die Mitralklappe mit EF-Gefälle, ES-Abstand und ihrer Öffnungsamplitude und der linke Ventrikel mit linksventrikulärem enddiastolischen und endsystolischen Diameter, der Shortening Fraction, der enddiastolischen und der endsystolischen Septumdicke wie auch der enddiastolischen und endsystolischen Dicke der Hinterwand. Ebenso wurde ein eventueller Perikarderguß ausgemessen. Alle Messungen wurden dreifach durchgeführt und die Mittelwerte errechnet.

---

In der 2-D-Echokardiographie wurden Wandbewegungsstörungen registriert, um zwischen lokalen und diffusen Schädigungen des Herzmuskels zu unterscheiden. Zur Kontrolle wurde der linke Ventrikel auch hier ausgemessen. Desweiteren diente der 4-Kammerblick dazu, einen Eindruck über alle vier Herzhöhlen zu gewinnen.

Der Ausschluß einer valvulären Genese der Kardiomyopathie konnte durch die Farb-Doppler-Echokardiographie geführt werden.

#### 2.2.3.2. Herzkatheteruntersuchung

Als Katheteranlage diente ein Philips-Integris-System. Nach Punktion der meist rechten Arteria femoralis in Judkins-Technik wurde ein Katheter zur Linksherzdiagnostik eingeführt. Als Kontrastmittel wurde Solustrast® der Fa. Byk Gulden Lomberg intraarteriell injiziert. Es handelt sich hierbei um eine Jodlösung.

In der Ventrikulographie wurde die Ejektionsfraktion bestimmt, die Klappen des linken Herzens sowie die regionalen Wandbewegungen beurteilt und Druckmessungen im linken Ventrikel und der Aorta durchgeführt.

Die anschließende selektive Koronarangiographie diente zur Feststellung des Versorgungstyps und zum Ausschluß einer Makroangiopathie.

#### 2.2.3.3. Herzmuskelbiopsie

Im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung wurden mit Hilfe einer Biopsiezange mehrere Gewebeproben entnommen. Ein Teil wurde histologisch in Hämatoxylin-Eosin- sowie in van Gieson-Färbung und immunhistologisch im medizinischen Zentrum für Pathologie in Marburg untersucht. Weitere Proben wurden im Royal Brompton Hospital London begutachtet. Außerdem wurden die Biopsien noch im kardiologisch-immunologischen Labor der Kardiologie in Marburg analysiert. Hier wurden die Proben immunhistologisch, immunzytochemisch, im Immunfluoreszenstest und mittels PCR untersucht [MAISCH, B., 2000; STRAUER; B. E., 1994].

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1. Verteilungen und Tests

Alle Parameter mit Ausnahme der  $\gamma$ -GT und des HDL waren normal verteilt. Somit konnten Korrelationen nach Pearson errechnet und auf Signifikanz geprüft werden. Ebenso wurde der T-Test für unabhängige Stichproben angewendet. Die Wertigkeit der Marker in Bezug auf erhöhten Alkoholkonsum wurde anhand von Kreuztabellen, die die Sensitivität, die Spezifität und den prädiktiven Wert anzeigen, ermittelt. Schließlich wurden ROC-Kurven erstellt, um die Validität der Marker graphisch im Vergleich zu veranschaulichen.

Die  $\gamma$ -GT und das HDL wurden als nicht normal verteilte Parameter nach Spearman mit dem Alkoholkonsum korreliert und anhand des Mann-Whitney U Testes auf Signifikanz im Nachweis erhöhter chronischer Alkoholaufnahme getestet. Dieser Test wurde auch für das Stadium der Herzinsuffizienz als rangskaliertes Parameter angewendet.

Alle Statistiken wurden mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS 10 für Windows von SPSS Inc. 1989-1999 erstellt.

## 3.2. Statistische Berechnungen

### 3.2.1. Überprüfung der Vergleichbarkeit der beiden Patientengruppen

Es wurden 60 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie im Alter von 19 bis 73 Jahren untersucht. Der Mittelwert betrug 48,98 Jahre bei einer Standardabweichung von 12,79 Jahren. 20 Patienten gaben einen Alkoholkonsum von mehr als 60 g pro Tag über mindestens 5 Jahre an. Diese wurden der Gruppe der alkoholischen Kardiomyopathie zugeteilt (ACM). Im Mittel konsumierten sie 92,5 g Alkohol pro Tag (Standardabweichung: 29,8 g) gegenüber 13,6 g (18,5 g) bei Patienten mit keinem bzw. mäßigen Alkoholkonsum (DCM). Zwischen beiden Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter, Ejektionsfraktion, linksventrikulärer Dilatation, Shortening Fraction und Stadium der Herzinsuffizienz.

**Tabelle 3.1.:** T-Test für unabhängige Stichproben zwischen der Gruppe derer, die weniger als 60 g Alkohol pro Tag konsumierten (DCM), und derer mit höherem Alkoholkonsum (ACM); Angabe des Mittelwertes, der Standardabweichung und des Signifikanzniveaus

	DCM	ACM	Signifikanz
Alter[Jahre]	48,4±14,2	50,3±9,7	n.s.
EF[%]	34,8±17,2	40,3±18,0	n.s.
LVEDD[mm]	68,7±9,4	64,8±6,7	n.s.

<b>FS[%]</b>	23,1±9,6	20,9±7,40	<b>n.s.</b>
--------------	----------	-----------	-------------

**Tabelle 3.2.:** Mann-Whitney U Test für unabhängige Stichproben zwischen der Gruppe derer, die weniger als 60 g Alkohol pro Tag konsumierten (DCM), und derer mit höherem Alkoholkonsum (ACM); Angabe des Median, des unteren und des oberen Quartiles und des Signifikanzniveaus

	<b>DCM</b>	<b>ACM</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>Stadium der Herzinsuffizienz</b>	1/1/2	2/1,5/3	<b>n.s.(p=0,054)</b>

Auffallend war, daß das Alter der Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum 30 Jahre nicht unterschritt und das Maximum bei 63 Jahren lag. Dem entsprechend war die Standardabweichung mit 9,7 Jahren gegenüber 14,2 bei den anderen Patienten, bei denen das Alter etwas mehr streute, geringer. Insgesamt ist jedoch die dilatative Kardiomyopathie eher eine Erkrankung mit einer hohen Inzidenz und Prävalenz im fünften bis sechsten Lebensjahrzehnt.

Die durchschnittliche Ejektionsfraktion betrug 36,6% (17,5%). Bei beiden Patientengruppen war hier aufgrund der Einschlusskriterien die Streuung hoch. Im Mittel war die Ejektionsfraktion bei Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum mit 40,3% etwas höher als bei der Gruppe der nichtalkoholischen Kardiomyopathie (34,8%).

Der linksventrikuläre enddiastolische Diameter betrug im Mittel 67,3 mm (8,7 mm). Auch hier lag im Schnitt mit 64,8 mm (6,7 mm) die Gruppe der alkoholischen Kardiomyopathie gegenüber 68,7 mm (9,4 mm) näher bei den Normwerten.

Die Shortening Fraction als das aktuelle Maß zur Abschätzung der linksventrikulären Funktion betrug im Mittel 22,3% (8,9%). Sie war in der Gruppe der nichtalkoholischen

---

Kardiomyopathie mit 23,1% (9,6%) unwesentlich besser als in der der Patienten mit erhöhten Alkoholkonsum mit 20,9% (7,3%).

Es wurden Patienten aus allen Herzinsuffizienzstadien eingeschlossen. 26 Patienten wurden dem Stadium 1 zugeteilt, 18 dem Stadium 2, 11 dem Stadium 3 und 5 dem Stadium 4. Insgesamt war die Tendenz erkennbar, daß die Patienten mit alkoholischer Kardiomyopathie in höhere Stadien eingruppiert werden mußten. 5 von ihnen befanden sich im Stadium 1, 8 im Stadium 2, 4 im Stadium 3 und 3 im Stadium 4 gegenüber 21, 10, 7 und 2 Patienten mit idiopathischer Kardiomyopathie in den jeweiligen Stadien. Dies erschien nicht überraschend. Übermäßiger chronischer Alkoholkonsum schränkt die körperliche Leistungsfähigkeit, die Gegenstand der Bemessung des Herzinsuffizienzstadiums ist, ein.

### 3.2.2. Überprüfung der Marker auf signifikante Differenzen zwischen beiden Gruppen

Wir untersuchten vier Laborparameter auf ihre Signifikanz, bei Patienten mit einer dilatativen Form der Kardiomyopathie erhöhten Alkoholkonsum nachzuweisen. In der deskriptiven Statistik ergab sich, dass aufgrund ihrer erhöhten Kurtosis in den Gruppen das HDL (Kurtosis in der Gruppe DCM: 2,3) und die  $\gamma$ -GT (Kurtosis: 8,3 bzw. 18,5) nicht normal verteilt waren. Somit verwendeten wir sowohl den T-Test für das MCV und das CDT als auch den Mann-Whitney U Test für das HDL und die  $\gamma$ -GT.

**Tabelle 3.3.:** T-Test für unabhängige Stichproben zwischen beiden Gruppen bei normal verteilten Parametern; Angabe des Mittelwertes, der Standardabweichung und des Signifikanzniveaus

	<b>DCM</b>	<b>ACM</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>MCV</b> [fl]	90,8±3,8	92,9±9,0	<b>n.s.</b>
<b>CDT</b> [U/l]	11,3±2,6	25,7±8,1	<b>p&lt;0,001</b>

**Tabelle 3.4.:** Mann-Whitney U Test zwischen beiden Gruppen bei nicht normal verteilten Parametern; Angabe des Median, unteren und oberen Quartiles und des Signifikanzniveaus

	<b>DCM</b>	<b>ACM</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>HDL</b> [mg/dl]	37,5/33,5/45,5	39,0/27,0/53,0	<b>n.s.</b>
<b><math>\gamma</math>-GT</b> [U/l]	24,0/17,0/45,0	73,5/37,0/119,5	<b>p&lt;0,001</b>

---

Nimmt man alle Patienten, war das MCV im Mittel 91,5 fl (Standardabweichung: 6,1 fl). Bei denen mit erhöhtem Alkoholkonsum betrug das MCV im Schnitt 92,9 fl (9,0 fl) gegenüber 90,8 fl (3,8 fl). Es ließen sich keine signifikanten Gruppenunterschiede nachweisen. Auffallend war jedoch die große Standardabweichung in der Gruppe derer, die mehr als 60 g Alkohol pro Tag zu sich nahmen. Dies könnte in der geringeren Fallzahl (n=20) begründet sein.

Der Mittelwert des CDT lag bei 16,2 U/l (8,5 U/l) für alle Patienten, 11,3 U/l (2,6 U/l) in der Gruppe DCM und 27,7 U/l (8,1 U/l) in der Gruppe ACM. Der Gruppenunterschied war hochsignifikant ( $p < 0,001$ ). Die höhere Standardabweichung in der Gruppe ACM ließ sich durch die höhere Spannweite des Alkoholkonsums (60 g/d-165 g/d) erklären, da das CDT mit dem Alkoholkonsum eng korrelierte. Dennoch hatten die kardiologischen Patienten, die mehr als 60 g Alkohol pro Tag tranken, im Schnitt signifikant höhere CDT-Werte.

Der Median des HDL lag im gesamten Patientengut bei 38,5 mg/dl (32,0 mg/dl/47,0 mg/dl). Er betrug in der Gruppe, die weniger als 60 g Alkohol täglich tranken, 37,5 mg/dl (33,5 mg/dl/45,5 mg/dl) gegenüber 39,0 mg/dl (27 mg/dl/53,0 mg/dl). Es ließen sich keine signifikanten Gruppenunterschiede nachweisen. Wie zuvor war eine relativ weite Streuung der Werte bei der Gruppe, die mehr als 60 g Alkohol pro Tag konsumierte, zu erkennen. Es sind viele Einflußfaktoren, die zu erhöhten bzw. zu erniedrigten Werten des HDL führen. Diese fallen bei einer kleinen Gruppe (n=20) stärker ins Gewicht. Zudem war die Gruppe der Patienten, die Alkohol mißbrauchten, relativ heterogen in Bezug auf Nikotinkonsum, Ernährung, körperliche Aktivität und Lebererkrankungen.

Nimmt man alle Patienten, lag der Median für die  $\gamma$ -GT bei 36,0 U/l (21,0 U/l/58,0 U/l), 24,0 U/l (17,0 U/l/45,0 U/l) in der Gruppe DCM und 73,5 U/l (37,0 U/l/119,5 U/l) bei den ACM-Patienten. Wie beim CDT war der Gruppenunterschied für die  $\gamma$ -GT hochsignifikant ( $p < 0,001$ ). Da die  $\gamma$ -GT auch mit dem Alkoholkonsum korrelierte, war die Spannweite in der Gruppe ACM recht hoch. Zudem war diese Gruppe relativ heterogen in Bezug auf das Ausmaß alkoholischer Leberschäden. Auch hier gilt, daß die

Patienten, die mehr als 60 g Alkohol pro Tag konsumierten, im Schnitt signifikant höhere  $\gamma$ -GT-Werte aufwiesen.

### 3.2.3. Korrelation zwischen dem anamnestisch ermitteltem Alkoholkonsum und den Laborparametern und den Markern unter sich

Im folgenden untersuchten wir, wie eng die Marker mit der anamnestisch ermittelten Alkoholaufnahme korrelierten. Zudem wurde geprüft, ob es signifikante Korrelationen zwischen den einzelnen Markern gab. Für die normalverteilten Parameter wendeten wir das Verfahren nach Pearson an. Die anderen wurden nach Spearman korreliert.

Die deskriptive Statistik für alle Patienten ergab, daß das CDT und das HDL normalverteilt waren, obwohl letzteres in der Gruppe DCM eine erhöhte Kurtosis aufwies. Für das MCV, das für beide Untergruppen normalverteilt war, traf das nicht zu (Kurtosis in der deskriptiven Statistik für alle Patienten: 2,94). Auch die Verteilung der  $\gamma$ -GT war nicht normal (Kurtosis: 52,60).

**Tabelle 3.5.:** Pearson Korrelationen zwischen täglichem Alkoholkonsum (Alkohol) und der Höhe der Laborparameter und den Markern untereinander; Angabe des Korrelationskoeffizienten R und des Signifikanzniveaus ( $p < 0,05 = *$ ,  $p < 0,01 = **$ ,  $p < 0,001 = ***$ )

	<b>Alkohol</b>	<b>HDL</b>	<b>CDT</b>
<b>Alkohol</b>	----	0,21	0,79***
<b>HDL</b>	0,21	----	0,05
<b>CDT</b>	0,79***	0,05	----

**Tabelle 3.6.:** Spearman Rank Order Korrelationen zwischen täglichem Alkoholkonsum (Alkohol) und der Höhe der Laborparameter und den Markern untereinander; Angabe des Korrelationskoeffizienten R und des Signifikanzniveaus ( $p < 0,05 = *$ ,  $p < 0,01 = **$ ,  $p < 0,001 = ***$ )

	<b>Alkohol</b>	<b>HDL</b>	<b>CDT</b>	<b>MCV</b>	<b><math>\gamma</math>-GT</b>
<b>MCV</b>	0,21	0,07	0,20	----	0,28*
<b><math>\gamma</math>-GT</b>	0,48***	-0,03	0,54***	0,28*	----

Nur zwei der untersuchten Marker korrelierten signifikant mit dem Alkoholkonsum. Der Koeffizient R betrug für das CDT 0,79. Es korrelierte somit hochsignifikant ( $p < 0,001$ ) mit dem Alkoholkonsum. Die Höhe des CDT-Wertes gab also einen starken Anhalt für die Höhe des Alkoholkonsums.

Die  $\gamma$ -GT korrelierte signifikant ( $p < 0,001$ ) mit dem Alkoholkonsum. Der Koeffizient R betrug 0,48. Auch hier gab die Höhe der  $\gamma$ -GT einen starken Anhalt für die Höhe des Alkoholkonsums.

Das MCV korrelierte nicht mit dem Alkoholkonsum, ebenso wenig wie das HDL-Cholesterin. Für das HDL gab es zu viele alltägliche Einflußfaktoren wie Rauchen, Ernährungsgewohnheiten und körperliche Betätigung. Somit konnte man durch die Höhe des HDL keine Rückschlüsse auf den Alkoholkonsum ziehen. Beim MCV schien es so zu sein, daß nur erhöhte Werte Rückschlüsse auf einen erhöhten Alkoholkonsum geben. Die Höhe der Werte gab aber keinen Anhalt für die tatsächliche Menge an täglich aufgenommenen Alkoholkonsum.

Wurden die Alkoholmarker untereinander korreliert, so erhielt man signifikante Abhängigkeiten zwischen  $\gamma$ -GT und MCV und  $\gamma$ -GT und CDT. Der Spearman-Koeffizient für die  $\gamma$ -GT und das MCV betrug 0,28 ( $p < 0,05$ ). Der Grund für diese Abhängigkeit war unklar, da der Mechanismus, der zu einer Erhöhung des jeweiligen Markers führt, unterschiedlich ist und sich in einem anderen Organsystem abspielt. Weniger überraschend war die Abhängigkeit zwischen der  $\gamma$ -GT und dem CDT. Der Spearman-Koeffizient betrug 0,54. Die Korrelation war somit signifikant ( $p < 0,001$ ). Zwar sind Erhöhungen beider Enzyme Ausdruck einer durch Alkohol beeinträchtigten

---

biochemischen Leistung der Leber, doch diese finden an verschiedenen Strukturen der Leberzelle statt. Dennoch korrelierten beide Parameter stark mit dem Alkoholkonsum, so daß dadurch die Abhängigkeit untereinander zu erklären war.

#### **3.2.4. Berechnung von Sensitivität, Spezifität und prädiktivem Wert der Marker anhand von Kreuztabellen**

Zur abschließenden Bewertung der Laborparameter wurden die drei Kriterien für einen diagnostischen Marker überprüft: Sensitivität, Spezifität und positiver prädiktiver Wert. Ein erhöhter Alkoholkonsum wurde ab 60 g täglich über mindestens 5 Jahre angenommen. Die Patienten wurden dann der Gruppe der alkoholischen Kardiomyopathie zugeteilt. 20 von 60 Patienten hatten erhöhten Alkoholkonsum. Somit lag die Prävalenz der alkoholischen Kardiomyopathie bei 33%.

Für die  $\gamma$ -GT galt ein Wert von über 28 U/l als pathologisch. Dies stimmte mit den allgemein anerkannten Referenzwerten überein. Ein MCV von über 96 fl wurde ebenfalls als erhöhter Wert definiert in Übereinstimmung mit der üblicherweise angegebenen Normbereichsobergrenze. Der Cut-off für das CDT lag bei 20 U/l. Ab diesem Wert galt der Marker als positiv. Allgemein angegeben werden Obergrenzen von 18-20 U/l bei Männern. Wir folgten den Empfehlungen der Herstellerfirma des CDTECT® EIA. Für das HDL-Cholesterin galten Werte von über 55 mg/dl als übernormal. Wir übernahmen also die allgemein anerkannte Obergrenze.

Die Anforderungen an einen sinnvoll zur Detektion des Alkoholmissbrauches eingesetzten Marker sind einerseits möglichst viele zu erfassen, die Alkohol mißbrauchen, als auch bei denen, die unterhalb der Mißbrauchsgrenze liegen, keine falsch-positiven Ergebnisse zu liefern. Ersteres wird durch die Sensitivität eines Tests gekennzeichnet. Die Spezifität in dieser Studie ist das Maß für die Fähigkeit eines Tests, möglichst wenig Patienten in den Verdacht des Alkoholmißbrauches kommen zu lassen, die dies nicht tun. Der positive prädiktive Wert gibt an, wie wahrscheinlich es ist, daß

ein Patient mit positivem Testergebnis tatsächlich Alkohol mißbräuchlich zu sich nimmt. Er hängt wesentlich von der Prävalenz des Alkoholmißbrauches ab, die in unserer Studie bei 33% lag.

**Tabelle 3.7.:** Kreuztabelle für die  $\gamma$ -GT und den täglichen Alkoholkonsum; Angaben in absoluten Häufigkeiten

	<b>Alkoholkonsum &lt;60g/d</b>	<b>Alkoholkonsum ≥60g/d</b>	<b>Zeile gesamt</b>
<b><math>\gamma</math>-GT≤28U/l</b>	21	2	23
<b><math>\gamma</math>-GT&gt;28U/l</b>	18	18	36
<b>Spalte gesamt</b>	39	20	n=59

Durch die  $\gamma$ -GT konnten in unserer Studie 18 Patienten erfaßt werden, die einen täglichen Alkoholkonsum von über 60 g angaben. Das entspricht einer Sensitivität von 90%. Die  $\gamma$ -GT war also höchstens als Screening-Parameter einsetzbar. Allerdings gab es 18 falsch-positive Befunde. Somit lag die Spezifität nur bei 53,8%. Dies war bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie nicht verwunderlich, da die  $\gamma$ -GT, als Marker für Lebererkrankungen und -schädigungen, auch bei Leberstauung als Folge eines Rückstaus des Blutes vor dem insuffizienten Herzen positive Werte annimmt. So hatten in unserer Studie nur 18 von 36 Patienten mit einer erhöhten  $\gamma$ -GT auch tatsächlich mehr als 60 g Alkohol täglich konsumiert. Dies entspricht bei einer Prävalenz von 33% einem positiven prädiktiven Wert von 50%. Die  $\gamma$ -GT war somit ein sehr sensibler Parameter, der aber leider bei dem untersuchten Patienten nicht spezifisch genug war.

**Tabelle 3.8.:** Kreuztabelle für das MCV und den täglichen Alkoholkonsum; Angaben in absoluten Häufigkeiten

	<b>Alkoholkonsum &lt;60g/d</b>	<b>Alkoholkonsum ≥60g/d</b>	<b>Zeile gesamt</b>
<b>MCV≤96fl</b>	37	14	51
<b>MCV&gt;96fl</b>	2	6	8
<b>Spalte gesamt</b>	39	20	n=59

Nur 6 von 20 Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum konnten durch das MCV erfasst werden. Die Sensitivität betrug also 30%. Allerdings erwies es sich als hochspezifischer Marker. Bei knapp 95% derer, die erhöhten Alkoholkonsum verneinten, lag das MCV im Normbereich. Es gab nur 2 falsch-positive Befunde. Bei drei Viertel der Patienten mit erhöhtem MCV konnte dies mit erhöhtem Alkoholkonsum erklärt werden. Der positive prädiktive Wert lag bei 75%.

**Tabelle 3.9.:** Kreuztabelle für das HDL und den täglichen Alkoholkonsum; Angaben in absoluten Häufigkeiten

	<b>Alkoholkonsum &lt;60g/d</b>	<b>Alkoholkonsum ≥60g/d</b>	<b>Zeile gesamt</b>
<b>HDL≤55mg/dl</b>	34	14	48
<b>HDL&gt;55mg/dl</b>	2	4	6
<b>Spalte gesamt</b>	36	28	n=54

Anhand des HDL konnten nur 4 der Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum erkannt werden. Mit 22% lag die Sensitivität des HDL noch unter der des MCV. Die Spezifität lag bei 94%. Nur 2 der Patienten wurden durch den Parameter falsch-positiv eingruppiert. Es schien für das HDL zu viele Einflußfaktoren zu geben. Die Grenze von 55 mg/dl war für den Alkoholismuskonsum sehr hoch angesetzt. Dies war der Grund

für die noch relativ hohe Spezifität. Allerdings traf überhöhter Alkoholkonsum nur bei zwei Drittel derer zu, die einen erhöhten HDL-Spiegel im Blut hatten. Der positive prädiktive Wert lag bei 66%.

**Tabelle 3.10.:** Kreuztabelle für das CDT und den täglichen Alkoholkonsum; Angaben in absoluten Häufigkeiten

	<b>Alkoholkonsum &lt;60g/d</b>	<b>Alkoholkonsum ≥60g/d</b>	<b>Zeile gesamt</b>
<b>CDT&lt;20U/l</b>	39	3	42
<b>CDT≥20U/l</b>	0	17	17
<b>Spalte gesamt</b>	39	20	n=59

Bei 17 Patienten konnte durch das CDT Alkoholabusus detektiert werden. Es erreichte also eine Sensitivität von 85%. Diese lag somit knapp unterhalb der der  $\gamma$ -GT. Einerseits gab es Non-Responder, zumal im untersuchten Patientengut der Alkoholmißbrauch nur moderat war, andererseits könnte bei einigen Patienten zum Abnahmezeitpunkt (spätestens dritter Tag nach stationärer Aufnahme) die CDT-Serumkonzentration schon unter den Grenzwert abgefallen sein (exponentieller Abfall). Das CDT lieferte keine falsch-positiven Ergebnisse. Die Spezifität lag bei den untersuchten Patienten bei 100%. Somit war das CDT ein sehr sicherer Marker des Alkoholmissbrauches bei dilatativer Kardiomyopathie. Alle Patienten mit einem erhöhten CDT-Wert gaben einen erhöhten Alkoholkonsum an, was einem positiven prädiktiven Wert von 100% entspricht.

**Tabelle 3.11.:** Übersicht über die Sensitivität, Spezifität und den positiven prädiktiven Wert aller Parameter (Prävalenz=0,33)

	<b>Sensitivität</b>	<b>Spezifität</b>	<b>positiver prädiktiver Wert</b>
<b><math>\gamma</math>-GT</b>	0,90	0,54	0,5
<b>MCV</b>	0,30	0,95	0,75
<b>HDL</b>	0,22	0,94	0,66
<b>CDT</b>	0,85	1	1

### **3.2.5. Darstellung von ROC-Kurven zur Veranschaulichung der Validität der verschiedenen Marker im Vergleich**

Um die Ergebnisse der Kreuztabellen zu veranschaulichen und weiterzuführen, sollten im folgenden ROC-Kurven (Receiver-operating-characteristic curves) erstellt werden. ROC-Kurven stellen die Wahrscheinlichkeit der richtig-positiven Resultate als Funktion der falsch-positiven Resultate dar. Ursprünglich aus der Signaltheorie stammend findet dieses Verfahren in der Medizin häufig bei diagnostischen Tests Anwendung. Im besonderen helfen ROC-Kurven bei der Lösung zweier Problemstellungen:

- ⇒ einerseits lassen sich anhand von ihnen die für das jeweilige Problem optimalen cut-off Werte ermitteln
- ⇒ andererseits dienen sie auch zum Vergleich der Validität von Markern [DeLONG, E. R., 1988].

Ziel dieser Arbeit war es nicht, die Entscheidungsgrenzen der Marker für unser Patientengut zu optimieren, sondern Wertigkeit der Marker bei unseren Patienten zu untersuchen.

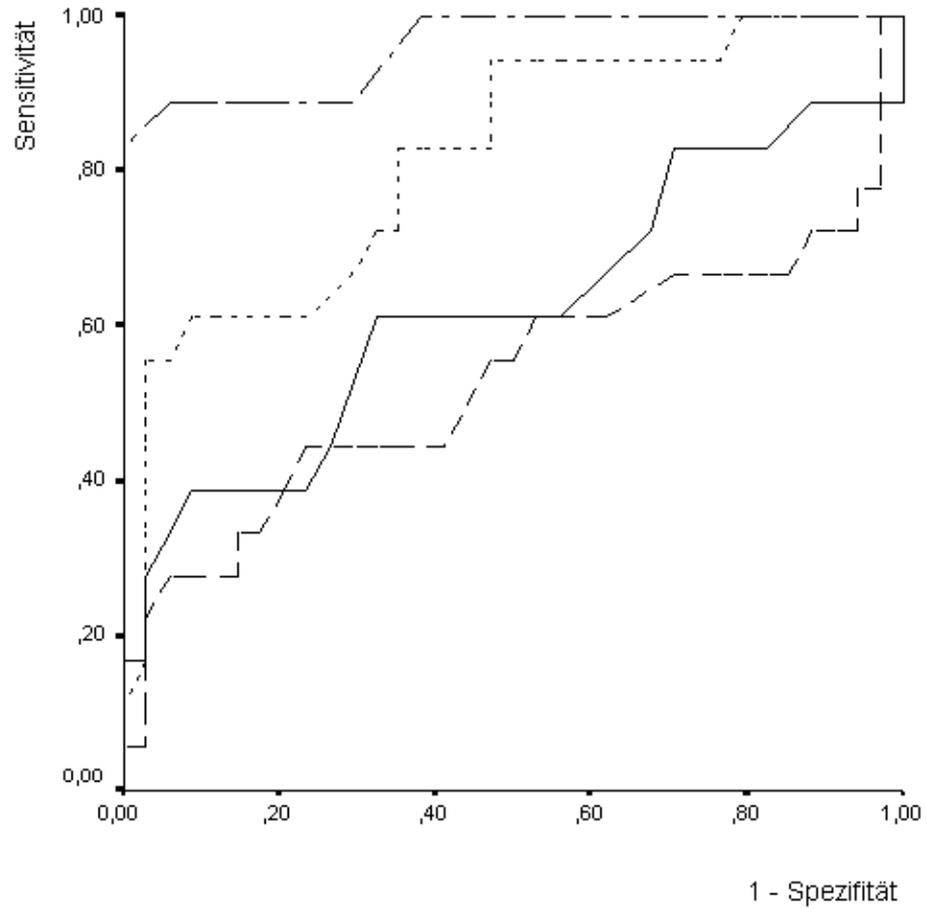
Mit einer Fläche unter der Kurve von 0,531 (Konfidenzintervall: 0,342-0,720) erwies sich das HDL in unserer Studie als unbrauchbar, Alkoholabusus bei Männern mit dilatativer Kardiomyopathie nachzuweisen.

Auch beim MCV war diese relativ gering mit 0,623 (0,447-0,800). Als alleiniger Marker eignete sich das MCV für unsere Fragestellung nicht.

Die Fläche unter der ROC-Kurve lag bei der  $\gamma$ -GT mit 0,817 (0,694-0,940) relativ hoch, war jedoch dem CDT mit 0,961 (0,907-1,015) deutlich unterlegen.

Es zeigte sich auch in der ROC-Kurve eine Bestätigung des cut-off Wertes für das CDT. Für die  $\gamma$ -GT müsste eine Entscheidungsgrenze von ungefähr 50 U/l gewählt werden, um eine Spezifität von 90% bei einer Sensitivität von 60% zu erreichen. Soll jedoch die Sensitivität optimiert werden, dann zeigte sich eine Bestätigung des vorgegebenen cut-off Wertes.

**Abbildung 3.1.:** Darstellung der ROC-Kurven für das CDT (---), die  $\gamma$ -GT (----), das MCV (—) und das HDL (---)



---

### 3.3. Zusammenfassung der Ergebnisse

Nur durch zwei der vier untersuchten Marker ließen sich bei unseren Patienten diejenigen mit einem Alkoholkonsum von über 60 g täglich von denen mit geringeren Alkoholkonsum unterscheiden. Sowohl das CDT als auch die  $\gamma$ -GT taten dies signifikant. Mehr noch, sie korrelierten beide signifikant mit dem täglichen Alkoholkonsum.

Das HDL wie das MCV besaßen diese Eigenschaft nicht. Dennoch hatten sie bei unseren Patienten eine hohe Spezifität, erhöhten Alkoholkonsum nachzuweisen, von über 90%. Drei Viertel der Patienten mit erhöhtem MCV und zwei Drittel derer mit erhöhtem HDL tranken täglich mehr als 60 g Alkohol.

Bei den untersuchten Patienten fiel die Spezifität der  $\gamma$ -GT erwartungsgemäß recht niedrig aus. Jeder zweite Patient mit erhöhter  $\gamma$ -GT gab einen Alkoholkonsum von unter 60 g täglich an. Dennoch war es auch im untersuchten Patientengut ein sehr nützlicher Parameter, da neunzig Prozent derer, die Alkohol mißbrauchten, eine erhöhte  $\gamma$ -GT aufwiesen.

Letztlich erwies sich in dem untersuchten Patientengut das CDT als der beste Marker. Bei keinem Patient war der Marker falsch-positiv. Erfäßt wurden durch das CDT fünfundachtzig Prozent der Patienten mit Alkoholabusus.

Auch in der Darstellung der ROC-Kurven zeigte sich die Überlegenheit des CDT im Vergleich zu den anderen Markern. Ob das CDT auch bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie ein sinnvoller und valider Laborparameter zum Nachweis des Alkoholabusus ist, wird im folgenden zu diskutieren sein.

## 4. DISKUSSION

### 4.1. Marker des Alkoholmißbrauches

Im folgenden sollen die wichtigsten Laborparameter, die zur Detektion des Alkoholabusus herangezogen werden können diskutiert werden, um dann im speziellen die Ergebnisse der Untersuchung auswerten zu können.

Die klinisch-chemischen Marker des Alkoholismus werden eingeteilt in State- und in Trait-Marker. Letztere zeigen eine Prädisposition zur Alkoholabhängigkeit an. State-Marker hingegen sind kurz- oder längerfristig nachweisbare Ethanolstoffwechseleffekte. Sie sollen an dieser Stelle besprochen werden. State-Marker repräsentieren auf indirektem Wege neurobiologische Korrelate des Alkoholmißbrauches und der Abhängigkeit [SCHMIDT, L. G., 1990]. Marker des akuten Mißbrauchs sind der Alkohol und in alkoholischen Getränken enthaltene Begleitstoffe. Der chronische überhöhte Alkoholkonsum reflektiert sich meist erst im fortgeschrittenem Stadium durch pathologische Laborparameter aufgrund von durch ihn induzierte Organschäden. Diese betreffen meist das erythropoetische System und die Leber. Da diese Organe auch anderweitig geschädigt sein können, erreichen fast alle State-Marker keine befriedigende Spezifität und Sensitivität.

#### **4.1.1. Marker des akuten Alkoholmißbrauches**

##### 4.1.1.1. Blut-Alkohol-Konzentration (BAK)

Die Normalwerte der BAK liegen im Mittel bei 0,0024‰ und physiologisch bis 0,02‰. Da Ethanol jedoch rasch metabolisiert wird (0,15‰/h), muß die Probengewinnung bei der noch alkoholisierten Person stattfinden.

##### 4.1.1.2. Methanol

Ein Serummethanolwert von über 8-10 mg/l gilt als Indiz wiederholter, engmaschiger Alkoholzufuhr über einen kurzen Zeitraum von bis zu zwei Tagen. Einerseits ist Methanol Begleitstoff von Alkoholika, insbesondere Obstbranntweinen, andererseits entsteht es auch endogen. Der Abbau erfolgt wie beim Ethanol durch die Alkoholdehydrogenase. Der Methanolabbau bleibt allerdings so lange blockiert, bis die BAK auf 0,5‰ abgefallen ist. Es werden dann zirka 4 mg Methanol/h abgebaut. Somit kann dieser Marker auch einige Stunden nach dem Alkoholkonsum diesen anzeigen. Allerdings enthalten einige alkoholische Getränke wie Bier und Getreideschnäpse nur sehr wenig Methanol, so daß der Grenzwert von 8-10 mg/l selbst bei Trinkexzessen nicht überschritten wird [GILG, T., 1995].

---

## 4.1.2. Marker des chronischen Alkoholmißbrauches

### 4.1.2.1. Gamma-Glutamyltransferase ( $\gamma$ -GT)

Der wichtigste klassische Alkoholmarker ist wohl die  $\gamma$ -GT. Sie kommt ubiquitär im Organismus vor. Allein in Muskelzellen, Knochen und Erythrozyten ist sie nicht nachweisbar. Obwohl ihre Aktivität in der Niere 25fach und im Pankreas 2fach im Vergleich zur Leber erhöht ist, wird die Serumaktivität fast ausschließlich durch die Leber bestimmt. Dort liegt das Enzym membrangebunden vor und kann somit leicht aus der Zellstruktur austreten [GRESSNER, A. M., 1989].

Freisetzung und erhöhte Serumspiegel sind in erster Linie Ausdruck einer Induktion der Enzymsynthese -durch Alkohol, aber auch durch Medikamente (Sedativa, Antikonvulsiva und Kontrazeptiva) oder Nikotin- oder der gesteigerten Synthese bei sekundärer Cholestase und weniger einer Leberzellschädigung [ROSMAN, A. S., 1992]. Diese muß angenommen werden, wenn gleichzeitig einen Leberschaden anzeigende Enzyme wie AST, ALT oder GLDH im Serum pathologisch erhöht sind [THOMAS, L., 1993].

Die Normwerte für  $\gamma$ -GT werden mit 4-18 U/l bei Frauen und 6-28 U/l bei Männern angegeben. Erhöhte Werte werden nur nach chronischem Alkoholabusus gemessen. Einmaliges exzessives Trinken führt nicht zu erhöhten  $\gamma$ -GT-Aktivitäten [HAFFNER, H. T., 1988]. Allerdings erreicht der Marker nur eine Sensitivität von 35-85% abhängig vom jeweiligen Patientengut [LEGGET, B. A., 1989; ROSMAN, A. S. und LIEBER, C. S., 1992]. Es besteht keine eindeutige Korrelation mit dem Alkoholkonsum [ROSMAN, A. S. und LIEBER, C. S., 1992]. Nach Alkoholentzug sinkt die Serumaktivität des Enzyms innerhalb von 2 Wochen bis 60 Tagen auf den Normbereich ab [HAFFNER, H. T., 1988; WEILL, J., 1988]. Ist die Leber nicht geschädigt, kann die Normalisierungsdauer erheblich kürzer sein [THOMAS, L., 1993].

Die diagnostische Spezifität wird mit 60-80% angegeben [LEGGET, B. A., 1989; ROSMAN, A. S. und LIEBER, C. S., 1992]. Auch hier erklären sich die Schwankungen durch das jeweilig untersuchte Patientengut.

Zahlreiche Ursachen für falsch-positive Ergebnisse werden angegeben [ROSMAN, A. S. und LIEBER, C. S., 1992; HERBAY, A. von, 1994]:

- ⇒ Akute und chronische entzündliche Lebererkrankungen
- ⇒ Cholestatiche Lebererkrankungen
- ⇒ Nichtalkoholische Leberverfettungen (z.B. Diabetes, Adipositas)
- ⇒ Stauungsleber (z.B. Rechtsherzinsuffizienz)
- ⇒ Medikamente (z.B. Antikonvulsiva, Sedativa, Kontrazeptiva)
- ⇒ Noxen (z.B. Tetrachlorkohlenstoff, Aflatoxin)
- ⇒ Parenterale Ernährung
- ⇒ Schwangerschaft
- ⇒ Hyperthyreose
- ⇒ leicht erhöhte Aktivitäten trotz Abstinenz

#### 4.1.2.2. Mittleres, korpuskuläres Erythrozytenvolumen (MCV)

Megaloblastäre Anämien werden häufig bei Alkoholikern beobachtet. Dies kann mehrere Ursachen haben. Einerseits schädigt Ethanol die Erythropoese im Knochenmark direkt [ROSMAN, A. S. und LIEBER, C. S., 1992; CHANARIN, I., 1982; HEIDEMANN, E., 1981]. Andererseits können chronische Strukturveränderungen des Hämoglobins durch Acetaldehydanlagerung zu den Veränderungen führen [SILLANAUKEE, P., 1991]. Häufig beobachtet man auch einen Mangel an Vitamin B12 und Folsäure bei Alkoholikern, der ernährungsbedingt sein kann oder aufgrund ethanolinduzierter Resorptionshemmung im Jejunum auftritt [WU, A., 1975].

Als Normbereichsobergrenze werden 96 fl angegeben. Auch hier führt nur der chronische Alkoholkonsum zu erhöhten Werten. Unabhängig von der Folsäuresubstitution wird bei Abstinenz noch monatelang ein erhöhtes MCV gefunden, was diesen Marker nach Entzugsbehandlungen unbrauchbar macht [CHANARIN, I., 1982; ANGER, B., 1987; HAFFNER, H. T., 1989].

---

Die Sensitivität wird je nach Auswahl der untersuchten Personen mit 40-60% angegeben [LEGGET, B. A., 1989; ROSMAN, A. S. und LIEBER, C. S., 1992]. Die Spezifität wird als recht hoch angesehen [ROSMAN, A. S. und LIEBER, C. S., 1992]. Auch hier sind jedoch anderweitige Ursachen für ein positives MCV zu berücksichtigen [ROSMAN, A. S. und LIEBER, C. S., 1992; DAVIDSON, R. J. L., 1978]:

- ⇒ Nichtalkoholische Lebererkrankungen
- ⇒ Vitamin B12- und Folsäuremangel
- ⇒ Retikulozytose und hämatologische Tumoren
- ⇒ Hypothyreose
- ⇒ Rauchen und Drogenmißbrauch

#### 4.1.2.3. Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) - der De Ritis-Quotient

Beide Enzyme sind nicht leberspezifisch sondern in den verschiedenen Geweben weit verbreitet [GRESSNER, A. M., 1989]. Jedoch kennzeichnet eine Erhöhung der ALT-Serumaktivität meist einen Leberschaden [GRESSNER, A. M., 1989]. Ebenfalls lassen sich alkoholinduzierte Erhöhungen auf eine Schädigung der Hepatozyten zurückführen. Beide Enzyme isoliert betrachtet sind für die Diagnostik des chronischen Alkoholabusus unbrauchbar [ROSMAN, A. S. und LIEBER, C. S., 1992]. Hingegen wird bei Alkoholikern häufig beobachtet, daß der Quotient AST/ALT größer als 2 ist, bei Lebererkrankungen hingegen kleiner als 1 [COHEN, J. A., 1979; WILLIAMS, A. L. B., 1979].

Die Ursache hierfür liegt darin, daß Alkohol besonders toxisch auf das Mitochondrium wirkt [WILLIAMS, A. L. B., 1979]. Die Leber-AST ist zu 70% mitochondrienmembranständig. Ebenfalls führt Alkohol zu einem Pyridoxal-5'-Phosphat-Koenzymmangel. Dies führt zu falsch-niedrigen ALT-Serumaktivitäten [DIEHL, A. M., 1984]. Bei Abstinenz normalisieren sich die Parameter innerhalb von einer Woche [HAFFNER, H. T., 1989].

---

Die ALT hat einen Referenzbereich von 5-23 U/l, die AST von 5-17 U/l. Die diagnostische Sensitivität des De Ritis-Quotienten wird mit 70-90% angegeben, wobei die untersuchten Patienten meist eine Alkoholhepatitis oder -zirrhose aufwiesen [LEGGET, B. A., 1989; ROSMAN, A. S. und LIEBER, C. S., 1992]. Die Spezifität liegt bei zirka 80% bei den gleichen Patienten [LEGGET, B. A., 1989; ROSMAN, A. S. und LIEBER, C. S., 1992].

Allerdings sind falsch-positive Ergebnisse zu erwarten bei

⇒ sämtlichen Erkrankungen, die mit einer Schädigung der Herzmuskulatur einhergehen, und

⇒ sämtlichen Skelettmuskelerkrankungen und -schädigungen, da dies zu einem Austritt von großen Mengen an AST führen kann [GRESSNER, A. M., 1989; THOMAS, L., 1993].

#### 4.1.2.4. High-Density Lipoprotein Cholesterin (HDL)

Dem proteinreichen HDL kommt eine wichtige Bedeutung im Fettstoffwechsel zu. Es wird in der Darmmukosa und der Leber aus Vorstufen gebildet und transportiert Cholesterin von der Peripherie zur Leber zurück.

HDL-Cholesterin besteht zu 50% aus Protein, zu 25% aus Phospholipiden, zu 20% aus Cholesterin und zu 5% aus Triglyceriden. Apolipoprotein A I, A II, C I, C II, C III, D und F sind Bestandteil des HDL-Cholesterins. Überschüssiges Cholesterin aus Körperzellen wird von dem HDL aufgenommen, nachdem es über Apolipoprotein A I an diese gebunden hat. Ebenfalls nimmt es Cholesterin von Chylomikronen und VLDL auf. Nicht verestertes Cholesterin der HDL ist Substrat der Lecithin-Cholesterinacyltransferase, deren Cofaktor Apolipoprotein A I ist. Das Produkt, verestertes Cholesterin, wird auf VLDL und LDL übertragen, wobei Apolipoprotein D eine wichtige Rolle spielt, und so zur Leber transportiert [MOORE, R. D., 1986]. Durch diesen Mechanismus wird dem HDL eine protektive Funktion gegen Atherosklerose zugeschrieben.

---

Epidemiologische Studien haben gezeigt, daß Alkoholiker weniger zu atherosklerotischen Erkrankungen neigen [GORDON, T., 1983; YANO, K., 1984]. Dies wird vor allem auf eine Erhöhung des HDL-Cholesterins sowohl durch Induktion mikrosomaler Enzyme, die die Synthese von Lipoprotein AI, -AII und HDL vorantreiben [LIEBER, C. S., 1970], als auch durch gesteigerten Plasma-Lipoprotein-Lipase-Aktivität bedingten VLDL-Umsatz zurückgeführt [DEVENYI, P., 1980]. Bei Abstinenz normalisieren sich die Spiegel innerhalb von 1-2 Wochen [DEVENYI, P., 1981].

Der Normbereich des HDL wird mit 35-55 mg/dl angegeben, wobei schon Spiegel von über 50 mg/dl als verdächtig auf Alkoholmißbrauch gelten. Jedoch ist die klinische Evaluierung des Markers noch nicht abgeschlossen. In den meisten Studien wird von einer signifikanten Korrelation zwischen HDL und Alkoholkonsum berichtet [KULLER, L. H., 1983; ERNST, N., 1980]. Allerdings wurden wesentliche Einflußfaktoren (s.u.) statistisch eliminiert. Zudem gibt es eine breite Streuung der HDL-Werte in der Bevölkerung, weshalb die Sensitivität nur bei zirka 30% liegt [ROSMAN, A. S. und LIEBER, C. S., 1992].

Man erhält falsch-niedrige Werte des HDL bei

- ⇒ Alkoholikern mit Lebererkrankungen [DEVENYI, P., 1981; KULLER, L. H., 1983],
- ⇒ Rauchern, was oft mit Alkoholkonsum vergesellschaftet ist [KULLER, L. H., 1983],
- ⇒ Adipositas [KULLER, L. H., 1983; ERNST, N., 1980]
- ⇒ und älteren Personen [JAQUESON, A., 1983].

Auch hinsichtlich der Spezifität gibt es bedeutende Einflußfaktoren wie

- ⇒ Sedativa [LUOMA, P. V., 1982]
- ⇒ Lipidsenker (Lovastatin)
- ⇒ körperliche Belastung (Jogging) und hohe Aktivität [HARTUNG, G. H., 1983] sowie
- ⇒ starkes Untergewicht [KULLER, L. H., 1983; ERNST, N., 1980].

---

#### 4.1.2.5. Carbohydrate-Deficient Transferrin (CDT)

Als Helena Stibler Liquor cerebrospinalis von Alkoholikern mit zerebellärer Ataxie untersuchte, entdeckte sie 1976 erstmals eine Veränderung des Transferrins durch isoelektrische Fokussierung, die sie als Carbohydrate-Deficient Transferrin identifizierte [STIBLER, H., 1991]. Es handelt sich hierbei um eine Variante des hauptsächlich in der Leber synthetisierten und als Eisentransportprotein fungierenden Transferrins (Molekülmasse 78500 D). Ein kleiner Teil (etwa 10%) wird jedoch auch im Gehirn synthetisiert, wo es als trophischer Faktor fungieren soll [ESPINOSA DE LOS MONTEROS, A., 1989].

Transferrin ist ein Glykoprotein mit einer Polypeptid- und zwei Kohlenhydratketten, welche posttranslational von einer Dolichol-Oligosaccharidvorstufe mittels eines Multiglykosyltransferasesystems gebunden werden [GILG, T., 1995].

Die Mikroheterogenität des Transferrins in der isoelektrischen Fokussierung beruht auf Variationen dreier Strukturelemente. Einerseits gibt es äußerst selten genetisch bedingte Veränderungen in der Aminosäuresequenz [DeJONG, G., 1990]. Andererseits kann die Eisenbeladung je nach Angebot von 0-2 Eisenionen differieren, was den isoelektrischen Punkt verschiebt [DeJONG, G., 1990]. Schließlich variiert die Kohlenhydratstruktur mit 0 (Asialo-Transferrin) bis zu 8 (Octasialo-Transferrin) endständigen, negativ geladenen Sialinsäuremolekülen [DeJONG, G., 1990]. Die quantitativ bedeutendste Isoform der kaukasischen Rasse ist das Tetrasialo-Transferrin von Phänotyp C. Zu 20-30% setzt sich die Serumkonzentration auch aus den anderen Isoformen zusammen [DeJONG, G., 1990].

Die als CDT bekannte Variante des Transferrins besitzt anstatt vier endständigen, terminalen Sialinsäureresten -an jeder Kohlenhydratkette zwei- nur insgesamt zwei oder weniger [STIBLER, H., 1986]. Dies wirkt sich direkt auf die elektrische Ladung des Moleküls aus. Der isoelektrische Punkt, der normalerweise bei einem pH von 5,4 liegt, erhöht sich auf mehr als pH 5,65 bei Di-, Mono- und Asialotransferrin [STIBLER, H., BORG, S., 1991].

---

Der Mechanismus, der dazu führt, daß CDT in höheren Serumkonzentrationen bei Alkoholikern vorkommt, ist weitgehend unklar. Acetaldehyd, das erste Stoffwechselprodukt des Alkohols, soll die intrazelluläre Übertragung von Kohlenhydraten auf das Transferrin hemmen [MALAGOLINI, N., 1989; GOSH, P., 1993]. Zudem scheint eine alkoholbedingte Erhöhung der Sialidaseaktivität der Plasmamembran der Hepatozyten eine Rolle zu spielen [GOSH, P., 1993; XIN, Y., 1994]. Daneben könnte die Endozytose von defekten Proteinen wie dem CDT in die Leberzelle von Alkohol gehemmt werden [RENNER, E. L., 1992].

Es ist zu betonen, daß die Erhöhung der CDT-Serumkonzentration unabhängig von eventuellen alkoholischen Folgeerkrankungen insbesondere der hepatischen ist und somit indirekt den Konsum und nicht die mit Zellnekrosen verbundenen Schädigungen widerspiegelt [BELL, H., 1993].

Die Normwertgrenze wird mit 20 U/l bei Männern und 26 U/l bei Frauen angegeben [STIBLER, H., 1991; ANTON, R., 1994]. Voraussetzung für eine Erhöhung ist der tägliche Konsum von 50-80 g Alkohol über mehr als sieben Tage [STIBLER, H., 1991]. Es ist jedoch zu beachten, dass der Marker in den ersten Tagen nach dem Alkoholmissbrauch abgenommen wird, da er sonst seine diagnostische Effizienz verliert [MUNDLE, G., 1999].

Helena Stibler gibt in einem Review von 1991 eine Sensitivität von 82% an [STIBLER, H., 1991]. Sie führte eine Metaanalyse an 21 Studien durch, in die zusammen ungefähr 2500 Personen eingeschlossen waren. Darunter befanden sich zu einem Drittel Alkoholiker, zu einem weiteren Drittel Patienten mit Erkrankungen, die nicht auf den Alkohol zurückzuführen waren, und gesunde Kontrollen. Es gibt Hinweise, daß der Marker bei Frauen nur eine geringere Sensitivität erreicht [ANTON, R., 1994; KANITZ, R.-D., 1995]. Bei unselektionierten Populationen ergab sich eine deutlich schlechtere Sensitivität (22%-30%) [NILSSEN, O., 1992; NYSTROEM, M., 1992]. Einige Studien fanden eine signifikante Korrelation mit dem Alkoholkonsum bei einem täglichen Konsum von mehr als 60 g/d [STIBLER, H., 1987] andere jedoch nicht [KAPUR, A., 1989]. Eine Korrelation mit der  $\gamma$ -GT, dem MCV und dem De-Ritis-Quotienten wird von den meisten Untersuchern nicht bestätigt [BELL, H., 1993].

---

Die diagnostische Spezifität wird in fast allen Studien mit über 90% angegeben [STIBLER, H., 1991; BELL, H., 1993; NILSSEN, O., 1992; NYSTROEM, M., 1992], unabhängig von der untersuchten Population. Bei Abstinenz normalisiert sich die CDT-Serumkonzentration mit einer Halbwertszeit von zirka 2 Wochen [HENRIKSEN, J.H., 1997; STIBLER, H., 1991]. Die Serumkonzentration fällt dabei exponentiell ab. CDT ist somit auch ein Kontrollmarker nach Entzug [SCHMIDT, L. G., 1997].

Allerdings wurden bei folgenden Erkrankungen falsch-positive Werte gefunden:

- ⇒ Carbohydrate-Deficient-Glycoprotein-Syndrom (CDG-Syndrom) [STIBLER, H., 1991; ARNDT, T., 1994]. Das CDG-Syndrom ist eine äußerst seltene, genetisch bedingte und generalisierte Störung in der Synthese der Protein-Kohlenhydratstrukturen. Die betroffenen Patienten fallen bereits in der Kindheit auf.
- ⇒ Primär biliäre Zirrhose [STIBLER, H., 1991; ARNDT, T., 1994; ALLEN, J. P., 1994]
- ⇒ Leberzellkarzinom. [MURAWAKI, Y., 1997]
- ⇒ Chronisch aktive Hepatitis [PERRET, R., 1997; ALLEN, J. P., 1994]
- ⇒ Genetische Transferrin-D-Varianten [STIBLER, H., 1991; ARNDT, T., 1994; ALLEN, J. P., 1994]. Sie treten bei der kaukasischen Rasse zu weniger als einem Prozent auf
- ⇒ Einzelfälle von Patienten mit Lungen-, Pankreas-, Leber- und Herzerkrankungen sowie malignen Erkrankungen nichtalkoholischer Genese [BELL, H., 1994]
- ⇒ Schwangerschaft [KANITZ, R.-D., 1995]

Der in der Studie verwendete CD Tect® EIA-Test wird seit Ende der neunziger Jahre nicht mehr produziert [ARNDT, T., 1999]. Die meisten Tests, die heute erhältlich sind, bestimmen den relativen Anteil des CDT am Gesamttransferrin in Prozent [ARNDT, T., 1999]. Dies hat jedoch keinen Einfluß auf die diagnostische Spezifität [HELANDER, A., 1999].

## **4.2. Diagnostik der alkoholischen Kardiomyopathie**

Im folgenden werden die Ergebnisse der eigenen Untersuchung diskutiert mit dem Ziel, zu beantworten, ob und welche Laborparameter sinnvolle diagnostische Instrumente zum Nachweis der alkoholischen Kardiomyopathie sind.

### **4.2.1. Prävalenz der alkoholischen Kardiomyopathie**

In unserer Studie lag die Prävalenz der alkoholischen Kardiomyopathie bei 33%. In der Literatur findet man dazu Angaben von 21%-37% [CONSTANT, J., 1999; FERNANDEZ-SOLA, J., 1994]. Fuster fand eine Prävalenz von 21% bei 104 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie, die er zwischen 1960 und 1973 einschloß und zwischen 6 und 20 Jahre lang nachuntersuchte [FUSTER, V., 1981]. Eine höhere Prävalenz wird generell in der französischen Literatur angegeben. Fauchier fand eine Prävalenz von 37% in einer Studie, die 134 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie einschloß [FAUCHIER, L., 2000]. Über die Prävalenz der alkoholischen Kardiomyopathie in der Bundesrepublik Deutschland lässt sich nur spekulieren, dass sie im Bereich der übrigen westlichen Welt liegen mag. Es sei nochmals betont, dass in unserer Studie nur die dilatative Kardiomyopathie Einschlusskriterium war. Erst dann wurden anhand der Alkoholanamnese die Patienten der Gruppe DCM oder ACM zugeführt. Das mag der Grund sein, dass sich die Prävalenz der alkoholischen Kardiomyopathie weitgehend deckt mit den Angaben anderer Autoren.

#### **4.2.2. Validität von CDT und HDL**

Die eigenen Ergebnisse bestätigen, daß das CDT ein valider Marker des chronischen Alkoholabusus bei männlichen Patienten mit einer dilatativen Form der Kardiomyopathie ist. Es scheint in dieser Patientengruppe nahezu keine spezifischen Einflußfaktoren zu geben, die die Aussagekraft des Markers eingrenzen.

Anders ist dies beim HDL-Cholesterin. Mit diesen Marker war es nicht möglich, die Gruppe der Patienten mit alkoholischer Kardiomyopathie abzugrenzen. Mangelnde körperliche Betätigung, wie sie krankheitsbedingt bei diesen oft vorkommt, Nikotinkonsum, der den Alkoholkonsum oft begleitet, das Alter und die Ernährungsgewohnheiten sind wesentliche Einflußfaktoren, die den Marker falsch-negativ beeinflussen. Dies ist auch wenig verwunderlich, da in allen Studien, in denen eine positive Korrelation zwischen Alkoholkonsum und HDL gefunden wurde, diese Faktoren statistisch eliminiert wurden [KULLER, L. H., 1983; ERNST, N., 1980]. In diesen Studien ging es allerdings darum, eine Erklärung zu finden, warum es unter Alkoholgenuß weniger zu Atherosklerose kommt. Unser Anliegen war jedoch, einen unter klinischen Bedingungen sinnvollen Marker zu finden. Hier macht es wenig Sinn, Einflußgrößen statistisch zu eliminieren.

---

### 4.2.3. Wertigkeit der zur Detektion des Alkoholmissbrauches verwendeten Marker

In der Studie haben wir nach dem Alkoholkonsum in der letzten Woche gefragt und die Laborparameter damit korreliert. Angesichts der verschiedenen Halbwertszeiten der Marker scheint dies ein problematisches Vorgehen zu sein. Es zeigte sich jedoch, dass der Alkoholkonsum der letzten Woche weitgehend übereinstimmte mit den üblichen Trinkgewohnheiten. Desweiteren hielt der Abusus bei Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum schon über mindestens 5 Jahre an. Somit scheint ein Vergleich der Marker legitim.

Die Ergebnisse zeigen, daß nur die  $\gamma$ -GT und das CDT als Screening-Parameter auf Alkoholabusus sinnvoll einzusetzen sind. Wir fanden für das CDT eine Sensitivität von 85% bei einer Spezifität von 100%. Obwohl wir eine kleine Patientengruppe untersuchten, stimmen unsere Ergebnisse gut überein mit denen anderer Untersucher [STIBLER, H., 1991; BELL, H., 1993; NILSSEN, O., 1992; NYSTROEM, M., 1992].

Die  $\gamma$ -GT erreichte eine Sensitivität von 90% bei einer Spezifität von knapp 54%. Gerade bei den untersuchten Patienten war es nicht verwunderlich, daß es auch viele falsch-positive Ergebnisse gab. Einige der Patienten litten unter einer Rechtsherzinsuffizienz. Der Rückstau von Blut in die Leber führt nicht selten zu Erhöhungen der Leberenzyme, besonders der  $\gamma$ -GT [ROSMAN, A. S. und LIEBER, C. S., 1992; HERBAY, A. von, 1994]. So ist auch zu erklären, daß bei den untersuchten Patienten die Spezifität etwas unter der in Referenzstudien (60%) [LEGGET, B. A., 1989; ROSMAN, A. S. und LIEBER, C. S., 1992] und die Sensitivität knapp darüber (85%) lag. Gerade darum ist bei Patienten mit einer dilatativen Form der Kardiomyopathie das CDT der überlegene Marker. Ähnlich wie bei anderen Lebererkrankungen verliert er nicht seine diagnostische Wertigkeit, Alkoholabusus nachzuweisen, sondern bleibt auch bei Patienten mit Stauungsleber ein hervorragender Parameter in der Alkoholismusdiagnostik.

Die diagnostischen Werte von HDL und MCV stimmten gut mit denen anderer Untersucher überein [LEGGET, B. A., 1989; ROSMAN, A. S. und LIEBER, C. S., 1992]. Aus ihnen geht hervor, daß beide nur insofern zur Alkoholismusdiagnostik

---

herangezogen werden können, als daß sie einen bereits bestehenden Verdacht untermauern können. Es wird sich nicht lohnen, nur aufgrund des Nachweises von Alkoholmißbrauch das HDL zu bestimmen. Anders sieht es mit dem MCV aus. Als Routineparameter im Blutbild ist es durchaus sinnvoll, bei erhöhten Werten auch an Alkoholabusus zu denken.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß das CDT der sinnvollste Parameter zum Nachweis erhöhten Alkoholkonsums bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie ist. Ob er sich jedoch zum Nachweis der alkoholischen Kardiomyopathie eignet, soll im folgenden erörtert werden.

#### **4.2.4. CDT in der Diagnostik der alkoholischen Kardiomyopathie**

Hat man die Diagnose „dilatative Kardiomyopathie“ ungeklärter Ursache nach Ausschluß von Vitien, hypertensiver Herzerkrankung, Myokarditis und KHK gestellt, so gilt bis heute die Alkoholanamnese als wichtigstes diagnostisches Instrument die alkoholische Kardiomyopathie zu verifizieren. Gerade hier erhält man jedoch oft falsche Angaben [BURCH, G. E., 1970; BRIGDEN, W., 1964].

Aus diesem Grund haben wir bei Unstimmigkeiten mit älteren Aussagen zum Alkoholkonsum oder den Laborwerten ein zweites Gespräch geführt, um möglichst genaue Daten zu erhalten. Tatsächlich haben auch einige Patienten ihre Angaben korrigiert. Einerseits waren wir auf möglichst genaue und sichere Daten zum Alkoholkonsum angewiesen, andererseits ist es bekannt, daß auch das Überführen der falschen Angaben eines Patienten zur Vertrauensbildung beitragen kann [WEDIG, M. P., 1993]. Letztlich erhielten wir immer nur ungefähre Werte, die jedoch ausreichten die Laborparameter mit dem Alkoholkonsum zu korrelieren. In der klinischen Praxis ist es aber schwierig und aufwendig, genaue Angaben zu erhalten. Einige auch unserer Patienten warteten auf eine Herztransplantation. Hier ist ein guter Marker von entscheidender Bedeutung.

Die meisten unserer Patienten waren nicht alkoholabhängig. Gerade dies eröffnet die Möglichkeit einer sinnvollen Therapie. Sie mißbrauchten den Alkohol im Sinne einer

---

schlechten Angewohnheit. Es ist leichter, solche Patienten ohne spezielle Entwöhnungsbehandlung zur Abstinenz zu bewegen [BODE, J. C., 1995].

Die Prognose der alkoholischen Kardiomyopathie ist bei Abstinenz im Unterschied zu anderen Formen der dilatativen Kardiomyopathie eine gute. Somit muß es das Anliegen des behandelnden Arztes sein, die Patienten mit einer alkoholischen Kardiomyopathie auch von entsprechend qualifizierten Psychotherapeuten und/oder Psychiatern im Sinne einer Alkoholentwöhnungsbehandlung weiterbehandeln zu lassen. Denn der Patient profitiert auch kardial davon. Die medikamentöse Basisbehandlung mit ACE-Hemmern, Digitalis, Diuretika,  $\beta$ -Blockern und eventuell Spironolacton unterscheidet sich nicht von den anderen Formen der dilatativen Kardiomyopathie.

Gerade hierin liegt das klinische Interesse, frühzeitig den Alkoholmißbrauch nachzuweisen, zum Fernhalten von Alkohol zu bewegen und dies kontrollieren zu können. Das CDT ist auch ein geeigneter Parameter für die Kontrolle der Abstinenz [STIBLER, H., 1991].

Allerdings wird der Marker die Anamnese nicht ersetzen können. Für die Entwicklung einer alkoholischen Kardiomyopathie spielt die „lifetime“-Dosis die entscheidende Rolle [PREEDY, V. R., 1996; GILLET, C., 1992; URBANO-MARQUEZ, A., 1989]. Es gibt bis heute keinen laborchemischen Marker, der diese widerspiegelt. Auch das CDT ist nur Indikator für einen erhöhten Alkoholkonsum in der letzten Zeit (2-3 Wochen). Zudem ist es fraglich, ob ein Alkoholkonsum von 60 g pro Tag schon zu einer alkoholischen Kardiomyopathie zu führen vermag [KUPARI, M., 1991]. Hier gibt es erhebliche interindividuelle Schwankungen [REGAN, T. J., 1990].

Ist jedoch die dilatative Kardiomyopathie diagnostiziert bei einem Patienten mit einer täglichen Alkoholaufnahme von mehr als 60 g, so ist anzunehmen, daß der Alkohol zumindest ein Faktor der Krankheitsentstehung ist. Es wird in jedem Falle ratsam sein, dem Patienten ein Alkoholverbot auszusprechen.

Ein positives CDT bei dilatativer Kardiomyopathie begründet also den dringenden Verdacht auf die alkoholische Genese der Erkrankung und sollte als diagnostisches Instrument bei dieser Form der Herzerkrankung angewendet werden. Die endgültige Diagnose läßt sich nur anhand der Anamnese zur Ermittlung der „lifetime“-Dosis stellen.



#### **4.2.5. Diagnostik der alkoholischen Kardiomyopathie bei Frauen**

Wir haben in unsere Untersuchung nur Männer eingeschlossen. Es gibt keine Arbeiten darüber, ab welcher Alkoholdosis sich bei Frauen eine alkoholische Kardiomyopathie entwickelt. Allgemein werden die Grenzwerte des erheblichen Alkoholkonsums bei Frauen mit 30 g täglich niedriger angegeben als bei Männern (60 g/d) [FEUERLEIN, W., 1989]. Der kritische Schwellenwert für die Entstehung einer Leberzirrhose liegt bei Frauen mit 20 g Alkohol pro Tag über fünf Jahre deutlich unter dem der Männer mit 60 g [THALER, H., 1977]. Unterschiede in der Verarbeitung von Östrogen in der Leber aber auch zyklusbedingt unterschiedliche Abbauraten von Alkohol bei Frauen werden dafür verantwortlich gemacht [EAGON, P. K., 1981]. So liegt es nahe, daß für Frauen auch bei der Entstehung einer Kardiomyopathie andere Schwellenwerte als für Männer existieren.

Ein weiteres diagnostisches Problem ist das Verhalten des CDT bei Frauen. Hier liegt die obere Normgrenze bei 26 U/l [STIBLER, H., 1991; ANTON, R., 1994]. Da der Pathomechanismus der CDT-Entstehung noch nicht ausreichend geklärt ist, bleibt der Grund hierfür unklar [MARTENSSON, O., 1994]. Auffallend ist hingegen jedoch eine Altersabhängigkeit der CDT-Werte bei Frauen [LEUSINK, G. L., 2000; HEROLD, M., 1995]. Herold et al. fanden bei Frauen nach der Menopause den Männern vergleichbare CDT-Werte. Jüngere Frauen hatten signifikant höhere Werte. So folgerten sie, daß die Erhöhungen auch hormonell bedingt sind [HEROLD, M., 1995]. Unterstützt wird diese These durch die Tatsache, daß das CDT im Verlauf der Schwangerschaft um 1 U/l alle fünf Wochen ansteigt [HÄRLIN, A., 1994]. Ebenso scheint der monatliche Blutverlust eine Rolle zu spielen [LEUSINK, G. L., 2000].

Es ist daher nicht verwunderlich, daß für Frauen erheblich geringere Sensitivitäten bei gleicher Spezifität angegeben werden [ACKENHEIL, M., 1995]. So ist es derzeit Gegenstand von Untersuchungen, ob der Cut-off für Frauen möglicherweise überdacht werden muß. Relative CDT-Angaben scheinen zu einer verbesserten diagnostischen Spezifität zu führen [HELANDER, A., 1999].

Daraus ergibt sich, daß für die Diagnosenstellung der alkoholischen Kardiomyopathie bei Frauen der Marker nur unter Vorbehalt angewendet werden kann. Es gibt jedoch noch weitere Anhaltspunkte für die alkoholische Genese der Erkrankung in Anamnese und Untersuchung.

#### **4.2.6. Anamnestische und klinische Besonderheiten bei Patienten mit Alkoholabusus**

Bei Patienten mit Alkoholabusus können eine Reihe von Beschwerden auftreten, die an sich unspezifisch sind. Jedoch in Kombination ergeben sich schon erste Verdachtsmomente. So sollte man bei der Kombination von gastrointestinalen Beschwerden, wie morgendliche Übelkeit und Erbrechen, Sodbrennen, Durchfall, Meteorismus und Völlegefühl, innere Unruhe, Schlafstörungen und starkes Schwitzen immer auch an Alkoholabusus denken. Auffällig sind ebenfalls Libido- und Potenzstörungen [BODE, J. C., 1995]. Des Weiteren sind natürlich die spezifischen Symptome der Alkoholfolgekrankheiten, die auf Organerkrankungen beruhen, augenfällig.

Unbestrittenen Wert in der Diagnostik des Alkoholismus haben auch standardisierte Fragebögen wie der Münchner-Alkoholismus-Test (MALT). Doch sprengt dies die Möglichkeiten einer internistischen Anamnese. Einfacher, jedoch mit der Gefahr verbunden, den Patienten zu verärgern, sind da die von Ewing entwickelten CAGE-Fragen, die auf die erfolglose Reduktion des Alkoholkonsums, die Verärgerung über andere bezüglich ihrer Aussagen über eigene Trinkgewohnheiten, Schuldgefühle wegen des Trinkens und den Alkoholkonsum als morgendlichen Muntermacher abzielen [EWING, J., 1984].

Es gibt keine spezifischen klinischen Befunde. Auch hier ist die Kombination mehrerer Veränderungen von Bedeutung.

So fallen schon bei der Inspektion Leberhautzeichen, wie Palmarerythem, Weißfleckung, Spider-Naevi und Teleangiektasien im Gesicht, Rosacea, Rhinophym, Psoriasis und diverse Infektionen der Haut auf. Hochgradiger Verdacht ist gegeben bei einer Dupuytren-Kontraktur oder einer Parotisschwellung. Besonders häufig finden sich bei Patienten mit Alkoholhepatitis und -zirrhose Zeichen der Feminisierung bei Männern. Hier sind zu erwähnen die Gynäkomastie, die feminine Schambehaarung, die fehlende Brustbehaarung und die Hodenatrophie. Bei der Inspektion der Mundhöhle ist auf ausgeprägte Karies oder Gingivitis besonders bei jüngeren Menschen zu achten. Daneben kann ein Alkoholfötor ex ore auffallen. Das führende Symptom bei Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum ist aber die Hepatomegalie.

#### 4.2.7. Weitere Folgerkrankungen des chronischen Alkoholmißbrauches

Es gibt kaum ein Organsystem, an dem keine Erkrankungen und Syndrome bekannt sind, deren Ursache durch Alkoholmißbrauch bedingt ist. Von Interesse ist dabei für den Arzt, wie viel Alkohol konsumiert werden muß, um die Erkrankung hervorzurufen. 1987 hat die WHO eine multinationale Studie durchgeführt zur Beantwortung dieser Frage. Ab 30 g Alkohol täglich ist gehäuft mit somatischen, psychischen und sozialen Schädigungen zu rechnen [AASLAND, O. G., 1987]. Schon 1980 hatte man die Grenze des unbedenklichen Alkoholkonsums auf 20 g/d vorläufig festgesetzt [WHO, 1980]. Die interindividuellen Schwankungen sind erheblich, so daß der diagnostische Aussagewert eingeschränkt ist. Im allgemeinen wird die Grenze des erheblichen Alkoholkonsums mit 60 g/d bei Männern und 30 g/d bei Frauen angegeben [FEUERLEIN, W., 1989]. Bei den im folgenden aufgeführten Erkrankungen werden z.T. andere Grenzwerte angenommen [FEUERLEIN, W., 1984; BODE, J. C., 1995; SEITZ, W., 1991].

##### **Gastrointestinaltrakt:**

Mundhöhle:	Stomatitis, Gingivitis, Karies, Parotisschwellung mit Funktionsstörung
Ösophagus:	Motilitätsstörungen, gastroösophagealer Reflux, Reflux-ösophagitis, Barret-Ösophagus
Magen:	Änderungen der Säuresekretion, Motilitätsstörungen, akute Gastritis, Mallory-Weiss-Syndrom
Dünndarm:	Duodenitis, Motilitätsstörungen, gesteigerte Mucosapermeabilität, bakterielle Fehlbesiedlung, Resorptionsstörungen (z.B. Thiamin, Folsäure und Vitamin B12)

##### **Leber:**

Fettleber, Alkoholhepatitis, Fibrose, Zirrhose, Zieve-Syndrom

##### **Pankreas:**

Akute und chronische Pankreatitis

**Stoffwechselstörungen:**

Hyperlipidämie, Hypoglykämie, Hyperurikämie, Porphyria cutanea tarda, akuter Schub einer intermittierenden Porphyrie

**Endokrine Störungen:**

Hemmung der Vasopressinsekretion, Stimulierung des sympathikoadrenalen Systems, Pseudo-Cushing-Syndrom, Ovarinsuffizienz, Hodenatrophie, Feminisierung, Potenzstörung

**Kardiovaskuläres System:**

Alkoholische Kardiomyopathie, Hypertonus

**Hämatologische und immunologische Störungen:**

Erythropoese: Makrozytose und Hyperchromie, Anämie, Hämolyse  
Granulopoese: Leukozytose mit Linksverschiebung, Leukopenie, Funktionsstörung der Granulozyten  
Thrombopoese: Thrombopenie  
Lymphatisches System: Funktionsstörungen von B- und T-Lymphozyten  
RES: Hemmung der Phagozytoseleistung

**Infektionskrankheiten:**

Gehäuft Pneumonie, Tuberkulose und andere bakterielle Infektionen

**Zentrales Nervensystem:**

Akute Alkoholintoxikation, Alkoholdelir, Epileptische Anfälle, Wernicke-Korsakow-Syndrom, Hirnatrophie, alkoholische Kleinhirnatrophie, zentrale pontine Myelinolyse

**Peripheres Nervensystem:**

Polyneuropathie

**Skelettmuskulatur:**

Alkoholische Myopathie, akute Rhabdomyolyse

**Skelett:**

Alkoholische Osteopathie, Frakturen

**Alkoholembryopathie****Krebserkrankungen:**

Pharynx-, Larynx- und Ösophaguskarzinom, Leberkarzinom, Rektumkarzinom

---

### **4.3. Weitere Marker des Alkoholabusus**

Inzwischen sind weitere labormedizinische Marker bekannt, die in die vorgelegte Untersuchung nicht einbezogen wurden, aber der Vollständigkeit halber diskutiert werden sollen. In der gegenwärtigen Diskussion öffnen sich aus labormedizinischer Sicht zwei gänzlich unterschiedliche Wege, den Alkoholismus zu diagnostizieren. Einerseits sucht man nach genetischen Markern, die eine Prädisposition, von Alkohol abhängig zu werden, anzeigen. Andererseits konzentriert man sich darauf, den Konsum von Alkohol nachzuweisen. Erstere werden als Trait-Marker bezeichnet. Indikatoren für die Alkoholaufnahme sind dem gegenüber die vorher beschriebenen State-Marker.

#### **4.3.1. Trait-Marker**

Zahlreiche epidemiologische Studien, Familienuntersuchungen, Zwillings- und Adoptionstudien führten zu dem Konzept, daß die Prädisposition, Alkoholiker zu werden, genetisch vererbbar sei. So haben ein Drittel aller Alkoholiker mindestens einen abhängigen Elternteil. Monozygote Zwillinge zeigen eine höhere Konkordanz im Trinkverhalten als heterozygote. Vergleicht man in nichtverwandten, nicht alkoholbelasteten Familien adoptierte Säuglinge, so findet man, daß sie sich seltener zu Alkoholikern entwickeln, wenn keines der leiblichen Elternteile alkoholkrank war [LUMENG, L., 1992; CRABB, D. W., 1990]. Diese Erkenntnisse führten zu der Einteilung der Typ I- und Typ II-Alkoholiker nach Cloninger. Während der Typ II-Alkoholiker weniger durch die Umwelt als genetisch geprägt scheint und so eine schlechte Prognose aufweist, scheint der Milieueinfluß beim Typ I-Alkoholiker eine große Rolle zu spielen. Zwar hat auch er Eltern mit leichtem Alkoholabusus, doch ist seine Behandlungschance gut [CLONINGER, C. R., 1981]. Gerade in Hinblick auf ersteren ist es also wünschenswert, diagnostische Instrumente zur Prophylaxe zu entwickeln.

Trait-Marker sind Indikatoren, die mit der Krankheitsdisposition gekoppelt vererbt werden und somit während des ganzen Lebens nachzuweisen sind [AGARWAL, D. C.,

---

1992]. Auch wenn zum jetzigen Zeitpunkt keine abschließende Beurteilung über ihre diagnostische Wertigkeit möglich ist, so sind doch einige genetische Marker hier erwähnenswert.

#### 4.3.1.1. Thrombozytenmonoaminoxidase (MAO)

Sie ist am Abbau von den neuronalen Überträgersubstanzen Noradrenalin, Adrenalin, Dopamin und Serotonin beteiligt. Es gibt zwei Isoenzyme. MAO A kommt nur in katecholaminergen Neuronen des Zentralnervensystems, MAO B in serotonergen als auch in zirkulierenden Thrombozyten vor. In den Blutplättchen von Typ II-Alkoholikern wurde eine um 25-30% geringere Konzentration von MAO B gefunden als bei Typ-I-Alkoholikern. Auch bei Abstinenz bleibt diese bestehen. Allerdings gibt es in der Interpretation dieser Befunde Schwierigkeiten, da große interindividuelle Schwankungen und Überlappungen zwischen den verschiedenen Alkoholismusrisikogruppen beschrieben wurden [LUMENG, L., 1992; CRABB, D. W., 1990].

#### 4.3.1.2. Adenylatcyclase (AC)

In zirkulierenden Thrombozyten und Lymphozyten von Typ II-Alkoholikern ist die Aktivität der AC geringer als bei Kontrollpersonen. Dieser Befund bleibt auch nach Abstinenz bestehen [PARSIAN, A., 1994]. Die AC gilt als ein recht zuverlässiger Trait-Marker.

#### 4.3.1.3. A1-Allel des Dopamin-2-Rezeptor-Gen-Locus (DR-D2-Locus)

Bekannt sind 5 Subtypen von Dopaminrezeptorgenen (D1-5). Blum et al. fanden eine erhöhte Prävalenz des A1-Allels des DR-D2-Locus bei Alkoholikern gegenüber Nichtalkoholikern [BLUM, K., 1990]. Die Assoziation mit der Disposition zum Alkoholismus erscheint jedoch nicht gekoppelt vererbt zu sein sondern aus neurogenetischer Sicht die Ursache für das Fortschreiten der Erkrankung zu sein. Allerdings wurde diese Hypothese in jüngerer Zeit widerlegt [GELERNTER, J., 1993].

#### 4.3.1.4. Evoziertes Potential P300

Im EEG können auf akustische oder visuelle Reize ausgelöste Potentialänderungen abgeleitet werden, die als Korrelat der Informationsverarbeitung gelten. Das P300 ist eine Welle, die 300 ms nach einem Stimulus auftritt. Sie ist bei Alkoholikern reduziert. Zwar sind auch andere Komponenten der evozierten Potentiale bei diesen verändert, das P300 ist jedoch das einzige, das sich auch nach Abstinenz nicht wieder normalisiert. Somit gilt diese Anomalie nicht als direkter Alkoholeffekt. Weiterhin wurde gezeigt, daß auch bei Söhnen alkoholkranker Eltern, die ein hohes Risiko haben, an Alkoholismus zu erkranken, das P300 signifikant niedriger war als bei jungen Männern mit gesunden Eltern [PORJESZ, B., 1990]. Dennoch konnte der Marker noch nicht als Indikator für eine Prädisposition validiert werden.

#### **4.4. Daten zum Alkoholabusus**

Mit einem jährlichen Pro-Kopf-Verbrauch von etwa 12 l Alkohol pro Tag gehört die Bundesrepublik Deutschland zu den Ländern mit dem höchsten Alkoholkonsum. Es gibt hierzulande 2-3 Millionen Alkoholabhängige und nahezu 10 Millionen Menschen, die an Folgeerkrankungen des Alkoholismus leiden.

Es wird mit 40000 Alkoholtoten pro Jahr gerechnet. Jährlich werden 2200 Kinder mit Alkoholembryopathie geboren. 1987 wurden über 33000 Verkehrsunfälle teils mit schweren Personenschäden durch Alkohol verursacht. 1989 gab die Bundesrepublik über 37 Milliarden DM für die Behandlung von Alkoholfolgeschäden aus, während nur zirka 6 Milliarden DM durch die Alkoholsteuer auf der Habenseite zu verbuchen waren [DEUTSCHE HAUPTSTELLE GEGEN DIE SUCHTGEFAHREN, 1995; DEUTSCHE HAUPTSTELLE GEGEN DIE SUCHTGEFAHREN, 1996].

Daher kommt der Diagnosenstellung des Alkoholabusus im Vorfeld von Alkoholfolgeerkrankungen bzw. in deren reversiblen Frühstadien entscheidende Bedeutung zu.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Die alkoholische Kardiomyopathie läßt sich echokardiographisch und mit invasiven Methoden nicht von der idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie unterscheiden. Auch die Alkoholanamnese dient nur sehr bedingt der Diagnosenstellung, da die Angaben zum Alkoholkonsum nicht immer zuverlässig sind. Vor diesem Hintergrund bestimmten wir bei 60 männlichen Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie die Marker Gamma-glutamyltransferase ( $\gamma$ -GT), mittleres korpuskuläres Erythrozytenvolumen (MCV), High-Density Lipoprotein Cholesterin (HDL) und Carbohydrate-Deficient Transferrin (CDT). Diese stellten wir in Relation mit dem anamnestischen Alkoholkonsum, ermittelt anhand eines soziologischen Fragebogens. Daraufhin verglichen wir die Wertigkeit der Marker.

Wir fanden, daß nur die  $\gamma$ -GT und das CDT signifikant zwischen der Gruppe von Patienten mit erheblichen Alkoholkonsum und der mit moderatem bzw. keinem unterscheiden konnten. Im Gruppenvergleich erwiesen sich beide als hochsignifikante ( $p < 0,001$ ) Marker.

Darüber hinaus korrelierten die zwei Parameter hochsignifikant ( $p < 0,001$ ) mit dem täglichen Alkoholkonsum.

Das HDL und MCV erwiesen sich als hochspezifische Marker (94% bzw. 95%), die sich jedoch mangels Sensitivität nur unzureichend zur Detektion von Alkoholmißbrauch eigneten.

Im Vergleich zeigte sich das CDT aufgrund seiner guten Sensitivität (85%) und hervorragenden Spezifität (100%) der  $\gamma$ -GT, die sich bei unseren Patienten zwar als hochsensitiv (90%) aber zu unspezifisch (54%) erwies, als überlegen.

Dies weist daraufhin, daß das CDT ein wichtiges diagnostisches Instrument ist, die alkoholische Form der dilatativen Kardiomyopathie von den übrigen bei Männern abzugrenzen.

---

**6. LITERATUR**

AASLAND, O. G., SAUNDERS, J. B.,

WHO collaborative project on the identification and treatment of persons with harmful alcohol consumption. Report on phase I, the development of a screening instrument, WHO/MNH/DAT/86.3, 1987

ACKENHEIL, M.,

Zur Bedeutung des Carbohydrate-Deficient Transferrin(CDT) für Diagnose und Pathophysiologie des Alkoholismus, in: SOYKA, M.(Hrsg.), Biologische Alkoholismuskriterien, Chapman&Hall, Weinheim: 32-37, 1995

AGARWAL, D. C., GOEDDE, H. W.,

Medico-biological and genetic studies on alcoholism, Role of metabolic and ethnicity on drinking habits, alcohol abuse and alcohol-related mortality, Clin. Invest 70: 465-477, 1992

ALLEN, J. P., LITTEN, R. Z., ANTON, R. F., CROSS, G. M.,

Carbohydrate-deficient transferrin as a measure of immoderate drinking: remaining issues, Alcohol. Clin. Exp. Res. 18: 799-812, 1994

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION,

Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen, DSM III-R, deutsche Bearbeitung und Einführung von WITTCHEN, H.U., SASS, H., ZAUDIG, M., KOEHLER, K., Beltz, Weinheim, 1989

ANGER, B., HEIMPEL, H.,

Makrozytose durch Alkohol und (oder) Medikamente, Dtsch Med. Wschr. 112: 1800-1802, 1987

ANTON, R., MOAK, D. H.,

Carbohydrate-deficient transferrin and c-glutamyltransferase as markers of heavy alcohol consumption, *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 18/3: 747-754, 1994

ARETZ, T. H., BILLINGHAM, M. E., EDWARDS, W. D., FACTOR, S. M., FALLON, J. T., FENOGLIO, J. J., OLSEN, E. G., SCHOEN, F. J.,

Myocarditis, *Am. J. Card. Pathol.* 1: 13, 1987

ARNDT, T.,

Kohlenhydrat-defizientes Transferrin (CDT): die derzeit spezifischste Kenngröße chronischen alkoholmissbrauchs, *J. Lab. Med.* 23: 392-406, 1999

ARNDT, T., GRESSNER, A. M., KROPF, J.,

Labordiagnostik und Kontrolle des Alkoholabusus - ein Plädoyer für Carbohydrate-Deficient Transferrin (CDT), *medwelt* 45: 247-257, 1994

ASKANAS, A., UDOSHI, M., SADIADI, S. A.,

The heart in chronic alcoholism: a noninvasive study, *Am. Heart J.* 287: 677-680, 1980

BELL, H., TALLAKSEN, C. M. E., SJAHEIM, T., WEBERG, R., RAKENRUD, N., ORJASAETER H., TRY, K., HAUG, E.,

Serum carbohydrate-deficient transferrin as a marker of alcohol consumption in patients with chronic liver diseases, *Alcohol.- Clin. Exp. Res.* 17: 246-252, 1993

BELL, H., TALLAKSEN, C. M. E., TRY, K., HAUG, E.,

Carbohydrate-deficient transferrin and other markers of high alcohol consumption: a study of 502 patients admitted consecutively to a medical department, *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 18: 1103-1108, 1994

BENDER, W.,

Blutalkoholgehalt bei Männern, Badendruck, Karlsruhe, 1993

BENJAMIN, I. J., SCHUSTER, E. H., BULKLEY, B. H.,

Cardiac hypertrophy in idiopathic dilated congestive cardiomyopathy: a clinicopathologic study, *Circulation* 64: 442-447, 1981

BLUM, K., NOBLE, E. P., SHERIDAN, P. J., MONTGOMERY, A., RIETCHIE, T.,  
JAGADEESWARAN, P., NOGAMI, H., BRIGGS, A.H., COHN, J. B.,

Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism, *J. Am. Assoc.* 263: 2050-2060, 1990

BODE, J. C.,

Alkoholismusdiagnostik aus internistischer Sicht, in: SOYKA, M.(Hrsg.),  
Biologische Alkoholismusmarker, Chapman&Hall, Weinheim: 21-30, 1995

BOLLINGER, O.,

Über die Häufigkeit und Ursachen der idiopathischen Herzhypertrophie,  
*Dtsch. Med. Wschr.* 10, München: 180-184, 1884

BRAUNWALD, E., WYNNE, J.,

High cardiac output states: Beriberi disease, in: BRAUNWALD, E.(Hrsg.),  
Heart disease, W.B. Saunders, Philadelphia: 1399-1456, 1984

BREITHARDT, G., KUHN, H., KNIERIEM, H. J.,

Prognostic significance of endomyocardial biopsy in patients with congestive cardiomyopathy, in: KALTENBACH, M., LOOGEN, F., OLSEN, E. G. J. (Hrsg.), *Cardiomyopathy and myocardial biopsy*, Springer, Berlin: 258-270, 1978

BRIGDEN, W., ROBINSON, J.,

Alcoholic heart disease, *Br. Med. J.* 2: 1283, 1964

BRILLA, C. G.,

Aldosterone and Myocardial Fibrosis in Heart Failure, *Herz* 25: 299-306,  
2000

BURCH, G. E., WALSH, J. J.,

Cardiac insufficiency in chronic alcoholism, *Am. J. Cardiol.* 6: 864, 1970

CERQUEIRA, M. D., HARP, G. D., RITCHIE, J. L., STRATTON, J. R., WALKER, R.  
D.,

Rarity of preclinical alcoholic cardiomyopathy in chronic alcoholics <40 years  
of age, *Am. J. Cardiol.* 67: 183-187, 1991

CETTA, F., MICHELS, V. V.,

The natural history and spectrum of idiopathic dilated cardiomyopathy,  
including HIV and peripartal cardiomyopathy, *Curr. Opin. Cardiol.* 10:  
332, 1995

CHANARIN, I.,

Haemopoiesis and alcohol, *Brit. Med. Bull.* 38: 81-86, 1982

CLONINGER, C. R., BOHMAN, M., SIGVARDSSON, S.,

Inheritance of alcohol abuse: cross fostering analysis of adopted men, *Arch.  
Gen. Psychiatry* 38: 861-868, 1981

COHEN; J. A., KAPLAN, M. M.,

The SGOT/SGPT-ratio-an indicator of alcoholic liver disease, *Dig. Dis. Sci.*  
24: 835-838, 1979

CONSTANT, J.,

The alcoholic cardiomyopathies—genuine and pseudo, *Cardiology* 91(2): 92-95; 1999

CONVERT, G., DELAYE, J., BEAUNE, J., BIRON, A., GONIN, A.,

Étude prognostique des myocardiopathies primitives non obstructives, *Arch. Mal. Coeur* 3: 227-237, 1980

CRABB, D. W.,

Biological markers for increased risk of alcoholism and for quantitation of alcohol consumption, *J. Clin. Invest* 85: 311-315, 1990

DANCY, M., BLAND, J. M., LEECH, G., GAITONDE, M. K., MAXWELL, J. D.,

Preclinical left ventricular abnormalities in alcoholics are independent of nutritional status, cirrhosis, and cigarette smoking, *The Lancet* V: 1122-1125, 1985

DAVIDSON, R. J. L., HAMILTON, P. J.,

High mean red cell volume: Its incidence and significance in routine haematology, *J. Clin. Pathol.* 31: 493-498, 1978

DAVIES, M. J.,

The cardiomyopathies: a review of terminology, pathology and pathogenesis, *Histopathology* 8: 363-393, 1984

DeJONG, G., VanDIJK, J. P., VanEIJK, H. G.,

The biology of transferrin, *Clin. Chim. Acta* 190: 1-46, 1990

- DeLONG, E. R., DeLONG, D. M., CLARKE-PEARSON, D.,  
Comparing the Areas Under Two or More Correlated Receiver Operating  
Characteristic Curves: A Nonparametric Approach, *Biometrics* 44: 837-845,  
1988
- DEMAKIS, J. G., PROSKEY, A., RAHIMTOOLA, S. H., JAMIL, M., SUTTON, G.  
C., ROSEN, K. M., GUMMARY, R. M., TOBIN, J. R.,  
The natural course of alcoholic cardiomyopathy, *Ann. Intern. Med.* 80:  
293-297, 1974
- DEUTSCHE HAUPTSTELLE GEGEN DIE SUCHTGEFAHREN(Hrsg.),  
Jahrbuch Sucht `96, Neuland, Geesthacht, 1995
- DEUTSCHE HAUPTSTELLE GEGEN DIE SUCHTGEFAHREN(Hrsg.),  
Basis-Informationen zu Suchtkrankheiten und Rauschmitteln, Ausdruck:  
30.09.1996
- DEVENYI, P., ROBINSON, G. M., KAPUR, B. M., RONCARI, D. A. K.,  
High-density lipoprotein cholesterol in male alcoholics with and without  
severe liver disease, *Am. J. Med.* 71: 589-594, 1981
- DEVENYI, P., ROBINSON, G. M., RONCARI, D. A. K.,  
Alcohol and high density lipoproteins, *CMA J.* 123: 981-984, 1980
- DICKINSON, J. (chairman),  
Debate: The congestive cardiomyopathy is really hypertensive heart disease in  
disguise (Remarks of BROCKINGTON, I. F.), *Postgrad. Med. J.* 48:  
777-789, 1972

- DIEHL, A. M., POTTER, J., BOITNOTT, J., VanDUYN, M. A., HERLONG, H. F., MEZEY, E.,  
Relationship between pyridoxal 5'-phosphate deficiency and aminotransferase levels in alcoholic hepatitis, *Gastroenterology* 86: 632-636, 1984
- EAGON, P. K., PORTER, L. E., GAVALER, J. S., EGLER, K. M., van THIEL, D. H.,  
Effect of ethanol feeding upon levels of male-specific hepatic estrogen-binding protein: a possible mechanism for feminization, *Alcoholism* 5: 183, 1981
- EDWARDS, G., GROSS, M.,  
Alcohol dependence: provisional description of a clinical syndrome, *Br. Med. J.* 1: 1058-1061, 1976
- ENGLER, R., RAY, R., HIGGINS, C. B.,  
Clinical assessment and follow-up of functional capacity in patients with chronic congestive cardiomyopathy, *Am. J. Cardiol.* 49: 1832-1837, 1982
- ERNST, N., FISHER, M., SMITH, W., GORDON, T., RIFKIND, B. M., LITTLE, J. A., MISHKEL, M. A., WILLIAMS, O. D.,  
The association of plasma high-density lipoprotein cholesterol with dietary intake and alcohol consumption. The Lipid Research Clinics program prevalence study, *Circulation* 62(suppl.IV): 41-52, 1980
- ESPINOSA DE LOS MONTEROS, A., PENA, L. A., DeVELLILS, J.,  
Does transferrin have a special role in the nervous system?, *J. Neurosc. Res.* 24: 125-136, 1989

ETTINGER, P. O., WU, C. F., De La CRUZ, C., WEISSE, A. B., AHMED, S. S.,  
REGAN, T. J.,

Arrhythmias and the „holiday heart“: alcohol-associated cardiac rhythm  
disorders, Am. Heart J. 95: 555-562, 1978

EWING, J.,

Detecting Alcoholism, the CAGE-Questionnaire, J. Am. Med. Assoc. 252:  
1905-1907, 1984

FAUCHIER, L., BABUTY, D., PORET, P., CASSET-SENON, D., AUTRET, M. L.,  
COSNAY P., FAUCHIER, J.P.,

Comparison of long-term outcome of alcoholic and idiopathic dilated  
Cardiomyopathy, Eur. Heart J. 21(4): 306-314; 2000

FEILD, B. J., BAXLEY, W. A., RUSSEL, R. O. Jr.,

Left ventricular function and hypertrophy in cardiomyopathy with depressed  
ejection fraction, Circulation 47: 1022-1031, 1974

FERNANDEZ-SOLA, J., ESTRUCH, R., GRAU, J. M., PARE, J. C., RUBIN, E.,  
URBANO-MARQUEZ, A.,

The relation of alcoholic myopathy to cardiomyopathy, Ann. Intern. Med. 120:  
529-536, 1994

FEUERLEIN, W.,

Alkoholismus- Aktuelle Beiträge zur Definition und Therapie der  
Alkoholkrankheit, Neuropsychiatrie 3: 7-12, 1989

FEUERLEIN, W.,

Alkoholismus-Mißbrauch und Abhängigkeit, 3. Aufl., Thieme, Stuttgart:  
154-160, 1984

- 
- FOLLANSBEE, W. P., MICHELSON, E. L., MORGANROTH, J.,  
Nonsustained ventricular tachycardia in ambulatory patients: characteristics  
and association with sudden cardiac death, *Ann. Intern. Med.* 92: 741-  
747, 1980
- FUSTER, V., GERSH, B. J., GIULIANI, E. R., TAJIK, A. J., BRANDENBURG, R. O.,  
FRYE, R. L.,  
The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy, *Am. J. Cardiol.* 47:  
525-531, 1981
- GAU, G. T., GOODWIN, J. F., OAKLEY, C. M.,  
Q-waves and coronary arteriography in cardiomyopathy, *Br. Heart J.* 34:  
1034-1041, 1972
- GELERNTER, J., GOLDMAN, D., RISCH, N.,  
The A1 allele at the D2 dopamine receptor gene and alcoholism, A  
reappraisal, *J. Am. Med. Assoc.* 269: 1673-1677, 1993
- GILG, T., DEINL, I., GRUNDNER, H., SOYKA, M.,  
Stellenwert von Begleitstoffanalytik (Methanol, Isopropanol) und CD-  
Transferrin (CDT) in der Alkoholismusdiagnostik, in: SOYKA, M.(Hrsg.),  
*Biologische Alkoholismusmarker*, Chapman&Hall, Weinheim: 45-91, 1995
- GILLET, C., JULIERE, Y., PIROLLET, P., AUBIN, H.-J., THOUVENIN, A.,  
DANCHIN, N., CHERRIER, F., PAILLE, F.,  
Alcohol consumption and biological markers for alcoholism in idiopathic  
dilated cardiomyopathy: a case-controlled study, *Alcohol and alcoholism* 27:  
353-358, 1992

GOODWIN, J. F., OAKLEY, C. M.,

The cardiomyopathies, Br. Heart J. 34: 545-552, 1972

GORDON, T., KANNEL, W. B.,

Drinking habits and cardiovascular disease: The Framingham Study, Am Heart J. 105: 667-673, 1983

GOSH, P., OKOH, C., LIU, Q. H., LAKSHMAN, M. R.,

Effects of chronic ethanol on enzymes regulating sialylation and desialylation of transferrin in rats, Alcohol. Clin. Exp. Res. 17: 576-597, 1993

GRESSNER, A. M.,

Leber und Gallenwege, in: GREILING, H., GRESSNER, A. M. (Hrsg.),  
Lehrbuch der klinischen Chemie, 2. Aufl., Schattauer, Stuttgart-New York:  
423-507, 1989

GRIMM, W., HOFFMANN, J., MENZ, V., MÜLLER, H.-H., MAISCH, B.,

Prediction of Major Arrhythmic Events and Sudden Cardiac Death in Dilated  
Cardiomyopathy: The Marburg Cardiomyopathy Study Design and  
Description of Baseline Clinical Characteristics, Herz 25: 189-199, 2000

HAFFNER, H. T., BECKER, I. S., MANN, K.,

Zur Sensitivität klinisch-chemischer Marker des Alkoholismus nach  
kurzfristiger anlaßbezogener Alkoholkarenz, Blutalkohol 26: 116-124, 1989

HAFFNER, H. T., KRÄMER, M., ZINK, P.,

Veränderungen der Leberenzymwerte im Verlauf einer 36stündigen  
Alkoholbelastung, Blutalkohol 25: 116-126, 1988

HÄRLIN, A., MARTENSSON, O., BRANDT, R.,

The levels of Carbohydrate Deficient Transferrin during pregnancy,  
Alcoholism, Clin Exp Res 18: 25 A, 1994

HARTUNG, G. H., FOREYT, J. P., MITCHELL, R. E., MITCHELL, J. G., REEVES,  
R. S., GOTTO, A. M.,

Effect of alcohol intake on high-density lipoprotein cholesterol levels in  
runners and inactive men, JAMA 249: 747-750, 1983

HEIDEMANN, E., NERKE, O., WALLER, H. D.,

Alkoholtoxische Veränderung der Hämatopoiese, Klin. Wschr. 59: 1303,  
1981

HELANDER, A.,

Absolute or relative measurement of carbohydrate-deficient transferrin in  
serum? Experiences with three immunological assays, Clin. Chem. 45: 131-  
135, 1999

HENRIKSEN, J.H., GRÖNBAEK, M., MÖLLER, S., BENDTSEN, F., BECKER, U.,

Carbohydrate deficient transferrin (CDT) in alcoholic cirrhosis: a kinetic  
study, J. Hepatol. 26:287-292, 1997

HENRY, W. L., GARDIN, J. M., WARE, J. H.,

Echocardiographic measurements in normal subjects from infancy to old age,  
Circulation 62: 1054-1061, 1980

HERBAY, A. von, STROHMEYER, G.,

Die erhöhte  $\gamma$ -GT ( $\gamma$ -glutamyltransferase), Dtsch. Med. Wschr. 119:  
1041-1044, 1994

HEROLD, M., NUSSBAUMER, W., VOGEL, W.,

Carbohydrate-Deficient Transferrin (CDT): Serumkonzentrationen bei  
gesunden Erwachsenen, in: SOYKA, M., Biologische  
Alkoholismusmarker, Chapman&Hall, Weinheim: 127-136, 1995

HONDA, Y., YOKOTA, Y., YOKOHAMA, M.,

Familial aggregation of dilated cardiomyopathy - evaluation of clinical  
characteristics and prognosis, Jpn. Circ. J. 59: 589-598, 1995

JAQUESON, A., RICHARD, D. L., DUCIMETIERE, P., CLAUDE, J. R.,

High density lipoprotein cholesterol and alcohol consumption in a Fench male  
population, Atherosclerosis 48: 131-138, 1983

JELLINEK, E. M.,

Alcoholism, a genus and some of its species, Canad. med. Ass. J. 83:  
1341-1345, 1960

JOHNSON, R. A., PALACIOS, I.,

Dilated Cardiomyopathies of the adult (First of Two Parts), New Engl. J. of  
Med. 307/17: 1051-1058, 1982

KANITZ, R.-D., WETTERLING, T.,

Ergebnisse zu Carbohydrate-Deficient Transferrin (CDT) in klinischen  
Stichproben, diagnostische Wertigkeit und Geschlechtsunterschiede, in:  
SOYKA, M.(Hrsg.), Biologische Alkoholismusmarker, Chapman&Hall,  
Weinheim: 147-156, 1995

KAPUR, A., WILD, G., MILFORD-WARD, A.,

Carbohydrate-deficient transferrin: a marker for alcohol abuse, Br. Med. J.  
299: 427-431, 1989

- KULLER, L. H., HULLEY, S. B., LaPORTE, R., NEATON, J., DAI, W. S.,  
Environmental determinants, liver function, and high density lipoprotein  
cholesterol levels, *Am. J. Epidemiol.* 117: 406-418, 1983
- KUPARI, M., KOSKINEN, P., SUOKAS, A.,  
Left ventricular size, mass and function in relation to the duration and quantity  
of heavy drinking in alcoholics, *Am. J. Cardiol.* 67: 274-279, 1991
- LEGGET, B. A., POWELL, L. W., HALLIDAY, L. W.,  
Laboratory markers of alcoholism, *Dig. Dis.* 7: 125-134, 1989
- LEUSINK, G. L., SMEETS-GOEVAERS, C. G., BREED, S. A., KEYSER, J. J.,  
vanPELT, J.,  
Carbohydrate-deficient transferrin in relation to the menopausal status of  
women, *Alcohol Clin. Exp. Res.* 24(2): 172-175, 2000
- LEVI, G. F., QUADRI, A., RATTI, S.,  
Preclinical abnormality of left ventricular function in chronic alcoholics, *Br.*  
*Heart J.* 39: 35-37, 1977
- LI, Y.Y., MAISCH, B., ROSE, M.L.,  
Point mutations in mitochondrial DNA of patients with dilated  
cardiomyopathy, *J. Mol. Cell. Cardiol.* 29: 2699-2709, 1997
- LIEBER, C. S., DeCARLI, L. M.,  
Hepatic microsomal ethanol-oxidizing system in-vitro characteristics and  
adoptive properties in-vivo, *J. Biol. Chem.* 245: 2505-2512, 1970

LUMENG, L.,

Genetic aspects and risk factors in alcoholism and alcoholic liver diseases, Am. Ass. for the study of liver diseases, Postgraduate Course: Newer aspects on alcohol, nutrition and hepatic encephalopathy: 6-34, 1992

LUOMA, P. V., SOTANIEMI, E. A., PELHONEN, R. O., EHUHOLM, C.,

High-density lipoproteins and hepatic microsomal enzyme induction in alcohol consumers, Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 37: 91-96, 1982

MAISCH, B., BAUER, E., HUFNAGEL, G.,

The use of endomyocardial biopsies in heart failure, Eur. Heart J. 9: Suppl. H: 59-71, 1988

MAISCH, B., HUFNAGEL, G., SCHÖNIAN, U.,

The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac and Inflammatory Disease (ESETCID), Eur. Heart J. 16: Suppl. O: 173-175, 1995

MAISCH, B., PORTIG, I., RISTIC, A., HUFNAGEL, G., PANKUWEIT, S.,

Definition of Inflammatory Cardiomyopathy (Myocarditis): On the Way to Consensus, Herz 25: 200-209, 2000

MALAGOLINI, N., DALL'OLIO, D., SERAFINI-CESSI, F., CESSI, C.,

Effect of acute and chronic alcohol administration on rat liver 2,6-sialyl transferase activity responsible for sialylation of serum transferrin, Alcohol. Clin. Exp. Res. 16: 93-97, 1989

- 
- MANOLIO, T. A., BAUGHMAN, K. L., RODEHEFFER, R.,  
Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy (summary of a  
National Heart, Lung and Blood Institute Workshop), *Am. J. Cardiol.* 69:  
1459-1466, 1992
- MARRIOTT, H. J. L.,  
Electrocardiographic abnormalities, conduction disorders and arrhythmias in  
primary myocardial disease, *Prog. Cardiovasc. Dis.* 7: 99-114, 1964
- MARTENSSON, O., HÄRLIN, A., BRANDT, R.,  
Comparison of the Concentration of A-, Mono- and Disialo-Transferrin in  
Males and Females with low Alcohol Consumption,  
*Pharmacology&Toxicology* 74, Suppl 1, Abstr 30, 1994
- MOORE, R. D., PEARSON, T. A.,  
Moderate alcohol consumption and coronary artery disease- A review,  
*Medicine* 65: 242-267, 1986
- MUNDLE, G., ACKERMANN, K., MUNKES, J., STEINLE, D., MANN,  
Influence of age, alcohol consumption and abstinence on the sensitivity of  
carbohydrate-deficient transferrin, gamma-glutamyltransferase and mean  
corpuscular volume, *Alcohol Alcohol.* 34(5): 760-766, 1999
- MURAWAKI, Y., SUGISAKI, H., YUASA, I., KAWASAKI, H.,  
Serum carbohydrate-deficient transferrin in patients with nonalcoholic liver  
disease and with hepatocellular carcinoma, *Clin. Chim. Acta* 259:97-108, 1997
- NAKAYAMA, Y., SHIMIZU, G., HIROTA, Y.,  
Functional and histopathologic correlation in patients with dilated  
cardiomyopathy: an integrated evaluation by multivariate analysis, *J. Am.  
Coll. Cardiol.* 10: 186-192, 1987

---

NILSSEN, O., HUSEBY, N. E., HOYER, G., BRENN, T., SCHIRMER, H., FORDE, O. H.,

New alcohol markers, how useful are they in population studies: The Svalbard study 1988-89, *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 16(1): 93-97, 1992

NOREN, G. R., STALEY, N. A., EINZIG, S., MIKELL, F. L., ASINGER, R. W.,

Alcohol-induced congestive cardiomyopathy: an animal model, *Cardiovasc. Res.* 17: 81-87, 1983

NYSTROEM, M., PERAESALO, J., SALASPURO, H. M.,

Carbohydrate-deficient transferrin (CDT) in serum as a possible indicator of heavy drinking in young university students, *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 16(1): 93-97, 1992

OAKLEY, C. M.,

Clinical recognition of the cardiomyopathies, *Circ. Res.* 35: Suppl: 152-167, 1974

OLSEN, E. G. J.,

The pathology of cardiomyopathies, A critical analysis, *Am. Heart J.* 98: 385-392, 1979

PARSIAN, A., CLONINGER, C. R., HOFFMAN, P., OVCHINNIKOVA, L.,

TABAKOFF, B.,

Platelet adenylate cyclase activity in alcoholics and subtype of alcoholics, *Alcoholism Clin. Exp. Res.* 18, Kap. 26A, 1994

PERRET, R., FROEHLICH, F., LAVANCHY, D., HENRY, H., BACHMANN, C.,  
PECHAUD, A., BIANCHI, L., GONVERS, J.-J.,

Is carbohydrate-deficient transferrin a specific marker for alcohol abuse? A  
study in patients with chronic viral hepatitis, *Alcohol Clin. Exp. Res.* 21:1337-  
1342, 1997

PIANO, M. R., SCHWERTZ, D. W.,

Alcoholic heart disease: A review, *Heart Lung* 23: 3-17, 1994

POLIMENI, P. I., OTTEN, M. D., HOESCHEN, L. E.,

In vivo effects of ethanol on the rat myocardium: evidence for a reversible,  
non-specific increase of sarcolemmal permeability, *J. Mol. Cell. Cardiol.* 15:  
113-122, 1983

PORJESZ, B., BEGLEITER, H.,

Individuals at risk for alcoholism: neurophysiologic process, in:  
CLONINGER, C. R., BEGLEITER, H.(Hrsg.), *Genetics and biology of  
alcoholism*, Branbury Report 33, Cold Spring Laboratory Press, New York:  
137-157, 1990

PREEDY, V. R., PETERS, T. J.,

The acute and chronic effect of ethanol on cardiac muscle protein synthesis in  
the rat in vivo, *Alcohol* 7: 97-102, 1990

PREEDY, V. R., RICHARDSON, P. J.,

Alcoholic cardiomyopathy: clinical and experimental pathological changes,  
*Herz* 21: 241-247, 1996

PUSZKIN, S., RUBIN, E.,

Effects of ADP, ethanol and acetaldehyde on the relaxing complex of human muscle and its adsorption by polystyrene particles, Arch. Biochem. Biophys. 177: 574-584, 1976

REGAN, T. J.,

Alcohol and the cardiovascular system, JAMA 264: 377-381, 1990

REGAN, T. J., KHAN, M. I., ETTINGER, P. O., HAIDER, B., LYONS, M. M.,  
OLDEWURTEL, H. A.,

Myocardial function and lipid metabolism in the chronic alcoholic animal, J. Clin. Invest. 54: 740, 1974

RENNER, E. L.,

Biologische Marker des Alkoholismus, Schweiz. Med. Wschr. 122: 614-618, 1992

RICHARDSON, P., McKENNA, W., BRISTOW, M., MAISCH, B., MAUTNER, B.,  
O'CONNELL, J., OLSEN, E., THIENE, G., GOODWIN, J., GYARFAS, I., MARTIN,  
I., NORDET, P.,

Report of the 1995 WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies, Circulation 93: 841-842, 1996

ROBIN, E., GOLDSCHLAGER, N.,

Persistence of low cardiac output after relief of high output by thiamine in a case of alcoholic beriberi and cardiac myopathy, Am. Heart J. 80: 103-108, 1970

ROHRMANN, B.,

Empirische Studien zur Entwicklung von Antwortskalen für die sozialwissenschaftliche Forschung, Ztschr. Soz.-psychol. 9: 222-245, 1978

ROSMAN, A. S.,

Utility and evaluation of biochemical markers of alcohol consumption, J. Subst. Abuse 4: 277-297, 1992

ROSMAN, A. S., LIEBER, C. S.,

Biological markers of alcoholism, in: LIEBER, C. S.(Hrsg.), Medical and nutritional complications of alcoholism: mechanisms and management, 1. Aufl., New York: 531-563, 1992

RUBIN, E., KATZ, A. M., LIEBER, C. S., STEIN, E. P., PUSZKIN, S.,

Muscle damage produced by chronic alcohol consumption, Am. J. Pathol. 83: 499-516, 1976

SARMA, J. S. M., IKEDA, S., FISCHER, R., MARUYAMA, Y., WEISSHAAR, R., BING, R. J.,

Biochemical and contractile properties of heart muscle after prolonged alcohol administration, J. Mol. Cell. Cardiol. 8: 951-972, 1976

SCHMIDT, L. G.,

Klinische Kriterien für die Diagnostik von Alkoholmißbrauch und Abhängigkeit, in: SOYKA, M.(Hrsg.), Biologische Alkoholismuskriterien, Chapman&Hall, Weinheim: 1-8, 1995

SCHMIDT, L. G., ROMMELSBACHER, H.,

Biologische Marker des Alkoholismus, Nervenarzt 61: 140-147, 1990

SCHMIDT, L. G., SCHMIDT, K., DUFEU, P., OHSE, A., ROMMELSPACHER, H., MUELLER, C.,

Superiority of carbohydrate-deficient transferrin to gamma-glutamyltransferase in detecting relapse in alcoholism, Am. J. Psychiatry 154: 75-80, 1997

SEITZ, W.,

Der alkoholranke Patient auf der Intensivstation, in: VERNER, L.,  
HARTMANN, M., SEITZ, W.(Hrsg.), Delir und Delirprophylaxe in der  
Intensivmedizin, Steinkopff, Darmstadt: 1-12, 1991

SIDDIQ, T., RICHARDSON, P. J., MITCHELL, W. D., TEARE, J., PREEDY, V. R.,

Ethanol-induced inhibition of ventricular protein synthesis in vivo and the  
possible role of acetaldehyde, Cell. Biochem. Funct. 11: 45-53, 1993

SILLANAUKKEE, P., SEPPÄ, K, KOIVULA, T.,

Effect of acetaldehyde on hemoglobin: HbA1-ach as a potential marker of  
heavy drinking, Alcohol 8: 377-381, 1991

SPODICK, D. H., PIGOTT, W. M., CHIRIFE, R.,

Preclinical cardiac malfunction in chronic alcoholism, Comparision with  
matched normal controls and with alcoholic cardiomyopathy, N. Engl. J. Med.  
287: 677-680, 1972

STEEL, G.,

The three cardinal symptoms of heart disease, in: Textbook on Diseases of the  
Heart, Philadelphia, Blakiston: 19, 1906

STEVENSON, L. W., PERLOFF, J. K.,

The dilated cardiomyopathies: clinical aspects, Cardiol. Clin. 6: 187-217,  
1988

STIBLER, H.,

Carbohydrate-deficient transferrin in serum: a new marker of potentially  
harmful alcohol consumption reviewed, Clin. Chem. 37/12: 2029-2037,  
1991

STIBLER, H., BORG, S.,

Carbohydrate Composition of Serum Transferrin in Alcoholic Patients,  
Alcohol. Clin. Exp. Res. 10: 61-64, 1986

STIBLER, H., BORG, S., JOUSTRA, M.,

A Modified Method for the Assay of Carbohydrate-deficient Transferrin  
(CDT) in Serum, Alcohol&Alcoholism (Suppl. 1): 451-454, 1991

STIBLER, H., HULTCRANTZ, R.,

Carbohydrate-deficient transferrin in serum in patients with liver disease,  
Alcohol. Clin. Exp. Res. 11: 468-473, 1987

STRAUER; B. E., KANDOLF, R., MALL, G., MAISCH, B., MERTENS, T.,

SCHWARTZKOPFF, B., SCHULTHEISS, H. P.,

Myokarditis-Kardiomyopathie, Med. Klinik 89, Suppl. 1: 23-38, 1994

THALER, H.,

Vorraussetzungen für den alkoholischen Leberschaden, Therapiewoche 27:  
6580, 1977

THOMAS, A. P., SASS, E. J., TUN-KIRCHMANN, T. T., RUBIN, E.,

Ethanol inhibits electrically-induced calcium transients in isolated rat  
cardiomyocytes, J. Mol. Cell. Cardiol. 21: 1-10, 1989

THOMAS, L.,

Labor und Diagnose, Die med. Verlagsgruppe, Marburg: 107, 1993

URBANO-MARQUEZ, A., ESTRUCH, R., NAVARRO-LOPEZ, F., GRAU, J. M.,

MONT, L., RUBIN, E.,

The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle, New Engl. J. Med.  
320: 409-415, 1989

WEDIG, M. P.,

Hemmschwellen bei der Diagnose des Alkoholismus, Fortschr.Diagn.4. Jg,  
Praxis-Report 5: 4-5, 1993

WEILL, J., SCHELLENBERG, F., LeGOFF, A. M., BERNARD, J. Y.,

The decrease of low serum Gamma Glutamyl Transferase during short term  
abstinence, Alcohol 5: 1-3, 1988

WELTGESUNDHEITSORGANISATION,

Internationale Klassifizierung psychischer Störungen ICD-10, Kapitel V(F), in:  
DILLING, H., MOMBUR, W., SCHMIDT, M. H.(Hrsg.), Klinisch-  
diagnostische Leitlinien, Huber, Bonn, 1991

WHO,

Problem related alcohol consumption. Report of a WHO expert committee,  
Tech. Rep. Scr. No 650, Geneva, 1980

WILKE, A., KAISER, A., FERENCZY, I., MAISCH, B.,

Alkohol und Myokarditis, Herz 21: 248-257, 1996

WILLIAMS, A. L. B., HOOFNAGLE, J. H.,

Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis.  
Relationship to cirrhosis, Gastroenterology 95. 734-739, 1979

WU, A., CHANARIN, I., SLAVIN, G., LEVI, A. J.,

Folate deficiency in the alcoholic -its relationship to clinical and  
haematological abnormalities, liver disease and folate stores, Br. J. Haematol.  
29: 469-478, 1975

WU, C. F., SUDHAKAR, M., JAFERI, G.,

Preclinical cardiomyopathy in chronic alcoholism: A sex difference, *Am. Heart J.* 99: 281-286, 1976

WU, S., WHITE, R., WIKMAN-COFFELT, J.,

The preventive effect of verapamil on ethanol-induced cardiac depression: phosphorus-31 nuclear magnetic resonance and high-pressure liquid chromatographic studies of hamsters, *Circulation* 75: 1058-1064, 1987

XIN, Y., LASKER, J. M., LIEBER, C. S.,

Mechanism of the increase in serum carbohydrate-deficient transferrin (CDST) after alcohol consumption, *Hepatology* 20: 316A (Abstract), 1994

YANO, K., REED, D. M., MCGEE, D. L.,

Ten-year incidence of coronary heart disease in the Honolulu Heart Program, *Am. J. Epidemiol.* 119: 653-666, 1984



---

2. Fühlten Sie sich während der letzten 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt zufrieden?

nicht

sehr

3. Haben Sie während der letzten 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt wegen Ihrer Herzbeschwerden Ihre Hobbys eingeschränkt?

nicht

sehr

4. Fühlten Sie sich während der letzten 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt antriebslos?

nicht

sehr

5. Konnten Sie während der letzten 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt nach einer Ruhepause schnell in Gang kommen?

nicht

sehr

6. Wie intensiv war Ihr Kontakt zu Ihren Freunden während der letzten 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt?

nicht

sehr

7. Fühlten Sie sich während der letzten 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt schwach?

nicht

sehr

---

8. Fühlten Sie sich während der letzten 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt wohl?

nicht

sehr

9. Fühlten Sie sich während der letzten 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt niedergeschlagen oder deprimiert?

nicht

sehr

10. Fühlten Sie sich während der letzten 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt pessimistisch?

nicht

sehr

11. Haben Sie während der letzten 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt im Liegen Atemnot verspürt?

nicht

sehr

12. Fiel es Ihnen schwer, während der 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt einen längeren Spaziergang (mehr als 1 km) zu unternehmen?

nicht

sehr

13. War während der 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt Ihre Gesundheit so gut wie die Gesundheit anderer Personen in Ihrem Alter?

nicht

sehr

14. War es während der 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt für Sie anstrengend, Treppen zu steigen und hinabzugehen?

nicht

sehr

15.Fühlten Sie sich während der 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt nervös oder ängstlich?

nicht

sehr

16.Haben Sie während der 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt bei Anstrengung Atemnot bemerkt?

nicht

sehr

17.War es während der 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt für Sie anstrengend, normale Hausarbeiten (Staubsaugen, Wäsche aufhängen, Auto waschen, Hof fegen) zu verrichten?

nicht

sehr

18.Hatten Sie während der letzten 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt Schwierigkeiten, Entschlüsse zu fassen?

nicht

sehr

19.Fühlten Sie sich während der letzten 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt unzufrieden?





30. Fühlten Sie sich während der letzten 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt glücklich?

nicht

sehr

31. Wie zufrieden waren Sie mit der familiären Unterstützung während der letzten 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt?

nicht

sehr

## 7.2. Tabellen aller verwendeten Daten

Tabelle 7.1.: Demographische Daten

Lfd. Nr.	Diagnose	Alter[Jahre]	Herzinsuffizienzstadium	EF[%]	LVEDD[mm]	FS[%]
1	ACM	61	1	21	74	9
2	ACM	60	3	12	62	10
3	DCM	50	1	26	76	
4	ACM	45	3	27	72	19
5	DCM	65	2	28		
6	ACM	59	2	44	68	27
7	ACM	44	4	42	68	18
8	DCM	37	1	33	85	10
9	ACM	55	1	41	70	26
10	DCM	61	2	25	69	34
11	DCM	54	2	40	61	20
12	ACM	63	1	10	64	20
13	DCM	55	4	35	62	23
14	DCM	30	3	29	69	14
15	DCM	68	3	20	63	25
16	DCM	67	1	24	80	19
17	ACM	37	3	48	61	21
18	ACM	55	4	45	62	25
19	DCM	59	2	74	74	18
20	DCM	46	2	18	75	11
21	DCM	62	1	23		
22	DCM	28	1	37		
23	DCM	20	1	27	66	25
24	ACM	57	1	74	58	20
25	DCM	51	2	45	58	43
26	ACM	52	1	48	49	11
27	ACM	30	1	20	70	16
28	DCM	40	1	10	69	28
29	DCM	35	2	15	84	17

Lfd. Nr.	Diagnose	Alter[Jahre]	Herzinsuffizienzstadium	EF[%]	LVEDD[mm]	FS[%]
30	DCM	36	2	35	80	15
31	DCM	44	1	20	67	18
32	ACM	46	2	56	65	20
33	ACM	36	3	61	59	23
34	ACM	36	1	22	80	11
35	DCM	38	1	20	81	11
36	DCM	64	1	61	64	20
37	DCM	28	2	50	52	34
38	DCM	54	1	38	53	25
39	DCM	50	1	20	66	43
40	DCM	61	1	37	72	15
41	DCM	73	2	54	84	33
42	DCM	62	1	63	65	30
43	DCM	33	2	40	51	34
44	ACM	54	3	60	60	30
45	DCM	58	1	22	83	11
46	ACM	53	1	31	65	34
47	DCM	60	1	56	63	45
48	DCM	40	1	30	60	25
49	ACM	46	3	47	62	23
50	DCM	40	3	70	60	29
51	DCM	44	1	34	62	23
52	DCM	36	2	10	68	17
53	DCM	59	1	50	72	27
54	DCM	62	4	20	66	10
55	DCM	56	1	65	62	24
56	DCM	19	2	12	75	13
57	DCM	58	2	20	81	15
58	ACM	60	2	64	64	35
59	DCM	31	3	54	62	27
60	ACM	56	4	32	62	20

Tabelle 7.2.: Die Marker

Lfd. Nr.	HDL[mg/dl]	CDT[U/l]	$\gamma$ -GT[U/l]	MCV[fl]
1	25	18	72	82
2	35	24	95	109
3	36	18	33	100
4	13	22	112	98
5	49	13	33	76
6	12	28	45	88
7	25	37	75	90
8	42	9	53	91
9	63	21	127	90
10	39	11	21	95
11	45	9	22	87
12	90	20	44	90
13	70		31	91
14	8	16	49	94
15	73	12	16	71
16	28	11	9	94
17		22	31	96
18		25	257	96
19	34	10	19	98
20	40	18	43	87
21		11	26	92
22		12	84	99
23	35	14	36	89
24	46	12	37	94
25	36	9	16	88
26	37	29	155	90
27	53	30	112	93
28	26	9	49	88
29	40	13	45	89
30	35	10	24	88

Lfd. Nr.	HDL[mg/dl]	CDT[U/l]	$\gamma$ -GT[U/l]	MCV[fl]
31	47	14	44	103
32	47	41	25	91
33	50	37	137	89
34	72	20	37	92
35	37	13	11	90
36	53	9	23	92
37		12	17	93
38	43	13	58	89
39	32	10	21	91
40	29	10	9	
41	34	11	16	83
42	52	10	17	87
43	45	15	137	91
44	27	28	1500	83
45	36	12	35	91
46	30	21	32	94
47	39	9	49	86
48	35	9	60	91
49	39	29	100	95
50	31	8	12	91
51		9	17	90
52	38	12	45	92
53	33	11	24	90
54	51	11	18	92
55	51	11	46	94
56	24	14		94
57	46	7	21	92
58	39	12	58	91
59	30	7	19	107
60	56	37	17	101

Tabelle 7.3.: Alkoholkonsum

Lfd. Nr.	Alkoholmenge	Alkoholmenge jetzt[g]	Zeitraum[Jahre]
1	135	67.5	20
2	90	90	10
3	20	20	30
4	76.5	76.5	20
5	16.1	0	20
6	90	90	20
7	90	90	10
8	32.1	0	10
9	70.2	70.2	10
10	22.5	22.5	5
11	0	0	20
12	90	90	10
13	50	50	10
14	135	0	2
15	75	0	20
16	45	0	20
17	67.5	67.5	15
18	67.5	67.5	20
19	0	0	20
20	11	11	20
21	0	0	10
22	45	45	7
23	50	50	1
24	76.5	76.5	20
25	0	0	30
26	90	90	10
27	64	64	10
28	3	3	10
29	0	0	4

Lfd. Nr.	Alkoholmenge	Alkoholmenge jetzt[g]	Zeitraum[Jahre]
30	0	0	10
31	45	45	20
32	160.5	160.5	20
33	137.2	137.2	20
34	165	165	15
35	22.5	22.5	2
36	19.3	12.9	10
37	135	0	5
38	90	17.5	10
39	45	45	10
40	19.3	2.1	5
41	29.6	29.6	30
42	22.5	0.2	25
43	37	37	6
44	100.2	100.2	30
45	75	0	10
46	112.5	112.5	10
47	22.5	0	20
48	45	1.3	15
49	90	90	5
50	180	0	4
51	49.3	14.3	10
52	12.9	0	2
53	0	0	11
54	45	45	20
55	54	54	20
56	6.4	0	2
57	16.1	16.1	20
58	225	67.5	20
59	16.1	0	10
60	77.7	77.7	20

**8. LEBENSLAUF**

08.09.1969	geboren in Pforzheim
1976-1980	Besuch der Heynlin Schule Stein (Grundschule)
1980-1989	Besuch des Bildungszentrums Königsbach (Gymnasium)
1989	Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife
1989-1990	Zivildienst in der Individuellen Schwerstbehindertenbetreuung bei der BI'76 e. V.
1990-1991	Auslandsaufenthalt in Brasilien, Mitarbeit an einem sozialen Projekt mit farbigen Waisenkindern
1992-1998	Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg
1994	Ärztliche Vorprüfung
1995	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1997	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1998	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
01.04.99-30.09.00	Arzt im Praktikum am Klinikum der Justus Liebig Universität in der Abteilung Anaesthesie und Operative Intensivmedizin unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. G. Hempelmann

---

 seit '10.00

Assistenzarzt am Klinikum der Philipps-Universität

 Marburg in der Abteilung für Anästhesie und Intensiv-  
 therapie unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. H.

Lennartz

<b>9. VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER</b>
---

Meine akademischen Lehrer waren Damen/Herren in Marburg:

Arnold	Aumüller	Aurich	
Baum	Basler	Beato	
Engel			
Feuser			
Ganz	Gemsa	Geus	Gotzen
Gressner	Griss		
Habermehl	Happle	Havemann	Hess
Kern	Kleinsasser	Klenk	Krieg
Lange	Lennartz		
Maisch	Mannheim	Meyer-Breitling	
Netter			
Oertel			
Pohlen	Portig		
Remschmidt	Riedmiller	Rinze	Rothmund
Schachtschabel	Schäfer	Schüffel	Schulz
Schumacher	Schweigerer		
Seifart	Slenczka	Steiniger	Stinner
Thomas			
v. Wichert			

**10. DANKSAGUNG**

Allem voran möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. B. Maisch und Herrn Dr. A. Wilke bedanken, die mir jegliche Unterstützung zur Erstellung dieser Arbeit haben zukommen lassen. Desweiteren gilt mein Dank Frau Behre und allen Schwestern und Pflegern der kardiologischen Stationen und der Funktionsdiagnostik für die geduldige Hilfe bei der Datenerhebung.

Für die Mithilfe bei der Erstellung des soziologischen Fragebogens bedanke ich mich bei Frau Dr. I. Grau von der Medizinischen Soziologie, für die Analyse der Laborparameter bei Herrn Dr. T. Arndt und Frau Dr. Hellwig-Rolig vom Zentrallabor wie auch Herrn T. Ploch für die Unterstützung bei der Erstellung der Statistik.

Mein besonderer Dank gilt jedoch meiner Frau und meinen beiden Kindern, die mir stets ein großer Rückhalt sind.

**11. EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG**

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Untersuchung zur Validität der Marker HDL und CDT, Alkoholabusus bei Männern mit einer dilatativen Kardiomyopathie nachzuweisen, und Vergleich ihrer Wertigkeit in der Diagnosenstellung der alkoholischen Kardiomyopathie mit den klassischen Laborparametern  $\gamma$ -GT und MCV“ im Zentrum für Innere Medizin Klinik für Kardiologie unter der Leitung von Prof. Dr. B. Maisch ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keinem in- und ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Marburg, den 11.12.00

Axel Kaiser-Ferenczy

**12. BISHERIGE PUBLIKATIONEN**

**Originalien:**

WILKE, A., KAISER, A., FERENCZY, I., MAISCH, B.,

Alkohol und Myokarditis, Herz 21: 248-257, 1996

WILKE, A., HESSE, H., KAISER, A., FERENCZY, I., ARNDT, T., MAISCH, B.,

Carbohydrate-Deficient Transferrin in Patients with Alcoholic

Cardiomyopathy, Journal of Clinical & Experimental Cardiology: 34-36,

1998

**Abstracts:**

WILKE; A., HESSE, H., GRIMM, W., KAISER, A., MAISCH, B.,

Interferences between pacemakers and shopping center security systems,

International Congress Cardiostim, Rabat, 1997

WILKE, A., HESSE, H., KAISER, A., MAISCH, B.,

Extracellular matrix proteins in myocarditis, DCM and hypertensiv heart

disease, International Congress Cardiostim, Rabat, 1997

WILKE, A., LÖWEN, R., KAISER, A., MAISCH, B.,

Time-dependent modification of expression of ECM and cytoskeletal proteins in CMV- and Coxsackie-infected cell cultures, International Congress Cardiostim, Rabat, 1997

KAISER, A., WILKE, A., MAISCH, B.,

Is Carbohydrate-Deficient Transferrin a valid marker of Alcoholic

Cardiomyopathy in male, International Congress Cardiostim, Rabat, 1997

WILKE, A., FUNCK, R., RUPP, H., KAISER, A., MAISCH, B., BRILLA, C.,

Stress-induced elevation of Aldosterone in patients with Primary

Hypertension, International Congress Cardiostim, Rabat, 1997

FERENCZY, I., WILKE, A., KAISER, A., MAISCH, B.,

Carbohydrate-Deficient Transferrin: a valid marker of Alcoholic

Cardiomyopathy in male? 5. Alpe-Adria Cardiology Meeting in Austria, Graz,

1997/ *Journal für Kardiologie* 4 (Suppl. 2): 115, 1997