

W. Tress

Psychiatrische  
Universitätsklinik Heidelberg

# Alkoholisches Entzugssyndrom

## Pathophysiologische Fortschritte und therapeutische Konsequenzen<sup>1</sup>

**Zusammenfassung:** Eine hohe Letalität bedroht das unbekanntes Delirium tremens. Dem konnte die klassische Therapie mit überwiegend sedierenden Substanzen und schwach antiepileptischer Wirkkomponente Einhalt gebieten. Dies war bisher schon bekannt.

In dieser Arbeit wird versucht, die Aufmerksamkeit auf Konsequenzen zu lenken, die sich aus pathophysiologischen Gemeinsamkeiten des Entzugssyndroms mit experimentell induzierten epi-

leptischen Prozessen ableiten. Selbst wenn das Kindling-Modell letztlich nur einen kleinen Teil der psychobiologischen Phänomene des alkoholischen Entzugssyndroms aufklärt, besitzt es doch heuristischen Wert, indem es die progressiven Aspekte der Symptomatologie auf pathophysiologische Befunde, also die klinischen Phänomene auf neuroanatomische Substrate, auf neue therapeutische Strategien und Forschungsansätze bezieht. In diesem Zusammenhang versprechen

Antiepileptika der letzten Generation, insbesondere das Natriumvalproinat, ohne schwerwiegende subjektive Beeinträchtigung oder somatische Risiken eine Alternative zu bisherigen Pharmaka, zu ihren vegetativen und psychischen Nebenwirkungen und ganz besonders zu ihrem Suchtpotential. Diese neue Perspektive der Therapie und Forschung ist eröffnet, ihre Möglichkeiten und Grenzen werden speziellere Untersuchungen auszuloten haben.

Auch nach dem entscheidenden Durchbruch in der Therapie des alkoholischen Entzugssyndroms (5, 10) mit der Einführung des Clomethiazols blieben bezüglich seiner Pathogenese sowie der begleitenden epileptischen Anfäl-

le noch manche Fragen offen (32). Ebenso können psychopharmakologische und sozialtherapeutische Aspekte des Clomethiazols nicht letztlich befriedigen (19). Prägnanter als aus wissenschaftlichen Kasuistiken (14, 18) geht das anek-

dotisch aus dem Fall eines Taxifahrers hervor, der seine Schicht regelmäßig mit einer Flasche Cognak und 12 Tabletten *Distranerlin*<sup>®</sup> bewältigte, letztere natürlich auf Kassenrezept.

## Das Alkohol-Entzugssyndrom

Unter Alkoholentzugsserscheinungen versteht man im Sinne

<sup>1</sup> Leicht revidierte Fassung eines Vortrages anlässlich des 11. Weinsberger Kolloquiums am 21. September 1979

der WHO die körperlichen und seelischen Auswirkungen infolge unterbrochener oder abrupt verminderter Alkoholzufuhr. Sie treten nicht auf, solange ein ausreichender Alkoholspiegel im Blut aufrechterhalten wird. hier liegt die Verbindung des Entzugssyndroms zum sogenannten Durch-

ten nicht auf, solange ein ausreichender Alkoholspiegel im Blut aufrechterhalten wird. hier liegt die Verbindung des Entzugssyndroms zum sogenannten Durch-

bruchdelir, das sich auf ein relatives Entzugssyndrom reduziert: Im Durchbruchdelir kann der ständig steigende Äthanolbedarf rein physiologisch insbesondere wegen extremer Irritationen des Gastrointestinaltraktes, aber auch wegen der zuvor einsetzenden Betäubung, nicht mehr zugeführt werden.

Bezüglich der Entstehung des Alkohol-Entzugssyndroms bediente man sich verschiedener Vorstellungen, so zum Beispiel der generellen Adaptation an den Alkohol (29). Ursächlich wurden auch biochemische Faktoren genannt (21), wie veränderte Sensibilisierung der Nor-Adrenalin-Rezeptoren (erst fallend, danach steigend), Störungen der Kationenpumpe sowie erniedrigter Kalium-, Kalzium- und Magnesiumspiegel in Blut und Liquor (11).

Andere Autoren (26) sehen im alkoholischen Entzugssyndrom wegen seiner biochemischen Ähnlichkeit mit dem Leberkoma, das heißt wegen vermehrter Phenole, Laktate und Ammoniaks im Hirnstoffwechsel auch ein *Leberkoma à miniature*. Sicher besteht jedoch kein unmittelbarer Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der alkoholischen Leberschädigung und dem Auftreten des Entzugssyndroms, wie Leberpunktionen andeliranten Patienten zeigen.

Eine ebenfalls immer wieder geäußerte Hypothese vermutet den Zusammenhang zwischen einer hereditären epileptischen Disposition und dem Auftreten des alkoholischen Entzugssyndroms. Sie stützt sich auf die bekannte Tatsache, daß etwa 20% der deliranten Patienten einen Krampfanfall, meist zu Beginn des Delirs, erleiden und dessen erstes Auftreten die zerebrale Anfallsbereitschaft bei nachfolgenden Delirien erhöht. Diese Vermutung einer

hereditären Krampfdisposition konnte ebenfalls an ausgedehnten Untersuchungen widerlegt werden (25). Der Anfall ist streng an den Entzug gebunden. In den Intervallen war keine erhöhte Krampfbereitschaft klinisch oder elektrophysiologisch nachzuweisen.

Das hervorstechende pharmakologische Kriterium des Alkohols ist seine unspezifische Wirkung. Für Äthanol existieren keine Rezeptoren und auch keine eindeutig abgrenzbaren Angriffspunkte, folglich auch kein Antidot. Die Wirkung des Äthanols erreicht alle Organe und Zellstrukturen. Auf mögliche Membranveränderungen konzentrieren sich die Erörterungen der zerebralen Effekte des Alkohols und seines Oxydationsproduktes, des Azetaldehyds. Alkohol als fettlösende Substanz alteriert vermutlich die Lipidstrukturen der synaptischen Membranen. Daneben wird die Bildung falscher Transmitter erwogen, welche sich aus den Stoffwechselprodukten des Äthanols und regulärer Transmitter bilden könnten. Zusätzlich denkt man an morphinähnliche Kondensate (21).

Summarisch besitzt Äthanol dank seiner hohen Lipotropie eine starke Affinität zum Nervensystem. Dort übt es eine überwiegend depressive Wirkung auf alle Nervenfunktionen aus (38). Insofern wirkt Äthanol antikonvulsiv. Im Entzug gewinnt eine Gegenregulation mit erniedrigter Krampfschwelle die Oberhand. Sie hängt ab von Dauer und Grad der zuvor erzwungenen Adaptation an die antikonvulsive Alkoholwirkung. Je länger der Abusus andauert, je seltener seine Unterbrechungen, je höher das Quantum, um so höher die Disposition zum Entzugsdelir und zum begleitenden Krampfanfall. Delir und Anfall ha-

ben hier eine weite syndromgenetische Strecke gemeinsam (29). Sie sind akute, zerebrale Katastrophenreaktionen, die nach einem zumindest relativen Entzug auftreten. Hierbei sind die Krampfanfälle eher phasischer Natur, sie kündigen sich kaum an, eskalieren rasch zu ihrem Maximum und brechen dann in sich zusammen, während das Delir eine tonische, kontinuierlich anhaltende Reaktion darstellt. Um solche phasischen und tonischen Katastrophenreaktionen zu provozieren, genügt schließlich das Absinken des Alkoholspiegels während einer Nacht. Die neurophysiologische Diskussion des alkoholischen Entzugssyndroms konzentriert sich zur Zeit auf diese suppressive Alkoholwirkung und die damit gleichzeitig eingeleitete Gegenregulation im ZNS.

Nicht bewährt haben sich alle morphologischen Erwägungen, so zum Beispiel, daß der erhöhten Krampfbereitschaft eine Enzephalopathie, also eine Reduktion des Hirnparenchyms zugrunde läge, oder etwa zerebrale Mikroblutungen als krampfauslösend anzuschuldigen wären. Somit fokussiert die pathogenetische Interpretation des alkoholischen Entzugssyndroms und der alkoholischen Krampfanfälle jene, der alkoholischen Eigenwirkung entgegengesetzte, kompensatorische Gegenregulation, die auch nach Absinken des Äthanolspiegels weiterläuft oder aufgrund eines nicht zu sättigenden Alkoholbedarfs die Oberhand gewinnt. An diesem Punkt der Ausführung sei eine Arbeit von *Ballenger* und *Post* (3) dargestellt, wie sie 1978 im *British Journal of Psychiatry* zu lesen war.

Das elektrophysiologische Modell des »kindling« eröffnet einen neuen Aspekt des alkoholischen

Entzugssyndroms. »Kindling« läßt sich mit »zündeln« oder »anfachen« übersetzen. Gemeint ist der von *Goddard* 1969 beschriebene Effekt, wonach periodische elektrische Stimulationen verschiedenster Hirngebiete, besonders aber des limbischen Systems im Hippokampus mit Reizstärken, die ihrerseits in der regionalen EEG-Ableitung und in Funktionsmaßen des vegetativen Nervensystems nur eine leichte Arousal-Reaktion erwecken, nach vielen periodischen Wiederholungen letztlich zu großen generalisierten Anfällen führen. Solche, in fixen Abständen wiederholte elektrische Reizungen des limbischen Systems wirken optimal im 24-Stunden-Rhythmus. Sie werden fünf Sekunden lang appliziert mit einer Stromstärke von etwa 100 Mikro-Ampere. Jede Wiederholung senkt die Nachentladungsschwelle etwas tiefer, das heißt die Schwelle jener Stromstärke, die erforderlich ist, um nach ihrer Beendigung ein massives hypersynchrones Nachentladungsmuster im EEG und motorisch einen generalisierten epileptischen Anfall zu provozieren (15, 34). Diese Nachentladungsschwelle sinkt mit der Anzahl der vorausgegangenen periodischen Reizungen schließlich so weit, daß sie durch eine der späteren Wiederholungen überwunden und ein motorischer Anfall in Gang gesetzt wird.

Bei Ratten geschieht dies ungefähr um den 20. Tag. Bislang ist biochemisch und physiologisch ungeklärt, welche langfristigen Änderungen am nervösen Substrat diesem Phänomen zugrunde liegen. Es kann sich nicht um Abläufe innerhalb der bekannten Transmittersysteme handeln, da sich die Phänomene nicht nur über 200 m/sec, sondern über Monate erstrecken. Zwischen den

einzelnen periodischen Stimulationen sind zunehmend stärker werdende motorische Automatismen und vegetative Alterationen im Sinne einer Hyperirritabilität zu beobachten. Damit korrelieren elektroenzephalographische Dysrhythmien. Der gleiche Effekt läßt sich im Tierversuch nicht nur mit wiederholten elektrischen Reizungen, sondern auch durch Metrazol, Kokain, Carbachol oder Alkohol erreichen, was Verhaltensbeobachtungen und intrazerebrale EEG-Ableitungen belegen. Alkohol steht schon lange im Verdacht, bioelektrische Eigenschaften subkortikaler Strukturen langfristig zu verändern. Während Äthanol selbst einen depressiven Effekt auf das ZNS ausübt, sind während des Entzugs Hyperirritabilität in Form von gesteigerten evozierten Reaktionen und gesenkter Krampfschwelle zu beobachten. Alkoholabhängige Tiere zeigen in ihrem subkortikalen EEG mit zunehmender Anzahl der Entzugsphasen Veränderungen vom gleichen Typ und gleicher Topographie wie bei elektrischen Kindling-Prozeduren. Entsprechend steigt beim Menschen der Schweregrad des Entzugssyndroms mit der Dauer des Mißbrauchs, das heißt mit der Häufigkeit des notwendigen alle 24 Stunden stattfindenden Entzugs.

Das Kindling-Modell des alkoholischen Entzugssyndroms nimmt an, daß wiederholte Episoden von Entzug, das heißt des Absinkens eines ursprünglich hohen Alkoholspiegels auf subkortikale, primär limbische, hypothalamische und thalamische Strukturen einen Kindling-Reiz ausüben. Ein diesbezüglicher Fokus etabliert und weitet sich allmählich aus, parallel zu der klinischen Schwere des Syndroms. Symptome eines milden Entzugs mit Tremor und ve-

getativen Irritationen bis zu denen des ernsteren Syndroms eines Delirium tremens sind durch kumulative physiologische Veränderungen, durch einen Kindling-Prozeß am ZNS herbeigeführt. Diese progressiven funktionalen Änderungen subkortikaler und kortikaler Funktionen bestimmen ursächlich die Persönlichkeitsveränderungen des chronischen Alkoholikers.

Hiermit stimmen folgende Erfahrungen überein: Der Entzug des Alkohols wiederholt sich unzählige Male in zeitlichen Abständen, meist im 24-Stunden-Rhythmus, analog hierzu steigt die Schwere des Entzugssyndroms. Der Verlauf ist progressiv, kumulativ und undirektional. Er endet mit Entzugsanfällen und/oder einem Delirium tremens.

Limbische Strukturen kommen als Brennpunkte eines Kindling-Prozesses insbesondere wegen ihrer niederen Krampfschwelle in Frage. Der prinzipiell im gesamten Nervensystem mögliche Prozeß bildet sich hier am raschesten aus. Ein weiterer Hinweis für diese topographische Lokalisation liefert das klinisch sehr ähnliche Bild, welches Patienten mit diencephalen Läsionen infolge postinfektiöser Defekte thalamischer, hypothalamischer und limbischer Regionen bieten.

Die weitestgehende Ähnlichkeit des Kindling-Modells mit der Auffassung des wiederholten Entzugs als einer analogen Prozedur liegt in den Entzugsanfällen als einem gemeinsamen Endpunkt beider Prozesse. Allerdings, das Syndrom des Delirium tremens in seiner klassischen Ausbildung beim Menschen stellt sich bei Tieren nicht ein. Hier stoßen wir auf den markantesten Unterschied beider Phänomene, welcher sicherlich auch darin gründet, daß Alkohol

und Alkoholentzug einen weitreichenden biochemischen Effekt auf den Gesamtorganismus ausüben und daher keine präzise abgrenzbare Symptomatik, wie die streng lokalisierte, periodische elektrische Stimulation beispielsweise im Kerngebiet des Nucleus amygdalae, herbeiführen. Dagegen findet sich ein nächster Punkt der Analogie zwischen dem elektrophysiologischen Kindling-Prozeß und dem langjährig wieder-

holten, tagtäglichen chemotoxischen Entzug in den veränderten Funktionsmustern des ZNS, in Persönlichkeitsänderungen und emotionalen Abwandlungen zwischen den Entzugsphasen, die in Parallele stehen könnten zu den zunehmenden spikeförmigen Entladungen im EEG zwischen den eigentlichen Anfällen. Damit begleitend ändern sich konditionierte emotionale Reaktionen der Versuchstiere in Richtung einer zuneh-

menden Aggressivität. In diesem Sinne interpretieren *Ballenger* und *Post* die Persönlichkeitswandlungen chronischer Alkoholiker, etwa deren depressive Verstimmungen mit Suizidalität oder ihre Reizbarkeit und beziehen diese psychopathologischen Phänomene auf die progressiv abgewandelte Funktionalität speziell diencephaler Strukturen.

## Die Therapie

Die Klinik des Entzugssyndroms möchte ich nicht in extenso abhandeln und zur Therapie übergehen.

Sie ruht zum einen auf dem Eckpfeiler der unspezifischen intensivmedizinischen Basistherapie und andererseits auf den kausal intendierten Versuchen, den pathophysiologischen Prozeß des Entzugssyndroms zu unterbinden. Dazu stehen verschiedene Wege offen. Orientieren wir uns am Kindling-Modell, so eignen sich natürlich alle zentral depressiven Substanzen, insbesondere die Antikonvulsiva im engeren Sinne. Neben dem Alkohol selbst, der als Therapeutikum verständlicherweise ausscheidet, diskutieren bereits *Ballenger* und *Post* (3) zur Therapie der elektrophysiologisch induzierten Kindling-Anfälle wie auch der Entzugserscheinungen experimentell alkoholabhängiger Tiere vor allem das Diazepam, räumen aber auch dem Carbamazepin einige Chancen ein. Unge-

eignet seien Hydantoine, die sich schon durch ihre Nebenwirkungen nicht empfehlen, sowie alle Phenothiazine, welche die Anfallschwelle noch weiter senken.

Im klinischen Alltag hat Clomethiazol (Distraneurin<sup>®2</sup>) längst das früher bewährte Paraldehyd verdrängt. Neben den kardiovaskulären und pulmonalen (18) Risiken fällt die erhebliche Suchtpotenz dieses Präparates bis zu hoch deliranten Entzugserscheinungen (23) belastend ins Gewicht. Auf die drastisch steigende Häufigkeit kombinierter Distraneurin<sup>®</sup>- und Alkoholabhängigkeit, besonders bei rückfälligen Entzugspatienten, wurde schon hingewiesen.

Auch die Alternative der hochpotenten Neuroleptika konnte sich als Monotherapie nicht durchsetzen (2, 33). Abgesehen von extrapyramidalen Komplikationen senken sie eher die Krampfschwelle und dürften gerade deshalb in ihrer Wirksamkeit unter den antiepileptischen Sedativa wie Diazepam und Clomethiazol liegen.

Anders das Piracetam, das heute der Stabilisierung und Optimierung des Hirnmetabolismus dient, ursprünglich aber als Antiepilepti-

kum konzipiert war. Piracetam ist ein Abkömmling der Gamma-Amino-Buttersäure mit ausgesprochener Affinität zur Hirnrinde. Per infusionem bis zu 20 g täglich verabreicht, zeigt es gute Effektivität als Monotherapie der prädeliranten Symptome (24, 37) und vermag in Kombination mit hochpotenten Neuroleptika auch dem Vollbild des Delirs gerecht zu werden.

Einen neuen Weg der Therapie des Entzugssyndroms eröffnet das Natriumvalproinat, das Natriumsalz der Di-propyl-Essigsäure (*Ergenyl*<sup>®3</sup>) (4, 6, 7, 8, 22, 36). Als Antiepileptikum empfiehlt sich die Substanz in erster Linie für primär generalisierte Epilepsien. Bei schwankender Resorptionsgeschwindigkeit beträgt die Halbwertszeit 15 bis 17 Stunden. Die Substanz und ihre Metabolite werden renal ausgeschieden. Ihr Serumspiegel mag stärkeren Schwankungen unterliegen, die sich in der Retardform ausgleichen, aber ohnehin keine größere Bedeutung haben, da höchstwahrscheinlich die Metaboliten antiepileptischen Effekt vermitteln (28, 31).

<sup>2</sup> Hersteller: Astra Chemicals GmbH, 2000 Hamburg-Wedel

<sup>3</sup> Hersteller: Labaz GmbH, 4000 Düsseldorf

Die therapeutische Tagesdosis liegt bei der antiepileptischen Indikation zwischen 200 und 3000 mg, sollte jedoch im Falle des alkoholischen Entzugssyndroms nicht 2000 mg unterschreiten, wobei die volle Dosis sofort appliziert wird. Mit der Verwendung der Filmtablette zu 500 mg ergeben sich hierbei keine Probleme.

In unserem Zusammenhang interessiert die Potenzierung anderer medikamentöser Effekte durch Natriumvalproinat, insbesondere des Phenobarbitals, der Benzodiazepine, der Bromide, des Chloralhydrats sowie der Neuroleptika und Thymoleptika.

Die Wirkung des Natriumvalproinats läßt sich am ehesten durch die Konzentrationssteigerung der Gamma-Amino-Buttersäure erklären (1, 13, 30), die ihrerseits auf einer Hemmung der GABA-Transaminase, der Succin-Semialdehyd-dehydrogenase sowie der GABA-Rückresorption aus dem synaptischen Spalt zu beruhen scheint.

Im Tierversuch fallen unzweifelhaft die antikonvulsive Wirksamkeit der Valproinsäure und die Konzentrationserhöhung der Gamma-Amino-Buttersäure zusammen. Andere Wirkinterpretationen sind bislang nicht bekannt, weshalb man trotz der kontroversen Diskussion um die Rolle der Gamma-Amino-Buttersäure im Hirnstoffwechsel nicht umhin kommen wird, in der erhöhten GABA-Konzentration die Erklärung für die erfolgreiche Behandlung epileptischer Prozesse sowie des alkoholischen Entzugssyndroms anzunehmen (9, 15, 27). Die Nebenwirkungen sind gering. Am ehesten handelt es sich dabei um Beeinträchtigungen der Thrombozytenfunktion, die in aller Regel klinisch

nicht ins Gewicht fallen und sich durch regelmäßige Labortests kontrollieren lassen. Im Vergleich zu den Nebenwirkungen klassischer Antiepileptika verschwinden die des Natriumvalproinats. Die in letzter Zeit publizierten Todesfälle infolge von Leberdystrophien stehen nach toxikologischer Überprüfung und nach dem Urteil internationaler Gesundheitsbehörden in keinem systematischen Zusammenhang mit der Substanz. Sie entspringen fatalen Idiosynkrasien, die sich unter epileptischer Langzeitmedikation manifestieren. Gerade deshalb sind sie während der kurzfristigen Applikation beim Entzugssyndrom nicht zu befürchten. In aller Regel optimieren sich die Parameter der Leberfunktionen unter Alkoholakanz ungeachtet des Natriumvalproinats (20). Zum Einsatz der Substanz bei Entzugspatienten sind mittlerweile Erfahrungen an etwa 1500 Alkoholkranken publiziert.

Eigene Erhebungen anhand eines gekreuzten, kontrollierten Beobachtungsplanes mit eingeschobener Therapiepause konnten die Effektivität von Natriumvalproinat mit der des bewährten Clomethiazols an prädeliranten Patienten vergleichen (36). Dazu dienten klinische, subjektive, leistungspsychologische und blutchemische Parameter. Abgesehen von der stark sedierenden Komponente des Clomethiazols erwiesen sich beide Substanzen in allen Phasen des Behandlungsplanes gleich wirksam. Obwohl diesem Befund keine statistische Signifikanz zukommt, bleibt doch seine klinische Relevanz. Wird beim hochdeliranten Patienten die Sedierung zwingend erforderlich, empfiehlt sich die zusätzliche Gabe von hochpotenten Neuroleptika. Andere Autoren bestätigen durch

nachfolgende Erfahrungen dieses Resultat (8, 22). Dabei handelt es sich wiederum um Vergleichsuntersuchungen, zuletzt an über 200 Patienten. Es ergab sich dabei, daß Natriumvalproinat wie bei der klassischen Epilepsie-Indikation zu keiner Toleranzsteigerung oder psychischer Abhängigkeit führt. Bereits bei noch vorhandener Alkoholwirkung verabreicht (7), dämmt das Präparat Entzugsanfälle wirksam ein und ist zur Behandlung des Entzugssyndroms sowie zur Prophylaxe des Anfalles gut geeignet (4). Diese Auffassung erhärten therapeutische Befunde anhand tierexperimenteller Entzugssyndrome (16, 27).

Das Delirium tremens und seine Prodromie treten häufig gemeinsam mit Krampfanfällen auf. Beide Syndrome teilen sich in eine gemeinsame ätiopathogenetische Strecke. Ihr dürfte unter anderem die erniedrigte zerebrale Krampfschwelle zugehören als eine Gegenregulation auf die alkoholbedingte Suppression aller Nervenfunktionen. Die gesteigerte Krampfbereitschaft überdauert den allmählich sinkenden Alkoholspiegel und beherrscht sodann das Geschehen. Als pathophysiologisches Modell dieses Vorganges bietet sich die Theorie des Kindling an. Es versteht den Alkoholismus als eine kumulative Krankheit: Weiterer Abusus verschlimmert die Folgen früherer Exzesse und beeinträchtigt überdauernde zerebrale Funktionsstrukturen, deren biochemisch-histologische Korrelate noch im dunkeln liegen. Diese Auffassung entspricht der These der »Anonymen Alkoholiker«, wonach das alkoholkranke Gehirn viele Monate der »Trockenheit« bedarf, um sich zu restituieren.

## Literatur

1. *Anlezark, G.*, et al.: Anticonvulsant action of ethanol-amino-o-sulphate and di-n-propylacetate and the metabolism of gamma-aminobutyric acid (GABA) in mice with audiogenic seizures. *Biochem. Pharmacol.* 25, 413 (1976).
2. *Athen, D.*, und *Hippius, H.*: Ein Vergleich zur Wirksamkeit von Neuroleptika und Clomethiazol bei der Behandlung des Alkohol-delirs. *Nervenarzt* 48, 528 (1977).
3. *Ballenger, J. C.*, and *Post, R. M.*: Kindling as a model for alcoholic withdrawal syndroms. *Brit. J. Psychiat.* 133, 1 (1978).
4. *Bastié, Y.*: Suppression des crises d'épilepsie du sevrage par le Dékapine dans le cures de désintoxications éthylique. *Ann. Med. Psych.* 2, 400 (1970).
5. *Benkert, O.*, und *Hippius, H.*: Psychiatrische Pharmakotherapie. 2. Aufl. Springer Verlag, Berlin 1976.
6. *Boeckh, E.*: Das Alkohol-Entzugssyndrom und seine Therapie. (Im Druck, 1979.)
7. *Bonfiglio, G.*, et al.: Results of experimentation of new drugs in the therapy of alcoholism. II *Lavoro Neuropsichiatrico*, Vol. LI, Fasc. II, 1 (1972).
8. *Brasseur, R.*: Dékapine bei der Behandlung des chronischen Alkoholismus. *Therapiewoche* 28, 9981 (1978).
9. *Bründel, K.*, und *Mohadjeri, E.*: Das Alkohol-Entzugssyndrom im therapeutischen Wirkungsvergleich mit einer Vergleichssubstanz. In: *Labaz: Erfolg durch Forschung 3* (1978).
10. *Brune, F.*: Anhebung der Krampfschwelle als therapeutisches Prinzip bei der Behandlung von Alkohol-Delirien. *Nervenarzt* 37, 415 (1966).
11. *Feuerlein, W.*: Alkoholismus – Mißbrauch und Abhängigkeit. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1975.
12. *Ders.*: Stand der Alkoholismusforschung. *Nervenarzt* 50, 267 (1979).
13. *Fröscher, W.*, *Schulz, H. U.*, und *Gugler, R.*: Valproinsäure in der Behandlung der Epilepsie unter besonderer Berücksichtigung des Serumspiegels. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* 46, 327 (1978).
14. *Godin, Y.*, *Heiner, L.*, *Mark, J.*, and *Mandel, P.*: Effects of Di-n-propylacetate, an anticonvulsive compound on GABA metabolism. *J. Neurochem.* 16, 869 (1969).
15. *Gregg, E.*, and *Akhter, J.*: Chlor-methiazol Abuse. *Brit. J. Psychiat.* 134, 627 (1979).
16. *Goddard, G. V.*, et al.: A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp. Neurol.* 25, 295 (1969).
17. *Hillbom, M. E.*: The prevention of ethanol withdrawal seizures in rats by dipropylacetate. *Neuropharmacology* 14, 755 (1975).
18. *Huffmann, G.*: Indikation und Mißbrauch von Distraneurin. *Med. Welt (Stuttg.)* 25, 1373 (1966).
19. *Ders.*: Alkoholdelirien. *Z. Allg. Med.* 55, 1152 (1979).
20. *Keup, H.*: Das Abhängigkeitspotential des Clomethiazol (Distraneurin®). *Dtsch. Ärztebl.* 30, 1903 (1977).
21. *Klotz, U.*, *Rapp, T.*, and *Müller, W. A.*: Disposition of valproic acid in patients with liver disease. *Europ. J. clin. Pharmacol.* 13, 55 (1978).
22. *Kluge, H.*, et al.: Biochemische Grundlagen zur zerebralen Wirkung von Alkohol. *Psychiat. Neurol. med. Psychol.* 31, 65 (1979).
23. *Korn, M.*: Erfahrungsbericht über zwei Behandlungsmethoden des Alkohol-Entzugssyndroms und des Medikamenten-Entzugssyndroms. (Im Druck, 1979.)
24. *Kryspin-Exner, K.*, und *Mader, R.*: Entzugsdelir bei Chlormethiazol-sucht. *Wien. med. Wschr.* 121, 811 (1971).
25. *Marks, N. S.*: Controlled clinical trials of Piracetam in the treatment of alcoholic withdrawal phase. *Acta therapeutica* 3, 181 (1977).
26. *Meyer, J. G.*, *Holzinger, H.*, und *Urban, K.*: Epileptische Anfälle im alkoholischen Prädelir. *Nervenarzt* 47, 375 (1976).
27. *Müting, D.*, und *Reikowski, J.*: Neue Gesichtspunkte zur Pathogenese und Therapie des Alkohol-delirs. *Münch. med. Wschr.* 119, 209 (1977).
28. *Noble, E. P.*, et al.: The modification of the ethanol withdrawal syndrome in rats by Di-n-propylacetate. *Psychopharmacologica* 46, 127 (1976).
29. *Pinder, R. M.*, et al.: Sodium Valproate: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy in Epilepsy. *Drugs* 13, 81 (1977).
30. *Philipp, M.*, *Seyfeddinipur, N.*, und *Marneros, A.*: Epileptische Anfälle beim Delirium tremens. *Nervenarzt* 47, 192 (1976).
31. *Redder, H.*: Aktuelle Therapie des Alkoholsyndroms. *med. forum* 16 (1979).
32. *Sawaya, M. C. B.*, et al.: Effects of anticonvulsant drugs on the cerebral enzymes metabolizing GABA. *Epilepsia* 16, 649 (1975).
33. *Schobben, F.*, and *Kleijn, E. von der*: Pharmacokinetics of distribution and elimination of sodium di-n-propylacetate in mouse and dog. *Pharmaceutisch Week blad* 109, 33 (1974).
34. *Seyfeddinipur, N.*, *Peters, U. H.*, und *Schmitt, W.*: Alkohologene epileptische Anfälle (sogenannte Alkohol-Epilepsie) und epileptogener Alkoholismus. *Med. Welt (Stuttg.)* 26, 323 (1975).
35. *Steinebach, G.*: Behandlung des Alkoholentzugsdelirs aus internistischer Sicht. *Med. Welt (Stuttg.)* 30, 1193 (1979).
36. *Stock, G.*, et al.: Cardiovascular changes in the course of Amygdaloid Kindling in cats. *Exp. Neurol.* 63, 647 (1978).
37. *Suchy, J. F.*, et al.: Acute hepatic failure associated with the use of sodium valproate. *The New Eng-*

- land Journal of Medicine Vol. 300, 962 (1979).
38. *Tress, W.*: Ein neuartiges Therapieverfahren des alkoholischen Entzugssyndroms. *Therapiewoche* 27, 9304 (1977).
39. *Ulbricht, B.*: Über die klinische Anwendung von Piracetam bei chronischem Alkoholismus und dessen Komplikationen Prädelir und Delir. *Med. Welt* (Stuttg.) 27, 1912 (1976).
40. *Wartburg, J. P.*: Biochemie der Alkoholintoxikation und des Alkoholismus. In: *Steinbrecher, W.*, und *Schur, H.* (Hrsg.): *Sucht und Mißbrauch*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1975.
41. *Willmore, L. J.*, et al.: Effect of valproic acid on hepatic function. *Neurology* 28, 961 (1978).

*Anschrift des Verfassers:*  
*Dr. med. Wolfgang Tress,*  
*Diplom-Psychologe,*  
*Voßstraße 4,*  
*6900 Heidelberg*