

Ein neuartiges Therapieverfahren des alkoholischen Entzugssyndroms

W. Tress

Abteilung für Neurologie und Psychiatrie (Leitender Arzt: Oberstarzt Prof. Dr. M. L. Allert)
des Bundeswehrzentralkrankenhauses Koblenz (Chefarzt: Generalarzt Dr. K. Felkl)

In einer gekreuzten, kontrollierten Studie mit eingeschobener Therapiepause (A – B – C: C – B – A) wurde an 14 Patienten im alkoholischen Entzugssyndrom („Prädelir“) die Effektivität von Natriumvalproinat mit der des bereits bewährten Clomethiazol verglichen. Hierzu dienten klinische, subjektive, leistungspsychologische und blutchemische Daten. Beide Substanzen waren in allen Phasen des Behandlungsplanes einander gleichrangig. Die stark sedierende Komponente des Clomethiazol mag sich in einer schnelleren Besserung des subjektiven Be-

findens niederschlagen, weitere Erklärungen sind denkbar. Der zusätzliche Einsatz sedierender Substanzen, die im Gegensatz zu Clomethiazol (Suchtgefahr) harmlosen Nebenwirkungen des Natriumvalproinats und der klinische Vorzug einer kleinen Stichprobe werden erörtert. Schließlich diskutieren wir den alternativen Einsatz des Piracetam in hohen Dosen beim alkoholischen Entzugssyndrom und gehen auf seinen möglichen Wirkmechanismus ein in Gegenüberstellung zu Natriumvalproinat.

1. Fragestellung

Die Einführung des *Clomethiazol*¹ erbrachte den wesentlichen Durchbruch in der Therapie des stets vital bedrohlichen alkoholischen Delirs und seiner Vorstufe, des „Prädelirs“ (Benkert und Hippus). Atem- und Kreislaufdepression als Nebenwirkung bei parenteraler Applikation wurden angesichts der gesunkenen Letalität in Kauf genommen. Bald erschienen jedoch Fälle von kombinierter Alkohol- und Clomethiazolabhängigkeit, meist jener Patienten, die während prädeliranter Episoden mit Clomethiazol therapiert worden waren. Sie sind jedem Kliniker bekannt. Folgerichtig rief die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft zu strenger Indikationsstellung für die Behandlung mit Clomethiazol auf (siehe Kommentar von Keup). – Die Suche nach weiteren effizienten Pharmaka in der Therapie deliranter Syndrome wandte sich auch den Tranquilizern und hochpotenten Neuroleptika zu, die jedoch als Monotherapie nicht gänzlich überzeugten.

Seit 1970 steht mit dem zunächst als Antiepileptikum konzipierten zyklischen Derivat der Gamma-Aminobuttersäure, dem *Piracetam*², eine Substanz mit breitem Indikationsspektrum bei allen Formen kortikaler Insuffizienz zur Verfügung. Nach kurzer Zeit begann auch die Erprobung des Piracetam bei alkoholischen Entzugssyndromen (Turon). Praktisch verwertbare Resultate berichtet jedoch erst Ulbricht (1975). Er gibt vergleichsweise extrem hohe Dosen des Piracetam per infusionem, nach Bedarf kombiniert mit Butyrophenon. Ob dabei die Aktivierung des kortikalen Metabolismus (Gobert) weiterhin im Vordergrund bleibt, darf zumindest bezweifelt

werden. Genauso diskutabel erscheint die These, Piracetam als Derivat des inhibitorischen Transmitters Gamma-Aminobuttersäure entfalte eine Eigenwirkung, durchaus im Sinne des ursprünglich intendierten antiepileptischen Effektes. Nun publizierte schon 1972 Bonfiglio positive Erfahrungen mit *Natriumvalproinat*³ bei der Therapie deliranter Patienten. Natriumvalproinat seinerseits steigert als neuartiges Antiepileptikum die zerebrale Konzentration der Gamma-Aminobuttersäure, jener Substanz, die das Piracetam in höchster Dosierung eventuell zu substituieren vermag. Diese Erfahrungen und Überlegungen veranlaßten uns, in einer kontrollierten gekreuzten Studie die alleinige Anwendung des Natriumvalproinats bei prädeliranten Patienten der von Clomethiazol gegenüberzustellen. Wir betrachten dabei jenes Patientenkollektiv, dessen delirante Prodromi nach aller klinischen Erfahrung mit 3mal 2 Kapseln Clomethiazol therapierbar erschienen. Somit war das akute Delirium tremens (anhaltende Trugwahrnehmungen, schwere psychomotorische Erregungszustände) von dieser Studie ausgeschlossen.

2. Patientengut

Unsere Stichprobe besteht aus 14 Männern, im Alter zwischen 19 und 40 Jahren gleichmäßig gestreut. Da wir

¹ Distraneurin® Astra Chemicals GmbH, Wedel/Holst.

² Nootrop®. UCB; Chemie GmbH, Gundorf; Normabrain®, Cassella-Riedel Pharma GmbH, Frankfurt a. M.

³ Ergenyl®. Labaz GmbH, Düsseldorf

W. Tress, Ein neuartiges Therapieverfahren des alkoholischen Entzugssyndroms

auf eine Prüfung der klinischen Vergleichbarkeit im Einzelfall abzielen, ist diese kleine Zahl gerechtfertigt. Es kam uns nicht so sehr auf diskrete Differenzen der Wirkprofile an, die sich erst im Großgruppenversuch statistisch bedeutsam abzeichnen, am konkreten Patienten aber unsichere Nutzenanwendung erbringen.

Die Patienten kamen mit den typischen Anzeichen eines alkoholischen Entzugssyndroms. Wie dafür gefordert (Feuerlein), boten sie das somatische Untersyndrom: profuse Hyperhydrosis, gastrointestinale Irritation, lebhaftere Reflexe bei gesteigertem Muskeltonus und ataktische Störungen und das psychische Untersyndrom: agitierte Affektlabilität, Konzentrationsschwäche und Schlaflosigkeit. Sie trafen überwiegend noch leicht alkoholisiert und in reduziertem Allgemeinzustand bei uns ein.

Die Serumelektrolyte sowie der Hämatokrit bewegten sich im oberen Normbereich, wie es der leichten Exsikkose des Alkoholikers zukommt.

In 12 Fällen waren die Transaminasen bis auf maximal 110 mU/ml und das Gesamtbilirubin bis zu 2,8 mg/100 ml erhöht, ebenso die Gamma-GT bis 320 mU/ml. Alle erwähnten Parameter bildeten sich unter der Behandlung zurück und dokumentieren so die Abstinenz unserer Patienten.

3. Methodik

Wir wählten einen gekreuzten A-B-C-Versuchsplan. Dabei bedeuten A die Medikamentenphase mit Natriumvalproinat, C mit Clomethiazol und B eine eingeschobene Medikamentenpause, in der sich die Symptomatik erneut zeigen könnte. In der Reihenfolge ihres Kommens teilten wir die Patienten einer der folgenden Gruppen zu:

Gruppe I

Sie erhielt vom 1. bis zum 4. Tag 4mal 1 Tablette Natriumvalproinat, 300 mg, pausierte vom 4. bis zum 6. Tag und bekam vom 6. bis zum 10. Tag 3mal 2 Kapseln Clomethiazol.

Gruppe II

Diese Gruppe begann mit der Einnahme von 3mal 2 Kapseln Clomethiazol, pausierte vom 4. bis zum 6. Tag und erhielt in der 2. Therapiephase vom 6. bis zum 10. Tag 4 Tabletten Natriumvalproinat, 300 mg, pro die.

Den Therapieverlauf überwachten klinische, laborchemische, testpsychologische und subjektive Untersuchungsverfahren:

a) Klinisch erhoben wir am 1., 4., 6. und 10. Tag einen standardisierten neurologischen und psychopathologischen Status.

b) Um das subjektive Befinden des Patienten nachzuzeichnen, bedienten wir uns des Emotionalitätsinventars (EMI) nach R. und R. Ullrich. Zwischen 70 polaren Adjektivpaaren hatte der Proband sich auf jeweils 6-stufigen Übergangsreihen einzuordnen; dies auch viermal am 1., 4., 6. und 10. Tag. Zusätzlich wurde den Patienten am 1. und 10. Tag das Freiburger Persönlichkeitsinventar (FPI nach Fahrenberg) vorgelegt, das die Schwankungen der stabileren Persönlichkeitszüge erfaßt.

c) Leistungspsychologisch wurde Reaktionssicherheit mit Hilfe motorischer Reaktionen auf optische und akustische Reize geprüft. 180 Signale waren in 120 Sekunden zu verarbeiten. Danach hatten die Probanden einen Griffel 64 Sekunden lang in Ringe von 8,5 mm und 4,5 mm Durchmesser zu halten, die Berührungshäufigkeit und -dauer des Randes dienten als Maß des Tremors (Arm-Hand-Unruhe).⁴

d) Laborchemisch beachteten wir neben den Parametern der Leber- und Nierenfunktion besonders die Thrombozytenzahl im Blutbild, die unter Natriumvalproinat gelegentlich sinken kann. Das geschah am 1., 5. und 10. Tag. Engere Kontrollen sind nicht sinnvoll wegen der Latenz, mit der diese Indikatoren auf eine geänderte Medikation ansprechen.

Tabelle 1 gibt den gekreuzten Versuchsplan wieder.

4. Durchführung

Der Versuchsablauf bot wenig Probleme. Kein Patient wurde rückfällig. Nebenwirkungen beobachteten wir nicht. Nur ein Patient der Gruppe I benötigte ein Antazidum. Bei einem Patienten der Gruppe II lief parallel ein gängiges Antihypertensivum (Rauwolfia). In fast allen Fällen kamen wir ohne zusätzliche Sedativa aus. Lediglich ein Proband der Gruppe II beharrte sthenisch auf seiner seit langem konstanten abendlichen Einnahme

⁴ Die testpsychologische Apparatur bestand aus dem Wiener Determinationsgerät sowie der motorischen Leistungsserie nach Schoppe. Hersteller: Dr. G. Schulfried, Mödling, Österreich. ORR Dipl.-Psychologe Ströbl führte die Untersuchungen durch.

Tabelle 1 Der gekreuzte A-B-C-Versuchsplan: 4 Zeitpunkte der Befunderhebung und die zwischenzeitliche Medikationspause

Gruppe	1. Tag	4. Tag	6. Tag	10. Tag
I	A: 4 Tabletten Natriumvalproinat täglich	B: Medikationspause	C: 3mal 2 Kapseln Clomethiazol	
II	C: 3mal 2 Kapseln Clomethiazol	B: Medikationspause	A: 4 Tabletten Natriumvalproinat	
Diagnostik	Klinik Labor Reaktionssicherheit Tremor subjektives Befinden Persönlichkeit	Klinik Labor Reaktionssicherheit Tremor subjektives Befinden	Klinik Reaktionssicherheit Tremor subjektives Befinden	Klinik Labor Reaktionssicherheit Tremor subjektives Befinden Persönlichkeit

W. Tress, Ein neuartiges Therapieverfahren des alkoholischen Entzugssyndroms

Tabelle 2 Klinischer Verlauf prädeliranter Syndrome unter der Therapie mit Natriumvalproinat und Clomethiazol (Werte der Gruppe II in Klammer)

1. Tag	Natriumvalproinat (Clomethiazol) n (n)	4. Tag	Medikationspause n (n)	6. Tag	Clomethiazol (Natriumvalproinat) n (n)	10. Tag n (n)
„Prädelir“	7 (7)	Verschlechterung	0 (0)		2 (2)	
		Status idem	0 (1)		0 (2)	
		Besserung	5 (5)		2 (1)	
		symptomfrei	2 (1)		3 (2)	7 (7)

von 5 mg Diazepam, die wir auch gewährten. Ein Mitglied der Gruppe I zeigte während der Medikamentenpause ein so ausgeprägtes Rezidiv, daß die Clomethiazolgaben schon am 5. statt am 6. Tag einzuleiten waren. Einen zerebralen Iktus in der Gruppe I am Tag der Aufnahme fingen wir mit einer Diazepaminjektion ab.

5. Ergebnisse

5.1 Klinik

Am Beginn der Therapie (1. Tag) standen alle Patienten unter einem erheblichen Entzugssyndrom, wie unter 2. beschrieben.

5.1.1 In der Gruppe I war am 4. Tag nach Ende der täglichen Gaben von 4mal 300 mg Natriumvalproinat bei 5 der 7 Patienten eine deutliche Stabilisierung zu registrieren, bei 2 Patienten bereits Symptommfreiheit.

Am 6. Tag waren 2 Patienten weiter gebessert, 2 Patienten (darunter einer, der zuvor frei von Symptomen war) erlitten ein Rezidiv des Prädelirs, und 3 waren ohne delirante Hinweise. Am 10. Tag, nach beendeter Clomethiazolphase war das Prädelir einwandfrei bei allen abgeklungen. Zwei Patienten von primär neurasthenischer Konstitution (davon einer mit Rezidiv in der Medikamentenpause) wiesen einen bis zur Entlassung gleichbleibenden feinschlägigen vegetativen Tremor auf.

5.1.2 Die mit Clomethiazol beginnende Gruppe II unterschied sich am 1. Tag nicht von der Vergleichsgruppe. Am 4. Tag war ein Patient symptomfrei (und blieb es bis zum Ende), 5 Patienten waren deutlich gebessert, ein letzter unverändert. Dieser und einer der Gebesserten rezidierten zum 6. Tag, 2 waren dann klinisch unauffällig, einer, verglichen zum 4. Tag, weiter gebessert und 2 Patienten im Status idem. Keiner befand sich am 10. Tag noch im Prädelir. Einer behielt seinen konstitutionellen Tremor auch danach bei. Besonders eindrucksvoll hatte sich unter Natriumvalproinat innerhalb von 24 Stunden jener Patient gebessert, der zuvor unter Clomethiazolgaben ohne Veränderung geblieben war und sich in der Absetzphase sogar verschlechtert hatte.

5.1.3 Stellt man schließlich beide Gruppen in ihrem klinischen Verlauf einander gegenüber, so lassen sich keine Unterschiede feststellen, gleichgültig, ob mit Clomethiazol oder Natriumvalproinat begonnen wurde.

Beide besserten sich deutlich (mit einer Ausnahme unter Clomethiazol) in der ersten Therapiephase. Während der

Medikamentenpause schien die Tendenz eher zum Rezidiv zu weisen, da 2 Patienten in ihrer Symptomatik stagnierten. Bis zum 10. Tag verschwanden sämtliche Symptome in beiden Gruppen. Derart zeigt sich im vorgegebenen Untersuchungsschema – daß das Natriumvalproinat dem Clomethiazol ebenbürtig. Tabelle 2 faßt dies zusammen. Erwartungsgemäß setzte die Wirkung des Clomethiazol rascher ein, dies erfaßt unser Beobachtungsplan jedoch nicht. Natriumvalproinat mildert in der Regel das Entzugssyndrom erst nach 24 bis 36 Stunden, klinisch auffällige Nebenwirkungen bemerkten wir nicht. In keinem Fall mußte die Behandlung abgebrochen werden.

5.2 Subjektives Befinden und Persönlichkeitseigenschaften

5.2.1 Betrachten wir zuerst die Veränderungen im subjektiven Befinden unserer Patienten, wie sie das Emotionsinventar wiedergibt. Ein Maximalwert psychischer Stabilität und Harmonie von jeweils 420 Punkten war entsprechend dem Testverfahren möglich (70 polare Eigenschaften von 6stufigem Übergang). Beide Gruppen erreichten die in Tabelle 3 genannten Durchschnittswerte.

Tabelle 3 Durchschnittswerte nach EMI

Gruppe I Tag Punkte		Gruppe II Tag Punkte	
1. 185	Natriumvalproinat	1. 219	Clomethiazol
4. 237	Medikationspause	4. 288	Medikationspause
6. 279	Clomethiazol	6. 299	Natriumvalproinat
10. 287	↓	10. 302	↓

5.2.1.1 Die Gruppe I zeigt im EMI ein insgesamt weniger harmonisches Befinden, wenn auch mit steigender Tendenz, die sich aus 2 Stufen zusammensetzt: einmal in der ersten Therapiephase und dann in der Medikamentenpause. Der Zuwachs in der 3. Phase hat nur noch geringe Bedeutung. Diesen Durchschnittswerten entspricht bei der Gruppe I eine größere Schwankung des individuellen Befindens während der beiden ersten Phasen: 2 Patienten verändern sich zwischen dem 1. und dem 4. Tag nicht, einer fällt sogar in seiner Stimmung deutlich ab. Erst am 6. Tag ist durch einen kräftigen Stimmungszu-

wachs der Patienten in der Gruppe I der Trend der Gruppe II wieder erreicht.

5.2.1.2 Hierzu gegensätzlich erfolgt der stärkste Aufschwung der emotionalen Verfassung in der Gruppe II bereits in der ersten Therapiephase, während zwischen dem 4. und 6. Tag 4 Patienten praktisch unverändert bleiben und einer sogar abfällt. Im letzten Abschnitt sind die individuellen Verschiebungen ebenso unbedeutend wie in der Gruppe I.

5.2.2 Nun stellen wir neben die Resultate des Emotionalitätsinventars das durchschnittliche Profil im Freiburger Persönlichkeitsinventar, das die stabilen Aspekte der Persönlichkeit erfaßt. Es wurde daher nur am 1. und 10. Tag erhoben. Beide Gruppen bewegen sich bis zur 2. Messung auf ein Profil von adaptierter Normalität hin. Gleichwohl erreicht die Gruppe I jedesmal die pathologischere Ausprägung. Sie bleibt unverändert depressiver, ungeselliger und emotional labiler. Sie nimmt aber in ihrer psychosomatischen Störanfälligkeit („Nervosität“) deutlich ab. Dafür antwortet die Gruppe I auch offener, sie zeigt damit die realistischere Selbsteinschätzung.

5.3 Subjektive Indikatoren des Therapieverlaufs

Fassen wir die subjektiven Indikatoren des Therapieverlaufes zusammen, so erweist sich die Gruppe I, die zunächst mit Natriumvalproinat behandelten Patienten, als psychisch deutlich stärker labilisiert. Darauf deuten besonders die Profile des Freiburger Persönlichkeitsinventars. Genauso sind vermutlich auch ihre durchgehend niedrigeren Werte des emotionalen Befindens im Emotionalitätsinventar aufzufassen. – Bleibt die auseinandergehende Entwicklung der Grundstimmung in beiden Gruppen: rasche emotionale Aufhellung in der mit Clomethiazol beginnenden Gruppe II im Gegensatz zur Gruppe I, die zunächst Natriumvalproinat erhält. Einerseits mag man das dem verzögerten Wirkungseintritt des Natriumvalproinat anrechnen, andererseits sehen sich die Patienten der Gruppe I mit ihrem problematischeren Wesen ohne alkoholische oder medikamentöse Sedierung konfrontiert und erleiden hierdurch einen Stimmungsrückschlag. Von ihm erholen sie sich zwischen dem 4. und 6. Tag. Hierzu gegensätzlich erlebt sich die Gruppe II, die in der Therapiepause ohne Sedierung und auch danach in ihrem Selbsterleben stagniert.

5.4 Reaktionssicherheit und Tremor

5.4.1 Reaktionssicherheit

In dieser Untersuchung am Wiener Determinationsgerät, Belastungsstufe 6, waren im Einzelfall schlechtestenfalls 180 Fehlerpunkte zu sammeln, bestenfalls 0 Punkte. Wiederum stellten wir die Gruppendurchschnittswerte voran (Tab. 4).

Erneut zeigt sich die Gruppe I als durchgehend störanfälliger, diesmal bezüglich ihrer Reaktionssicherheit. Vier Patienten heben sich von dieser durchgehenden Tendenz ab: Je einer in beiden Gruppen hat trotz bestehenden Prädelirs noch eine erstaunliche Reaktionssicherheit behalten und kann sie im Verlauf weiter optimieren. Ein weiterer aus der Gruppe I hebt seine Leistung von 177

Tabelle 4 Gruppendurchschnittswerte am Wiener Determinationsgerät

Gruppe I		Gruppe II	
Tag	Punkte	Tag	Punkte
1.	128	1.	93
4.	95	4.	50
6.	63	6.	35
10.	44	10.	20

Fehlerpunkten am 1. Tag auf nur 156 Fehlerpunkte am 10. Tag, bleibt also auch unter Clomethiazol sehr leistungsschwach. Nur ein Patient überhaupt verschlechtert seine Leistung während der Medikamentenpause, er gehört zur Gruppe II und bessert sich prompt wieder unter Natriumvalproinat.

Wiederum herrscht bei Verabreichung von Natriumvalproinat der gleiche Gruppentrend wie bei Clomethiazol, unabhängig davon, ob es in der 1. oder 3. Behandlungsphase eingesetzt wird.

5.4.2 Tremor (Arm-Hand-Unruhe)

Hier sind dünne Metallgriffel mit freier Hand in Ringe von 8,5 mm bzw. 4,8 mm Durchmesser zu halten, ohne den Rand zu berühren. Als eher qualitativen Indikator der Arm-Hand-Unruhe fassen wir das Produkt aus Berührungszahl und Berührungsdauer auf. Es schwankt zwischen 200 und 0 Berührungen · sec.

Tabelle 5 stellt die individuellen qualitativen Veränderungen aller 14 Patienten dar.

Wir können feststellen:

a) Bezogen auf die 8,5 mm weite Öffnung entwickeln sich beide Gruppen in der ersten Therapiephase gleich

Tabelle 5 Qualitative Veränderung des Tremors während der Therapiephasen bei Gruppe I und Gruppe II

Patient Nr.	1. Tag : 4. Tag	Pause	6. Tag : 10. Tag
<i>Gruppe I 8,5 mm (4,8 mm)</i>			
	Natriumvalproinat		Clomethiazol
1.	+ (+)	opt (+)	opt (+)
2.	+ (+)	- (-)	+ (+)
3.	+ (+)	+ (+)	opt (-)
4.	+ (+)	+ (+)	opt (+)
5.	opt (+)	opt (+)	opt (opt)
6.	opt (0)	opt (-)	opt (opt)
7.	+ (+)	+ (-)	+ (0)
<i>Gruppe II</i>			
	Clomethiazol		Natriumvalproinat
1.	opt (+)	opt (+)	opt (+)
2.	- (+)	opt (+)	opt (-)
3.	opt (+)	opt (-)	opt (+)
4.	+ (+)	opt (-)	opt (+)
5.	+ (+)	+ (-)	opt (+)
6.	+ (+)	opt (-)	opt (0)
7.	+ (+)	+ (-)	0 (0)

+ = Zunahme, - = Abnahme, 0 = keine Veränderung, opt = bestmöglicher Wert; die Zeichen in Klammer beziehen sich auf die 4,8-mm-, die Zeichen davor auf die 8,5-mm-Öffnung

positiv, 2 Patienten stoßen von Beginn an überhaupt nicht an den Rand. Auch in der Medikamentenpause konsolidiert sich der Handtremor noch weiter, nur 1 Patient aus der Gruppe I fällt zurück. Im letzten Abschnitt berühren schließlich noch 1 Patient aus der Gruppe II und 2 Patienten aus der Gruppe I den Rand.

b) Die wesentlich schwieriger zu bewältigende 4,8-mm-Öffnung bietet im Vergleich hierzu einige Abweichungen. Entschieden häufiger (8 statt 1 von 14 Patienten) kommt es zu Rückfällen in der Zwischenphase, dreimal in der Gruppe I und fünfmal in der Gruppe II. Diese geringe Differenz sollte man vorläufig nicht interpretieren. – In der 2. Therapiephase wird das Bild etwas unübersichtlicher: Je 4 Patienten in beiden Gruppen verbessern bzw. optimieren sich, 2 unter Clomethiazol und einer unter Natriumvalproinat fallen zurück, die anderen stagnieren. Abermals zeigt sich der Effekt von Natriumvalproinat und Clomethiazol gleichwertig.

5.5 Laborwerte

Die im Durchschnitt auf 50 bis 100 mU/ml erhöhten Transaminasen normalisieren sich kontinuierlich, ebenso die noch häufiger betroffene Gamma-GT. Der Hämatokrit bewegt sich von der oberen Normgrenze auf mittlere Werte zurück. Wie bereits aus der Literatur bekannt, sank auch bei uns die Thrombozytenzahl unter Natriumvalproinat in 6 Fällen um 40 000 bis 80 000 pro ml auf Werte zwischen 120 000 und 150 000 Thrombozyten pro ml, blieb damit aber noch im unteren Normbereich. Diese etwas gesenkten Thrombozytenzahlen, die wir auch dreimal unter Clomethiazol registrierten, kehrten regelmäßig im therapiefreien Zeitraum zu mittleren Werten zurück.

Alle anderen Labordaten ergaben keine verwertbaren Normabweichungen bzw. Gruppenunterschiede.

6. Diskussion

Der Vergleich von Natriumvalproinat und Clomethiazol in der Behandlung des alkoholischen Entzugssyndroms erbrachte an den Beobachtungstagen, die unser Versuchsplan vorgab, keine bedeutsamen Unterschiede. Dabei ist es unerheblich, in welcher Reihenfolge die beiden Substanzen eingesetzt werden: Sie sind gegeneinander vertauschbar. Zu diesem Schluß konvergieren sowohl die klinische Untersuchung, die Prüfung der Reaktionsicherheit und des abklingenden Tremors. Lediglich das subjektive Befinden stieg in der zuerst mit Natriumvalproinat behandelten Gruppe langsamer an als in der Vergleichsgruppe, die zuerst mit Clomethiazol behandelt wurde. Hierfür sind zwei eventuell in Wechselwirkung zu denkende Ursachen anzuführen:

Einmal befanden sich in der Gruppe, die zuerst Natriumvalproinat erhielt, die konfliktreicheren Persönlichkeiten, die, dem Alkohol entzogen, ihre Situation realistischer und damit ernster erlebten. Zum anderen hat das Natriumvalproinat nicht die sedierende Komponente des Clomethiazol, wodurch die psychische Erregung länger fortwirkt. Um sie auszugleichen, könnte jedoch durchaus in Kombination mit Natriumvalproinat ein Butyrophe-

non, eventuell auch ein Tranquilizer, verabreicht werden (Ulbricht, Bonfiglio). Im akuten Delir wäre das ohnehin vonnöten. Die Gefahr der Atemdepression und des Kreislaufversagens ist dabei nicht gegeben, ebensowenig das Risiko einer sekundären Abhängigkeit, die unter Clomethiazol häufig beschrieben wurde (Keup). Auch gegen den zusätzlichen Einsatz eines Betablockers bestehen keine Einwände. Offen bleibt hingegen, ob der hier von uns erfolgreich geprüfte Einsatz des Natriumvalproinats beim alkoholischen Entzugssyndrom sich mit der extrem hohen intravenösen Applikation von Piracetam verträgt, welche von Ulbricht vorgeschlagen wird. Unter der Vorstellung, daß Piracetam dabei die inhibitorische Gamma-Aminobuttersäure substituiert, Natriumvalproinat aber die körpereigene Synthese der Gamma-Aminobuttersäure via Enzyminduktion stimuliert, muß mit gegenläufigen Prozessen gerechnet werden, die sich teilweise neutralisieren. Deshalb sprechen wir uns vorläufig für die eine oder andere Therapieform aus, womit eine orale Unterstützung des kortikalen Metabolismus durch herkömmliche Dosen von Piracetam nicht ausgeschlossen werden soll.

Nochmals ist der klinische Vorteil unserer relativ kleinen Patientenstichprobe zu betonen. Sie läßt nur solche Resultate gelten, die sich am einzelnen Krankheitsfall bewähren und nicht nur aus der großen Zahl als statistische Tendenz zu errechnen sind. Ungeachtet des geringen Umfanges der Stichprobe aber führt der komplexe Versuchsplan zu den dargelegten differenzierten Schlußfolgerungen. Künftige Untersuchungen lassen sich daraus zwanglos ableiten. Wir möchten nach allem festhalten, daß sowohl Natriumvalproinat als auch Clomethiazol in der Therapie des alkoholischen Entzugssyndroms gute Wirkung zeigen. Darauf deuten auch die Rezidive in den Therapiepausen, welche wir zuverlässig mit der jeweils anderen Substanz wieder abfangen konnten.

Literatur

- [1] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Strenge Indikationsstellung für Clomethiazol. Dtsch. Ärztebl. 30 (1977)
- [2] Benkert O., H. Hippus: Psychiatrische Pharmakotherapie, 2. Aufl. Springer, Berlin 1976
- [3] Bonfiglio G.: Results of the experimentations of new drugs in the therapy of alcoholism. II Lavoro Neuropsychiat. LI/II (1972)
- [4] Fahrenberg J., H. Selg: Das Freiburger Persönlichkeitsinventar FPI. Hogrefe, Göttingen 1970
- [5] Feuerlein W.: Alkoholismus – Mißbrauch und Abhängigkeit. Thieme, Stuttgart 1975
- [6] Gobert J. G.: Genèse d' un médicament: Le Piracetam metaboli-sation et recherche biochimique J. Pharm. Belg. 27 (1972)
- [7] Keup H.: Das Abhängigkeits-Potential des Clomethiazol (Distra-neurin®). Dtsch. Ärztebl. 30 (1977)
- [8] May V.: Zur Therapie von Alkoholikern mit oralen Neuroleptika und dem Depot-Neuroleptikum Dapotum D, 1. Mitteilung. Therapiewoche 25/8, 922 (1975)
- [9] Turon R. et al.: Therapeutic perspectives of piracetam in acute cerebral distress states, sequelae of cranial injuries and consequent electro-encephalographic changes. Mitteil. auf der 69. Tagung franz. sprechender Psychiater und Neurologen, Caen, 1971
- [10] Ulbricht B.: Über die klinische Anwendung des Piracetams bei chronischem Alkoholismus und dessen Komplikationen Prädelir und Delir. Med. Welt 40, 1912–1915 (1976)
- [11] Ullrich R., R. Ullrich: Das Emotionalitätsinventar (EMI) – Struktur und faktoranalytische Untersuchungen streßinduzierter Antworten. Diagnostica XXI/2 (1975)

Anschrift des Verfassers: Dr. W. Tress, Abteilung für Neurologie und Psychiatrie, Bundeswehrkrankenhaus, 5400 Koblenz