

Aus der Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie
(Prof. Dr. med. P. Falkai)
im Zentrum Psychosoziale Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Klinische Korrelate von Läsionen der weißen Substanz bei Patienten mit
Alkoholkrankheit

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Erasmus Bachus
aus
Dublin / Irland
Göttingen 2010

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel

I. Berichterstatterin: Prof. Dr. med. G. Stoppe

II. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Dechent

III. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Oppermann

Tag der mündlichen Prüfung: 13.07.2010

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung und Literaturüberblick	6
1.1 Läsionen der weißen Substanz (WSL)	6
1.1.1 Definitionen	6
1.1.2 Neuropathologische Korrelate und Pathophysiologie von WSL	7
1.1.3 Beziehung zu Krankheiten	9
1.1.4 WSL als Risikofaktor	10
1.1.4.1 – für kognitive und motorische Funktionsstörungen	11
1.1.4.2 – für Demenzen	12
1.1.4.3 – für Depressionen	13
1.1.4.4 – für Schlaganfälle	13
1.1.5 Risikofaktoren für WSL	14
1.1.5.1 Alter	15
1.1.5.2 Hypertonie, Hypotonie	15
1.1.5.3 Genetische Faktoren	16
1.1.5.4 Geschlecht	18
1.1.5.5 Ernährung	18
1.1.5.6 Weitere Risikofaktoren	20
1.1.5.7 WSL und Alkohol	20
1.2 Alkohol als Risikofaktor	23
1.2.1 – für kognitive Funktionsstörungen	23

1.2.2 – für Demenzen	23
1.2.3 – für Depressionen	24
1.2.4 – für Schlaganfälle	24
1.3 Alkohol – pathophysiologische Mechanismen	25
1.3.1 Blutviskosität und Gerinnung	26
1.3.2 Gefäßtonus	26
1.3.3 Demyelinisierungen	27
1.3.4 Prooxidative Effekte	27
1.3.5 Lipidstoffwechsel	28
1.4 Zusammenfassung und Fragestellung	28
2 Material und Methoden	31
2.1 Patienten	31
2.2 Anamnese und medizinische Untersuchung der Patienten	33
2.3 Auswertungsbogen	36
2.4 Magnetresonanztomographische Untersuchungen	42
2.4.1 Untersuchungstechnik	42
2.4.2 Auswertung der Magnetresonanztomographie	43
2.5 Bestimmung von Vitamin B1 und Lykopen	44
2.6 Statistische Auswertung	44
2.7 Ethik	45
3 Ergebnisse	46

3.1 Altersverteilung der Patienten	46
3.2 Geschlechtsverteilung der Patienten	47
3.3 Läsionen der weißen Substanz	48
3.4 Häufigkeit von WSL bei Vorliegen mutmaßlicher Risikofaktoren für WSL sowie Verteilung dieser bei Patienten mit und ohne WSL	51
3.4.1 Alter	51
3.4.2 Geschlecht	52
3.4.3 BMI	54
3.4.4 Schulbildung	54
3.4.5 Berufliche Schadstoffexposition	54
3.4.6 Ernährung	55
3.4.6.1 Malnutrition	55
3.4.6.2 Regelmäßiger Verzehr von frischem Obst und Gemüse	55
3.4.6.3 Häufiger Verzehr von Fisch	55
3.4.6.4 Häufiger Verzehr von Fleisch	56
3.4.6.5 Häufiger Verzehr von Milchprodukten	56
3.4.6.6 Ausschließlich Ernährung mit Alkohol über mehrere Wochen	56
3.4.7 Vorerkrankungen	57
3.4.8 Vormedikation mit Antidepressiva, Neuroleptika	58
3.4.9 Rauchen	59
3.4.10 Entzugsmedikation	59
3.4.11 Laborwerte	60

3.4.12 Suchtanamnese	62
3.4.12.1 Alter bei Erstkonsum	62
3.4.12.2 Dauer des Alkoholkonsums	62
3.4.12.3 Phasen der Abstinenz	64
3.4.12.4 Entzugssyndrome	65
3.4.12.5 Art des vornehmlich konsumierten alkoholischen Getränkes	66
3.4.12.6 Konsum anderer Suchtstoffe als Alkohol	67
3.4.12.7 Münchner-Alkoholismus-Test-Fremdanamnese	67
4 Diskussion	70
4.1 WSL	70
4.2 Alter	71
4.3 Geschlecht	72
4.4 BMI	72
4.5 Schulbildung	73
4.6 Schadstoffexposition	73
4.7 Ernährung	73
4.8 Rauchen	76
4.9 Vorerkrankungen	77
4.10 Medikation	78
4.11 Laborparameter	79
4.12 Alkohol	80

5 Zusammenfassung

83

6 Literaturverzeichnis

87

1 Einleitung und Literaturüberblick

1.1 Läsionen der weißen Substanz (WSL)

1.1.1 Definitionen

Mit zunehmender Sensitivität neuroradiologischer Verfahren, insbesondere der Magnetresonanztomographie, lassen sich Infarkte, aber auch andere Läsionen der grauen und weißen Hirnsubstanz mit höherer Sensitivität darstellen. Hachinski et al. prägten 1987 den Begriff der Leuko-araiosis, um im CT oder MRT sichtbare fleckförmige oder diffuse Veränderungen der subkortikalen bzw. periventrikulären weißen Hirnsubstanz (im folgenden WSL = Weiße-Substanz-Läsionen) zu beschreiben (Hachinski et al. 1987). Dabei sollen die altgriechischen Wortstämme leukos (weiß) und araios (vermindert oder dünn) eine Rarefizierung der weißen Substanz beschreiben.

WSL sind häufige Zufallsbefunde im Rahmen magnetresonanztomographischer Untersuchungen des Neurokraniums und finden sich vermehrt bei Personen im Alter von über 60 Jahren sowie bei Patienten mit dementiellen Prozessen und zerebrovaskulären Risikofaktoren bzw. Erkrankungen (Bischoff und von Einsiedel 1997). Sie stellen sich in T2-gewichteten Sequenzen als Hyperintensitäten dar. WSL lassen sich mit T2-gewichteten Sequenzen und der FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) -Sequenz am besten darstellen (Barkhof und Scheltens 2002). Insbesondere die FLAIR-Sequenz ermöglicht einen besonders guten T2-Kontrast des Gewebes (Börngen-Schmidt 1997) bzw. der Läsionen (Fazekas et al. 2000) und weist im Vergleich zu Protonendichte und T2-gewichteten Sequenzen die größte Sensitivität und Spezifität bei der Untersuchung von subkortikalen und periventrikulären Läsionen auf (Herskovits et al. 2001).

Aufgrund methodischer Unterschiede variieren die in der Literatur angegebenen Prävalenzen von WSL stark (van Dijk et al. 2002). Grundsätzlich ist die Prävalenz von WSL in der Bevölkerung hoch.

1.1.2 Neuropathologische Korrelate und Pathophysiologie von WSL

Die pathologischen Korrelate besonders fleckförmiger WSL konnten bis heute nicht eindeutig zugeordnet werden. Physikalisch bedeutet eine erhöhte Signalintensität in T2-gewichteten MRT-Bildern einen vermehrten relativen Wassergehalt im Gewebe (Boisvert et al. 1990, Qiao et al. 2000).

Neuropathologisch fanden sich unterschiedliche Kombinationen von Demyelinisierungen, axonalen Verlusten, verstreuten Mikroinfarkten, Astrogliosen und Erweiterungen perivaskulärer Räume (Udaka et al. 2002). Dabei wurden periventrikuläre Hyperintensitäten mit Schädigungen des Ependyms, subependymalen Gliosen und begleitenden Demyelinisierungen in Verbindung gebracht (Fazekas et al. 1998), wobei auch ein als physiologisch zu betrachtender periventrikulärer vermehrter Wassergehalt zu berücksichtigen ist (Awad et al. 1986). Demyelinisierungen und ein konsekutiv vermehrter relativer Wassergehalt in der weißen Substanz werden auch bei entzündlichen Prozessen wie der Multiplen Sklerose diskutiert (Laule et al. 2004, Laule et al. 2007, MacKay et al. 2006).

Fleckförmige Läsionen der tiefen und subkortikalen weißen Substanz spiegeln möglicherweise perivaskuläre Demyelinisierungen durch eine verminderte Permeabilität verdickter arteriolärer Wände wider (Fazekas et al. 1991, 1998). Zugrunde liegt eine chronische Malnutrition im kapillarfreien perivaskulären Bereich, der durch die Arteriole selbst mit vitalen Substanzen versorgt wird. Dadurch kommt es zu atrophischen Veränderungen, Demyelinisierungen und folglich zu einer Dilatation des perivaskulären Raumes mit interstitieller Parenchymatrophie und wiederum einem vermehrten Wassergehalt, der sich in der Magnetresonanztomographie als Hyperintensität abbildet (Stoppe et al. 1995). Größere fleckförmige und konfluierende Hyperintensitäten scheinen ausgedehntere ischämische Schädigungen bei fortgeschrittenen Mikroangiopathien anzuzeigen (Fazekas et al. 1998). Fleckförmige WSL sollen nicht ischämisch, nicht fortschreitend und somit benigne sein, beginnend konfluierende und konfluierende WSL sollen ischämisch, fortschreitend und folglich maligne sein (Schmidt et al. 2003), wobei beiden Ausprägungsformen eine mikrovaskuläre Genese gemein ist und beide somit als potentiell progredient zu betrachten sind.

Es wird daher auch, bei Vorliegen zerebrovaskulärer Risikofaktoren, über einen Progress über die Zeit bezüglich aller Ausprägungsformen von WSL berichtet (Cook et al. 2004). Eine hypoxisch-ischämische Genese auch fleckförmiger WSL (Bakker et al. 1999, Mäntylä et al. 1999) sowie eine gemeinsame Pathophysiologie von WSL und subkortikalen Infarkten (Kobayashi et al. 1997) werden diskutiert.

Funktionell handelt es sich bei der subkortikalen und periventrikulären weißen Substanz um Grenzflächen, sogenannte Wasserscheiden, zwischen der periventrikulären bzw. subkortikalen und der kortikalen arteriellen Versorgung, d.h. zwischen den penetrierenden kortikalen transparenchymalen Gefäßen und den thalamostriatalen Perforansarterien, welche als Endarterien nur wenige Anastomosen aufweisen. Folglich sind die von ihnen versorgten Hirnareale besonders anfällig für Ischämien (Kwa et al. 2002, Nonaka et al. 2003, Pantoni 2002, Pantoni und Garcia 1997, Pantoni et al. 1996, Wen und Sachdev 2004).

Ursächlich spielen arteriosklerotische Veränderungen, in Form von Gefäßwandveränderungen bis hin zu Gefäßverschlüssen, bei der Entstehung von WSL eine zentrale Rolle (Bots et al. 1993, Fischer 1979, Kwa et al. 2002, Ostrow und Miller 1993, Pantoni 2002). Damit kann auch ein Verlust der Autoregulation der betroffenen Gefäße einhergehen und folglich eine verminderte Adaptationsfähigkeit der zerebralen Durchblutung an Veränderungen des systemischen Blutdrucks. Diese Autoregulationsstörungen wiederum sind per se assoziiert mit WSL (Bakker et al. 1999). Auch umgekehrt konnte gezeigt werden, dass Patienten mit WSL vermehrt Autoregulationsstörungen der zerebralen Gefäße haben (Ohtani et al. 2003).

Ferner kann es durch die Schädigung der kleinen Gefäße auch zu Beschädigungen der Blut-Hirn-Schranke und dadurch zu einem chronischen Übertritt von Flüssigkeit und Makromolekülen in die weiße Substanz kommen (Hanyu et al. 2002, Pantoni 2002, Ueno et al. 2002).

Die erhöhte interstitielle Flüssigkeitskonzentration in abnormaler weißer Substanz könnte auch Folge hypertensiver Krisen sein (Pantoni 2002).

Mit Hilfe bildgebender Verfahren wiesen einige Studien WSL direkt als Zonen reduzierter lokaler Durchblutung aus (de Reuck et al. 2001, O'Sullivan et al. 2002, Yao et al. 1992).

Im Tierversuch konnten WSL durch chronische zerebrale Hypoperfusion induziert werden (Boisvert et al. 1990, Farkas et al. 2004, Qiao et al. 2000, Wakita et al. 2002). Ferner konnte gezeigt werden, dass sich der zerebrale Glukosemetabolismus mit zunehmender Schwere von WSL verschlechtert (Takahashi et al. 2000). Ein weiterer Beleg für WSL als Zonen chronisch reduzierter Durchblutung sind Verlaufsuntersuchungen, die eine Verminderung von Schwere und Anzahl von WSL nach einer Erhöhung des zerebralen Blutflusses beschrieben (Bisschops et al. 2004).

Im MRT sichtbare WSL können grundsätzlich unterschiedliche pathologische Prozesse widerspiegeln, sind aber bei älteren Personen und bei Vorliegen zerebrovaskulärer Risikofaktoren am ehesten ischämischer Genese und somit ein Stadium zerebrovaskulärer Erkrankungen, besonders dann, wenn sie asymmetrisch auftreten (Launer 2003, Lechner et al. 1988, Minkner et al. 2005).

1.1.3 Beziehung zu Krankheiten

Eine Reihe von Syndromen und Erkrankungen können mit WSL einhergehen (Román et al. 1993, Stoppe et al. 1995). Grundsätzlich kann man bei der Differenzialdiagnose von WSL hereditäre Leukodystrophien von erworbenen Störungen unterscheiden. Zu den Leukodystrophien, die sich bei Erwachsenen finden, gehören die metachromatische Leukodystrophie, die Globoidzell-Leukodystrophie, die Adrenomyeloneuropathie, mitochondriale Störungen, die Myelopathia centralis diffusa und die zerebrotendinöse Xanthomatose. Diese Stoffwechselstörungen äußern sich in der Regel als symmetrische Veränderungen von z.T. sehr diffuser Ausprägung, welche Hirnstamm und Zerebellum mit einbeziehen. Lediglich die mitochondrialen Störungen weisen ein eher asymmetrisches, allerdings bevorzugt in der grauen Substanz befindliches Verteilungsmuster auf (Barkhof und Scheltens 2002).

Ferner wird eine familiäre Form von WSL mit vaskulären Demenzen, CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy), beschrieben (Chabriat et al. 1995, Dichgans 2003). Unter den erworbenen Störungen der weißen Substanz sind solche von ischämisch-hypoxischer Genese bei weitem am häufigsten. Ohne weitere klinische oder anamnestische Hinweise besteht keine Veranlassung, weitere Differentialdiagnosen in Betracht zu ziehen.

Hier wäre an zweiter Stelle die Multiple Sklerose zu nennen. Sie ist die bei weitem häufigste nicht ischämiebedingte erworbene Ursache für im MRT sichtbare WSL. Seltener nicht ischämiebedingte Ursachen für WSL sind Vaskulitiden, Infektionen, Intoxikationen und Traumata (Barkhof und Scheltens 2002).

1.1.4 WSL als Risikofaktor

So wie es Erkrankungen und Syndrome gibt, die mit WSL einhergehen, so gibt es auch Erkrankungen und Symptome, für die WSL ihrerseits einen Risikofaktor darstellen. WSL von geringerem Ausmaß sind per se krankheitsunspezifisch (Forsting et al. 1991) und können mit einer Reihe von physiologischen wie unphysiologischen Veränderungen einhergehen (Schmidt et al. 2003, Skoog 1998 a, Stoppe et al. 1995, Stoppe et al. 2000). Sie weisen zunächst einen subklinischen Verlauf auf und treten mit zunehmendem Alter auch in der „gesunden“ Normalbevölkerung auf. Schwere konfluierende Läsionen hingegen haben fast immer Krankheitswert (Fazekas et al. 1998, Schmidt et al. 2003, Stoppe et al. 1995).

Es erscheint plausibel, dass die Art der Erkrankung, für die WSL jeweils ein Risikofaktor sind oder mit der sie einhergehen, von der Lokalisation derselben abhängen, je nachdem, welche neuroanatomischen Strukturen betroffen sind.

1.1.4.1 - für kognitive und motorische Funktionsstörungen

Testpsychologisch zeigen sich in Abhängigkeit von der Größe der WSL oft diskrete Funktionsbeeinträchtigungen, was ihre Lokalisation im Bereich zentraler Leitungs- bzw. Assoziationsbahnen nahe legt (Kurz 2001).

In einer Untersuchung an Patienten mit „mild cognitive impairment“ konnte gezeigt werden, dass besonders Läsionen der tiefen weißen Substanz mit einem schlechteren Abschneiden bei neuropsychologischen Tests verknüpft sind. Als Ursache wurden Schädigungen frontal-subkortikaler Leitungsbahnen vermutet (Delano-Wood et al. 2008).

Objektive wie subjektive kognitive Dysfunktionen sind eng mit dem Auftreten von WSL verknüpft und zwar sowohl mit periventrikulären als auch mit subkortikalen WSL, wobei der direkte Vergleich zwischen periventrikulären WSL und subkortikalen WSL eher auf einen Zusammenhang zwischen periventrikulären WSL und kognitiven Dysfunktionen hindeutet (Aizenstein et al. 2002, Breteler et al. 1994, de Groot et al. 2000 b, 2001, Koga et al. 2002, O'Brien et al. 2002, Vermeer et al. 2003 b). Dabei ist ein Fortschreiten von WSL mit fortschreitender Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit verbunden (Longstreth et al. 2005).

Der Ausbildungsstand scheint das Ausmaß des Rückganges kognitiver Funktionen bei Patienten mit WSL zu beeinflussen. So hatten Patienten mit WSL in einer Untersuchung bei höherem Ausbildungsstand ein geringeres Risiko für kognitive Defizite (Dufouil et al. 2003).

Bezüglich der motorischen Fähigkeiten fand sich eine geringere Mobilität im Alter bei Individuen mit WSL (Onen et al. 2004). Besonders frontal und okzipitofrontal gelegene periventrikuläre WSL sollen mit Bewegungsstörungen im höheren Lebensalter assoziiert sein (Benson et al. 2002). Unter den Probanden der „Aberdeen Birth Cohort“ fand sich ein Zusammenhang zwischen WSL und körperlicher Balance. Außerdem waren die mentalen Fähigkeiten zum Zeitpunkt der Untersuchung eng mit der Gehgeschwindigkeit verknüpft.

Es wurde postuliert, dass motorische Fähigkeiten und Intelligenz im höheren Alter miteinander verknüpft sind und dass diese Funktionen ihrerseits direkt bzw. indirekt durch WSL beeinträchtigt werden, die somit von klinischer Relevanz sind (Leaper et al. 2001, Starr et al. 2003).

1.1.4.2 - für Demenzen

WSL gehen mit nachweisbaren Veränderungen der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und konsekutiv auch weiteren Hirnleistungsstörungen einher, so dass durch sie Demenzentwicklungen gefördert werden. In der „Rotterdam Scan Study“ waren WSL, vor allem periventrikuläre, mit einem erhöhten Risiko für Demenzen bei älteren Patienten verknüpft (Prins et al. 2004). Die Übergänge zwischen kognitiven Störungen und manifesten Demenzen sind fließend, wobei die Diagnose einer vaskulären Demenz den Nachweis vaskulärer Läsionen mit bildgebenden Verfahren voraussetzt (Stoppe 2007).

WSL sind sowohl mit vaskulären Demenzen, als auch mit senilen Demenzen vom Alzheimerstyp assoziiert (Esiri 2000, Schmidt et al. 2000, Skoog 1998 a, Stoppe et al. 1995, Vermeer et al. 2003 b).

Die neurodegenerativen Veränderungen vom Alzheimerstyp bzw. anderer degenerativer Demenzen interagieren mit den vaskulären Faktoren. So braucht es eine geringere Alzheimerpathologie, um eine Demenz klinisch zu erzeugen, wenn auch vaskuläre Risikofaktoren und / oder Läsionen vorliegen. Dies haben u.a. die „Nun Study“ (Snowdon et al. 1997) und die „MRC CFAS Study“ (Jellinger und Attems 2007) gezeigt. In einer weiteren Studie waren ein erhöhter systolischer Blutdruck und ein erhöhter Cholesterinspiegel, v.a. in Kombination, mit einem erhöhten Risiko für eine Demenz vom Alzheimerstyp verknüpft (Kivipelto et al. 2001).

Die Kenntnis dieser Zusammenhänge könnte für die Prävention und Behandlung von Demenzerkrankungen von nicht unerheblicher Relevanz sein. (Diehl und Kurz 2002, Manolio et al. 2003, Román 1987, 1999, Schmidt et al. 2000).

1.1.4.3 - für Depressionen

Während periventriculäre WSL eher mit kognitiven Dysfunktionen verknüpft sind, scheinen subkortikale WSL eher mit Depressionen assoziiert zu sein (de Groot et al. 2002, de Leeuw et al. 2001 b, Nebes et al. 2001).

Es konnte gezeigt werden, dass das Ausmaß von subkortikalen WSL bei Patienten mit depressiven Symptomen bzw. Depressionen im höheren Lebensalter, sog. „late-onset“ Depressionen, größer ist als bei Patienten mit sog. „early-onset“ Depressionen oder Patienten ohne Depression (de Groot et al. 2000 a, Schweitzer et al. 2001, Tupler et al. 2002).

Besonders frontal gelegene WSL sollen für die Entstehung von „late-onset“ Depressionen verantwortlich sein (Coffey et al. 1990, Simpson et al. 2000, Tiemeier 2003). Diese sollen der Theorie nach zur Unterbrechung fronto-striataler Leitungsbahnen führen, wodurch affektive Prozesse beeinflusst werden sollen (Taylor et al. 2003, Tupler et al. 2002).

In einigen Studien wurde die These einer vaskulären Depression aufgestellt, bzw. diese unterstützt (Mast et al. 2004, Thomas et al. 2002, 2003, Tiemeier et al. 2003, Wetterling 1999). Es gibt Hinweise darauf, dass auch die depressiven Symptome älterer Menschen, die klinisch nicht depressiv sind, durch zerebrovaskulär bedingte WSL hervorgerufen werden (Nebes et al. 2001). Ferner konnte gezeigt werden, dass frontale WSL mit höheren Depressionswerten bei Patienten mit Demenzen assoziiert sind, was eine gemeinsame Pathophysiologie nahe legt (O'Brien et al. 2000, Taylor et al. 2003).

1.1.4.4 - für Schlaganfälle

Es konnte nachgewiesen werden, dass WSL, zumindest dann, wenn sie ein bestimmtes Ausmaß erreichen und auch im CT abgebildet werden, das Risiko für Schlaganfälle bzw. Rezidive von Schlaganfällen erhöhen (Miyao et al. 1992).

Auch gibt es einen signifikanten Zusammenhang zwischen WSL und lakunären Infarkten (Mäntylä et al. 1999).

Ferner konnte gezeigt werden, dass Patienten mit WSL und / oder klinisch stummen subkortikalen Infarkten ein signifikant höheres Schlaganfallrisiko haben als Patienten ohne solche Veränderungen. Dies konnte nicht durch die üblichen Risikofaktoren für Schlaganfälle erklärt werden. Auch die Berücksichtigung der weniger etablierten Risikofaktoren Homocystein- und Cholesterinspiegel änderte nichts an der Signifikanz dieser Assoziation (Kobayashi et al. 1997, Vermeer et al. 2003 a).

Darüber hinaus zeigte sich in einer prospektiven Verlaufsuntersuchung, dass schwere WSL zu Studienbeginn ein unabhängiger Risikofaktor für arteriosklerosebedingte Schlaganfälle sind und dass die Progression zunächst milder WSL mit späteren Schlaganfällen assoziiert ist. Die Autoren schlugen vor, das Ausmaß von WSL bei den betroffenen Patienten regelmäßig zu untersuchen, um so Patienten mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko rechtzeitig identifizieren zu können (Yamauchi et al. 2002). Sie könnten so einer intensivierten prophylaktischen Therapie zugänglich gemacht werden. Auch diese Beobachtung legt nahe, dass WSL geringen Ausmaßes zumindest von prognostischer Bedeutung sind.

1.1.5 Risikofaktoren für WSL

Eine Reihe von Risikofaktoren ist positiv mit dem Auftreten von WSL verknüpft. Es sind dies vor allem das höhere Lebensalter sowie die arterielle Hypertonie und andere bekannte zerebrovaskuläre Risikofaktoren, von denen jene, welche in der vorliegenden Studie von besonderem Interesse waren, im Folgenden näher betrachtet werden sollen. Subkortikale WSL scheinen dabei eher mit zerebrovaskulären Risikofaktoren assoziiert zu sein als periventrikuläre, die v.a. mit einem höheren Lebensalter assoziiert zu sein scheinen (Bennett et al. 1992, DeCarli et al. 2005, Fazekas 1989, Kuwamara et al. 1992, Scheltens et al. 1992).

1.1.5.1 Alter

Große Untersuchungen zeigen übereinstimmend, dass die Prävalenz und die Schwere von WSL mit dem Alter ansteigen (Launer 2003, van Dijk et al. 2002). In einer schwedischen Studie fanden sich WSL bei 13,6 % der unter 55-Jährigen und bei 82,5 % derer, die 75 Jahre oder älter waren (Lindgren et al. 1994). Fazekas fand 1989 eine Prävalenz subkortikaler WSL von 11 % in der vierten Lebensdekade bis zu einer Prävalenz von 83 % bei den über 70-Jährigen (Fazekas 1989). Im Rahmen der „Rotterdam Study“ betrug die Gesamtprävalenz von WSL 27 %. Die Probanden waren 65-84 Jahre alt (Breteler et al. 1994). In der „Rotterdam Scan Study“ konnten WSL bei 95 % der Patienten gefunden werden. Diese waren zwischen 60 und 90 Jahren alt. Das Durchschnittsalter in dieser Studie betrug 72 Jahre (de Leeuw et al. 2001 a). In der „Cardiovascular Health Study“ hatten 95,6 % der über 65-Jährigen Patienten WSL (Longstreth et al. 1996).

1.1.5.2 Hypertonie, Hypotonie

Der wichtigste unabhängige Risikofaktor für WSL ist neben einem höheren Lebensalter die arterielle Hypertonie (de Leeuw et al. 2002, Greenwald et al. 2001, Kobayashi et al. 1997, Lee SC et al. 2000, Sierra et al. 2002, Skoog 1998 b).

Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass die arterielle Hypertonie bei jüngeren Menschen nicht der wichtigste Risikofaktor für WSL ist. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass WSL in der Gruppe der 60- bis 69-Jährigen signifikant sowohl mit dem systolischen als auch mit dem diastolischen Blutdruck korrelierten. Eine solche Signifikanz konnte in der Gruppe der 50- bis 59-Jährigen nicht gefunden werden (Oyama et al. 1994).

Ferner gibt es Hinweise darauf, dass auch Episoden von Hypotonie mit WSL assoziiert sind (Räihä et al. 1993). Es gibt passend dazu Anzeichen dafür, dass die J-förmige Beziehung zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und diastolischem Blutdruck auch auf die Entstehung von WSL zutrifft (de Leeuw et al. 1999).

Die Entstehung von WSL scheint somit durch eine optimale Blutdruckeinstellung, d.h. die erfolgreiche Behandlung von Hyper- und Hypotonien, vermeidbar bzw. beeinflussbar zu sein (Dufouil et al. 2001).

Im Vergleich zu den gut replizierten Kenntnissen über die o.g. Zusammenhänge zwischen vaskulären Risikofaktoren und WSL ist jedoch die Datenbasis für nicht-vaskuläre Risikofaktoren von WSL schlecht. Hierzu gehören vor allen Dingen genetische Faktoren, Ernährungsfaktoren und auch der Alkoholkonsum (Skoog 1998 a). Dies hat sich bis heute nicht geändert.

1.1.5.3 Genetische Faktoren

Nicht alle Personen mit vaskulären Risikofaktoren haben auch WSL, was nahe legt, dass andere Faktoren, z.B. genetische, eine Rolle, zumindest als Kofaktor, spielen.

Es konnten zahlreiche spezifische Mutationen identifiziert werden, welche WSL verursachen (Hademenos et al. 2001). Letztendlich ist, abgesehen von der CADASIL, bislang allerdings nur das epsilon-4-Allel des Apolipoprotein E Gens (ApoE ϵ 4) eingehend untersucht worden.

Im Rahmen der „Cardiovascular Health Study“ war die Prävalenz des ApoE ϵ 4 direkt und positiv mit dem Ausmaß von WSL verknüpft (Kuller et al. 1998).

Es konnte gezeigt werden, dass Träger des ApoE- ϵ 4-Allels, unabhängig vom Bestehen einer Hypertonie, signifikant größere Volumina subkortikaler WSL aufweisen als Träger des ϵ 3-Allels des Apolipoprotein E Gens, wobei Hypertoniker mit mindestens einem ApoE- ϵ 4-Allel das größte Ausmaß sowohl subkortikaler als auch periventrikulärer WSL zeigten. Signifikanz bestand für subkortikale WSL. Dies ist als Hinweis auf eine verminderte Kapazität neuronaler Reparaturmechanismen bei ApoE- ϵ 4-Trägern zu werten (de Leeuw et al. 2004).

In großen Studien konnte gezeigt werden, dass das Vorhandensein eines oder zweier ApoE- ϵ 4-Allele das Risiko nicht nur für eine Demenz vom Alzheimerstyp, sondern auch für vaskuläre Demenzen, welche wiederum mit WSL assoziiert sind, erhöht (Hébert et al. 2000, Kálmán et al. 1998, Slioter et al. 1997).

Sawada et al. fanden eine signifikante Korrelation zwischen dem Genotyp ApoE $\epsilon 4$ und einer Demenz vom Alzheimerertyp, nicht aber zwischen dem Genotyp ApoE $\epsilon 4$ und dem Vorliegen von WSL bei Patienten mit einer Demenz vom Alzheimerertyp (Sawada et al. 2000). Die nicht repräsentative „Austrian Stroke Prevention Study“ zeigte auch keine Risikoerhöhung für das Auftreten von WSL (Schmidt et al. 1997). In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass das Ausmaß kognitiver Funktionsstörungen bei gleichzeitigem Vorhandensein von WSL und dem Genotyp ApoE $\epsilon 4$ größer ist als der zu erwartende kombinierte Effekt jedes einzelnen dieser Risikofaktoren (Carmelli et al. 2000). Dies könnte bedeuten, dass dieser genetische Risikofaktor eher für die Demenzentwicklung bei bestehenden vaskulären Läsionen, als für deren Entstehung selbst eine Rolle spielt, was wiederum für eine verminderte Kapazität neuronaler Reparaturmechanismen spricht.

Die Assoziation zwischen WSL und depressiven Symptomen ist bei Trägern eines ApoE- $\epsilon 4$ -Allels besonders stark ausgeprägt (Nebes et al. 2001) und das Risiko durch schweren Alkoholkonsum an einer Demenz zu erkranken ist bei Vorliegen dieses Genotyps besonders hoch (Mukamal et al. 2003). Auch das Risiko, unter regelmäßigem Alkoholkonsum einen Schlaganfall zu erleiden, wird durch das Vorhandensein eines ApoE- $\epsilon 4$ -Allels beeinflusst. Im Rahmen der „Cardiovascular Health Study“ zeigte sich ein erniedrigtes Schlaganfallrisiko bei moderatem Alkoholkonsum bei ApoE- $\epsilon 4$ -negativen Studienteilnehmern. Allerdings gab es einen Trend ($p=0,08$) zu einem erhöhten Schlaganfallrisiko bei ApoE- $\epsilon 4$ -Positiven (Mukamal et al. 2005 a).

Das Vorhandensein des Genotyps ApoE $\epsilon 4$ ist auch mit einem erhöhten Risiko verbunden, klinische Symptome im Rahmen einer Demenz vom Alzheimerertyp sowie Atrophien zu entwickeln (Bennett et al. 2003, den Heijer et al. 2002, Farrer et al. 1997). Carmelli et al. berichteten über einen Zusammenhang zwischen leichterem Alkoholkonsum und einem besseren kognitiven Vermögen bei Vorhandensein des ApoE- $\epsilon 4$ -Genotyps (Carmelli et al. 1999). Die Ergebnisse der „Rotterdam Studie“ deuten darauf hin, dass leichter bis mäßiger Alkoholkonsum nur bei Vorhandensein des ApoE- $\epsilon 4$ -Genotyps mit einem geringeren Risiko für eine Alzheimererkrankung verbunden ist (Ruitenberg et al. 2002).

In einer weiteren Studie war ein geringer bis mäßiger Alkoholkonsum bei Vorhandensein des ApoE-ε4-Genotyps mit einem geringeren Ausmaß von Atrophien verknüpft (den Hejer et al. 2004), welche wiederum mit einem erhöhten Risiko, klinische Symptome einer Alzheimererkrankung zu entwickeln, positiv verknüpft sind (Jack et al. 1999). Dies kann als Hinweis darauf interpretiert werden, dass nicht nur vaskuläre Risikofaktoren wie z.B. die arterielle Hypertonie, sondern auch vaskulär protektive Faktoren wie z.B. ein geringer bis mäßiger Alkoholkonsum oder ein normaler Blutdruck, bei Vorhandensein des Genotyps ApoE ε4 stärker in Gewicht fallen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass der Genotyp ApoE ε4 Zusammenhänge zwischen Schädigungen des Gehirns (z.B. WSL, alkoholbedingte Schädigungen), dem klinischen Bild (z.B. Demenzen) und zerebrovaskulären Risikofaktoren moderiert.

1.1.5.4 Geschlecht

Nach derzeitiger Studienlage gibt es keine eindeutigen Hinweise, dass es bezüglich der Prävalenz von WSL geschlechtsspezifische Unterschiede gibt. In der „Rotterdam Scan Study“ beispielsweise waren mehr Frauen (de Leeuw et al. 2001 b), in der „Atherosclerosis Risk in Communities Study“ mehr Männer von WSL betroffen (Liao et al. 1997). Auch Metaanalysen zur Epidemiologie von WSL lassen keine eindeutigen Geschlechtsunterschiede erkennen (Launer et al. 2003, van Dijk et al. 2002).

1.1.5.5 Ernährung

Diverse Studien deuten darauf hin, dass oxidativer Stress die Entstehung von WSL begünstigt. So haben Raucher ein erhöhtes Risiko für WSL (Liao et al. 1997), welches sich mit steigenden Spiegel an Plasmaantioxidanzien zu verringern scheint (den Heijer et al. 2001). Niedrige Blut- bzw. Plasmaspiegel wichtiger Antioxidanzien scheinen somit eine Rolle bei der Pathogenese von WSL zu spielen.

Während zerebraler Ischämien werden freie zytotoxische Radikale gebildet. Somit könnten als Radikalfänger agierende Antioxidanzien bei der Prävention negativer Auswirkungen zerebraler Ischämien von Bedeutung sein.

Umgekehrt könnten Faktoren, die die Bildung freier Radikale begünstigen, zu schwereren Folgen zerebraler Ischämien führen. In diesem Zusammenhang ist der Faktor Alkohol von Interesse, weil er sowohl als Oxidans als auch als Antioxidans agieren kann (Hillbom 1999). Dabei könnte auch die Zubereitungsform des alkoholischen Getränkes von Bedeutung zu sein. In einer kanadischen Untersuchung konnte gezeigt werden, dass geschüttelte Martinis eine größere antioxidative Kapazität als gerührte haben, was, zumindest teilweise, den herausragenden Gesundheitszustand des berühmten britischen Geheimagenten James Bond erklären könnte (Trevithick et al. 1999).

Im Rahmen der „Austrian Stroke Prevention Study“ hatten Patienten mit beginnend konfluierenden WSL und lakunären Infarkten signifikant niedrigere Spiegel der Antioxidanzien Lycopen, Retinol und alpha-Tokopherol. Ein niedriger alpha-Tokopherol-Spiegel war ein unabhängiger Risikofaktor. Patienten mit fleckförmigen WSL hatten allerdings ähnliche Antioxidanzienpiegel wie Patienten mit normalem MRT-Befund (Schmidt et al. 1996, 1997).

Antioxidanzien wie Lycopen werden als protektiv für eine Reihe von Krankheiten angesehen (Bramley 2000). Im Rahmen der „Rotterdam Scan Study“ fand sich eine Assoziation zwischen den Karotinoidspiegeln im Serum und schweren periventrikulären WSL (den Heijer et al. 2001). Gey et al. berichteten über eine niedrigere Schlaganfallmortalität bei Patienten mittleren Alters mit hohen Spiegeln von Retinol (Gey et al. 1993). Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass alpha-Tokopherol alkoholinduzierte Spasmen zerebraler Gefäße und Gefäßschäden lindert (Altura und Gebrewold 1996). Sowohl in der „Canadian Study of Health and Aging“ als auch in der „Rotterdam Scan Study“ zeigte sich, dass ein erhöhter Fischkonsum mit erhöhter Aufnahme von ungesättigten Fettsäuren das Risiko sowohl für vaskuläre als auch für Alzheimer-Demenzen in etwa halbierte (Hébert et al. 2000, Kalmijn et al. 1997).

1.1.5.6 Weitere Risikofaktoren

Weitere wichtige bekannte Risikofaktoren für WSL sind der Diabetes mellitus, Veränderungen der Plasmaviskosität und Gerinnung, Fettstoffwechselstörungen, Herzerkrankungen, Herzrhythmusstörungen, periphere Vaskulopathien, stattgehabte lakunäre Infarkte und Schlaganfälle (Brands et al. 2004, Breteler et al. 1994, de Leeuw et al. 2000, Liao et al. 1997, Lindgren et al. 1994, Schmidt et al. 1997, Skoog 1998 a, Stoppe et al. 1995, 2000).

1.1.5.7 WSL und Alkohol

Alkohol wird im Rahmen suchthaften Trinkens in erster Linie aufgrund seiner zentralen Wirkungen konsumiert. Somit ist es nicht verwunderlich, dass das zentrale Nervensystem bei Alkoholikern besonders in Mitleidenschaft gezogen wird (Gallucci et al. 1989). Über durch vaskuläre, gliale und neuronale alkoholbedingte Schädigungen sowie Myelindegenerationen charakterisierte Läsionen wurde in Deutschland bereits 1928 berichtet (Gamper 1928).

In früheren MRT-Studien konnte gezeigt werden, dass chronisch Alkoholranke, verglichen mit gesunden Kontrollgruppen, signifikant geringere Gesamtvolumina an weißer Substanz hatten (Pfefferbaum et al. 1992, 2001). Es wurde ferner gezeigt, dass diese Veränderungen bei älteren, hier männlichen, Alkoholkranken ausgeprägter waren als bei jüngeren. Veränderungen in der pontinen weißen Substanz nahmen in einer Gruppe asymptomatischer Alkoholkranker mit steigendem Alter signifikant zu, nicht jedoch in der Kontrollgruppe. Es gibt in der Literatur Belege für eine altersabhängige Zunahme der Vulnerabilität des Gehirns bei chronischem Alkoholmissbrauch und für subklinische Rupturen in der Mikrostruktur der weißen Substanz bei Alkoholismus (Pfefferbaum et al. 1992, 1997, 2000, 2001, Sullivan und Pfefferbaum 2001). Die meisten dieser früheren Untersuchungen, die sich mit Läsionen der weißen Substanz bei Alkoholkranken beschäftigten, waren jedoch nicht gezielt dafür entworfen, die Risikofaktoren und die Prävalenz fokaler WSL bei Alkoholkranken zu untersuchen.

Sie beschäftigten sich vielmehr mit Verlusten des Gesamtvolumens der weißen Substanz, dem Einfluss von Phasen der Abstinenz auf WSL, prognostischen Faktoren oder bedienten sich anderer radiologischer Verfahren (Fein et al. 2009, Pfefferbaum und Sullivan 2002, Pfefferbaum et al. 1992, 1995, 1997, 2001, 2004, 2006, Rosenbloom et al. 2003).

In einer Studie wurden jüngere Patienten gezielt auf fokale WSL untersucht. In dieser wurden 35 männliche Alkoholranke im Alter zwischen 21 und 56 Jahren mit 35 gleichaltrigen Kontrollpersonen verglichen. WSL fanden sich bei 40 % der Alkoholkranken und bei keiner der Kontrollpersonen (Gallucci et al. 1989). Eine weitere frühere MRT-Studie an 69 entgifteten Alkoholikern zeigte, dass die T1 Relaxationszeit in der parietalen weißen Substanz, unabhängig von Atrophien, länger war als in einer Kontrollgruppe. Dies war mit kognitiven Funktionsstörungen verknüpft (Chick et al. 1989).

In mehreren weiteren Studien wurde Alkohol als Faktor neben anderen Risikofaktoren mituntersucht, wobei die Studienteilnehmer nicht unbedingt alkoholkrank und im Durchschnitt älter waren. So stieg das relative Risiko WSL zu entwickeln in einer japanischen Untersuchung an neurologisch gesunden Erwachsenen (933 Studienteilnehmer im Alter von 30-81 Jahren, mittleres Alter 58 Jahre) bei einem Alkoholkonsum von mehr als 58 g/d um den Faktor 2,58 hochsignifikant an (Kobayashi et al. 1997).

Die „Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC)“ (1909 Studienteilnehmer, 55 Jahre oder älter, Durchschnittsalter 56 Jahre) konnte weder positive noch negative Assoziationen zwischen Alkohol und WSL finden (Ding et al. 2004). Auch im Rahmen der „Austrian Stroke Prevention Study“ (349 Studienteilnehmer im Alter von 50-75 Jahren, Durchschnittsalter 61 Jahre) konnte ein erhöhter Alkoholkonsum nicht mit einem erhöhten Risiko für WSL in Verbindung gebracht werden (Schmidt et al. 1997). In dieser Studie wurden allerdings nur geringe Trinkmengen berücksichtigt.

Im Rahmen der „Cardiovascular Health Study“ (1294 Studienteilnehmer, Durchschnittsalter 75 Jahre) wurde eine U-förmige Beziehung zwischen Alkoholkonsum und WSL festgestellt. Der Alkoholkonsum der Probanden reichte von völliger Abstinenz bis zu mehr als 15 alkoholischen Getränken pro Tag (Mukamal et al. 2001 a). Die niedrigste Prävalenz von WSL fand sich im Rahmen der „Cardiovascular Health Study“ bei einem Konsum von einem bis zu sechs alkoholischen Getränken pro Woche (Mukamal 2004). Auch in einer weiteren Untersuchung (994 Studienteilnehmer im Alter von 20-78 Jahren, Durchschnittsalter 49 Jahre) konnte ein protektiver Effekt eines milden Alkoholkonsums auf die Entstehung von WSL gezeigt werden (Lee SC et al. 2000).

Die Beziehung von WSL zum Alkoholkonsum folgt somit offenbar einer U- bzw. J-förmigen Kurve. Demnach ist ein geringer bis mäßiger Alkoholkonsum mit einem geringeren zerebrovaskulären Risiko verbunden. Mit gering bis mäßigem Konsum ist dabei der tägliche Verzehr von bis zu etwa zwei alkoholischen Getränken gemeint, wobei die Angaben hierzu in der Literatur stark schwanken. Bei höherem Alkoholkonsum steigt das zerebrovaskuläre Risiko wieder auf das Niveau von Abstinenten an bzw. führt zu keiner weiteren Risikoreduktion. Ein erheblicher oder schwerer Alkoholkonsum steigert das zerebrovaskuläre Risiko deutlich. Bereits 1926 wurde eine U-förmige Beziehung zwischen Alkohol und Mortalität vermutet (Pearl 1926). Diese Vermutung hat sich in vielen neueren Studien bestätigt (den Heijer et al. 2004, Klatsky et al. 1992, Schwarz und Wetterling 2002).

Eine kleinere Studie an 385 Japanern mit einem Durchschnittsalter von 67 Jahren zeigte allerdings entgegengerichtete Ergebnisse. In dieser Untersuchung war auch ein geringer bis mäßiger Alkoholkonsum mit größeren Volumina von WSL verknüpft, als dies bei Abstinenten der Fall war (Fukada K et al. 2009). Allerdings ist bekannt, dass etwa 50 % der japanischen Bevölkerung einen genetisch bedingten Mangel an Aldehyddehydrogenase (Isoenzym 2) aufweisen. Die U- bzw. J-förmige Beziehung zwischen Alkohol und zerebrovaskulären Erkrankungen ist daher bei Japanern möglicherweise geringer ausgeprägt als bei Kaukasiern (Camargo 1989).

1.2 Alkohol als Risikofaktor

Eine U- bzw. J-förmige Beziehung zeigt sich auch bezüglich weiterer alkoholassoziierter Erkrankungen und Defekte.

1.2.1 - für kognitive Funktionsstörungen

Die geringere Prävalenz von WSL bei moderatem Alkoholkonsum ist offenbar auch mit besserer kognitiver Funktion assoziiert, während die bei schweren Trinkern stärker ausgeprägten und häufigeren WSL mit kognitiven Dysfunktionen assoziiert zu sein scheinen. Dies macht die in anderen Studien beschriebene J-förmige Beziehung zwischen Alkoholkonsum und kognitiver Funktion verständlich (Dufouil et al. 1997, Hendrie et al. 1996, Herbert et al. 1993, Mukamal et al. 2001 a).

1.2.2 - für Demenzen

Auch im Hinblick auf Demenzen und Alkohol zeichnet sich die beschriebene U- bzw. J-Kurve ab. Es gibt Hinweise dafür, dass ein signifikant erhöhter Alkoholkonsum das Risiko für eine Demenz etwa um den Faktor 4 erhöht (Havemann-Reinecke et al. 2000, Oslin et al. 1998), während ein geringer bis mäßiger Alkoholkonsum (hier 250-500 ml Wein/d) das Risiko zu erniedrigen scheint (Orgogozo et al. 1997). In der „Hisayama Study“ erhöhte ein höherer Alkoholkonsum das Risiko für vaskuläre Demenzen (Yoshitake et al. 1995). Die „Canadian Study of Health and Aging“ zeigte gleichgerichtete Ergebnisse (Lindsay et al. 1997).

Im Rahmen der „Rotterdam Scan Study“ zeigte sich eine signifikante Verminderung des Risikos für Demenzen im Allgemeinen, wie auch für vaskuläre Demenzen im Speziellen bei geringem bis mäßigem Alkoholkonsum (Ruitenberg et al. 2002). Auch im Rahmen der „Cardiovascular Health Study“ konnte, verglichen mit Abstinenz, ein vermindertes Risiko für Demenzen, vaskuläre und Alzheimer-Demenzen gleichermaßen, bei geringem bis mäßigem Alkoholkonsum festgestellt werden. Dabei fand sich ein Trend zu einem erhöhten Demenzrisiko bei schwererem Trinken (Mukamal et al. 2003).

Ein regelmäßiger Alkoholkonsum kann jedoch zur Demenzprophylaxe nicht vorbehaltlos empfohlen werden (Orgogozo et al. 1997), zumal es möglicherweise genetisch bedingte individuelle Unterschiede bezüglich des Demenzrisikos bei geringem bis mäßigem Alkoholkonsum gibt. So war z.B. in einer Studie ein geringer bis mäßiger Alkoholkonsum bei Vorhandensein des Genotyps ApoE ε4 mit einem größeren Ausmaß von Atrophien im Bereich von Hippokampus und Amygdala verknüpft (den Hejer et al. 2004), welche wiederum mit einem erhöhten Risiko klinische Symptome einer Alzheimer-Demenz zu entwickeln, positiv verknüpft sind (Jack et al. 1999).

1.2.3 - für Depressionen

Im Rahmen der „Los Angeles Epidemiological Catchment Area Study“ konnte gezeigt werden, dass es auch zwischen Depressionen und Alkoholkonsum eine U-förmige Assoziation gibt, wobei Abstinente und schwere Trinker höhere Punktzahlen auf einer Depressionsskala erreichten, als moderate Trinker. Dieser Zusammenhang blieb auch nach Kontrolle für Geschlecht, Alter und physische Gesundheit der Studienteilnehmer bestehen (Lipton 1994). Die Alkoholkrankheit weist eine hohe Komorbidität mit Depressionen bzw. affektiven Störungen im Allgemeinen auf (Blow et al. 2007, Crum et al. 2008, Currie et al. 2005, Penick et al. 1994, Preisig et al. 2001).

1.2.4 - für Schlaganfälle

Bereits 1725 wurde Alkohol angeschuldigt, Ursache für Schlaganfälle zu sein (Sedgwick 1725). Eine Reihe von Untersuchungen zeigt die o.g. U- bzw. J-förmige Assoziation auch zwischen Alkoholkonsum und ischämischem Schlaganfall (Mukamal et al. 2005 a). Wegen der Häufigkeit des ischämischen Schlaganfalls hat mäßiger Alkoholkonsum, trotz des erhöhten Risikos für intrazerebrale Blutungen, einen positiven Effekt auf die Gesamtinzidenz aller Schlaganfälle (Reynolds et al. 2003, Schwarz und Wetterling 2002).

Der protektive Effekt ist aber möglicherweise altersabhängig und die negativen Effekte des Alkohols könnten bei jüngeren Menschen (< 40 Jahre) überwiegen (Schwarz und Wetterling 2002). Auch wird dieser Effekt möglicherweise durch das Vorhandensein des Genotyps ApoE ϵ 4 beeinflusst (Mukamal et al. 2005 a).

Schlaganfällen liegen meist Gefäßveränderungen ähnlich denen der koronaren Herzkrankheit zugrunde. Auch bezüglich der Assoziationen zwischen Alkoholkrankheit, koronarer Herzkrankheit und Herzinfarkten zeigte sich in vielen Untersuchungen eine U- bzw. J-förmige Beziehung (Corrao et al. 2000), was wiederum ähnliche pathophysiologische Mechanismen wie bei der Entstehung von WSL nahe legt. In einer Untersuchung an 49618 schwedischen Rekruten über einen Zeitraum von 25 Jahren stieg das Schlaganfallrisiko mit zunehmendem Alkoholkonsum an, ohne dass sich hier günstige Effekte ergaben (Romelsjö und Leifman 1999). Schwarz und Wetterling weisen auch darauf hin, dass es trotz der Studienlage nicht sinnvoll erscheint, Alkoholkonsum zur Schlaganfallprävention allgemein zu empfehlen (Schwarz und Wetterling 2002).

1.3 Alkohol – pathophysiologische Mechanismen

Die Annahme einer U- bzw. J-förmigen Beziehung zwischen Alkoholkonsum und Krankheiten lässt verschiedene Wirkmechanismen vermuten, die in Abhängigkeit vom Ausmaß des Alkoholkonsums und noch unbekannter individueller Faktoren unterschiedliche Relevanz erlangen können. Die Art des bevorzugt verzehrten alkoholischen Getränkes spielt dabei offenbar eine untergeordnete Rolle (Schwarz und Wetterling 2002). Der Alkoholkonsum beeinflusst das Risiko für WSL und weitere zerebrovaskuläre Läsionen möglicherweise über die Beeinflussung der folgenden Faktoren.

1.3.1 Blutviskosität und Gerinnung

Die Effekte auf das Gerinnungssystem sind vom Trinkverhalten abhängig. In hoher Konzentration hat Alkohol prokoagulatorische Effekte, in niedriger Konzentration wirkt Alkohol über eine vermehrte Produktion von Prostazyklinen und Fibrinogen, eine verminderte Thrombozytenaggregabilität und eine erhöhte Aktivität von „tissue plasminogen activator“ antikoagulatorisch (Hillbom und Numminen 1998, Mukamal et al. 2001 b, Renaud et al. 1992, Rimm et al. 1999, Schwarz und Wetterling 2002).

In der „Framingham Offspring Study“ war der Konsum von Alkohol umgekehrt proportional sowohl zur Aktivierung als auch zur Aggregation von Thrombozyten (Mukamal et al. 2005 b). Bei regelmäßigem Alkoholkonsum werden vor allem antikoagulatorische Effekte beobachtet, während nach dem Absetzen Rebound-Effekte mit einer Aktivierung des Gerinnungssystems auftreten (Hillbom und Numminen 1998). Der antiatherogene Effekt des Alkohols funktioniert jedoch bei den kleinen penetrierenden zerebralen Arterien, die bei der Pathogenese von WSL eine zentrale Rolle spielen, möglicherweise nicht (Reed et al. 1988). Kein oder ein sehr geringer Alkoholkonsum (U- bzw. J-Kurve) ist, wie ein hoher Alkoholkonsum, mit erhöhten Serumspiegeln von Fibrinogen verknüpft (Mennen et al. 1999).

Der Missbrauch von Alkohol ist ferner oft mit dem Zigarettenrauchen assoziiert. Beides führt zu einer Zunahme der Blutviskosität (Wolf 1986).

1.3.2 Gefäßtonus

Alkohol beeinflusst die Durchblutung abhängig von der Dosis pro Zeit und dem Gesundheitszustand des Trinkers und führt sowohl zu einer Vasodilatation als auch zu Vasospasmen, orthostatischer Hypotonie und Gefäßrupturen, wobei Schlaganfälle vor allem beim „binge-drinking“ und bei Frauen gefürchtet sind (Altura und Altura 1984, 1987, 1999, Kauhanen et al. 1999, Narkiewicz et al. 2000, Zhang et al. 1997). Einige Studien ermittelten im Tierversuch alkoholinduzierte Vasospasmen (Altura et al. 1983, Gordon et al. 1995).

Beim Menschen wurden zudem alkoholinduzierte Koronarspasmen beschrieben (Oda et al. 1994), was wiederum eine gemeinsame Pathogenese von kardiovaskulären und zerebrovaskulären Erkrankungen nahe legt. Bei chronisch Alkoholkranken konnte mehrfach ein verminderter zerebraler Blutfluss nachgewiesen werden (Demir et al. 2002, Gdovinová 2001, Oishi et al. 1999, Suzuki et al. 2002).

1.3.3 Demyelinisierungen

Unabhängig von der Diskussion über zerebrovaskuläre Effekte ist bekannt, dass chronischer Alkoholismus mit Malnutrition Demyelinisierungen im ZNS bewirkt (Galucci et al. 1989). Wie bereits erwähnt wurden Läsionen in Form vaskulärer, glialer, neuronaler und myelinbezogener Degeneration bei Alkoholikern schon 1928 beschrieben (Gamper 1928).

Neuropathologische Untersuchungen an Menschen und Tieren zeigten, dass Alkohol zu einer Volumenreduktion der weißen Substanz und einer partiellen Degeneration oder einem Verlust spezifischer Neurone führt (Mann und Widmann 1995). Demyelinisierungen zeigen sich besonders deutlich bei den bekannten fokalen alkoholassoziierten Störungen wie der Wernicke-Korsakoff-Enzephalopathie, den zentralen pontinen und extrapontinen Myelinosen (Havemann-Reinecke et al. 2000) sowie beim Marchiafava-Bigniami-Syndrom (Ferraci et al. 1999, Gass et al. 1998, Oishi et al. 1999).

1.3.4 Prooxidative Effekte

Alkohol hat sowohl antioxidative als auch prooxidative Wirkungen, wobei bei geringem Konsum die antioxidativen Wirkungen überwiegen (Hillbom 1999).

Ein erhöhter Alkoholkonsum ist häufig mit erhöhtem Zigarettenkonsum und ernährungsbedingt niedrigen Spiegeln von Antioxidanzien (z.B. alpha-Tokopherol, beta-Karotin, Lycopene) verknüpft (Kitamura et al. 1997, Margetts und Jackson 1993, Price et al. 1999, Stryker et al. 1988, Ward und Peters 1992).

1.3.5 Lipidstoffwechsel

Alkohol hat sowohl positive als auch negative Wirkungen auf den Lipidstoffwechsel. Es kommt zu einem Anstieg von HDL-Cholesterin, aber auch zu einer Hypertriglyzeridämie (Gaziano et al. 1993, Gaziano et al. 1999, Rimm et al. 1999).

1.4 Zusammenfassung und Fragestellung

Die Datenbasis bezüglich der Rolle des Alkohols bei der Entstehung von WSL ist bis heute schlecht und die Ergebnisse sind z.T. widersprüchlich. Während eine Vielzahl von Untersuchungen belegt hat, dass die bekannten zerebrovaskulären Risikofaktoren auch zu einem vermehrten Auftreten dieser Läsionen führen, ist die Kenntnis über einen erhöhten Alkoholkonsum als Risikofaktor noch gering.

Eine Reihe von Risikofaktoren, die bekanntermaßen im Rahmen eines erhöhten Alkoholkonsums verändert sind, wie z.B. Gerinnung, Rauchen, Ernährung, Kreislaufdysregulation u.a.m., sind gleichzeitig bekannte Risikofaktoren für WSL. Hinzu kommen Erkenntnisse über direkt neurotoxische Effekte der Substanz Alkohol. Es ist anzunehmen, dass chronisch Alkoholranke durch die o.g. Zusammenhänge sowie durch die mit einem erhöhten Alkoholkonsum assoziierten Risikofaktoren überdurchschnittlich häufig und zu einem früheren Zeitpunkt WSL entwickeln als Nicht-Alkoholranke.

Möglicherweise wurden andere wichtige Risikofaktoren für WSL durch die Vielzahl von Untersuchungen an alten und sehr alten Patienten in der Vergangenheit unterbewertet. Es ist nicht verwunderlich, dass WSL und die arterielle Hypertonie bei älteren Patienten hoch miteinander korrelieren, da beide für sich Phänomene des höheren Lebensalters sind. Es erscheint somit sinnvoll, putative Risikofaktoren für WSL an jüngeren, möglichst gesunden, Patienten zu untersuchen, und so einer rechtzeitigen Prävention der mit WSL assoziierten Krankheiten zugänglich zu machen.

WSL sind sehr gewöhnliche Phänomene bei älteren, nicht dementen, Patienten. Im Gegensatz zu jüngeren Patienten scheinen sie bei älteren kein Beweis eines gegenwärtigen pathologischen Prozesses zu sein und ihre Bedeutung könnte sich mit zunehmendem Lebensalter verändern (Piguet et al. 2003). Allerdings erscheint es durchaus plausibel, Phänomene, die im Rahmen des Alterns physiologischerweise auftreten, zumindest dann als pathologisch zu werten, wenn sie schon bei jüngeren Patienten mit bekannten Risikofaktoren, hier der Alkoholkrankheit, überdurchschnittlich häufig zu finden sind und darüber hinaus mit einer erhöhten Inzidenz verschiedener neurologischer wie psychiatrischer Erkrankungen korrelieren. Dies ist insbesondere deswegen von praktischer Bedeutung, weil sich WSL bei Alkoholkranken unter langfristiger Abstinenz möglicherweise zurückbilden (O'Neill et al. 2001). Es gibt ferner Hinweise dafür, dass der Progress von WSL durch die Behandlung zerebrovaskulärer Risikofaktoren aufgehalten oder zumindest verlangsamt werden kann (Cook et al. 2004). Andere Autoren weisen darauf hin, dass alkoholbedingte WSL möglicherweise irreversibel sind (Fein et al. 2009), was wiederum das Risiko für die mit WSL assoziierten Erkrankungen erhöhen würde. Das Auftreten von WSL, besonders bei jüngeren Patienten, sollte den Arzt daher veranlassen nach potentiellen zerebrovaskulären Risikofaktoren zu suchen und diese zu behandeln (Smith und Hendrie 1992).

Bislang haben sich erst sehr wenige Untersuchungen gezielt mit dem Phänomen fokaler WSL bei jungen Alkoholkranken beschäftigt. Wichtige bekannte Risikofaktoren für WSL wurden oft vernachlässigt. Deshalb erscheint es notwendig, die Zusammenhänge zwischen kernspintomographisch festgestellten Läsionen der weißen Substanz bezüglich ihrer Häufigkeit und Lokalisation (subkortikal / periventrikulär) und Variablen der Alkoholkrankheit genauer zu beleuchten. Hierbei wird in der vorliegenden Studie neben der Art und der Menge des Alkoholkonsums insbesondere auch auf Aspekte der körperlichen Gesundheit der Alkoholkranken geachtet. Gleichzeitig werden schon bekannte Risikofaktoren für WSL kontrolliert. Zwar wurden in anderen Studien Patienten mit Alkoholkonsum eingeschlossen, jedoch in der Regel keine Alkoholkranken bzw. Alkoholabhängigen. Auch wurde das Alter als Kofaktor in der Regel nicht berücksichtigt.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, die Prävalenz von WSL bei jüngeren Alkoholkranken zu ermitteln sowie die Frage zu beantworten, welche Parameter bei diesen Patienten mit dem Vorhandensein von WSL verknüpft sind, um so einen Beitrag zum Verständnis dieser Läsionen zu leisten.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

Für die vorliegende Studie wurden die Patienten der Station 4099 der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Georg-August-Universität Göttingen, einer Station zur ambulanten wie auch stationären Therapie von legalen Suchterkrankungen, insbesondere der Alkoholkrankheit, angesprochen.

Es sollten etwa 100 Patienten beiderlei Geschlechts im Alter von 18-60 Jahren in die Untersuchung eingeschlossen werden, die zum Zeitpunkt der Untersuchung unter einer gesicherten Alkoholabhängigkeit gemäß ICD-10 (Dilling et al. 1991) F10.2 litten. Da es sich um eine Untersuchung an Erwachsenen handelte wurden Patienten ab einem Alter von 18 Jahren eingeschlossen. Die obere Altersgrenze wurde gewählt, da ein höheres Lebensalter per se ein bekannter Risikofaktor für Läsionen der weißen Substanz, auch im Sinne physiologischer Alterungsprozesse, ist. Die vorliegende Untersuchung hingegen soll einen erhöhten Alkoholkonsum bei jüngeren Patienten als möglichen Risikofaktor für Läsionen der weißen Substanz beleuchten. Voraussetzung für die Untersuchung war eine freiwillige Teilnahme.

Es galten die üblichen Ausschlusskriterien für die Durchführung einer Magnetresonanztomographie. Ferner wurden gemäß den o.g. Altersgrenzen alle Patienten, die jünger als 18 Jahre bzw. älter als 60 Jahre waren, ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien bestanden nicht, eine Vorauswahl der Patienten fand nicht statt.

Insgesamt wurden im Zeitraum vom 30.01.2001 bis zum 05.03.2003 166 Patienten, die sich im Rahmen einer Alkoholentzugs- bzw. Entgiftungstherapie auf der Station 4099 Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik Göttingen befanden, angesprochen.

Bei 102 dieser Patienten konnte eine Magnetresonanztomographie des Schädels durchgeführt werden.

Die verbleibenden 64 Patienten erfüllten entweder die Einschlusskriterien nicht, d.h. sie waren älter als 60 Jahre und / oder die Diagnose Alkoholkrankheit konnte nicht gestellt werden oder sie wurden, z.T. gegen ärztlichen Rat, entlassen, bevor eine Magnetresonanztomographie durchgeführt werden konnte. Die Tatsache, dass von den Patienten, die ihre stationäre Entzugstherapie vorzeitig und gegen ärztlichen Rat beendeten, oft kein MRT-Bild des Schädels angefertigt werden konnte, könnte insofern zu einer Verzerrung geführt haben, als Patienten mit besonders großem Suchtdruck und besonders geringer Krankheitseinsicht nicht berücksichtigt wurden. In diesem Zusammenhang sei auch darauf hingewiesen, dass die in dieser Studie untersuchten Patienten sich freiwillig in eine stationäre Entzugs- bzw. Entgiftungsbehandlung begaben. Dies setzt ein hohes Maß an Krankheitseinsicht voraus und ist sicherlich eng mit kognitiven Fähigkeiten, sozialem Umfeld sowie der Bereitschaft die eigene körperliche wie seelische Gesundheit zu erhalten, verknüpft. Aufgrund der beiden o.g. genannten Aspekte ist anzunehmen, dass das in dieser Studie untersuchte Patientenkollektiv nicht repräsentativ für die Mehrzahl der etwa 2½ Millionen in Deutschland lebenden Alkoholkranken ist. Eine Verzerrung ist somit in Richtung eines überdurchschnittlich guten allgemeinen Gesundheitszustandes anzunehmen.

Andere Patienten lehnten eine Magnetresonanztomographie aufgrund von Platzangst, fehlender Bereitschaft metallenen Schmuck abzulegen oder anderen persönlichen Gründen ab. Bei einem Patienten war eine Magnetresonanztomographie aufgrund eines Metallimplantates im Schädel kontraindiziert.

Von den 102 Patienten, von denen ein MRT-Bild angefertigt werden konnte, wurden nachträglich zwei aus der Studie ausgeschlossen. Bei einer Patientin konnte die Verdachtsdiagnose Alkoholabhängigkeit nicht bestätigt werden. Ein Patient hatte einen Hirntumor unklarer Genese und wurde deswegen aus der Studie ausgeschlossen.

Letztlich konnten, wie geplant, 100 Patienten ausgewertet werden. Alle waren Kaukasier. Von diesen 100 Patienten waren 84 dazu bereit, die Fragen zu ihrer Vorgeschichte in einem persönlichen Gespräch zu beantworten. Die diesbezüglichen Daten der verbleibenden 16 Patienten wurden, soweit möglich, den Krankenakten sowie den Entlassungsbriefen entnommen. Die 16 Patienten, die zu einem persönlichen Gespräch nicht bereit waren, unterschieden sich in zwei Punkten signifikant (Mann-Whitney-*U*-Test) von den restlichen 84 Patienten. Zum einen hatten sie einen im Durchschnitt signifikant niedrigeren alpha-Tokopherol-Spiegel ($p=0,04$). Dies könnte zum einen an einer schlechteren Ernährung dieser Patienten gelegen haben, die wiederum in ihrer Persönlichkeitsstruktur, welche sie dazu veranlasste ein persönliches Gespräch abzulehnen, begründet liegen könnte. Hierzu sind jedoch im Rahmen dieser Studie keine verlässlichen Aussagen möglich. Zum anderen hatten diese Patienten eine durchschnittlich signifikant geringere Anzahl von Abstinenzphasen. Es ist anzunehmen, dass der Grund hierfür in dem Fehlen eines Interviews selbst liegt, da die Patienten zu diesem Punkt nicht befragt werden konnten.

Bezüglich der anderen untersuchten Variablen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Interview festgestellt werden (Mann-Whitney-*U*-Test).

2.2 Anamnese und medizinische Untersuchung der Patienten

Die Daten der einzelnen Patienten wurden mittels eines vor Beginn der Studie erarbeiteten Auswertungsbogens erhoben. Die Zusammenstellung der hier aufgeführten Parameter basiert, neben der Erfassung der Routineparameter, auf den bereits bekannten Risikofaktoren, die mit Läsionen der weißen Substanz wie auch der vaskulären Demenz in Verbindung gebracht werden (Hébert et al. 2000, Schmidt et al. 1997, Stoppe et al. 1995). Der Fragestellung entsprechend wurden diese Parameter um den Faktor Alkohol erweitert. Die anamnestischen Daten, insbesondere die Suchtanamnese, wurden in einem persönlichen Gespräch erhoben.

Sie beruhen auf den subjektiven Angaben der Patienten und wurden, soweit vorhanden, mit den Angaben in den Krankenakten ergänzt. Andernfalls wurden diese Daten, so wie die Laborparameter, ausschließlich den Krankenakten entnommen.

Zur Beurteilung der Schwere der Alkoholkrankheit und zur möglichst genauen Erfassung der konsumierten Alkoholmengen wurde der Münchner-Alkoholismus-Test-Fremdanamnese (MALT-F) in 2., ergänzter, Auflage herangezogen (Feuerlein et al. 1979). Der Unterpunkt „Foetor alcoholicus (zum Zeitpunkt der ärztlichen Untersuchung)“ wurde bei allen Patienten als nicht zutreffend gewertet, da sich die Patienten zum Zeitpunkt der Befragung in stationärer Behandlung befanden.

Auch die für die Auswertung der Studie nach unserer Ansicht relevanten Vor- oder Begleiterkrankungen wurden erfasst. Bei allen stationär aufgenommenen Patienten erfolgte eine neurologisch-psychiatrische Aufnahmeuntersuchung und es wurden nach Möglichkeit die folgenden Variablen bestimmt.

Als Risikofaktoren für zerebrovaskuläre Läsionen wurden Alter, Geschlecht, Body-mass-index (BMI), Blutdruck, Diabetes mellitus, Nüchternblutzucker, kardiovaskuläre Vorerkrankungen [Herzinfarkt, Angina pectoris, Herzfehler, Herzrhythmusstörungen, Hinweise auf Arteriosklerose, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), koronare Herzerkrankung (KHK)], Nikotinmissbrauch, Lipoproteinstatus, ApoE-Genotyp, Fibrinogen, Ernährungsgewohnheiten, sowie die Konzentration wichtiger Antioxidanzien (beta-Karotin, alpha-Tokopherol, Lycopon) bestimmt.

Die Gesamtdauer des regelmäßigen Alkoholkonsums, die Dauer der Abhängigkeit, das Alter bei Erstkonsum, die Anzahl der Entzugssyndrome (ohne Komplikationen, mit Krampfanfällen, ICD-10 F30-31), die Anzahl der Entzugssyndrome mit Delir (ohne Komplikationen, mit Krampfanfällen, ICD-10 F40-41), die Phasen der Abstinenz (Dauer, Anzahl), die Art des vornehmlich konsumierten alkoholischen Getränkes [Bierartige (ca. 5 Vol. %), Wein- / Likörartige (ca. 10-20 Vol. %), Spirituosen (ca. 40 Vol. %), alle vorgenannten alkoholischen Getränke], sowie Folsäure-, Thiaminkonzentration (Vitamin B1) und Kobalaminkonzentration (Vitamin B12) im Blut, Gamma-Glutamyl-Transferase (G-GT), Glutamat-Oxalazetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) und das mittlere korpuskuläre Volumen (MCV), der Clomethiazolverbrauch während des stationären Aufenthaltes (als Maß für die vegetative Funktionsbeeinträchtigung) und der o.g. MALT-F wurden als alkoholbezogene Parameter erhoben.

Als neurologisch-psychiatrisch wichtige Befunde wurden ZNS-relevante Vorerkrankungen [transitorische ischämische Attacke (TIA), ischämischer Insult / Schlaganfall, intrazerebrale Blutung, Epilepsie, Schädelhirntrauma (mit Bewusstlosigkeit)], eine relevante Exposition mit Lösungsmitteln, Pestiziden sowie der Konsum anderer Rauschmittel ermittelt.

Neben dem Alkohol wurde der Konsum folgender Rauschmittel dokumentiert: Kokain, Tetrahydrocannabinol (THC), Ecstasy (XTC, z.B. MDMA = 3,4-Methylendioxy-N-methylamphetamin), Opiate, Benzodiazepine, Barbiturate, Amphetamine, Schnüffelstoffe.

Ferner wurden die folgenden Routineparameter bestimmt: Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (Hkt), Leukozyten (Leu), Thrombozyten (Thr), Natrium (Na), Kalium (K), Kalzium (Ca), Kreatinkinase (CK), LDH (Laktat-Dehydrogenase), Gesamteiweiß, Kreatinin sowie die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und die Thromboplastinzeit (TPZ).

2.3 Auswertungsbogen

Nummer in der Studie:

Name / Aufkleber:

Datum:

Persönliche Daten und Vorgeschichte:

- Alter [J]:
- Geschlecht [m/w]:
- Körpergröße[m]:
- Gewicht [kg]:
- BMI [kg/m²]:

Bildung:

- Schulbildung [J] :
(wiederholte Jahre werden nicht gezählt)
- erreichter Abschluss :
 - keiner:
 - Hauptschulabschluss:
 - Realschulabschluss:
 - Abitur:

Am längsten ausgeübte berufliche Tätigkeit:

Relevante Exposition mit:

- Lösungsmitteln:
- Pestiziden:

Ernährung:

- Malnutrition:
- regelmäßiger Verzehr von frischem Obst / Gemüse:
- häufig Fisch:
- häufig Fleisch:
- häufig Milchprodukte:
- ausschließlich Ernährung mit Alkohol über mehrere Wochen:

ZNS-relevante Vorerkrankungen:

- transitorische ischämische Attacke:
- ischämischer Insult / Schlaganfall:
- intrazerebrale Blutung:
- Epilepsie:
- Schädelhirntrauma (mit Bewusstlosigkeit):

kardiovaskuläre Vorerkrankungen:

- Herzinfarkt:
- Angina pectoris:
- Herzfehler:
- Hinweis auf Herzrhythmusstörungen:
- Hinweis auf Arteriosklerose:
 - Hinweis auf pAVK:
 - Hinweis auf KHK:

Hypertonie:

- Blutdruck in der Untersuchungssituation [mmHG]:
- Hinweis auf Induktion durch Alkohol:
- Unabhängig / essentiell:
- Vorbestehende antihypertensive Medikation:

Hypotonie:

Orthostaseneigung:

Diabetes mellitus:

- Nicht-insulinpflichtig:
- Insulinpflichtig:
- Dauer [J] :

Rauchen [Packungsjahre (= Anzahl der Packungen pro Tag x Jahre)]:

Clomethiazolverbrauch während des stationären Aufenthaltes [mg]:

Medikation gemäß Hauptgruppenverzeichnis der Roten Liste:

Laborwerte:

Blutbild:

- Hb:
- Hämatokrit:
- Leukozyten:
- Thrombozyten:
- MCV:

Elektrolyte:

- Natrium:
- Kalium:
- Kalzium:

Leberenzyme:

- GOT:
- GPT:
- G-GT:

Weitere Laborwerte:

- CK:
- LDH:
- Nüchternblutzucker:
- Gesamteiweiß:
- Kreatinin:

Allgemeine Hinweise auf Gerinnungsstörung:

- aPTT:
- TPZ:
- Fibrinogen:

Allgemeine Hinweise auf Fettstoffwechselstörung:

- LDL:
- HDL:
- Triglyzeride:

Vitamine:

- Vitamin B1:
- Vitamin B12:
- Folsäure:
- beta-Karotin:
- alpha-Tokopherol:
- Lykopen:

ApoE-Genotyp:**Alkoholmissbrauch:****Gesamtdauer des regelmäßigen Alkoholkonsums:**

Dauer der Abhängigkeit:

- kontinuierlich:
- intermittierend:

Alter bei Erstkonsum:**Anzahl der Entzugssyndrome:**

- ohne Komplikationen:
- mit Krampfanfällen:

Anzahl der Entzugssyndrome mit Delir:

- ohne Komplikationen:
- mit Krampfanfällen:

Phasen der Abstinenz:

- Anzahl:
- Dauer:

Art des vornehmlich konsumierten Getränkes:

- Bierartige (ca. 5 Vol. %):
- Wein- / Likörartige (ca. 10-20 Vol. %):
- Spirituosen (ca. 40 Vol. %):
- Alle:

Konsum anderer Rauschmittel als Alkohol:

- Kokain:
- THC:
- XTC:
- Opiate:
- Benzodiazepine:
- Barbiturate:
- Amphetamine:
- Schnüffelstoffe:

MALT-F*

		Trifft zu	Trifft nicht zu
1.	Lebererkrankung (Mindestens ein klinisches Symptom: Z. B. vermehrte Konsistenz, Vergrößerung, Druckdolenz o.a. und mindestens ein pathologischer Laborwert: Z.B. GOT, GPT oder G-GT sind notwendig.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Polyneuropathie (Trifft nur zu, wenn keine anderen Ursachen bekannt sind, z.B. Diabetes mellitus oder eindeutige chronische Vergiftungen.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	Delirium tremens (jetzt oder in der Vorgeschichte)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	Alkoholkonsum von mehr als 150 ml (bei Frauen 120 ml) reinen Alkohols pro Tag, mindestens über einige Monate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	Alkoholkonsum von mehr als 300 ml (bei Frauen 240 ml) reinen Alkohols ein- oder mehrmals im Monat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	Foeter alcoholicus (z. Zt. der ärztlichen Untersuchung)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	Familienangehörige oder engere Bezugspersonen haben schon einmal Rat gesucht wegen Alkoholproblemen des Patienten (z.B. beim Arzt, der Familienfürsorge oder anderen entsprechenden Einrichtungen).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

MALT-F-Punktwert:

Anhaltspunkte zur Bestimmung der reinen Alkoholmengen:

Alkoholgehalt verschiedener Getränke	Getrunkene Mengen [ml]	
	zu 4. täglich	zu 5. 1 x im Monat
1,0 l Bier (ca. 4 % Alkohol) = 40 ml		
0,7 l Wein (ca. 10 % Alkohol) = 70 ml		
0,7 l Sekt (ca. 12 % Alkohol) = 84 ml		
0,7 l Südwein (ca. 20 % Alkohol) = 140 ml		
0,7 l Likör (ca. 30 % Alkohol) = 210 ml		
0,7 l Schnaps (ca. 40 % Alkohol) = 280 ml		
1 kl. Schnaps (ca. 2 cl, 40 % Alkohol) = 8 ml		
1 gr. Schnaps (ca. 4 cl, 40 % Alkohol) = 16 ml		
Gesamtalkoholmenge [ml] (täglich bzw. 1x im Monat)		

***MALT-F: Münchner-Alkoholismus-Test-Fremdanamnese nach Feuerlein et al. in 2., ergänzter, Auflage**

2.4 Magnetresonanztomographische Untersuchungen

2.4.1 Untersuchungstechnik

Alle Untersuchungen wurden mit einem Philips-Gyroscan-ASC NT mit 1,5 Tesla der Abteilung für Neuroradiologie der Georg-August-Universität Göttingen durchgeführt. Dabei wurden folgende Sequenzen verwendet:

1. T2-gewichtetes Turbo Spinecho, SPIR (TR 2818 ms, TE 120 ms)
2. Turbo-FLAIR (TR 6000 ms, TE 100 ms).

Es wurden je 20 Schichten bei einer Schichtdicke von 6 mm, gap 0,6 mm, NSA Aquisition, Matrixgröße 256x256 Pixel, field of view 250 mm, dargestellt. Die Aufnahmen wurden in transversaler Schnitfführung nativ, das heißt ohne Verwendung von Kontrastmitteln, angefertigt.

Die MRT-Bilder wurden routinemäßig von der Abteilung für Neuroradiologie der Georg-August-Universität Göttingen ausgewertet, sowie im Rahmen einer zweiten Sichtung in Zusammenarbeit mit einer unabhängigen, erfahrenen Neuroradiologin, OÄ Dr. A. Riegel, der o.g. Abteilung, die für die klinischen Daten „verblindet“ war, speziell auf Läsionen der weißen Substanz untersucht. Die Läsionen wurden nach ihrer Lage und Größe beurteilt.

2.4.2 Auswertung der Magnetresonanztomographie:

Zur Auswertung der Magnetresonanztomographie wurde die folgende Bewertungsskala für Läsionen der weißen Substanz, in Anlehnung an Fazekas et al. 1987, angewandt (Fazekas et al. 1987, Mäntylä et al. 1997, Scheltens et al. 1998):

periventrikuläre WSL:

- Kleine Kappe: ≤ 5 mm Durchmesser, glatte Ränder
- Große Kappe: 6-10 mm Durchmesser, überwiegend glatte (runde) Ränder
- Ausgedehnte Kappe: > 10 mm Durchmesser, irreguläre Ränder

WSL an den Körpern der Seitenventrikel:

- Dünne Linien: ≤ 5 mm Durchmesser, glatte Ränder
- Schwacher „Halo“: 6-10 mm Durchmesser, überwiegend glatte (runde) Ränder
- Irregulärer „Halo“: > 10 mm Durchmesser, irreguläre Ränder, Ausdehnung in die subkortikale weiße Substanz

subkortikale WSL (deep white matter hyperintensities):

- Kleine fokale Läsionen: ≤ 5 mm Durchmesser, meist rund
- Große fokale Läsionen: 6-10 mm Durchmesser, meist rund
- Fokal konfluierende Läsionen: 11-25 mm Durchmesser, oft verschiedene Formen und unregelmäßige Ränder
- Diffus konfluierende Läsionen: > 25 mm, meistens irreguläre Ränder
- Ausgedehnte Läsionen: kein Fokus erkennbar, betrifft Mehrheit der weißen Substanz

2.5 Bestimmung von Vitamin B1 und Lykopen

Neben den oben genannten Routineuntersuchungen wurde nach Möglichkeit das Vitamin B1 bestimmt. Eine Methode für die angestrebte Bestimmung von Lykopen konnte während des Zeitraumes der Untersuchung nicht ausreichend etabliert werden. Die erzielten Ergebnisse wurden aufgrund mangelnder Reproduzierbarkeit nicht ausgewertet.

Die zusätzlich benötigten Blutproben, je eine Monovette Lithium-Heparinat, wurden den Patienten kurz nach der stationären Aufnahme innerhalb von maximal 24 Stunden im Rahmen der routinemäßigen Blutabnahme abgenommen. Dies geschah nicht bei Patienten, die von einer anderen Station des Klinikums verlegt wurden, da diese in der Regel bereits mit Vitaminpräparaten behandelt worden waren. Die gewonnen Proben (0,6 ml Vollblut) wurden sofort gekühlt und bei -18°C eingefroren.

Die Proben wurden in Zusammenarbeit mit dem Zentrallabor der klinischen Chemie des Universitätsklinikums Göttingen ausgewertet. Hierzu wurde von einem unabhängigen Mitarbeiter dieser Abteilung, Dr. rer. nat. P.D. Niedmann, der für die klinischen Daten „verblindet“ war, ein handelsüblicher Reagenzienkit (Chromsystems – Instruments & Chemicals GmbH München, Reagenzienkit für die HPLC-Analytik von Vitamin B1, in Vollblut, Best.-Nr.: 35000) verwendet.

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Statistik der Georg-August-Universität Göttingen unter Anwendung des Programms Statistica (Statistica Version 5, '97 Edition. StatSoft Inc. 1997). Zur Anwendung kamen der Mann-Whitney-*U*-Test, die Spearman-Rank-Order-Correlation sowie der Chi^2 -Test.

Mit dem Erstgenannten wurde geprüft, ob sich die Gruppen der Patienten mit und ohne WSL bezüglich der untersuchten Parameter signifikant unterscheiden.

Die Zweitgenannte wurde angewandt, um zu untersuchen, inwieweit die Dauer des regelmäßigen Alkoholkonsums bzw. die Dauer der Alkoholabhängigkeit mit dem Lebensalter der Studienteilnehmer korrelierten.

Der Chi²-Test wurde angewandt, um zu prüfen, ob Patienten mit bzw. ohne WSL signifikant häufiger einen bestimmten ApoE-Genotyp aufwiesen. Für alle Ergebnisse wurde $p < 0,05$ als Signifikanzniveau festgelegt.

2.7 Ethik

Die vorliegende Studie wurde unter der Antragsnummer 26/7/01 von der Ethikkommission der Georg-August-Universität Göttingen genehmigt. Jeder der untersuchten Patienten wurde mündlich und schriftlich aufgeklärt und gab sein schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

3 Ergebnisse

3.1 Altersverteilung der Patienten

Die Altersspanne der untersuchten Patienten reichte von 25-60 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug 44 Jahre. Die Patienten verteilten sich folgendermaßen auf die im Weiteren verwendeten Altersdekaden:

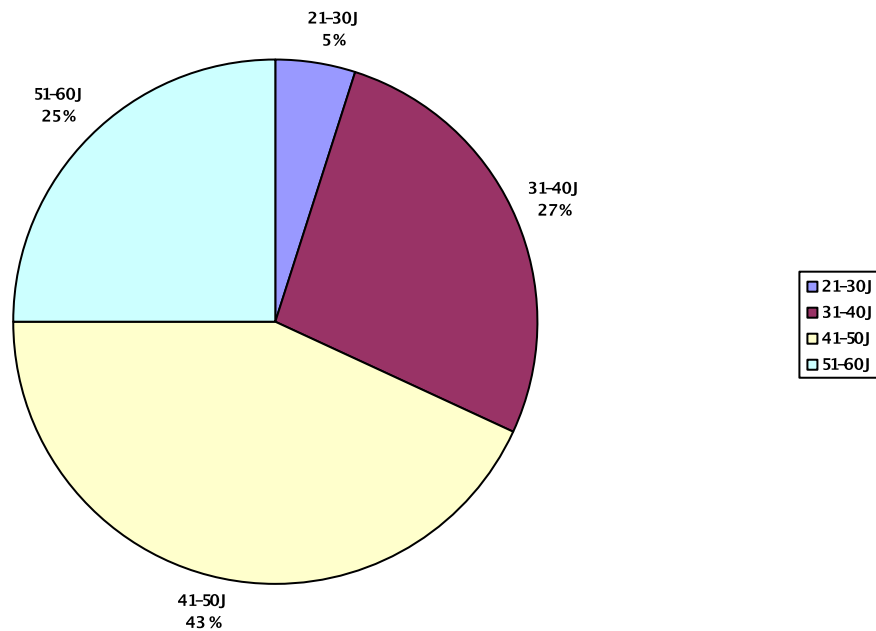


Abbildung 1: Altersverteilung der Patienten

3.2 Geschlechtsverteilung der Patienten

Es wurden 64 Männer und 36 Frauen untersucht.

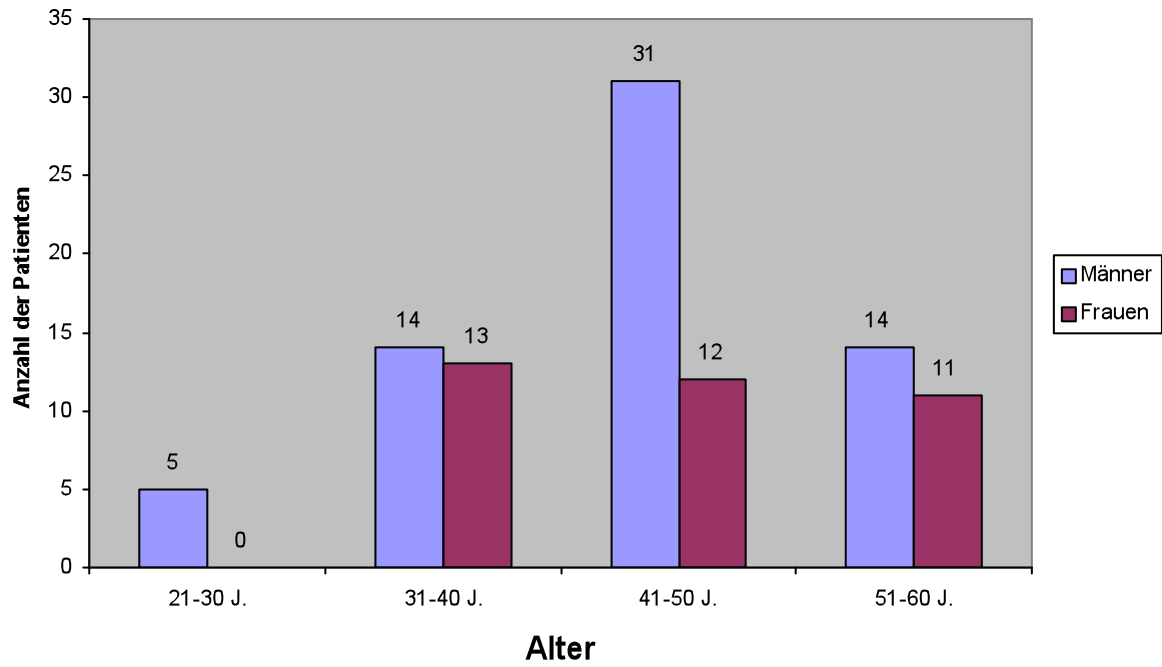


Abbildung 2: Geschlechtsverteilung der Patienten

3.3 Läsionen der weißen Substanz

Ingesamt wurden bei der Auswertung der MRT-Aufnahmen 49 einzelne Läsionen gefunden, die sich gemäß der verwendeten Skala wie folgt verteilen:

Tabelle 1: Gesamtzahl der festgestellten Läsionen der weißen Substanz

	21-30 J.	31-40 J.	41-50 J.	51-60 J.	Summe
Subkortikale kleine fokale WSL \leq 5mm	0	4	19	11	34
Periventrikuläre kleine Kappen \leq 5mm	0	1	5	3	9
Periventrikuläre große Kappen 6-10 mm	0	0	1	0	1
Periventrikuläre dünne Linien \leq 5mm	0	1	2	1	4
Periventrikulärer schwacher „Halo“ 6-10 mm	0	0	1	0	1
Summe	0	6	28	15	49

Die nicht aufgeführten Punkte der Bewertungsskala blieben unbesetzt, d.h. größere Läsionen wurden nicht gefunden.

Die Läsionen verteilten sich folgendermaßen auf die Patienten:

Tabelle 2: Verteilung der festgestellten Läsionen bei den Patienten

	21-30 J.	31-40 J.	41-50 J.	51-60 J.	Summe
Anzahl der Patienten	5	27	43	25	100
Ausschließlich subkortikale WSL	0	2	15	8	26
Ausschließlich periventrikuläre WSL	0	1	3	1	5
Subkortikale und periventrikuläre WSL	0	1	4	3	8
Summe	0	5	22	12	39

39 der 100 ausgewerteten MRT-Bilder wiesen Läsionen der weißen Substanz auf. Bei 49 gefundenen Läsionen insgesamt hatten also einige Patienten mehr als eine Läsion. Fünf Patienten hatten ausschließlich periventrikuläre Läsionen der weißen Substanz. Von diesen hatten zwei Patienten periventrikuläre kleine Kappen (≤ 5 mm im Durchmesser) mit glatten Rändern, zwei Patienten subkortikale dünne Linien an den Körpern der Seitenventrikel (≤ 5 mm im Durchmesser) mit glatten Rändern. Ein Patient hatte periventrikuläre kleine Kappen (≤ 5 mm im Durchmesser) mit glatten Rändern und subkortikale dünne Linien an den Körpern der Seitenventrikel (≤ 5 mm im Durchmesser) mit glatten Rändern.

Von den acht Patienten, die sowohl subkortikale als auch periventrikuläre WSL hatten, hatten sechs subkortikale kleine fokale WSL (≤ 5 mm) und periventrikuläre kleine Kappen (≤ 5 mm) mit glatten Rändern.

Ein Patient hatte subkortikale kleine fokale Läsionen der weißen Substanz ($\leq 5\text{mm}$) und periventrikuläre dünne Linien an den Körpern der Seitenventrikel ($\leq 5\text{mm}$ im Durchmesser) mit glatten Rändern. Ein Patient hatte subkortikale kleine fokale Läsionen der weißen Substanz ($\leq 5\text{ mm}$) und periventrikuläre große Kappen (6-10mm im Durchmesser) mit überwiegend glatten (runden) Rändern und einem schwachen „Halo“ [6-10 mm im Durchmesser mit überwiegend glatten (runden) Rändern].

Zusammenfassend hatten von den insgesamt 39 Patienten, bei denen WSL gefunden werden konnten, 34 Patienten subkortikale kleine fokale Läsionen der weißen Substanz ($\leq 5\text{mm}$) und 13 Patienten periventrikuläre Läsionen der weißen Substanz, wobei acht Patienten Läsionen beider Lokalisationen hatten.

Tabelle 3: Anzahl der Patienten mit subkortikalen / periventrikulären Läsionen

	21-30 J.	31-40 J.	41-50 J.	51-60 J.	Summe
Subkortikale WSL	0	4	19	11	34
Periventrikuläre WSL	0	2	7	4	13
Subkortikale und periventrikuläre WSL	0	-1	-4	-3	-8
Summe	0	5	22	12	39

3.4 Häufigkeit von WSL bei Vorliegen mutmaßlicher Risikofaktoren für WSL sowie Verteilung dieser bei Patienten mit und ohne WSL

3.4.1 Alter:

Die Patienten mit WSL waren mit 47 Jahren im Durchschnitt signifikant ($p=0,02$) älter, als die Patienten ohne WSL, deren Durchschnittsalter 42 Jahre betrug. Dieser signifikante Unterschied blieb auch bei selektiver Betrachtung von Patienten mit subkortikalen bzw. periventrikulären Läsionen bestehen.

Sowohl das Durchschnittsalter der Patienten mit ausschließlich subkortikalen als auch jenes der Patienten mit ausschließlich periventrikulären WSL betrug 47 Jahre. Die Patienten, die sowohl subkortikale als auch periventrikuläre WSL hatten, waren mit durchschnittlich 48 Jahren geringfügig älter.

Die Patienten mit und ohne WSL verteilten sich folgendermaßen auf die einzelnen Alterdekaden:

Tabelle 4: Anzahl der Patienten mit subkortikalen / periventrikulären Läsionen

	21-30 J.	31-40 J.	41-50 J.	51-60 J.
Patienten mit WSL N=39	0 % 0/39 (0 %)	19 % 5/39 (13 %)	51 % 22/39 (56 %)	48 % 12/39 (31 %)
Patienten ohne WSL N=61	100 % 5/61 (8 %)	81 % 22/61 (36 %)	49 % 21/61 (34 %)	52 % 13/61 (21 %)

Hieraus ist ersichtlich, dass die Patienten in der fünften und sechsten Lebensdekade häufiger WSL hatten. WSL waren in der Gruppe der 41- bis 50-Jährigen signifikant häufiger zu finden ($p=0,03$). Die Patienten im Alter zwischen 31 und 40 Jahren hatten signifikant seltener WSL ($p=0,01$).

3.4.2 Geschlecht

Bezüglich des Geschlechtes konnten keine Unterschiede festgestellt werden. Männer und Frauen hatten zu je 39 % WSL und die Geschlechtsverteilung bei den Patienten mit und ohne WSL entsprach jener der Gesamtheit der Patienten. Sowohl in der Gruppe der Patienten mit WSL als auch in der ohne WSL fanden sich 64 % Männer und 36 % Frauen ($p=0,99$).

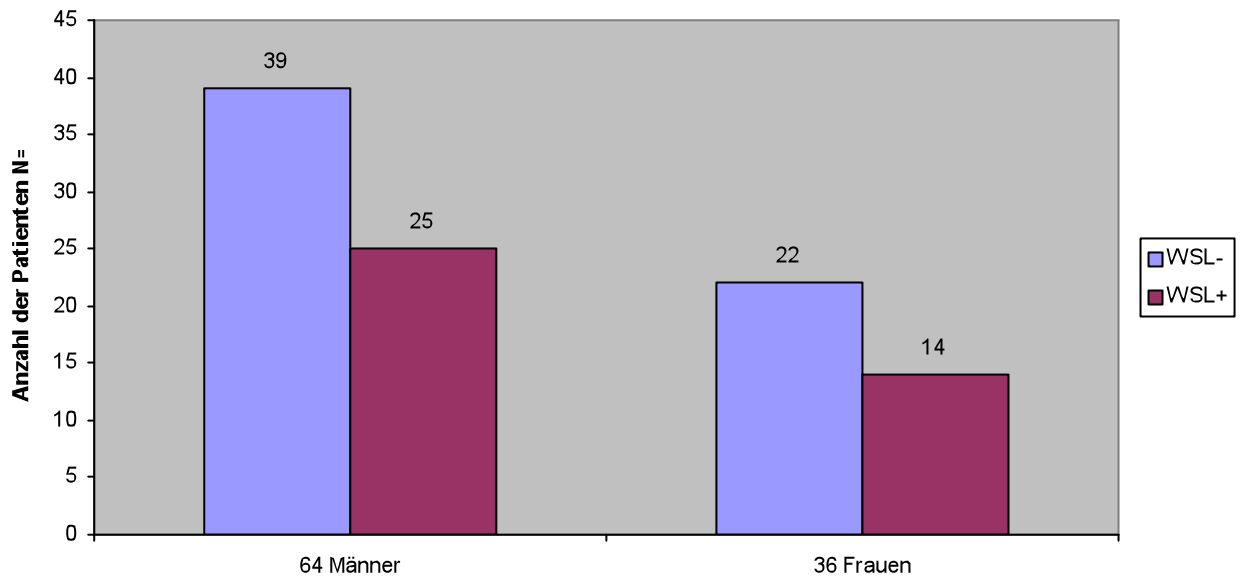


Abbildung 3: Geschlechtsverteilung der WSL

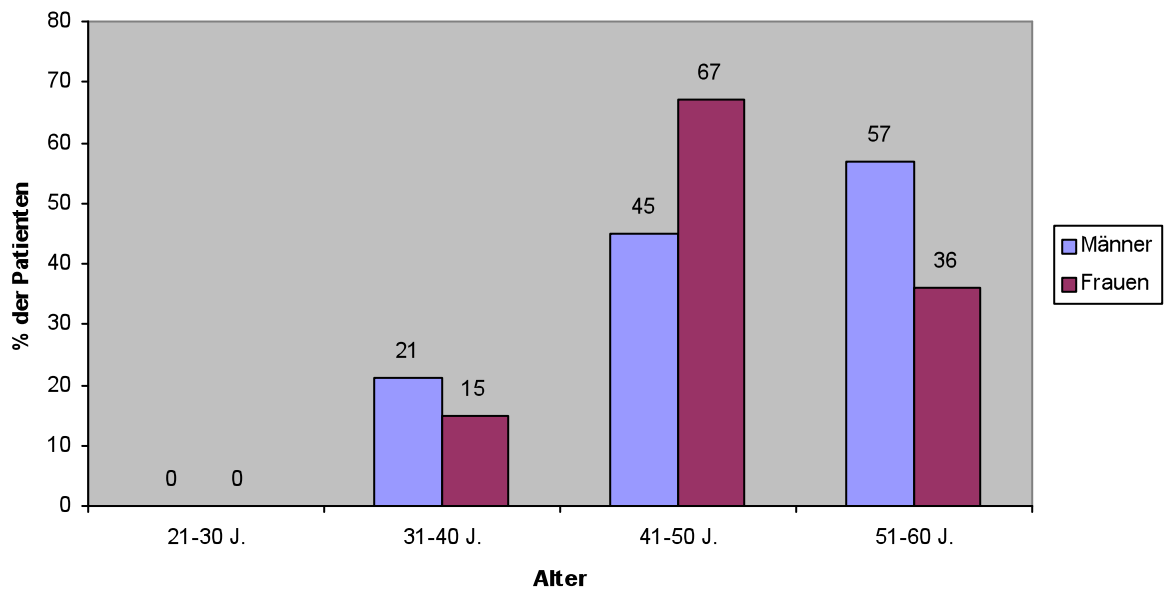


Abbildung 4: Geschlechtsverteilung der WSL in den Altersdekaden

3.4.3 BMI

Der Body-mass-index wies keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und Patienten ohne WSL auf. Der durchschnittliche BMI aller Patienten betrug 23,7 kg/m². Die Patienten mit WSL hatten einen durchschnittlichen BMI von 23,3 kg/m², die ohne WSL einen von 23,9 kg/m² (p=0,44).

3.4.4 Schulbildung

Die Gruppen der Patienten mit und ohne WSL unterschieden sich nicht bedeutend in der Anzahl der jeweils absolvierten Schuljahre (wiederholte Jahre wurden nicht gezählt). In beiden Gruppen wurden im Durchschnitt 10 Schuljahre absolviert (p=0,60).

Auch bezüglich des erreichten Schulabschlusses konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne WSL festgestellt werden. Es war kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Bildungsniveau und der Häufigkeit von WSL erkennbar.

3.4.5 Berufliche Schadstoffexposition

Insgesamt gaben sieben Patienten eine berufliche Schadstoffexposition an. Sechs Patienten gaben an, im Rahmen ihrer beruflichen Tätigkeit in relevantem Maße Lösungsmitteln ausgesetzt gewesen zu sein. Von diesen sechs Patienten hatte einer WSL, und zwar in Form subkortikaler kleiner fokaler Läsionen der weißen Substanz (≤ 5 mm).

Ein Patient gab eine relevante berufsbedingte Belastung mit Pestiziden an. Dieser Patient hatte subkortikale kleine fokale Läsionen der weißen Substanz (≤ 5 mm) und periventriculäre große Kappen (6-10 mm im Durchmesser) mit überwiegend glatten (runden) Rändern und einen schwachen „Halo“ (6-10 mm im Durchmesser mit überwiegend glatten (runden) Rändern).

Somit fanden sich WSL bei zwei von sieben (29 %) Patienten, die über eine relevante berufliche Schadstoffexposition berichteten und damit seltener als bei den Patienten, die keine relevante berufliche Schadstoffexposition angaben ($p=0,60$).

3.4.6 Ernährung

Zu diesem Punkt konnten von 84 Patienten Daten in einem persönlichen Interview erhoben werden.

3.4.6.1 Malnutrition

Insgesamt gaben 70 von 84 Patienten (83 %) an, sich phasenweise qualitativ wie auch quantitativ unzureichend ernährt zu haben. In dieser Patientengruppe hatten 30 (43 %) Läsionen der weißen Substanz, 40 (57 %) nicht. 14 Patienten (17 %) gaben an, sich auch in Phasen vermehrten Alkoholkonsums qualitativ und quantitativ ausreichend ernährt zu haben. In dieser Gruppe konnten lediglich bei zwei Patienten (14 %) WSL gefunden werden. Patienten, die Phasen von Malnutrition angaben, hatten grenzsignifikant häufiger WSL als jene, die dieses verneinten ($p=0,06$).

In der Gruppe der Patienten mit WSL gaben 94 % an, sich phasenweise unzureichend ernährt zu haben, in der Gruppe derer, bei denen sich solche Phasen nicht fanden, waren dies 77 % ($p=0,06$).

3.4.6.2 Regelmäßiger Verzehr von frischem Obst und Gemüse

46 von 84 Patienten (55 %) gaben regelmäßigen Verzehr von frischem Obst und Gemüse an. 18 dieser Patienten (39 %) hatten WSL, 28 (61 %) nicht ($p=0,83$).

Es konnte also nicht festgestellt werden, dass Patienten mit WSL diese Bestandteile einer gesunden Ernährung in signifikant geringerem Maße zu sich nahmen.

3.4.6.3 Häufiger Verzehr von Fisch

Insgesamt gaben 35 von 84 Patienten (42 %) an, häufig Fisch zu verzehren. Diese Patienten hatten in 14 Fällen (40 %) WSL, in 21 (60 %) nicht.

In der Gruppe derer, die eher selten Fisch verzehrten, 49 Patienten (58 %), waren WSL in 18 Fällen (37 %) zu finden ($p=0,76$). Patienten, die häufigen Fischkonsum angaben, hatten somit nicht seltener WSL als solche, die dies nicht taten.

3.4.6.4 Häufiger Verzehr von Fleisch

70 von 84 (83 %) Patienten gaben an häufig Fleisch zu verzehren, 27 hatten WSL, 43 (61 %) nicht. In der Gruppe derer, die angaben eher selten oder gar kein Fleisch zu verzehren, hatten fünf (36 %) WSL ($p=0,84$). In Bezug auf das Vorkommen von WSL war somit kein wesentlicher Unterschied zwischen Patienten, die angaben häufig Fleisch zu essen und denen, die dies nicht taten, erkennbar.

3.4.6.5 Häufiger Verzehr von Milchprodukten

55 von 84 hierzu befragten Patienten (65 %) gaben an, häufig Milchprodukte zu verzehren. In dieser Patientengruppe konnten bei 17 Patienten (31%) Läsionen der weißen Substanz festgestellt werden, bei 38 (69 %) nicht. In der Gruppe derer, die angaben, keine oder nur selten Milchprodukte zu sich zu nehmen, fanden sich dagegen bei 15 von 29 Patienten (52 %) Läsionen der weißen Substanz ($p=0,06$). In der Gruppe der Patienten, die WSL aufwiesen, gaben 44 % an, häufig Milchprodukte zu sich zu nehmen. In der Gruppe der Patienten, bei denen keine solchen Läsionen gefunden werden konnten, waren es 62 % ($p=0,06$). Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von WSL und dem Verzehr von Milchprodukten konnte nicht festgestellt werden, wenngleich sich die Tendenz abzeichnete, dass Patienten mit WSL eher seltener Milchprodukte verzehrten.

3.4.6.6 Ausschließlich Ernährung mit Alkohol über mehrere Wochen

Insgesamt gaben 14 von 84 Patienten (17 %) an, sich über einen Zeitraum von mehreren Wochen ausschließlich mit Alkohol ernährt zu haben.

Bei sechs (43 %) dieser Patienten fanden sich WSL, bei 8 (57 %) nicht. 70 Patienten (83 %) verneinten solch ausgedehnte Phasen ausschließlicher Ernährung mit Alkohol. Bei diesen fanden sich WSL in 26 Fällen (37 %) ($p=0,69$). Patienten mit Läsionen der weißen Substanz machten diese Angabe in 19 % der Fälle, Patienten ohne WSL in 15 % ($p=0,69$).

3.4.7 Vorerkrankungen

Insgesamt hatten 34 der 100 untersuchten Patienten eine oder mehrere der in der nachfolgenden Tabelle ausgeführten Vorerkrankungen, die als Risikofaktoren für WSL gelten. Von diesen hatten zwölf (35 %) WSL. Die Patienten, die keine dieser Vorerkrankungen hatten, hatten in 41 % der Fälle (27 von 66 Patienten) WSL ($p=0,59$). Von den Patienten mit WSL hatten 31 % (12 von 39 Patienten) WSL-relevante Vorerkrankungen, von denen ohne WSL 36 % (22 von 61 Patienten) ($p=0,59$).

Somit hatten die Patienten, die WSL-relevante Vorerkrankungen angaben, in dieser Studie nicht häufiger sondern tendenziell sogar seltener WSL als Patienten ohne entsprechende Vorerkrankungen. Ein statistisch signifikanter Unterschied bestand nicht. Allerdings basieren die Angaben zu den Vorerkrankungen auf den anamnestischen Angaben der Patienten, können also Fehler aufweisen.

Tabelle 5: Vorerkrankungen bei Patienten mit WSL

Vorerkrankung	Anzahl der Patienten	Anzahl der Patienten mit WSL
Transitorische ischämische Attacke	2	1
Ischämischer Insult / Schlaganfall	0	0
Intrazerebrale Blutung	2	2
Epilepsie	2	1
Schädelhirntrauma	5	2
Herzinfarkt	0	0
Angina pectoris	0	0
Herzfehler	1	0
Arrhythmie	2	0
Arteriosklerose	1	0
Koronare Herzkrankheit	1	0
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	1	1
Essentielle arterielle Hypertonie	17	7
Alkoholinduzierte Hypertonie	3	1
Hypotonie	4	0
Orthostaseneigung	0	0
Insulinpflichtiger Diabetes mellitus	5	2

3.4.8 Vormedikation mit Antidepressiva, Neuroleptika

Bei 13 Patienten bestand laut Krankenakte eine Vormedikation mit Antidepressiva. Von diesen hatten vier (31 %) WSL. In der Gruppe derer, die keine solche Vormedikation hatten, hatten 35 Patienten (40 %) WSL ($p=0,52$).

Bei vier Patienten konnte anhand der Krankenakte eine Vormedikation mit Neuroleptika ermittelt werden. Von diesen hatte einer (25 %) WSL. In der Gruppe derer, die keine solche Vormedikation hatten, hatten 38 Patienten (40 %) WSL ($p=0,56$). Dies zeigt, dass die Patienten, bei denen eine Vormedikation mit Antidepressiva bzw. Neuroleptika vorlag, in dieser Studie nicht häufiger WSL hatten, als Patienten ohne eine solche Vormedikation.

3.4.9 Rauchen

Insgesamt waren 78 von 96 Patienten (81 %) zum Zeitpunkt der Untersuchung aktive Raucher. 13 von 96 Patienten (14 %) waren Nichtraucher. Zwischen dem Nichtrauchen und dem Auftreten von WSL bestand kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,19$). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem inhalativen Zigarettenrauchen und dem Nachweis von WSL bestand auch nicht.

In der Gruppe der aktiven Raucher hatten 31 Patienten (40 %) WSL ($p=0,95$), in der Gruppe der Nichtraucher sieben von 18 Patienten (39 %) ($p=0,95$).

5 von 96 Patienten (5 %) gaben an, ehemalige Raucher zu sein. Vier (80 %) dieser hatten WSL ($p=0,06$). Allerdings waren die fünf ehemaligen Raucher mit 52,8 Jahren im Durchschnitt signifikant älter als die übrigen Patienten ($p=0,03$).

70 Patienten machten Angaben zur Dauer des Rauchens. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dauer des Rauchens ($p=0,09$) bzw. der Anzahl der Packungsjahre und dem Nachweis von WSL bestand nicht ($p=0,48$).

3.4.10 Entzugsmedikation

Insgesamt war eine Unterstützung der Entgiftungsbehandlung mit Clomethiazol bei 46 von 100 Patienten notwendig. Davon hatten 16 (35 %) WSL, von denen, die dieses Medikament nicht bekamen, 43 % ($p=0,50$). Bei 10 Patienten wurde eine Behandlung mit Phenaemal durchgeführt. 30 % derer, die mit dieser Substanz behandelt wurden, hatten WSL, 40 % derer, denen diese Substanz nicht verabreicht wurde ($p=0,61$).

Eine Patientin bekam zunächst Clomethiazol, dann Phenaemal. Insgesamt erfolgte bei 55 Patienten eine medikamentös unterstützte Entgiftungsbehandlung.

Davon hatten 19 (35 %) WSL ($p=0,32$). Die Patienten, bei denen keine medikamentöse Entgiftungsbehandlung durchgeführt wurde, hatten zu 44 % WSL ($p=0,40$). In der Gruppe der Patienten mit WSL wurde bei 49 % der Patienten eine solche Therapie durchgeführt, in der Gruppe derer ohne WSL bei 59 % der Patienten ($p=0,39$).

Bei den Patienten, deren vegetative Entzugssymptomatik eine medikamentöse Intervention erforderlich machte, konnten WSL somit nicht häufiger gefunden werden als bei den übrigen Patienten.

3.4.11 Laborwerte

Tabelle 6: Blutbild

	Hb N=100	Hkt N=100	Leu N=100	Thr N=100	MCV N=99
Patienten insgesamt	15,05	44,57	9716,0	249360,0	96,8
WSL+	14,61	43,21	10148,7	242359,0	97,6
WSL-	15,33	45,44	9439,34	253836,1	96,3
p	$p=0,05$	$p=0,04$	$p=0,45$	$p=0,75$	$p=0,25$

Tabelle 7: Mineralien, Leberwerte

	Na N=100	K N=100	Ca N=100	GOT N=100	GPT N=100	G-GT N=99
Patienten insgesamt	138,6	3,98	9,37	31,4	29,96	111,99
WSL+	139,6	4,00	9,54	28,1	22,6	129,7
WSL-	137,9	3,97	9,70	33,6	34,7	100,5
p	$p=0,39$	$p=0,74$	$p=0,14$	$p=0,45$	$p=0,08$	$p=0,73$

Tabelle 8: Gerinnung, Lipoproteinstatus

	aPTT N=93	TPZ N=100	Fibrinogen N=96	LDL N=93	HDL N=93	Triglyzeride N=93
Patienten insgesamt	32,0sek	112,3%	344,3mg/dl	134,0mg/dl	76,9mg/dl	150,3mg/dl
WSL+	31,9sek	110,6%	344,9 mg/dl	139,2mg/dl	75,4mg/dl	140,1mg/dl
WSL-	32,1sek	113,4%	344,0 mg/dl	130,4mg/dl	78,0mg/dl	157,3mg/dl
p	0,92	0,67	0,59	0,28	0,72	0,66

Tabelle 9: Vitaminstatus

Vitamine	Vit. B1 N=48	Vit. B12 N=73	Folsäure N=69	Beta-Karotin N=67	alpha-Tokopherol N=57
Patienten insgesamt	74,31 µg/l	604,1 ng/l	8,70 µg/l	1187,9 µg/l	16,14 mg/l
WSL+	71,77 µg/l	598,4 ng/l	7,39 µg/l	1201,8 µg/l	18,38 mg/l
WSL-	75,98 µg/l	608,4 ng/l	9,50 µg/l	1179,1 µg/l	14,52 mg/l
p	0,49	0,52	0,26	0,98	0,94

Tabelle 10: Weitere Laborparameter

	CK N=100	LDH N=95	Glukose N=99	Gesamteiweiß N=99	Kreatinin N=100
Patienten insgesamt	55,6	188,7	105,0	7,62	0,80
WSL+	45,2	177,0	105,5	7,56	0,76
WSL-	62,6	195,8	104,6	7,67	0,81
p	p=0,01	p=0,08	p=0,19	p=0,31	p=0,52

Tabelle 11: ApoE-Genotyp

ApoE- Genotyp N=89	Anzahl der Patienten	Anzahl der Patienten mit WSL	p
2 / 2	0 (0%)	0 (0%)	-
3 / 2	12 (13%)	3 (25%)	0,26 (χ^2)
3 / 3	53 (60%)	24 (45%)	0,16 (χ^2)
4 / 2	3 (3%)	1 (33%)	0,83 (χ^2)
4 / 3	20 (22%)	7 (35%)	0,65 (χ^2)
4 / 4	1 (1%)	1 (100%)	0,32 (χ^2)

3.4.12 Suchtanamnese

3.4.12.1 Alter bei Erstkonsum

Bei Erstkonsum von Alkohol betrug das mittlere Alter der Patienten, von denen hierzu Daten erhoben werden konnten (N=90), 15 Jahre. Ein wesentlicher Unterschied zwischen Patienten mit und ohne WSL konnte nicht festgestellt werden. Patienten mit WSL waren im Durchschnitt 15,5 Jahre, Patienten ohne WSL 15,3 Jahre alt ($p=0,90$).

3.4.12.2 Dauer des Alkoholkonsums

Die Dauer des regelmäßigen Alkoholkonsums konnte bei 91 Patienten ermittelt werden. Sie betrug im Mittel 21,5 Jahre. Die Patienten, bei denen Läsionen der weißen Substanz gefunden werden konnten, nahmen mit 24,3 Jahren im Durchschnitt über einen signifikant längeren Zeitraum ($p=0,01$) regelmäßig Alkohol zu sich als jene, bei denen keine WSL nachgewiesen werden konnten. In dieser Patientengruppe betrug die durchschnittliche Dauer regelmäßigen Trinkens 19,7 Jahre. Bei gleichem Alter des Erstkonsums sind hier also der Effekt des Alters an sich und die Dauer des Alkoholkonsums nicht sicher voneinander zu trennen. Die Dauer des regelmäßigen Alkoholkonsums korrelierte hochsignifikant mit der Höhe des Lebensalters ($p<0,001$).

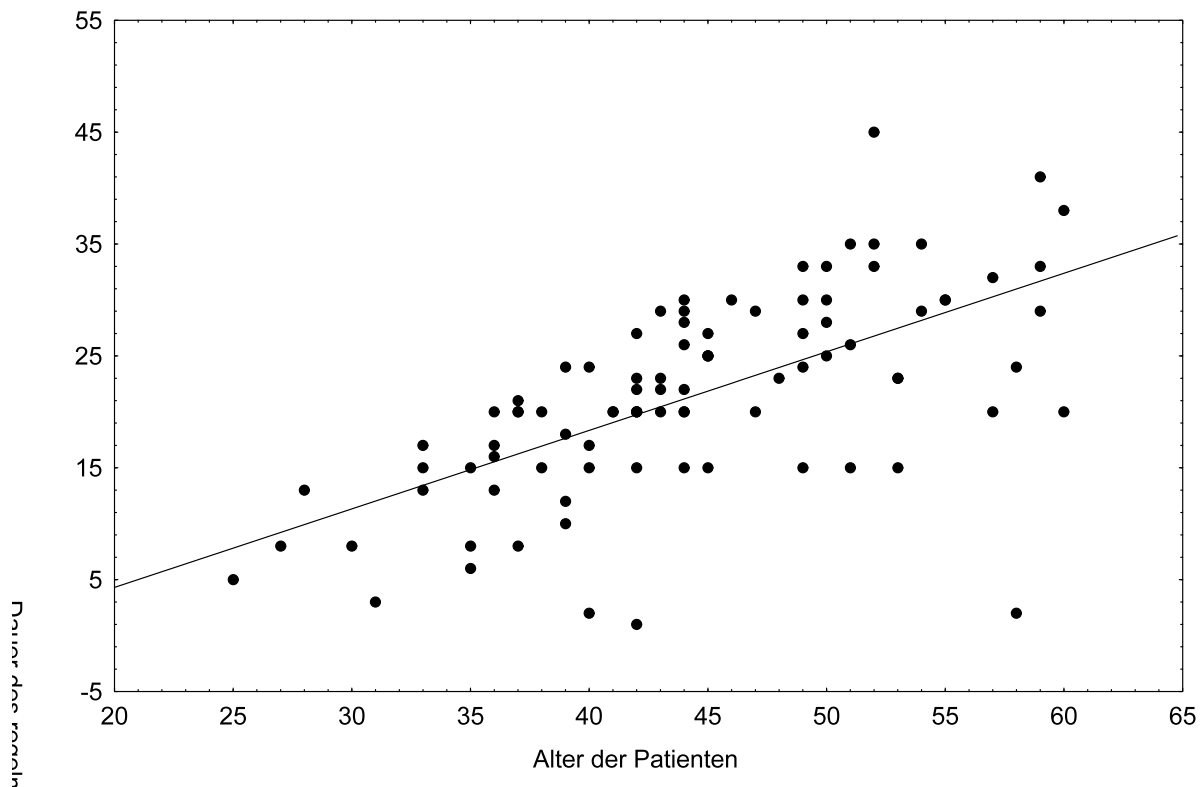


Abbildung 5: Dauer des regelmäßigen Alkoholkonsums in Abhängigkeit vom Alter der Patienten

Ähnlich wie mit der Dauer des regelmäßigen Alkoholkonsums verhielt es sich mit der Dauer der Alkoholabhängigkeit (N=91 Patienten). Sie betrug in der Gruppe der Patienten mit WSL 11,1 Jahre. Damit waren Patienten mit WSL mit einem Trend zur Signifikanz ($p=0,06$) länger alkoholabhängig als die Patienten, die keine WSL aufwiesen. Diese waren im Mittel 8,3 Jahre alkoholabhängig.

Auch die Dauer der Alkoholabhängigkeit korrelierte signifikant mit der Höhe des Lebensalters ($p=0,003$).

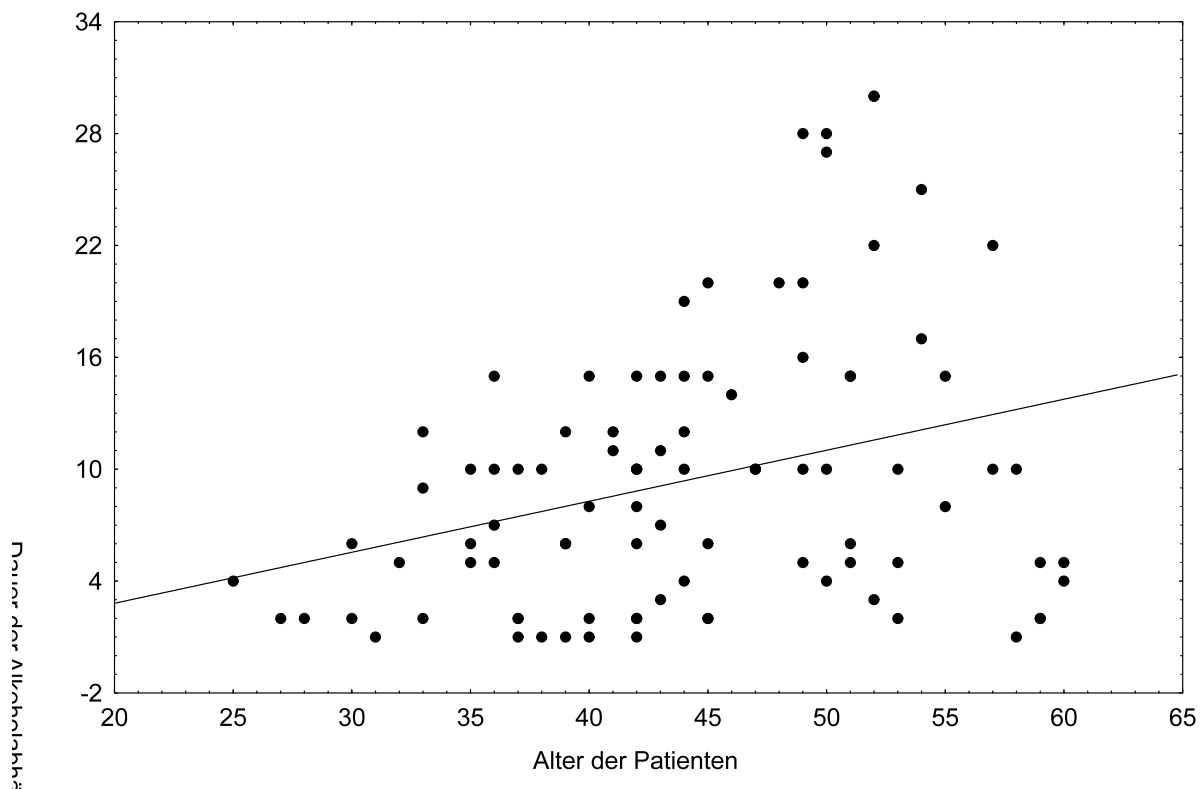


Abbildung 6: Dauer der Alkoholabhängigkeit der Patienten in Abhängigkeit vom Alter der Patienten

38 von 93 Patienten (41 %) gaben an, während der Zeit ihrer Alkoholabhängigkeit kontinuierlich getrunken zu haben ($p=0,64$). 16 (42 %) dieser Patienten hatten Läsionen der weißen Substanz. 55 Patienten (59 %) befriedigten ihre Sucht nach eigenen Angaben intermittierend. 36 % dieser Patienten hatten WSL ($p=0,64$).

In der Gruppe der Patienten mit WSL fanden sich somit mehr Patienten, die kontinuierlich tranken, in der Gruppe derer ohne WSL war die Zahl der intermittierend trinkenden größer. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang konnte nicht gefunden werden ($p=0,64$).

3.4.12.3 Phasen der Abstinenz

62 von 98 Patienten (63 %) gaben an während der Zeit ihrer Alkoholabhängigkeit phasenweise abstinent gewesen zu sein. Dabei wurden Phasen der Abstinenz ab einer Dauer von einem Monat als solche gewertet. Patienten, die diese Angabe machten, hatten in 34 % der Fälle WSL, Patienten ohne Phasen der Abstinenz in 50% der Fälle ($p=0,19$).

Ein gleichgerichteter Trend zeichnete sich in der Anzahl der Abstinenzphasen ab. Patienten mit WSL waren mit 1,9 Mal im Schnitt seltener abstinent, als Patienten ohne WSL, die durchschnittlich 2,2 Mal abstinent waren ($p=0,62$). Allerdings zeigte die Dauer der Phasen der Abstinenz einen entgegengesetzten Trend.

3.4.12.4 Entzugssyndrome

Ein weiterer Versuch, das Ausmaß der Alkoholabhängigkeit sowie das Ausmaß der gesundheitsschädigenden Wirkung derselben zu erfassen, war die Erhebung der Daten bezüglich der stattgehabten Entzugssyndrome der Patienten. Hierzu konnten die entsprechenden Daten von allen 100 Patienten erhoben werden.

76 Patienten konnten über ein einmal oder mehrmals stattgehabtes Entzugssyndrom ohne Komplikationen berichten. 33 (43 %) dieser Patienten hatten WSL ($p=0,11$). In der Gruppe der 24 Patienten, die Entzugssyndrome verneinten, hatten lediglich 6 WSL ($p=0,18$). Neunzehn Patienten hatten anamnestisch ein Entzugssyndrom mit Krampfanfall. Davon hatten 14 wohl nur ein Ereignis und 10 (53 %) Läsionen der weißen Substanz ($p=0,17$). Von denen mit einem Ereignis hatten 7 (50 %) WSL. Drei dieser 19 Patienten hatten zwei Entzugskrämpfe, von denen wiederum zwei (67 %) WSL hatten. Ein Patient hatte vorgeschichtlich drei Entzugskrämpfe. Dieser hatte keine WSL. Ein weiterer hatte insgesamt sechs Mal einen Entzugskrampf. Bei diesem Patienten konnten subkortikale WSL ≤ 5 mm nachgewiesen werden.

Zwölf Patienten entwickelten aufgrund ihrer Alkoholabhängigkeit ein Entzugssyndrom mit Delir ohne Krampfanfälle. Sechs dieser Patienten (50 %) hatten WSL ($p=0,41$).

Vier Patienten gaben ein Entzugssyndrom mit Delir mit Krampfanfall an. Zwei derselben (50 %) wiesen WSL auf ($p=0,65$).

Grundsätzlich waren Läsionen der weißen Substanz bei Patienten mit körperlicher Entzugssymptomatik in der Vorgeschichte häufiger zu finden, als bei solchen, deren Anamnese diesbezüglich leer war. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen der Patienten mit und ohne WSL konnten diesbezüglich nicht festgestellt werden.

3.4.12.5 Art des vornehmlich konsumierten alkoholischen Getränkes

Bezüglich des vornehmlich im Rahmen des suchthaften Trinkens konsumierten Getränkes ergaben sich die folgenden Häufigkeiten von WSL:

Tabelle 12: Art des vornehmlich konsumierten Getränkes

	Anzahl der Patienten	Anzahl der Patienten mit WSL	Anzahl der Patienten ohne WSL	p
Vornehmlich Bier und Spirituosen	32	9 (28 %)	23(72 %)	0,13
Vornehmlich Bier	20	10 (50 %)	10(50 %)	0,26
Vornehmlich Wein	14	8 (57 %)	6(43 %)	0,14
Alle Sorten	12	2 (17 %)	10(83 %)	0,09
Vornehmlich Bier und Wein	8	4 (50 %)	4(50 %)	0,48
Vornehmlich Spirituosen	8	3 (38 %)	5(62 %)	0,93
Vornehmlich Wein und Spirituosen	6	3 (50 %)	3(50 %)	0,58
Summe	100	39	61	

Eine statistisch signifikante Häufung von WSL konnte mit keiner der o.g. Vorlieben in Verbindung gebracht werden.

3.4.12.6 Konsum anderer Suchtstoffe als Alkohol

Tabelle 13: Konsum anderer Suchtstoffe als Alkohol

	Anzahl der Patienten	Anzahl der Patienten mit WSL	p
Benzodiazepine	14	5 (36 %)	0,82
THC	10	3 (30 %)	0,12
Opiate	5	0	-
Kokain	1	0	-
Amphetamine	1	0	-
XTC	0	0	-
Schnüffelstoffe	0	0	-

Bezüglich des Konsums anderer Suchtstoffe als Alkohol konnte kein vermehrtes Auftreten von WSL festgestellt werden ($p=0.52$).

3.4.12.7 Münchner-Alkoholismus-Test-Fremdanamnese

Als ein weiteres Maß der Schwere der Alkoholkrankheit wurde der Münchner-Alkoholismus-Test-Fremdanamnese herangezogen. Der hierbei gebildete Punktwert unterschied sich kaum zwischen den Gruppen der Patienten mit WSL und ohne WSL. Die Patienten, bei denen keine WSL gefunden werden konnten, hatten im Durchschnitt sogar einen geringfügig höheren MALT-F-Punktwert. Patienten mit WSL 4,9, Patienten ohne WSL 5,5.

Die einzelnen Unterpunkte des MALT-F lieferten gleichgerichtete Ergebnisse. Lediglich die Patienten, die angaben über einen Zeitraum von Monaten mehr als 150 ml reinen Alkohols täglich konsumiert zu haben (Unterpunkt vier des MALT-F) hatten öfter WSL als diejenigen, die diesen Punkt verneinten. Erstere hatten in 41 % der Fälle WSL, letztere in 33 % der Fälle ($p=0,52$).

Der Unterpunkt 6. dieses Testes (Foetor alcoholicus – z.Zt. der ärztlichen Untersuchung) wurde aufgrund der Tatsache, dass sich alle untersuchten Patienten in stationärer Behandlung befanden, bei jedem als nicht zutreffend gewertet.

Im Rahmen des MALT-F wurden auch die tatsächlichen Trinkmengen (täglich / ein- oder mehrmals im Monat) festgehalten. Hier zeigte sich wiederum eine Tendenz zu größeren konsumierten Mengen reinen Alkohols in der Gruppe der Patienten, bei denen WSL gefunden werden konnten. Die durchschnittliche tägliche Trinkmenge betrug bei den Patienten mit WSL 194 ml reinen Alkohols, Patienten ohne WSL tranken im Mittel 181 ml reinen Alkohols pro Tag ($p=0,50$). Die Trinkspitzen wurden mit 287 ml (Patienten mit WSL) bzw. 284 ml (Patienten ohne WSL) reinen Alkohols ein- oder mehrmals im Monat angegeben ($p=0,30$). Die Trinkmengen verteilten sich wie folgt auf die einzelnen Altersdekaden:

Tabelle 14: Trinkmenge täglich bzw. ein- oder mehrmals pro Monat

Alter [J]	TM täglich	TM ein- oder mehrmals pro Monat
21-30	166 ml	311 ml
31-40	202 ml	316 ml
41-50	192 ml	304 ml
51-60	163 ml	216 ml

Patienten mit und ohne WSL unterschieden sich folgendermaßen bezüglich der getrunkenen Mengen reinen Alkohols:

Tabelle 15: Trinkmenge täglich

	WSL+	WSL-	p
21-30 [J]	-	166 ml/d	-
31-40 [J]	166 ml/d	210 ml/d	0,35
41-50 [J]	223 ml/d	159 ml/d	0,03
51-60 [J]	153 ml/d	173 ml/d	0,70

Tabelle 16: Trinkmenge ein- oder mehrmals pro Monat

	WSL+	WSL-	p
21-30 [J]	-	311 ml/d	-
31-40 [J]	241 ml/d	333 ml/d	0,21
41-50 [J]	330 ml/d	276 ml/d	0,85
51-60 [J]	228 ml/d	205 ml/d	0,41

Dabei fiel auf, dass die Patienten in der fünften Lebensdekade mit WSL signifikant mehr tranken als Patienten ohne WSL der gleichen Altersdekade. In dieser Altersdekade findet sich in der vorliegenden Studie auch die größte relative Häufigkeit an Patienten mit WSL (51 %).

4 Diskussion

4.1 WSL

Insgesamt hatten 39 % der Patienten WSL. Dieses Ergebnis stimmt mit dem einer ähnlichen Studie aus dem Jahre 1989 überein, in der allerdings andere wichtige Risikofaktoren wie Alter und Variablen des Alkoholkonsums nicht untersucht wurden. In dieser kleineren Studie wurden 35 männliche Alkoholpatienten im Alter zwischen 21 und 56 Jahren mit einem 0,5 Tesla MRT auf WSL untersucht und mit gleichaltrigen Kontrollpersonen verglichen. WSL fanden sich bei 40 % der Alkoholkranken und bei keiner der Kontrollpersonen (Gallucci et al. 1989).

Die überwiegende Zahl der in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten mit WSL hatte subkortikale WSL (34 von 39), wobei fünf Patienten sowohl periventrikuläre als auch subkortikale WSL aufwiesen. In der Literatur gibt es Hinweise darauf, dass subkortikale WSL eher mit zerebrovaskulären Risikofaktoren assoziiert sind als periventrikuläre, die eher mit einem höheren Lebensalter in Verbindung gebracht werden (Bennett et al. 1992, Fazekas 1989, Kuwamara et al. 1992, Scheltens et al. 1992). Dies kann als Hinweis auf Alkohol als verursachende Noxe gesehen werden, zumal die in dieser Studie untersuchten Patienten mit einem Durchschnittsalter von 44 Jahren relativ jung waren und, abgesehen vom Alter, keiner der bekannten Risikofaktoren für WSL signifikant mit diesen korrelierte.

Da subkortikale Läsionen die Entstehung von affektiven Störungen sowie Depressionen fördern (Tiemeier 2003, Thomas et al. 2003), könnte diese hohe Prävalenz eine mögliche Erklärung für das häufige Auftreten affektiver Störungen bei Alkoholkranken sein. In einer multizentrischen deutschen Studie an 556 alkoholabhängigen Patienten mit einem Durchschnittsalter von 45 Jahren konnten bei 24,3 % der Untersuchten affektive Störungen diagnostiziert werden, Depressionen bei 14,4 % (Schneider et al. 2001).

4.2 Alter

Die Altersverteilung der in der vorliegenden Studie untersuchten alkoholkranken Patienten (21-30J: 5 %, 31-40J: 27 %, 41-50J: 43 %, 51-60J: 25 %) stimmt mit der in der Suchthilfestatistik 2001 erhobenen Altersverteilung Alkoholkranker gut überein. Unter dem Suchtstoff Alkohol ist dort ein Maximum der Patienten in der Altersgruppe der 40- bis 44-jährigen zu finden. Zusammengenommen macht die Altersgruppe der 40- bis 49-Jährigen in der Suchthilfestatistik etwa 40 % der Patienten aus, die der 20- bis 29-Jährigen knapp 10 %, die der 30- bis 39-Jährigen knapp 30 % und die der 50- bis 59-Jährigen knapp 30 % (Sonntag und Welsch 2002).

Das Lebensalter ist der wohl immer noch wichtigste Risikofaktor für WSL. Es gibt in der Literatur Hinweise darauf, dass die Vulnerabilität des Gehirns für WSL bei langjährigem Alkoholmissbrauch überproportional ansteigt (Pfefferbaum et al. 1992, 1997, 2000, Sullivan und Pfefferbaum 2001). Wie in allen größeren Studien, die sich mit Risikofaktoren für WSL beschäftigten, war auch in dieser das Lebensalter signifikant mit dem Auftreten von WSL verknüpft, wobei die Patienten mit steigendem Lebensalter auch einen über die Zeit höheren Alkoholkonsum hatten (Launer 2003, van Dijk et al. 2002). Lindgren et al. fanden WSL bei 13,6 % der unter 55-Jährigen (Lindgren et al. 1994). In einer nicht repräsentativen japanischen Untersuchung an Probanden im Alter von 30-81 Jahren, Durchschnittsalter 58 Jahre, fand sich eine Prävalenz subkortikaler fleckförmiger WSL von 10,6 % (Kobayashi et al. 1997). Fazekas fand 1989 eine Prävalenz subkortikaler WSL von 11 % in der vierten Lebensdekade (Fazekas 1989). Im Rahmen der „Rotterdam Study“ betrug die Gesamtprävalenz von WSL 27 %. In einer Untersuchung an jungen Patienten mit ischämischen Schlaganfall im Alter von 15-49 Jahren konnten WSL bei 7 % festgestellt werden (Putaalaa et al. 2009). Damit waren Patienten vergleichbaren Alters in der vorliegenden Studie, in der sich WSL bei 19 % der Patienten in der vierten, bei 51 % der Patienten in der fünften und bei 48 % derer in der sechsten Lebensdekade fanden, deutlich häufiger betroffen. Allerdings ist die Datenbasis für WSL bei jüngeren Patienten nach wie vor schlecht. Eine bessere Aussage hätte hier eine Kontrollgruppe ermöglicht. Diese war aber in der Studie nicht vorgesehen, weil der Studienfokus ein anderer war.

Dass das Risiko für WSL auch in unserem relativ jungen Patientenkollektiv mit steigendem Lebensalter anstieg, unterstreicht die Wichtigkeit dieses etablierten Risikofaktors und korrespondiert mit den Ergebnissen anderer Autoren (Fein et al. 2009, Oyama et al. 1994, Romelsjö und Leifman 1999).

4.3 Geschlecht

Insgesamt sind mehr Männer als Frauen von der Alkoholkrankheit betroffen, 79,1 % bzw. 20,9 % in der Suchthilfestatistik 2001 (Sonntag und Welsch 2002), 64 % bzw. 36 % in dieser Untersuchung, wobei die Männer allerdings in der Altersgruppe der 41- bis 50-Jährigen mit 31 von 43 Patienten (73 %) deutlich überrepräsentiert waren. Geschlechtsunterschiede fanden sich bezüglich der Verteilung der WSL nicht. Hierfür gibt es auch in der Literatur keine eindeutigen Hinweise (Launer et al. 2003, van Dijk et al. 2002).

4.4 BMI

Der BMI war nicht signifikant mit dem Vorkommen von WSL verknüpft. Dabei hatten die untersuchten Patienten allerdings einen mit 23,7 kg/m² im Durchschnitt normalen BMI. Pat mit WSL hatten einen BMI von durchschnittlich 23,3 kg/m², die ohne WSL einen von 23,9 kg/m², so dass Patienten mit WSL einen niedrigeren BMI hatten, als jene ohne WSL. In der Literatur finden sich keine eindeutigen Hinweise darauf, dass der BMI, sei es nun ein höherer oder niedrigerer, ein Risikofaktor für WSL ist (den Heijer et al. 2004). In einer Studie an 27 Frauen im Alter von 70-88 Jahren konnte allerdings gezeigt werden, dass eine Erhöhung des BMI mit 1,0 kg/m² ab einem Alter von 70 Jahren zu einer Verdoppelung des Risikos für WSL führt. Die untersuchten Patienten waren jedoch deutlich älter und nicht alkoholkrank (Gustafson et al. 2004).

4.5 Schulbildung

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Schulbildung und WSL bestand in der vorliegenden Studie nicht. Fein et al. konnten in ihrer Studie an abstinenten Alkoholpatienten keinen Zusammenhang zwischen dem Ausbildungsstand und WSL finden (Fein et al. 2009). In einer anderen Studie hatten Patienten mit WSL bei höherem Ausbildungsstand ein geringeres Risiko für kognitive Defizite (Dufouil et al. 2003). Dies wurde hier nicht untersucht.

4.6 Schadstoffexposition

Zwischen einer beruflichen Schadstoffexposition, welche von nur sechs Patienten angegeben wurde, und WSL bestand kein signifikanter Zusammenhang. In der Literatur finden sich allerdings zahlreiche Hinweise darauf, dass eine chronische Belastung mit Lösungsmitteln zu zerebraler Mikroangiopathie führen kann und Schädigungen unter anderem der weißen Hirnsubstanz mit sich bringt (Aydin et al. 2002, Chuang et al. 2007, Ku et al. 2003, Xiong et al. 1993, Yamanouchi et al. 1995). Zu Pestiziden und WSL beim Menschen finden sich in der Literatur keine genauen Angaben, aber auch diese können möglicherweise mit WSL in Zusammenhang stehen (van der Lugt und Venter 2007).

4.7 Ernährung

Patienten, die Phasen von Malnutrition angaben, hatten, mit einem Trend zur Signifikanz ($p=0,06$) häufiger WSL als solche, die dies nicht angaben. Es gibt offenbar Zusammenhänge zwischen der Ernährung und WSL. Hierauf weisen Berichte in der Literatur hin. So sind alkoholbedingte Hirnläsionen wie subkortikale WSL bei gleichzeitigem Vorhandensein von Malnutrition offenbar von stärkerer Ausprägung (Charness 1993). Eine mangelhafte Ernährung beinhaltet naturgemäß auch einen Mangel an Vitaminen und Antioxidanzien. Es gibt Hinweise darauf, dass der Verzehr von frischem Obst und Gemüse das Risiko für ischämische Schlaganfälle senkt (Johnsen et al 2003, Joshipura et al. 1999). Jedoch hatten Patienten, die einen regelmäßigen Verzehr von Obst und Gemüse verneinten, in der vorliegenden Studie nicht signifikant häufiger WSL.

Häufiger Fischkonsum war nicht mit einem selteneren Auftreten von WSL verknüpft. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass ein erhöhter Fischkonsum sowohl das kardiovaskuläre wie auch das zerebrovaskuläre Risiko senkt. Es ist zu erwarten, dass sich das Risiko für WSL, wenn sie mikrovaskulärer Genese sind, bei höherem Fischkonsum verringert. Sowohl in der „Canadian Study of Health and Aging“ als auch in der „Rotterdam Scan Study“ konnte gezeigt werden, dass ein erhöhter Fischkonsum mit erhöhter Aufnahme von ungesättigten Fettsäuren das Risiko sowohl für vaskuläre als auch für Alzheimer-Demenzen, welche wiederum mit WSL eng verknüpft sind, in etwa halbierte (Hébert et al. 2000, Kalmijn et al. 1997). Fischöle beugen einer Arteriosklerose vor, wirken antiarrhythmisch, fungieren als Antioxidanzien, wirken antithrombotisch und antiinflammatorisch und senken sowohl die Triglyzeride als auch den Blutdruck. Diese Zusammenhänge könnten ein geringeres Risiko für WSL bei höherem Fischkonsum in anderen Studien erklären (Constant 2004).

Während dem Verzehr von Fisch positive Effekte auf das zerebrovaskuläre Risiko zugesprochen werden, wird ein häufiger Verzehr von Fleisch, v.a. rotem, bezüglich des zerebrovaskulären Risikos eher mit negativen Effekten in Verbindung gebracht (Fung et al. 2004). Allerdings gibt es auch große Studien, die darauf hinweisen, dass ein erhöhter Verzehr von tierischen Fetten und Proteinen, in diesem Falle Fisch, Fleisch und Milch, das zerebrovaskuläre Risiko senkt (Kinjo et al. 1999). In der vorliegenden Untersuchung hatten Patienten, die angaben, häufig Fleisch zu verzehren, nicht signifikant häufiger oder seltener WSL.

Bezüglich des Verzehres von Milchprodukten konnten wir einen Trend zur Signifikanz feststellen ($p=0,06$), wobei Patienten mit WSL seltener angaben, häufig Milchprodukte zu verzehren. In einer Metaanalyse zur epidemiologischen Evidenz von Milchprodukten unter Gesundheitsaspekten wurde ein Zusammenhang zwischen niedrigerem Blutdruck und vermindertem Risiko für Schlaganfälle beschrieben (Alvarez-León et al. 2006). Beide sind eng mit WSL verknüpft. Weitere große Metaanalysen unterstützen die These, dass der Verzehr von Milchprodukten das zerebrovaskuläre Risiko senkt (Elwood et al. 2004, Elwood et al. 2005).

Dabei scheinen blutdrucksenkende Effekte von Milchproteinen eine zentrale Rolle zu spielen. Diese fungieren unter anderem als ACE-Hemmer (FitzGerald et al. 2004).

Es sei darauf hingewiesen, dass die Zusammenhänge zwischen Diät und vaskulärem Risiko derzeit kontrovers diskutiert werden. Bezüglich der Datenerhebung bestanden in dieser Studie insofern Mängel, als die Angaben zu den Ernährungsgewohnheiten der Patienten lediglich auf deren subjektiven Einschätzungen beruhten und die Fallzahl gering war.

Patienten, die sich über Wochen ausschließlich von Alkohol ernährten, hatten nicht signifikant häufiger WSL. Dies mag daran liegen, dass diese Frage mit „ja“ zu beantworten war, wenn eine solche Phase in der „Suchtkarriere“ der Untersuchten irgendwann einmal vorgekommen war. Es ist nicht anzunehmen, dass dies in einer Population von Alkoholkranken für die Ausprägung von WSL ausschlaggebend ist, da es sich in der Mehrzahl der Fälle um eine mehrwöchige Phase im Rahmen einer langjährigen Alkoholabhängigkeit handelte. Es ist somit nicht auszuschließen, dass bei langjährigem und häufigem Vorkommen solcher Episoden mit einem überproportionalen Anstieg des zerebrovaskulären Risikos und einer Häufung von WSL zu rechnen ist.

Erniedrigte Antioxidanzienpiegel, welche, wie auch der Alkohol selbst, einen Einfluss auf den oxidativen Status haben (Kitamura et al. 1997, Price et al. 1999), konnten wir bei den untersuchten Alkoholkranken nicht feststellen. Dies könnte darin begründet sein, dass manche Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits einige Tage guter Ernährung im Krankenhaus hinter sich hatten. Allerdings konnten die Vitaminspiegel im Serum auch nicht bei allen Patienten bestimmt werden.

Dass wir in dieser Patientengruppe diese Zusammenhänge nicht zeigen konnten, kann möglicherweise auf die vielleicht zu geringe Fallzahl zurückgeführt werden. In vielen entsprechenden Studien waren die Untersuchungspopulationen zudem wesentlich älter.

Auch eine gewisse Selektion können wir nicht ausschließen, da sich die untersuchten Patienten freiwillig zu einer stationären Entzugstherapie entschlossen hatten und somit mutmaßlich die notwendigen kognitiven Fähigkeiten, wie auch andere Rahmenbedingungen für eine ausgewogene Ernährung noch vorhanden waren.

4.8 Rauchen

Aktive Raucher hatten in dieser Studie nicht häufiger WSL als Nichtraucher.

Alkoholranke sind oft auch nikotinabhängig. Dies ist ein Hinweis für interagierende Effekte dieser beiden Suchterkrankungen. Ein Teil der negativen Effekte eines erhöhten Alkoholkonsums lässt sich möglicherweise durch einen gleichzeitig erhöhten Zigarettenkonsum erklären (Romelsjö und Leifman 1999). Das Rauchen hat zum einen vaskuläre Effekte, zum anderen ist es mit einer erhöhten Blutviskosität assoziiert.

Mehr als 80 % der in dieser Studie untersuchten Patienten waren Raucher. Von daher ist es schwierig, anhand der vorliegenden Daten einen unabhängigen Effekt des Rauchens auf die Entstehung von WSL zu analysieren. In der kleinen Gruppe der Nichtraucher können zudem vielleicht auch noch Passivraucher dabei gewesen sein. Somit konnte ein Effekt des Nikotinmissbrauchs vielleicht nicht abgebildet werden. Lediglich die Patienten in der Gruppe der ehemaligen Raucher, welche sehr klein und im Durchschnitt signifikant älter war, hatten häufiger WSL. Dies lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass der Faktor Rauchen erst im höheren Lebensalter als Risikofaktor für WSL relevant zu werden scheint (Liao et al. 1997, Skoog 1994). Im Rahmen der „Rotterdam Scan Study“ konnte gezeigt werden, dass das Rauchen bei älteren Patienten, hier im Alter von 60-90 Jahren, ein unabhängiger Risikofaktor für das Fortschreiten von WSL ist und dies wiederum signifikant mit einer fortschreitenden Beeinträchtigung kognitiver Funktionen verknüpft ist (van Dijk et al. 2008). Dies legt die Vermutung nahe, dass WSL, die durch suchthafte Trinken in jungen Jahren hervorgerufen werden, bei Rauchern im höheren Lebensalter früher klinische Relevanz in der Disposition zu Demenzerkrankungen erlangen als bei Nichtrauchern.

Diese These wird durch eine weitere Studie unterstützt, in der gezeigt werden konnte, dass das Rauchen von mehr als 30 Packungsjahren bei Patienten, die älter als 65 Jahre waren, ein stärkerer Risikofaktor für ischämische Schlaganfälle war, als ein exzessiver Alkoholkonsum von mehr als 367,6 g reinen Alkohols pro Tag (Lee TK et al. 1995). Ferner ist zu vermuten, dass die Patienten, welche das Rauchen aufgaben, dies zum Teil aufgrund bereits aufgetretener vaskulärer Komplikationen taten, welche wiederum das Auftreten von WSL begünstigen. In einer japanischen Untersuchung an 253 Patienten im Durchschnittsalter von 40 Jahren war das Rauchen ein unabhängiger Risikofaktor für periventrikuläre WSL, wobei die Beziehung zum Bluthochdruck bei weitem stärker ausgeprägt war. Dabei ist zu beachten, dass Risikofaktoren wie die arterielle Hypertonie durch das Rauchen negativ beeinflusst werden (Fukada H und Kitani M 1996).

4.9 Vorerkrankungen

Das Vorhandensein relevanter Vorerkrankungen war nicht signifikant mit dem Nachweis von WSL verknüpft. Die in dieser Studie untersuchten Patienten waren relativ gesund (s.o.). Wichtige bekannte Risikofaktoren für WSL, wie z.B. die essentielle arterielle Hypertonie, waren in dieser Population von jungen Alkoholkranken nicht signifikant mit der Entstehung von WSL verknüpft. Dies stimmt mit den Ergebnissen einer früheren Arbeit überein, in der gezeigt werden konnte, dass der Blutdruck in der Gruppe der 60- bis 69-Jährigen, nicht aber in der Gruppe der 50- bis 59-Jährigen, signifikant mit dem Vorhandensein von WSL korrelierte, was wiederum die Bedeutung des Faktors Alkohol als möglichen Risikofaktor für WSL in der vorliegenden Studie unterstreicht. Die arterielle Hypertonie ist somit möglicherweise nur in Zusammenhang mit einem erhöhten Lebensalter von Bedeutung (Oyama et al. 1994).

Dass wir bei den untersuchten jüngeren Patienten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen arterieller Hypertonie und WSL fanden, lässt sich möglicherweise auch durch die Tatsache erklären, dass nur 17 % der Patienten eine essentielle arterielle Hypertonie aufwiesen.

Darüber hinaus ist anzunehmen, dass die Dauer der Alkoholabhängigkeit (11,1 Jahre bei Patienten mit WSL und 8,3 Jahre bei Patienten ohne WSL) die Dauer der essentiellen arteriellen Hypertonie bei unseren jüngeren Patienten überstieg. Hierzu können wir anhand der vorliegenden Studie allerdings keine zuverlässigen Aussagen machen.

4.10 Medikation

Gleiches gilt für eine Vormedikation mit Antidepressiva und Neuroleptika, wobei wohl auch hier das relativ junge Alter und auch die geringe Anzahl der betroffenen Personen eine Erklärung liefert. Die Einnahme von Antidepressiva könnte ein unabhängiger Risikofaktor für den Progress im MRT nachweisbarer WSL sein. In einer Studie konnten ein leichter Anstieg dieses Risikos im Zusammenhang mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern und ein signifikanter Anstieg im Zusammenhang mit trizyklischen Antidepressiva festgestellt werden. Dabei ist allerdings die Frage zu stellen, ob WSL nicht Teil der Pathophysiologie der depressiven Beschwerden dieser Patienten sind. Ferner werden Effekte von Hypotonien als Nebenwirkung von Antidepressiva diskutiert (Steffens et al. 2008). Auch für Neuroleptika gilt, ebenfalls insbesondere bei Älteren und Demenzkranken, ein höheres Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse und Mortalität (Ballard et al. 2009, Wang et al. 2005).

Eine Entgiftungsbehandlung mit Clomethiazol und / oder Phenaemal war nicht mit einem häufigeren Nachweis von WSL verbunden. Es gibt in der Literatur auch keine Hinweise dafür, dass diese Medikamente mit dem Auftreten von WSL assoziiert sind. Vielmehr konnte hiermit gezeigt werden, dass Entzugssymptome, die eine medikamentöse Therapie erforderlich machten, in dieser Untersuchung nicht mit WSL assoziiert waren.

4.11 Laborparameter

Die Untersuchung der Laborparameter zeigte, dass der Hämatokrit ($p=0,04$) sowie die CK ($p=0,01$) bei Patienten mit WSL signifikant niedriger waren als bei Patienten ohne WSL. Der Hb-Wert war bei Patienten mit WSL grenzsignifikant niedriger ($p=0,05$). Somit fanden sich Hinweise auf eine Korrelation zwischen einer erniedrigten Blutviskosität und dem Auftreten von WSL. Möglicherweise sind ein erniedrigter Hb-Wert, ein erniedrigter Hkt sowie eine erniedrigte CK Folge eines leichten Diabetes insipidus. Bei chronisch Alkoholkranken konnte ein Verlust an Vasopressin (ADH = Antidiuretisches Hormon) -produzierenden Neuronen im Hypothalamus festgestellt werden. Dieser Verlust scheint in Beziehung zu Dauer und Ausmaß des Alkoholkonsums zu stehen (Harding et al. 1996). Chronisch Alkoholranke weisen daher auch erniedrigte Plasmaspiegel an ADH auf, welche auch nach Abstinenzphasen von über einem Jahr persistieren (Ehrenreich et al. 1997). Zeichen eines leichten Diabetes insipidus sind ein vermehrtes Durstgefühl und damit eine erhöhte Flüssigkeitsaufnahme, eine gesteigerte Diurese und eine verminderte Natriurese sowie eine verminderte Ausscheidung freien Wassers. Wir nehmen an, dass sowohl eine verminderte Vasopressinaktivität als auch WSL Ausdruck toxischer Effekte auf neuronale Strukturen sind. Alternativ ist auch denkbar, dass die Patienten mit WSL vor dem Alkoholentzug eine alkoholbedingte erhöhte Blutviskosität aufwiesen, welche wiederum die Entstehung dieser Läsionen begünstigte, während des Entzuges aber erheblich mehr Flüssigkeit aufnahmen, als vor dem Entzug und so zum Zeitpunkt der Probenentnahme erniedrigte Werte für Hb, Hkt und CK aufwiesen. Unabhängig von der Pathophysiologie konnte in einer anderen Studie an Alkoholpatienten gezeigt werden, dass ein niedrigerer Hb- und Hkt- Wert mit einem niedrigeren Gesamtvolumen weißer Hirnsubstanz assoziiert sind (Pfefferbaum et al. 2004). Diese Beziehung war nach einmonatiger Alkoholabstinenz weniger stark ausgeprägt. Allerdings waren ein niedrigerer Hb- und Hkt- Wert mit einem höheren Risiko für einen Rückfall in die Alkoholkrankheit verbunden. Es wurde angenommen, dass Veränderungen im Blutbild alkoholbedingte Veränderungen der Hirnmorphologie widerspiegeln (Pfefferbaum et al. 2004). Diese Annahme können wir mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung unterstützen.

Bezüglich der übrigen erhobenen Laborparameter konnten wir keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne WSL feststellen.

In dieser Studie entsprach die Verteilung der ApoE-Genotypen annähernd der in der deutschen Normalbevölkerung (Utermann et al. 1982). Eine signifikante Korrelation mit dem Auftreten von WSL, wie in anderen Studien, fand sich nicht (Schmidt et al. 1999). Dies unterstützt die These, dass der ApoE-Genotyp eher eine Rolle als Promotor bei der Entstehung von Demenzen bei älteren Menschen mit bereits bestehenden vaskulären Hirnläsionen spielt (de Leeuw et al. 2002). Andererseits haben wir hier z.B. einen Zusammenhang zur kognitiven Leistungsfähigkeit nicht untersucht und auch volumetrische Analysen des Gehirns oder spezieller Regionen, z.B. des Hippokampus, nicht vorgenommen.

4.12 Alkohol

Das Alter bei Erstkonsum alkoholischer Getränke war bei Patienten mit WSL nicht signifikant niedriger, als bei Patienten ohne diese. Das durchschnittliche Alter bei Erstkonsum lag in der vorliegenden Studie bei 15 Jahren. Dies entspricht dem in der deutschen Suchthilfestatistik angegebenen Wert (Sonntag und Welsch 2002).

Die Dauer des regelmäßigen Alkoholkonsums war signifikant mit dem Auftreten von WSL verknüpft ($p=0,01$). Die signifikante Korrelation zwischen diesem Wert und dem Lebensalter könnte dabei einen kombinierten Effekt beider Parameter widerspiegeln. Der Zusammenhang zwischen Lebensalter und Alkoholkonsum wurde bereits in früheren Studien beschrieben. Dabei werden zwei mögliche Erklärungsmodelle diskutiert. Zum einen wird angenommen, dass ein höheres Lebensalter mit einer größeren Gesamtmenge konsumierten Alkohols verknüpft ist, es sich also um kumulative bzw. additive Effekte handelt. Zum anderen, dass ein erhöhter Gesamtkonsum von Alkohol über die Lebenszeit die Vulnerabilität der weißen Hirnsubstanz erhöht, es sich also um synergistische Effekte handelt (Fein et al. 2009, Pfefferbaum et al. 1992, 1995, 1997). Eine weitere Studie hat eine Korrelation zwischen der Gesamtmenge des über die Lebenszeit konsumierten Alkohols und Rupturen in der Mikrostruktur der weißen Substanz gezeigt (Pfefferbaum und Sullivan 2002).

In der Literatur gibt es Hinweise darauf, dass sich Phasen der Abstinenz positiv auf den Verlauf von WSL auswirken (O'Neill et al. 2001). Dies war in der vorliegenden Studie nicht der Fall, wobei allerdings auch keine Verlaufsuntersuchungen gemacht wurden und die Daten zu Phasen der Abstinenz rein auf den Angaben der Patienten beruhen. In einer Untersuchung, die gezielt an abstinenten Alkoholpatienten durchgeführt wurde, konnte kein Zusammenhang zwischen der Dauer der Abstinenzphasen und dem Ausmaß von WSL festgestellt werden. Die Autoren postulierten, dass alkoholbedingte WSL irreversibel sind (Fein et al. 2009).

Stattgehabte Entzugssyndrome waren bei den hier untersuchten Patienten nicht mit einem häufigeren Auftreten von WSL verknüpft. In der Literatur gibt es Hinweise, dass sich WSL, die unter akuten Entzugssyndromen festgestellt werden, bei fortbestehender Abstinenz zurückbilden können (Argatz et al. 2003).

Angaben zur Art des vornehmlich konsumierten alkoholischen Getränkes unterschieden sich nicht signifikant zwischen Patienten mit und ohne WSL. Da nur die Hälfte aller Alkoholkonsumenten ausschließlich eine Sorte alkoholischer Getränke konsumiert, ist es grundsätzlich schwierig mögliche spezifische Effekte von Wein, Bier oder Spirituosen nachzuweisen. Die meisten Studien, in denen diese Unterscheidung versucht wurde, konnten keine Unterschiede zwischen den protektiven Effekten der einzelnen Getränketypen finden (Schwarz und Wetterling 2002). Hinzu kommt, dass in dieser Untersuchung alle Patienten eindeutig zuviel Alkohol konsumierten. Es ist anzunehmen, dass die direkt toxischen Effekte der Substanz Alkohol dominierten, ohne dass mögliche positive Effekte bestimmter Zubereitungsformen zur Geltung kommen konnten.

Zwischen dem Konsum anderer Suchtstoffe als Alkohol und dem Auftreten von WSL bestand kein signifikanter Zusammenhang. Hierfür gibt es auch keine direkten Hinweise in der Literatur. Kokain und dessen Metabolite können allerdings zu Vasospasmen führen, die das altersbezogene Risiko für WSL erhöhen (Bartzokis et al. 1999).

Die Punktwerte des MALT-F unterschieden sich nicht signifikant zwischen Patienten mit bzw. ohne WSL. Dies liegt möglicherweise daran, dass dieser Test in erster Linie für die Diagnose einer Alkoholkrankheit entwickelt wurde. Es ist anzunehmen, dass der MALT-F für die Risikostratifizierung von alkoholbedingten zerebrovaskulären Schädigungen in einem Kollektiv von Alkoholpatienten weniger geeignet ist.

Ein interessantes Ergebnis lieferte allerdings die Auswertung der im Rahmen des MALT-F erhobenen Daten zu den tatsächlichen Trinkmengen reinen Alkohols. Dabei fiel auf, dass die Patienten mit WSL in der fünften Lebensdekade signifikant mehr tranken, als die Patienten ohne WSL der gleichen Altersdekade ($p=0,03$).

In dieser Altersgruppe fanden sich auch signifikant ($p=0,03$) mehr Patienten mit WSL (51 %) als in den anderen Altersgruppen. Fein et al. fanden gleichgerichtete Ergebnisse bezüglich der Trinkmengen und dem Volumen von WSL bei abstinenten Alkoholpatienten (Fein et al. 2009). Dies hebt die Bedeutung des Alkohols als möglichen Risikofaktor für WSL hervor. Allerdings kann die tägliche Trinkmenge über die Zeit in dieser Studie nicht sicher vom Lebensalter getrennt werden. Andere Untersuchungen zeigten hier einen altersunabhängigen oder zumindest kombinierten Effekt von Alkoholkonsum und Lebensalter (s.o.). In einer Studie konnte dabei eine Häufung um die fünfte Lebensdekade herum festgestellt werden (Fein et al. 2009, Pfefferbaum et al. 1992, 1997, 2001). Es sei darauf hingewiesen, dass auch die o.g. Studien eine relativ geringe Anzahl Patienten untersuchten. Die Tatsache, dass die Patienten der sechsten Lebensdekade weniger häufig WSL hatten, lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass das ZNS dieser Patienten dem Risikofaktor Alkohol mittelfristig weniger stark ausgesetzt war, da diese mit steigendem Lebensalter auch weniger tranken. Es ist bekannt, dass ältere Menschen im Durchschnitt seltener und kleinere Mengen trinken (Schwarz und Wetterling 2002). Darüber hinaus ist zu bedenken, dass starke Trinker aufgrund von alkoholassozierten Erkrankungen, Suizidalität und anderen Komplikationen ein höheres Lebensalter oft nicht erreichen. Dies ist auch ein weiterer Grund dafür, dass ältere Patienten in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt wurden.

5 Zusammenfassung

Die Datenbasis bezüglich der Rolle des Alkohols bei der Entstehung von im MRT sichtbaren WSL ist bis heute schlecht und die Ergebnisse sind z.T. widersprüchlich. Eine Vielzahl von Untersuchungen hat belegt, dass die bekannten zerebrovaskulären Risikofaktoren auch zu einem vermehrten Auftreten dieser Läsionen führen, wobei diese vorwiegend an älteren Menschen durchgeführt wurden. Die Kenntnis über einen erhöhten Alkoholkonsum als eigenständigen Risikofaktor ist noch gering. Es lag deshalb nahe, jüngere Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit zu untersuchen und dabei die schon bekannten Faktoren in ihrem Wechselspiel in die Auswertungen miteinzubeziehen. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden 100 Patienten der Station 4099 der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Georg-August-Universität Göttingen im Alter von 25-60 Jahren untersucht, die zum Zeitpunkt der Untersuchung unter einer gesicherten Alkoholabhängigkeit litten. Auf eine Kontrollgruppe wurde deshalb zunächst verzichtet.

Das zentrale Ergebnis dieser Studie ist, dass sich WSL bei 39 % der untersuchten alkoholkranken Studienteilnehmer mit einem Durchschnittsalter von 44 Jahren nachweisen ließen. Dies stimmt mit dem Ergebnis einer früheren Arbeit aus dem Jahre 1989, welche sich mit diesem Thema befasste und WSL bei 40 % der Patienten mit einem Durchschnittsalter von 41 Jahren nachwies, annähernd überein, wobei sich WSL in letztgenannter Studie bei keiner der gesunden Kontrollpersonen nachweisen ließen (Gallucci et al. 1989).

Ein höheres Lebensalter ist der wohl zweifellos wichtigste Risikofaktor für WSL. Auch in unserem relativ jungen Patientenkollektiv stieg das Risiko für WSL mit steigendem Lebensalter an. Allerdings waren die in der vorliegenden Studie untersuchten jüngeren Patienten deutlich häufiger von WSL betroffen als Patienten vergleichbaren Alters in anderen Studien. Zudem ist bei höherem Lebensalter in der Regel auch die Dauer des regelmäßigen Alkoholkonsums größer. Diese und die tägliche Trinkmenge reinen Alkohols über die Zeit scheinen, in Kombination mit einem höheren Lebensalter, eine Rolle bei der Entstehung von WSL zu spielen.

So gaben die Patienten mit WSL in der Altersgruppe mit der signifikant größten relativen Häufigkeit von WSL, der fünften Lebensdekade, auch signifikant größere tägliche Trinkmengen an. Während sich in der o.g. kleineren Studie von 1989 lediglich der Trend abzeichnete, dass ein höherer täglicher Alkoholkonsum mit WSL verknüpft ist, konnten wir zeigen, dass es in unserer größeren Patientengruppe diesbezüglich einen statistisch signifikanten Zusammenhang gibt. Die Ergebnisse anderer Studien deuten auf synergistische bzw. additive Effekte von Lebensalter und Alkoholmissbrauch hin. Somit ist Alkohol möglicherweise ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von WSL. Faktoren wie Alter, Alkoholkonsum und Rauchen interagieren allerdings miteinander und lassen sich in der vorliegenden Studie nicht sicher voneinander trennen.

In dieser Studie an jüngeren Patienten fand sich kein Zusammenhang zwischen dem aktiven Rauchen und dem Auftreten von WSL. Ein Großteil der Patienten waren aktive Raucher. Lediglich die sehr kleine, signifikant ältere Gruppe der ehemaligen Raucher hatte überdurchschnittlich häufig WSL. Dieser Risikofaktor wird möglicherweise im höheren Alter relevanter.

Geschlechtsunterschiede fanden sich bezüglich der Verteilung der WSL nicht und auch der BMI, die Schulbildung und eine eventuelle Schadstoffexposition waren nicht signifikant mit dem Vorkommen von WSL verknüpft.

Darüber hinaus konnten wir keine Beziehungen zwischen bestimmten Ernährungsgewohnheiten und WSL feststellen, wobei sich immerhin Trends fanden, dass z.B. der Konsum von Milchprodukten das Risiko für WSL verringerte. Die Ernährung scheint bei der Entstehung von WSL eine Rolle zu spielen. Dass hier keine deutlicheren Unterschiede gefunden wurden, könnte an einem Selektionsbias liegen. Die untersuchten Patienten waren vergleichsweise motiviert und körperlich gesund.

Auch zu anderen Parametern ließ sich kein Zusammenhang herstellen. Das Vorhandensein relevanter Vorerkrankungen war nicht signifikant mit dem Nachweis von WSL verknüpft. Gleiches gilt für eine Vormedikation mit Antidepressiva und Neuroleptika.

Der ApoE-Genotyp war bei den untersuchten jüngeren Patienten für die Entstehung von WSL offenbar nicht von Bedeutung. Eine mögliche Bedeutung für Hirnvolumen und Kognition haben wir nicht untersucht.

Die Laborparameter Hämatokrit und CK waren bei den Patienten signifikant, der Hb-Wert grenzsignifikant niedriger. Dies ist möglicherweise die Folge eines alkoholinduzierten Diabetes insipidus und somit zum einen Ausdruck direkt toxischer Effekte der Substanz Alkohol auf neuronale Strukturen, zum anderen einer erhöhten Flüssigkeitsaufnahme mit entsprechenden Verdünnungseffekten. Die Annahme, dass es einen Zusammenhang zwischen Veränderungen des Blutbildes sowie der Hirnmorphologie und der Alkoholkrankheit gibt, können wir mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung unterstützen.

Obwohl diese Untersuchung ohne Kontrollgruppe durchgeführt wurde, konnten wir in Übereinstimmung mit einer früheren, ähnlichen Untersuchung, und nach Vergleich mit epidemiologischen Studien zu WSL, einen möglichen Hinweis dafür finden, dass jüngere Alkoholpatienten überdurchschnittlich früh im MRT nachweisbare WSL entwickeln. Diese Studie ist die erste an jüngeren Alkoholpatienten, die gleichzeitig wesentliche Faktoren für die Pathophysiologie von WSL berücksichtigt. Unsere Daten lassen vermuten, dass Menge und Dauer eines erhöhten Alkoholkonsums, in Kombination mit einem höheren Lebensalter, schon ab der fünften Lebensdekade ein Risikofaktor für die Entstehung von WSL sind. Dies unter besonderer Berücksichtigung der Tatsache, dass sich die untersuchten Patienten freiwillig in eine Behandlung ihrer Alkoholkrankheit begaben und somit aller Wahrscheinlichkeit nach einen überdurchschnittlich guten Gesundheitszustand aufwiesen. Wir können die von anderen Autoren aufgestellte These, dass der Gesamtalkoholkonsum über die Lebenszeit ein Risikofaktor für eine im späteren Leben erhöhte Vulnerabilität der weißen Substanz ist, unterstützen. Wir nehmen an, dass ein erhöhter Alkoholkonsum Alterungsprozesse des ZNS beschleunigt und das Risiko, WSL bereits in jüngeren Jahren zu entwickeln, erhöht. WSL wiederum scheinen ein gemeinsamer pathophysiologischer Ausgangspunkt für eine Reihe neuropsychiatrischer Erkrankungen zu sein, die wiederum in Wechselbeziehung mit einem erhöhten Alkoholkonsum stehen. Die frühzeitige Erkennung von WSL bei Risikopatienten könnte somit für die Prävention dieser Erkrankungen von Bedeutung sein.

Diese Zusammenhänge sollten daher Gegenstand weiterer wissenschaftlicher Untersuchungen sein.

6 Literaturverzeichnis

Aizenstein HJ, Nebes RD, Meltzer CC, Fukui MB, Williams RL, Saxton J, Houck PR, Carter CS, Reynolds CF 3rd, DeKosky ST (2002): The relation of white matter hyperintensities to implicit learning in healthy older adults. *Int J Geriatr Psychiatry* 17, 664-669

Altura BM, Altura BT (1984): Alcohol, the cerebral circulation and strokes. *Alcohol* 1, 325-331

Altura BM, Altura BT (1987): Peripheral and cerebrovascular actions of ethanol, acetaldehyde, and acetate: relationship to divalent cations. *Alcohol Clin Exp Res* 11, 99-111

Altura BM, Altura BT (1999): Association of alcohol in brain injury, headaches, and stroke with brain-tissue and serum levels of ionized magnesium: a review of recent findings and mechanisms of action. *Alcohol* 19, 119-130

Altura BM, Gebrewold A (1996): Alpha-Tocopherol attenuates alcohol-induced cerebral vascular damage in rats: possible role of oxidants in alcohol brain pathology and stroke. *Neurosci Lett* 20, 207-210

Altura BM, Altura BT, Gebrewold A (1983): Alcohol-induced spasms of cerebral blood vessels: relation to cerebrovascular accidents and sudden death. *Science* 15, 331-333

Alvarez-León EE, Román-Vin-as B, Serra-Majem L (2006): Dairy products and health: a review of the epidemiological evidence. *Br J Nutr* 96 (suppl 1), 94-99

Argartz I, Brag S, Franck J, Hammarberg A, Okugawa G, Svinhufvud K, Bergman H (2003): MR volumetry during acute alcohol withdrawal and abstinence: a descriptive study. *Alcohol Alcohol* 38, 71-78

Awad IA, Johnson PC, Spetzler RF, Hodak IA (1986): Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly. II. Postmortem pathological correlations. *Stroke* 17, 1090-1097

Aydin K, Sencer S, Demir T, Ogel K, Tunaci A, Minareci O (2002): Cranial MR findings in chronic toluene abuse by inhalation. *Am J Neuroradiol* 23, 1173-1179

Bakker SL, de Leeuw FE, de Groot JC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM (1999): Cerebral vasomotor reactivity and cerebral white matter lesions in the elderly. *Neurology* 52, 578-583

Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Kossakowski K, Gill R, Juszczak E, Yu LM, Jacoby R, et al. (2009): The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 8, 151-157

Barkhof F, Scheltens P (2002): Imaging of white matter lesions. *Cerebrovasc Dis* 13 (suppl 2), 21-30

Bartzokis G, Goldenstein IB, Hance DB, Beckson M, Shapiro D, Lu PH, Edwards N, Mintz J, Bridge P (1999): The incidence of T2-weighted MR imaging signal abnormalities in the brain of cocaine-dependent patients is age-related and region-specific. *Am J Neuroradiol* 20, 1628-1635

Bennett DA, Gilley DW, Wilson RS, Huckman MS, Fox JH (1992): Clinical correlates of high signal lesions on magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease. *J Neurol* 239, 186-190

Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA, Evans DA, Aggarwal NT, Arnold SE, Cochran EJ, Berry-Kravis E, Bienias JL (2003): Apolipoprotein E epsilon4 allele, AD pathology, and the clinical expression of Alzheimer's disease. *Neurology* 60, 246-252

Benson RR, Guttmann CR, Wei X, Warfield SK, Hall C, Schmidt JA, Kikinis R, Wolfson LI (2002): Older people with impaired mobility have specific loci of periventricular abnormality on MRI. *Neurology* 58, 48-55

Bischoff C, von Einsiedel H (1997): Bedeutung der Leuko-araiosis: Eine Bestandsaufnahme in die differentialdiagnostische Abgrenzung. *Nervenarzt* 68, 609-619

Bisschops RH, van der Graaf Y, Mali WP, van der Grond J; SMART study group (2004): High total cerebral blood flow is associated with a decrease of white matter lesions. *J Neurol* 251, 1481-1485

Blow FC, Serras AM, Barry KL (2007): Late-life depression and alcoholism. *Curr Psychiatry Rep* 9, 14-19

Boisvert DP, Handa Y, Allen PS (1990): Proton relaxation in acute and subacute ischemic brain edema. *Adv Neurol* 52, 407-413

Börngen-Schmidt U: Der Stellenwert der FLAIR-Sequenz bei der kernspintomographischen Untersuchung von ZNS-Erkrankungen. *Med. Diss. Göttingen* 1997

Bots ML, van Swieten JC, Breteler MM, de Jong PT, van Gijn J, Hofman A, Grobbee DE (1993): Cerebral white matter lesions and atherosclerosis in the Rotterdam Study. *Lancet* 341, 1232-1237

Bramley PM (2000): Is lycopene beneficial to human health? *Phytochemistry* 54, 233-236

Brands AM, Kessels RP, de Haan EH, Kapelle LJ, Biessels GJ (2004): Cerebral dysfunction in type 1 diabetes: effects of insulin, vascular risk factors and blood-glucose levels. *Eur J Pharmacol* 490, 159-168

Breteler MM, van Swieten JC, Bots ML, Grobbee DE, Claus JJ, van den Hout JH, van Harskamp F, Tanghe HL, de Jong PT, van Gijn J, et al. (1994): Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study. *Neurology* 44, 1246-1252

Camargo CA Jr (1989): Moderate alcohol consumption and stroke. The epidemiologic evidence. *Stroke* 20, 1611-1626

Carmelli D, Swan GE, Reed T, Schellenberg GD, Christian JC (1999): The effect of apolipoprotein E epsilon4 in the relationships of smoking and drinking to cognitive function. *Neuroepidemiology* 18, 125-133

Carmelli D, DeCarli C, Swan GE, Kelly-Hayes M, Wolf PA, Reed T, Guralnik JM (2000): The joint effect of apolipoprotein E epsilon4 and MRI findings on lower-extremity function and decline in cognitive function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 55, 103-109

Chabriat H, Vahedi K, Iba-Zizen MT, Joutel A, Nibbio A, Nagy TG, Krebs MO, Julien J, Dubois B, Ducrocq X, et al. (1995): Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Lancet* 346, 934-939

Charness ME (1993): Brain lesions in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 17, 2-11

Chick JD, Smith MA, Engelmann HM, Kean DM, Mander AJ, Douglas RH, Best JJ (1989): Magnetic resonance imaging of the brain in alcoholics: cerebral atrophy, lifetime alcohol consumption, and cognitive deficits. *Alcohol Clin Exp Res* 13, 512-518

Chuang WL, Huang CC, Chen CJ, Hsieh YC, Kuo HC, Shih TS (2007): Carbon disulfide encephalopathy: cerebral microangiopathy. *Neurotoxicology* 28, 387-393

Coffey CE, Figiel GS, Djang WT, Weiner RD (1990): Subcortical hyperintensity on magnetic resonance imaging: a comparison of normal and depressed elderly subjects. *Am J Psychiatry* 147, 187-189

Constant J (2004): The role of eggs, margarine and fish oils in the nutritional management of coronary artery disease and strokes. *Keio J Med* 53, 131-136

Cook IA, Leuchter AF, Morgan ML, Dunkin JJ, Witte E, David S, Mickes L, O'Hara R, Simon S, Lufkin R, et al. (2004): Longitudinal progression of subclinical structural brain disease in normal aging. *Am J Geriatr Psychiatry* 12, 190-200

Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, Zambon A, Poikolainen K (2000): Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. *Addiction* 95, 1505-1523

Crum RM, Green KM, Storr CL, Chan YF, Ialongo N, Stuart EA, Anthony JC (2008): Depressed mood in childhood and subsequent alcohol use through adolescence and young adulthood. *Arch Gen Psychiatry* 65, 702-712

Currie SR, Patten SB, Williams JV, Wang J, Beck CA, El-Guebaly N, Maxwell C (2005): Comorbidity of major depression with substance use disorders. *Can J Psychiatry* 50, 660-666

DeCarli C, Fletcher E, Ramey V, Harvey D, Jagust WJ (2005): Anatomical mapping of white matter hyperintensities (WMH): exploring the relationships between periventricular WMH, deep WMH, and total WMH burden. *Stroke* 36, 50-55

De Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, Hofman A, Jolles J, Breteler MM (2000 a): Cerebral white matter lesions and depressive symptoms in elderly adults. *Arch Gen Psychiatry* 57, 1071-1076

De Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, van Gijn J, Hofman A, Jolles J, Breteler MM (2000 b): Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol* 47, 145-151

De Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, Hofman A, Jolles J, Breteler MM (2001): Cerebral white matter lesions and subjective cognitive dysfunction: the Rotterdam Scan Study. *Neurology* 56, 1539-1545

De Groot JC, De Leeuw FE, Oudkerk M, Van Gijn J, Hofman A, Jolles J, Breteler MM (2002): Periventricular cerebral white matter lesions predict rate of cognitive decline. *Ann Neurol* 52, 335-341

Delano-Wood L, Abeles N, Sacco JM, Wierenga CE, Horne NR, Bozoki A (2008): Regional white matter pathology in mild cognitive impairment: differential influence of lesion type on neuropsychological functioning. *Stroke* 39, 794-799

De Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, Wittemann JC, Hofman A, van Gijn J, Breteler MM (1999): A follow-up study of blood pressure and cerebral white matter lesions. *Ann Neurol* 46, 827-833

De Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, Kors JA, Hofman A, van Gijn J, Breteler MM (2000): Atrial fibrillation and the risk of cerebral white matter lesions. *Neurology* 54, 1795-1801

De Leeuw FE, de Groot JC, Achten E, Oudkerk M, Ramos LM, Heijboer R, Hofman A, Jolles J, van Gijn J, Breteler MM (2001 a): Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70, 9-14

De Leeuw FE, de Groot JC, van Gijn J (2001 b): Cerebral white matter lesions in the elderly: vascular risk factors and cognitive consequences. *Ned Tijdschr Geneeskd* 145, 2067-2071

De Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, Witteman JC, Hofman A, van Gijn J, Breteler MM (2002): Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain* 125, 765-772

De Leeuw FE, Richard F, de Groot JC, van Duijn CM, Hofman A, Van Gijn J, Breteler MM (2004): Interaction between hypertension, apoE, and cerebral white matter lesions. *Stroke* 35, 1057-1060

De Reuck J, Santens P, Strijckmans K, Lemahieu I; European Task Force on Age-Related White Matter Changes (2001): Cobalt-55 positron emission tomography in vascular dementia: significance of white matter changes. *J Neurol Sci* 193, 1-6

Demir B, Ulug B, Lay Ergün E, Erbas B (2002): Regional cerebral blood flow and neuropsychological functioning in early and late onset alcoholism. *Psychiatry Res* 115, 115-125

Den Heijer T, Launer LJ, de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, van Gijn J, Hofman A, Breteler MM (2001): Serum carotenoids and cerebral white matter lesions: the Rotterdam scan study. *J Am Geriatr Soc* 49, 642-646

Den Heijer T, Oudkerk M, Launer LJ, van Duijn CM, Hofman A, Breteler MM (2002): Hippocampal, amygdalar, and global brain atrophy in different apolipoprotein E genotypes. *Neurology* 59, 746-748

Den Heijer T, Vermeer SE, van Dijk EJ, Prins ND, Koudstaal PJ, van Duijn CM, Hofman A, Breteler MM (2004): Alcohol intake in relation to brain magnetic resonance imaging findings in older persons without dementia. *Am J Clin Nutr* 80, 992-997

Dichgans M (2003): Monogenetic causes of stroke. *Int Psychogeriatr* 15 (suppl 1), 15-22

Diehl J, Kurz A (2002): Vascular dementias. *Fortschr Neurol Psychiatr* 70, 145-154

Dilling H, Mombour W, Schmidt MH (1991): Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F): Klinisch-diagnostische Leitlinien. Huber, Bern 1991

Ding J, Eigenbrodt ML, Mosley TH Jr, Hutchinson RG, Folsom AR, Harris TB, Nieto FJ (2004): Alcohol intake and cerebral abnormalities on magnetic resonance imaging in a community-based population of middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke* 35, 16-21

Dufouil C, Ducimetiere P, Alperovitch A (1997): Sex differences in the association between alcohol consumption and cognitive performance. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging. Am J Epidemiol* 146, 405-412

Dufouil C, de Kersaint-Gilly A, Besancon V, Levy C, Auffray E, Brunnereau L, Alperovitch A, Tzourio C (2001): Longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities: the EVA MRI Cohort. *Neurology* 56, 921-926

Dufouil C, Alperovitch A, Tzourio C (2003): Influence of education on the relationship between white matter lesions and cognition. *Neurology* 60, 831-836

Ehrenreich H, tom Dieck K, Gefeller O, Kaw S, Schilling L, Poser W, Rütger E (1997): Sustained elevation of vasopressin plasma levels in healthy young men, but not in abstinent alcoholics, upon expectation of novelty. *Psychoneuroendocrinology* 22, 13-24

Elwood PC, Pickering JE, Hughes J, Fehily AM, Ness AR (2004): Milk drinking, ischaemic heart disease and ischaemic stroke II. Evidence from cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 58, 718-724

Elwood PC, Strain JJ, Robson PJ, Fehily AM, Hughes J, Pickering J, Ness A (2005): Milk consumption, stroke, and heart attack risk: evidence from the Caerphilly cohort of older men. *J Epidemiol Community Health* 59, 502-505

Esiri MM (2000): Which vascular lesions are of importance in vascular dementia? *Ann N Y Acad Sci* 903, 239-243

Farkas E, Donka G, de Vos RA, Mihály A, Bari F, Luiten PG (2004): Experimental cerebral hypoperfusion induces white matter injury and microglial activation in the rat brain. *Acta Neuropathol* 108, 57-64

Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, Myers RH, Pericak-Vance MA, Risch N, van Duijn CM (1997): Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA* 278, 1349-1356

Fazekas F (1989): Magnetic resonance signal abnormalities in asymptomatic individuals: their incidence and functional correlates. *Eur Neurol* 29, 164-168

Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA (1987): MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *Am J Roentgenol* 149, 351-356

Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Payer F, Schmidt R, Kleinert G, Radner H, Lechner H (1991): The morphologic correlate of incidental punctate white matter hyperintensities on MR images. *Am J Neuroradiol* 12, 915-921

Fazekas F, Schmidt R, Kleinert R, Kapeller P, Roob G, Flooh E (1998): The spectrum of age-associated brain abnormalities: their measurement and histopathological correlates. *J Neural Transm (suppl)* 53, 31-39

Fazekas F, Ropele S, Bammer R, Kapeller P, Stollberger R, Schmidt R (2000): Novel imaging technologies in the assessment of cerebral ageing and vascular dementia. *J Neural Transm (suppl)* 59, 45-52

Fein G, Shinotsu R, Di Sclafani V, Barakos J, Harper C (2009): Increased white matter signal hyperintensities in long-term abstinent alcoholics compared with non-alcoholic controls. *Alcohol Clin Exp Res* 33, 70-78

Ferracci F, Conte F, Gentile M, Candeago R, Foscolo L, Bendini M, Fassetta G (1999): Marchiafava-Bignami disease: computed tomographic scan, 99mTc HMPAO-SPECT and FLAIR MRI findings in a patient with subcortical aphasia, alexia, bilateral agraphia, and left-handed deficit of constructional ability. *Arch Neurol* 56,107-110

Feuerlein W, Ringer C, Kufner H, Antons K (1979): Diagnosis of alcoholism – the Munich Alcoholism Test (MALT). *Int J Rehabil Res* 2, 533-534

Fischer CM (1979): Capsular infarcts: the underlying vascular lesions. *Arch Neurol* 36, 65-73

FitzGerald RJ, Murray BA, Walsch DJ (2004): Hypotensive peptides from milk proteins. *J Nutr* 134, 980-988

Forsting M, Hacke W, Sartor K (1991): The spectrum of subcortical lesions in MRI, sensitivity and specificity. *J Neural Transm Suppl* 33, 21-26

Fukada H, Kitani M (1996): Cigarette smoking is correlated with periventricular hyperintensity grade of brain magnetic resonance imaging. *Stroke* 27, 645-649

Fukada K, Yuzuriha T, Kinukawa N, Murakawa R, Takashima Y, Uchino A, Ibayashi S, Iida M, Yao H, Hirano M (2009): Alcohol intake and quantitative MRI findings among community dwelling Japanese subjects. *J Neurol Sci* 15, 30-34

Fung TT, Stampfer MJ, Manson JE, Rexrode KM, Willet WC, Hu FB (2004): Prospective study of major dietary patterns and stroke risk in women. *Stroke* 35, 2014-2019

Gallucci M, Amicarelli I, Rossi A, Stratta P, Masiocchi C, Zobel BB, Casacchia M, Passariello R (1989): MR Imaging of white matter lesions in uncomplicated chronic alcoholism. *J Comput Assist Tomogr* 13, 395-398

Gamper E (1928): Zur Frage der Polioencephalitis haemorrhagica des chronischen Alkoholikers: Anatomische Befunde beim alkoholischen Korsakow und ihre Beziehungen zum klinischen Bild. Dtsch Z Nervenheilkd 102, 122-129

Gass A, Birtsch G, Olster M, Schwartz A, Hennerici MG (1998): Marchiafava-Bignami disease: reversibility of neuroimaging abnormality. J Comput Assist Tomogr 22, 503-504

Gaziano JM, Buring JE, Breslow JL, Goldhaber SZ, Rosner B, VanDenburgh M, Willett W, Hennekens CH (1993): Moderate alcohol intake, increased levels of high - density lipoprotein and its subfractions, and decreased risk of myocardial infarction. N Engl J Med 329, 1829-1834

Gaziano JM, Hennekens CH, Godfried SL, Sesso HD, Glynn RJ, Breslow JL, Buring JE (1999): Type of alcoholic beverage and risk of myocardial infarction. Am J Cardiol 83, 52-57

Gdovinová Z (2001): Blood flow velocity in the middle cerebral artery in heavy alcohol drinkers. Alcohol Alcohol 36, 346-348

Gey KF, Stähelin HB, Eichholzer M (1993): Poor plasma status of carotene and vitamin C is associated with higher mortality from ischemic heart disease and stroke: Basel Prospective Study. Clin Investig 71, 3-6

Gordon EL, Nguyen TS, Ngai AC, Winn HR (1995): Differential effects of alcohols on cerebral arteriols. Ethanol alone causes vasoconstriction. J Cereb Blood Flow Metab 15, 532-538

Greenwald BS, Kramer-Ginsberg E, Krishnan KR, Hu J, Ashtari M, Wu H, Auperle P, Patel M, Pollack S (2001): A controlled study of MRI signal hyperintensities in older depressed Patients with and without hypertension. J Am Geriatr Soc 49, 1218-1225

Gustafson DR, Steen B, Skoog I (2004): Body mass index and white matter lesions in elderly women. An 18-year longitudinal study. *Int Psychogeriatr* 16, 327-336

Hachinski VC, Potter P, Merskey, H (1987): Leuko-araiosis. *Arch Neurol* 44, 21-23

Hademenos GJ, Alberts MJ, Awad I, Mayberg M, Shepard T, Jagoda A, Latchaw RE, Todd HW, Viste K, Starke R, et al. (2001): Advances in the genetics of cerebrovascular disease and stroke. *Neurology* 56, 997-1008

Hanyu H, Asano T, Tanaka Y, Iwamoto T, Takasaki M, Abe K (2002): Increased blood-brain barrier permeability in white matter lesions of Binswanger's disease evaluated contrast –enhanced MRI. *Dement Geriatr Cogn Disord* 14, 1-6

Harding AJ, Halliday GM, Ng JL, Harper CG, Kril JJ (1996): Loss of vasopressin-immunoreactive neurons in alcoholics is dose-related and time-dependent. *Neuroscience* 72, 699-708

Havemann-Reinecke U, Hentschel F, Ott C, Feistel H: Suchterkrankungen. In: *Bildgebende Verfahren in der Psychiatrie*; hrsg. v. Stoppe G, Hentschel F, Munz DL; Thieme Verlag, Stuttgart 2000, 151-173

Hébert R, Lindsay J, Verrault R, Rockwood K, Hill G, Dubios MF (2000): Vascular dementia: incidence and risk factors in the Canadian study of health and aging. *Stroke* 31, 1487-1493

Hendrie HC, Gao S, Hall KS, Hui SL, Unverzagt FW (1996): The relationship between alcohol consumption, cognitive performance, and daily functioning in an urban sample of older black Americans. *J Am Geriatr Soc* 44, 1158-1165

Herbert LE, Scherr PA, Beckett LA, Albert MS, Rosner B, Taylor JO, Evans DA (1993): Relation of smoking and low-to-moderate alcohol consumption to change in cognitive function: a longitudinal study in a defined community of older persons. *Am J Epidemiol* 137, 881-891

Herskovits EH, Itoh R, Melhem ER (2001): Accuracy for detection of simulated lesions: comparison of fluid attenuated inversion-recovery, proton density-weighted, and T2-weighted synthetic brain MR imaging. *Am J Roentgenol* 176, 1313-1318

Hillbom M (1999): Oxidants, antioxidants, alcohol and stroke. *Front Biosci* 4, 67-71

Hillbom M, Numminen H (1998): Alcohol and stroke: pathophysiologic mechanisms. *Neuroepidemiology* 17, 281-287

Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Smith GE, Invik RJ, Boeve BF, Waring SC, Tangalos EG, Kokmen E (1999): Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 52, 1397-1403

Jellinger KA, Attems J (2007): Neuropathological evaluation of mixed dementia. *J Neurol Sci* 257, 80-87

Johnsen SP, Overvad K, Stripp C, Tjønneland A, Husted SE, Sørensen HT (2003): Intake of fruit and vegetables and the risk of ischemic stroke in a cohort of Danish men and women. *Am J Clin Nutr* 78, 57-64

Joshi KJ, Ascherio A, Manson JE, Stampfer MJ, Rimm EB, Speizer FE, Hennekens CH, Spiegelman D, Willett WC (1999): Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA* 282, 1233-1239

Kálmán J, Juhász A, Császár A, Kanka A, Rimanóczy A, Janka Z, Raskó I (1998): Increased apolipoprotein E4 allele frequency is associated with vascular dementia in the Hungarian population. *Acta Neurol Scand* 98, 166-168

Kalmijn S, Launer LJ, Ott A, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM (1997): Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann Neurol* 42, 776-782

Kauhanen J, Kaplan GA, Goldberg DE, Salonen R, Salonen JT (1999): Pattern of alcohol drinking and progression of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19, 3001-3006

Kinjo Y, Beral V, Akiba S, Key T, Mizuno S, Appelby P, Yamaguchi N, Watanabe S, Doll R (1999): Possible protective effect of milk, meat and fish for cerebrovascular disease mortality in Japan. *J Epidemiol* 9, 268-274

Kitamura Y, Tanaka K, Kiyohara C, Hirohata T, Tomita Y, Ishibashi M, Kido K (1997): Relationship of alcohol use, physical activity and dietary habits with serum carotenoids, retinol and alpha-tocopherol among male Japanese smokers. *Int J Epidemiol* 26, 307-314

Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hänninen T, Hallikainen M, Alhainen K, Soininen H, Tuomilehto J, Nissinen A (2001): Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ* 322, 1447-1451

Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD (1992): Alcohol and mortality. *Ann Intern Med* 117, 646-654

Kobayashi S, Okada K, Koide H, Bokura H, Yamaguchi S (1997): Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. *Stroke* 28, 1932-1939

Koga H, Yuzuriha T, Yao H, Endo K, Hiejima S, Takashima Y, Sadanaga F, Matsumoto T, Uchino A, Ogomori K, et al. (2002): Quantitative MRI findings and cognitive impairment among community dwelling elderly subjects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72, 737-741

Ku MC, Huang CC, Kuo HC, Yen TC, Chen CJ, Shih TS, Chang HY (2003): Diffuse white matter lesions in carbon disulfide intoxication: microangiopathy or demyelination. *Eur Neurol* 50, 220-224

Kuller LH, Shemanski L, Manolio T, Haan M, Fried L, Bryan N, Burke GL, Tracy R, Bhadelia R (1998): Relationship between ApoE, MRI findings, and cognitive function in the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 29, 388-398

Kurz AF (2001): What is vascular dementia? *Int J Clin Pract Suppl* 120, 5-8

Kuwamura J, Meyer JS, Terayama Y, Weathers S (1992): Leuko-araiosis and cerebral hypoperfusion compared in elderly normals and Alzheimers dementia. *J Am Geriatr Soc* 40, 375-380

Kwa VI, van der Sande JJ, Stam J, Tijmes N, Vrooland JL; Amsterdam Vascular Medicine Group (2002): Retinal arterial changes correlate with cerebral small-vessel disease. *Neurology* 59, 1536-1540

Laule C, Vavasour IM, Mädler B, Kolind SH, Sirrs SM, Brief EE, Traboulsee AL, Moore GR, Li DK, MacKay AL (2007): MR evidence of long T2 water in pathological white matter. *J Magn Reson Imaging* 26, 1117-1121

Laule C, Vavasour IM, Moore GR, Oger J, Li DK, Paty DW, MacKay AL (2004): Water content and myelin water fraction in multiple sclerosis. A T2 relaxation study. *J Neurol* 251, 284-293

Launer LJ (2003): Epidemiology of white-matter lesions. *Int Psychogeriatr* 15 (suppl 1), 99-103

Leaper SA, Murray AD, Lemmon HA, Staff RT, Deary IJ, Crawford JR, Whalley LJ (2001): Neuropsychologic correlates of brain white matter lesions depicted on MR images: 1921 Aberdeen Birth Cohort. *Radiology* 221, 51-55

Lechner H, Schmidt R, Bertha G, Justich E, Offenbacher H, Schneider G (1988): Nuclear magnetic resonance image white matter lesions and risk factors for stroke in normal individuals. *Stroke* 19, 263-265

Lee SC, Park SJ, Ki HK, Gwon HC, Chung CS, Byun HS, Shin KJ, Shin MH, Lee WR (2000): Prevalence and risk factors of silent cerebral infarction in apparently normal adults. *Hypertension* 36, 73-77

Lee TK, Huang ZS, Ng SK, Chan KW, Wang YS, Liu HW, Lee JJ (1995): Impact of alcohol consumption and cigarette smoking on stroke among the elderly in Taiwan. *Stroke* 26, 790-794

Liao D, Cooper L, Cai J, Toole J, Bryan N, Burke G, Shahar E, Nieto J, Mosley T, Heiss G (1997): The prevalence and severity of white matter lesions, their relationship with age, ethnicity, gender, and cardiovascular disease risk factors: the ARIC Study. *Neuroepidemiology* 16, 149-162

Lindgren A, Roijer A, Rudling O, Norrving B, Larrson EM, Eskilsson J, Wallin L, Olsson B, Johansson BB (1994): Cerebral lesions on magnetic resonance imaging, heart disease, and vascular risk factors in subjects without stroke. A population-based study. *Stroke* 25, 929-934

Lindsay J, Hébert K, Rockwood K (1997): The Canadian Study of Health and Aging: risk factors for vascular dementia. *Stroke* 28, 526-530

Lipton RI (1994): The effect of moderate alcohol use on the relationship between stress and depression. *Am J Public Health* 84, 1913-1917

Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, Enright PL, O'Leary D, Fried L (1996): Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 27, 1274-1282

Longstreth WT Jr, Arnold AM, Beauchamp NJ Jr, Manolio TA, Lefkowitz D, Jungreis C, Hirsch CH, O'Leary DH, Furberg CD (2005): Incidence, manifestations, and predictors of worsening white matter on serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 36, 56-61

MacKay A, Laule C, Vavasour I, Bjarnason T, Kolind S, Mädler B (2006): Insights into brain microstructure from the T2 distribution. *Magn Reson Imaging* 24, 515-525

Mann K, Widmann U (1995): The neurobiology of alcoholism. *Neuropathology and CT/NMR findings. Fortschr Neurol Psychiatr* 63, 238-247

Manolio TA, Olson J, Longstreth WT (2003): Hypertension and cognitive function: pathophysiologic effects of hypertension on the brain. *Curr Hypertens Rep* 5, 255-261

Mäntylä R, Erkinjuntti T, Salonen O, Aronen HJ, Peltonen T, Pohjasvaara T, Standertskjöld-Nordenstam CG (1997): Variable agreement between visual rating scales for white matter hyperintensities on MRI. Comparison of 13 rating scales in a poststroke cohort. *Stroke* 28, 1614-1623

Mäntylä R, Aronen HJ, Salonen O, Pohjasvaara T, Korpelainen M, Peltonen T, Standertskjöld-Nordenstam CG, Kaste M, Erkinjuntti T (1999): Magnetic resonance imaging white matter hyperintensities and mechanism of ischemic stroke. *Stroke* 30, 2053-2058

Margetts BM, Jackson AA (1993): Interactions between people's diet and their smoking habits: the dietary and nutritional survey of British adults. *BMJ* 307, 1381-1384

Mast BT, Neufeld S, MacNeill SE, Lichtenberg PA (2004): Longitudinal support for the relationship between vascular factors and late-life depressive symptoms. *Am J Geriatr Psychiatry* 12, 93-101

Mennen LI, Balkau B, Vol S, Cacès E, Eschwège E (1999): Fibrinogen: a possible link between alcohol consumption and cardiovascular disease? DESIR study group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19, 887-892

Minkner K, Lovblad KO, Yilmaz H, Alimenti A, Sekoranja L, Delavelle J, Sztajzel R, Rufenacht DA (2005): White matter lesions in watershed territories studied with MRI and parenchymography: a comparative study. *Neuroradiology* 47, 425-430

Miyao S, Takano A, Teramoto J, Takahashi A (1992): Leukoaraiosis in relation to prognosis for patients with lacunar infarction. *Stroke* 23, 1434-1438

Mukamal KJ (2004): Alcohol consumption and abnormalities of brain structure and vasculature. *Am J Geriatr Cardiol* 13, 22-28

Mukamal KJ, Longstreth WT Jr, Mittelman MA, Crum RM, Siscovick DS (2001 a): Alcohol consumption and subclinical findings on magnetic resonance imaging of the brain in older Adults: the cardiovascular health study. *Stroke* 32, 1939-1946

Mukamal KJ, Jadhav PP, D'Agostino RB, Massaro JM, Mittelmann MA, Lipinska I, Sutherland PA, Matheney T, Levy D, Wilson PW, et al. (2001 b): Alcohol consumption and hemostatic factors: analysis of the Framingham Offspring cohort. *Circulation* 104, 1367-1373

Mukamal KJ, Kuller LH, Fitzpatrick AL, Longstreth WT Jr, Mittelman MA, Siscovick DS (2003): Prospective study of alcohol consumption and risk of dementia in older adults. *JAMA* 19, 1405-1413

Mukamal KJ, Chung H, Jenny NS, Kuller LH, Longstreth WT Jr, Mittelman MA, Burke GL, Cushman M, Beauchamp NJ Jr, Siscovick DS (2005 a): Alcohol use and risk of ischemic stroke among older adults: the cardiovascular health study. *Stroke* 36, 1830-1834

Mukamal KJ, Massaro JM, Ault KA, Mittelman MA, Sutherland PA, Lipinska I, Levy D, D'Agostino RB, Tofler GH (2005 b): Alcohol consumption and platelet activation and aggregation among women and men: the Framingham Offspring Study. *Alcohol Clin Exp Res* 29, 1906-1912

Narkiewicz K, Cooley RL, Somers VK (2000): Alcohol potentiates orthostatic hypotension. *Circulation* 101, 398-402

Nebes RD, Vora IJ, Meltzer CC, Fukui MB, Williams RL, Kamboh MI, Saxton J, Houck PR, DeKosky ST, Reynolds CF 3rd (2001): Relationship of deep white matter hyperintensities and apolipoprotein E genotype to depressive symptoms in older adults without clinical depression. *Am J Psychiatry* 158, 878-884

Nonaka H, Akima M, Hatori T, Nagayama T, Zhang Z, Ihara F (2003): Microvasculature of the human cerebral white matter: arteries of the deep white matter. *Neuropathology* 23, 111-118

O'Brien J, Perry R, Barber R, Gholkar A, Thomas A (2000): The association between white matter lesions on magnetic resonance imaging and noncognitive symptoms. *Ann N Y Acad Sci* 903, 482-489

O'Brien JT, Wiseman R, Burton EJ, Barber B, Wesnes K, Saxby B, Ford GA (2002): Cognitive associations of subcortical white matter lesions in older people. *Ann N Y Acad Sci* 977, 436-444

Oda H, Suzuki M, Oniki T, Kishi Y, Numano F (1994): Alcohol and coronary spasm. *Angiology* 45, 187-197

Ohtani R, Tomimoto H, Kawasaki T, Yagi H, Akiguchi I, Shibasaki H (2003): Cerebral vasomotor reactivity to postural change is impaired in patients with cerebrovascular white matter lesions. *J Neurol* 250, 412-417

Oishi M, Mochizuki Y, Shikata E (1999): Corpus callosum atrophy and cerebral blood flow in chronic alcoholics. *J Neurol Sci* 162, 51-55

O'Neill J, Cardenas VA, Meyerhoff DJ (2001): Effects of abstinence on the brain: quantitative magnetic resonance and magnetic resonance spectroscopic imaging in chronic alcohol abuse. *Alcohol Clin Exp Res* 25, 1673-1682

Onen F, Feugeas MC, Baron G, De Marco G, Godon-Hardy S, Peretti II, Ravaud P, Legrain S, Moretti JL, Claeys ES (2004): Leukoariosis and mobility decline: a high resolution magnetic resonance imaging study in older people with mild cognitive impairment. *Neurosci Lett* 355, 185-188

Orgogozo JM, Dartigues JF, Lafont S, Letenneur L, Commenges D, Salomon R, Renaud S, Breteler MB (1997): Wine consumption and dementia in the elderly: a prospective community study in the Bordeaux area. *Rev Neurol* 153, 185-192

Oslin D, Atkinson RM, Smith DM, Hendrie H (1998): Alcohol related dementia: proposed clinical criteria. *Int J Geriatr Psychiatry* 13, 203-212

Ostrow PT, Miller LL (1993): Pathology of small artery disease. *Adv Neurol* 62, 93-123

O'Sullivan M, Lythgoe DJ, Pereira AC, Summers PE, Jarosz JM, Williams SC, Markus HS (2002): Patterns of cerebral blood flow reduction in patients with ischemic leukoaraiosis. *Neurology* 59, 321-326

Oyama H, Kida Y, Tanaka T, Iwakoshi T, Niwa M, Kobayashi T (1994): Incidental white matter lesions identified on magnetic resonance images of normal Japanese individuals – correlation with age and hypertension. *Neurol Med Chir* 34, 286-290

Pantoni L (2002): Pathophysiology of age-related cerebral white matter changes. *Cerebrovasc Dis* 13 (suppl 2), 7-10

Pantoni L, Garcia JH, Gutierrez JA (1996): Cerebral white matter is highly vulnerable to ischemia. *Stroke* 27, 1641-1647

Pantoni L, Garcia JH (1997): Pathogenesis of leukoaraiosis: a review. *Stroke* 28, 652-659

Pearl R: Alcohol and longevity. Knopf, New York 1926

Penick EC, Powell BJ, Nickel EJ, Bingham SF, Riesenmy KR, Read MR, Campbell J (1994): Co-morbidity of lifetime psychiatric disorder among male alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 18, 1289-1293

Pfefferbaum A, Sullivan EV (2002): Microstructural but not macrostructural disruption of white matter in women with chronic alcoholism. *Neuroimage* 15, 708-718

Pfefferbaum A, Lim KO, Zipursky RB, Mathalon DH, Rosenbloom MJ, Lane B, Ha CN, Sullivan EV (1992): Brain gray and white matter volume loss accelerates with aging in chronic alcoholics: a quantitative MRI study. *Alcohol Clin Exp Res* 16, 1078-1089

Pfefferbaum A, Sullivan EV, Mathalon DH, Shear PK, Rosenbloom MJ, Lim KO (1995): Longitudinal changes in magnetic resonance imaging brain volumes in abstinent and relapsed alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 19, 1177-1191

Pfefferbaum A, Sullivan EV, Mathalon DH, Lim KO (1997): Frontal lobe volume loss observed with magnetic resonance imaging in older chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 21, 521-529

Pfefferbaum A, Sullivan EV, Hedehus M, Adalsteinsson E, Lim KO, Moseley M (2000): In vivo detection of functional correlates of white matter microstructural disruption in chronic alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 24, 1214-1221

Pfefferbaum A, Rosenbloom M, Deshmukh A, Sullivan EV (2001): Sex differences in the effects of alcohol on brain structure. *Am J Psychiatry* 158, 188-197

Pfefferbaum A, Rosenbloom MJ, Serventi KL, Sullivan EV (2004): Brain volumes, RCB status, and hepatic function in alcoholics after 1 and 4 weeks of sobriety: predictors of outcome. *Am J Psychiatry* 161, 1190-1196

Pfefferbaum A, Adalsteinsson E, Sullivan EV (2006): Supratentorial profile of white matter microstructural integrity in recovering alcoholic men and women. *Biol Psychiatry* 59, 364-372

Piguet O, Ridley L, Grayson DA, Bennett HP, Creasey H, Lye TC, Broe GA (2003): Are MRI white matter lesions clinically significant in the 'old old'? Evidence from the Sydney Older Persons Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 15, 143-150

Preisig M, Fenton BT, Stevens DE, Merikangas KR (2001): Familial relationship between mood disorders and alcoholism. *Compr Psychiatry* 42, 87-95

Price JF, Mowbray PI, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG (1999): Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J* 20, 344-353

Prins ND, van Dijk EJ, den Hejer T, Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM (2004): Cerebral white matter lesions and the risk of dementia. *Arch Neurol* 61, 1531-1534

Putaala J, Kurkinen M, Tarvos V, Salonen O, Kaste M, Tatlisumak T (2009): Silent brain infarcts and leukoaraiosis in young adults with first-ever ischemic stroke. *Neurology* 72, 1823-1829

Qiao M, Malisza KL, Del Bigio MR, Tuor UI (2000): Correlation of cerebral hypoxic-ischemic T2 changes with tissue alterations in water content and protein extravasation. *Stroke* 32, 958-963

Räihä I, Tarvonen S, Kurki T, Rajala T, Sourander L (1993): Relationship between vascular factors and white matter low attenuation of the brain. *Acta Neurol Scand* 87, 286-289

Reed DM, Resch JA, Hayashi T, MacLean C, Yano K (1988): A prospective study of cerebral artery arteriosclerosis. *Stroke* 19, 820-825

Renaud SC, Beswick AD, Fehily AM, Sharp DS, Elwood PC (1992): Alcohol and platelet aggregation: the Cearphilly Prospective Heart Disease Study. *Am J Clin Nutr* 55, 1012-1017

Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J (2003): Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA* 289, 579-588

Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ (1999): Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 319, 1523-1528

Román GC (1987): Senile dementia of the Binswanger type. A vascular form of dementia in the elderly. *JAMA* 258, 1782-1788

Román GC (1999): Vascular dementia today. *Rev Neurol* 155 (suppl 4), 64-72

Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A, et al. (1993): Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 43, 250-260

Romelsjö A, Leifman A (1999): Association between alcohol consumption and mortality, myocardial infarction, and stroke in 25 year follow up of 49618 young Swedish men. *BMJ* 319, 821-822

Rosenbloom M, Sullivan EV, Pfefferbaum A (2003): Using magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging to assess brain damage in alcoholics. *Alcohol Res Health* 27, 146-152

Ruitenbergh A, van Swieten JC, Wittteman JC, Mehta KM, van Duijn CM, Hofman A, Breteler MM (2002): Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam Study. *Lancet* 359, 281-286

Sawada H, Udaka F, Izumi Y, Nishinaka K, Kawakami H, Nakamura S, Kameyama M (2000): Cerebral white matter lesions are not associated apoE genotype but with age and female sex in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68, 653-656

Scheltens P, Barkhof F, Valk J, Algra PR, van der Hoop RG, Nauta J, Wolters EC (1992): White matter lesions on magnetic resonance imaging in clinically diagnosed Alzheimer's disease. Evidence for heterogeneity. *Brain* 115, 735-748

Scheltens P, Erkinjuntti T, Leys D, Wahlund LO, Inzitari D, del Ser T, Pasquier F, Barkhof F, Mäntylä R, Bowler J, et al. (1998): White matter changes on CT and MRI: an overview of visual rating scales. European Task Force on Age-Related White Matter Changes. *Eur Neurol* 39, 80-89

Schmidt R, Fazekas F, Hayn M, Schmidt H, Kapeller P, Roob G, Offenbacher H, Schumacher M, Eber B, Weinrauch V, et al. (1997): Risk factors for microangiopathy-related cerebral damage in the Austrian stroke prevention Study. *J Neurol Sci* 152, 15-21

Schmidt R, Hayn M, Fazekas F, Kapeller P, Esterbauer H (1996): Magnetic resonance imaging white matter hyperintensities in clinically normal elderly individuals. Correlations with plasma concentrations of naturally occurring antioxidants. *Stroke* 27, 2043-2047

Schmidt R, Fazekas F, Kapeller P, Schmidt H, Hartung HP (1999): MRI white matter hyperintensities: three-year follow-up of the Austrian Stroke Prevention Study. *Neurology* 53, 132-139

Schmidt R, Schmidt H, Fazekas F (2000): Vascular risk factors in dementia. *J Neurol* 247, 81-87

Schmidt R, Enzinger C, Ropele S, Schmidt H, Fazekas F (2003): Progression of cerebral white matter lesions: 6-year results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Lancet* 361, 2046-2048

Schneider U, Altmann A, Baumann M, Bernzen J, Bertz B, Bimber U, Broese T, Broocks A, Burtscheidt W, Cimander KF et al. (2001): Comorbid anxiety and affective disorder in alcohol-dependent patients seeking treatment: the first Multicentre Study in Germany. *Alcohol Alcohol* 36, 219-223

Schwarz S, Wetterling T (2002): Alkohol und Schlaganfall: Wirkt gering-mäßiger Konsum protektiv? *Nervenarzt* 73, 719-728

Schweitzer I, Tuckwell V, Ames D, O'Brien J (2001): Structural neuroimaging studies in late-life depression: a review. *World J Biol Psychiatry* 2, 83-88

Sedgwick J: A new treatise on liquors wherein the use and abuse of wine, malt drinks, water etc, are particularly considered in many diseases , institutions and ages with proper manner using them hot or cold either as physik, diet or both. Rivington, London 1725

Sierra C, de La Sierra A, Mercader J, Gómez-Angelats E, Urbano-Márquez A, Coca A (2002): Silent cerebral white matter lesions in middle-aged essential hypertensive patients. *J Hypertens* 20, 519-524

Simpson S, Baldwin RC, Jackson A, Burns A, Thomas P (2000): Is the clinical expression of late-life depression influenced by brain changes? MRI subcortical neuroanatomical correlates of depressive symptoms. *Int Psychogeriatr* 12, 425-434

Skoog I (1994): Risk faktors for vascular dementia: a review (1994): *Dementia* 5, 137-144

Skoog I (1998 a): Status of risk factors for vascular dementia. *Neuroepidemiology* 17, 2-9

Skoog I (1998 b): A review on blood pressure and ischaemic white matter lesions. *Dement Geriatr Cogn Disord* 9 (suppl 1), 13-19

Slooter AJ, Tang MX, van Duijn CM, Stern Y, Ott A, Bell K, Breteler MM, van Broeckhoven C, Tatemichi TK, Tycko B, et al. (1997): Apolipoprotein E epsilon4 and risk of dementia with stroke. A population-based investigation. *JAMA* 277, 818-821

Smith RR, Hendrie HC (1992): Leuko-araiosis: description and clinical correlates. *Compr Ther* 18, 7-16

Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR (1997): Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA* 277, 813-837

Sonntag D, Welsch K (2002): Suchthilfestatistik 2001 für Deutschland. *Sucht Z Wiss Prax* 48 (Sonderheft 1), 64-77

Starr JM, Leaper SA, Murray AD, Lemmon HA, Staff RT, Deary IJ, Whalley LJ (2003): Brain white matter lesions detected by magnetic resonance imaging are associated with balance and gait speed. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74, 94-98

Steffens DC, Chung H, Krishnan KR, Longstreth WT Jr, Carlson M, Burke GL (2008): Antidepressant treatment and worsening white matter on serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 39, 857-862

Stoppe G (2007): Demenz – Diagnostik, Beratung, Therapie. 2. Auflage; Reinhardt Verlag, München 2007

Stoppe G, Staedt J, Bruhn H (1995): Fleckige Veränderungen der weißen Substanz im kranialen Computer- und Magnetresonanztomogramm – Bedeutung für die (Differential-) Diagnose der Demenz vom Alzheimer-Typ und der vaskulären Demenz. *Fortschr Neurol Psychiatr* 63, 425-440

Stoppe G, Bruhn H, Finkenstaedt M, Meller J, Becker W (2000): Hirnleistungsstörungen und Demenzen. In: Blidgebende Verfahren in der Psychiatrie; hrsg. v. Stoppe G, Hentschel F, Munz DL; Thieme Verlag, Stuttgart 2000, 70-105

Stryker WS, Kaplan LA, Stein EA, Stampfer MJ, Sober A, Willett WC (1988): The relation of diet, cigarette smoking, and alcohol consumption to plasma beta-carotene and alpha-tocopherol levels. *Am J Epidemiol* 127, 283-296

Sullivan EV, Pfefferbaum A (2001): Magnetic resonance relaxometry reveals central pontine abnormalities in clinically asymptomatic alcoholic men. *Alcohol Clin Exp Res* 25, 1206-1212

Suzuki Y, Oishi M, Mizutani T, Sato Y (2002): Regional cerebral blood flow measured by the resting and vascular reserve (RVR) method in chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 26 (suppl 8), 95-99

Takahashi W, Takagi S, Ide M, Shohtsu A, Shinohara Y (2000): Reduced cerebral glucose metabolism in subjects with incidental hyperintensities on magnetic resonance imaging. *J Neurol Sci* 176, 21-27

Taylor WD, MacFall JR, Steffens DC, Payne ME, Provenzale JM, Krishnan KR (2003): Localization of age-associated white matter hyperintensities in late-life depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27, 539-544

Thomas AJ, O'Brien JT, Davis S, Ballard C, Barber R, Kalaria RN, Perry H (2002): Ischemic basis for deep white matter hyperintensities in major depression: a neuropathological study. *Arch Gen Psychiatry* 59, 785-792

Thomas AJ, Perry R, Kalaria RN, Oakley A, McMeekin W, O'Brien JT (2003): Neuropathological evidence for ischemia in the white matter of the dorsolateral prefrontal cortex in late-life depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 18, 7-13

Tiemeier H (2003): Biological risk factors for late life depression. *Eur J Epidemiol* 18, 745-750

Tiemeier H, Breteler MM, van Popele NM, Hofman A, Wittemann JC (2003): Late-life depression is associated with arterial stiffness: a population-based study. *Am Geriatr Soc* 51, 1105-1010

Trevithick CC, Chartrand MM, Wahlman J, Rahman F, Hirst M, Trevithick JR (1999): Shaken, not stirred: bioanalytical study of the antioxidant activities of martinis. *BMJ* 319, 1600-1602

Tupler LA, Krishnan KR, McDonald WM, Dombeck CB, D'Souza S, Steffens DC (2002): Anatomic location and laterality of MRI signal hyperintensities in late-life depression. *J Psychosom Res* 53, 665-676

Udaka F, Sawada H, Kameyama M (2002): White matter lesions and dementia: MRI-pathological correlation. *Ann N Y Acad Sci* 977, 411-415

Ueno M, Tomimoto H, Akiguchi I, Wakita H, Sakamoto H (2002): Blood-brain barrier disruption in white matter lesions in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 22, 97-104

Utermann G, Steinmetz A, Weber W (1982): Genetic control of human apolipoprotein E polymorphism: comparison of one- and two-dimensional techniques of isoprotein analysis. *Hum Genet* 60, 344-351

Van der Lugt JJ, Venter I (2007): Myelin vacuolation, optic neuropathy and retinal degeneration after closantel overdose in sheep and in a goat. *J Comp Pathol* 136, 87-95

Van Dijk EJ, Prins ND, Vermeer SE, Koudstaal PJ, Breteler MM (2002): Frequency of white matter lesions and silent lacunar infarcts. *J Neural Transm Suppl* 62, 25-39

Van Dijk EJ, Prins ND, Vrooman HA, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM (2008): Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences: Rotterdam Scan Study. *Stroke* 39, 2712-2729

Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM (2003 a): Silent brain infarcts and white matter lesions increase the risk of stroke in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 34, 1126-1129

Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM (2003 b): Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 348, 1215-1222

Wakita H, Tomimoto H, Akiguchi I, Matsuo A, Lin JX, Ihara M, McGeer PL (2002): Axonal damage and demyelination in the white matter after chronic cerebral hypoperfusion in the rat. *Brain Res* 924, 63-70

Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, Brookhart MA (2005): Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* 353, 2335-2341

Ward RJ, Peters TJ (1992): The antioxidant status of patients with either alcohol-induced liver damage or myopathy. *Alcohol Alcohol* 27, 359-365

Wen W, Sachdev P (2004): The topography of white matter hyperintensities on brain MRI in healthy 60- to 64-year-old individuals. *Neuroimage* 22, 144-154

Wetterling T (1999): Vascular depression – a new concise concept? *Fortschr Neurol Psychiatr* 67, 327-335

Wolf PA (1986): Cigarettes, alcohol and stroke. *N Engl J Med* 315, 1087-1089

Xiong L, Matthes JD, Jinkins JR (1993): MR imaging of “spray heads”: toluene abuse via aerosol paint inhalation. *Am J Neuroradiol* 14, 1195-1199

Yamanouchi N, Okada S, Kodama K, Hirai S, Sekine H, Murakami M, Komatsu N, Sakamoto T, Sato T (1995): White matter changes caused by chronic solvent abuse. *Am J Neuroradiol* 16, 1643-1649

Yamauchi H, Fukuda H, Oyanagi C (2002): Significance of white matter high intensity lesions as a predictor of stroke from arteriosclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72, 576-582

Yao H, Sadoshima S, Ibayashi S, Kuwabara Y, Ichya Y, Fujishima M (1992): Leukoaraiosis and dementia in hypertensive patients. *Stroke* 23, 1673-1677

Yoshitake T, Kiohara Y, Kato I, Ohmura T, Iwamoto H, Nakayama K, Ohmori S, Nomiya K, Kawano H, Ueda K et al. (1995): Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology* 45, 1161-1168

Zhang A, Cheng TP, Altura BT, Altura BM (1997): Chronic treatment of cultured cerebral smooth cells with low concentration of ethanol elevates intracellular calcium and potentiates prostanoid-induced rises in $[Ca^{2+}]_i$: relation to etiology of alcohol-induced stroke. *Alcohol* 14, 367-371