Alkoholstoffwechsel im Alter

Chronischer oder akuter Alkoholmissbrauch ist bei älteren Menschen zwar nicht so verbreitet wie bei jüngeren, tendenziell ist jedoch ein Anstieg zu verzeichnen und im Hinblick auf demografische Faktoren weiter zu erwarten. Bei über 60-Jährigen stellt Alkohol je nach Region bei 20 Prozent der Männer und 10 Prozent der Frauen ein Problem dar. Einige Studien berichten sogar von einem regelmässigen Alkoholgenuss bei 63 Prozent der über 60-Jährigen. Alkohol erhält beim älteren Menschen aufgrund veränderter pathophysiologischer, aber auch externer Faktoren einen besonderen Stellenwert, da sich der Alkoholstoffwechsel, also Elimination, Exkretion und Distribution, mit zunehmendem Alter verändert. So ist die Toxizität von Alkohol auf das Zentralnervensystem und die Leber gesteigert. Zudem nehmen ältere Menschen in der Regel mehr Arzneimittel zu sich als jüngere, was Medikamenteninteraktionen möglich macht. Potenzierend wirken hier insbesondere Medikamente, die im Alter an Toxizität zunehmen. Schliesslich besteht beim alten Menschen aufgrund verminderter Reaktion und Beweglichkeit eine erhöhte Unfallgefahr mit Komplikationen.

Patrick Meier[1], Helmut K. Seitz[1]

Epidemiologie

Epidemiologische Studien zeigen, dass Alkohol bei Älteren (> 60 Jahre) noch eine geringere Rolle spielt als bei Jüngeren oder Menschen mittleren Alters (1). Es besteht jedoch die Tendenz zu einer Zunahme des Alkoholkonsums in dieser Altersgruppe. Schon 1997 berichtete eine amerikanische Studie bei Altenheimbewohnern, dass 62 Prozent der 60- bis 94-Jährigen regelmässig Alkohol konsumierten. 13 Prozent der Männer und 2 Prozent der Frauen konnten als «schwere Trinker» (mehr als 2 Drinks/Tag) bezeichnet werden (2). Andere Untersuchungen bei über 60-Jährigen sprechen sogar von bis zu 20 Prozent der Männer und 10 Prozent der Frauen, die einen überhöhten Alkoholkonsum betreiben (3). Nachdem die demografische Entwicklung derzeit eine Zunahme dieser Bevölkerungsgruppe prognostiziert (4), wird bei den älteren Menschen insgesamt auch mit einer Zunahme der Alkoholprobleme zu rechnen sein (5). Eine Beleuchtung der im Zusammenhang mit dem Alkoholkonsum eventuell relevanten Unterschiede im Stoffwechsel alternder Menschen für den behandelnden Arzt erscheint daher sinnvoll.

Klinische Effekte von Alkohol auf den alternden Körper

Im Alter zeigen sich veränderte physiologische Effekte des Alkoholkonsums. So sind die Alkoholabsorption, der hepatische Alkoholstoffwechsel, die Exkretion von Alkohol und die zerebrale Suszeptibilität gegenüber Alkohol verändert (6). Bei jüngeren Alkoholikern unter 45 Jahren waren beispielsweise nahezu doppelt so viele Leberschädigungen als Läsionen des zentralen Nervensystems (ZNS) zu finden, verglichen mit älteren, über 55-jährigen Alkoholikern, die – trotz täglich geringerem Konsum alkoholischer Getränke – zwar eine vergleichbare Prävalenz von Leberschäden, aber eine deutlich höhere Zahl von ZNS-Läsionen zu verzeichnen hatten (7). Analog dazu scheint es beim alten Menschen – neben der altersbedingten Minderung des Kleinhirnvolumens – auch eine alkoholbedingte, deutliche Massereduktion des Kleinhirns zu geben (8). Auch bei Neuropharmaka, die bei älteren Menschen stärkere Wirkungen zeigen als bei jüngeren, sind ähnliche Effekte zu beobachten (9). Jedoch ist noch nicht abschliessend geklärt, ob für die verminderten kognitiven Leistungen älterer Alkoholiker letztlich der langjährige Gebrauch von Alkohol und dessen toxische Effekte oder ein

Tabelle 1:
Einfluss von Alter und Alkohol auf den Arzneimittelstoffwechsel (6).

Alterseffekte	Akute Alkoholeffekte	Chronische Alkoholeffekte
Häufig verminderte Arzneimitteloxidation (Phase-I-Reaktion)	Hemmung der Oxidation	Adaptive Steigerung der Oxidation
Kaum Veränderung der Glukuronidierung	Geringe Verminderung der Glukuronidierung	Eventuelle leichte Hemmung der Konjugation?
Vermindertes Distributionsvolumen für wasserlösliche Substanzen wie Äthanol	Erhöhte Blutkonzentration	Erhöhte Blutkonzentration

[1]Med. Klinik, Zentrum für Alkoholforschung, Lebererkrankungen und Ernährung, Krankenhaus Salem, Universität Heidelberg

dadurch beschleunigter Alterungsprozess oder aber beides verantwortlich ist (6).

Alkoholstoffwechsel im Alter

Es gibt mehrere altersbezogene anatomische und physiologische Veränderungen, insbesondere der Leber, die für unterschiedliche Wirkungen von Alkohol auf den älteren Körper verantwortlich sind. So zeigt sich makroskopisch eine deutliche Grössenreduktion der Leber, die sich mikroskopisch in einer verminderten Hepatozytenzahl widerspiegelt (10). Bereits früh wurde erkannt, dass sich auch der Blutfluss zur Leber im höheren Lebensalter reduziert (11). Beides beeinträchtigt die schnelle Elimination des Alkohols und führt aufgrund höherer Blutalkoholspiegel zu einer Verlängerung der Alkoholwirkungen (6). Auch Enzymaktivitäten zeigen Veränderungen im Alter. So wurde berichtet, dass die Alkoholdehydrogenaseaktivität des Magen-Darm-Traktes (Haupt-Isoenzym: σ-ALD) Altersschwankungen unterliegt. Frauen haben bereits vor dem 60. Lebensjahr eine geringere σ-ALD-Aktivität als Männer. Allerdings fällt auch die σ-ALD-Aktivität der Männer mit dem 50. bis 60. Lebensjahr auf die bei Frauen übliche geringere Aktivität ab (12). Es wird vermutet, dass hieraus höhere Blutalkoholkonzentrationen resultieren (13).

Hinsichtlich des First-Pass-Effektes spielen jedoch verschiedene Aspekte eine Rolle. So zeigte eine andere vergleichende Untersuchung mit intravenösen und peroralen Alkoholapplikationen bei einer Gruppe älterer und jüngerer Probanden, die zuvor auf das Fehlen von First-Pass-Effekt-beeinflussenden atrophischen Gastritiden untersucht worden waren, dass sich bei den älteren Probanden nach peroraler Alkoholgabe – trotz verminderter ADH-Aktivität – ein erhöhter First-Pass-Effekt einstellte (14). Vermutet wird eine längere Magenpassage des Alkohols mit der Möglichkeit einer entsprechend längeren Einwirkdauer der gastrischen Alkoholdehydrogenase, was trotz reduzierter Enzymaktivität zu einem verstärkten Alkoholabbau führt. Eventuell ist im Alter auch diesem Nebenbefund ein höherer Stellenwert einzuräumen, wie schon zuvor durchgeführte Studien vermuten (15). Im Allgemeinen sind jedoch beim alten Menschen stärkere Alkoholeffekte zu beobachten. So zeigte sich nach intravenöser Applikation von Äthanol bei der älteren Probandengruppe ein deutlich höherer Alkoholspiegel als bei der jüngeren Kontrollgruppe (14). Dies erklärt sich durch das beim alten Menschen reduzierte Distributionsvolumen des Alkohols, denn im Alter vermindert sich der Anteil des Körperwassers zugunsten eines höheren Fettanteils, was letztlich in einer höheren

Tabelle 2:
Alters- und Alkoholeffekte auf Arzneimittel mit Leberstoffwechsel (6)

Arzneimittel	Alterseffekt	Alkoholeffekt
Azetaminophen	normale oder veränderte Clearance	gesteigerte Toxizität beim Alkoholiker
Aspirin	normale oder verminderte Clearance gesteigerte Mukosasensitivität	verlängerte Blutungszeit; verstärkt chronischer gastrointestinaler Blutverlust
Orale Antikoagulantien	normale Pharmakokinetik gesteigerter Effekt auf alternde Leber	potenzierte Akuteffekte
Heparin	gesteigerte Blutung (bes. bei älteren Frauen)	akuter Alkohol verlängert Blutungszeit
Tolbutamid	verminderte hypoglykämische Antwort	Alkohol verstärkt Hypoglykämie
Antidepressiva	erhöhte Blutspiegel (Imipramin) generell gesteigerte ZNS-Effekte	akute Potenzierung des Effektes; gesteigertes Risiko von Hypothermie
Benzodiazepine	Diazepam und Chlordiazepoxid: normale bis verminderte Clearance erhöhte Halbwertszeit erhöhte Plasmaspiegel gesteigerte Sedierung Lorazepam und Oxazepam: keine Effekte	Diazepam: akuter Alkohol vermindert Clearance; Lorazepam: normale Pharmakokinetik; generell erhöhte Sedierung
Chloralhydrat	gesteigerte Sedierung	akuter Alkohol vermindert Clearance; verstärkt ZNS–Effekte
Barbiturate	verstärkt ZNS-Effekte Halbwertszeit erhöht	akuter Alkohol erhöht Halbwertszeit chronischer Alkohol: gesteigerte Clearance
Anihistaminika	erhöhte Sedierung	Potenzierung
Phenothiazin	erhöhte Blutspiegel	gesteigerte extrapyramidale Effekte verminderter Alkoholstoffwechsel
Cimetidin	verminderte renale Clearance zentralnervöse Konfusionen häufiger	erhöhte Blutalkoholkonzentrationen
Propranolol	normale bis verminderte Clearance verminderte Herzfrequenzantwort	akute verminderte Clearance
Phenytoin	gesteigerte Clearance verminderte Hydroxylierungsrate	akuter Alkohol: verminderte Clearance chronischer Alkohol: gesteigerte Clearance
Opiate	verminderte Plasmabindung erhöht Blutspiegel	akuter Alkohol: verminderte Clearance chronischer Alkohol: gesteigerte Clearance

Tabelle 3:
Zusammenfassung Probleme bei Alkoholkonsum im Alter

- Problematischer Konsum im Alter > 60J.:
  5–10% der Männer
  1–2% der Frauen
- Alkoholstoffwechsel und Distributionsvolumen verändert: höhere Blutalkoholkonzentrationen
- Gesteigerte Alkohol- (ZNS, Leber) und Medikamententoxizität (zentral wirksame Substanzen, Analgetika, orale Antikoagulanzien etc.)
- Erhöhte Unfallgefahr

Blutalkoholkonzentration resultiert (6).

Auch in Tierexperimenten konnte eine Verminderung der äthanoleliminierenden Enzymaktivitäten nachgewiesen werden. So liessen sich eine sinkende Alkoholeliminationsrate sowie eine reduzierte ADH-Aktivität bei älteren männlichen Ratten beobachten (16). Später zeigte sich, dass dieser Effekt auf einen erhöhten Körpergewicht/Lebergewicht-Quotienten, eine verminderte ADH-Aktivität sowie eine geringere Verfügbarkeit von NAD+ (dem limitierenden Cofaktor von ADH), vermutlich aufgrund mitochondrialer Transportstörungen, zurückzuführen war (17). Interessant ist auch die in Tierversuchen gefundene Verminderung der mitochondrialen Low-Km-Azetaldehyddehydrogenase ALDH. Erklärung hierfür ist die Alterung der Mitochondrien. Azetaldehyd als primäres Abbauprodukt des Äthanols besitzt eine erwiesene karzinogene Potenz (18). Verschiedene Isoenzyme wandeln Azetaldehyd wiederum in Azetat um. Eine verminderte ALDH-Aktivität könnte hier an Bedeutung gewinnen, da höhere Azetaldehydkonzentrationen auftreten, die die Krebsentstehung fördern (16). Inwieweit diese Tatsache im sehr hohen Lebensalter, in dem eventuell noch andere limitierende Faktoren bestehen, eine Rolle spielt, gilt es noch zu diskutieren.

Auch andere Enzymsysteme, wie Zytochrom P450, wurden tierexperimentell untersucht. Hier zeigte sich ebenfalls eine altersabhängig verminderte Aktivität, was vor allem bei der Arzneimittelelimination eine Rolle spielen könnte. Bislang konnte beim Menschen jedoch keine rein altersbedingte Verringerung der Arzneimittel- oder Alkoholelimination nachgewiesen werden (19, 20).

Interaktion von Metaboliten und Alkohol im Alter

Im Alter kommt es allerdings vermehrt zu Arzneimittelinteraktionen und -toxizität, darüber hinaus wird auch eine vermehrte Arzneimittelresorption beobachtet. Hier spielt Alkohol eine grössere Rolle, wobei zwischen chronischer und akuter Alkoholaufnahme zu unterscheiden ist. Eine chronische Alkoholaufnahme führt zu einer Induktion der Zytochrom-P450-Enzymsysteme, die für den Abbau vieler Arzneimittel verantwortlich sind und damit zu einer verkürzten Halbwertszeit führen. Ein akuter Alkoholabusus erhöht die Sensibilität auf Arzneimittel, insbesondere auf zentral wirksame Pharmaka, lässt den Metabolismus jedoch entweder unverändert oder hemmt ihn sogar, was zu einer gesteigerten Medikamentenwirkung führt (21, siehe *Abbildung 1* und *Tabelle 1*). Viele Effekte von Alkohol auf Medikamente, die vor allem im geriatrischen Bereich zur Anwendung kommen, wurden in diversen Fallbeispielen beschrieben und zusammengefasst (6, 21, siehe *Tabelle 2*). Ein Beispiel ist das Zusammenwirken von Alkohol und Azetylsalizylsäure, die häufig bei kardiovaskulären Risikopatienten eingesetzt wird. Folge ist in vielen Fällen die Entwicklung einer aktiven und/oder chronisch atrophen Gastritis mit nachfolgender Ausbildung von Ulzera und dem Risiko einer Ulkusblutung. Im Weiteren ist die Einnahme von Paracetamol in Verbindung mit chronischem Alkoholkonsum zu erwähnen. Durch die Enzyminduktion wird die Umwandlung von Paracetamol in Metabolite gesteigert, was in einer erhöhten Giftung des im Alter zum Beispiel bei chronischen Schmerzen vermehrt eingenommenen Medikamentes resultiert. Gleichzeitig sind die Glutathionspiegel zur Entgiftung der Metaboliten im Alter erniedrigt (22).

Schliesslich sollte noch erwähnt werden, dass Alkohol im Alter mit einem erhöhten Unfallrisiko einhergehen kann. Ältere Menschen besitzen eine geringere Reaktionsfähigkeit, die im Zusammenhang mit Alkohol eine weitere Abnahme erfährt. Allerdings kann festgestellt werden, dass quantitativ die meisten Unfälle im Zusammenhang mit Alkohol von Männern im mittleren Alter verursacht werden (23, *Tabelle 3*). ■

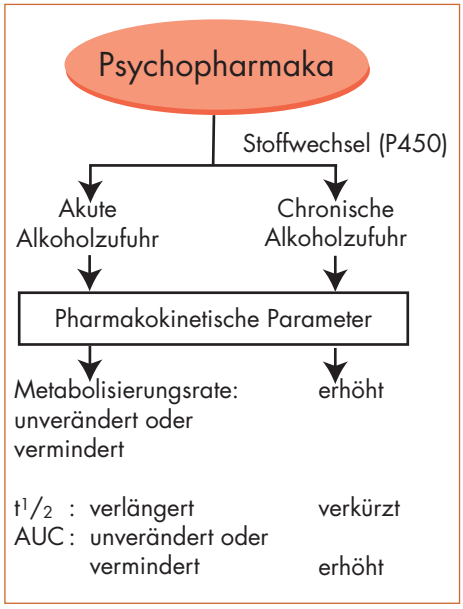

Abbildung 1: Veränderte pharmakokinetische Parameter bei Wechselwirkungen zwischen akuter und chronischer Alkoholzufuhr und Psychopharmaka (20).

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. Helmut K. Seitz
Dr. med. Patrick Meier
Medizinische Klinik Krankenhaus Salem
Zeppelinstrasse 11–33
D-69121 Heidelberg
Tel. +49-6221-483-200
Fax +49-6221-483-494
E-Mail: helmut_karl.seitz@urz.uni-heidelberg.de

Literaturverzeichnis:

1. Feuerlein W, Küffner H, Soyka M. Alkoholismus – Missbrauch und Abhängigkeit, 5. Aufl. Thieme, Stuttgart New York 1998.
2. Mirand AL, Welte JW. Alcohol consumption among the elderly in a general population, Erie County, New York. Am J Public Health 1996; 86: 978–984.
3. Mundle G, Wormstall K, Mann K. Die Alkoholabhängigkeit im Alter. Sucht 1997; 43: 201–206.
4. Bundesamt für Statistik, Schweiz (2006). Bevölkerungswachstum und demografische Alterung: ein Blick in die Zukunft. Hypothesen und Ergebnisse der Bevölkerungsszenarien für die Schweiz 2005–2050. Neuchâtel.
5. Council on Scientific Affairs, American Medical Association. Alcoholism in the elderly. JAMA 1996; 275: 797–801.
6. Seitz HK, Lieber CS, Simanowski UA (Hrsg.) (1995). Handbuch Alkohol, Alkoholismus, alkoholbedingte Organschäden. Barth, Leipzig-Heidelberg.
7. Iber FL. The elderly alcoholic: experience with Baltimore veterans and private alcoholism patients over age 60. In: Hutchinson, M.L; Munro, H.N. (Eds.): Nutrition and aging. Orlando; F.L. Academic press, 169, 1986.
8. Piguet O, Cramsie J, Bennett HP, Kril JJ, Lye TC, Corbett AJ, Hayes M, Creasey H, Broe GA. Contributions of age and alcohol consumption to cerebellar integrity, gait and cognition in non-demented very old individuals. Eur Arch Psychiatry

Clin Neurosci. 2006 (Epub ahead of print)
9. Schnuckit, MA. A clinical review of alcohol, alcoholism and the elderly patient. J Clin Psychiatry 1982, 43: 396.
10. Sawabe M, Saito M, Naka M, Kasahara I, Saito Y, Arai T, Hamamatsu A, Shirasawa T. Standard organ weights among elderly Japanese who died in hospital, including 50 centenarians. Pathol Int. 2006; 56: 315–323. Erratum in: Pathol Int. 2006 Aug; 56 (8): 484.
11. Bender, AD. The effect of increasing age on the distribution of peripheral blood flow in man. J Am Geriatr Soc.1965; 13: 192.
12. Seitz HK, Egerer G, Simanowski UA. High blood alcohol levels in women. N Engl J Med. 1990; 323: 18.
13. Gärtner U, Schmier M, Bogusz M, Seitz HK. Blutalkoholkonzentrationen nach oraler Alkoholgabe – Einfluss von Alter und Geschlecht. Z Gastroenterol. 1996; 34: 675.
14. Oneta CM, Pedrosa M, Ruttimann S, Russell RM, Seitz HK. Alter und Bioverfügbarkeit von Alkohol. Z Gastroenterol. 2001; 39: 783–788.
15. Pedrosa MC, Russell RM, Saltzman JR, Golner BB, Dallal GE, Sepe TE, Oates E, Egerer G, Seitz HK. Gastric emptying and first-pass metabolism of ethanol in elderly subjects with and without atrophic gastritis. Scand J Gastroenterol. 1996; 31: 671–677.
16. Seitz HK, Meydani M, Ferschke I, Simanowski UA, Boesche J, Bogusz M, Hoepker WW, Blumberg JB, Russell RM. Effect of aging on in vivo and in vitro ethanol metabolism and its toxicity in F344 rats. Gastroenterology. 1989; 97: 446–456.
17. Seitz HK, Xu Y, Simanowski UA, Osswald B. Effect of age and gender on in vivo ethanol elimination, hepatic alcohol dehydrogenase activity, and NAD+ availability in F344 rats. Res Exp Med (Berl). 1992; 192: 205–212.
18. Pöschl G, Seitz HK. Alcohol and cancer. Alcohol. 2004; 39: 155–165.
19. Wynne H. Drug metabolism and ageing. J Br Menopause Soc. 2005; 11: 51–56.
20. Cusack BJ. Pharmacokinetics in older persons. Am J Geriatr Pharmacother. 2004; 2: 274–302.
21. Tanaka E. Toxicological interactions involving psychiatric drugs and alcohol: an update. J Clin Pharm Ther 2003; 28: 81–95.
22. Oneta CM. Alkohol und Medikamenteninteraktion. Ther Umsch. 2000; 57: 220–226.
23. Li G, Keyl PM, Rothman R, Chanmugam A, Kelen GD. Epidemiology of alcohol-related emergency department visits. Acad Emerg Med. 1998; 5: 788–795.