



Alkoholstoffwechsel bei Frauen und Männern

Prof. Dr. Kathrin Kohlenberg-Müller

„Alkohol – für Frauen (k)ein Problem?“
Jahrestagung der Drogenbeauftragten
Berlin, 5. Oktober 2010





Alkoholkonsum, ein Lebensstilfaktor

Die Kluft zwischen den Geschlechtern

- **Mehr Männer als Frauen konsumieren Alkohol**

Gesamtkonsum Alkohol

weltweit 5.8l pro Jahr bzw. 12.3l pro Alkoholkonsument und Jahr
32% der Frauen und 60% der Männer trinken Alkohol

Europa
(D, F, UK...)* 12.9l pro Jahr bzw. 15,1l pro Alkoholkonsument und Jahr
81% der Frauen und 90% der Männer trinken Alkohol
häufigster Getränketyp Bier, Wein

Deutschland 10,2l pro Jahr (2003)



The World Health Report 2002
Rehm, Taylor, Patra. *Addiction*. 2006 Aug;101(8):1086-95
Jahrbuch Sucht 2010

- **Männer konsumieren höhere Mengen Alkohol**
Deutschland (2004) Frauen: 4 g/Tag

Männer: 15 g/Tag

Gesundheitsberichterstattung des Bundes Copyright © 16.09.2010

* very low childhood and very low adult mortality



Alkoholkonsumund seine Folgen

Die Kluft zwischen den Geschlechtern



- **Bei Männern treten mehr gesundheitliche und soziale Probleme auf**

Hensing & Spak, Alcohol and Alcoholism 2009 44(6): 602-606

Alkoholbedingte Mortalität - Anteil aller Todesfälle in 2002

weltweit	Gesamt 3,2%	Frauen 0,6%	Männer 5.6%
Europa, gesamt	Gesamt 6,1%		
Europa (D, F, UK...)*		Frauen -3.4%	Männer 3.4%

Krankheitslast - Disability Adjusted Life Years DALY in 2002:

weltweit	Gesamt 4%	Frauen 1.3%	Männer 6.5%
Europa, gesamt	Gesamt 10.7%		
Europa (D,F,UK...)*		Frauen 1.4%	Männer 11.9%
UK	Gesamt 10%	Frauen 4.0%	Männer 15%

* very low childhood and very low adult mortality

The World Health Report 2002

Rehm, Taylor, Patra. Addiction. 2006 Aug;101(8):1086-95 2
Balakrishnan et al. J Public Health (Oxf). 2009 Sep;31(3):366-73



Alkoholkonsumund seine Folgen

Die Kluft zwischen den Geschlechtern

- **Frauen sind empfindlicher gegenüber Alkohol als Männer**

Frauen entwickeln viele alkoholbedingten Erkrankungen bei einem niedrigerem Konsum-Level als Männer

Bei gleichem Konsum-Level (nach Selbstbericht) besteht für Frauen ein höheres Risiko für psychosoziale Probleme und Abhängigkeit



- **Tolerierbare obere Alkoholmengen TOAM***
Frauen: 10g Alkohol pro Tag Männer: 20g Alkohol pro Tag

RKI, Bundes-Gesundheitssurvey1998

- **Alkoholkonsum über den TOAM**
Frauen: 16% Männer: 31%

*Die tolerierbaren oberen Alkoholzufuhrmengen (TOAM) sind Grenzwerte des Alkoholverbrauchs, bei deren Überschreitung die Mehrheit der gesunden Erwachsenen mit einem insgesamt erhöhten Erkrankungsrisiko rechnen muss. Dabei ist der günstige Effekt von mäßigem Alkoholkonsum auf Herz-Kreislauf-Leiden bereits berücksichtigt. RKI, Bundes-Gesundheitssurvey: Alkohol 2003



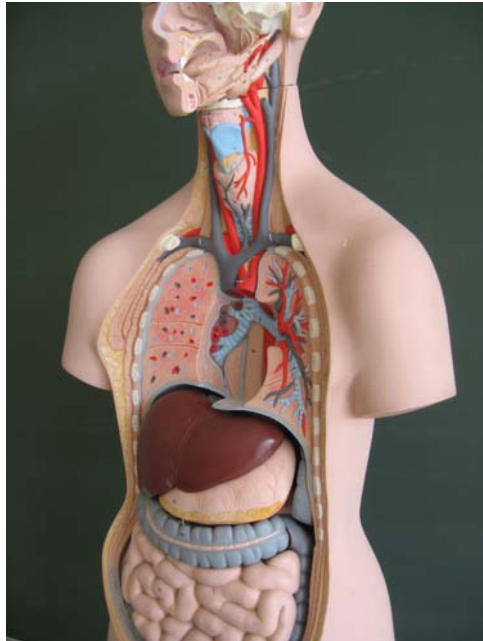


Wie kann die höhere Empfindlichkeit von Frauen gegenüber Alkohol erklärt werden?

- **Bestehen Unterschiede im Alkoholstoffwechsel bei Frauen und Männern ?**
- **Haben Geschlechtshormone Einfluss auf den Alkoholstoffwechsel bei Frauen?**



Die Bilanz: Alkohol im Körper



- **Aufnahme als alkoholisches Getränk**
- **Resorption:**
vollständig, überwiegend im Dünndarm
- **Verteilung im Körper:**
schnelle Angleichung der Blut- und Gewebe-Alkoholkonzentrationen, Verteilung im Gesamtkörperwasser
- **Abbau:**
fast vollständig
- **Ausscheidung: 2- 4% der Dosis mit Harn, Atemluft, Schweiß, Speichel, Muttermilch**



Auswertung

Bestehen Unterschiede im Alkoholstoffwechsel bei Frauen und Männern ?

- **Gastrointestinaltrakt GIT:**

**Magenentleerungsrate und Enzymaktivitäten (ADH7) im GIT:
keine Geschlechtsunterschiede, kein Einfluss des Alters**

Lucey et al. J Stud Alcohol 1999; 60: 103-110

Magenentleerungsrate bei Frauen verzögert

Baraona et al. Alcohol Clin Exp Res. 2001 Apr;25(4):502-507

- **Leber:**

proportional höheres Lebervolumen bei Frauen

Thomasson. Recent Developments in alcoholism 1995;12 (Women and Alcoholism):163-179

Thomasson. Alcohol Clin Exp Res. 2000 Apr;24(4):419-420

keine Geschlechtsunterschiede in den Eliminationsraten pro kg Lebergewicht bzw. Lebervolumen

Dettling et al. Alcohol 2007;41:415-420

Kwo et al. Gastroenterology 1998 Dec; 115(6):1552-71

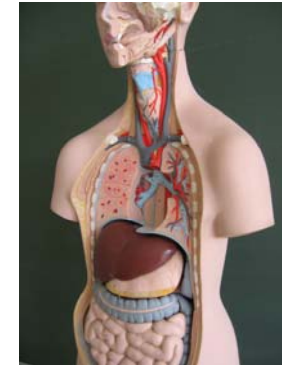
- **First Pass Metabolismus FPM (gastric and hepatic):**

nicht ausgeprägt bei Frauen (8.4% ± 3.1%) und Männern (9.1% ± 4.0%)

Ammon et al. Clin Pharmacol Ther 1996 May; 59(5):503-13

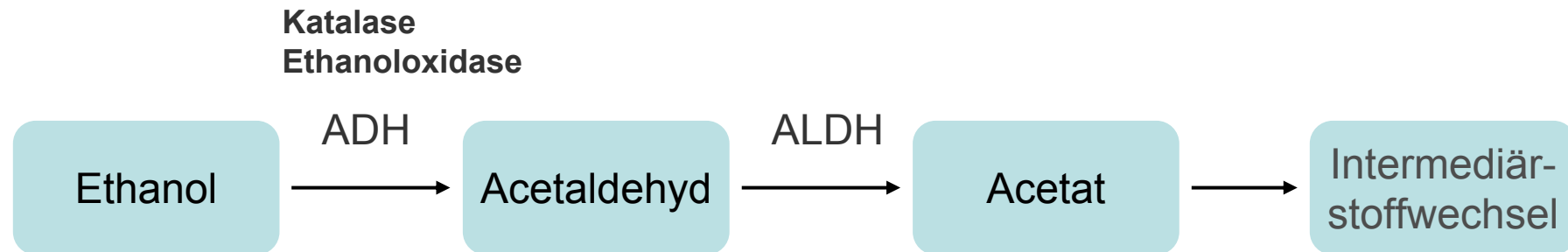
signifikant niedriger FPM bei Frauen

Baraona et al. Alcohol Clin Exp Res. 2001 Apr;25(4):502-507





Der enzymatische Abbau des Alkohols (Ethanol)



Alcohol dehydrogenase ADH

7 alcohol-metabolizing enzymes are encoded by the human alcohol dehydrogenase (ADH) gene cluster (5'-ADH7-ADH1C-ADH1B-ADH1A-ADH6-ADH4-ADH5-3') on chromosome 4q22–23 (7 ADH genes) ADH7 is only expressed in the oesophagus and gastric mucosa, whereas ADH4, ADH6, ADH1A, ADH1B and ADH1C are mainly expressed in the liver and account for 80% of post-absorptive alcohol metabolism.

Birley et al. Human Molecular Genetics 2008 17(2):179-189

Aldehyd dehydrogenase ALDH

Human ALDH superfamily comprises **10 families** which have been mapped to 11 chromosomes. Cytosolic **ALDH1A1** and mitochondrial **ALDH2** primarily contribute to oxidation of AcH in vivo. The genes of ALDH1A1 and ALDH2 have been mapped to chromosomes 9q21 and 12q24.

Chen et al. Chem Biol Interact. 2009 Mar 16;178(1-3):2-7

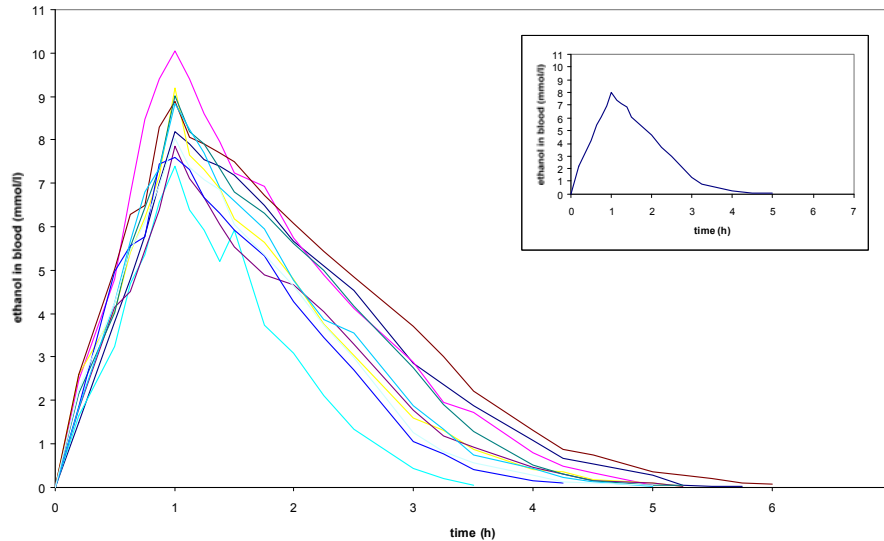
Genetic variation in ALDH2 affects alcohol metabolism in Europeans.

Dickson et al. Alcohol Clin Exp Res. 2006 Jul;30(7):1093-100

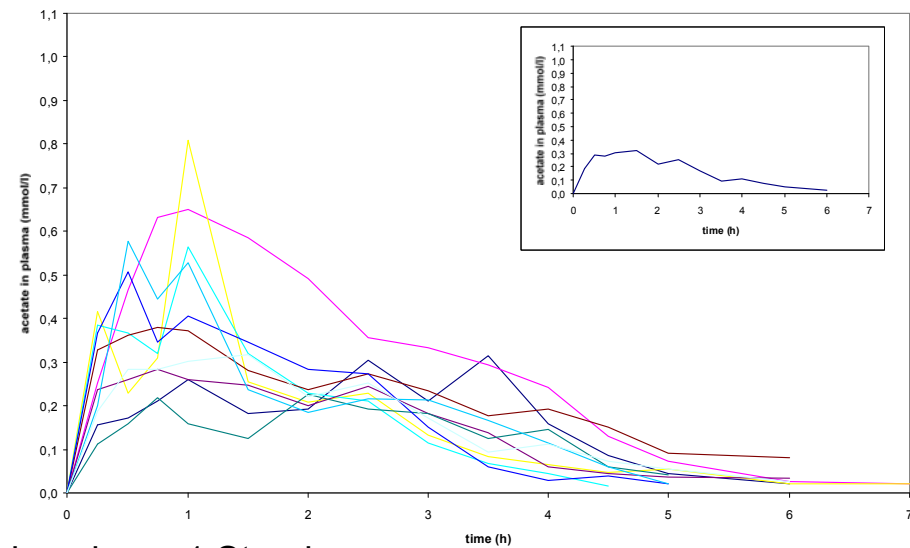


Pharmakokinetik

Ethanol im Blut



Acetat im Blut



Dosis: 7.81 mmol Alkohol pro kg Körpergewicht, Infusionsdauer 1 Stunde

Kohlenberg-Müller 1989

Die Dauer und Intensität der Intoxikation durch eine spez. Dosis Alkohol wird bestimmt

- durch die max. Konzentration C_{max} und die Stoffwechselrate des Alkohols sowie
- durch die Bildungsrate und die maximalen Konzentrationen der Metabolite Acetaldehyd und Acetat

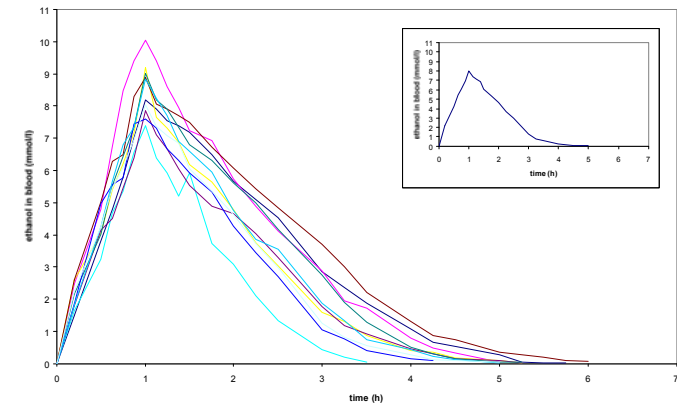
Variationen in der Pharmakokinetik des Alkohols bewirken Unterschiede in akuten und chronischen Effekten durch Alkohol



Wie wird der Alkoholabbau charakterisiert?

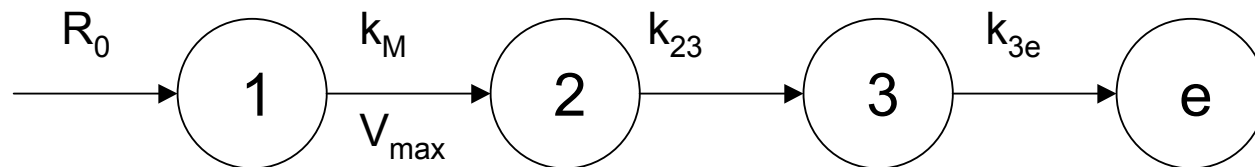
Deskriptive Verfahren:

- max. Blutalkoholkonzentrationen C_{\max}
- Flächen unter der Blutalkoholkurve AUC



Rechenmodelle:

- Verteilungsvolumen für Alkohol V_{dist} , Verteilungskoeffizient k_v
- Abbaugeschwindigkeit des Alkohols:
 - lineare Regression über Teilbereich, Kenngröße Eliminationsrate β
 - Michelis-Menten-Kinetik, Parameter V_{\max} und K_M
- Bildung und Abbaugeschwindigkeit der Metabolite



Metabolitenmodell Noli1



Alkoholabbau: Parameter und Kenngrößen

Parameter und Kenngrößen		Frauen* n = 10 $\bar{x} \pm SD$	Männer n = 10 $\bar{x} \pm SD$	
V_{max}	mmol/l·h	3.41 ± 0.61	3.98 ± 0.69	ns
k_M	mmol/l	1.49 ± 0.44	1.69 ± 0.88	ns
V_1	l	38.4 ± 5.0	50.5 ± 3.5	s
k_{V1}	l/kg	0.69 ± 0.05	0.76 ± 0.05	s
V_5	l	45.4 ± 11.6	37.3 ± 9.0	ns
K_{V5}	l/kg	0.81 ± 0.19	0.55 ± 0.14	s
$AUC_{Ethanol}$	(mmol/l) · h	14.89 ± 2.39	12.91 ± 2.28	ns
AUC_{Acetat}	(mmol/l) · h	1.01 ± 0.25	1.47 ± 0.38	s

Dosis: 7.81 mmol Alkohol pro kg Körpergewicht, Infusionsdauer 1 Stunde

*Mittelwert aus den drei Zyklusphasen F, sF, L

s: $p \leq 0.01$

Anpassung mit dem Metabolitenmodell Noli1

Kohlenberg-Müller 1989



Die vorliegenden Studien sind sehr heterogen in Bezug auf:

- **Fragestellung der Studie**
 - aus Sicht der forensischen Medizin
 - Grundlagenforschung

- **Studiendesign**
 - Studienpopulation
 - homogene Altersgruppen
 - Body Mass Index BMI
 - Trinkgewohnheiten

- **Analytik**
 - Alkohol im Blut
 - Alkohol in der Atemluft
 - Acetat im Blut

- **Pharmakokinetische Auswertung von Verlaufskurven**
 - nur Alkohol oder auch Metabolite



Geschlechtsunterschiede im Alkoholabbau

Autor	Anzahl		Dosis po g/kg	C _{max}		β		AUC		V _{dist}	
	w	m		w g/l	m g/l	w g/l h	m g/l h	w (mmol/l)-h	m	w l/kg	m l/kg
Widmark 1932	10	20	0.50			0.156 ± 0.022	0.150 ± 0.034				
Jones & Jones 1976	20	10	0.52	0.72 ± 0.03	0.63 ± 0.03*	0.200 ± 0.017	0.183 ± 0.030				
Marshall et al 1983	9	10	0.50	0.88 ± 0.03	0.75 ± 0.04*	0.087 ± 0.005	0.097 ± 0.005				
Sutker et al 1983	7	9	0.52	0.86 ± 0.08	0.72 ± 0.10*	0.310 ± 0.150	0.160 ± 0.030				
Zeiner et al 1983	38	41	0.52	0.88	0.79						
Arthur et al 1984	10	10	0.50			0.148 ± 0.036	0.136 ± 0.053				
Holtzmann et al 1985	5	7	45g/ Person			0.209 ± 0.013	0.165 ± 0.014				
Kohlenberg-Müller 1989	10	10	0.36 iv			Vmax 3.41 ± 0.61m mol/l·h	Vmax 3.98 ± 0.69m mol/l·h	14.9 ± 2.4	12.9 ± 2.3	0.69 ± 0.05	0.76 ± 0.05*

* signifikant



Geschlechtsunterschiede im Alkoholabbau ff

Autor	Anzahl		Dosis po g/kg	C _{max}		β		AUC		V _{dist}	
	w	m		w g/l	m g/l	w g/l h	m g/l h	w (mmol/l)·h	m	w l/kg	m l/kg
Thomasson et al 1995	45	45	Abgestimmt auf Körperwasser	0.79 ± 0.14	0.92 ± 0.15*	0.141 ± 0.030	0.115 ± 0.020*				
Ammon et al 1996	6	6	0.30 iv 0.30 po 0.30 id			3.92 ± 0.40 mmol/l h Vmax: 90 ± 14 mmol/l h	3.19 ± 0.48* mmol/l h Vmax: 118 ± 5* mmol/l h	32.8 ± 5.1 28.0 ± 3.8 32.4 ± 5.5	28.6 ± 4.4* 24.36 ± 4.2* 28.0 ± 5.3*	0.36 ± 0.04	0.40 ± 0.04
Lucey et al 1999	14	14	0.30					602 ± 230	691 ± 114	0.63	0.70
Baraona et al 2001	65	65	0.30	25.3 ± 1.3 mg/dl	25.6 ± 2.1 mg/dl	Vmax 183 ± 6 mg/kg h	Vmax 167 ± 4 mg/kg h*	45.9 ± 3.4 mg/dl h	31.2 ± 7.0 mg/dl h*	0.63 ± 0.01	0.68 ± 0.02*
Dettling et al 2007 Dettling et al 2009	81	96	w:0.79 - 0.88 m:0.85-0.95	0.87 ± 0.20 g/kg	0.89 ± 0.17 g/kg	0.187	0.169*				

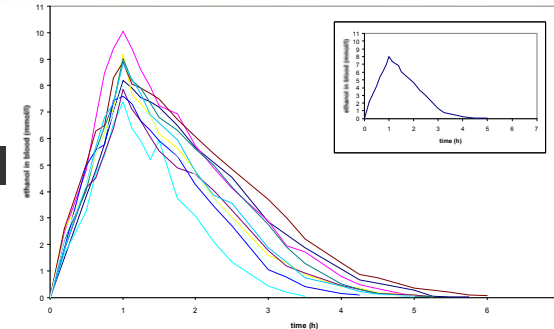
* signifikant



Auswertung

Bestehen Unterschiede im Alkoholstoffwechsel bei Frauen und Männern ?

- max. Blutalkoholkonzentrationen C_{max}
- Flächen unter der Blutalkoholkurve AUC
- Verteilungsvolumen
- Abbaugeschwindigkeit



5/7: höher bei Frauen, auch im Alter²

3/4: höher bei Frauen, auch im Alter²

4/4: niedriger bei Frauen (ns bzw. s)

9/9: höhere β -Werte für Frauen
(ns bzw. s)

2/3: niedrigere V_{max} -Werte für Frauen
(ns bzw. s)

²signifikante Geschlechtsunterschiede im Alter

Lucey et al. J Stud Alcohol 1999; 60: 103-110



Auswertung

Haben Geschlechtshormone Einfluss auf den Alkoholstoffwechsel bei Frauen?

- **Menstruationszyklus**

3/6: kein signifikanter Einfluss

Mumenthaler, Taylor, Yesavage. Alcohol Clin Exp Res. 2000 Sep;24(9):1353-62

Kohlenberg-Müller 1989

Jones, Jones. Ann N Y Acad Sci. 1976;273:576-87

1/6: signifikant höhere Eliminationsrate β bei hohen Progesteronspiegeln

Detting et al. Forensic Sci Int. 2008 May 20;177(2-3):85-9. Epub 2008 Feb 20

1/6: signifikant höhere Eliminationsrate β in der Lutealphase

Sutker, Goist, King. Alcohol Clin Exp Res. 1987 Feb;11(1):74-9

1/6: signifikant niedrigere Eliminationsrate β in der Lutealphase

Zeiner, Kegg. Prog. Biochem. Pharmacol. 1981;18:130-142

- **Schwangerschaft**

hohe Abbaugeschwindigkeit V_{\max} im frühen zweiten Trimester

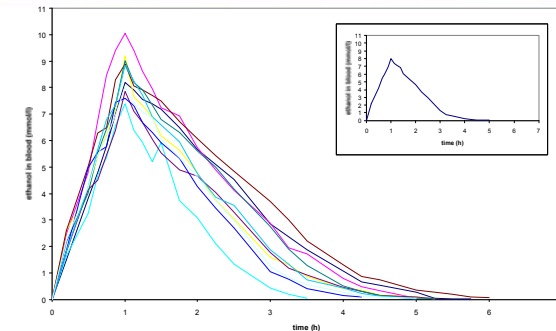
Nava-Ocampo et al. Reprod. Toxicol. 2004 Jun;18(4):613-7

- **Stillen**

Einfluss auf die Eliminationsrate β vermutet

Mennella & Pepino Alcohol. 2010 Mar;44(2):141-8. Epub 2010 Jan 6

Pepino, Steinmeyer, Mennella. Alcohol Clin Exp Res. 2007 Jun;31(6):909-18. Epub 2007 Apr 13





Wie kann die höhere Empfindlichkeit von Frauen gegenüber Alkohol erklärt werden?

Frauen haben im Vergleich zu Männern

- (k)einen schnelleren Alkoholabbau ?
- Die Rolle der Metaboliten Acetaldehyd und Acetat ist nicht geklärt

Frauen haben im Vergleich zu Männern

- ein geringeres Volumen, in dem sich der Alkohol verteilt und damit
- höhere Alkoholkonzentration im Blut und in den Geweben
- d.h. eine höhere Exposition gegenüber Alkohol bei gleicher Dosis
- ein höheres Potential für Folgeschäden



Weitere Forschungsfragen



Ist ein niedriger Körperwasseranteil ein Risikofaktor für Frauen?

- **möglicherweise ja, mehr Datenmaterial ist erforderlich**

Besonderes Forschungsinteresse gilt:

- **älteren Frauen**
- **Frauen mit Übergewicht und Adipositas**
- **Schwangeren**
- **Stillenden**



Ausblick: Alkohol in der Prävention

„Alkohol – für Frauen (k)ein Problem!“



-wenn ein besonderes, geschlechtsspezifisches Bewusstsein für den Umgang mit Alkohol besteht

Ein gendersensibler Umgang mit Alkohol ist sowohl

- für die individuelle Beratung als auch
- für die Planung und Umsetzung von zielgruppenspezifischen Präventionsstrategien wichtig



Vielen Dank ! kathrin.kohlenberg-mueller@he.hs-fulda.de 18