



Ethylglucuronid im Haar – ein neuer Marker des chronischen Ethanolkonsums

Probleme des Nachweises eines missbräuchlichen Alkoholkonsums

Der Missbrauch von Ethanol stellt in unserer Gesellschaft nicht nur hinsichtlich der Verbreitung, sondern angesichts des hohen pro-Kopf-Verbrauchs auch hinsichtlich der medizinischen und forensischen Konsequenzen ein erhebliches und das der illegalen Drogen noch übertreffendes Problem dar. Es wird differenziert zwischen Abstinenzlern (<1 g Ethanol/d: ca. 20%), schwachen Trinkern (1-10 g/d: ca. 40%), sog. "social drinkers" (11-60 g/d: ca. 35%) und exzessiven Alkoholkonsumenten bzw. Alkoholikern (>60 g/d: ca. 5%). Zahlreiche medizinische Disziplinen sind mit der Schwierigkeit konfrontiert, einen chronischen Ethanolabusus nachweisen zu müssen oder zu wollen.

Einsatzbereiche

Von mehr allgemeinen Fragestellungen wie nach der Genese von Organschäden, Arzneimittelinteraktionen und Stoffwechseleffekten abgesehen, interessieren speziell die Feststellung der Tauglichkeit für bestimmte Tätigkeiten in der Arbeitsmedizin, Compliancekontrollen in der Suchtmedizin und die Prüfung der Verkehrstauglichkeit in der Rechtsmedizin.

Etablierte Methode

Während der Nachweis einer akuten Alkoholintoxikation durch die Bestimmung der Ethanolkonzentration im Blut mittels enzymatischer und gaschromatographischer Verfahren, die auch im Medizinischen Labor Bremen durchgeführt werden, heute problemlos möglich ist, ist der Nachweis eines länger zurückliegenden oder intermittierenden oder chronischen Ethanolmissbrauchs mit Unsicherheiten behaftet. Klassische Analyte wie die gamma-GT oder das MCV sind unspezifische Surrogatmarker, die allenfalls im Kontext mit anderen Parametern zu verwerten sind. Eine höhere diagnostische Aussagekraft hat die Bestimmung des CDT (carbohydrate-deficient transferrin), bei dem in den letzten Jahren immerhin erfolgreich versucht wurde, die analytische Spezifität zu verbessern. Da CDT aber gleichfalls ein funktioneller Parameter ist, mit dem

die ethanolinduzierte Einschränkung der Proteinglykosylierung als Folge einer Schädigung des hepatocellulären Golgi-Apparats erfasst wird, ist hier immer wieder mit falsch-positiven Ergebnissen als Folge anderer leberschädigender Agentien oder Prozesse zu rechnen. Daher ist CDT in Zweifelsfällen auch nicht als „gerichtsfest“ einzustufen.

Nachweis von Ethylglucuronid als Ethanolmetabolit

Es ist eine Reihe von Verbindungen bekannt, die als Addukte des Ethanols mit anderen Substanzen als stabile Marker für einen Alkoholabusus dienen könnten. Dazu gehören 5-Hydroxytryptophol, Tetrahydroisochinoline (= TIQs) und β -Carboline, Ethanal (= Acetaldehyd)-Protein-Addukte, Fettsäureethylester (FSEE) und Ethylglucuronid (= ETG). Nicht alle dieser Verbindungen sind spezifisch (so kommen TIQs auch in manchen Nahrungsmitteln vor) oder sind standardisierbar analytisch zugänglich. So haben in den letzten Jahren nur ETG und Fettsäureethylester Bedeutung erlangt. Ethylglucuronid ist ein nicht flüchtiger, wasserlöslicher primärer und spezifischer Metabolit des Ethanols, der durch Kopplung des Ethanols an aktivierte Glucuronsäure (UDP-Glucuronsäure) entsteht. Die Bildung von ETG trägt etwa 0,5 % zur totalen Ethanolelimination bei, die im übrigen überwiegend oxidativ verläuft. Die

Halbwertszeit der Elimination von ETG beträgt etwa 2 bis 3 Stunden. Dies bedeutet für die Praxis, dass die Untersuchung auf Ethylglucuronid – in Abhängigkeit von der aufgenommenen Ethanolosis – im Blut noch etwa 36 bis maximal 48 Stunden, im Urin maximal bis zu 7 Tage nach Ende des Konsums positive Resultate ergeben kann. Inkorporierte Dosen von ≥ 10 g Ethanol können so nachgewiesen werden. Damit ist ETG im Blut oder Urin der klassische Rückfallparameter (relapse marker). Daneben kann in Sonderfällen anhand der ETG-Spiegel geprüft werden, ob eine Blutprobe nach der Entnahme artifiziell mit Ethanol versetzt wurde: Wenn bei positivem Ethanolbefund ETG fehlt, ist eine Kontamination mit Ethanol möglich, wenngleich nicht bewiesen. In unserem Labor wird seit einigen Jahren die Analytik auf ETG im Serum und im Urin angeboten (s. u.).

Erst jetzt ist es mit der Etablierung einer Methode zur Quantifizierung von ETG in Haaren möglich geworden, auch sehr viel längere Zeiträume zu erfassen, wie es bei vielen illegalen Drogen möglich und üblich ist. Hierbei ist von einem durchschnittlichen Haarwachstum von ca. 1 cm/Monat auszugehen, so dass ein etwa 10 cm langer Haarstrang ein knappes Jahr repräsentiert. Der Mechanismus der Einlagerung von ETG ins Haar ist im wesentlichen ungeklärt. Allerdings ist hier eine Verfälschung durch externe Kontamination im Gegensatz zu manchen anderen Drogen nahezu ausgeschlossen, da ETG ausschließlich in der Leber gebildet wird. Ungeklärt ist zum jetzigen Zeitpunkt, ob eine zeitaufgelöste Analytik (d. h. die Untersuchung auf ETG in einzelnen Haarabschnitten) ausreichend zuverlässig über Konsumschwankungen in der Alkoholanamnese informieren kann; zumeist wird diese Fragestellung aber hinter der Verifizierung oder Falsifizierung eines exzessiven Konsums zurücktreten.

Testverfahren, Material, Normbereich

Die quantitative Bestimmung der Ethylglucuronidkonzentration in Haaren erfolgt mittels Hochdruckflüssigchromatographie – Massenspektrometrie (HPLC-ESI-Tandem MS/MS). Diese Methode garantiert eine höchstmögliche analytische Spezifität. Es werden etwa 500 mg Haar benötigt (ein etwa bleistiftdicker Haarstrang; vgl. hierzu auch unsere Kurzinformation zur Durchführung von Haaranalysen auf Drogen: www.mlhb.de > Analysen > Anforderungshilfen Drogenanalytik). Der Messbereich beträgt 5 – 2000 pg / mg Haar. Als vorläufige Entscheidungsgrenze zur Differenzierung zwischen „Normaltrinkern“ und starken Trinkern wird einstweilen eine Konzentration von 30 pg/mg angegeben. Die Befundangaben müssen so verstanden werden, dass ein positives Ergebnis mit hoher Sicherheit einen chronischen Alkoholabusus beweist, während ein negatives Resultat (d.h. ≤ 30 pg/mg) diesen nicht sicher ausschließt.

Mit einer analogen Methode erfolgt die Bestimmung von ETG im Serum (Messbereich 0,1 – 50 mg/L) oder im Urin (Messbereich 0,5 – 50 mg/L); es werden jeweils 1 mL für die Analytik benötigt.

Ansprechpartner

Dipl.-Ing. A. Goebel

Tel. (0421) 2072-256

Prof. Dr. W. N. Kühn-Velten Tel. (0421) 2072-107