

Bedeutung neuer Alkoholbiomarker in der Eignungsbegutachtung von Verkehrsteilnehmern

New Alcohol Biomarkers when Checking Aptitude in Road Traffic

Autorinnen/Autoren
Frank Musshoff

Institute
Forensisch Toxikologisches Centrum GmbH, München,
Germany

Schlüsselwörter
Alkoholkonsummarker, Fahreignung, Ethylglucuronid,
Phosphatidylethanol

Keywords
alcohol biomarker, driving ability, ethylglucuronide,
phosphatidylethanol

Bibliografie
Suchttherapie 2024; 25: 120–128

DOI 10.1055/a-2340-7514

ISSN 1439-9903

© 2024. Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse
Prof. Frank Musshoff
Forensisch Toxikologisches Centrum
GmbH, Dessauerstr. 13-15
80992 München
Germany
f.musshoff@ftc-muenchen.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die direkten Alkoholkonsummarker Ethylglucuronid (EtG) in Urin und Haaren sowie Phosphatidylethanol (PEth) im Blut sind die Biomarker der Wahl bei einer Überprüfung einer Eignung gerade auch im Straßenverkehr. Die Bestimmung von EtG im Urin kann nur für unvorhersehbar anberaumte Abstinenzkontrollen eingesetzt werden, erlaubt aber keine weiterführende Interpretation

bzgl. eines Konsumverhaltens. Die Bestimmung von EtG im Haar kann bei einem Cutoff von 5 pg/mg als Abstinenzkontrolle erfolgen, bis unter 30 pg/mg kann man ansonsten von einem moderaten, sozial angepasstem Konsumverhalten ausgehen. PEth im Blut eignet sich mit einem Cutoff von 20 ng/mL ebenfalls für Abstinenzkontrollen, Werte ab 210 ng/mL sprechen für einen übermäßigen Alkoholkonsum. PEth, das viel schneller auf Änderungen des Konsumverhalteins reagiert, als die Konzentration von EtG im Haar, wird auch eingesetzt in der analytischen Begleitung des Kontrollierten Trinkens nach Körkel. Der derzeitig dafür propagierte Cutoff von 100 ng/mL ist ggf. noch nach unten zu korrigieren. Möglichkeiten und Grenzen dieser Alkoholkonsummarker werden vorgestellt und diskutiert.

ABSTRACT

The direct alcohol consumption markers ethyl glucuronide (EtG) in urine and hair as well as phosphatidylethanol (PEth) in blood are the biomarkers of choice when checking aptitude, especially in road traffic. The determination of EtG in urine can only be used for unannounced abstinence checks but does not allow any further interpretation regarding the consumption behavior. The determination of EtG in hair can be carried out for abstinence purposes using a cutoff of 5 pg/mg; otherwise, up to less than 30 pg/mg, a moderate, socially adapted consumption behavior can be assumed. With a cutoff of 20 ng PEth/mL blood, this marker is also suitable for checking abstinence; values above 210 ng/mL indicate excessive alcohol consumption. PEth, which reacts much more quickly to changes in consumption behavior compared to the concentration of EtG in hair, is also used in the analytical support of controlled drinking according to Körkel. The cutoff of 100 ng PEth/mL blood currently suggested for this purpose may need to be revised downwards. The possibilities and limitations of these alcohol consumption markers are presented and discussed.

Der Nachweis von Alkohol (gemeint ist hier und im Folgenden immer Ethanol) im Blut bzw. in der Atemluft belegt eine akute Alkoholisierung, allerdings beschränkt sich der Nachweis auf einige wenige Stunden. Zwar gibt es keinen statistisch belegbaren Zusammenhang zwischen der Höhe der Blutalkoholkonzentration und

einer Gewöhnung, aber ein Fehlgebrauch wird mit steigender Konzentration wahrscheinlicher. Das Nachweisenfenster für Ethanol im Urin erweitert das Nachweisenfenster gegenüber Blut nur um wenige Stunden. Insofern sind zur Überprüfung einer Abstinenz oder von Alkoholkonsumgewohnheiten im Rahmen allgemeiner Eig-

nungsfragen Alkoholkonsummarker mit längerer Nachweisbarkeitsdauer von Interesse.

In der Fahreignungsdiagnostik spielen herkömmliche indirekte Alkoholkonsummarker wie die Aktivität der gamma-Glutamyltransferase, der Aspartat- und Alaninaminotransferase, das mittlere korpuskuläre Volumen oder das Kohlenhydrat-defiziente Transferrin heutzutage keine wesentliche Rolle mehr. Der Grund liegt in einer mangelnden Sensitivität und Spezifität, zudem sind sie nicht geeignet für wirkliche Abstinentzüberprüfungen und ermöglichen auch keine nähere Abschätzung eines Trinkverhaltens.

In den Vordergrund gerückt sind direkte Alkoholkonsummarker, dazu zählen neben Ethanol selbst seine Phase-II-Metaboliten und Konjugate mit endogenen Substanzen wie Phosphatidylethanol und Fettsäureethylester (► Abb. 1).

Zu den Alkoholkonsummarkern sind einige aktuellere Übersichtsartikel erschienen [1–3], eine Bewertung aus klinischer Sicht findet sich auch in der S3-Leitlinie „Alkohol“ der AWMF [4]. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den Möglichkeiten und Grenzen der neueren Marker Ethylglucuronid (EtG), Ethylsulfat (EtS), Fettsäureethylester und Phosphatidylethanol in der Eignungsbegutachtung insbesondere auch von Verkehrsteilnehmern.

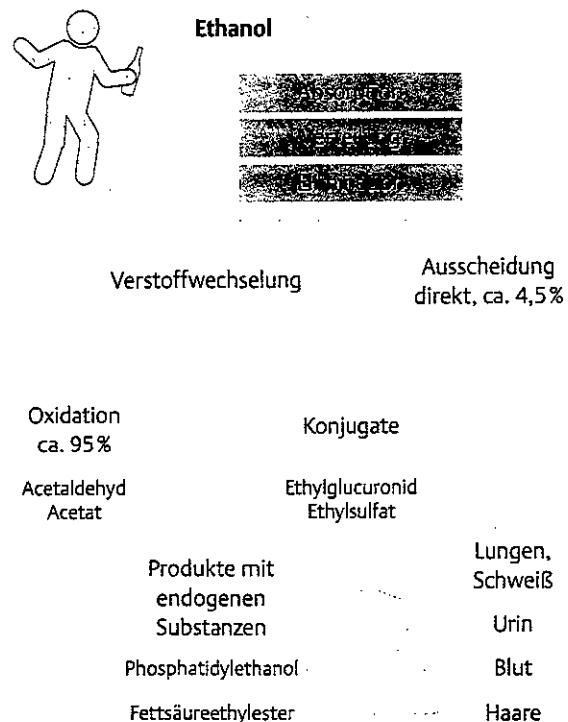
Ethylglucuronid im Urin

Von aufgenommenem Alkohol werden ungefähr 0,02–0,1 % über Uridin-5'-diphosphatglucuronyltransferasen an aktivierte Glucuronsäure unter Bildung von EtG gebunden [5]. Als weiterer Phase II-Metabolit ist das Sulfonierungsprodukt Ethylsulfat (EtS) beschrieben; umgesetzt werden <0,1 % des konsumierten Alkohols. Beide Metaboliten werden nach einer Kinetik 1. Ordnung gebildet und sind bereits nach weniger als 45 Minuten im Blut und weniger als 1 Stunde im Urin nachweisbar. Maximale Konzentrationen im Blut werden nach ca. 3,5–5,5 Stunden erreicht und die Elimination verläuft exponentiell mit einer Halbwertszeit von 2 bis 3 Stunden. Daher weisen positive Befunde in Körperflüssigkeiten auf einen zeitnahen Konsum hin.

Wegen eines im Vergleich zu Blut noch längeren Nachweisfensters von EtG im Urin wird diese Matrix für forensische und klinische Fragestellungen als Untersuchungsmaterial herangezogen. Die Nachweisbarkeitsdauer ist vorrangig dosisabhängig, von Bedeutung sind aber auch die zeitliche Differenz zwischen Alkoholaufnahme und Abgabe der Urinprobe sowie die Verwendung einer Entscheidungsgrenze (Cutoff). Das Nachweisfenster im Urin kann nach Aufnahme von Alkohol größtenteils zwischen wenigen Stunden bis zu mehr als 72 Stunden variieren. Folgende Zusammenhänge zwischen Nachweisbarkeitsdauer im Urin und Alkoholbelastung sind beschrieben [6]:

- Nachweisdauer von wenigen Stunden nach Aufnahme <10 g Alkohol
- Nachweisdauer <24 h nach Aufnahme <0,25 g/kg (0,5 L Bier bei 80 kg Körbergewicht)
- Nachweisdauer <48 h nach Aufnahme <0,5 g/kg (1 L Bier bei 80 kg Körbergewicht)

Urinanalysen im Rahmen eines Abstinentenzkontrollprogrammes machen nur Sinn bei einer unvorhersehbaren, kurzfristigen Einbestellung und einer Probennahme spätestens tags darauf. So sei darauf



► Abb. 1 Stoffwechselwege des Ethanol mit Bildung direkter Alkoholkonsummarker.

verwiesen, dass selbst nach Aufnahme von 0,1 L Wein bzw. 0,33 L Bier nach 24 Stunden im Urin keine EtG-Werte >100 ng/mL mehr feststellbar sind [7]. Zusätzlich Einfluss auf die Nachweisdauer haben die Aufnahme größerer Flüssigkeitsmengen oder Diuretika, die zu einem erheblichen Konzentrationsabfall in einer Urinprobe führen können. In der Fahreignungsdiagnostik wird daher neben einer Entscheidungsgrenze von 100 ng EtG/mL Urin auch ein Kreatininwert von mindestens 20 mg/dL als Voraussetzung für ein valides Ergebnis gefordert, d. h. zum Ausschluss einer auch endogenen Verdünnung [8]. Selbstverständlich sind auch Proben mit erniedrigtem Kreatinin auf EtG chromatographisch-massenspektrometrisch zu analysieren und nicht per se zu verwerfen, und oftmals werden positive Befunde trotz endogener Verdünnung erlangt.

Die oben angeführten Befunde nach Aufnahme geringerer Dosen an Alkohol verdeutlichen, dass gerade auch in Anbetracht einer eintägigen Einbestellung bis zur Abnahme einer Urinprobe über eine EtG-Bestimmung im Urin kein Nachweis einer Aufnahme möglich wäre, so dass bei negativen Befunden generell nicht von einem Abstinentzbeweis, sondern nur von einem Abstinentzbeleg im Sinne eines die Angaben des Klienten objektiv unterstützenden Belegs ausgegangen werden kann.

Andererseits können geringe Mengen an artifiziell aufgenommenem Alkohol bzw. sehr geringfügige Alkoholbelastungen (z. B. aus Medikamenten, Belastung am Arbeitsplatz, Verzehr natürlicher alkoholhaltiger Lebensmittel, wie z. B. Kefir, Sauerkraut) in der Regel nicht zur Erklärung positiver Befunde bei Urinkontrollpro-

grammen herangezogen werden. Zwar enthalten zahlreiche Lebensmittel wie milchsauer vergorenes Gemüse, überreife Bananen oder Hefebackwaren Alkohol in geringen Konzentrationen und eine übermäßige Aufnahme solcher Lebensmittel kann in Einzelfällen kurzfristig – etwa für 3–5 Stunden – zu Werten über 100 ng EtG/ml Urin führen [9]. Bei einer Einbestellung am Vortag der Urinabgabe sollten aber zumindest bei Beachtung dieser Vorwarnung keine die Entscheidungsgrenze überschreitenden Werte an EtG mehr vorliegen. Auch ein dreimal tägliches Gurgeln mit Ethanolhaltiger Mundspülösung (12 Vol. %) führt in der Regel zu EtG-Urin-Konzentrationen unter 50 ng/ml [10]. Vorsicht zu wahren ist bei sog. alkoholfreien Getränke, wobei in Deutschland, Österreich und der Schweiz erst Alkoholgehalte über 0,5 Vol % (entsprechend 4 g/l) deklariert sein müssen. Insofern sind Klienten in einem Abstinenzkontrollprogramm auf einen Verzicht alkoholfreier Getränke hinzuweisen.

Bei Desinfektionsmitteln oder einer Exposition gegenüber Reinigungs- oder Lösungsmitteln ist zu klären, ob diese Ethanol enthalten oder aber andere Alkohole wie z. B. Isopropanol. Nach Aufnahme von Isopropanol kann es zwar zur Bildung von Isopropylglucuronid kommen, welches im Immunoassay zu einem positiven Vortestergebnis bei Testung auf EtG führen kann; bei der massenspektrometrischen Überprüfung ist jedoch eine eindeutige Unterscheidung zwischen EtG und Isopropylglucuronid gewährleistet [11]. Grundsätzlich ist bei Verwendung alkoholhaltiger Desinfektionsmittel weniger eine Resorption von Alkohol über die Haut von Bedeutung als vielmehr eine Inhalation des flüchtigen Alkohols. Eine Exposition durch Inhalation sollte daher vermieden werden [12, 13]. Simulationen zur dermalen Aufnahme von Ethanol finden sich auch bei Bützer [14]. Im Rahmen der COVID-19-Pandemie kam es zu weiteren Beobachtungen mit hochfrequenter Handdesinfektion mit ethanolhaltigen Mitteln. Reisfield et al. [15] fanden bei Verwendung von Handdesinfektionsmitteln mit 70 Vol. % Ethanol und einer Verwendung zwischen 24- bis zu 100-mal täglich über 12–13 Tage nur vereinzelt EtG-Konzentrationen im Urin > 100 ng/ml, vornehmlich bei Desinfektionen, die sitzend durchgeführt wurden und eine Einatmung dann wohl wahrscheinlicher war. Zehn Personen, die ein ethanolhaltiges Desinfektionsmittel (70 Vol. %) bis zu 30-mal täglich innerhalb von 6 Stunden über 5 Tage hinweg in einem Laborbetrieb benutzten, wiesen nach der Schicht sogar regelhaft EtG-Urin-Konzentrationen > 100 ng/ml auf; am Morgen danach waren die Befunde grundsätzlich wieder unauffällig [16]. Folglich sollten bei Klienten in Urinkontrollprogrammen, die sich beruflich bedingt besonders häufig zu desinfizieren haben, Einbestellungen zur Urinprobenahmen nicht direkt nach entsprechenden Schichten erfolgen.

Als direkter Alkoholmarker wurde für die Bestimmung von EtG im Urin zunächst eine Spezifität von 100% angenommen. Allerdings wurde in der Folge in wenigen Einzelfällen ein analytisch-chemisch korrekter, im Sinne des Testgegenstandes aber „falsch-positiver“ Ethanol- und auch EtG-Nachweis bei gleichzeitigem Vorliegen von fermentativen und Glucuronidase-positiven Mikroorganismen sowie Zucker im Urin beobachtet [17, 18]. Andererseits kann es durch einen bakteriellen Abbau von EtG in ungekühlten Urinproben in der präanalytischen Phase auch zu „falsch-negativen“ Befunden kommen. Die Hydrolyse von EtG im Urin wird v. a. durch *Escherichia coli*-Stämme, die häufigsten Erreger von Infektionen des Urogenitaltrakts, ver-

ursacht [19, 20]. Dem kann durch Kühlung bzw. Einsatz von entgegenwirkenden Präservativen in Entnahme- bzw. Versandsystemen begegnet werden [21]. Auch das Anlegen und die Analyse von Trockenurinproben (Dried Urine Spots (DUS)) wäre eine mögliche Alternative [22].

Für das oben bereits erwähnte Ethylsulfat (EtS) wurde im Urin ein Cutoff von 50 ng/ml für Abstinenzkontrollen empfohlen [23]. Da EtS allerdings ubiquitär in vielen Produkten vorkommt und per se schneller ausgeschieden wird als EtG hat es als Alkoholkonsummarker nie an Bedeutung gewonnen und wird bei Urinanalysen auf EtG allenfalls noch zur Plausibilitätskontrolle herangezogen: Vereinzelt stellt sich in der Praxis die Frage, inwieweit bei einem positiven EtG-Befund und unauffälligem EtS von einer Plausibilität ausgängen werden kann bzw. wie u.U. eine Entlastungsdiagnostik zu bewerkstelligen sei. Denkbar für eine Entlastungsdiagnostik wäre Folgendes in entsprechender Reihenfolge [24]:

1. Glukosebestimmung im Urin
2. Ethanolbestimmung im Urin
3. Mikrobiologie im Urin (Nachweis fermentativer Mikroorganismen)
4. Mikrobiologie im Urin (Nachweis glucuronidierender Mikroorganismen).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Bestimmung von EtG im Urin eine hohe Sensitivität aufweist, das Nachweisenfenster vergleichsweise klein und eine weitere Interpretation bzgl. eines Konsumverhaltens oder aufgenommener Trinkmengen nicht möglich ist. Bei Verwendung eines niedrigen Cut off-Wertes sind Klienten über mögliche unbeabsichtigte Alkoholaufnahmen im Vorfeld eines Abstinenzkontrollprogrammes aufzuklären.

Ethylglucuronid im Haar

Der Nachweis von EtG in Haaren wurde 1993 auf einem Symposium in Göttingen zum ersten Mal erwähnt von Hans Sachs [25]. Eine Analyse eines 3-cm langen proximalen Abschnittes im Rahmen der Fahreignungsdiagnostik oder ggf. auch über einen 6-cm langen proximalen Abschnitt lässt eine Überprüfung von 3 bzw. 6 Monate zurückliegend zu, wenn man, grob vereinfacht, ein Haarwachstum der Kopfhaare von 1 cm/Monat zugrunde legt. Dass in Deutschland im Rahmen der Fahreignungsdiagnostik nur ein kopfhautnaher Abschnitt von maximal 3 cm Länge eingesetzt wird, trägt der Tatsache Rechnung, dass die Konzentration von EtG als hydrophile Substanz durch übliche haarhygienische Maßnahmen und die natürliche Alterung des Haars rasch in Richtung zur Haarspitze hin abnimmt [26–28]. Daher ist die Bewertung von Analysenergebnissen aus kopfhautferneren Abschnitten schwierig; eine Abstinenz ist jedenfalls dann nicht sicher zu belegen. Kürzlich wurde beobachtet, dass bereits in einem 3–6 cm von der Kopfhaut entfernten Segment ein Abfall der EtG-Konzentration um beinahe 50% verzeichnet werden kann [29]. Da chemisch-physikalische haarkosmetische Behandlungen (Glätten, Dauerwellen, Bleichen, Kolorieren) EtG-Konzentration im Haar absinken lassen [u. a. 30], darf zu mindest bei Analysen im Rahmen der Fahreignungsbegutachtung nur naturbelassenes Haar für Analysen eingesetzt werden. Auch auf eine Verwendung von Achselhaaren soll wegen der meist häufigen Anwendung von Kosmetika, die regelmäßig Antioxidantien

und Geruchsabsorber enthalten, verzichtet werden; auch Auswassereffekte durch Schweiß werden diskutiert.

Häufiger erfolgt eine Einlassung, es sei artifiziell zu einem positiven EtG-Befund im Haar durch Gebrauch ethanolhaltiger Haarkosmetika gekommen, was sich aber nicht bestätigen ließ [31]. Da die Glucuronosyltransferaseaktivität in Kopfhaarzellen vernachlässigbar gering und eine relevante Absorption über die Haut mit anschließender Verstoffwechselung in der Leber zu vernachlässigen ist, kann eine so geartete artifizielle Bildung ausgeschlossen werden. In Einzelfällen kann allerdings ein positiver Haarbefund auf die Anwendung eines Haarpflegemittels zurückzuführen sein, welches aus unerklärlichen Gründen tatsächlich selbst EtG enthält [32, 33]. Sollte in einem konkreten Einzelfall tatsächlich ein solcher Verdacht bestehen, wären entsprechende Analysen der Pflegemittel auf EtG anzuraten. EtS ist häufiger in Haarkosmetika enthalten, weshalb dieser Parameter grundsätzlich nicht als Alkoholmarker in Haaren zu verwenden ist. Bei einer 60–70-maligen arbeitstäglichen Verwendung eines ethanolhaltigen Handdesinfektionsmittels wurde nur bei einer von 10 Versuchspersonen eine EtG-Konzentration von gerade einmal ca. 2 pg/mg erreicht, so dass auch diesbezüglich Einlassungen zu verwerfen sind [34].

Bzgl. einer Interpretation eines Haarbefundes sind u. a. der intradermale Abschnitt und das zyklische Wachstum der Haare zu berücksichtigen. In der Regel dauert es 9 bis 14 Tage, bis ein Haar die Kopfhautoberfläche erreicht. Beim Abschneiden bleiben immer noch Reste von ca. 0,5 bis 2 mm Länge stehen. Das zyklische Wachstum des Kopfhaars wird in 3 Stadien unterteilt: die aktive Wachstumsphase (Anagenphase, 2 bis mehr als 5 Jahre, genetisch determiniert), die Katagenphase (Sistieren der mitotischen Aktivität, Bildung des Kolbenhaars, wenige Tage) und der Telogenphase (Ausfall des Kolbenhaars, ca. 100 Tage) [35]. Zum einen wird also ein Alkoholkonsum wenige Tage vor einer Haarprobennahme gar nicht erfasst, zum anderen ist nicht sofort ab Abstinenzbeginn mit einem negativen Haarbefund zu rechnen. In Abhängigkeit vom Konsumverhalten zuvor sollte bei einem Abstinenzbeleg über Haare noch ein Sicherheitszeitfenster von 2–3 Monaten eingerechnet werden, bevor erste Anteile einer Abstinenzkontrolle zugeführt werden. Bei erheblichem Konsum in der Vorgeschichte kann es noch nach 6 Monaten zu positiven Befunden kommen.

Während ein positiver Befund ein sicherer Beleg für einen Alkoholkonsum ist, kann ein negativer Test einen einmaligen oder seltenen geringen Alkoholkonsum nicht ausschließen. Insbesondere eine schwedische Studie bekräftigt dieses [36]: Selbst ein regelmäßiger Konsum von 16 bzw. 32 g Alkohol/Tag als Rotwein über einen Zeitraum von drei Monaten führte nicht zwingend zu einer detektierbaren EtG-Konzentration in Haaren. Überhaupt quantifizierbare EtG-Konzentrationen konnten bei der niedrigen Dosis nur in einem Fall (3 pg/mg) bzw. nach der höheren Dosis in vier Fällen (5–11 pg/mg) nachgewiesen werden. In einer weiteren Studie wiesen selbst nach Aufnahme von 100 g Alkohol pro Woche nur 2 von 10 Probanden einen EtG-Wert in Haaren ≥ 7 pg/mg auf [37]. In Anbetracht dieser Daten wird verdeutlicht, dass schon eine gewisse Menge an Alkohol aufgenommen werden muss, um einen positiven Haarbefund aufzuweisen, so dass viele Einlassungen bei Abstinenzkontrollen bzgl. konkurrierender Ursachen zu verwerfen sind.

Von der Society of Hair Testing (SoHT) wurden für einen proximalen Abschnitt von höchstens 6 cm Länge zwei Entscheidungs-

grenzen von 5 und 30 pg EtG/mg Haar festgelegt, um zwischen abstinenz (als sog. Abstinenzbeleg) und moderat bzw. moderat und exzessiv (> 60 g Alkohol/Tag, entsprechend einer täglichen Aufnahme von z. B. mehr als 1 Flasche Wein) differenzieren zu können [38]. In ► Tab. 1 sind Interpretationshilfen zusammengefasst.

Grundsätzlich sind neben Kopfhaaren auch Körperhaare für Haaranalysen geeignet. Allerdings ist dann zu berücksichtigen, dass im Vergleich zu Kopfhaaren Abweichungen in den Wachstumszyklen und i.d.R. längere telogene Phasen zu verzeichnen sind. Findet zwischenzeitlich keine Rasur statt, repräsentieren Körperhaare die Dauer des gesamten Wachstumszyklus (ggf. also über 2 Jahre z. B. bei Schamhaaren). Somit sind entsprechende Analysen zum Beleg einer erst einige Monate bestehenden Abstinenz nicht geeignet, worauf Klienten hinzuweisen wären.

Bei der Bestimmung von EtG in Haaren wird die Probenvorbereitung als kritischer Schritt diskutiert, genauer ob geschnittene oder pulverisierte Haarproben einzusetzen sind [39, 40]. Der Vorteil bei der Verwendung von geschnittenen Haaren liegt aber darin, dass weniger störende Matrixeffekte bei der Analyse auftreten. Gemäß den Empfehlungen der SoHT sollten pulverisierte Haare eingesetzt werden. Falls geschnittene Haarproben verwendet werden, ist die Äquivalenz im Rahmen der routinemäßig durchzuführenden Ringversuche zu belegen [38]. Bei den Ringversuchen der SoHT werden die Ergebnisse von Analysen pulverisierter und geschnittener Proben jeweils markiert gegenübergestellt. Man sollte auch im Rahmen einer Validierung ermitteln, ob bei der Aufarbeitung eine erschöpfende Extraktion erfolgt.

Die Vorteile einer Haaranalyse auf EtG liegen darin, dass eine Einbestellung im Gegensatz zu einem Urin-Abstinenzprogramm längerfristig geplant werden kann und der Untersuchte nicht auf Abruf zur Verfügung stehen muss, was bei häufigen beruflichen Verhinderungen oder Personen, die eine weitere Anreise zur Untersuchungsstelle hätten, manchmal ein ausschlaggebender Vorteil ist. Es können auch längere Verhinderungszeiten durch eine Haaruntersuchung überbrückt werden bzw. ist insbesondere auch retrospektiv die Beibringung einer Kontrolle über zumindest schon einmal 3 Monate möglich für Betroffene, für die sich erst später die Notwendigkeit der Vorlage entsprechender Befunde ergibt. Neben einem Abstinenznachweis kann auch das allgemeine Konsumverhalten überprüft werden, auffällige Ergebnisse durch unbeabsich-

► Tab. 1 Interpretation von EtG-Befunden bei Haaranalysen.

EtG-Konzentration im Haar	Interpretation
$\text{EtG} < \text{Nachweigrenze}$	EtG nicht nachgewiesen: Das Resultat steht nicht im Widerspruch zu einer Abstinenz
$\text{Nachweigrenze} < \text{EtG} < 5 \text{ pg/mg}$	EtG nachgewiesen: Das Resultat liefert keinen Hinweis für einen regelmäßigen relevanten Alkoholkonsum.
$5 \text{ pg/mg} \leq \text{EtG} < 30 \text{ pg/mg}$	EtG nachgewiesen: Der Wert spricht für einen moderaten Alkoholkonsum.
$\text{EtG} \geq 30 \text{ pg/mg}$	EtG nachgewiesen: Der Wert spricht für einen übermäßigen Alkoholkonsum.

tigte Alkoholaufnahmen sind i. d. R. nicht zu befürchten, es muss schon mehrfach bzw. in höheren Dosen ein Alkoholkonsum erfolgen. Änderungen des Konsumverhaltens werden über eine Haaranalyse nur mit einer deutlichen zeitlichen Verzögerung abgebildet.

Fettsäureethylester im Haar

Eine Bildung von Fettsäureethylestern (FSEE) erfolgt in Anwesenheit von Ethanol unter Katalyse der cytosolischen und mikrosomalen FSEE-Synthasen, aber auch durch unspezifische Enzyme wie z. B. der Carboxylesterase (E.C.3.1.1.) aus freien Fettsäuren, Triglyceriden, Lipoproteinen und Phospholipiden in praktisch allen Organen. Praktischen Einsatz als Alkoholkonsummarker erfährt eine Bestimmung von FSEE ansonsten vornehmlich in Haaren [26, 28, 41]. Während EtG vornehmlich über das Blut bzw. als hydrophile Substanz über den Schweiß in die Haare gelangt, werden FSEE nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand hauptsächlich über die Talgdrüsen und dem von den Talgdrüsen abgesonderten Talg in das Haar eingelagert. Dabei zu beachten ist, dass durch eine ständige Einlagerung aus dem Serum eine Akkumulation im Haar stattfindet, so dass von proximal nach distal auch bei konstantem Trinkverhalten eine Konzentrationszunahme sichtbar wird. Sehr kurze Haarproben haben bei gleichbleibendem Trinkverhalten daher deutlich niedrigere Werte als längere, so dass die Haarlänge bei Entscheidungsgrenzen zu berücksichtigen ist. Nach den aktuellen Empfehlungen der SoHT [38] wird für Haaranalysen auf FSEE zur Bewertung nur noch auf Ethylpalmitat (EtPa) zurückgegriffen. Bei einer proximalen Abschnittslänge von 3 cm wird eine Konzentration von 0,35 ng EtPa/mg Haar als Schwellenwert für einen chronisch exzessiven Alkoholkonsum verwendet, bei einem Haarschnitt von 6 cm Länge ein Schwellenwert von 0,45 ng/mg. Von einer Nichteinhaltung der Abstinenz geht man ab einer EtPa-Konzentration von 0,12 bzw. 0,15 ng/mg in einem 3 bzw. 6 cm langen proximalen Segment aus, wobei eine alleinige Bestimmung von EtPa als nicht geeignet angesehen und eine zusätzliche Bestimmung insbesondere von EtG empfohlen wird. Zu beachten ist die Möglichkeit einer artifiziellen Bildung z. B. bei Verwendung von Haarkosmetika, u. a. Haarspray. Zum anderen kommt es anscheinend zu einer Verringerung von Konzentrationen bei Lagerung, d. h. Haarproben sind wirklich zeitnah zur Probengewinnung zu analysieren.

Phosphatidylethanol aus Blut

Phosphatidylethanol (PEth) wird bei Anwesenheit von Ethanol unter Katalyse von Phospholipase D aus Phosphatidylcholin, einem Zellmembranlipid, gebildet. Bei PEth handelt es sich nicht um ein einziges Molekül, sondern um eine Gruppe von Glycerophospholipiden mit langkettigen Fettsäureresten (14 bis 22 Kohlenstoffatome lang mit unterschiedlichem Sättigungsgrad von 0 bis 6 Doppelbindungen) an sn-1 und sn-2 Position und einer Phosphoethanolgruppe an sn-3 Position. Die eindeutige Bezeichnung einer PEth-Verbindung stützt sich auf die Nomenklatur für Fettsäuren. Bisher konnten in humanen Blutproben 48 PEth-Verbindungen mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie/Tandemmassenspektrometrie (LC-MS/MS) identifiziert werden [42]. Den Hauptanteil unter den Homologen nimmt PEth 16:0/18:1 ein und wird vereinfachend als PEth, ohne weitere Spezifizierung, bezeichnet. Am Abbau von

PEth sind Phosphatidylcholin-2-acylhydrase, Phosphatidylcholinspezifische Phospholipase C und Phosphatidat-Phosphatase beteiligt, die jedoch nicht im Erythrozyten vorkommen. Das Ungleichgewicht zwischen Bildung und Elimination führt bei häufigerer Alkoholaufnahme zu einer Kumulation von PEth im Vollblut, woraus sich die Eignung als Alkoholkonsummarker ergibt (► Tab. 2). Es wurde ein Cutoff von 20 ng PEth/mL Blut bzw. von 200 ng PEth/mL Blut als Entscheidungsgrenze zwischen abstinenter und moderater bzw. moderater und exzessivem Konsumverhalten vorgeschlagen [43, 44]. Vornehmlich im skandinavischen Bereich werden PEth-Konzentrationen in der Einheit μ mol/L mitgeteilt. Bei Umrechnung eines dort verwendeten Cutoffs von 0,30 μ mol/L für exzessives Trinken kommt man auf 210 ng/mL. Und da im forensischen Kontext immer zu Gunsten von Betroffenen auszugehen ist, wird diese Entscheidungsgrenze auch für forensisch-toxikologische Untersuchungen propagiert [45] und u. a. in Deutschland im Rahmen der Fahreignungsdiagnostik so verwendet [8]. Somit wird Einwänden von Rechtsanwälten bei uneinheitlicher Datenlage in der Literatur vorgebeugt. Da nicht auszuschließen ist, dass ein erhöhter Wert nicht nur bei längerfristiger Aufnahme größerer Mengen an Alkohol, sondern auch kurzfristig nach einigen Tagen mit erhöhtem Alkoholkonsum zu erreichen ist, kann bei entsprechender Einlassung und Fragestellung zeitnah (innerhalb von 2–4 Wochen) mit einer zweiten Analyse eine dann zu erwartende rasche Veränderung hin zu niedrigeren Konzentrationen überprüft werden.

Dass die Ergebnisse eines PEth-Monitorings mit denen einer Haaranalyse auf EtG kongruent sind, konnte bereits belegt werden, indem EtG-Konzentrationen im Haar mit PEth-Konzentrationen im Blut in Fällen von Abstinentzkontrollen verglichen wurden [46]. Dabei zeigte sich, dass PEth-Konzentrationen nach Beginn einer Abstinenz schneller auf den Normwert abfallen (hier < 35 ng/ml), als dies bei der Analyse ca. 3–5 cm langer Haarsegmente auf EtG zu beobachten ist.

Um bei bestehender Abstinenz den Cutoff von 20 ng/mL zu überschreiten, ist schon eine Blutalkoholkonzentration oberhalb von 0,6 g/kg notwendig [47, 48]. Eine wöchentliche Aufnahme von 24 g Ethanol führte nicht zu PEth-Konzentrationen \geq 20 ng/ml, eine

► Tab. 2 Interpretation von PEth-Befunden bei Blutanalysen.

PEth-Konzentration im Blut/Haar	Interpretation
PEth < Nachweisgrenze	PEth nicht nachgewiesen: Das Resultat steht nicht im Widerspruch zu einer Abstinenz
Nachweisgrenze < PEth < 20 ng/mL	PEth nachgewiesen: Das Resultat liefert keinen Hinweis für einen regelmäßigen relevanten Alkoholkonsum.
20 ng/mL \leq PEth < 210 ng/mL	PEth nachgewiesen: Der Wert spricht für einen moderaten Alkoholkonsum.
PEth \geq 210 ng/mL	PEth nachgewiesen: Der Wert spricht für einen übermäßigen Alkoholkonsum.
Sonderfall Kontrolliertes Trinken PEth \geq 100 ng/mL	PEth nachgewiesen: Der Wert ist nicht mit einem Kontrollierten Trinken nach Körkel vereinbar.

Menge von 84 g/Woche nur bei einem Teil der Probanden [49]. Daher wurde bereits über eine mögliche weitere Herabsetzung auf 10 ng/mL diskutiert, ggf. unter Einbeziehung von PEth 16:0/18:2 [48, 50]. Wie sieht es mit artifiziellen Einflüssen aus? Reisfield et al. [51] fanden bei viermaligem täglichem Gurgeln mit einer 21,6-Vol.-%-igen Mundspülösung keine PEth-Konzentrationen ≥ 20 ng/mL. Dieselbe Arbeitsgruppe fand bei der Verwendung eines 70-Vol.-% Ethanol enthaltenden Handdesinfektionsmittels 24- bis 100-mal täglich wiederum keine PEth-Konzentrationen ≥ 20 ng/mL, 2 von 15 Probanden wiesen allerdings einen Wert > 10 ng/mL auf [15]. In einer vergleichbaren Studie wurde bis zu 30-mal täglich innerhalb von 6 Stunden an 5 Tagen hintereinander desinfiziert und kein PEth ≥ 20 ng/mL erhalten [16].

Bei einer Alkoholbelastung von 1 g/kg Körpergewicht und daraus resultierenden BAK-Werten von 0,62–1,11 Promille wurden in einer Trinkstudie positive PEth-Befunde erhalten mit einem Nachweisfenster von 3–12 Tagen [52]. Im Rahmen eines exzessiven Trinkversuches strebten 11 Probanden nach dreiwöchiger Abstinenz an 5 aufeinanderfolgenden Tagen bei einer Trinkzeit von nur einer Stunde eine Alkoholisierung von 1 Promille an, wobei sie BAK-Werte von 0,99–1,83 Promille (im Mittel 1,32 Promille) erreichten [53]. Der PEth-Wert stieg auf 72–237 ng/mL, wenn auch 2 Probanden initial nach der Abstinenz noch Werte von 37 bzw. 109 ng/mL aufwiesen. Noch 16 Tage nach der letzten Alkoholaufnahme waren 4 Personen positiv auf PEth, darunter allerdings auch die beiden zu Beginn noch Positiven. Die Eliminationshalbwertszeiten für PEth 16:0/18:1 liegen initial bei ca. 2,5 Tagen, terminal jedoch bei ca. 15 Tagen (pharmakokinetisches Mehrkompartimentmodell). Daraus resultierend wurde in den deutschen Beurteilungskriterien bei der Bestimmung von PEth aus Blut zum Beleg einer Abstinenz eine Einbestellfrist auf zwei Tage eingeräumt. In Kontrollprogrammen kann auch zwischen EtG im Urin und PEth im Blut im selben Kontrollprogramm gewechselt werden. Andererseits muss berücksichtigt werden, dass es gerade bei häufigerem Alkoholkonsum durchaus mehrere Wochen dauern kann, bevor der Cutoff von 20 ng/mL unterschritten ist.

Im Sinne des Testgegenstands „falsch-positive“ Befunde können in Einzelfällen nach Bluttransfusionen erwartet werden, wenn der Spender höhere PEth-Konzentrationen aufwies [54]. „Falsch-negative“ Befunde können bei Vorliegen hämolytischer Erkrankungen beobachtet werden [55].

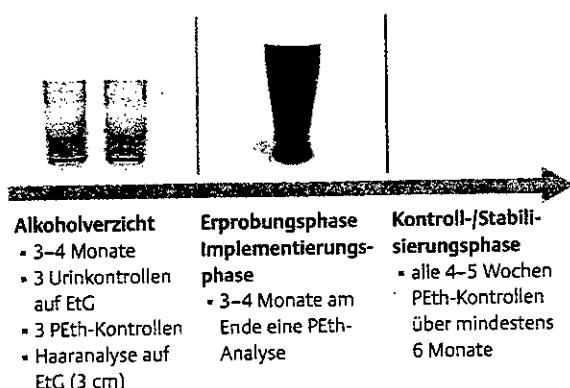
PEth im Blut, geeignet sind EDTA-Entnahmesysteme oder solche mit Lithium-Zusatz, erwies sich in ersten Untersuchungen als recht instabil [56]. Aktuelle Studien zeigen aber auf, dass gerade PEth 16:0/18:1 selbst bei Raumtemperatur recht stabil und ein Versand somit nicht so kritisch ist [57, 58]. Als instabiler erwiesen sich längerkettige Varianten und solche mit einer höheren Anzahl an Doppelbindungen. Zu beachten ist die *in vitro* Bildung von PEth in abgenommenem Blut, welches noch Ethanol enthält [59]. Dem ist mit Inhibitoren bzw. geeigneten Entnahmesystemen entgegenzuwirken. Von Vorteil ist u. a. die Möglichkeit eines Nachweises von PEth in Trockenblutproben (Dried Blood Spots (DBS)), was auch den Versand und die Lagerung erleichtern würde [60–62]. Es wurde dargestellt, dass PEth-Werte aus dem Kapillarblut der Fingerbeere mit PEth-Werten aus venösem Blut vergleichbar sind. Kritisch anzumerken ist, dass solche DBS nur von geübtem Personal abgenommen werden sollten, da präanalytische Fehler (Verdünnung

mit Gewebeflüssigkeit durch Quetschen oder Ungenauigkeiten bei der volumetrischen Abnahme) später im Labor nicht auszugleichen sind. Für eine Langzeitlagerung im Labor sind DBS dagegen sehr geeignet, sollten doch in forensischen Fällen stabile Rückstellproben vorgehalten werden. Das Labor selbst hat zudem für eine regionare Reinheit seines verwendeten Referenzmaterials Sorge zu tragen; zudem ist ein Crosstalk von PEth 16:0/18:1 zu PEth 16:0/18:2 im Rahmen der Validierung auszuschließen [63].

Zusammenfassend schließt PEth als Alkoholkonsummarker eine Lücke zwischen der EtG-Bestimmung im Urin und in den Haaren. Ein Änderungsverhalten wird deutlich schneller über engmaschigere PEth-Bestimmungen abgebildet, als über eine Haaranalyse. Allerdings muss warnend darauf hingewiesen werden, dass auch schon kurzfristige höhere Alkoholaufnahmen zu Werten ≥ 210 ng PEth 16:0/18:1 / mL Blut führen können, also ein solcher Wert nicht immer zwingend für eine länger bestehende Konsumstörung sprechen muss. „Binge-Drinking“ (Rauschtrinken), ein besonders gefährliches Verhalten bei jungen Verkehrsteilnehmern, wird durch keinen der vorgestellten Alkoholkonsummarker abgebildet auch nicht durch eine PEth-Bestimmung.

Phosphaditylethanol und das Kontrollierte Trinken

In den letzten Jahren nahmen die Diskussionen zum Spannungsfeld „Abstinenznotwendigkeit“ versus „Kontrolliertes Trinken“ (KT) deutlich zu [64, 65]. Auch in einem Positionspapier der Dachgesellschaft Sucht wurden bei ausführlicher Auseinandersetzung mit der Thematik Kriterien zur Wahl des Therapieziels „Abstinentziert“ oder „Reduktionsorientiert“ zusammengefasst [66]. Dieser Entwicklung wurde in der neuen Auflage der Beurteilungskriterien in Deutschland Rechnung getragen, so dass nun bei der Überprüfung der Fahreignung neben dem vollständigen Alkoholverzicht in besonders gelagerten Einzelfällen auch die Option des therapeutisch begleiteten Erwerbs eines kontrollierten Trinkmusters vorgesehen ist [8, 67]. Über einen Zeitraum von insgesamt einem Jahr durchläuft der Klient dazu drei Phasen. An eine Phase des Alkoholverzichts zu Beginn einer psychotherapeutisch oder suchttherapeutisch unterstützten Intervention, die zur Distanzierung von früheren Trinkautomatismen und zur Aufarbeitung früherer Trinkmotive erforderlich ist, schließt sich eine Erprobungsphase an. In diesem Stadium werden Erfahrungen mit dem geplanten Kontrollverhalten gesammelt und es können Vorsätze angepasst werden. Die dritte Phase dient der Stabilisierung des KT und sollte über mindestens 6 Monate andauern, bevor eine medizinisch-psychologische Begutachtung sinnvoll ist. Sowohl die Verzichts- als auch die Stabilisierungsphase werden durch toxikologische Untersuchungen begleitet (► Abb. 2). In der Verzichtsphase sind Abstinenzbelege für einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten zu erbringen. Dies kann über drei EtG-Analysen im Urin bei unerwartet und kurzfristiger Einbestellung erfolgen, alternativ über drei PEth-Bestimmungen oder über die Analyse einer kopfnahen Haarsegmentes von 3 cm Länge auf EtG. Es gelten jeweils die Entscheidungsgrenzen zum Abstinentzbeleg. Am Ende der Erprobungsphase wird eine PEth-Konzentration ermittelt, die 100 ng/mL (80 ng/mL plus 20 ng/mL al Sicherheitszuschlag) nicht überschreiten darf. Während der Stabilisierungsphase wird dann alle 3–4 Wochen über ein halbes



► Abb. 2 Analytische Begleitung des Kontrollierten Trinkens nach Körkel.

Jahr hinweg die PEth-Konzentration weiterverfolgt. Sie sollte unter 100 ng/mL liegen und nicht den Startwert zweimalig um 30 % oder einmalig um 50 % überschreiten. Der Wert wurde aufgrund fehlender Studien zu Dosis-Konzentrationsbeziehungen im Bereich des moderaten Alkoholkonsums zunächst bewusst ein wenig hoch angesetzt. Eine Herabsetzung auf 60 ng/mL oder gar 40 ng/mL kann angebracht sein; zunächst sind weitere Daten zu erheben [68, 69].

Interessenkonflikt

Der Autor ist Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Verkehrsmedizin (DGVM) und hat für folgende Institutionen Vortragstätigkeiten vorgenommen: TÜV Süd, TÜV Hessen, PIMA, DEKRA, Caritasverband München, Bayerische Landesärztekammer, Ärztliche Akademie für medizinische Fort- und Weiterbildung Nordrhein, Thermo Fisher Scientific.

Literatur

- [1] Mußhoff F. Aktuelles zu Alkoholkonsummarkern in der Fahreignungsdiagnostik. Zeitschrift für Verkehrssicherheit 2017; 63: 125–135
- [2] Andresen-Streichert H, Müller A et al. Alkoholmarker bei klinischen und forensischen Fragestellungen. Dtsch Ärztebl Int 2018; 11: 309–315
- [3] Skopp G, Mußhoff F. Aktuelles zu Alkoholkonsummarkern bei forensischen und suchtmedizinischen Fragestellungen. Sucht 2020; 66: 329–338
- [4] AWMF, DGPPN & DG Sucht (Hrsg.) S3-Leitlinie „Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen“, AWMF-Register Nr. 076-001. https://register.awmf.org/assets/guidelines/076-001_S3-Screening-Diagnose-Behandlung-alkoholbezogene-Stoerungen_2021-02.pdf (abgerufen am 20.06.24)
- [5] Heier C, Xie H, Zimmermann R. Nonoxidative ethanol metabolism in humans – from biomarkers to bioactive lipids. Int Union Biochem Mol Biol 2016; 68: 916–923
- [6] Helander A, Böttcher M et al. Detection times for urinary ethyl glucuronide and ethyl sulfate in heavy drinkers during alcohol detoxification. Alcohol Alcohol 2009; 44: 55–61
- [7] Albermann E, Musshoff F et al. Preliminary investigations on ethyl glucuronide and ethyl sulfate cutoffs for detecting alcohol consumption on the basis of an ingestion experiment and on data from withdrawal treatment. Int J Legal Med 2012; 126: 757–764
- [8] Deutsche Gesellschaft für Verkehrspychologie (DGVP) & Deutsche Gesellschaft für Verkehrsmedizin (DGVM) Urteilsbildung in der Fahreignungsbegutachtung – Beurteilungskriterien, 4. Aufl. Bonn: Kirschbaum Verlag; 2022
- [9] Musshoff F, Albermann E, Madea B. Ethyl glucuronide and ethyl sulfate in urine after consumption of various beverages and foods – misleading results? Int J Legal Med 2010; 124: 623–630
- [10] Costantino A, Di Gregorio EJ et al. The effect of the use of mouthwash on ethylglucuronide concentrations in urine. J Anal Toxicol 2006; 30: 659–662
- [11] Arndt T, Beyreiss R et al. Cross-reaction of propyl and butyl alcohol glucuronides with an ethyl glucuronide enzyme immunoassay. Forensic Sci Int 2014; 241: 84–86
- [12] Arndt T, Schrofel S et al. Inhalation but not transdermal resorption of hand sanitizer ethanol causes positive ethyl glucuronide findings in urine. Forensic Sci Int 2014; 237: 126–130
- [13] Gessner S, Below E et al. Ethanol and ethyl glucuronide urine concentrations after ethanol-based hand antisepsis with and without permitted alcohol consumption. Am J Infect Control 2016; 44: 999–1003
- [14] Bützer P (2009). Dermale Aufnahme von Ethanol. <https://docplayer.org/32670435-Dermale-aufnahme-von-ethanol.html> https://www.researchgate.net/publication/237263370_Dermale_Aufnahme_von_Ethanol_Dermal_uptake_of_ethanol/ link/02e7e5319dfa1227ac000000/download (abgerufen am 10.01.2024)
- [15] Reisfield GM, Teitelbaum SA et al. Blood phosphatidylethanol concentrations following regular exposure to an alcohol-based mouthwash. J Anal Toxicol 2021; 45: 950–956
- [16] Herzog J, Skopp G, Musshoff F. Development and validation of seven phosphatidylethanol-homologues in dried blood spots including preliminary results after excessive use of an ethanol-based hand sanitizer. J Anal Toxicol 2023; 47: 245–252
- [17] Helander A, Olsson I, Dah H. Postcollection synthesis of ethyl glucuronide by bacteria in urine may cause false identification of alcohol consumption. Clin Chem 2007; 53: 1855–1857
- [18] Thierauf A, Wohlfarth A et al. Urine tested positive for ethyl glucuronide and ethyl sulfate after the consumption of yeast and sugar. Forensic Sci Int 2010; 202: e45–e47
- [19] Helander A, Dahl H. Urinary tract infection: a risk factor for false-negative urinary ethyl glucuronide but not ethyl sulfate in the detection of recent alcohol consumption. Clin Chem 2005; 51: 1728–1730
- [20] Baranowski S, Serr A et al. In vitro study of bacterial degradation of ethyl glucuronide and ethyl sulphate. Int J Legal Med 2008; 122: 389–393
- [21] Thierauf A, Serr A et al. Influence of preservatives on the stability of ethyl glucuronide and ethyl sulphate in urine. Forensic Sci Int 2008; 182: 41–45
- [22] Redondo AH, Körber C et al. Inhibition of bacterial degradation of EtG by collection as dried urine spots (DUS). Anal Bioanal Chem 2012; 402: 2417–2424
- [23] Wurst FM, Dresen S et al. Ethyl sulphate: a direct ethanol metabolite reflecting recent alcohol consumption. Addiction 2006; 101: 204–211
- [24] Graw M, Musshoff F, Seidl J. Alkohol und Drogen. Zeitschrift für Verkehrssicherheit 2017; 63: 76–78
- [25] Sachs H. Drogennachweis in Haaren. In: Kijewski, H. (Hrsg.) Das Haar als Spur – Spur der Haare. Schmidt-Römhild, Lübeck. 1995: 119–133

- [26] Pragst F, Yegles M. Determination of fatty acid ethyl esters (FAEE) and ethyl glucuronide (EtG) in hair: a promising way for retrospective detection of alcohol abuse during pregnancy? *Ther Drug Mon* 2008; 30: 255–263
- [27] Tsanadis L, Kingston R, Wicks J. Testing for alcohol use in hair. Is ethyl glucuronide (EtG) stable in hair? *Ann Toxicol Anal* 2009; 21: 67–71
- [28] Pragst F, Rothe M et al. Combined use of fatty acid ethyl esters and ethyl glucuronide in hair for diagnosis of alcohol abuse: Interpretation and advantages. *Forensic Sci Int* 2010; 196: 101–110
- [29] Fosen JT, Holseth G et al. Hair EtG: Alterations in segment levels accompanying hair growth. *Drug Test Anal* 2019; 11: 112–118
- [30] Crunelle CL, Yegles M et al. Influence of repeated permanent coloring and bleaching on ethyl glucuronide concentrations in hair from alcohol-dependent patients. *Forensic Sci Int* 2015; 247: 18–22
- [31] Martins Ferreira L, Binz T, Yegles M. The influence of ethanol containing cosmetics on ethyl glucuronide concentration in hair. *Forensic Sci Int* 2012; 218: 123–125
- [32] Sporkert F, Kharbouche H et al. Positive EtG findings in hair as a result of a cosmetic treatment. *Forensic Sci Int* 2012; 218: 97–100
- [33] Arndt T, Schrofel S, Stemmerich K. Ethyl glucuronide identified in commercial hair tonics. *Forensic Sci Int* 2013; 231: 195–198
- [34] Scholz C, Baumgartner MR, Madry MM. Use of ethanol-based hand disinfectants: Source of increased ethyl glucuronide levels in hair? *Alcohol Alcohol* 2021; 56: 38–41
- [35] Pötsch L, Skopp G. Inkorporation von Fremdstoffen in Haare. In: Maëda, B. & Musshoff, F. (Hrsg.): Haaranalytik: Technik und Interpretation in Medizin und Recht. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; pp2004: 29–98
- [36] Kronstrand R, Brinkhagen L, Nystrom FH. Ethyl glucuronide in human hair after daily consumption of 16 or 32 g of ethanol for 3 months. *Forensic Sci Int* 2012; 215: 51–55
- [37] Crunelle CL, Cappelle D et al. Ethyl glucuronide concentrations in hair: a controlled alcohol-dosing study in healthy volunteers. *Anal Bioanal Chem* 2016; 408: 2019–2025
- [38] Society of Hair Testing (SOHT) (2019). 2019 Consensus for the use of alcohol markers in hair for supporting the assessment of abstinence and chronic alcohol consumption. https://www.soht.org/images/pdf/Revision_2019_Alcoholmarkers.pdf (abgerufen am 10.1.2024).
- [39] Mueller A, Jungen H et al. Determination of ethyl glucuronide in human hair samples: A multivariate analysis of the impact of extraction conditions on quantitative results. *Forensic Sci Int* 2016; 271: 43–48
- [40] Salomone A, Baumgartner MR et al. Effects of various sample pretreatment procedures on ethyl glucuronide quantification in hair samples: Comparison of positivity rates and appraisal of cut-off values. *Forensic Sci Int* 2016; 267: 60–65
- [41] Pragst F, Auwaerter V et al. Analysis of fatty acid ethyl esters in hair as possible markers of chronically elevated alcohol consumption by headspace solid-phase microextraction (HS-SPME) and gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). *Forensic Sci Int* 2001; 121: 76–88
- [42] Gnann H, Engelmann C et al. Identification of 48 homologues of phosphatidylethanol in blood by LC-ESI-MS/MS. *Anal Bioanal Chem* 2010; 396: 2415–2423
- [43] Uhwelling W, Smith K. The PEth blood test in the security environment: what it is; why it is important; and interpretative guidelines. *J Forensic Sci* 2018; 63: 1634–1640
- [44] Luginbühl M, Wurst FW et al. Consensus for the use of the alcohol biomarker phosphatidylethanol (PEth) for the assessment of abstinence and alcohol consumption in clinical and forensic practice (2022 Consensus of Basel). *Drug Test Anal* 2022; 14: 1800–1802
- [45] Musshoff F, Böttcher M et al. Comment on the upper cutoff level for the alcohol biomarker phosphatidylethanol (PEth) for the assessment of alcohol consumption in forensic practice. *Drug Test Anal* 2023; 15: 791–792
- [46] Schröck A, Pfäffli M et al. Application of phosphatidylethanol (PEth) in whole blood in comparison to ethyl glucuronide in hair (hEtG) in driving aptitude assessment (DAA). *Int J Legal Med* 2016; 130: 1527–1533
- [47] Stöth F, Kotzerke E et al. Can PEth be detected with a cutoff of 20 ng/mL after single alcohol consumption? *J Anal Toxicol* 2023; 46: e232–e238
- [48] Herzog J, Skopp G, Musshoff F et al. Formation of phosphatidylethanol and ethylglucuronide after low to moderate alcohol consumption in volunteers with a previous three-week alcohol abstinence. *Alcohol Alcohol* 2023; 58: 599–605
- [49] Aboutara N, Szewczyk A et al. Phosphatidylethanol in patients with liver diseases of different etiologies: Analysis of six homologues and comparison with other alcohol markers. *Clin Chem Acta* 2022; 524: 171–178
- [50] Aboutara N, Jungen H et al. PEth 16:0/18:1 and 16:0/18:2 after consumption of low doses of alcohol—A contribution to cutoff discussion. *Drug Test Anal* 2023; 15: 104–114
- [51] Reisfield GM, Teitelbaum SA et al. Blood phosphatidylethanol concentrations following regular exposure to an alcohol-based mouthwash. *J Anal Toxicol* 2021; 45: 950–956
- [52] Schröck A, Thierauf-Emberger A, Schürch S et al. Phosphatidylethanol (PEth) detected in blood for 3 to 12 days after single consumption of alcohol—a drinking study with 16 volunteers. *Int J Legal Med* 2017; 131: 153–160
- [53] Gnann H, Weinmann W, Thierauf A. Formation of phosphatidylethanol and its subsequent elimination during an extensive drinking experiment over 5 days. *Alcohol: Clin Exp Res* 2012; 36: 1507–1511
- [54] Snozek CLH, Kinard TN et al. Artificial elevation of phosphatidylethanol due to red blood cell transfusion. *Clin Biochem* 2023; 120: 110651
- [55] Årving A, Hilberg T et al. Falsey low phosphatidylethanol may be associated with biomarkers of haemolytic disease. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2023; 132: 223–230
- [56] Aradottir S, Seldl S et al. Phosphatidylethanol in human organs and blood: A study on autopsy material and influences by storage conditions. *Alcohol: Clin Exp Res* 2004; 28: 1718–1723
- [57] Aboutara N, Jungen H et al. Stability of PEth 16:0/18:1, 16:0/18:2, 16:0/20:4, 18:0/18:1, 18:0/18:2, and 18:1/18:1 2024
- [58] Herzog J, Skopp G, Musshoff F et al. Storage stability of phosphatidylethanol homologues in whole blood and dried blood spots of non-alcoholics at different temperatures over 60 days. *Drug Test Anal* 2024; Im Druck
- [59] Beck O, Mellring M et al. Measurement of the alcohol biomarker phosphatidylethanol (PEth) in dried blood spots and venous blood—Importance of inhibition of post-sampling formation from ethanol. *Anal Bioanal Chem* 2021; 413: 5601–5606
- [60] Faller A, Richter B et al. LC-MS/MS analysis of phosphatidylethanol in dried blood spots versus conventional blood specimens. *Anal Bioanal Chem* 2011; 401: 1163–1166
- [61] Faller A, Richter B et al. Stability of phosphatidylethanol species in spiked and authentic whole blood and matching dried blood spots. *Int J Legal Med* 2013; 127: 603–610
- [62] Kummer N, Ingels A-S et al. Quantification of phosphatidylethanol 16:0/18:1, 18:1/18:1, and 16:0/16:0 in venous blood and venous and capillary dried blood spots from patients in alcohol withdrawal and control volunteers. *Anal Bioanal Chem* 2016; 408: 825–838
- [63] Luginbühl M, Young RSE et al. Variation in the relative isomer abundance of synthetic and biologically derived phosphatidylethanol and its consequences for reliable quantification. *J Anal Toxicol* 2021; 45: 76–83

- [64] Körkel J. Kontrolliertes Trinken: Aktueller Forschungsstand – Implikationen für Beurteilungskriterien, Begutachtung (MPU) und verkehrspsychologische Interventionen. *Zeitschrift für Verkehrssicherheit* 2018; 111–115
- [65] Körkel J, Wagner T. Abstinenz oder kontrolliertes Trinken? Eine evidenzbasierte Betrachtung zur notwendigen Verhaltensänderung bei alkoholauffälligen Kraftfahrern. *Blutalkohol* 2021; 58: 211–228
- [66] Bischof G, Lange N et al. Stellungnahme Dachgesellschaft Sucht: reduziertes Trinken und Schadensminderung bei der Behandlung von Alkoholkonsumstörungen. *Sucht* 2019; 65: 115–134
- [67] Musshoff F, Wagner T. Kontrolliertes Trinken – Alkoholkonsummarker PEth und EtG. *Zeitschrift für Verkehrssicherheit* 2023; 68: 138–140
- [68] Skrästad RB, Aamo TO et al. Quantifying alcohol consumption in the general population by analysing phosphatidylethanol concentrations in whole blood: Results from 24,574 subjects included in the HUNT4 Study. *Alcohol Alcohol* 2023; 58: 258–265
- [69] Herzog J, Skopp G, Musshoff F. Monitoring of phosphatidylethanol in dried blood spots and of ethyl glucuronide in hair over 6 months of alcohol consumption. *Drug Test Anal* 2024; 16: 359–368