

Kurzmitteilung**Hohe Ethylsulfat-Konzentration im Urin nach oraler Aufnahme eines Desinfektionsmittels****Oliver Weimer¹ und Christoph Geffert²**¹AHG Klinik Wilhelmsheim, D-71570 Oppenweiler²Labor Dr. Staber & Kollegen, D-01665 Klipphausen; c.geffert@staber-kollegen.de

Ein 57-jähriger, alkoholabhängiger Patient befand sich in AHG Klinik Wilhelmsheim in Therapie. Die Fachklinik ist auf die Behandlung von Suchterkrankungen spezialisiert. Im Rahmen der stationären Behandlung wurden zur Alkohol-Abstinenzkontrolle die Marker Ethylglucuronid (EtG) und Ethylsulfat (EtS) im Urin untersucht [1].

Die Messung und Quantifizierung erfolgte mit einem LC-MS/MS-System, bestehend aus einem API 5500 Tandem Massenspektrometer (AB Sciex, Darmstadt) und einem Agilent 1260 Infinity HPLC-System (Agilent Technologies, Waldbronn). Für die Analytik wurde der kommerzielle ClinMass[®]-Testkit inklusive der dazugehörigen analytischen Säule und der Kalibrations- bzw. Qualitätskontrollmaterialien zur Analyse von EtG und EtS im Urin (Recipe, München) genutzt [2]. Der Analyse-Kit wurde für beide Analyte nach den Richtlinien der GTFCh validiert. Die Analysen erfolgten im Rahmen der nach DIN EN ISO/IEC 17025 gewährten Akkreditierung für die forensische Bestimmung von Ethylglucuronid.

Drei Proben, die von dem Patienten innerhalb eines Zeitraums von gut einer Woche abgegeben wurden, wiesen unplausibel hohe EtS-Werte auf (Tab. 1).

Tab. 1. Gemessene EtG- und EtS-Konzentration des Patienten.

Proben- eingang	EtS			EtG			EtS/EtG (molar)	Kreatinin g/L ^b
	µmol/L	µg/L	µg/g Krea	µmol/L	µg/L ^a	µg/g Krea		
29.12.2014	176	22200	9211	1,58	352	146	111 : 1	2,41
02.01.2015	47,0	5930	3638	0,47	105	64,4	100 : 1	1,63
06.01.2015	26,9	3390	1541	0,30	66,4	30,2	89,7 : 1	2,20

^aEntscheidungsgrenze = 100 µg/L [8]; ^bLabor-Referenzbereich: 0,2 - 3,5 g/L

Damit wich im vorliegenden Fall das EtS/EtG-Verhältnis sehr deutlich von üblichen empirischen Werten ab und lag deutlich außerhalb der normalerweise vorliegenden Bandbreite. Die molaren EtS-Konzentrationen überstiegen die EtG-Konzentrationen rund um das 100fache (dies entspricht einem EtS/EtG Verhältnis von etwa 100 : 1). Die Kreatininwerte waren unauffällig und lagen im Referenzbereich.

Für gewöhnlich ist nach Alkoholkonsum die EtS-Konzentration im Urin kleiner als die EtG-Konzentration. Um festzulegen, ab wann ein EtG/EtS- bzw. EtS/EtG-Verhältnis als ungewöhnlich zu betrachten ist, wurden 172 positive Urinproben ausgewertet, die von unterschiedlichen Einsendern in das Labor zur Analyse gegeben wurden. Dabei erwies sich es für den hier vorgestellten Fall als anschaulicher, dass EtS/EtG-Molverhältnis darzustellen. Die Auswertung zeigte ein durchschnittliches EtS/EtG Molverhältnis von 0,90 : 1, wobei die beobach-

tete Streuung relativ groß ist (Abb. 1). Die Bandbreite reicht von ca. 0,05 : 1 - 2,5 : 1. Diese empirischen, aus der Labor-Praxis stammenden Werte stimmen in guter Näherung mit den Ergebnissen der Studie von Helander et. al. überein, in der unter standardisierten Bedingungen das EtG/EtS Verhältnis bestimmt wurde [3]. Hierbei ist zu beachten, dass das Verhältnis von EtS zu EtG im Urin zeitabhängig ist und insbesondere die Sulfokonjugation großen individuellen Schwankungen unterworfen sein kann [4,5]. Es ist davon auszugehen, dass die eingesendeten Proben in den meisten Fällen zu einem relativ späten Zeitpunkt der Ausscheidungsphase, d.h. einige Stunden nach dem Alkoholkonsum, abgegeben werden. Gleichzeitig waren die Ausgangsbedingungen nicht einheitlich und Faktoren wie die Variation der vorangegangenen Trinkmengen, unterschiedliche Lagerbedingungen sowie mögliche bakterielle Belastungen der Proben konnten bei der Auswertung nicht berücksichtigt werden.

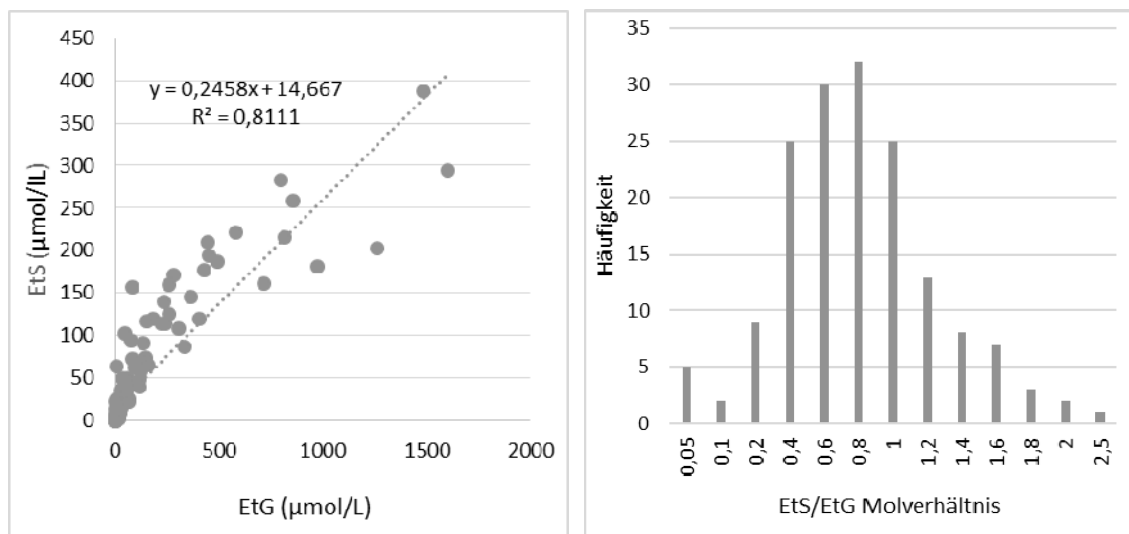


Abb. 1. Korrelation der EtS- und EtG-Konzentration im Urin, $N = 172$ (links), EtS/EtG Molverhältnis (Mittelwert 0,90 : 1, Median 0,71 : 1, Bandbreite 0,05 : 1 - 2,5 : 1) (rechts).

Anamnestisch stellte sich heraus, dass der Patienten an verschiedenen Tagen geringe Mengen (etwa „ein Schnapsglas“) des Desinfektionsmittels „Sterilium classic pure[®]“ (Bode Chemie, Berlin) zu sich genommen hatte, um seine Angstzustände zu dämpfen. Der Mann zeigte dabei keine Symptome einer Intoxikation. Laut Herstellerangabe enthalten 100 g Lösung „Sterilium classic pure[®]“ die Wirkstoffe 45,0 g Propan-2-ol, 30,0 Propan-1-ol und 0,2 Mecetroniumetilsulfat (MES) sowie als weitere Bestandteile Glycerol 85%, Tetradecan-1-ol und Wasser [6]. Bei dem Tensid Mecetroniumetilsulfat handelt es sich um eine quartäre Ammoniumverbindung, als Gegenion fungiert Ethylsulfat. Folglich konnte das enthaltene Mecetroniumetilsulfat leicht als Quelle für die hohen, im Urin nachgewiesenen EtS-Konzentrationen identifiziert werden. Gleichzeitig zeigt der beschriebene Fall, dass oral aufgenommenes Ethylsulfat sehr gut im Urin nachgewiesen werden kann.

Da das genannte Desinfektionsmittel kein Ethanol enthält, geben die beobachteten EtG-Konzentrationen einen Hinweis auf eine zusätzliche Ethanol-Aufnahme. Gleichzeitig lässt sich auf Grund der hohen EtS-Aufnahme eine EtG-Freisetzung aus anderer Quelle nicht vollständig ausschließen. So wäre eine moderate Sulfatase-Aktivität denkbar, die zur Ethanolfreisetzung und einer anschließenden Glukuronidierung führen kann.

Vor Kurzem wurde von Arndt et. al. bereits ein vergleichbarer Fall beschrieben, bei dem es zu einer missbräuchlichen Einnahme eines Desinfektionsmittels gekommen ist. Dieses enthielt 2-Propanol. Aus diesem Grund wurde bei der Bestimmung von 1-Propyl-, 2-Propyl-, 1-Butyl-

und *tert*-Butylglucuronid eine sehr hohe 2-Propylglucuronid-Konzentration im Urin festgestellt. Es konnte so die Eignung des 2-Propylglucuronids als Marker für die Diagnostik einer 2-Propanol-Intoxikation dargelegt werden. Gleichzeitig wurde gezeigt, dass der Analyse von Metaboliten häufig vorkommender Desinfektionsmittel-Inhaltsstoffe eine wichtige Bedeutung zukommt [7].

Im vorliegenden Fall wurden keine weiteren Glucuronide kurzkettiger Alkohole bestimmt. Die Analyse hätte eine sinnvolle Ergänzung dargestellt, da sie zusätzliche, spezifische Informationen hinsichtlich der konsumierten Industriechemikalien geliefert hätte. Daher spielte die zur Plausibilitätskontrolle in der Laborroutine durchgeführte Bestimmung der EtS-Konzentration unter Einbeziehung des EtS/EtG-Verhältnisses bei der Offenlegung und Klärung unseres Falls die ausschlaggebende Rolle. Ohne Kenntnis des EtS-Gehalts wäre zumindest die letzte der drei Analysen vom 06.01.2015 als unauffällig eingestuft worden. Die EtG-Konzentration lag hier deutlich unterhalb der in [8] genannten forensischen Entscheidungsgrenze von 100 µg/l. Bei der zweiten Untersuchung vom 02.01.2015 lag der EtG-Wert nur knapp darüber.

Literatur

- [1] Gressner AM, Arndt T (Hrsg.). Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik, Band 1 Klinische Chemie, 1. Aufl., Springer, Heidelberg 2007, 400-401.
- [2] Arbeitsanleitung ClinMass[®] LC-MS/MS Komplettkit Ethylglucuronid und Ethylsulfat im Urin, Plasma und Serum, Recipe Chemicals + Instruments GmbH, München, Dokumenten Version 2.1.
- [3] Helander A, Böttcher M, Fehr C, Dahmen N, Beck O. Detection times for urinary ethyl glucuronide and ethyl sulfate in heavy drinkers during alcohol detoxification. *Alcohol Alcoholism* 2009;44:55-61.
- [4] Halter CC, Dresen S, Auwärter V, Wurst FM, Weinmann W. Kinetics in serum and urinary excretion of ethyl sulfate and ethyl glucuronid after medium dose ethanol intake. *Int J Legal Med* 2008;122:123-128.
- [5] Wurst FM, Dresen S, Allen JP, Wiesbeck G, Graf M, Weinmann W. Ethyl sulphate: a direct ethanol metabolite reflecting recent alcohol consumption. *Addiction* 2006;101:204-211.
- [6] Beipackzettel „Sterilium classic pure“, Bode Chemie.
- [7] Arndt T, Beyreiß R, Hartmann W, Schröfel S, Stemmrich K. Excessive urinary excretion of isopropyl glucuronide after isopropanol abuse. *Forensic Sci Int* 2016;266:250-253.
- [8] Schubert W, Mattern R (Hrsg.). Urteilsbildung in der Medizinisch-Psychologischen Fahreignungsbegutachtung –Beurteilungskriterien. 2. Aufl., Kirschbaum, Bonn, 2009, 178.