Endogene Bildung von n-Propanol

Untersuchung im menschlichen Organismus unter Ethanolbelastung

Susanne Wallendszus · Nicolai Gehlen · Markus A. Rothschild · Martin Jübner
 Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Institut für Rechtsmedizin, Universität zu Köln, Köln, Deutschland

Zusammenfassung

n-Propanol wird endogen unter Ethanoleinfluss gebildet. Die Quelle des endogenen n-Propanols ist bislang unbekannt. Mögliche Entstehungsorte sind der Darm oder die Leber. In dem hier dargestellten Pilotversuch wurde einer Testperson ($n = 1$) Ethanol intravenös (i.v.) verabreicht, um den Magen-Darm-Trakt zu umgehen. Während des Versuchs konnte mit steigender Ethanolkonzentration eine ebenfalls ansteigende n-Propanol-Konzentration im Blut nachgewiesen werden, vergleichbar mit der n-Propanol-Bildung bei vorherigen Studien nach oraler Aufnahme begleitstofffreier Alkoholika. In der Nullprobe war n-Propanol nicht nachweisbar. Die Resultate des Versuches weisen darauf hin, dass endogenes n-Propanol nicht im Magen-Darm-Trakt gebildet wird. Hinsichtlich der Aufklärung von Ort und Mechanismus der n-Propanol-Formation sind weitere Experimente notwendig.

Schlüsselwörter

Physiologische Konzentration · Mikrobiotische Entstehung · Intravenöse Ethanolgabe · Begleitstoffe · Nachtrunk

Hintergrund und Fragestellung

Die n-Propanol-Konzentration stellt einen wichtigen Parameter bei der Analyse auf Begleitstoffe und deren Bewertung dar, insbesondere hinsichtlich der Plausibilitätsprüfung von Nachtrunkangaben. Seit geraumer Zeit wird diskutiert, ob n-Propanol einen endogenen Ursprung hat [3]. Aktuelle Forschungsergebnisse unterstützen diese These [1]. Mechanismus und Ort der Entstehung sind bisher unbekannt. Diskutiert wird als ein möglicher Ort vor allem der Darm [5]. Grundsätzlich wäre auch eine Bildung in der Leber möglich. Zur Überprüfung einer möglichen endogenen Bildung von n-Propanol im Gastrointestinaltrakt erfolgte die i.v.-Gabe von Ethanol unter Umgehung der Magen-Darm-Passage.

Studiendesign und Untersuchungsmethode

Materialien

- Alkoholkonzentrat, 95 %ig (Fa. B. Braun, Melsungen, Deutschland),
- Infusion mit 0,9 %iger Kochsalzlösung (500 ml Beutel) (Fa. Fresenius, Bad Homburg, Deutschland),
- Octenisept (Fa. Schülke, Norderstedt, Deutschland),
- Qualitätskontrollen Ethanol 0,1 g/l; 0,2 g/l; 0,5 g/l; 1,1 g/l; 3,0 g/l (Fa. ACQ Science GmbH, Rottenburg-Hailfingen, Deutschland),
- wässrige Ethanolstandardlösungen 0,1 g/l; 0,2 g/l; 0,5 g/l; 1,0 g/l; 2,0 g/l; 3,0 g/l; 4,0 g/l (Fa. Medichem, Steinenbronn, Deutschland),
- Leerserum Medidrug® Basis-line S (Fa. Medichem, Steinenbronn, Deutschland),

QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Abb. 1 Grafische Darstellung der Konzentrationsverläufe von Ethanol, Methanol und n-Propanol über die Zeit

- Qualitätskontrolle Medidrug® BGS Level 5, BGS Level 4 (Fa. Medichem, Steinenbronn, Deutschland),
- tertiär Butanol, Aceton, Butanon (Ethylmethylketon), Isopropanol, n-Propanol, 1-Butanol, 2-Butanol, Isobutanol und 3-Methyl-1-Butanol (zur Analyse) (Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland),
- Natriumsulfat (Na_2SO_4) (wasserfrei) (Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland),
- 2-Methyl-1-Butanol (zur Synthese) (Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland),
- Acetaldehyd (wasserfrei) (zur Analyse) (Fa. Sigma-Aldrich, Darmstadt, Deutschland),
- Intrafix SafeSet (Fa. B. Braun, Melsungen, Deutschland),
- Braunüle (rosa 20 G) (Fa. B. Braun, Melsungen, Deutschland),
- Spritze (Fa. BD Becton Dickinson, Heidelberg, Deutschland),
- Microlance (0,8 × 40 mm) (Fa. BD Becton Dickinson, Heidelberg, Deutschland),
- Monovette 9 ml und Adapter (Fa. Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland),
- Verschlusskappen (Fa. B. Braun, Melsungen, Deutschland),
- Röhrchen 13 ml (95 × 16,8 mm) und Eindrückstopfen (Fa. Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland),
- Heraeus Megafuge 40 Centrifuge (Fa. ThermoFisher Scientific, Langenselbold, Deutschland),
- Atemalkoholmessgerät Dräger 6510, Drägerwerk AG Co, Lübeck, Deutschland
- AutoSystem (DB-1 Kapillarsäule (Länge 30 m, ID 0,32 mm, Filmdicke 5 µm), Flammenionisationsdetektor (FID), Probengeber HS 40 (Blutalkoholanalyse) (Fa. Perkin-Elmer, Rodgau, Deutschland)),
- Clarus 500 Trap (ZB-624 Kapillarsäule (Länge 60 m, ID 0,32 mm, Filmdicke 1,8 µm), FID, Probengeber TurboMatrix 110 Trap (Begleitstoffanalyse) (Fa. Perkin-Elmer, Rodgau, Deutschland))

Studiendesign

An dem hier beschriebenen Pilotversuch nahm eine 54-jährige männliche Versuchsperson (Körpergewicht 83 kg, Körperlänge 178 cm, Body Mass Index (BMI) 26) mit mittlerer Alkoholgewöhnung (Alkoholkonsum an Wochenenden) teil.

Im Rahmen der Versuchsdurchführung wurde eine Ethanolmenge verabreicht, welche eine theoretische Blutalkoholkonzentration von etwa 1,0 ‰ zur Folge haben sollte. Dafür wurden je 26,6 ml des Alkoholkonzentrats in einen 500 ml fassenden Infusionsbeutel mit 0,9%iger Kochsalzlösung überführt. Nach der Entnahme einer Nullprobe erfolgte die ethanolhaltige Infusion innerhalb 1 h über die linke Armvene, während über eine Verweilkanüle in der rechten Armvene die Blutproben entnommen wurden. Die Zeiten des je-

weiligen Wechsels der Infusionsbeutel sind in **Abb. 1** dargestellt.

Die erste Blutprobennahme erfolgte 10 min nach Beginn der Infusion. Aufgrund von abweichenden Durchflussgeschwindigkeiten der Infusionslösung wurden die Probennahmezeiten während der Dauer der Infusion auf etwa 20 min angepasst. Nach Beendigung der Infusion wurden die Proben wieder in einem Abstand von etwa 10 min genommen. Zur Abschätzung der erreichten BAK wurde gegen Ende der Infusion die Atemalkoholkonzentration mit dem Messgerät Dräger 6510 bestimmt. Eine weitere Messung erfolgte 4 min nach der ersten Atemalkoholmessung sowie nach Beendigung der Infusion in etwa parallel zu jeder Blutentnahme. Nach Beendigung des Versuchs wurden die Blutproben zentrifugiert und der Serumüberstand abgenommen. Die Serumproben wurden bis zur Analyse bei -20°C gelagert. In allen im Rahmen des Versuchs erhaltenen Proben wurde jeweils die Ethanol- und die Begleitstoffkonzentration bestimmt.

Analysenmethode

Die Begleitstoffanalyse erfolgte auf einem Gaschromatographen Clarus 500 Trap mit einem FID unter Anwendung des folgenden Temperaturgradienten: 50°C Plateau über 10 min, anschließend mit $5^\circ\text{C}/\text{min}$ bis 100°C heizen, 100°C Plateau über 4 min, mit $20^\circ\text{C}/\text{min}$ bis 200°C heizen, 200°C Pla-

Tab. 1 Messwerte der Blutproben von Ethanol, Methanol und n-Propanol				
Probe	Zeit in min	Ethanol in ‰	Methanol in mg/l	n-Propanol in mg/l
BAK 0	0	0	0,74	0
BAK 1	10	0,07	0,81	0,05
BAK 2	33	0,23	0,99	0,07
BAK 3	52	0,38	1,02	0,08
BAK 4	76	0,65	1,00	0,14
BAK 5	92	1,10	1,07	0,15
BAK 6	105	0,91	1,16	0,17
BAK 7	117	0,87	1,13	0,20
BAK 8	131	0,86	1,16	0,22
BAK 9	141	0,82	1,23	0,24
BAK Blutalkoholkonzentration				

teau über 4 min, 2 min Abkühlphase und Äquilibrationszeit.

Präparation der Serumproben: 200 µl Serumprobe wurden mit 50 µl tertiärem Butanol (5 mg/l, interner Standard) und 0,2 g Na₂SO₄ in ein Head-Space-Röhrchen gegeben und mit einem Septum und einer Aluminiumkappe gasdicht verschlossen. Eine Leerprobe (100 µl Aqua dest.) und die Qualitätskontrollproben wurden in analoger Weise vorbereitet.

Für die Kalibration wurden 7 Konzentrationslevel aus einer Stammlösung (Aceton und Methanol 2000 mg/l, Isopropanol 400 mg/l, 2-Butanon, n-Propanol, 2-Butanol, 1-Butanol, Isobutanol, 2-Methyl-1-Butanol, 3-Methyl-1-Butanol und Acetaldehyd, jeweils 200 mg/l) hergestellt. Die unteren Nachweis- und Bestimmungsgrenzen dieser Methode wurden entsprechend den Richtlinien der GTFCh unter Verwendung des Programms Valistat ermittelt und liegen für n-Propanol bei 0,025 mg/l bzw. 0,05 mg/l.

Die Bestimmungen der Blutalkoholkonzentration (BAK) wurden auf einem Gaschromatographen AutoSystem, ausgerüstet mit einem FID, entsprechend dem akkreditierten Standardverfahren durchgeführt (untere Nachweisgrenze 0,05 ‰, untere Bestimmungsgrenze 0,10 ‰).

Die Auswertung der Resultate erfolgte mittels der Software TotalChrom (Perkin Elmer, Rodgau, Deutschland). Alle bestimmten Konzentrationen wurden auf 2 relevante Nachkommastellen abgeschnitten.

Ergebnisse

Über die gesamte Dauer des Versuchs war eine ansteigende Konzentration an n-Propanol im Blut der Versuchsperson zu beobachten (■ Tab. 1; ■ Abb. 1). In der initialen Nullprobe waren weder Ethanol noch n-Propanol nachweisbar. Bereits 10 min nach dem Beginn der i.v.-Ethanol-Gabe lag eine n-Propanol-Konzentration von 0,05 mg/l vor. Im Verlauf des Versuchs zeigte sich eine Erhöhung der Konzentration bis auf einen Wert von 0,24 mg/l n-Propanol. Die Blutalkoholkonzentration stieg auf einen maximalen Wert von 1,10 ‰ an und fiel dann bis zum Ende des Versuchs auf einen Wert von 0,82 ‰ ab. Die Methanolkonzentration in der initialen Blutprobe betrug 0,74 mg/l. Die Methanolkonzentration erhöhte sich während des Versuchs auf einen maximalen Wert von 1,23 mg/l in der letzten Blutprobe.

Bei einer Blutalkoholkonzentration von 0,23 ‰, entsprechend der Hälfte des Volumens des ersten Infusionsbeutels, wurde die Versuchsperson redselig. Nach etwa 1 h (BAK = 0,65 ‰) beschrieb der Proband eine deutlich spürbare Alkoholisierung. Bei Vorliegen der maximalen bestimmten BAK von 1,10 ‰ wies die Versuchsperson zudem einen leicht schwankenden Gang auf.

In der 83. Minute nach Beginn der Ethanolgabe wurde mit dem Vortestgerät eine Atemalkoholkonzentration (AAK) von 0,83 ‰ gemessen. In den folgenden 4 min wurde der maximale Wert von 1,23 ‰ erreicht. Im anschließenden Zeitintervall bis zur nächsten Messung (14 min) fiel die Konzentration auf einen Wert von 0,84 ‰ ab. Im weiteren Verlauf wurde bis zum

Tab. 2 Atemalkoholmessergebnisse		
Probe	Zeit in min	Atemalkoholkonzentration in ‰
AAK 1	83	0,83
AAK 2	87	1,23
AAK 3	101	0,84
AAK 4	117	0,84
AAK 5	131	0,82
AAK 6	141	0,73
AAK Atemalkoholkonzentration		

Versuchsende eine AAK von 0,73 ‰ gemessen (■ Tab. 2).

Diskussion

Die Konzeption der Versuchsdurchführung erfolgte, insbesondere hinsichtlich der Applikation von Ethanol, angelehnt an das Vorgehen bei einer Methanolvergiftung. Bei derartigen Vergiftungen wird von Hantson et al. [2] eine Ethanolgabe per Infusion von 0,6 g/kg KG empfohlen. Da die Testperson unter diesen Bedingungen nach Widmark [8] lediglich eine theoretische Blutalkoholkonzentration (BAK) von 0,85 ‰ aufbauen könnte, wurde aufgrund einer besseren Vergleichbarkeit mit vorangegangenen Versuchen eine Ethanolmenge verabreicht, welche eine theoretische Blutalkoholkonzentration von etwa 1,0 ‰ zur Folge haben sollte. Nach Hantson et al. [2] kann eine 5 %ige Glucoselösung als Träger-substanz für das Ethanol Verwendung finden. Da aufgrund des kurzen Versuchszeitraums im hier angewendeten Versuchsdesign keine Hypoglykämie zu erwarten war, wurde anstatt der Glucose eine 0,9 %ige NaCl-Lösung verwendet (Jones et al. [4]).

Bei der oralen Aufnahme großer Mengen – insbesondere hochprozentigen – Alkohols in sehr kurzer Zeit (sog. Sturztrunk) wurde das Phänomen eines Diffusionssturzes beschrieben. Dabei reicht sich der Alkohol kurzzeitig im Blut an, bevor dieser dann schnell in die umliegenden Gewebe verteilt wird [6]. Im durchgeführten Versuch bildete sich ein derartiger Diffusionssturz offenbar auch im Verlauf der BAK nach ausschließlicher i.v.-Ethanol-Aufnahme aus, da es nach dem Erreichen der maximalen BAK von 1,10 ‰ innerhalb von nur 13 min zu einem Sinken der BAK um 0,19 ‰ kam (■ Abb. 1). Hier ist zu berücksichtigen, dass die Geschwindig-

keit der in der linken Armvene anliegenden Infusion zunächst zum Erreichen der Ziel-BAK nicht ausreichte. Daher wurde bei der Applikation des letzten Infusionsbeutels die Geschwindigkeit der Durchflussmenge deutlich auf 500 ml/17 min erhöht, was der Grund für den Diffusionssturz, aber auch für eine gesteigerte Trunkenheitssymptomatik (leicht schwankender Gang) infolge der stärkeren Anflutung sein dürfte.

Mittels der i.v.-Ethanol-Gabe konnte die These von Iffland et al. [3] erneut bestätigt werden, dass im menschlichen Körper n-Propanol unter Ethanolbelastung gebildet wird. Zudem konnten wichtige Hinweise bezüglich des Entstehungsortes des endogenen n-Propanol erlangt werden. Die Ergebnisse des Versuchs deuten darauf hin, dass n-Propanol offenbar nicht oder nicht wesentlich im Darm entsteht. Die im Rahmen dieses Pilotprojekts erlangten Resultate könnten somit im Widerspruch zu den Hypothesen von Käferstein et al. [5] und Seitz [7] stehen, wonach endogenes n-Propanol unter Akoholbelastung im Darm gebildet wird. Theoretisch denkbar wäre jedoch auch, dass die mittels Diffusion auch im Magen-Darm-Trakt entstehende Ethanolkonzentration zu einer mikrobiellen Bildung des endogenen n-Propanols führt, welches aufgrund der geringeren Affinität zur Alkoholdehydrogenase (ADH) unter relevanter Belastung mit Ethanol nicht abgebaut werden kann und sich daher im Blut anreichert. Zu berücksichtigen ist, dass die unter i.v.-Gabe bestimmten n-Propanol-Konzentrationen in der gleichen Größenordnung liegen, wie sie nach oraler Gabe von begleitstofffreiem Alkohol mit gleicher Ziel-BAK gemessen wurden. Bei oraler Alkoholaufnahme muss im Magen-Darm-Trakt eine wesentlich höhere Alkoholkonzentration vorgelegen haben. Sollte die Bildung von n-Propanol im Gastrointestinaltrakt erfolgen, so wäre diese offenbar weitgehend von der dort vorliegenden Ethanolkonzentration unabhängig, sondern nur von der BAK verursacht. Zudem wäre dann, analog zur Anreicherung des endogenen Methanols, auch eine entsprechend erhöhte n-Propanol-Konzentration im Blut nach langen Trinkphasen zu erwarten.

Die endogene n-Propanol-Konzentration ist insbesondere bei der Plausibilitätsbeurteilung von Nachtrunkbehauptungen

mit begleitstoffarmen oder -freien Getränken (z.B. Wodka, Jägermeister) von erheblicher Bedeutung. Die Datenlage, in welchem Umfang n-Propanol-Konzentrationen nach ausschließlicher Aufnahme derartiger Getränke zu erwarten sind, ist bisher sehr begrenzt. Neben dem von Angerer und Auwärter 2013 beschriebenen Versuch [1] wurde von der Arbeitsgruppe um Wunder aktuell eine Studie mit einer größeren Probandenzahl vorgestellt [9]. Die hier dargestellten Daten können die genannten Studien ergänzen und sind hinsichtlich der bestimmten n-Propanol-Konzentrationen mit diesen in Einklang zu bringen.

Zur Überprüfung der im Rahmen des durchgeführten Pilotversuchs erlangten Resultate und zur weiteren Aufklärung des Ortes und des Mechanismus der endogenen n-Propanol-Bildung sind weitere Studien mit einem deutlich größeren und variablen Probandenkollektiv erforderlich. Eine Versuchsreihe, welche diese Fragen adressiert, befindet sich in der Endphase der Planung.

Fazit für die Praxis

Die These einer endogenen n-Propanol-Bildung unter Ethanoleinfluss konnte auch für eine i.v.-Applikation bestätigt werden. Die bestimmten n-Propanol-Konzentrationen liegen in der gleichen Größenordnung, wie sie auch bei Versuchen mit oraler Gabe begleitstofffreier alkoholischer Getränke gefunden wurden, und können bei der Prüfung der Plausibilität von Nachtrunkbehauptungen von großem Nutzen sein.

Korrespondenzadresse

Dr. rer. nat. Martin Jübner
Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln,
Institut für Rechtsmedizin, Universität zu Köln
Melatengürtel 60/62, 50823 Köln, Deutschland
martin.juebner@uk-koeln.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Wallendszus, N. Gehlen, M.A. Rothschild und M. Jübner geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Alle beschriebenen Untersuchungen am Menschen oder an menschlichem Gewebe wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethikkommission, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Von allen beteiligten Patienten liegt eine Einverständniserklärung vor. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Angerer V, Auwärter V (2013) Entwicklung und Validierung einer Methode zur Bestimmung von Begleitstoffen in Serum und Anwendung in einem Trinkversuch zur endogenen Bildung von 1-Propanol. Institut für Rechtsmedizin, Forensische Toxikologie, Uniklinik, Freiburg
2. Hantson P, Wittebole X, Haufroid V (2002) Ethanol therapy for methanol poisoning: duration and problems. Eur J Emerg Med 9:278–279
3. Iffland R, Balling P, Oehmichen M, Lieder F, Norpoth T (1989) Methanol, Isopropanol, n-Propanol – endogene Bildung unter Äthanoleinfluss? Blutalkohol 26:87–97
4. Jones AW, Hahn RG, Stalberg HP (1990) Distribution of ethanol and water between plasma and whole blood; inter- and intra-individual variations after administration of ethanol by intravenous infusion. Scand J Clin Lab Invest 50:775–780
5. Käferstein H, Sticht G, Lenartz D, Sturm V, Sabatowski R, Rothschild MA (2006) Begleitalkohol – und Ethylglucuronidbestimmung nach einer stündlichen Alkoholbelastung von 1,8 g/kg mit Ouzo. Blutalkohol 43:73–80

6. Schütz H (1983) Alkohol im Blut 2 Bedeutung; Erkennung; Nachweis und Bestimmung; Resorption; Biotransformation; Kinetik; Berechnung; Einflüsse. Pharmazie in unserer Zeit 12:33–48
7. Seitz HK (2019) Die alkoholische Lebererkrankung: Natürlicher Verlauf, Risikofaktoren und die Bedeutung des Alkoholstoffwechsels in der Pathogenese. Alkoholische Leber- und Krebserkrankungen. De Gruyter, S 41–66
8. Widmark EMP (1981) Principles and applications of medicolegal alcohol determination. Biomedical Publications,
9. Wunder C, Weber C, Paulke A, Koelzer SC, Holz F, Toennes SW (2021) Endogenous formation of 1-propanol after consumption of alcoholic beverages (XXII. Symposium der GTFCh als Virtuelle Tagung „Mosbach-online“, V28)

Endogenous formation of n-propanol. Analysis in the human organism under the influence of ethanol

The endogenous formation of n-propanol under the influence of ethanol has been the subject of discussion for some years. Especially the location of the formation of endogenous n-propanol is unknown. Therefore, an experiment with intravenous ethanol administration to bypass the intestinal tract was performed with one test person. The intestine or the liver is discussed to be the location of endogenous n-propanol formation. The results of the intravenous administration of ethanol look similar to the results from previous drinking experiments. With rising blood alcohol concentration (BAC) a rising n-propanol concentration could also be observed. In the first blood sample (zero sample) no n-propanol was detectable. The results show that the intestine is probably not the location of the endogenous n-propanol formation. For the elucidation of the location and mechanism of endogenous n-propanol formation further experiments are necessary.

Keywords

Physiological concentration · Microbiotic formation · Intravenous ethanol administration · Congeners · Hip flask defence