

Aus der medizinischen Universitätsklinik  
Institut für Rechtsmedizin und Verkehrsmedizin  
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. K.Yen)

Einfluss von Alkoholabstinenz und sozialen Alkoholgewohnheiten auf die Schwankung des  
CDT und anderer einschlägiger Laborparameter innerhalb der Normgrenzen.

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Doctor scientiarum humanarum (Dr.sc.hum.)

an der

medizinischen Fakultät Heidelberg

der

Ruprecht-Karls-Universität

vorgelegt von

Markus Zorn

aus

Frankfurt/Main

2017

Dekan: Prof. Dr.med. W. Herzog  
Doktorvater: Prof Dr. med. H. Th. Haffner

*Für Birgit  
in Liebe und Dankbarkeit*

## INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
1. EINLEITUNG	7
2. MATERIAL UND METHODIK	21
3. ERGEBNISSE	30
4. DISKUSSION	56
5. ZUSAMMENFASSUNG	66
6. LITERATURVERZEICHNIS	68
7. TABELLARISCHER ANHANG	78
8. LEBENSLAUF	127
9. DANKSAGUNG	128
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	129

## Abkürzungsverzeichnis

AcetylCoA	Acetyl Coenzym A
ADH	Alkoholdehydrogenase
ALDH	Aldehyddehydrogenase
ALT	Alaninaminotransferase
AST	Aspartataminotransferase
ATP	Adensintriphosphat
BAK	Blutalkoholkonzentration
BG	Bestimmungsgrenze
CDT	carbohydrate deficient transferrin
CTU	chemisch toxikologische Untersuchung
ETG	Ethylglucuronid
ETS	Ethylsulfat
ER	Endoplasmatisches Retikulum
FAEE	Fettsäureethylester
FeV	Fahrerlaubnisverordnung
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
GC-MS	Gaschromatographie – Massenspektrometrie
GGT	gamma –Glutamyl-Transferase
GOT	Glutamat-oxalacetat-transaminase
GPT	Glutamat-pyruvat-transaminase
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
5-HT	5-Hydroxy-Tryptamin
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
LC	Flüssigkeitschromatographie (liquid chromatography)

NADH	Nicotinamidadeninucleotid
MCH	mittleres corpuskuläres Hämoglobin
MCHC	mittlere corpuskuläre Hämoglobinkonzentration
MCV	mittleres corpuskuläres Volumen
MEOS	microsomal ethanol oxidizing system
MPU	medizinisch - psychologische Untersuchung
MS	Massenspektrometrie
NG	Nachweisgrenze
STVO	Strassenverkehrsordnung
UDP	Uridindiphosphat
UGT	UDP-Glucuronyltransferase
UTP	Uridintriphosphat

## 1. EINLEITUNG

### 1.1. **Bedeutung des Alkohols in der Menschheitsgeschichte**

Alkohol zählt zu den ältesten Rauschmitteln. Menschen aus verschiedenen Kulturkreisen kennen die enthemmende, entspannende und berauschende Wirkung des Alkohols. Im Mittelalter galten Bier und Wein auf Grund ihres hohen Kaloriengehaltes als Nahrungsmittel. Wasser wurde zu dieser Zeit nur in der armen Bevölkerung als Flüssigkeitsquelle verwendet. Die schlechten hygienischen Verhältnisse machten das Wassertrinken zu einem hohen Infektionsrisiko. Beim Trinken von Alkohol bestand diese Gefahr nicht, und so diente dieser als grundlegende Flüssigkeitsquelle für die Menschen, die sich dies leisten konnten. (1)

In Brauvorschriften aus Babylon (2800 v. Chr.) wurde die Gewinnung bierähnlicher Getränke aus Gerste und Emmer (auch Zweikorn genannt, eine Weizenart) beschrieben.

Es wird jedoch angenommen, dass bereits im Altertum (ab 4000 v. Chr.) natürliche, hefebedingte Gärungsvorgänge durch Zufall entdeckt wurden. Schon bald wurden dann alkoholische Getränke hergestellt. Es wird sogar angenommen, dass einfache Destillationsvorgänge durchgeführt wurden, um einen höheren Alkoholgehalt zu erreichen, denn mit der Hefegärung war nur ein Gehalt von 16% Ethanol zu bekommen. (40)

Im Mittelalter hatte der Rauschzustand eine medizinische Bedeutung, wobei bis vor hundert Jahren Bier und Wein die einzigen schmerzlindernden und betäubenden Mittel bei medizinischen Eingriffen waren.

Schon früh waren aber auch die Gefahren eines übermäßigen Alkoholgenusses bekannt. So wurde im ägyptischen, hebräischen, griechischen und römischen Kulturkreis auch immer wieder zur Mäßigung in der Bevölkerung aufgerufen.

Eine Möglichkeit den Alkoholkonsum kontrollierbar zu machen, war dabei, ihn in religiöse Rituale einzubinden.

Ab den 15./16. Jahrhundert änderten sich die Wertestrukturen, und es wurde zunehmend maßvolles Trinken gefördert (1,41).

Der schottische Arzt Trotten (1780) stellte erstmals das Bild der Trunksucht als Krankheitsbild, hervorgerufen durch die chemische Natur alkoholischer Getränke, dar. Während des 18. Jahrhunderts zeigte sich eine religiös motivierte Abneigung gegenüber Alkoholexzessen. (1)

Mitte des 20. Jahrhunderts führten zahlreiche Studien zu einem verbesserten Verständnis des Alkoholismus. Die Arbeiten von Jellinek von 1960 machten klar, dass Alkoholismus eine Krankheit mit typischen Symptomen und typischem Verlauf ist. Das wesentliche Krankheitsmerkmal ist dabei der Kontrollverlust.

Heutzutage ist das Krankheitsbild Alkoholismus intensiv untersucht, er gilt als die folgenschwerste Suchtkrankheit. Die Deutsche Hauptstelle für Suchtgefahren (DHS) ging im Jahr 2000 von 1,6 Millionen alkoholabhängigen Menschen in Deutschland aus (Alter zwischen 18 und 69 Jahren). 2,7 Millionen Menschen konsumierten im Jahr 2000 Alkohol missbräuchlich und 9,3 Millionen Menschen legten ein riskantes Konsumverhalten an den Tag. (42)

Der Pro-Kopf-Verbrauch der Bevölkerung an reinem Alkohol lag 1950 bei 3,3l, erreichte um 1980 sein Maximum von 12,5 l, seit 2000 bleibt der Verbrauch konstant bei 10,4 l. (42,43)

Dramatisch verläuft jedoch das Konsumverhalten bei Kindern und Jugendlichen. Alkoholtrinken in jungen Jahren führt zu Konsummustern, die sich verfestigen und neben den kurz- und mittelfristigen psychischen und sozialen Entwicklungsstörungen die weitere Lebensführung prägen können. (44)

Schon 10 % aller 12-15 jährigen Jugendlichen trinken nach Zahlen im Jahr 2007 mindestens 1mal im Monat Alkohol, meistens handelt es sich hier um Bier. In der Gruppe der 16-17 – Jährigen trinken schon 43% mindestens 1mal im Monat Alkohol, hier handelt es sich aber vermehrt um spirituosehaltige Alcopops. (43)



## **1.2. Bedeutung des Alkohols in der Verkehrsmedizin und Nachweismarker von Alkoholmissbrauch und Alkoholabhängigkeit**

Die Wirkungen des Alkohols reichen von mentaler Veränderung mit Einschränkung der Sorgfalts- und Kritikfähigkeit bis zu Beeinträchtigungen des Sehvermögens, des Gleichgewichtssinnes, des Reaktionsvermögens und der Aufmerksamkeit. Diese Veränderungen sind vor allem im Straßenverkehr sehr problematisch. (43)

Die neuronalen Wirkungen des Ethanol führt man auf einen Effekt durch exzitatorische und inhibitorische Aminosäure-Transmitter, auf Dopamin und Serotonin zurück. Einer der Mechanismen dabei ist die Steigerung der GABA (Gamma-Amino-Buttersäure)-vermittelten Hemmung, ähnlich dem Effekt von Benzodiazepinen und Barbituraten. Ethanol verstärkt die Serotoninwirkung am 5-HT(Hydroxytryptamin)<sub>3</sub>-Rezeptor und am nicotinischen Acetylcholin-Rezeptor. Das Öffnen von spannungsgesteuerten Calciumkanälen wird durch Ethanol inhibiert. In hohen Konzentrationen blockiert Ethanol in der Peripherie den Natrium- und Kaliumstrom.

Lange Zeit wurden die Oxidationsmetabolite Acetaldehyd und Acetat für die organschädigende Wirkung des Ethanol verantwortlich gemacht. Da aber auch Organe, die kaum zum oxidativen Stoffwechsel befähigt sind – wie Herz, Pankreas und Gehirn – alkoholbedingte Schädigungen aufweisen, kam man von dieser Meinung ab.(2) In neuerer Zeit werden Fettsäure-Ethylester (FAEE) als Ursache für einige der toxischen Wirkungen des Alkoholkonsums angenommen. (23)

Die „Grand Rapids Studie“ (1962/63, USA) zeigte, dass Blutalkoholkonzentrationen ab 0,4‰ in direktem Zusammenhang mit steigenden Unfallzahlen stehen. Höhere Blutalkoholkonzentrationen (BAK) führen häufiger zu schwereren Unfällen. So erhöht sich bei BAK-Werten von 0,6‰ die Unfallrate auf das Doppelte, bei Werten von 1,0‰ auf das Sechs- bis Siebenfache und bei 1,5‰ auf das 25-fache. (43) Krüger konnte 1995 zeigen, dass die Grundform der Risikofunktion, die in der Grand Rapids Studie aufgezeigt wird, auch 1994 noch gilt.(50) Das Risiko durch Alkoholisierung im Straßenverkehr war 1994 jedoch wesentlich höher als 1964, besonders im Promillebereich zwischen 0,6 und 1,4‰. Der Anteil der harten Trinker mit regelmäßigem hohem Alkoholkonsum ist dabei mit etwa 5% anzusetzen. Diese sind für die 0,5% Fahrten mit hoher Blutalkoholkonzentration verantwortlich und damit für rund 9% aller Unfälle mit Personenschaden. (49).

Ein Gutachten des Bundesgesundheitsamtes zu Alkohol und Straßenverkehr (61) zeigte, dass die Ergebnisse der Grand Rapids-Studie für 1970 auch auf deutsche Verhältnisse übertragbar ist.

Für die deutsche Alkoholgesetzgebung stellt die Risikofunktion der Grand Rapids Studie eine der zentralen wissenschaftlichen Grundlagen dar.

Das Strafrecht unterscheidet die relative von der absoluten Fahruntüchtigkeit. Ab 1,1‰ gilt jeder Autofahrer als absolut fahruntüchtig. Die relative Fahruntüchtigkeit kann ab einer BAK von 0,3‰ erklärt werden, wenn eine Person nach Alkoholkonsum ein Fahrzeug führt, obwohl sie dazu nicht mehr in der Lage ist. Dazu müssen zusätzliche Beweisanzeichen des Alkoholkonsums vorliegen bspw. in Form alkoholtypischer Auffälligkeiten. Ab einer BAK von 0,5‰ oder einer Atemalkoholkonzentration von 0,25 mg/l, wird ein Autofahrer mit einer Ordnungswidrigkeit nach §24a des Straßenverkehrsgesetzes (StVG) belegt, selbst wenn keine Ausfallserscheinungen vorliegen.

Im Verwaltungsrecht definiert §46 FeV (Fahrerlaubnisverordnung), wann eine Fahrerlaubnis eingezogen, beschränkt oder nur per Auflagen erteilt werden darf. Anlage 4 der FeV untersagt bei Alkoholmissbrauch und Alkoholabhängigkeit das Führen von Kraftfahrzeugen. Ist der Tatbestand des Missbrauchs oder der Abhängigkeit nicht mehr gegeben, so darf die Fahrerlaubnis wiedererteilt werden. Dazu muss ein Fahreignungsgutachten, je nach Sachlage ein fachärztliches Gutachten oder ein medizinisch-psychologisches Gutachten erstellt werden. Grundlage der Fahreignungsbegutachtung sind dabei die Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahrereignung (s1.2.1. und 1.2.2.; 58,59,60).

Hierbei wird zwischen Alkoholmissbrauch und Alkoholabhängigkeit unterschieden. Das ist eine sehr entscheidende Differenzierung, denn bei einer festgestellten Abhängigkeit wird der Nachweis einer Alkoholabstinenz zur Wiederherstellung der Fahreignung gefordert. Bei Missbrauch ist nicht unbedingt eine Abstinenz einzuhalten.

### 1.2.1. Alkoholmissbrauch

„Bei Alkoholmissbrauch sind die Voraussetzungen, die an den Führer eines Kraftfahrzeuges im Straßenverkehr gestellt werden, nicht erfüllt.

Missbrauch liegt vor, wenn ein Bewerber oder Inhaber einer Fahrerlaubnis das Führen eines Kraftfahrzeuges und einen die Fahrsicherheit beeinträchtigenden Alkoholkonsum nicht hinreichend sicher trennen kann, ohne bereits alkoholabhängig zu sein.“ (60,S.38).

Wann wird von einem Missbrauch ausgegangen?

- a) Ein Fahrzeug wird wiederholt unter unzulässig hoher Alkoholwirkung geführt. (Hierbei wird auf jeden Fall ein Missbrauch festgestellt, unabhängig von der Höhe der Blutalkoholkonzentration.)
- b) nach einmaliger Fahrt unter hoher Alkoholkonzentration, ohne Feststellung weiterer Alkoholwirkungen.
- c) bei aktenkundigem Beleg, dass es zu einem Verlust der Kontrolle des Alkoholkonsums im Zusammenhang mit der Verkehrsteilnahme gekommen ist.

Nach einem festgestellten Alkoholmissbrauch kann die Fahreignung nur unter bestimmten Voraussetzungen wiederhergestellt werden:

- a) nach ausreichender Änderung des Alkoholtrinkverhaltens:
  - nur noch kontrollierter Alkoholkonsum, zuverlässige Trennung von Fahren und Trinken.
  - Einhaltung von Alkoholabstinenz. (Diese muss gefordert werden, wenn die Vorgeschichte ergibt, dass dem Betroffenen ein konsequenter kontrollierter Umgang mit Alkohol nicht möglich ist.)
- b) Eine stabile und motivational gefestigte Änderung im Umgang mit Alkohol:
  - Änderung aus angemessenem Problembewusstsein (Nachweis von angemessenem Wissen zum Thema „Alkoholtrinken und Fahren“).
  - Änderung nach genügend langer Erprobung (mindestens 6 Monate, in der Regel 1 Jahr).
  - positives Erleben der mit der Änderung erzielten Wirkung.
  - nachvollziehbares Aufzeigen des Änderungsprozesses.
  - Eine Persönlichkeitsproblematik, die den Alkoholmissbrauch mitverursacht hat, wurde erkannt und entscheidend korrigiert.
  - Äußere Bedingungen (Lebensverhältnisse, Beruf, soziales Umfeld) stehen einer Stabilisierung nicht entgegen.

- c) keine körperlichen Befunde, die auf Alkoholmissbrauch hindeuten. (Bei geforderter Alkoholabstinenz dürfen keine körperlichen Befunde aufgezeigt werden, die einem völligen Alkoholverzicht widersprechen.)
- d) Fehlen von verkehrsrelevanten Leistungs- oder Funktionsbeeinträchtigungen. (58, 59, 60)

### **1.2.2. Alkoholabhängigkeit**

„Wer vom Alkohol abhängig ist, kann kein Kraftfahrzeug führen.“ (60, S.40)

Dabei sollte die Diagnose einer Abhängigkeit nach ICD 10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) gestellt werden, d.h. es müssen im Laufe des letzten Jahres drei oder mehr der folgenden Kriterien gleichzeitig zugetroffen haben:

- a) starker Wunsch oder Zwang, Alkohol zu konsumieren.
- b) verminderte Kontrollfähigkeit bezüglich des Beginns, der Beendigung und bezüglich der Menge des Konsums.
- c) körperliches Entzugssyndrom bei Beendigung oder Reduktion des Konsums. (Dies kann nachgewiesen werden durch das Auftreten von alkoholspezifischen Entzugssymptomen oder durch die Wiederaufnahme von Alkohol, um die Entzugssymptome zu mildern.)
- d) Nachweis einer Toleranz. (Um eine bestimmte Wirkung hervorzurufen, wird die Alkoholmenge immer höher. Dies kann soweit führen, dass die Tagesmenge so hoch ist, dass diese bei Personen ohne Toleranzentwicklung tödlich wirken würde.)
- e) Vernachlässigung anderer Interessen durch erhöhten Zeitaufwand zur Alkoholbeschaffung.
- f) anhaltender Alkoholkonsum trotz Nachweis eindeutiger schädlicher Folgen.

„War die Voraussetzung zum Führen von Kraftfahrzeugen wegen Abhängigkeit nicht gegeben, so kann sie nur dann wieder als gegeben angesehen werden, wenn durch Tatsachen der Nachweis geführt wird, dass dauerhafte Abstinenz besteht.“ (60, S.40)

Diese Tatsache ist meist eine erfolgreiche Entwöhnungsbehandlung. Nach dieser Entgiftungszeit muss eine einjährige Alkoholabstinenz nachgewiesen werden. Es dürfen auch keine sonstigen eignungsrelevanten Mängel vorliegen.

Um die Abstinenz nachzuweisen, sind regelmäßige ärztliche Untersuchungen erforderlich. Diese schließen auch die Labordiagnostik ein. Dies gilt sowohl für eine Querschnittbeurteilung, zum Nachweis einer gegenwärtigen Alkoholabstinenz, als auch bei einer Längsschnittbeurteilung zum Nachweis einer langfristigen Abstinenz.

### 1.3. Laborparameter

Für die Labordiagnostik hinzugezogen werden die Parameter: MCV (mittleres korpuskuläres Volumen der Erythrozyten), die Leberenzyme GGT(Gamma-Glutamyltransferase), GOT/AST (Glutamat-oxalacetat-transaminase oder Aspartataminotransferase), GPT/ALT (Glutamat-pyruvat-transaminase oder Alaninaminotransferase), als auch das CDT (carbohydrat deficient transferrin).

Tabelle 1 zeigt eine Übersicht der Referenzbereiche dieser Parameter (Messtemperatur 37°C)

Parameter	Geschlecht	Referenzbereich
GGT	M	< 60 U/l
	W	< 40 U/l
GOT(AST)	M	< 50 U/l
	W	< 35 U/l
GPT (ALT)	M	< 50 U/l
	W	< 35 U/l
MCV	M/W	83 – 97 fl
CDT	M/W	< 1% Gesamttransferrin

**Tabelle 1 Referenzbereiche von Erwachsenen (70)**

Warum führt Alkoholkonsum zu einer Erhöhung dieser Parameter?

Tatsächlich sind dies für jeden Parameter ganz unterschiedliche Ursachen.

### 1.3.1. GGT

Die Gamma-Glutamyltransferase (GGT) ist ein mitochondriales Enzym, das gamma-Glutamylgruppen auf Aminosäuren transferiert. (57)

Alkoholkonsum führt zu einer Enzyminduktion der GGT (62, 56) und damit zu einer Erhöhung der GGT-Aktivität. Wirkt der Alkohol zytotoxisch auf die Leber, kommt es zusätzlich zu einer Erhöhung der Transaminasen GOT und GPT. Bei diesem Leberzellzerfall werden die cytoplasmatischen Enzyme GOT und GPT freigesetzt und damit in erhöhter Aktivität im Serum/Plasma gefunden.

Die klinische Bedeutung von isoliert erhöhten GGT-Aktivitäten als Leitmarker für die Diagnose von Alkoholmissbrauch wird in vielen Studien hervorgehoben (63, 64). Allerdings können isolierte Aktivitätserhöhungen der GGT auch durch Medikamenteneinnahme von z.B. Antikonvulsiva, Barbituraten und Benzodiazepinen hervorgerufen werden. Auch bei Nikotinabusus und Lösungsmittlexposition sind erhöhte Aktivitäten der GGT beschrieben. (65, 66, 67, 68, 69). Cholestatische Lebererkrankungen und Leberverfettungen können ebenfalls isolierte GGT-Erhöhungen hervorrufen. (70)

Eine Alkoholbelastung über eine kurze Zeit, selbst eine höhere Belastung führt nicht zum Überschreiten der Referenzbereiche von GGT, GOT und GPT (55).

Die Halbwertszeit der GGT nach Alkoholentzug beträgt ca. 26 Tage.

Bei einem Rückfall, also einer Wiederaufnahme der Alkoholbelastung kommt es nach ca. 2 Wochen wieder zu einer Erhöhung der Werte. (71,55)

### **1.3.2. MCV**

MCV stellt das mittlere korpuskuläre Volumen der Erythrozyten (mean corpuscular volume) dar. Mit den neueren Analysegeräten wird das MCV entweder durch Streulichtmessung (Flowzytometrie, z.B. ADVIA 2120 Siemens Healthineers) an jedem einzelnen Erythrozyten gemessen oder durch die Impedanzmessung (Coulter-Messprinzip).

Die Erhöhung des MCV kommt durch eine alkoholbedingte Verminderung der Folsäureresorption zustande. (55). Folsäure dient als Kohlenstoffdonator bei der Zellteilung. Aber auch eine direkt toxische Wirkung des Alkohols auf das Knochenmark führt zu einer Makrozytose der Erythrozyten. Dies ist unabhängig von einer Folsäuretherapie (55).

Diskutiert wird auch eine Strukturveränderung des Hämoglobins durch Anlagerung von Acetaldehyd, dem Oxidationsprodukt von Ethanol. Dies würde auch die lange Normalisierungszeit von 2-3 Monaten erklären. Diese lange Phase zur Normalisierung und damit die Resistenz gegenüber kurzzeitigen Karenzphasen machen das MCV zu einem wertvollen Parameter bei Begutachtungsfragen bezüglich der Langfristigkeit einer Alkoholkarenz. (55, 57)

### **1.3.3. GOT**

GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase) oder AST (Aspartat-aminotransferase) wird bei Zellschädigung freigesetzt. Eine erhöhte Aktivität im Serum /Plasma kann dabei Ausdruck einer unspezifischen hepatozellulären Schädigung sein.

Die GOT ist aber auch bei Herzmuskelschädigungen erhöht. Differentialdiagnostisch ist dabei der De-Ritis-Quotient hilfreich (GOT/GPT) oder aber auch die Troponinbestimmung.

Mit dem De-Ritis-Quotienten erhöht sich auch die Alkoholspezifität einer GOT-Erhöhung (55). Er kann sich bereits nach einwöchiger Alkoholkarenz wieder im Normalbereich bewegen. Die GOT-Aktivität normalisiert sich in der Karenzphase schneller als die Aktivität der GPT. (55)

#### **1.3.4. GPT**

Auch die GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase) oder ALT (Alaninaminotransferase) ist bei erhöhter Aktivität im Serum(Plasma) ein Zeichen einer hepatozellulären Zellschädigung. Differentialdiagnostisch gilt das Gleiche wie bei der GOT (s. 1.3.2.)

#### **1.3.5. CDT**

Alkohol stört die Transferrinsynthese in der Leber. Es wird nicht weniger Transferrin gebildet, jedoch der Anteil des Mono – und Disialotransferrins (also des Transferrins mit einer oder zwei Kohlenhydratseitenketten statt vier) nimmt zu. Dieser Anteil wird als CDT (carbohydrate deficient transferrin) bezeichnet.

Die Kohlenhydratseitenketten werden nach der Translation mittels eines Multiglykosyl-Transferasesystems zu Tetrasialo-Transferrin gebunden. Bei CDT liegt ein reduzierter Gehalt an diesen Kohlenhydratseitenketten vor.

Als Ursache wird einerseits Acetaldehyd genannt, das den Glykosyltransfer inhiert. Aber auch Ethanol selbst und andere Ethanolmetabolite können den Glykoproteinstoffwechsel beeinflussen. (57, 72)

Falsch positive CDT-Erhöhungen sind bei ausgeprägter und chronischer Leberinsuffizienz beschrieben (73,76). Es gibt auch genetisch bedingte CDT-Erhöhungen, z.B. beim CDG – Syndrom (CDG - congenital disorder of glycosylation). (75).

Nach Alkoholabstinenz tritt etwa nach 10 -30 Tagen eine Normalisierung ein. (73).

Eine CDT-Erhöhung setzt einen Mindestalkoholkonsum von 50-80g Ethanol täglich über mehr als eine Woche voraus. (76)

#### **1.3.6. Normalisierungszeiten der Laborparameter**

Die drei Parameter GGT, MCV und CDT stehen also beispielhaft für die drei alkoholbedingten Stoffwechselstörungen (Enzyminduktion, Erythropoese und Transferrinsynthese).



In Tabelle 2 sind die durchschnittlichen Normalisierungszeiten dieser Alkoholismusmarker gelistet.

Parameter	Normalisierungszeit
GOT	13 +/- 20Tage (93)
GPT	16 +/- 19 Tage (93)
GGT	16 +/- 8 Tage (93)
MCV	2-4 Monate (94)
CDT	16 +/- 11 Tage (93)

**Tabelle 2: Normalisierungszeiten der Alkoholismusmarker (93,94)**

Geht es bei den bisher behandelten Laborparametern darum, ein Einhalten einer Abstinenzphase zu überprüfen, ist aber auch in einigen Fällen der kurzfristige Alkoholkonsum (1 – 2 Tage vor der Blutentnahme) nachzuweisen.

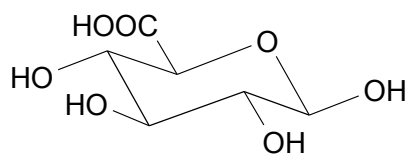
### 1.3.7. Ethylglucuronid (ETG)

Der durchschnittliche Stundenabfallwert des Ethanols (Beta-60-Wert) beträgt bei Männern durchschnittlich 0,15‰, bei Frauen liegt er etwas niedriger, das Nachweisfenster kann demnach über mehrere Stunden reichen.

Ethylglucuronid ist ein Nebenprodukt des Ethanolstoffwechsels. Im Serum kann man es 36 Stunden nachweisen, im Urin über mehrere Tage.

#### Synthese von Ethylglucuronid:

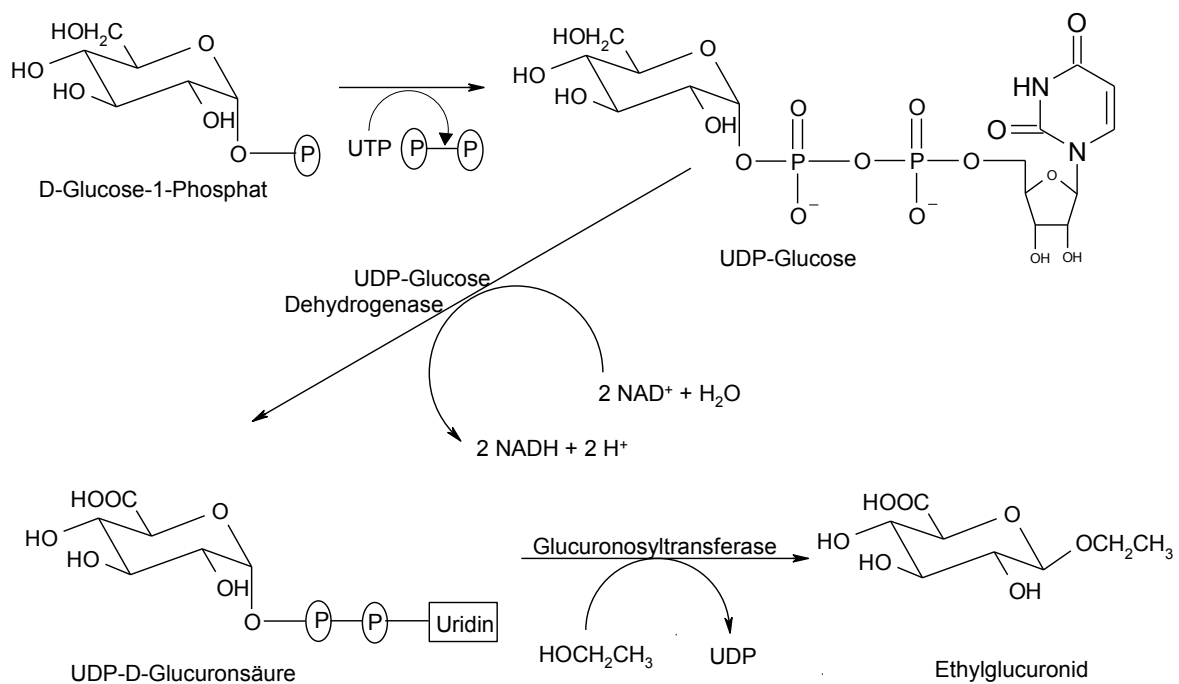
Die Glucuronidierung stellt eine der häufigsten Kopplungsreaktionen im Stoffwechsel dar. Durch diese Konjugation erhöht der Organismus das Molekulargewicht und die Wasserlöslichkeit verschiedenster Substanzen, um diese leichter renal oder biliär auszuscheiden.



**Abb.1:Struktur der Glucuronsäure**

Die Biosynthese von Ethylglucuronid läuft mit Hilfe von UGTs (Uridin-5'-diphosphat (UDP)- Glucuronyltransferasen) ab. Diese katalysieren die Bindung von Glucuronsäure an funktionelle Gruppen lipophiler Verbindungen mittels UDP-Glucuronsäure.

Bei der Biosynthese von Ethylglucuronid wird zunächst Glucose mittels ATP und Hexokinase zu Glucose-6-Phosphat umgewandelt. Durch eine Isomerase erfolgt im nächsten Schritt die Umwandlung zu Glucose-1-Phosphat. Das gebildete Glucose-1-phosphat reagiert mit UTP (Uridintriphosphat) zur UDP-1 Glucose, die dann unter Bildung von UDP-Glucuronsäure (UDPGA) dehydriert wird. Die aktivierte Glucuronsäure wird durch eine UDP-Glucuronyltransferase auf das Substrat übertragen. Dabei entsteht als Nebenprodukt UDP, das schnell zu UMP umgesetzt wird.



**Abb.2: Biosynthese von Ethylglucuronid**

ETG wird deutlich langsamer ausgeschieden als Alkohol selbst, d.h. man kann den Alkoholkonsum auch noch nachweisen, wenn der Alkohol selbst nicht mehr im Körper nachweisbar ist. Aus der ETG-Konzentration kann derzeit weder auf die genaue Trinkmenge oder den Trinkzeitpunkt noch auf die Art des konsumierten Getränkes geschlossen werden.

#### 1.4. Zielsetzung

GGT, GOT, GPT, MCV und CDT können auf der Basis unterschiedlicher pathophysiologischer Mechanismen durch Alkoholkonsum erhöht werden. Normwertüberschreitungen gelten als Hinweis auf Alkoholabusus. Bei den verkehrsmedizinischen Untersuchungen geht es jedoch nicht alleine um die Diagnose eines problematischen Alkoholkonsums, sondern in erster Linie auch um die Überprüfung einer erforderlichen und im Rahmen der Begutachtung behaupteten Reduktion des Alkoholkonsums bzw. einer Alkoholkarenz und der Stabilität dieser Veränderung des Trinkverhaltens. Hierfür stehen in aller Regel nicht nur die Laborparameter zur Verfügung, die bei der aktuellen Begutachtung erhoben wurden. Meist liegen auch Werte aus Vorbegutachtungen vor. Da sich die Bedeutung einer glaubhaften Dokumentation der Änderung des Trinkverhaltens bei den Probanden zunehmend herumgesprochen hat, legen viele bei der Begutachtung auch Werte vor, die sie in regelmäßigen Abständen im Vorfeld von ihren Hausärzten hatten bestimmen lassen. Dies ermöglicht Längsschnittbeobachtungen des jeweiligen Einzelfalls.

Die Interpretation der Verläufe der Laborparameter wird unterschiedlich gehandhabt. Eindeutig ist, dass das Absinken der Werte aus dem pathologischen Bereich unter die Normwertgrenze die Behauptung einer Reduktion des Alkoholkonsums bzw. einer Alkoholkarenz stützt. Umstritten ist, ob auch Bewegungen innerhalb der Normwertgrenzen eine Interpretation zulassen. Lassen sich bspw. hoch normale Werte noch mit einer Abstinenz in Einklang bringen, sprechen im Verlauf innerhalb der Normwertgrenzen abfallende Werte für ein Reduktion des Alkoholkonsums und ansteigende Werte dagegen? Kornhuber et al hatten bereits 1989 zur Diskussion gestellt, dass die Normwertgrenzen der GGT zu hoch angesetzt seien. In den Kollektiven, aus denen sie ermittelt wurden, stellte Alkoholkonsum kein Ausschlusskriterium dar. In Kollektiven von alkoholabstinenten Personen finde man deutlich niedrigere Grenzen. (95)

Von besonderem Interesse innerhalb dieser Fragestellung ist das CDT. Da es sich um einen hochspezifischen Parameter handelt, ist eine engere Korrelation zum durchschnittlichen Alkoholkonsum zu erwarten.

Bislang ist die Normwertgrenze grob an der per se schon unscharfen Grenze zwischen noch sozialem Alkoholkonsum und schon Alkoholabusus orientiert. Definiert ist eine Grauzone (1,0% bis 1,7%), ab der von einem wöchentlichen Alkoholkonsum von 350 – 560g (50-80 g täglich) auszugehen sei. (76,85) Eine Normwertgrenze für Alkoholabstinenz ist nicht

festgelegt. Es gibt auch keinen wissenschaftlichen Beleg für die mitunter von Gutachtern vertretene Auffassung, ein Erreichen der Grauzone widerspreche einer Abstinenzbehauptung. Die vorliegende Untersuchung soll die Frage klären, in wie weit die einschlägigen Laborparameter in der individuelle Längsschnittbeobachtung vom Umfang des Alkoholkonsums beeinflusst sind.

## **2. MATERIAL UND METHODIK**

### **2.1. Versuchskonzeption**

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Heidelberg genehmigt.

Suche nach freiwilligen Probanden, Frauen + Männer (insgesamt mindestens 21 Personen, s. statistische Auswertung).

#### Aufnahmebedingungen:

Alter >18 Jahre

#### in Anamnese abzuklären:

keine regelmäßige Medikamenteneinnahme,

kein Diabetes mellitus,

keine Hinweise auf Lebererkrankungen,

keine Suchtanamnese.

Vor Aufnahme in das Probandenkollektiv erfolgte eine medizinische Eingangsuntersuchung, und es wurden eine Blutuntersuchung mit Blutbild, Kreatinin, Harnstoff, GOT, GPT, AP, GGT, Bilirubin, Triglyceride, Cholesterin, HDL, CDT und Alkohol, sowie eine Urinuntersuchung auf Ethylglucuronid durchgeführt. Notwendig dafür war Blutabnahme von 1 EDTA-, 1 Li-Heparin-, 1 Serummonovette und Spontanurinabgabe von 10 ml.

Die Parameter mussten im Referenzbereich liegen.

Die Probanden wurden im Gespräch vom Versuchsablauf informiert und bestätigten ihre freiwillige Teilnahme am Versuch.

Folgendes Protokoll des Trinkverhaltens wurde den Probanden vorgestellt und sie mussten sich mit Unterschrift zur Einhaltung verpflichten.

**A) Probanden der Versuchsgruppe:**

**Woche 1-4:**

- a) Führen eines Trinktagebuches bei Beibehaltung der individuellen Trinkgewohnheiten ohne weitere Vorgaben hinsichtlich des Alkoholkonsums.
- b) wöchentlich Blutanalyse mit Blutbild, GOT, GPT,  $\gamma$ GT, CDT und Urinanalyse mit Ethylglucuronid.

**Woche 5-8:**

- a) Alkoholkarenz (mehrfache unangekündigte Kontrolle des Ethylglucuronids aus Urin, um nachzuweisen, dass wirklich kein Alkohol konsumiert wurde.)
- b) alle 7-14 Tage Blutanalyse mit Blutbild, Kreatinin, Harnstoff, GOT, GPT, AP, GGT, Bilirubin, Triglyceride, Cholesterin, HDL, CDT und Alkohol.

**Woche 9-12:**

- a) Alkoholeinnahme pro Woche  $3 * 0,25\text{g/kg KG}$  bei Männern bzw.  $3 * 0,22\text{g/kg KG}$  bei Frauen.
- b) alle 7 – 14 Tage Blutanalyse mit Blutbild, GOT, GPT,  $\gamma$ GT, CDT, Kontrolle des Ethylglucuronids aus Urin, um nachzuweisen, dass die Probanden wieder Alkohol zu sich nehmen.

**Woche 13-16:**

- a) Alkoholeinnahme pro Woche  $7 * 0,25\text{g/Kg}$  bei Männern bzw.  $7 * 0,22\text{g/Kg}$  bei Frauen.
- b) alle 7 – 14 Tage Blutanalyse mit Blutbild, GOT, GPT,  $\gamma$ GT, CDT, Kontrolle des Ethylglucuronids aus Urin, um das Trinkverhalten zu kontrollieren.

## **B) Kontrollgruppe :**

Diese Gruppe besteht aus Personen, die alkoholabstinent leben.

Alle 7-14 Tage Blutanalyse mit Blutbild, GOT, GPT,  $\gamma$ GT, CDT, Ethylglucuronid im Urin für 12 Wochen.

An der Studie nahmen zunächst 29 durchschnittlich alkoholgewohnte Probanden teil. Allerdings mussten 6 Probanden ausgeschlossen werden, da sie die Studie vorzeitig abbrachen.

### **2.2. analytische Messverfahren:**

Alle Messungen wurden im Zentrallabor des Universitätsklinikums Heidelberg durchgeführt. Die Proben wurden wie normale Patienten in die Routinediagnostik eingeschleust. Das Zentrallabor ist akkreditiert nach DIN EN 15189. Für alle Untersuchungen liegen für den gesamten Zeitraum gültige Ringversuchszertifikate der DGKL und von Instand vor.

#### **a) Ethylglucuronid im Spontanurin – immunologische Bestimmung**

Die Bestimmung des Ethylglucuronids erfolgt mit einem Immunoassay. Das Reagenz hierzu wird von der Fa. Thermo Fischer Scientific (DRI-Ethylglucuronid-Immunoassay) hergestellt, die Messung erfolgt am P-Modul des Modular von Roche Diagnostics.

Im Assay werden spezifische Antikörper verwendet, die Ethylglucuronid (=Antigen) ohne wesentliche Kreuzreaktivität mit anderen Glucuronidverbindungen nachweisen können. Er beruht auf der Konkurrenz eines mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PDH) markierten Antigens und freien Antigens in der Urinprobe um eine bestimmte Menge spezifischer Antikörper-Bindungsstellen.

Ist kein freies Antigen in der Probe vorhanden, bindet sich der spezifische Antikörper an das mit G6PDH markierte Antigen und hemmt damit die Enzymaktivität des G6PDH.

So entsteht eine direkt proportionale Beziehung zwischen freiem Antigen und Enzymaktivität. Gemessen wird die Umwandlung von NAD in NADH mittels aktiver G6PDH bei einer Wellenlänge von 340 nm.

Zur Auswertung der Proben wurde das semiquantitative Auswerteverfahren gewählt. Dabei wird mit den mitgeführten Kalibratoren eine Standardkurve erstellt. Der dadurch erzielte Messbereich liegt zwischen 100 und 2000 ng/ml. Als Cutoff-Wert wurde der für die MPU (Medizinisch-psychologische Untersuchung) geforderte Wert von 100 ng/ml gewählt.

Die Sensitivität des Tests liegt bei 15,3 ng/ml.

## **b) CDT (Carbohydrate deficient transferrin) im Serum**

Der prozentuale Anteil von CDT am Gesamttransferrin wird mittels HPLC (UV/VIS-Detektion) bestimmt.

Bei der UV/VIS-Detektion wird Licht mit einer Wellenlänge von 460 nm ausgesandt, von einer Photozelle erfasst, elektronisch verstärkt und aufgezeichnet. CDT absorbiert das Licht, dies wird von der Photozelle detektiert und in der Auswerteeinheit als Peak dargestellt. Peakfläche und Peakhöhe sind dabei proportional zur CDT-Konzentration.

Die Peakflächen des Asialo-, des Monosialo- und des Disialotransferrins werden prozentual zur Summe der Peakflächen aller Transferrinfraktionen nach Eisensättigung der Probe bestimmt.

Nach der Eisensättigung und gleichzeitiger Verdünnung der Proben werden diese auf die HPLC-Säule (Vorsäule und Trennsäule) injiziert, wobei die Abtrennung der Serummatrix auf der Vorsäule durch Säulenschaltung erfolgt, indem der Fluss durch die Vorsäule rückwärts geschaltet wird, wenn die eisengesättigten Transferrinfraktionen auf der Trennsäule angekommen sind („on-line-Probenvorbereitung“). Als Trennsäule dient dabei eine spezielle Anionenaustauschersäule.

Die Auswertung der Kontrollen und unbekanntes Proben erfolgt nach der Flächenprozentmethode über die Peakflächen. Hierzu wird die Summe der Peakflächen des Asialo-, Monosialo- und Disialotransferrins als Prozentsatz zur Gesamtfläche aller Peaks (Asialo- bis Hexasialotransferrin = Gesamttransferrin) ausgedrückt. Eine Standardisierung mit Hilfe eines Matrix-Kalibrators entfällt aufgrund der Angaben der Messwerte in Prozent CDT. Jede Probe ist ihr eigener Standard.

Es wird dabei ein Kit der Firma Recipe verwendet.

Die in der Literatur für CDT angegebenen Referenzbereiche sind sehr unterschiedlich. Sie reichen je nach Methodik der Bestimmung, aber auch nach Angaben der Kit-Hersteller von <1% bis <2,5%. Für die hier verwendete Methode wird für einen täglichen Alkoholkonsum von 50-80 g an mindestens 7 aufeinanderfolgenden Tagen ein Grenzwert von 1,7%



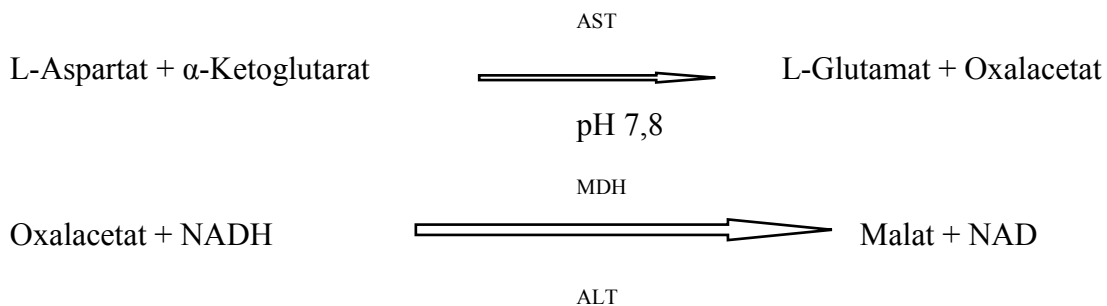
angegeben. Wir verwenden der höheren Sensitivität wegen als Referenzbereichsgrenze den Wert <1%. Unterhalb dieser Grenze liegen die meisten Patienten, die keinen oder nur sehr wenig Alkohol trinken.

Bestimmungsgrenze: 0,5% bei einem Gesamttransferringehalt der Probe von mindestens 1g/l.

Genaueres Testprotokoll s. Abb. 4 im Anhang

### c) GOT im Lithiumheparinplasma

Das Asparat-Aminotransferase-Reagenz dient zur Bestimmung der Asparat-Aminotransferaseaktivität mittels einer kinetischen, enzymatischen Bestimmungsmethode. In der Reaktion katalysiert Asparat-Aminotransferase die reversible Transaminierung von L-Asparat und  $\alpha$ -Ketoglutarat zu Oxalacetat und L-Glutamat. Das Oxalacetat wird anschließend in Anwesenheit von Malatdehydrogenase (MDH) zu Malat reduziert, wobei es gleichzeitig zur Oxidation von  $\beta$ -Nicotinamid-adenin-dinucleotid (NADH) zu  $\beta$ -Nicotinamid-adenin-dinucleotid (NAD) kommt.



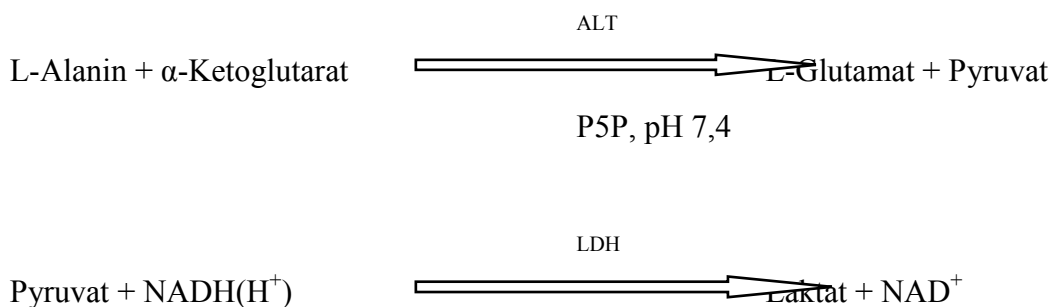
Analysegerät: ADVIA 2400 (Siemens Healthineers)

Reagenz: Siemens Healthineers

Von der Bundesärztekammer wurde in Richtlinien zur Qualitätssicherung folgende Mindestpräzision vorgeschrieben, die immer unterschritten wird: 11,5%. Die Messungenauigkeit liegt immer darunter.

#### d) GPT im Lithiumheparinplasma

Alanin-Aminotransferase katalysiert die Transaminierung zwischen L-Alanin und Alpha-Ketoglutarat unter Bildung von Pyruvat und L-Glutamat. Das gebildete Pyruvat wird durch Laktatdehydrogenase (LDH) zu Laktat reduziert, wobei gleichzeitig reduziertes Nicotinamid-adenin-dinucleotid (NADH) oxidiert wird. Die Änderung der Extinktion bei 340 nm ist der ALT-Aktivität direkt proportional und wird biochromatisch als kinetische Reaktion bei 340 nm und 700 nm gemessen.



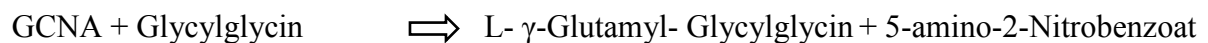
Analysegerät: ADVIA 2400 (Siemens Healthineers)

Reagenz: Siemens Healthineers

Von der Bundesärztekammer wurde in Richtlinien zur Qualitätssicherung folgende Mindestpräzision vorgeschrieben, die immer unterschritten wird: 11,5%. Die Messungenauigkeit liegt immer darunter.

### e) GGT (gamma-Glutamyl-Transferase) im Serum

Das  $\gamma$ -Glutamyltransferase-Reagenz dient zur quantitativen Bestimmung der  $\gamma$ -Glutamyltransferase-Aktivität mittels einer kinetischen, enzymatischen Bestimmungsmethode. In der Reaktion katalysiert die  $\gamma$ -Glutamyltransferase den Wechsel einer Gamma-Glutamyl-Gruppe vom farblosen Substrat, Gamma-Glutamyl-p-nitroanilin, zum Akzeptor Glycylglycin. Dabei entsteht ein farbiges Produkt, p-Nitroanilin. Das ADVIA System dosiert automatisch die entsprechenden Proben- und Reagenzvolumina in eine Küvette. Das System überwacht die Absorbanzänderung bei 410 nm. Diese Absorbanzänderung ist der GGT-Aktivität in der Probe direkt proportional.



Analysegerät: ADVIA 2400 (Siemens Healthineers)

Reagenz: Siemens Healthineers

Von der Bundesärztekammer wurde in Richtlinien zur Qualitätssicherung folgende Mindestpräzision vorgeschrieben, die immer unterschritten wird: 11,5%. Die Messungenauigkeit liegt immer darunter.

#### **f) Blutbildparameter (EDTA-Vollblut)**

Es wird ein komplettes Blutbild mittels der Messmethodik Zytochemie/Zytometrie erstellt. In der Auswertung werden jedoch nur die Erythrocytenindices MCV und MCHC berücksichtigt. Hierzu ist die Bestimmung der Hämoglobinkonzentration wichtig. Dabei wird die Blutprobe in der Hämoglobinmesskammer mit dem cyanidfreien Hämoglobinreagenz vermischt. Die Erythrocyten werden lysiert. Das freiwerdende Hämoglobin bildet mit dem Reagenz unter Oxidation des Fe-2+ -Ions einen stabilen Komplex, der photometrisch erfasst wird.

Die Erythrozytenkonzentration wird zytometrisch bestimmt. Zunächst werden dabei die Erythrocyten mittels des Reagenzes isovolumetrisch aufgekugelt. In einer Kapillare wird jede einzelne Zelle von einem Laser abgescannt. Das gemessene Streulicht ist ein Maß für die Größe der Zelle. Hieraus wird das MCV bestimmt. Ein Teil des Laserlichts wird in der Zelle vom Hämoglobin absorbiert. Es wird somit die Hämoglobinkonzentration jedes einzelnen Erythrozyten bestimmt und zur Berechnung des MCHC aufsummiert.

Analysegerät: ADVIA 2400 (Siemens Healthineers)

Reagenz: Siemens Healthineers

Die Messungenauigkeit für MCV und MCHC liegen mit den angegebenen Methoden, Analysegeräten und Reagenzien im Zentrallabor bei:

MCV: <2%

MCHC: <2%

### 2.3. statistische Auswertung

Die Auswertung der Studie erfolgt zweigeteilt.

a) Beim Parameter CDT ist die Studie konfirmatorisch angelegt:

Die Nullhypothese lautet: Nach Phase 4 des Versuchsaufbaus ist die mittlere CDT-Konzentration kleiner oder gleich 1,0%. Die zugehörige Alternativhypothese lautet: Nach Phase 4 liegt der CDT-Wert über 1,0%. Bei einem angenommenen Mittelwert von 1,5% und einer angenommenen Standardabweichung von 0,8% sollten 21 Probanden untersucht werden, um die Nullhypothese mit einer Wahrscheinlichkeit von 80% abzulehnen (alpha-Fehler 0,025, einseitiger t-Test).

Die Auswertung der anderen Laborparameter: Blutbild, Kreatinin, Harnstoff, GOT, GPT, AP,  $\gamma$ GT, Bilirubin, Triglyceride, Cholesterin, HDL, Alkohol, sowie Ethylglucuronid erfolgt deskriptiv in einer Querschnitts- und einer Längsschnittsauswertung.

Die Messwerte nach den einzelnen Phasen werden in einer Intervallskala ausgewertet. Berechnet wird der arithmetische Mittelwert und als Maß für die Streuung wird die Standardabweichung bzw. Varianz berechnet. Die Werte werden in einem Boxplot grafisch dargestellt und verglichen.

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1. Charakterisierung der Probandengruppen

Es gab insgesamt 29 Proband/innen, die sich zunächst für den Versuch zur Verfügung gestellt haben. 1 Probandin (P7) ist gar nicht erst angetreten, 6 Proband/innen haben den Versuch abgebrochen und kommen daher nicht mit in die Auswertung.

##### 3.1.1. tabellarische Darstellung der Probanden

Nummer	Geschlecht	Alter
P1	W	50
P2	M	48
P3	W	62
P5	M	30
P6	M	21
P8	W	23
P10	W	23
P11	W	24
P14	M	25
P15	W	23
P17	W	24
D1	W	27
D2	M	31
D3	M	44
D4	W	28
D5	W	47
D6	M	47
D7	W	30
D8	M	53
D9	M	
D10	W	27
D11	M	26
D18	M	46

**Tabelle 3: Auflistung der Probanden**

Insgesamt haben also 23 Proband/innen den Versuch komplett absolviert, 12 Frauen (23 – 62 Jahre) und 11 Männer (21 -53 Jahre). Das Körpergewicht lag bei den Frauen bei 67 +/- 14 kg (Schwankungsbreite 49-100 kg) und bei den Männern bei 85 +/- 7 kg (Schwankungsbreite 75 -98 kg).

Bei persönlichen Gesprächen zu Anfang der Studie als auch währenddessen und zu Ende, als auch beim Studieren des Trinktagebuches der ersten vier Wochen ergaben sich bei keinem der Proband/innen ein Hinweis, dass diese sich nicht an die Vorgaben hinsichtlich des Alkoholkonsums gehalten hätten.

Ein Hinweis auf Alkoholmissbrauch oder eine Alkoholabhängigkeit nach ICD-10 fand sich bei keinem/keiner Proband/in. Die Leberwerte (AST, ALT, gamma.GT, Gesamt-Bilirubin, alkalische Phosphatase), das CDT und die Parameter des Blutbilds lagen bei allen Proband/innen im Normbereich. Es fanden sich keine Hinweise auf Lebererkrankungen. Ebenso lag bei keinem der Proband/innen eine regelmäßige Medikamenteneinnahme vor.

Die Kontrollgruppe bestand nur aus drei weiblichen Probandinnen. Beide waren absolut glaubwürdig bez. der Alkoholabstinenz innerhalb von vier Monaten.

### **3.2. Darstellung der Ergebnisse der Laboranalytik bei den Probanden**

Mit den erhaltenen Analyseergebnissen wurden unterschiedliche Auswertungen mit unterschiedlichen Fragestellungen vorgenommen.

In 3.2.1. erfolgt eine Querschnittsauswertung aus den Ergebnissen der Eingangsphase (die ersten 4 Wochen des Versuchs – Analysen begleitet durch detailliertes Trinkprotokoll). Die Fragestellung hierbei ist, ob die Höhe der jeweiligen Laborparameter einen Bezug zu den in dieser Phase erfolgten Alkoholbelastungen, die den normalen Konsumgewohnheiten nahekommen, aufweist.

In den Kapiteln 3.2.2. bis 3.2.5. erfolgt mit unterschiedlichen statistischen Mitteln und Darstellungen eine Längsschnittbeobachtung über den gesamten Untersuchungszeitraum. Hierbei lautet die Fragestellung, ob die vorgegebenen Veränderungen in der Höhe des Alkoholkonsums Einfluss auf die Laborparameter haben.

In Kapitel 3.2.6. wird die konfirmatorische Auswertung der aufgestellten Nullhypothese für das CDT dargestellt.

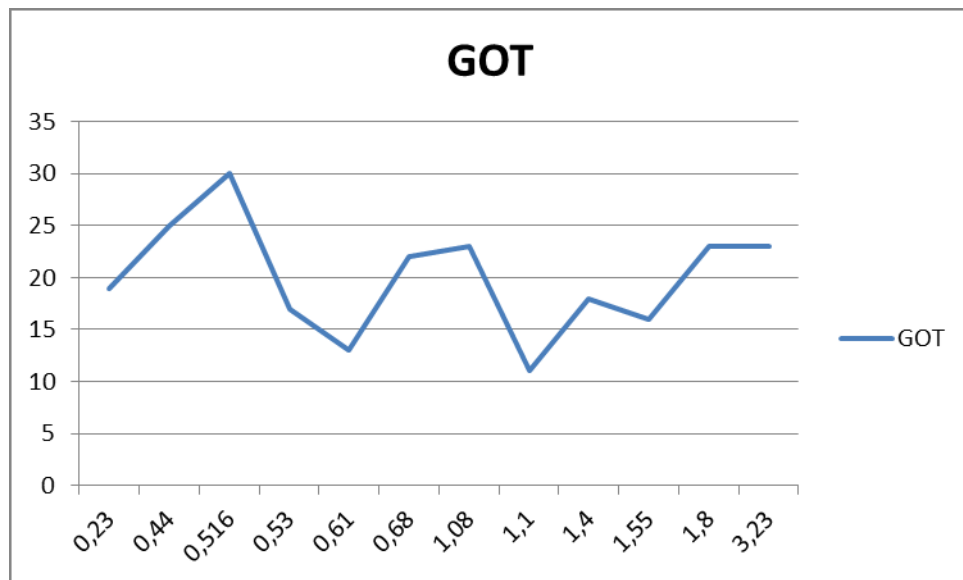


### **3.2.1 Darstellung der Veränderung der Laborparameter in Abhängigkeit zur Trinkmenge (g Ethanol/kg Körpergewicht/Woche)**

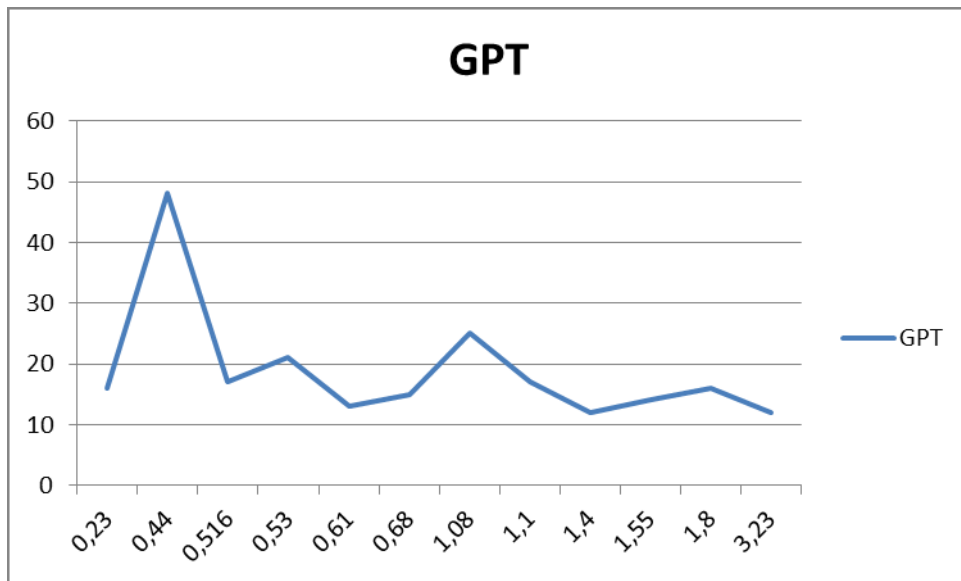
Es soll hierbei eine Querschnittsauswertung in der Eingangsphase (Phase 1) erfolgen. Die Fragestellung hierbei ist, ob die Höhe der einzelnen Laborparameter einen Bezug zu den in der ersten Phase erfolgte Alkoholbelastungen aufweist.

Dargestellt werden die Werte der einzelnen Parameter (y-Achse) im Verhältnis zu den im Trinkprotokoll angegebenen Trinkmengen (umgerechnet in g Ethanol/kg Körpergewicht/Woche).

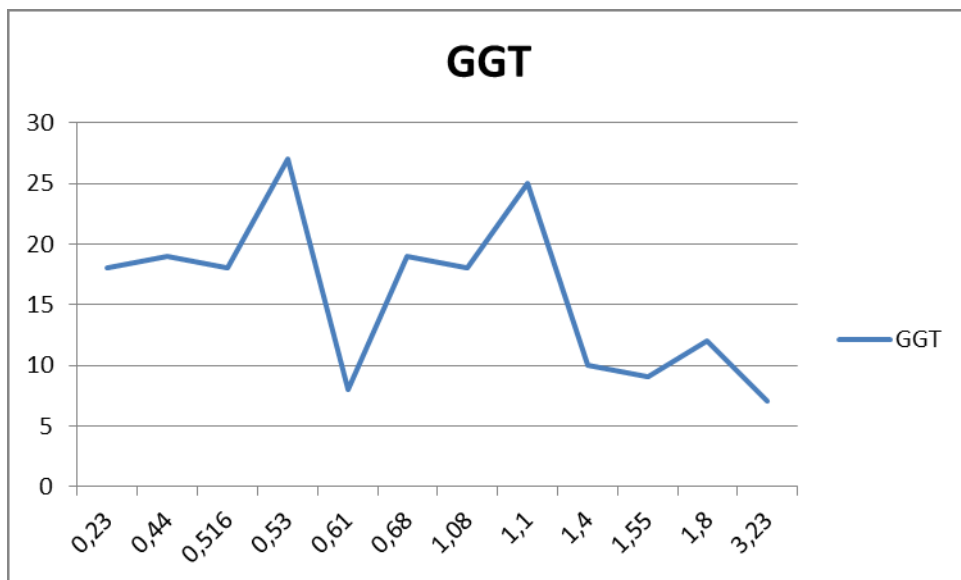
#### **weibliche Probanden:**



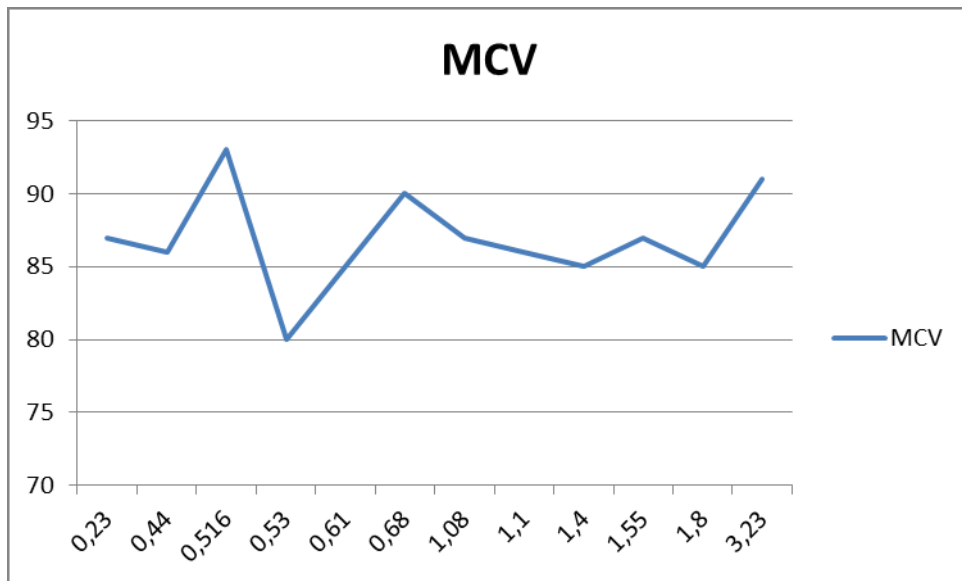
**Abb. 4:**  
**Aktivität der GOT/AST bei den weiblichen Probanden (y-Achse in U/l) im Verhältnis zur Trinkmenge (x-Achse in g Ethanol/kg Körpergewicht/Woche)**



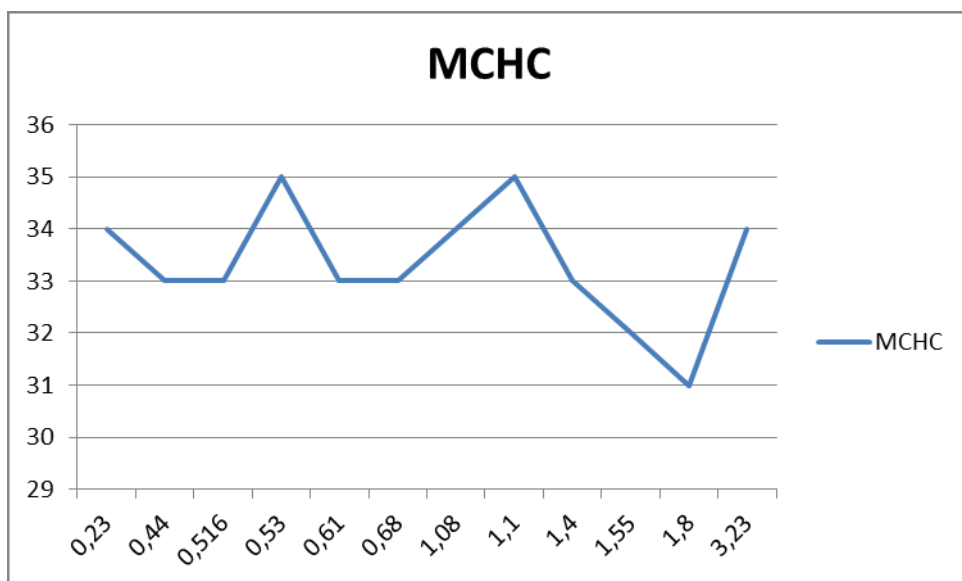
**Abb. 5:**  
**Aktivität der GPT/ALT bei den weiblichen Probanden (y-Achse in U/l) im Verhältnis zur Trinkmenge (x-Achse in g Ethanol/kg Körpergewicht/Woche)**



**Abb. 6:**  
**Aktivität der GGT (Gamma-glutamyl-transferase) bei den weiblichen Probanden (y-Achse in U/l) im Verhältnis zur Trinkmenge (x-Achse in g Ethanol/kg Körpergewicht/Woche)**



**Abb. 7:**  
 Höhe des MCV (mittleres korpuskuläres Volumen der Erythrocyten) bei den weiblichen Probanden (y-Achse in fl) im Verhältnis zur Trinkmenge (x-Achse in g Ethanol/kg Körpergewicht/Woche)



**Abb. 8:**  
 Höhe des MCHC (mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration) bei den weiblichen Probanden (y-Achse in pg/dl) im Verhältnis zur Trinkmenge (x-Achse in g Ethanol/kg Körpergewicht/Woche)

Die Verteilungen der CDT- Werte in Bezug auf die Trinkmenge in g Ethanol pro kg Körpergewicht pro Woche bei Frauen ist in der Abbildung 9 dargestellt.

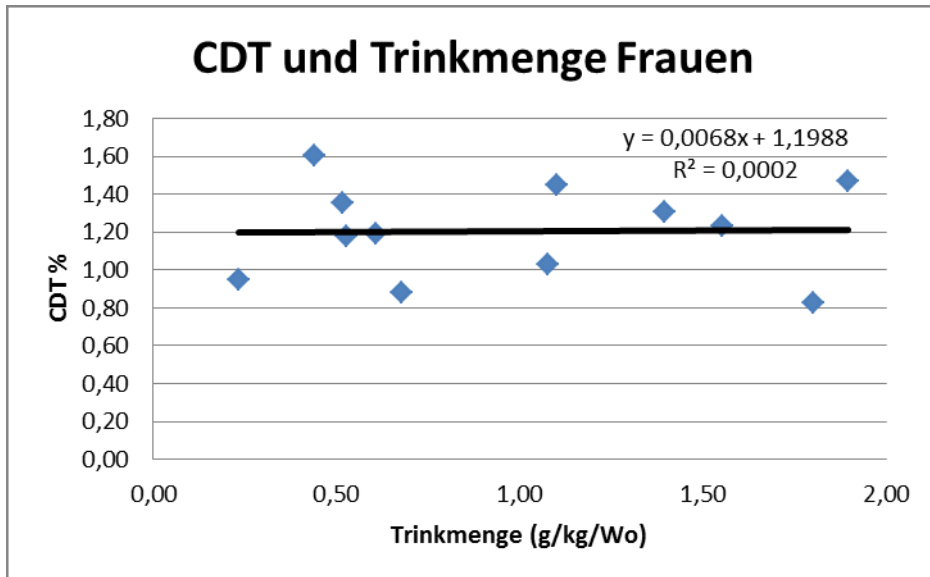
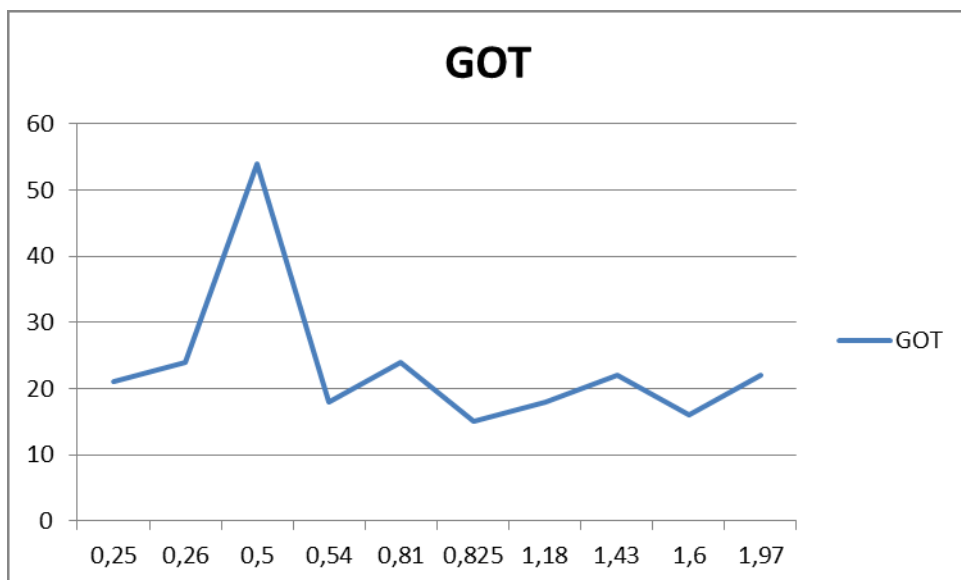
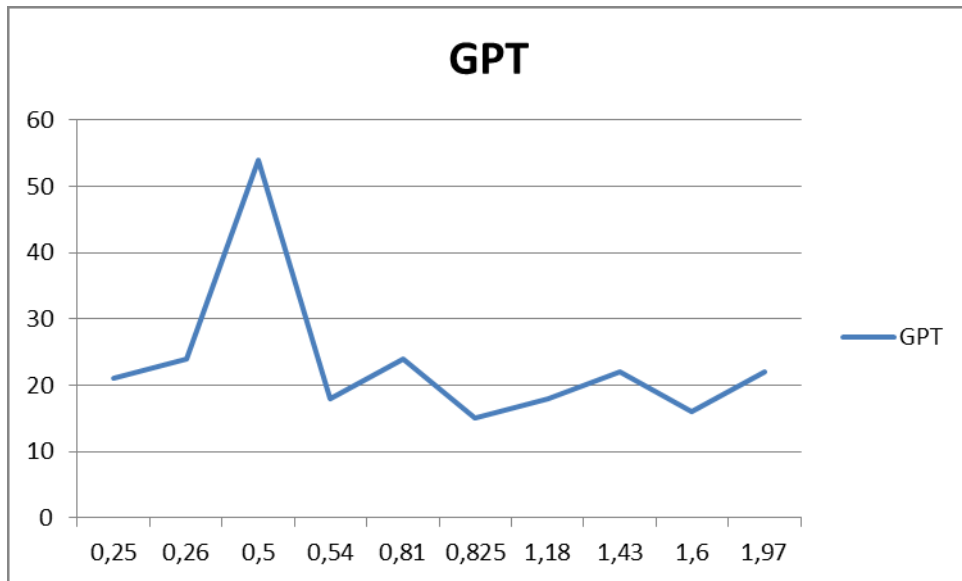


Abb. 9: Zusammenhang zwischen der Trinkmenge (g Ethanol/kg Körpergewicht/ Woche) und dem CDT bei Frauen. Regressionsgrade und  $R^2$ .

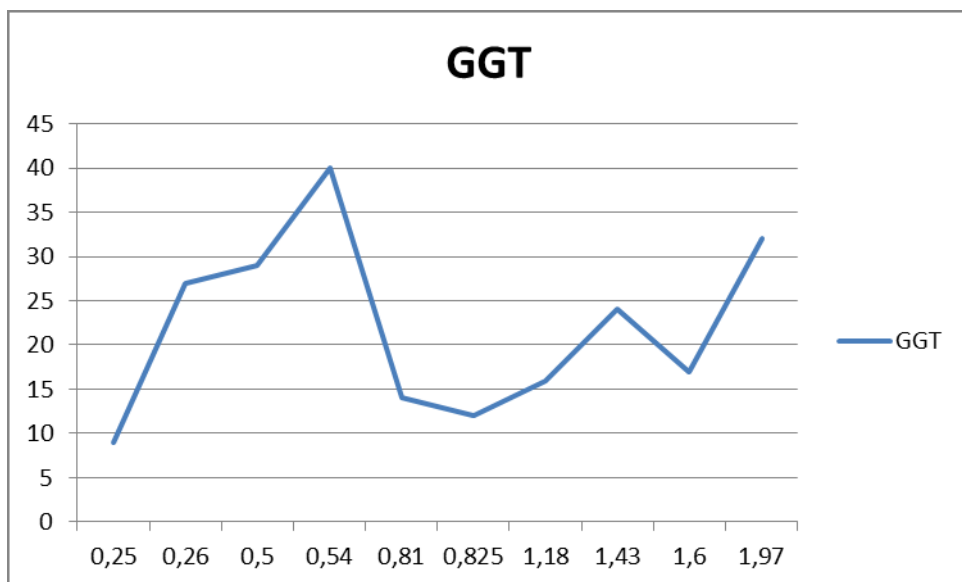
**Männliche Probanden:**



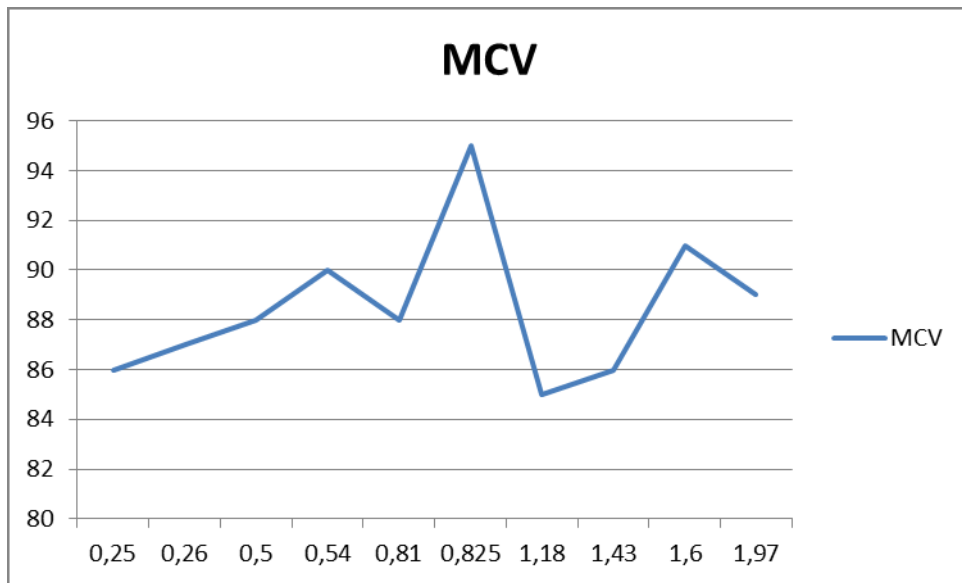
**Abb. 10:**  
Aktivität der GOT/AST bei den männlichen Probanden (y-Achse in U/l) im Verhältnis zur Trinkmenge (x-Achse in g Ethanol/kg Körpergewicht/Woche)



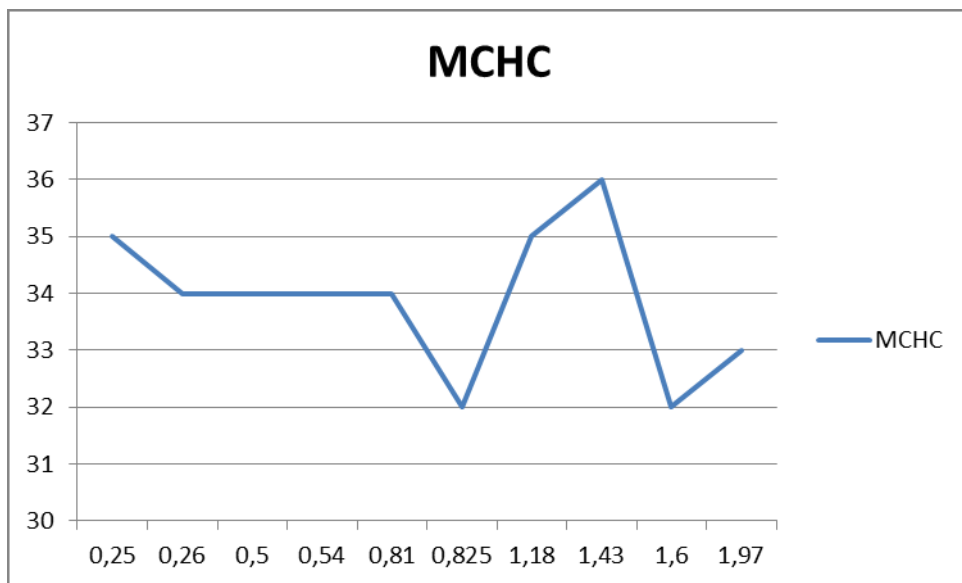
**Abb. 11:**  
**Aktivität der GPT/ALT bei den männlichen Probanden (y-Achse in U/l) im Verhältnis zur Trinkmenge (x-Achse in g Ethanol/kg Körpergewicht/Woche)**



**Abb. 12:**  
**Aktivität der GGT (Gamma-glutamyl-transferase) bei den männlichen Probanden (y-Achse in U/l) im Verhältnis zur Trinkmenge (x-Achse in g Ethanol/kg Körpergewicht/Woche)**

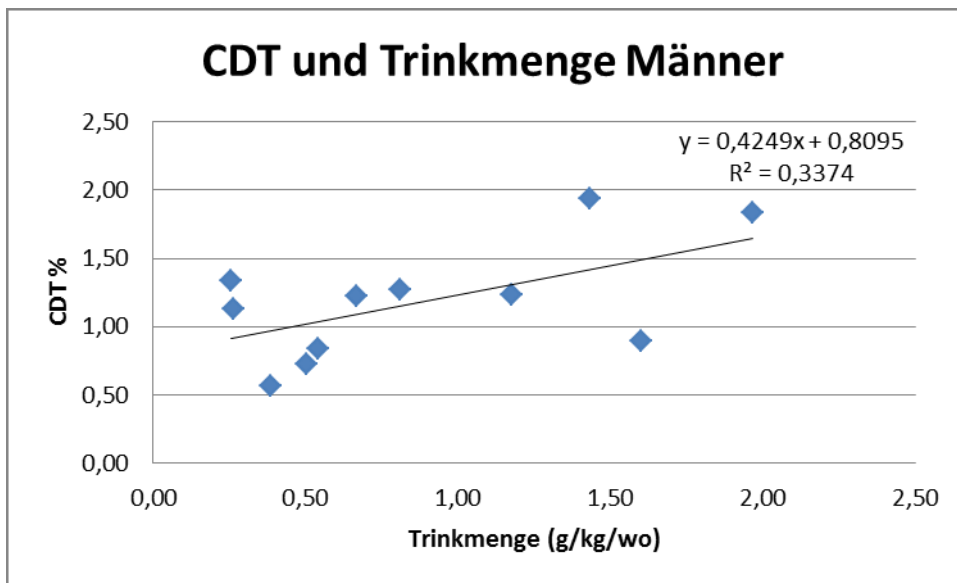


**Abb. 13:**  
 Höhe des MCV (mittleres korpuskuläres Volumen der Erythrocyten) bei den männlichen Probanden (y-Achse in fl) im Verhältnis zur Trinkmenge (x-Achse in g Ethanol/kg Körpergewicht/Woche)



**Abb.14:**  
 Höhe des MCHC (mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration ) bei den männlichen Probanden (y-Achse in pg/dl) im Verhältnis zur Trinkmenge (x-Achse in g Ethanol/kg Körpergewicht/Woche)

Die Verteilungen der CDT- Werte in Bezug auf die Trinkmenge in g Ethanol pro kg Körpergewicht pro Woche bei Männern ist in der Abbildung 15 dargestellt. Hier zeigt sich bei Männern, dass das CDT mit zunehmender Trinkmenge ansteigt. Bei zweiseitiger Testung ist hier kein signifikanter Zusammenhang festzustellen. Allerdings liegt die Signifikanz bei einseitiger Testung im Bereich  $p = 0,05$ .



**Abb. 15: Zusammenhang zwischen der Trinkmenge (g Ethanol/kg Körpergewicht/ Woche) und dem CDT bei Männern. Regressionsgrade und  $R^2$ .**

Die Darstellungen aller Parameter lassen keinerlei Abhängigkeiten der Konzentrationen bzw. Aktivitäten der Parameter von der Trinkmenge erkennen.

Werden diese Daten in einer Korrelation ausgewertet ergeben sich folgende Werte der Regressionsgeraden Y und des Korrelationskoeffizienten R.

	Männer	Frauen
GOT	Y=-2,2045x + 23,081 R= 0,2590	Y=-0,3009x + 18,463 R= 0,0592
GPT	Y=-5,6209x + 31,339 R= 0,3751	Y=-0,7676x + 17,104 R= 0,1179
yGT	Y=1,412x + 25,549 R= 0,0775	Y=-3,3062x + 18,647 R= 0,2879
MCV	Y=0,6988x + 88,232 R= 0,1245	Y=-1,4255x + 88,537 R= 0,2114
CDT	Y=0,4249x + 0,8095 R= 0,5809	Y=0,0068x + 1,1988 R= 0,0141

**Tabelle. 4: Zusammenhänge zwischen der Höhe der Laborparameter und den angegebenen durchschnittlichen Alkoholbelastungen (Regressionsgeraden)**

Bei den Frauen lag der angegebene Alkoholkonsum zwischen 17,6 und 123,2g/Woche, durchschnittlich 64,7 +/- 35,8 g/Woche. Werden diese Zahlen auf das Körpergewicht bezogen, entspricht dies im Mittel 0,99 +/- 0,57 kg Körpergewicht/Woche (Schwankungsbreite 0,23-1,90 g/kg Körpergewicht/Woche).

Bei den Männern wurde ein Alkoholkonsum zwischen 19,8 und 163,2 g/Woche angegeben. Das ergibt durchschnittlich 73,7 +/- 47,2 g/Woche, bezogen auf das Körpergewicht sind dies 0,87 +/- 0,58 g/kg Körpergewicht/Woche (Schwankungsbreite 0,25 – 1,97 g/kg Körpergewicht/Woche).

Auch in dieser Darstellung zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Höhe der Alkoholmenge und der Höhe der Laborparameter.



### 3.2.2. Längsschnittbeobachtung über den gesamten Untersuchungszeitraum.

Exemplarisch soll dies an einem Probanden dargestellt werden. Die Ergebnisse aller Probanden finden sich im Anhang (Anlage 7a)

#### 3.2.1. Tabellarische Darstellung aller Parameter:

<b>D 18</b>									
<b>Datum</b>	<b>GOT</b>	<b>GPT</b>	<b>AP</b>	<b>GGT</b>	<b>BILI</b>	<b>MCV</b>	<b>MCHC</b>	<b>CDT</b>	<b>ETG</b>
20.09.2012	18	18	77	24	1	87	33	0,63	
08.10.2012	27	21	78	27	0,8	88	35	1,08	
18.10.2012	54	31	83	29	1	88	34	0,53	
25.10.2012	28	26	76	32	0,9	86	35	0,65	
02.11.2012	35	22	74	27	1	89	32	1,08	<100
09.11.2012	25	20	76	24	1,2	89	33	0,92	113,68
12.11.2012									140,11
16.11.2012	22	19	85	26	1,2	86	34	0,91	161,03
23.11.2012	21	20	74	20	1	86	33	0,85	<100
28.11.2012									213,22
03.12.2012	26	21	86	26	0,8	88	34	1	
07.12.2012	21	18	77	23	0,7	87	32	0,92	
17.12.2012	22	21	75	20	0,6	88	34	0,85	
27.12.2012	18	18	83	27	1,1	88	33	0,9	
02.01.2013	19	18	79	25	0,8	89	33	1,2	
11.01.2013	21	21	84	29	0,8	89	34	1,15	
16.01.2013	15	18	91	27	0,9	86	33	1	
22.01.2013	30	24	92	28	1,4	90	33	1,21	

**Tabelle 5: tabellarische Darstellung der untersuchten Parameter eines Probanden an den verschiedenen Untersuchungstagen.**

### **3.2.2. Darstellung der Veränderung der Mittelwerte der Laborparameter im Verlauf des Versuchs**

Dargestellt werden die Mittelwerte der einzelnen Parameter (y-Achse) zu 8 Abnahmezeitpunkten

Zeitpunkt 0:

Start

Zeitpunkt 1:

nach 2 Wochen normalem Trinkverhalten (dokumentiert im Trinkprotokoll)

Zeitpunkt 2: :

nach 4 Wochen normalem Trinkverhalten (dokumentiert im Trinkprotokoll)

Zeitpunkt 3:

nach 2 Wochen Abstinenz

Zeitpunkt 4:

nach 4 Wochen Abstinenz

Zeitpunkt 5:

nach 2 Wochen  $3 * 0,25$  (bzw.  $0,22$ ) g Alkohol / kg Körpergewicht

Zeitpunkt 6:

nach 4 Wochen  $3 * 0,25$  (bzw.  $0,22$ ) g Alkohol / kg Körpergewicht

Zeitpunkt 7:

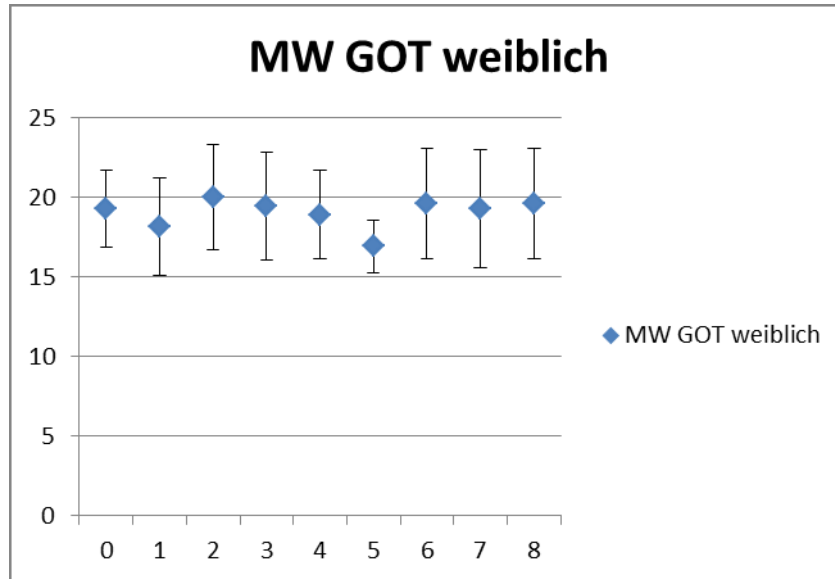
nach 2 Wochen  $7 * 0,25$  g (bzw.  $0,22$ ) Alkohol / kg Körpergewicht

Zeitpunkt 8:

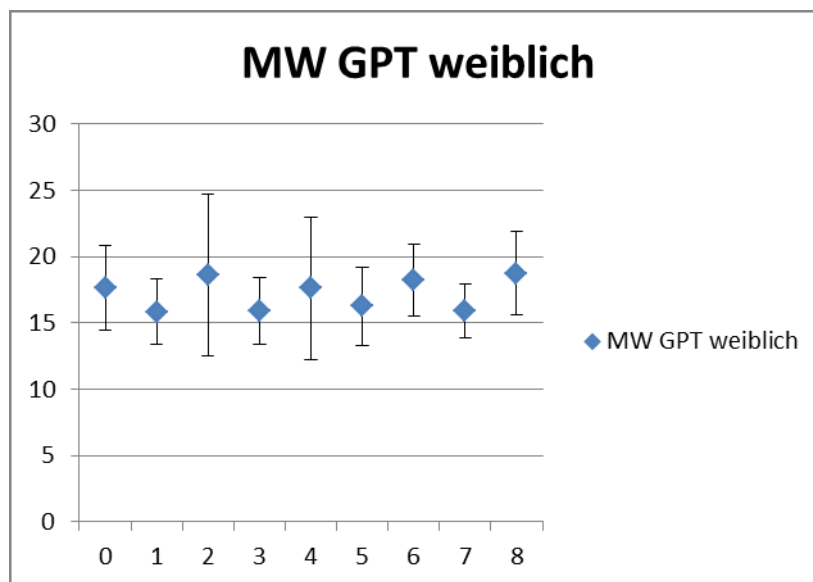
nach 4 Wochen  $7 * 0,25$  g (bzw.  $0,22$ ) Alkohol / kg Körpergewicht

Da es hierbei lediglich um Veränderungen der Laborparameter als Reaktion auf Erhöhungen der regelmäßigen Trinkmengen ging und – bezüglich des CDT – angesichts des fehlenden Bezugs der Normwertgrenzen auf die relative Alkoholbelastung, wurde auf eine Relation der Alkoholbelastung auf das Körpergewicht verzichtet.

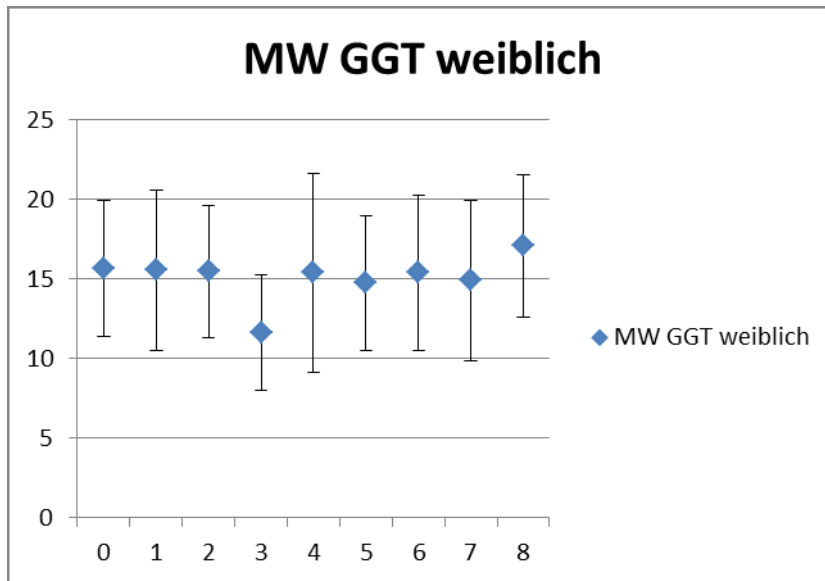
**weibliche Probandinnen:**



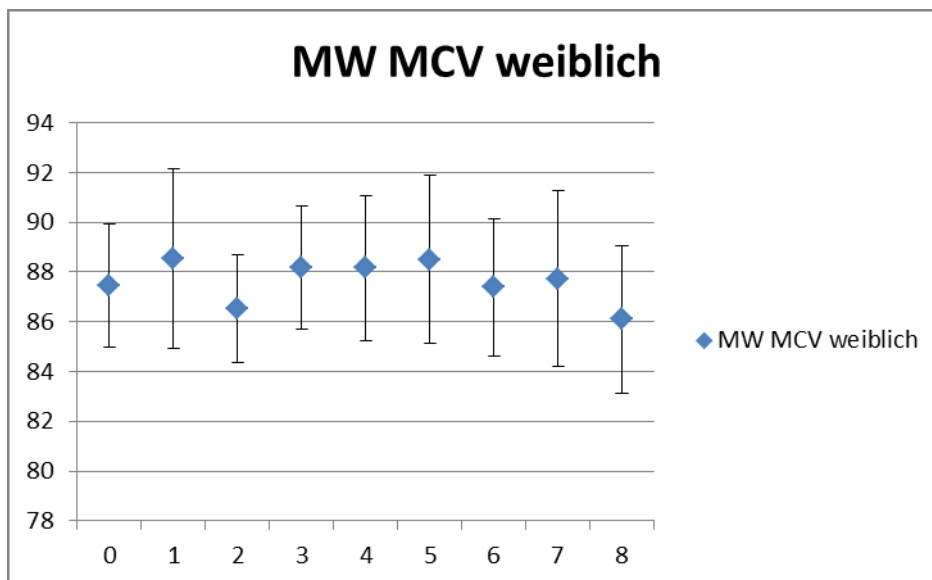
**Abb.16:** Darstellung der Mittelwerte der GOT/AST bei weiblichen Probanden im Verlauf des Versuchs. Auf der x-Achse sind die ersten acht Wochen des Versuchszeitraums aufgetragen (Woche 1-4: Aufzeichnung Trinkprotokoll; Woche 5-8: komplette Alkoholabstinenz), auf der y-Achse sind die Mittelwerte in U/l aufgetragen.



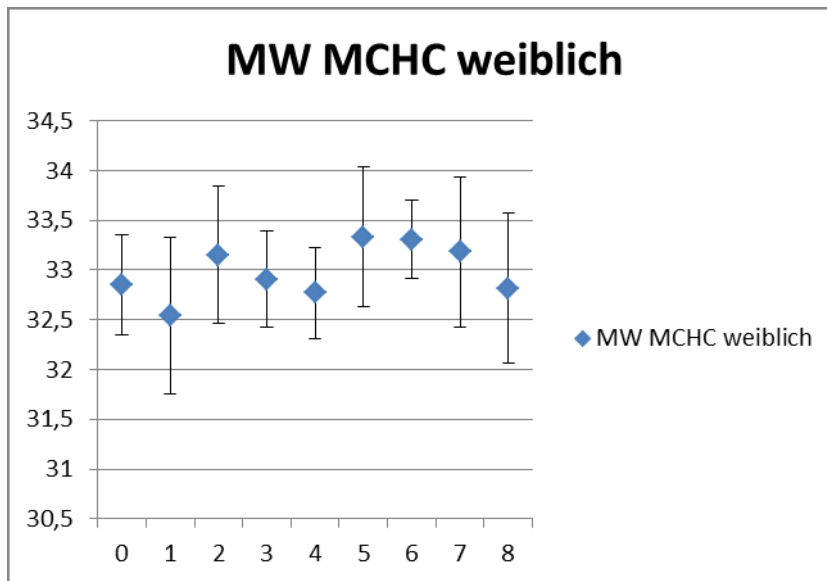
**Abb.17:** Darstellung der Mittelwerte der GPT/ALT bei weiblichen Probanden im Verlauf des Versuchs. Auf der x-Achse sind die ersten acht Wochen des Versuchszeitraums aufgetragen (Woche 1-4: Aufzeichnung Trinkprotokoll; Woche 5-8: komplette Alkoholabstinenz), auf der y-Achse sind die Mittelwerte in U/l aufgetragen.



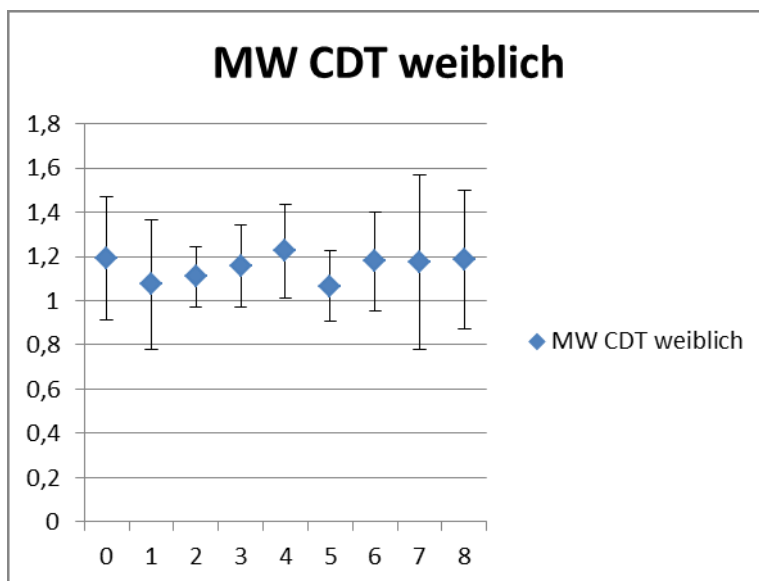
**Abb.18:** Darstellung der Mittelwerte der GGT (Gamma-Glutamyl-Transferase) bei weiblichen Probanden im Verlauf des Versuchs. Auf der x-Achse sind die ersten acht Wochen des Versuchszeitraums aufgetragen (Woche 1-4: Aufzeichnung Trinkprotokoll; Woche 5-8: komplette Alkoholabstinenz), auf der y-Achse sind die Mittelwerte in U/l aufgetragen.



**Abb.19:** Darstellung der Mittelwerte des MCV (mittleres korpuskuläres Volumen) bei weiblichen Probanden im Verlauf des Versuchs. Auf der x-Achse sind die ersten acht Wochen des Versuchszeitraums aufgetragen (Woche 1-4: Aufzeichnung Trinkprotokoll; Woche 5-8: komplette Alkoholabstinenz), auf der y-Achse sind die Mittelwerte in fl aufgetragen.



**Abb.20:** Darstellung der Mittelwerte des MCHC (mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration) bei weiblichen Probanden im Verlauf des Versuchs. Auf der x-Achse sind die ersten acht Wochen des Versuchszeitraums aufgetragen (Woche 1-4: Aufzeichnung Trinkprotokoll; Woche 5-8: komplette Alkoholabstinenz), auf der y-Achse sind die Mittelwerte in pg/dl aufgetragen.



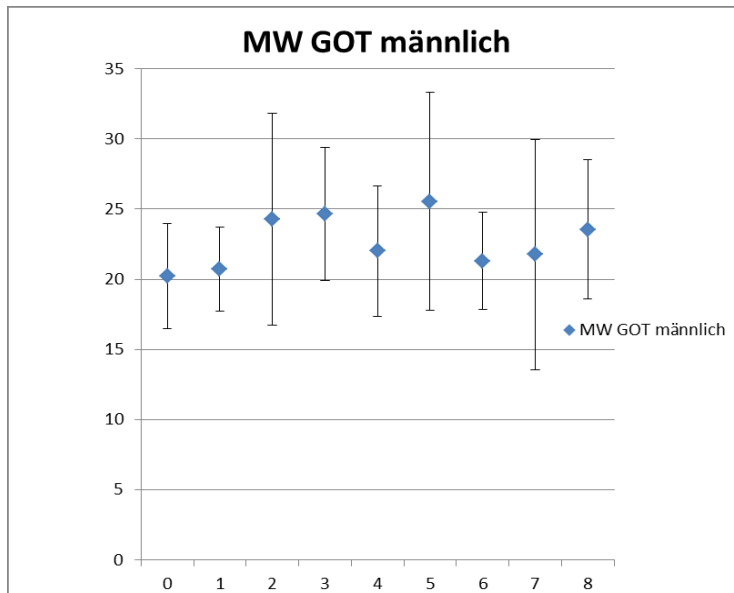
**Abb.21:** Darstellung der Mittelwerte des CDT (carbohydrate deficient transferrin) bei weiblichen Probanden im Verlauf des Versuchs. Auf der x-Achse sind die ersten acht Wochen des Versuchszeitraums aufgetragen (Woche 1-4: Aufzeichnung Trinkprotokoll; Woche 5-8: komplette Alkoholabstinenz), auf der y-Achse sind die Mittelwerte in % des Gesamttransferrins aufgetragen.

Die Unterschiede zwischen den Phasen sind im Vergleich mit den Standardabweichungen so minimal, dass von Veränderungen nicht ausgegangen werden kann, obwohl die biologischen Halbwertszeiten dies hätten erwarten lassen. (s. Tabelle 2, S.21)

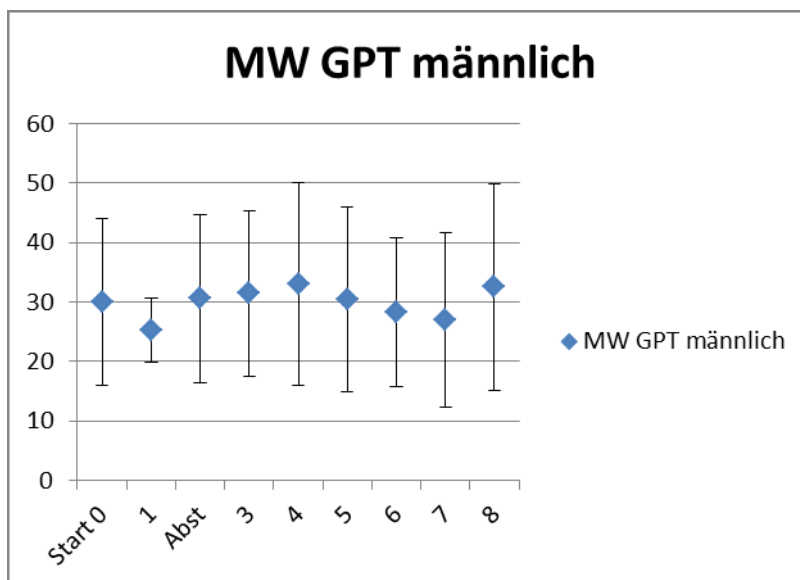
	Ausgangswert	Ende der Phase mit Alkoholbelastung ad libitum	Ende der Abstinenzphase	Ende der Phase mit niedriger Alkoholbelastung	Ende der Phase mit mittlerer Alkoholbelastung
GOT (U/l)	19,7 ± 2,4 15 - 22	18,4 ± 3,4 13 - 24	20,2 ± 5,3 12 - 30	18,3 ± 4,0 14 - 28	19,0 ± 5,2 11 - 30
GPT (U/l)	18,3 ± 5,9 12 - 31	16,3 ± 3,3 12 - 23	18,4 ± 8,9 10 - 43	18,8 ± 4,9 11 - 25	18,3 ± 4,5 12 - 27
yGT (U/l)	15,8 ± 5,9 9 - 26	17,1 ± 6,0 10 - 27	16,2 ± 10,0 6 - 40	16,3 ± 7,1 7 - 31	17,1 ± 6,1 9 - 30
MCV (fl)	87,3 ± 3,8 83 - 95	88,8 ± 3,7 85 - 94	88,0 ± 4,2 80 - 95	87,9 ± 5,5 80 - 97	86,7 ± 4,3 80 - 94
CDT %	1,11 ± 0,33 0,60 - 1,54	1,21 ± 0,34 0,76 - 1,80	1,09 ± 0,22 0,80 - 1,49	1,06 ± 0,33 0,49 - 1,52	1,20 ± 0,41 0,49 - 1,68

**Tabelle 6: Laborparameter zu Versuchsbeginn und jeweils in der letzten Woche jeder Phase bei Frauen. (Mittelwert ± Standardabweichung, Schwankungsbreite).**

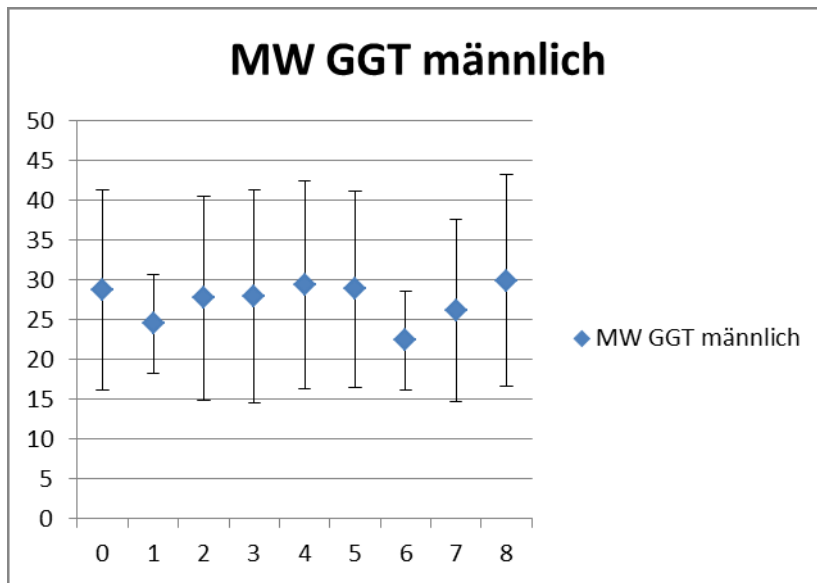
**Männliche Probanden:**



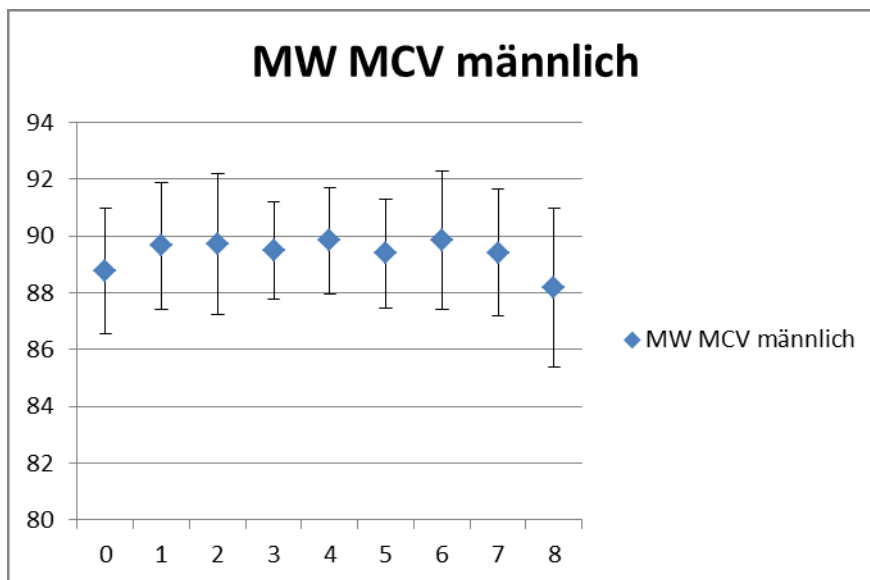
**Abb.22:** Darstellung der Mittelwerte der GOT/AST bei männlichen Probanden im Verlauf des Versuchs. Auf der x-Achse sind die ersten acht Wochen des Versuchszeitraums aufgetragen (Woche 1-4: Aufzeichnung Trinkprotokoll; Woche 5-8: komplette Alkoholabstinenz), auf der y-Achse sind die Mittelwerte in U/l aufgetragen.



**Abb.23:** Darstellung der Mittelwerte der GPT/ALT bei männlichen Probanden im Verlauf des Versuchs. Auf der x-Achse sind die ersten acht Wochen des Versuchszeitraums aufgetragen (Woche 1-4: Aufzeichnung Trinkprotokoll; Woche 5-8: komplette Alkoholabstinenz), auf der y-Achse sind die Mittelwerte in U/l aufgetragen.

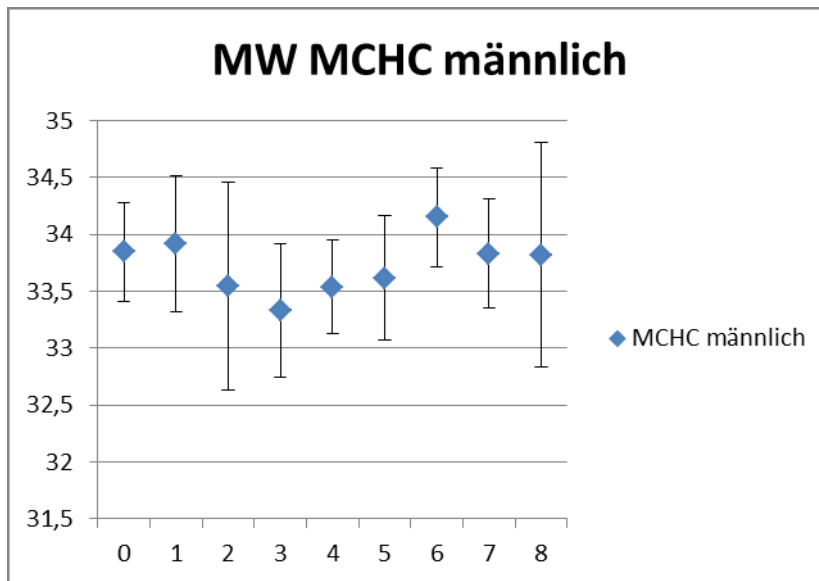


**Abb.24:** Darstellung der Mittelwerte der GGT (Gamma-Glutamyl-Transferase) bei männlichen Probanden im Verlauf des Versuchs. Auf der x-Achse sind die ersten acht Wochen des Versuchszeitraums aufgetragen (Woche 1-4: Aufzeichnung Trinkprotokoll; Woche 5-8: komplette Alkoholabstinenz), auf der y-Achse sind die Mittelwerte in U/l aufgetragen.

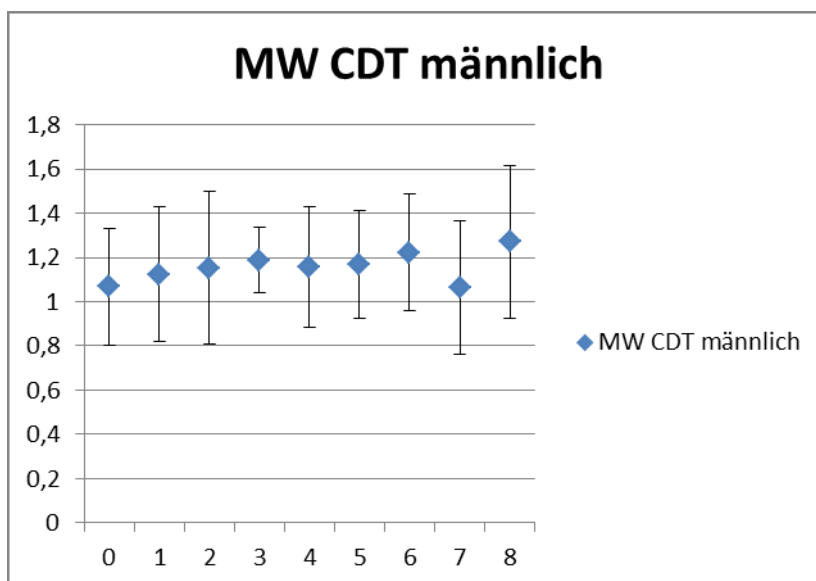


**Abb.25:** Darstellung der Mittelwerte des MCV (mittleres korpuskuläres Volumen) bei männlichen Probanden im Verlauf des Versuchs. Auf der x-Achse sind die ersten acht Wochen des Versuchszeitraums aufgetragen (Woche 1-4: Aufzeichnung Trinkprotokoll; Woche 5-8: komplette Alkoholabstinenz), auf der y-Achse sind die Mittelwerte in fl aufgetragen.





**Abb.26:** Darstellung der Mittelwerte des MCHC (mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration) bei männlichen Probanden im Verlauf des Versuchs. Auf der x-Achse sind die ersten acht Wochen des Versuchszeitraums aufgetragen (Woche 1-4: Aufzeichnung Trinkprotokoll; Woche 5-8: komplette Alkoholabstinenz), auf der y-Achse sind die Mittelwerte in pg/dl aufgetragen.



**Abb.27:** Darstellung der Mittelwerte des CDT (carbohydrate deficient transferrin) bei männlichen Probanden im Verlauf des Versuchs. Auf der x-Achse sind die ersten acht Wochen des Versuchszeitraums aufgetragen (Woche 1-4: Aufzeichnung Trinkprotokoll; Woche 5-8: komplette Alkoholabstinenz), auf der y-Achse sind die Mittelwerte in % des Gesamttransferrins aufgetragen.

Auch hier die Darstellung der Mittelwerte nach den Phasen in Verbindung mit den Standardabweichungen:

	Ausgangswert	Ende der Phase mit Alkoholbelastung ad libitum	Ende der Abstinenzphase	Ende der Phase mit niedriger Alkoholbelastung	Ende der Phase mit mittlerer Alkoholbelastung
GOT (U/l)	19,6 ± 3,8 15 - 24	23,0 ± 4,7 15 - 30	24,0 ± 4,8 18 - 32	20,6 ± 4,3 15 - 31	21,5 ± 4,5 15 - 27
GPT (U/l)	23,4 ± 5,6 16 - 31	26,8 ± 9,2 12 - 42	29,2 ± 11,8 15 - 56	24,7 ± 8,6 15 - 45	24,7 ± 10,0 13 - 51
yGT (U/l)	25,0 ± 12,5 8 - 44	26,5 ± 10,9 9 - 39	23,7 ± 11,4 9 - 43	24,5 ± 10,5 6 - 40	24,7 ± 9,7 8 - 41
MCV (fl)	89,1 ± 4,1 83 - 97	88,8 ± 4,1 84 - 97	88,7 ± 2,3 86 - 94	90,0 ± 3,1 86 - 96	88,7 ± 3,9 84 - 95
CDT %	1,03 ± 0,46 0,49 - 1,91	1,22 ± 0,61 0,49 - 2,07	1,21 ± 0,28 0,73 - 1,61	1,08 ± 0,36 0,58 - 1,55	1,25 ± 0,38 0,54 - 1,89

**Tabelle 7: Laborparameter zu Versuchsbeginn und jeweils in der letzten Woche jeder Phase bei Männern. (Mittelwert ± Standardabweichung, Schwankungsbreite).**

Zu erwarten wäre ein Abfall der Konzentration bzw. Aktivität der Laborparameter in bei Punkt 3 und 4 (Abstinenzphase) gegenüber Punkt 1 und 2 (normales, protokolliertes Trinkverhalten).

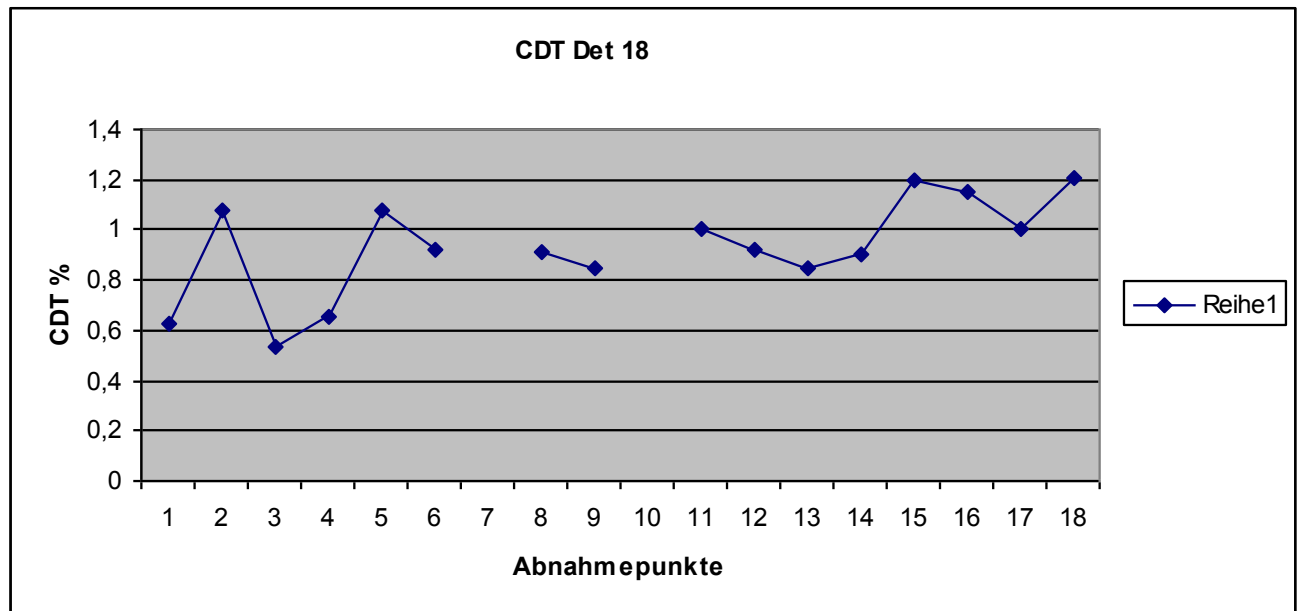
Ebenso wäre ein Anstieg während Phasen der kontrollierten Trinkmengen zu erwarten. (Anstieg von Phase 5 nach 8)

Bei allen Parametern ist dies in keinerlei Signifikanz zu erkennen.

Der Mittelwert des CDT liegt in allen Phasen, auch während der Abstinenzphase oberhalb von 1,0 %.

### 3.2.4. Darstellung des CDT-Verlaufs der einzelnen Probanden

Die Darstellungen der CDT-Verläufe aller Probanden finden sich im Anhang Anlage 7b

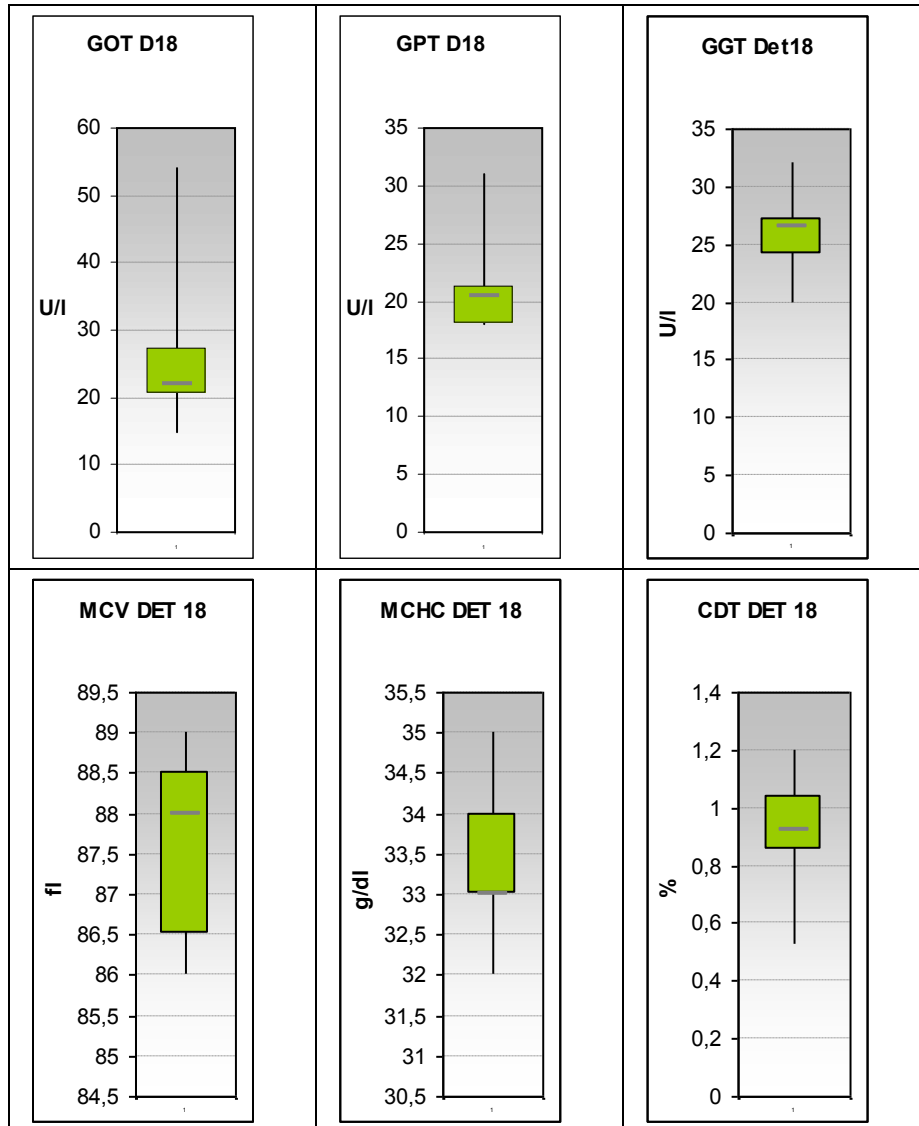


**Abb 28: Darstellung des CDT-Verlaufs eines Probanden in Abhängigkeit der Abnahmepunkte. Bei diesem Probanden wurde kein Blut zum Zeitpunkt 7 und 10 abgenommen.**

### 3.2.5. Darstellung der anderen Laborparameter im Boxplot:

Die Darstellungen der Parameter aller Probanden finden sich im Anhang Anlage 7c

**D 18**



**Abb 29: Darstellung der Laborparameter eines Probanden im Boxplot**

Die Darstellung des Boxplots zeigt den minimalen und maximalen Wert des Laborparameters innerhalb der Versuchsphase. Dieses wird durch die vertikale Linie dargestellt. Das Rechteck gibt die Werte vom oberen zum unteren Quartil, also vom 25. bis zum 75. Perzentil, an. Der Querstrich innerhalb des Rechtecks gibt den Median an.

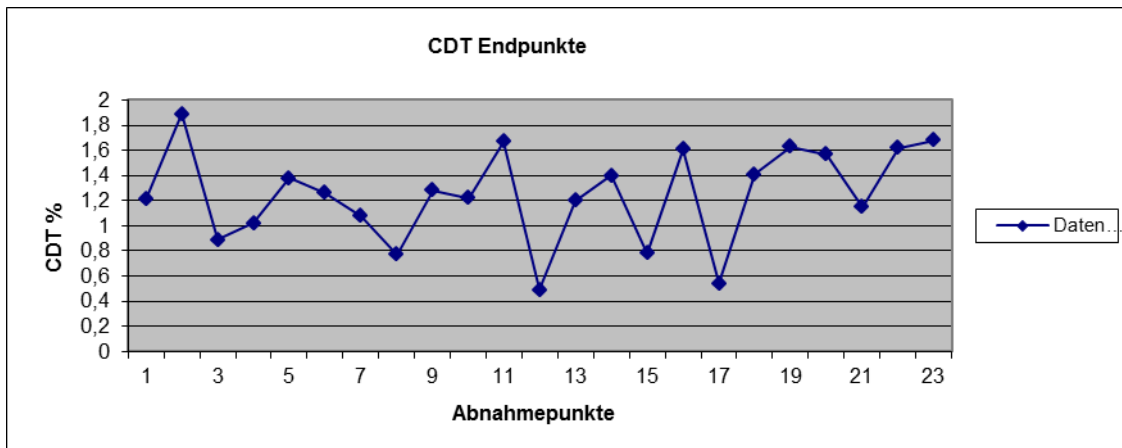
Bei einem signifikanten Abfall bzw. Anstieg eines Laborparameters müsste die Länge des Rechtecks bei den Probanden deutlich verlängert sein im Vergleich zu denen der Kontrollprobanden. Dies ist nicht der Fall.

Auch in dieser Darstellung lässt sich kein Zusammenhang zwischen der Konzentration der Laborparameter und den Phasen des Versuchs aufzeigen.

### 3.2.6. konfirmatorische Auswertung des Parameters CDT

Die vorgegebenen Eckdaten sind:

Die Nullhypothese lautet: Nach Phase 4 ist die mittlere CDT-Konzentration kleiner oder gleich 1,0%. Die zugehörige Alternativhypothese lautet: Nach Phase 4 liegt der CDT-Wert über 1,0%. Bei einem angenommenen Mittelwert von 1,5% und einer angenommenen Standardabweichung von 0,8% sollten 21 Probanden untersucht werden, um die Nullhypothese mit einer Wahrscheinlichkeit von 80% abzulehnen (alpha-Fehler 0,025, einseitiger t-Test).



**Abb. 30: Darstellung der CDT-Werte aller Probanden am Ende der Studie**

Der Mittelwert ist 1,246 %.

Die Standardabweichung beträgt 0,396%.

Bei 23 Probanden sind damit die Voraussetzungen zur Ablehnung der Nullhypothese gegeben.

Darstellung der CDT-Werte aller Probanden direkt nach der Abstinenzphase, also nach Phase 2:

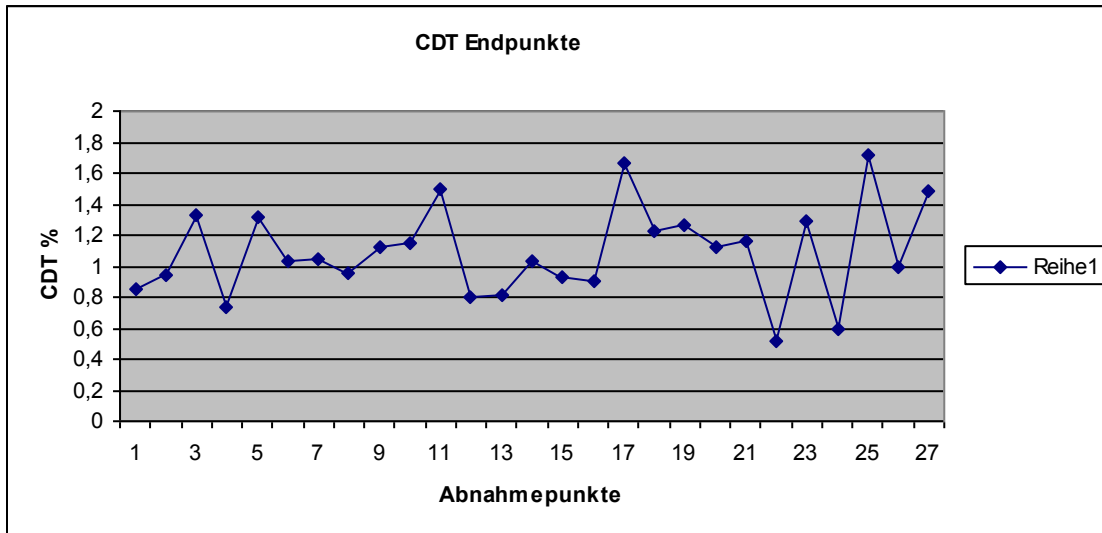


Abb. 31:

Der Mittelwert liegt hier bei 1,091 %.

Die Standardabweichung beträgt 0,292 %.

Selbst hier – nach der Abstinenzphase ist die Nullhypothese abgelehnt.

#### 4. DISKUSSION

Ziel dieser Arbeit ist es, unter einem kontrollierten Trinkverhalten, den Verlauf der Alkoholmarker GGT, GOT, GPT, MCV, Bilirubin und CDT zu beobachten.

Dabei geht es nur um ein Trinkverhalten fernab jeglichen Alkoholmissbrauchs oder sogar einer Alkoholabhängigkeit. Es geht um das Glas Bier oder Wein am Abend, das zum sogenannten „sozialen Trinkverhalten“ gehört.

Alkohol gilt in der westlichen Welt als allgemein akzeptiertes Genussmittel. Zwar ist seine toxische Wirkung als auch das Suchtpotenzial unbestritten, aber ein Krankheitswert wird dem Alkohol nur zugeschrieben, wenn es zu Folgeschäden kommt, wie z.B. Komplikationen auf der Verhaltensebene oder biochemischen Veränderungen. Es gibt keine quantitativ definierte Obergrenze des Alkoholkonsums, die eine Normabweichung vom normalen sozialen Trinkverhalten anzeigt.

Dies macht es für die Labordiagnostik schwierig, bei Parametern, deren Konzentration bzw. Aktivität im Blut durch Alkoholkonsum beeinflusst werden, Normbereiche zu ermitteln. Beim Kollektiv, das zur Ermittlung des Normbereichs herangezogen wird, soll jedoch meist vor der Blutentnahme eine Alkoholabstinenz für einige Wochen eingehalten werden. Sinnvoll ist aber sicher, hierbei den sozialen Alkoholkonsum nicht auszuschließen. Andererseits muss dann im individuellen Fall eine Alkoholwirkung als Ursache für Aktivitäts- bzw. Konzentrationsänderungen innerhalb der Normgrenzen berücksichtigt werden.

Wie in Kapitel 1 ausgeführt sind bei den in dieser Arbeit untersuchten Laborparametern die pathophysiologischen Grundlagen unterschiedlich. Die Normalisierungszeiten der Parameter liegen so, dass innerhalb der Beobachtungszeit von vier Wochen, das entspricht einer Phase der Studie, die Änderungen der Trinkgewohnheit, zumindest als Trend erkennbar sein muss.

Die in dieser Arbeit untersuchten Fragestellungen lauteten:

a) Querschnittsbetrachtung:

Zeigt sich eine Korrelation von der Höhe der Aktivität bzw. Konzentration der untersuchten Laborparameter zur angegebenen Alkoholbelastung?



b) Längsschnittbetrachtung:

Zeigt sich eine Erhöhung der Konzentration bzw. Aktivität der Marker, wenn die durchschnittliche Alkoholmenge pro Woche erhöht wird?

Falls ja, wäre auch eine Zunahme der Konzentration innerhalb des Normbereiches für eine Begutachtung zur Klärung einer Alkoholabstinenz oder einer deutlichen Verminderung des Alkoholkonsums relevant.

Die Abhängigkeit der Laborparameter von der Höhe des Alkoholkonsums ist für Fälle mit Alkoholkrankheit unter Berücksichtigung weniger Non-Responder unumstritten.

Nur wenige Arbeiten beschäftigen sich mit den Korrelationen bei geringen bis moderatem Alkoholkonsum, also innerhalb des sogenannten sozialen Trinkverhaltens. Auch diese Arbeit setzt hier an.

Wie sind nun die Ergebnisse einzuordnen?

## **4.1 GOT, GPT und GGT**

Diese Leberfunktionsparameter zählen schon lange zu den „klassischen“ Alkoholmarkern. GOT und GPT sind zytoplasmatische Enzyme, die bei einer Zerstörung der Leberzellen ins Plasma übergehen, GGT stellt dagegen ein Funktionsparameter dar, der z.B. auch bei einer Cholestase erhöht ist, bedingt durch die Enzyminduktion. Diese Induktion kann auch durch Alkohol erfolgen. (82)

Ein chronischer erhöhter Alkoholkonsum führt meist zu einer Erhöhung der GGT. Treten auch ethyltoxische Leberzellschädigungen auf, so sind auch die Aktivitäten der GOT und GPT deutlich erhöht. (77,78)

Andere Studien zeigen, dass diese drei Leberparameter nicht bei einem einmaligen Alkoholkonsum, selbst bei größeren Mengen, den Normwert überschreiten. (79, 80, 81)

Stranges et al untersuchten GOT, GPT und GGT bei Personen, die abstinent leben, bei Personen, die unregelmäßig und bei solchen, die regelmäßig trinken.

Ein klarer Zusammenhang zum Alkoholkonsum konnte bei Frauen nur bei der GGT aufgezeigt werden. Bei Männern war ein Zusammenhang bei GOT, GPT und GGT erkennbar. Bei Frauen zeigte sich ein Anstieg der GGT schon bei geringeren Trinkmengen im Vergleich zu den Männern. (113)

Haffner et al beschreibt die Zunahme der Leberenzymwerte im Verlauf einer 36 stündigen Alkoholbelastung. Die gemessenen Blutalkoholkonzentrationen lagen nicht hoch, da die Alkoholzufuhr jedoch über einen längeren Zeitraum erfolgte, wurde doch insgesamt eine größere Alkoholmenge aufgenommen. Es kam dabei zu leichten Anstiegen der GOT und GPT, während die GGT kaum über den Normbereich hinausging. (54) Eine Erhöhung der GGT über den Normbereich spricht für einen chronischen Alkoholabusus.

In dieser Studie sind wir bewusst innerhalb des sogenannten sozialen Trinkverhaltens geblieben. Es wurden nach einer Alkoholkarenz nur geringe Mengen Alkohol zu sich genommen, die jedoch nach einem Monat etwas gesteigert wurden.

Es zeigte sich bei diesen drei Parametern aber kein signifikanter Zusammenhang zwischen eingenommener Alkoholmenge und Aktivität der Enzyme.

In der Familiarisierungsphase der Studie sollten die Probanden Alkohol zu sich nehmen wie auch sonst. Die Alkoholmengen sollten nur in einem Trinkprotokoll festgehalten werden. Es war so möglich auch hier die Aktivität der Leberenzyme ins Verhältnis zu den eingenommenen Alkoholmengen zu setzen. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang.

#### **4.2 MCV und MCHC**

Die Blutbildparameter sind in der Labordiagnostik sehr konstante Parameter, die sich nur langsam ändern. Sensitivität und Spezifität einer MCV-Erhöhung sind im Vergleich zu den anderen hier behandelten Parametern am geringsten. (105)

Es gibt jedoch durchaus Studien, die dem MCV in der Diagnostik der Alkoholabhängigkeit eine höhere Wertigkeit geben. In einer Studie am Universitätsklinikum Tübingen wurden 175 männlichen und 68 weiblichen alkoholabhängigen Patienten jeweils 24 h nach stationärer Aufnahme Blut abgenommen und GGT, CDT und MCV bestimmt. Hier zeigte sich bei den Frauen für das MCV die höchste Sensitivität mit 71% (GGT 57%, CDT 49%), bei Männern lag die Sensitivität des MCV nur bei 46% (GGT 68%, CDT 48%). (53) Aufgrund der langen Lebensdauer von Erythrozyten verändert sich der Wert erst nach 2-3 Monaten.

Daher sind diese Erythrozytenindices in unserer Studie, bei der jeweils nach 4-wöchiger Phase eine Änderung des Trinkverhaltens und der Alkoholdosis erfolgte, nicht sinnvoll zu interpretieren. Unsere Auswertungen in Abhängigkeit zur Alkoholdosis, sowie auch die Darstellung des Verlaufs innerhalb des gesamten Versuchs bestätigen dies.

Nach längerer Abstinenz von mehreren Monaten kann jedoch die diagnostische Effizienz des MCV deutlich höher sein als z.B. die der GGT mit einer Halbwertszeit von nur 2-3 Wochen. (56) Dies spielt jedoch in unserem Versuchsaufbau keine Rolle.

Die eigenen Ergebnisse zeigen keine Zusammenhänge zwischen der Höhe des Alkoholkonsums unterhalb der Grenze zu pathologischen Trinkmustern und den überprüften Laborparametern. Es konnten keine Korrelation der Transaminasen und des MCV zu der Höhe der in den Trinktagebüchern dokumentierten Trinkmengen aufgezeigt werden, noch gerichtete Reaktionen der Parameter auf Änderungen des Trinkverhaltens. Beide Hypothesen sind bezüglich der Transaminasen und des MCV zweifelsfrei zu verwerfen. Es scheint also nicht gerechtfertigt, aus der Höhe der einzelnen Parameter und ihrer Entwicklung in der Längsschnittbeobachtung irgendwelche Rückschlüsse zu ziehen, schon gar nicht vor dem Hintergrund der hohen Anforderungen an die Aussagekraft, die im Rahmen von Begutachtungen zu stellen sind.

### 4.3 CDT

Auf den Parameter CDT – Carbohydrate deficient transferrin - wurde in diesem Versuchsaufbau, das Hauptaugenmerk gelegt.

Aber auch hier zeigte sich kein klares Bild in Abhängigkeit zur eingenommenen Alkoholmenge. Die Patientenverläufe innerhalb des Versuchs zeigten weder einen signifikanten Abfall der CDT-Konzentration am Ende der Abstinenzphase noch einen signifikanten Anstieg am Ende der kontrollierten Trinkphasen. Auch die Korrelation der CDT-Konzentration zur eingenommenen Alkoholmenge in Phase 1 mit Trinkprotokoll, in der die Alkoholdosis genau berechnet werden konnte, zeigt keinen signifikanten Zusammenhang. Die Studien zur Evaluation des in diesem Versuch verwendeten HPLC-Assays geben einen Graubereich der CDT-Konzentration zwischen 1% und 1,7% der Gesamttransferrinkonzentration an. Unterhalb 1,0 % CDT ist ein missbräuchlicher Alkoholkonsum nahezu ausgeschlossen, oberhalb der Konzentration von 1,7% gilt eine Alkoholabstinenz als nicht möglich.

In vielen verkehrsmedizinischen Gutachten wird jedoch die 1 % Konzentration von CDT als Cut off verwendet. Bei einer CDT-Konzentration über 1,0% wird ein Alkoholkonsum nicht ausgeschlossen.

Es wurde daher zur confirmatorischen Auswertung folgende Nullhypothese aufgestellt:

Nach Phase 4 des Versuchs (Ende des Versuchs) ist die mittlere CDT-Konzentration kleiner oder gleich 1,0%. Die zugehörige Alternativhypothese lautet: Nach Phase 4 liegt der CDT-Wert über 1,0%. Bei einem angenommenen Mittelwert von 1,5% und einer angenommenen Standardabweichung von 0,8% sollten 21 Probanden untersucht werden, um die

Nullhypothese mit einer Wahrscheinlichkeit von 80% abzulehnen (alpha-Fehler 0,025, einseitiger t-Test).

Die Bedingungen zur Auswertung: Anzahl der Probanden, Mittelwert und Standardabweichung sind erfüllt.

Die Nullhypothese ist mit unseren Ergebnissen daher abzulehnen.

Diverse Studien zeigen, dass eine Überschreitung des Normbereichs für CDT bereits bei einer Alkoholdosis von 50-80g/Tag über sieben Tage hinweg zu beobachten ist. Dieser Durchschnittswert über sieben Tage kann dabei durch dauerhafte Einnahme von geringen Alkoholmengen erfolgen als auch durch einzelne hohe Alkoholmengen (85,86).

CDT gilt daher als ein geeigneter Langzeitmarker für Alkoholkonsum. Verschiedene Studien zeigen jedoch durchaus differente Ergebnisse zur Validität.

Im Rahmen einer WHO/ISBRA-Studie wurde ein Anstieg der Konzentration an CDT bei steigender Alkoholaufnahme publiziert (87), jedoch bei wesentlich höheren Alkoholmengen, als in diesem Versuchsprotokoll.

Lott et al. führte CDT-Testungen bei 143 Medizinstudenten durch und korrelierte die Ergebnisse mit den in Gedächtnisprotokollen festgehaltenen Trinkmengen der Studenten. Abgefragt wurden die Trinkmengen der letzten zwei Wochen und der letzten 6 Monate. Es ergab sich auch hier keinerlei Korrelation. Dies wird allerdings darauf zurückgeführt, dass die von den Studenten angegebenen Trinkmengen rückwirkend von diesen unterschätzt wurden. (88)

In unserem Versuchsprotokoll sollten die Trinkmengen in Phase 1 auch in einem Trinkprotokoll festgehalten werden, jedoch nicht rückwirkend aus dem Gedächtnis, sondern sehr genau und detailliert direkt am Tag selbst. Die sehr genauen Angaben auch zum Anlass des Trinkens und in welcher Gesellschaft lassen die angegebenen Daten als zuverlässig erscheinen.

In anderen Studien z.B. von Anton et al. (89) wird CDT, vor allem in der Kombination mit GGT als geeigneter Marker für hohen Alkoholkonsum erkannt.

Brinkmann et al. untersuchten GGT und CDT bei abstinent lebenden Personen, bei Personen mit geringem Alkoholkonsum (unter 40g/Tag) und bei Alkoholikern (200-300g/Tag, Alkoholkonsum in den drei Wochen vor der Aufnahme). Bei der GGT konnte kein Unterschied zwischen abstinenten Personen (13 U/l +/- 12U/l) und Probanden mit moderatem Konsum (10 U/l +/- 8 U/l). festgestellt werden. Der Mittelwert des CDT lag bei moderatem Konsum (22 +/- 7 U/l) etwas höher als bei Abstinenz (12 +/- 5 U/l). Aufgrund einer anderen Messmethode wird das CDT in dieser Arbeit in U/l angegeben und nicht in der häufig verwendeten Maßeinheit %. (101)

Hietala et al. untersuchten abstinente und moderat trinkende (<40g/Tag) Personen im Vergleich zu stark trinkenden Personen (40-540g/Tag). Es wurden die Kombination GGT und CDT verglichen mit den bekannten Laborparametern GOT, GPT und MCV. Aufgeführt wurden hier Boxplots (analog zu dieser Arbeit im Kapitel 3.2.5). Hierbei ist kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der abstinenten Personen und der Gruppe der moderat trinkenden Personen zu erkennen. (93)

Dagegen zeigt Schmitt et al. (91) in einer Studie mit 241 Alkoholabstinenten, 92 moderaten Trinkern und 72 Personen mit chronischen Alkoholkonsum, dass CDT aufgrund seiner ungenügenden Spezifität und Sensitivität nicht geeignet ist zur Erkennung von chronischem Alkoholkonsum innerhalb einer unselektierten Population.

Hinsichtlich der Aussagekraft des CDT wird in aller Regel auf die Übersichtsarbeit von Stibler verwiesen [76]. Sie beschreibt in ihrem Review von 1991, dass einige Studien einen schwachen, aber signifikanten Zusammenhang zwischen einem Alkoholkonsum über 60 g/Tag und dem CDT- Wert festgestellt hätten [73; 116; 118]. Einige Arbeiten beschreiben hier einen geringen, jedoch signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe der CDT- Werte und dem Alkoholkonsum [116; 117; 119], wobei sich eine Arbeit auf ein Kollektiv von Frauen stützt [118]. Andere dieser Arbeiten beschreiben jedoch keinen Zusammenhang zwischen der Höhe des Alkoholkonsums und dem CDT-Wert [73; 120]. Insofern stellt sich grundsätzlich die Frage, ob dem Ergebnis tatsächlich die Bedeutung zukommt, die ihm häufig zugeordnet wird.

Nach unseren Ergebnissen wäre allenfalls bei Männern eine schwache lineare Korrelation zwischen der Höhe des Alkoholkonsums und dem CDT zu diskutieren. Im Falle einer signifikanten Korrelation wäre aber die Streubreite der Werte zu groß, als dass im Einzelfall eine in der Längsschnittbeobachtung festgestellte Veränderung innerhalb der Normwertgrenzen eine zweifelsfrei überzeugende Interpretation zuließe.

Zu beachten sind auch genetische Varianten des Transferrins, die bei einzelnen Personen zu erhöhten CDT-werten führen können (z.B. CDG-Syndrom). Bei einer Bestimmung des CDT mittels HPLC – wie auch in diesem Versuchsaufbau – sind die einzelnen Fraktionen jedoch gut abgrenzbar und auch genetische Varianten erkennbar.

Diese waren bei unseren Probanden nicht gegeben.

Weitere Studien zeigen, dass Rauchen bzw. Nichtrauchen, Adipositas Einfluss auf die CDT-Konzentration haben. (92)

Gerade in den Bereichen geringen Alkoholkonsums können diese vielen Faktoren die dosisabhängige Konzentrationszunahme des CDT beeinflussen.

Delanghe et al. (90) fasst diese differenten Ergebnisse in einem Übersichtsartikel im Hinblick auf die Verwendung in der forensischen Medizin zusammen und plädiert in seiner Schlussfolgerung dafür, sich nicht allein auf den Parameter CDT mit definierten Cutoffs zu stützen, sondern mehrere Parameter in ein Gutachten einzubeziehen.

#### **4.4 Ethylglucuronid**

Der Marker Ethylglucuronid im Urin hatte in diesem Versuchsaufbau die Funktion, in der Kontrollgruppe die Alkoholabstinenz zu überprüfen. Ebenso wurde dies ausgetestet während der Abstinenzphase über vier Wochen bei allen Probanden.

Hier wurden durchgängig ETG-Konzentrationen unter dem Messbereich erhalten. Die Abstinenzphasen sind also bei der Kontrollgruppe als auch bei den Probanden durchaus glaubwürdig.

Die ETG-Messungen im Urin während der kontrollierten Alkoholeinnahmen bestätigten diese Einnahmen, da die Werte erhöht waren.

Schon kurze Zeit nach Alkoholeinnahme, selbst von geringen Mengen, werden im Urin Konzentrationen oberhalb des Referenzbereiches gemessen. Es ist im Urin bis zu 80 Stunden nach Alkoholeinnahme nachweisbar. (27,28,83, 84)

Da Ethylglucuronid definitiv nur entstehen kann, wenn Ethanol im Blut war, ist es ein sehr spezifischer Marker.



## **4.5            Schlussfolgerung**

Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe zeigen, dass im Rahmen des sogenannten sozialen Trinkverhaltens, also bei Einnahme geringer Alkoholmengen, mit den gängigen Laborparametern GOT, GPT, GGT, MCV, MCHC und CDT kein signifikanter Zusammenhang zwischen Konzentration bzw. Aktivität und Alkoholdosis herzustellen ist.

Beide Fragestellungen in der Querschnitt- und Längsschnittbeobachtung sind deutlich zu verneinen.

Der Parameter Ethylglucuronid im Urin ist geeignet, Vorgaben der Abstinenz zu überprüfen. Der Parameter steigt aber auch deutlich in den Phasen der kontrollierten Alkoholeinnahme an. Die hier angewandte Normwertgrenze des CDT mit 1% ist sicher in Frage zu stellen. Selbst die Einführung eines zusätzlichen Graubereichs bis 1,7% scheint zu niedrig angesetzt. Der gutachterliche Rückschluss, ein über diese Norm erhöhtes CDT lasse bereits für sich alleine berechnete Zweifel an der Angabe einer Alkoholkonsumreduktion oder einer Alkoholabstinenz des Gutachtenpatienten zu, kann sicher so nicht mehr vertreten werden. Besser sind da die bereits von einigen Laboren erhöhten Grenzen für einen Normalbereich des CDT von < 1,75 %, den Kontrollbereich von 1,75 – 2,50 % und den pathologischen Bereich > 2,50 %. Geht man zudem von einem Geschlechtsunterschied in der Sensitivität des CDT aus, so wären Überlegungen hinsichtlich der Festlegung geschlechtsspezifisch unterschiedlicher Normwertgrenzen zur Diskussion zu stellen

Selbst am Ende der Abstinenzphase (Phase 2) des Versuchsprotokolls liegt der Mittelwert des CDT über 1%, am Ende des gesamten Versuchs, also nach achtwöchiger kontrollierter Einnahme von geringen Alkoholmengen, die zum normalen Trinkverhalten gehören (1-2 Glas Wein pro Woche), ist der Mittelwert des CDT ebenso deutlich über 1%.

Hier ist sicher zu empfehlen, den CDT-Wert über einen längeren Verlauf zu beobachten. Abstinenzphasen sind am besten mit unangekündigten Urinabnahmen und Bestimmung des Ethylglucuronids im Urin zu überprüfen. In Kombination mit anderen Laborparametern als auch genauer Anamnese durch Fragebogen bzw. psychologische Gutachten lässt sich ein genaueres Bild über das Alkoholtrinkverhalten des Probanden bekommen.

Keinesfalls darf ein einzelner Laborparameter den Ausschlag für das Ergebnis eines Gutachtens geben. Dies ist ja auch schon gängige Praxis.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Studie sollte untersucht werden, inwieweit gängige Laborparameter in der Alkoholdiagnostik (GOT, GPT, GGT, MCV und CDT), auch innerhalb der Normwertgrenzen Aussagen über den Alkoholkonsum im Rahmen des „sozialen Trinkverhaltens“ erlauben.

Insgesamt 23 Proband/innen haben sich an der insgesamt viermonatigen Studie beteiligt, Diese war in vier Phasen von jeweils vier Wochen aufgeteilt.

In der ersten Phase sollte das normale Trinkverhalten genau protokolliert werden. Diese Angaben ermöglichten eine Berechnung der Alkoholdosis pro Woche/kg Körpergewicht. Die untersuchten Laborparameter konnten dann in Korrelation zu diesen Alkoholmengen gesetzt werden. (Querschnittsdarstellung) Hier zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Konzentration bzw. Aktivität der Laborparameter und Höhe der eingenommenen Alkoholmenge.

Die zweite Phase war eine komplette Alkoholabstinenzphase. Der erwartete Abfall der Laborparameter GOT, GPT, GGT und CDT konnte nicht nachgewiesen werden. Der Mittelwert des CDT lag knapp über 1%, also über dem Cut-off-Wert, der oft zur Bestätigung einer Alkoholabstinenz herangezogen wird.

In Phase 3 und 4 wurden jeweils genau definierte Alkoholmengen eingenommen. In Phase 4 war dies die doppelte Menge im Vergleich zu Phase 3. Es waren aber immer nur geringe Alkoholmengen.

Auch hier zeigte sich kein eindeutiger Anstieg der Laborparameter.

Es konnte also weder eine Korrelation von Transaminasen, MCV und CDT zu den Alkoholmengen, die in den Trinkprotokollen angegeben waren, hergestellt werden, noch gerichtete Reaktionen der Parameter auf Änderungen des Trinkverhaltens aufgezeigt werden.

Vor dem Hintergrund der hohen Anforderungen an die Aussagekraft der Veränderung der Laborparameter, die im Rahmen von Begutachtungen gestellt werden, kann man von der Höhe der Parameter und ihrer Entwicklung in der Längsschnittbeobachtung keine Rückschlüsse auf das Trinkverhalten ziehen.

Am Ende von Phase 4 lag der Mittelwert des CDT-Wert mit 1,246% des Gesamt-transferrins deutlich über dem Cut-off-Wert.

CDT-Werte im sogenannten Graubereich zwischen 1,0% und 1,7% lassen also nicht auf einen übermäßigen Alkoholkonsum schließen. Selbst nach einer Abstinenzphase lag der Mittelwert noch über 1%, sodass ein CDT-Wert im Graubereich auch nicht unbedingt darauf rückschließen lässt, dass eine Alkoholabstinenz nicht eingehalten wurde.

Ein verkehrsmedizinisches Gutachten, das darlegen soll, dass kein übermäßiger Alkoholkonsum erfolgt ist, kann sich nicht allein auf einen CDT-Wert stützen.

Wichtig ist die Verlaufsbeobachtung verschiedener Parameter über einen längeren Zeitraum.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Singer MV (1999)  
Alkoholkonsum - wann gesundheitsförderlich, wann schädlich? Einige aktuelle Thesen zur Alkoholkrankheit und zu alkoholassozierten Organerkrankungen. Sucht, Studium generale, Universitätsverlag C.Winter, 1.Auflage, Heidelberg.
- 2 Arndt T  
Labor und Diagnose, Lothar Thomas, 6. Auflage (2005), S. 945 – 953
- 3 ClinRep<sup>®</sup> Arbeitsanleitung für die on-line Bestimmung von CDT im Serum mittels HPLC, Version 3.0, 02/06
- 4 Jeppsson JO, Kristensson H, Fimiani C (1993)  
Carbohydrate-Deficient Transferrin quantified by HPLC to Determine Heavy Consumption of Alcohol.  
Clin. Chem. 39 : 2115 – 2120
- 5 Musshoff F (2002)  
Chromatographic methods for the determination of markers of chronic and acute alcohol consumption  
Journal of Chromatography B, 781: 457 – 480
- 6 Bedienungsanleitung Modular, Roche
- 7 Empfehlungen zur Anpassung der Richtlinien des Bundesgesundheitsamts von 1966 an Gesetze, Verordnungen und Rechtsprechung. Herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Verkehrsmedizin und der Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie. Blutalkohol (2003) 38, 39-42
- 8 Blutalkoholbestimmung – Validierung und Ermittlung der Messunsicherheit gemäß internationalen Standards. Blutalkohol (2004) 41, 299-318
- 9 Wurst FM, Thon N, Weinmann W (2009)  
Direkte Ethanolmetabolite in Blut und Urin: Relevanz in Diagnose und Therapie alkoholbezogener Störungen.  
Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie 10(3): 82-85
- 10 Schlögl H (2005)  
Verteilung von Ethylglucuronid in Leichengewebe und Körperflüssigkeiten und präanalytische Stabilität“  
Inaugural-Dissertation Medizinische Fakultät Freiburg
- 11 Dresen S, Weinmann W, Wurst FM (2004)  
Forensic confirmatory analysis of ethylsulfat – a new marker for alcohol consumption – by liquid chromatography/electrospray ionization/tandem mass spectrometry.  
J Am Soc Mass Spectrom 15: 1644-1648
- 12 Helander A, Beck O (2004)  
Mass Spectrometric identification of ethyl sulfate as an ethanol metabolite in humans  
Clin Chem 50: 936-937
- 13 Richter K, Abel U, Klar R, Köbberling J, Trampisch HJ, Windeler J (1988)  
Die Grundlagen der Validierung einfacher, diagnostischer Tests  
Klin Wochenschrift 66:655-661
- 14 Fluss R, Faraggi D, Reiser B  
Estimation of the Youden Index and it's associated cutoff point

- 15 Schubert W, Mattern R (2009)  
Urteilsbildung in der Medizinisch-psychologischen Fahreignungsdiagnostik –  
Beurteilungskriterien  
Kirschbaumverlag GmbH, ISBN 978-3-7812-1678-5: 172-180.
- 16 Institut für Rechtsmedizin-Universität Freiburg: Ethylglucuronid und  
Alkoholkonsum, Informationsblatt
- 17 Wohlfarth A, Thierauf A, Weinmann W, Wurst FM, Halter CC (2008)  
Ethylglucuronidkonzentrationen im Urin nach Aufnahme sehr geringer  
Ethanolmengen  
Poster zum 1. Deutschen Suchtkongress, Mannheim (2008)
- 18 Constantino A, Digregorio EJ, Korn W, Spayd S, Rieders F (2006)  
The effect of the use ethylglucuronide concentrations in urine  
J Anal Toxicol 30: 659-662
- 19 Skipper GE, Weinmann W, Wurst FM (2004)  
Ethylglucuronide (ETG): A new marker to detect alcohol use in recovering  
physicians.  
Journal of medical licensure and discipline 90: 14-17
- 20 Hoiseth G, Bernard JP, Stephanson N, Normann PT, Christophersen AS,  
Morland J, Helander A (2008)  
Comparison between the urinary alcohol markers EtG, EtS and GTOL/5-HIAA in  
a controlled drinking experiment  
Alcohol & Alcoholism 43 (2): 187-191
- 21 Wojcik MH, Hawthorne JS (2007)  
Sensitivity of commercial ethylglucuronide (ETG) testing in screening for alcohol  
abstinence  
Alcohol and Alcoholism 42 (4): 317-320
- 22 Allen JP, Litten RZ, Anton R, Cross GM (1994)  
Carbohydrate-deficient transferrin as measure of immoderate drinking: remaining  
issues.  
Alcohol Clin Exp Res 18: 799-812
- 23 Auwärter V (2006)  
Fettsäureethylester als Marker exzessiven Alkoholkonsums. Analytische  
Bestimmung im Haar und in Hautoberflächenlipiden mittels Headspace-  
Festphasenmikroextraktion und Gaschromatographie-Massenspektrometrie  
Inauguraldissertation, Humboldt-Universität Berlin
- 24 Alte D, Luedemann J, Rose HJ, John U (2004)  
Laboratory markers carbohydrate-deficient transferrin, gamma-  
glutamyltransferase, and mean corpuscular volume are not useful as screening tools  
for high-risk drinking in the general population: results from the study of health in  
Pomerania (SHIP)  
Alcohol Clin Exp Res 28: 931-940
- 25 Goll M, Schmitt G, Ganßmann B, Aderjan R (2002)  
Excretion profiles of ethyl glucuronide in human urine after internal dilution.  
J Anal Toxicol 26: 262-266
- 26 Schmitt G, Aderjan R (2000)  
Abstinenzkontrolle durch Überprüfung des Ethanolstoffwechsels (Ethylglucuronid)  
In: Aderjan R (Hrsg.): Marker missbräuchlichen Alkoholkonsums.  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart: 69-81.

- 27 Schmitt G, Aderjan R, Keller T, Wu M (1995)  
Ethylglucuronide: an unusual ethanol metabolite in humans. Synthesis,  
analytical data and determination in serum and urine.  
J Anal Toxicol 19: 91-94
- 28 Schmitt G, Drönner P, Skopp G, Aderjan R (1997)  
Ethyl glucuronide concentration in serum of human volunteers, teetotalers and  
suspected drinking drivers.  
J Forensic Sci 42: 1099-1102
- 29 Schmitt G, Aderjan R, Drönner P (1998)  
Formation and elimination of ethyl glucuronide in serum of alcoholics and social  
drinkers  
Supplement to alcoholism, Clinical and Exp Research 22:166
- 30 Zimmer H (2000)  
Ethylglucuronid – Entwicklung eines Enzymimmunoassaya und Festlegung eines  
Grenzwertes für Alkoholmissbrauch.  
Dissertation, Universität Heidelberg
- 31 Goll M (2002)  
Das Ausscheidungsfenster und Ausscheidungsverhalten von Ethylglucuronid in  
Humanurin  
Dissertation Universität Heidelberg
- 32 Drönner P, Schmitt G, Aderjan R, Zimmer H (2002)  
A kinetic model describing the pharmacokinetics of ethylglucuronide in humans  
Forensic Sci Int 3285: 1-6
- 33 Kamil IA, Smith NJ, Williams RT (1952)  
A new aspect of ethanol metabolism: Isolation of ethyl glucuronide  
J Biochem 51:32-33
- 34 Jaakonmaki PI, Knox KL, Hornig EC MG (1967)  
The characterisation by gas liquid chromatography of ethyl- $\beta$ -D-glucuronic acid as  
a metabolite of ethanol in rat and man.  
Eur J Pharmacol 1:63-70
- 35 Kozu T (1973)  
Gas chromatographic analysis of ethyl-  $\beta$ -D-glucuronide in humane urine  
Shinzu Igaku Zasshi 21:595-601
- 36 Kamil IA, Smith JN, Williams RT (1952)  
The metabolism of aliphatic alcohols. The glucuronic acid conjugation of acyclic  
aliphatic alcohols  
Biochem J 53: 129-136
- 37 Guder WG (1980)  
Einflussgrößen und Störfaktoren bei klinisch- chemischen Untersuchungen  
Internist 21: 533-542
- 38 Wurst FM, Kempter C, Metzger J, Seidl S, Alt A (2000)  
Ethyl glucuronide: a marker of recent alcohol consumption with clinical and  
forensic implications  
Alcohol 20: 111-116
- 39 Aderjan R (2003)  
Beurteilungskriterien der Kraftfahreignung aus toxikologischer Sicht.  
T+K 70(3): 143
- 40 Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie (1974)  
Hrsg. Bartholome VE,8, Verlag Chemie, 4. Auflage Weinheim

- 41 Ladewig D (1996)  
Sucht und Suchtkrankheiten. Beck'sche Reihe, S.12-16  
Ch.Beck Verlag, München
- 42 Deutsche Hauptstelle gegen Suchtgefahren e.V. (2000)  
Jahrbuch Sucht 2001, S.7, Neuland-Verlagsgesellschaft, Geesthacht
- 43 Borkenstein RF, Crowther RF, Shumate RP, Ziel WB, Zylman R (1974)  
The role of the drinking driver in traffic accidents  
Blutalkohol 11:3-131
- 44 Weltgesundheitsorganisation (1995)  
ICD 10, S.87-100  
In : Internationale Klassifikation psychischer Störungen, Dilling H, Mombour W, Schmidt MH (Hrsg), 2.Auflage, Hans Huber Verlag, Bern Göttingen, Seattle, Toronto.
- 45 Madea B, Brinkmann B (2003)  
Handbuch gerichtliche Medizin, Band 2  
Springer Verlag, 448-450
- 46 Hansen Marcus Andreas (2007)  
Retrospektive Untersuchung zu den Auswirkungen der Einführung der Atemalkoholkonzentration als gerichtsverwertbares Beweismittel im Ordnungswidrigkeitenrecht  
Rheinische Friedrich Wilhelm-Universität Bonn
- 47 Lauer Jörn (2009)  
Bedeutung der Alkoholkonsummarker Ethylglucuronid und Ethylsulfat und deren retrospektive Anwendung in einer klinischen Studie zur medikamentenunterstützten Alkoholentwöhnungstherapie  
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg/Breisgau
- 48 Halter Claudia Christine (2009)  
Forensische Bedeutung polarer Ethanolmetabolite und ihre Detektion mittels LC-MS/MS  
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg/Breisgau
- 49 Bastian Bettina (2001)  
Persönlichkeit und Alkohol- Einfluss auf die Reaktionssicherheit  
Diplomarbeiten Agentur, 29-34
- 50 Krüger Hans-Peter (1995)  
Das Unfallrisiko unter Alkohol  
Gustav-Fischer Verlag, VI
- 51 Lund, P.V.; Jahn, E. (1966)  
Gutachten des Bundesgesundheitsamtes zur Frage Alkohol bei Verkehrsstraftaten  
Kirschbaum Verlag
- 52 Soyka Michael, Küfner Heinrich (2008)  
Alkoholismus-Missbrauch und Abhängigkeit  
Georg Thieme Verlag
- 53 Soyka,Michael (1999)  
Klinische Alkoholismusdiagnostik  
Steinkopff, Darmstadt
- 54 Haffner, Hans Thomas; Krämer Michael, Zink, Peter (1988)  
Veränderungen der Leberenzymwerte im Verlauf einer 36 stündigen Alkoholbelastung  
Blutalkohol, Vol.25 , 116 -126

- 55 Haffner, Hans-Thomas; Becker, Ines-Sabine; Mann, Karl (1989)  
Zur Sensitivität klinisch-chemischer Marker des Alkoholismus nach kurzfristiger  
anlaßbezogener Alkoholkarenz  
Blutalkohol, Vol. 26, 114 -122
- 56 Haffner, Hans.Thomas; Dettling, Andrea (2008)  
Labordiagnostik bei Alkoholfragestellungen in der Fahreignungsbegutachtung  
Blutalkohol, Vol.45: 167-174
- 57 Soyka, Michael (1995)  
Die Alkoholkrankheit-Diagnose und Therapie  
Chapman u. Hall, Weinheim
- 58 Schubert, Wolfgang; Schneider, Walter; Eisenmenger, Wolfgang; Stephan, Egon  
(2005)  
Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahrereignung-Kommentar 2.Auflage  
Kirschbaum Verlag, Bad Godesberg
- 59 Triebig, G.; Kentner,M.; Schiele,R. (2014)  
Arbeitsmedizin 4.Auflage  
Kapitel 46 Verkehrsmedizin (Haffber, Dettling)  
Gentner Verlag
- 60 Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahrereignung (2009)  
Berichte der Bundesanstalt für Straßenwesen  
Mensch und Sicherheit Heft M115
- 61 Lund, P.V.; Jahn, E. (1977)  
Alkohol und Strassenverkehr, zweites Gutachten des Bundesgesundheitsamtes  
Verlag E.Esda KG, Bochum
- 62 Teschke, R. (1985)  
Gamma-glutamyltransferase and other markers for alcoholism  
In: Seitz, H.; Kommerell, B. ,  
alcohol-related diseases in gastroenterology  
Springer, Berlin
- 63 Bell, Helge; Steensland, Heidi (1987)  
Serum Activity of Gamma-glutamyltranspeptidase (GGT) in Relation to Estimated  
Alcohol Consumption and Questionnaires in Alcohol Dependence Syndrome  
British Journal of Addiction, Vol.82: 1021-1026
- 64 Beresford, T. P.; Blow, F. C.; Hill, E.; Lucey, M. R. (1990):  
Comparison of CAGE questionnaire and computerassisted  
laboratory profiles in screening for covert alcoholism.  
Lancet, 336: 482-485
- 65 Schmidt, E; Schmidt, F.W. (1980)  
Noch einmal GGT: Induktion in der Leber = Anstieg im Serum?  
DMW 105/27: 967-969
- 66 Keil, E. (1990)  
Determination of enzyme activities in serum for the detection of xenobiotic effects on  
the liver  
Exp Pathol 39/3/4: 157-164
- 67 Bode, J.C.; Kuhn, C. (1992)  
Leberschäden durch organische Lösungsmittel  
DMW 117/28/29: 1127 -1129
- 68 Weber, P.; Dölle, W. (1992)  
Isolierte Erhöhung der GGT  
DMW 117/8: 317-318



- 69 v.Herbay, A.; Strohmeyer, G. (1994)  
Die erhöhte GGT. Ursachen und Interpretationen  
DMW 119/30: 1041-1044
- 70 Thomas, L (1993)  
Labor und Diagnose  
Die medizinische Verlagsgruppe, Marburg: 107
- 71 Goedde, H.W.; Agarwal, D.P. (1989)  
Alcoholism: Biomedical and genetic aspects  
Pergamon Press, New York
- 72 Sillanaukee, P.; Seppä, K.; Koivula, T. (1991)  
Effect of acetaldehyde on hemoglobin: HbA1-ach as a potential marker of heavy drinking  
Alcohol 8: 377-381
- 73 Behrens, U.; Worner, T.M., Braly L.F.; et al. (1988)  
Carbohydrate deficient transferrin, a marker for chronic alcohol consumption in different ethnic populations  
Alcohol Clin Exp Res 12: 427-432
- 74 Kanitz, R.D.; Wetterling, T.; Missler U. (1993)  
Carbohydrate deficient transferrin als Indikator zur Objektivierung eines pathologischen Alkoholkonsums.  
Fortschr Diagn 4 (Praxis Report 5)
- 75 Heyne, K.; Weidinger, S. (1992)  
Diagnostik und Nosologie der Glykanose CDG („Carbohydrate deficient glycoproteinsyndrom“)  
Monatsschr Kinderheilkd 140: 822-827
- 76 Stibler, H (1991)  
Carbohydrate deficient transferrin in serum: a new marker of potentially harmful alcohol consumption reviewed  
Clin Chem 37: 2029-2037
- 77 Adjarov, D.; Iwanow, E.D.(1973)  
Neue Aspekte der klinischen Bedeutung der gamma-Glutamyl-Transpeptidasebestimmung im Serum.  
Acta Hepato-Gastroenterol. 20: 315-324
- 78 Bode, J.C.; Kruse, G.; Mexas, P.;Martini,G.A. (1984)  
Alkoholfettleber, Alkoholhepatitis und Alkoholzirrrose. Trinkverhalten und Häufigkeit klinischer, klinisch-chemischer und histologischer Befunde bei 282 Patienten.  
Dtsch.med.Wschr. 109: 1516-1521
- 79 Wietholz, H.; Colombo, J.P. (1976)  
Das Verhalten der Gamma-Glutamyltranspeptidase und anderer Leberenzyme im Plasma während der Alkoholentziehungskur.  
Schw. Med. Wschr. 106: 981-987
- 80 Clark,P.; Kreitman,N.; Plant,M. (1982)  
Drivers, binge drinking, and gamma-glutamyltranspeptidase.  
Brit.med.J. 285: 1656-1657
- 81 Devgun,M.; Dunbar,J.A.; Hagart, J.; Martin, B.T.; Ogston, S.A. (1985)  
Effects of acute and varying amounts of alcohol consumption on alkaline phosphatase, aspartate transaminase and gamma-glutamyl-transferase.  
Alcoholism 9: 235-237

- 82 Thomas, L. (1980)  
Enzymdiagnostik der Leberkrankheiten.  
Medica 1: 822-825
- 83 Wurst, FM; Skipper, GE; Weinmann, W (2003)  
Ethyl glucuronide – the direct ethanol metabolite on the threshold from science to routine use.  
Addiction, 98 (Suppl.2), 51-61
- 84 Wurst, FM; Seidl, S; Sachs, H; Besserer, K; Reinhardt, G; Schüttler, R (1995)  
Ethylglucuronide – evaluation of a new marker of alcoholism  
Alcohol Alcohol, 30:560
- 85 Arndt T (2001)  
Biomarker des Alkoholkonsums – eine Übersicht  
Toxichem Krimtech, 78: 419-430
- 86 Stibler, H; Borg, S; Joustra, M (1991)  
A modified method for the assay of carbohydrate deficient transferrin (CDT) in serum  
Alcohol alcohol Suppl. 1: 451-454
- 87 Helander, A; Tabakoff, B (1997)  
Biochemical markers of alcohol use and abuse: experiences from the Pilot Study of the WHO/ISBRA collaborative Project on state and trait markers of alcohol. International society for Biomedical Research on Alcoholism.  
Alcohol Alcohol 32: 133-144
- 88 Lott, JA; Curtis, LW; Thompson, A; Gechlick, GA; Rund, DA (1998)  
Reported alcohol consumption and the serum carbohydrate-deficient transferrin test in third-year medical students.  
Clinica Chimica Acta 276: 129-144
- 89 Anton, RF; Lieber, C; Tabakoff, B (2002)  
Carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyltransferase for the detection and monitoring of alcohol use: Results from a multisite study.  
Alcohol Clin Exp Res, 26-8: 1215-1222
- 90 Delanghe, Jr; de Buyzere, ML (2009)  
Carbohydrate deficient transferrin and forensic medicine  
Clinica chimica Acta 406: 1-7
- 91 Schmitt, UM; Stiebe, P; Jüngst, D; Bilzer, M; Wächtler, M; Heberger, S (1998)  
Carbohydrate-deficient transferrin is not a useful marker for the detection of chronic alcohol abuse.  
European Journal of Clin. Invest. 28: 615 – 621
- 92 Whitfield, JB; Fletcher, LM; Murphy TI (1998)  
Smoking, obesity, and hypertension alter the dose-response curve and test sensitivity of carbohydrate-deficient transferrin as a marker of alcohol intake.  
Clin Chem 44: 2480 -2489
- 93 Hietala J; Koivisto H; Anttila P; Niemelä O (2006)  
Comparison of the combined marker GGT-CDT and the conventional laboratory markers of alcohol abuse in heavy drinkers, moderate drinkers and abstainers.  
Alc Alc 41: 528-533
- 94 Niemelä O (2016)  
Biomarkers-based approaches for assessing alcohol use disorders.  
Int J Environ Res Public Health 13, 166

- 95 Kornhuber L; Kornhuber HH; Backhaus B; Kornhuber A; Kaieserauer C; Wanner W (1989)  
The normal values of gamma-glutamyltransferase are falsely defined up to now: on the diagnosis of hypertension, obesity and diabetes with reference to „normal“ consumption of alcohol.  
VersMed41: 78-81
- 96 Aithal GP; Thornes H; Dwarakanath AD; Tanner AR (1998)  
Measurement of carbohydrate-deficient-transferrin (CDT) in a general medical clinic: is the test useful in assessing alcohol consumption?  
Alc Alc 33: 304-309
- 97 Antilla P; Järvi K; Latvala J; Blake JE; Niemelä O (2003)  
Diagnostic characteristics of different carbohydrate-deficient transferrin methods in the detection of problem drinking: effects of liver disease and alcohol consumption.  
Alc Alc 38: 415-420
- 98 Arndt T (2001)  
Carbohydrate-deficient transferrin as a marker of chronic alcohol abuse: a critical review of preanalysis, analysis and interpretation.  
Clin Chem 47: 13-27
- 99 Bianchi V; Ivaldi A; Raspagni A, Arfini C, Vidali M (2010)  
Use of carbohydrate-deficient transferrin (CDT) and a combination of GGT and CDT (GGT-CDT) to assess heavy alcohol consumption in traffic medicine.  
Alc Alc 45: 247-251
- 100 Borucki K; Schreiner R; Dierks J; Jachau K; Krause D; Westphal S, Wurst FM; Luley C; Schmidt-Gayk H (2005)  
Detection of recent ethanol intake with new markers: comparison of fatty acid ethyl esters in serum and of ethyl glucuronide and the ratio of 5-hydroxytryptophole acetic acid in urine.  
Alcohol Clin Exp Res 29: 781-787
- 101 Brinkmann B; Köhler H; Banaschak S; Berg A; Eikelmann B; West A; Heinecke A (2000)  
ROC analysis of alcohol markers – 100% specificity.  
Int J Legal Med 113: 293-299
- 102 Chen J; Conigrave KM; Macaskill Whitfield JB; Irwig L (2003)  
Combining carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyltransferase to increase diagnostic accuracy for problem drinking.  
Alc Alc 38: 574-582.
- 103 Greiling und Gressner (Hrsg)  
Lehrbuch der klinischen Chemie und Pathobiochemie  
3.Auflage, Schatthauser
- 104 Helander A; Fors M; Zakrisson B (2001)  
Study of axis-shield new %-CDT immunoassay for quantification of carbohydrate-deficient transferrin in serum.  
Alc Alc 36: 406-412.
- 105 Hock B; Schwarz M; Domke I; Grunert VP; Wuertemberger M; Schiemann U; Horster S; Limmer C; Stecker G; Soyka M (2005)  
Validity of carbohydrate-deficient transferrin (%CDT), y-glutamyltransferase (y-GT) and mean corpuscular erythrocyte volume (MCV) as biomarkers for chronic alcohol abuse: a study in patients with alcohol dependence and liver disorders of non-alcoholic and alcoholic origin.  
Addiction 100: 1477-1486.

- 106 Mundle G; Ackermann K; Munkes J; Steinle D; Mann K (1999)  
Influence of age, alcohol consumption and abstinence on the sensitivity of carbohydrate-deficient transferrin,  $\gamma$ -glutamyltransferase and mean corpuscular volume.  
*Alc Alc* 34: 760-766.
- 107 Mundle G; Munke J; Ackermann K; Mann K (2000)  
Sex differences of carbohydrate-deficient transferrin,  $\gamma$ -glutamyltransferase, and mean corpuscular volume in alcohol-dependent patients.  
*Alc Clin Exp Res* 24: 1400-1405.
- 108 Mundle G; Ackermann K; Günthner A; Munkes J; Mann K (1999) Treatment outcome in alcoholism – a comparison of self-report and the biological markers carbohydrate-deficient transferrin and  $\gamma$ -glutamyl transferase.  
*Eur Addict Res* 5: 91-96.
- 109 Musshoff F; Albermann E; Madea B (2010)  
Ethyl glucuronide and ethyl sulfate in urine after consumption of various beverages and foods – misleading results?  
*In J Legal Med* 124: 623-630.
- 110 Sillanaukee P; Aalto M; Seppä K (1998)  
Carbohydrate-deficient transferrin and conventional alcohol markers as indicators for brief intervention among heavy drinkers in primary health care.  
*Alc Clin Exp Res* 22: 892-896.
- 111 Singer und Teysen (Hrsg.)  
*Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten.*  
2. Auflage. Springer.
- 112 Skopp G; Schmitt G; Pötsch L; Dröner P; Aderjan R; Mattern R (2000) Ethyl glucuronide in human hair.  
*Alc Alc* 35: 283-285.
- 113 Stranges S; Freudenheim JL; Muti P; Farinara E; Russell M; Nochajski TN; Trevisan M (2004)  
Differential effects of alcohol drinking pattern on liver enzymes in men and women.  
*Alc Clin Exp Res* 28: 949-956.
- 114 Teschke R (1985)  
Gamma-glutamyltransferase and other markers for alcoholism.  
*In: Seitz H, Kommerell B (Hrsg.)*  
*Alcohol-related diseases in gastroenterology.* Springer, Berlin.
- 115 Wu A; Chanarin I; Levi AJ (1974)  
Macrocytosis of chronic alcoholism.  
*Lancet* I: 829-830.
- 116 Stibler H, Borg S, Joustra M (1986)  
Micro anion exchange chromatography of carbohydrate-deficient transferrin in serum in relation to alcohol consumption.  
*Alc Clin Exp Res* 10: 535-544.
- 117 Stibler H, Borg S, Joustra M (1991) A modified method for the assay of carbohydrate-deficient transferrin (CDT) in serum. *Alc Alc Suppl* 1: 451-454.
- 118 Stibler H, Dahlgren L, Borg S (1988)  
Carbohydrate-deficient transferrin (CDT) in serum in women with early alcohol addiction.  
*Alcohol* 5: 393-398.

- 119 Stibler H, Hultcrantz R (1987)  
Carbohydrate-deficient transferrin in serum in patients with liver disease. *Alc Clin Exp Res* 11: 468-473.
- 120 Schellenberg F, Bénard JY, Le Goff AM, Bourdin C, Weill J (1989) Evaluation of carbohydrate-deficient transferrin compared with Tf index and other markers of alcohol abuse.  
*Alc Clin Exp Res* 13: 605-610.

## 7. ANHANG

### Anlage A1: Information zur Suche von Probanden

#### Gesucht werden

**für eine Studie des Zentrallabors in Zusammenarbeit mit dem Institut für Rechts- und Verkehrsmedizin der Universität Heidelberg**

**gesunde alkoholgewöhnte Probanden (männlich /weiblich)**

**Die Studie beschäftigt sich mit dem Einfluss von Änderungen des Alkoholtrinkverhaltens auf bestimmte Laborparameter, die auf Alkoholkonsum reagieren.**

Die Studie geht über **4 Monate**.

Monat 1: Führen eines Trinktagebuchs: Sie halten Ihre üblichen Trinkgewohnheiten bei und schreiben dies in einem Protokollbogen auf.

Monat 2: Alkoholabstinenz: Hier darf kein Alkohol getrunken werden. Die Einhaltung der Alkoholabstinenz wird durch geeignete Laboruntersuchungen in unregelmäßigen Abständen unangekündigt kontrolliert.

Monat 3: Kontrollierte Alkoholbelastung Phase 1: Pro Woche wird an drei Tagen jeweils 1 Glas Wein oder 1 Flasche Bier getrunken. Darüber hinaus darf kein Alkohol konsumiert werden. Auch dies wird durch geeignete Laborparameter kontrolliert

Monat 4: Kontrollierte Alkoholbelastung Phase 2: Täglich wird ein Glas Wein oder eine Flasche Bier getrunken. Kein darüber hinausgehender Alkoholkonsum, Kontrollen wie in Monat 3.

In diesem Zeitraum wird in regelmäßigen Abständen Blut abgenommen und daraus die entsprechenden Laborparameter bestimmt. Es wird ebenfalls Urin untersucht.

Die Studie ist von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Heidelberg genehmigt.

**Wein und Bier werden gestellt. Nach erfolgreichem Durchlaufen der Studie erhalten Sie eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 200€**

Bei Interesse bitte bei Herrn Zorn melden. Sie erhalten dann detaillierte Informationen.

Email: [markus.zorn@med.uni-heidelberg.de](mailto:markus.zorn@med.uni-heidelberg.de) Telefon: 06221/5639028

## **Anlage A2: Fragebogen für Studienteilnehmer**

Information: Ihre Daten werden nur für die Studie verwendet, und anonymisiert in Statistiken ausgewertet.

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Gewicht:

Größe:

Nehmen Sie freiwillig an der Studie teil?

Haben Sie in den letzten 48 Stunden Alkohol zu sich genommen (Auch kleinste Mengen. z.B. bei Pralinen zählen)

\_\_\_ Ja

\_\_\_ Nein

Wieviel Alkohol nehmen sie durchschnittlich pro Woche zu sich?

Nehmen sie regelmäßig Medikamente ein? Wenn ja, welche?

Haben Sie in den letzten 48 Stunden außer den regelmäßig verabreichten Medikamenten zusätzlich andere Arzneimittel eingenommen?

Was haben Sie zum Frühstück zu sich genommen?

Haben Sie Allergien oder chronische Erkrankungen?

Hatten sie in den vergangenen 7 Tagen einen Infekt?

**Anlage A3: Checkliste beim ersten Gespräch mit Probanden**

**CHECKLISTE**

**1. Gespräch**

**Name:**

**Datum:**

- A) Erläuterung der Studie, Visitenkarte für Rückfragen \_\_\_\_\_
- B) Aushändigung Studienprotokoll und Einverständniserklärung \_\_\_\_\_
- C) Aushändigung Trinkprotokoll \_\_\_\_\_
- D) Untersuchung und Anamnese: \_\_\_\_\_

**Wohnort:**

**Geburtsdatum:**

**Telefon:**

**Email:**

**Grösse:**

**Gewicht:**

**Medikamenteneinnahme:**

**Diabetes?**

**Lebererkrankungen?**

**Einnahme von Suchtmitteln (Zigaretten, Alkohol, Drogen)?**

**Andere Erkrankungen:**

**Blutdruck:**

**Sonstiges:**

- E) Blutentnahme: 1 Serum-, 1 Li-Heparin-, 1 EDTA-, 1 Citrat-, 1 BKS-Monovette
- F) Urinabgabe
- G) Phase 3 + 4 Bier oder Wein?
- H) Nächster Gesprächstermin

**Unterschrift: Proband:**

**M.Zorn:**



## **Anlage A4 : Testprotokoll HPLC-Analyse CDT**

### **Probenvorbereitung:**

- 100 µl Serum in 1 ml Verdünnungslösung pipettieren, das Probengefäß enthält 1 ml Verdünnungslösung mit Fe(III) zur Sättigung des Transferrins der Probe mit Eisen
- 10 Sekunden mischen
- Mindestens 30 Minuten im Kühlschrank inkubieren (dunkel, 4 °C)
- 5 Minuten bei 10000 g (das entspricht bei einem Rotorradius von 7 cm 11500 UpM) in der Hettich-Tischzentrifuge (Hettich EBA) zentrifugieren
- Die so vorbereitete Probe wird zur HPLC-Analyse eingesetzt (Stabilität der aufgearbeiteten Probe: bei Raumtemperatur mindestens 24 Stunden, bei 4 °C mindestens 7 Tage und bei -20 °C mindestens 3 Monate).

### **HPLC-Analyse:**

400 µl des Überstandes werden in die HPLC-Anlage injiziert. Die einzelnen Transferrinfraktionen werden in der Reihenfolge: Asialo-, Monosialo-, Disialo-, Trisialo-, Tetrasialo-, Penta- und Hexasialotransferrin durch einen Gradienten zwischen den Laufmitteln A und B mit steigenden Anteilen von B eluiert. Die Gradienteneinstellungen werden der jeweiligen HPLC-Säule angepasst (Beispiel für das Gradientenprogramm s. u.), indem hinsichtlich der besten Auftrennung der Fraktionen optimiert wird. Die entsprechenden Retentionszeiten können über die einzelnen Peaks in der Testlösung, die alle Transferrinfraktionen enthält, den einzelnen Fraktionen zugeordnet werden. Eventuell zusätzlich vorhandene Peaks, die nicht den Transferrinfraktionen zuzuordnen sind, werden bezüglich der Integration unterdrückt.

### **Geräteeinstellungen:**

Probengeber (Autosampler):	Injektionsvolumen 400 µl, Injektionsintervall ca. 15 - 19 min (je nach eingesetzter Trennsäule)
HPLC-Pumpe:	Gradientenpumpe, Flussrate 1,4 ml/min
Säulenofen:	40 °C
UV/VIS-Detektor:	460 nm
Chromatographiedauer:	12 - 16 min (je nach eingesetzter Trennsäule)

**Gradientenprogramm:**

Der Gradient wird mit den Laufmitteln A und B gebildet (Gradientenpumpe), nach Betätigung des automatischen Schaltventils (ASV) wird mithilfe einer isokratischen Pumpe Laufmittel C rückwärts zum Auswaschen der Vorsäule durch die Vorsäule gepumpt.

Beispiel der Fa. Recipe für ein 12-min-Programm bei konstanter Flussgeschwindigkeit von 1,4 ml/min:

Zeit (min)	% A	%B	ASV Position	Vorgang Vorsäule	Vorgang Anal. Säule
0,0	100	0	1	Beladung	Beladung
2,0	98	2	1	Beladung	Beladung
3,0	95	5	2	Spülen	Elution
10,0	76	24	2	Spülen	Elution
11,0	73	27	2	Spülen	Elution
11,1	100	0	1	Reequilib.	Reequilib.
12,0	100	0	1	Reequilib.	Reequilib.

**Anlage A5:**

**Tabellarische Darstellung aller Laborparameter der Probanden**

<b>D18</b>									
Datum	GOT	GPT	AP	GGT	BILI	MCV	MCHC	CDT	ETG
20.09.2012	18	18	77	24	1	87	33	0,63	
08.10.2012	27	21	78	27	0,8	88	35	1,08	
18.10.2012	54	31	83	29	1	88	34	0,53	
25.10.2012	28	26	76	32	0,9	86	35	0,65	
02.11.2012	35	22	74	27	1	89	32	1,08	<100
09.11.2012	25	20	76	24	1,2	89	33	0,92	113,68
12.11.2012									140,11
16.11.2012	22	19	85	26	1,2	86	34	0,91	161,03
23.11.2012	21	20	74	20	1	86	33	0,85	<100
28.11.2012									213,22
03.12.2012	26	21	86	26	0,8	88	34	1	
07.12.2012	21	18	77	23	0,7	87	32	0,92	
17.12.2012	22	21	75	20	0,6	88	34	0,85	
27.12.2012	18	18	83	27	1,1	88	33	0,9	
02.01.2013	19	18	79	25	0,8	89	33	1,2	
11.01.2013	21	21	84	29	0,8	89	34	1,15	
16.01.2013	15	18	91	27	0,9	86	33	1	
22.01.2013	30	24	92	28	1,4	90	33	1,21	

<b>D11</b>									
Datum	GOT	GPT	AP	GGT	BILI	MCV	MCHC	CDT	ETG
16.07.2012	19	18	67	8	0,6	83	34	1,11	
03.08.2012	20	16	68	10	0,7	87	33	1,81	
10.08.2012	21	16	71	9	0,7	86	35	1,06	
23.08.2012	15	12	69	9	0,8	84	35	1,38	
30.08.2012	16	15	67	11	0,6	85	34	1,14	<100
06.09.2012	17	14	69	10	0,7	84	34	0,94	<100
14.09.2012	17	14	71	11	0,8	88	34	1,33	<100
20.09.2012	21	15	71	9	1	87	33	1,61	<100
28.09.2012	19	16	67	9	0,6	86	32	1,36	
04.10.2012	28	19	80	11	0,5	86	32	1,41	
11.10.2012	18	16	76	12	0,7	87	33	1,97	
19.10.2012	19	16	76	6	1	86	34	1,5	
25.10.2012	18	14	65	6	0,8	86	34		
31.10.2012	19	12	68	10	0,7	84	33	1,99	
09.11.2012	17	14	71	9	0,6	85	33	1,83	
16.11.2012	17	13	63	8	0,6	84	34	1,89	

<b>D 10</b>									
Datum	GOT	GPT	AP	GGT	BILI	MCV	MCHC	CDT	ETG
12.06.2012	15	20	52	23	0,4	88	33	1,32	
23.08.2012	13	14	51	26	0,4	87	34	1,36	
30.08.2012	15	16	56	26	0,8	85	33	1,33	
06.09.2012	16	16	57	27	0,4	85	34	1,8	
12.09.2012	11	17	51	25	0,4	86	35	1,11	<100
19.09.2012	12	19	48	19	0,4	87	34	1,13	<100
28.09.2012	11	19	56	26	0,4	86	33	1,28	<100
04.10.2012	25	43	63	40	0,5	87	32	1,33	<100
12.10.2012	21	32	51	34	0,4	87	32	1,68	
16.10.2012	16	21	56	32	0,4	86	35	1,17	
25.10.2012	14	20	52	29	0,4	86	35	1,2	
30.10.2012	18	23	62	31	0,4	86	35	1,36	
07.11.2012	12	24	58	30	0,3	86	34	1,08	
14.11.2012	15	20	49	33	0,4	86	34	1,2	
23.11.2012	13	14	61	30	0,5	85	34	1,31	
30.11.2012	11	17	61	30	0,6	85	33	0,89	

<b>D 9</b>									
Datum	GOT	GPT	AP	GGT	BILI	MCV	MCHC	CDT	ETG
01.06.2012	24	29	22	40	1	97	33	0,49	
06.06.2012	23	29	29	34	0,8	93	35	0,74	
15.06.2012	20	23	29	37	0,9	97	33	0,53	
27.06.2012	22	26	28	39	1,1	97	32	0,49	<100
06.07.2012	24	24	30	34	0,7	96	33	0,49	<100
16.07.2012	23	28	32	51	0,5	93	33	1,5	<100
20.07.2012	29	37	36	52	0,5	96	34	1,22	<100
25.07.2012	27	32	37	47	0,7	97	34	0,86	<100
02.08.2012	29	33	31	43	1	94	33	0,73	<100
09.08.2012	24	24	25	39	1,2	94	33	0,49	
16.08.2012	21	24	29	36	1,1	93	33	0,72	
23.08.2012	18	19	26	33	1	97	34	0,28	
29.08.2012	22	28	23	40	0,9	96	32	0,58	
06.09.2012	23	21	31	33	0,8	97	33	0,46	
14.09.2012	70	36	30	34	1	94	33	0,65	
21.09.2012	33	41	28	39	1,1	96	34	0,59	
28.09.2012	26	29	31	41	1	95	32	1,02	

<b>D 8</b>									
Datum	GOT	GPT	AP	GGT	BILI	MCV	MCHC	CDT	ETG
14.05.2012	19	21	83	24	0,6	89	34	1,9	
10.08.2012	24	23	80	29	0,5	91	33	1,91	
16.08.2012	19	20	75	29	0,6	93	34	2,08	
23.08.2012	20	16	75	32	0,6	93	33	1,28	
28.08.2012	20	21	85	34	0,6	92	33	2,07	
06.09.2012	22	21	73	32	0,7	89	33	1,6	277
13.09.2012	18	18	76	27	0,6	93	34	1,61	<100
21.09.2012	23	22	75	22	0,4	91	33	1,35	<100
28.09.2012	30	56	68	28	0,3	90	33	1,31	<100
05.10.2012	17	28	79	28	0,4	92	34	0,85	
11.10.2012	16	19	78	27	0,5	93	33	1,3	
18.10.2012	16	13	73	25	0,4	92	33	1,24	
26.10.2012	15	18	71	23	0,6	90	35	0,79	
02.11.2012	20	19	77	26	0,4	90	33	1,23	
09.11.2012	17	19	78	26	0,5	93	33	1,2	
15.11.2012	15	20	90	26	0,5	91	34	1,2	
21.11.2012	18	20	90	28	0,3	90	33	1,34	
29.11.2012	15	19	80	28	0,6	91	33	1,38	

<b>D 7</b>									
Datum	GOT	GPT	AP	GGT	BILI	MCV	MCHC	CDT	ETG
10.05.2012	14	24	50	20	0,7	93	34	1,13	
05.06.2012	22	31	55	26	0,6	95	34	1,17	
15.06.2012	15	19	48	19	0,4	96	33	0,76	
26.06.2012	17	23	53	24	0,6	94	34	1,15	
05.07.2012	23	25	71	18	1,1	87	34	0,89	<100
11.07.2012	16	15	48	21	0,4	95	33	1,07	<100
19.07.2012								1,33	<100
26.07.2012	16	17	52	17	0,6	93	34	1,03	<100
02.08.2012	17	17	57	18	0,5	94	33	0,68	
09.08.2012	15	14	49	21	0,6	92	33	0,58	
16.08.2012	15	15	53	19	0,8	95	34	0,9	
21.08.2012	22	25	58	22	0,4	96	33	1,06	
01.09.2012	14	13	64	26	0,5	92	33	1,51	
06.09.2012	16	14	55	21	0,7	96	34	1,29	
12.09.2012	16	11	50	19	0,6	95	34	0,89	
24.09.2012	20	21	54	22	0,6	93	32	1,26	

<b>D 6</b>									
Datum	GOT	GPT	AP	GGT	BILI	MCV	MCHC	CDT	ETG
10.05.2012	15	35	67	22	1,1	90	33	1,06	
05.06.2012	17	31	71	24	1,1	90	33	0,83	
15.06.2012	22	31	65	28	0,6	90	33	1,05	
26.06.2012	21	29	63	21	0,6	87	34	1,78	
05.07.2012	22	26	61	17	0,5	90	32	1,12	<100
11.07.2012	33	36	61	25	0,6	90	32	1,04	<100
26.07.2012	24	29	72	32	0,5	86	33	1,54	<100
09.08.2012	21	25	64	29	0,6	87	33	0,58	
16.08.2012	22	34	63	30	0,9	87	33	1,06	
21.08.2012	17	25	53	25	0,5	89	33	0,82	
01.09.2012	20	24	62	19	0,6	86	34	1,26	
06.09.2012	20	24	65	23	0,6	89	34	0,84	
12.09.2012	19	25	62	22	0,5	89	34	1,15	
24.09.2012	27	27	58	23	0,9	86	33	1,08	

<b>D 5</b>									
Datum	GOT	GPT	AP	GGT	BILI	MCV	MCHC	CDT	ETG
16.04.2012	20	18	42	14	0,4	81	32	1,08	
08.06.2012	21	18	37	9	0,5	85	33	0,6	
15.06.2012	17	16	38	11	0,7	85	33	0,68	
26.06.2012	22	17	39	17	0,6	87	32	1,19	
05.07.2012	23	16	36	12	0,6	85	31	0,91	<100
11.07.2012	21	15	33	16	0,4	86	32	0,64	<100
19.07.2012	20	11	34	12	0,4	84	32	0,67	<100
26.07.2012	20	11	34	9	0,3	85	33	0,95	<100
02.08.2012	22	12	31	11	0,5	83	32	0,74	
09.08.2012	23	16	40	14	0,4	86	33	0,55	
16.08.2012	19	12	36	12	0,6	87	32	0,85	
21.08.2012	19	13	36	13	0,4	86	33	0,49	
06.09.2012	24	19	42	12	0,5	87	33	1,1	
12.09.2012	19	16	37	13	0,5	83	32	0,69	
20.09.2012	24	22	32	12	0,6	86	32	0,84	
25.09.2012	19	23	42	18	0,5	85	31	0,64	
04.10.2012	22	15	33	11	0,3	89	32	0,77	

<b>D 4</b>									
Datum	GOT	GPT	AP	GGT	BILI	MCV	MCHC	CDT	ETG
10.04.2012	12	15	71	14	0,4	84	33	1,35	
02.05.2012	12	15	59	9	0,7	85	31	0,66	
11.05.2012	13	13	63	8	0,7	85	33	1,56	
21.05.2012	16	21	60	9	0,6	85	33	1,6	<100
30.05.2012	12	15	60	12	0,7	86	32	1,17	<100
06.06.2012	13	18	70	7	0,7	85	33	1,87	<100
15.06.2012	12	13	63	7	0,6	89	32	1,12	<100
21.06.2012	14	18	74	10	0,4	88	34	0,58	
29.06.2012	14	18	71	12	0,6	88	33	1,13	
12.07.2012	16	18	64	8	0,7	85	32	1,15	
24.07.2012	16	15	68	11	0,7	85	33	0,76	
31.07.2012	14	15	75	14	0,5	85	33	1,34	
09.08.2012	17	18	69	16	0,7	84	33	0,65	
14.08.2012	13	15	76	17	0,4	85	33	1,28	

<b>D 3</b>									
Datum	GOT	GPT	AP	GGT	BILI	MCV	MCHC	CDT	ETG
04.04.2012	24	26	64	44	0,8	88	34	1,3	
07.05.2012	26	19	66	35	0,6	87	35	1,66	
15.05.2012	27	22	65	37	0,7	89	34	2,85	
22.05.2012	30	22	51	36	1,1	89	35		
01.06.2012	23	21	51	34	1,1	88	34	1,3	<100
06.06.2012	22	20	57	24	1	86	36	1,49	<100
15.06.2012	25	24	61	26	0,7	91	33	0,96	<100
22.06.2012	27	21	56	25	1	87	34	1,15	<100
27.06.2012	22	3	58	25	0,9	87	35	1,46	
05.07.2012	21	22	56	26	1,2	88	34	1	
13.07.2012	24	18	69	27	0,7	88	35	1,28	
17.07.2012	31	23	58	33	0,9	87	34	0,75	
27.07.2012	29	21	52	28	1	87	35	1,08	
02.08.2012	28	21	54	28	0,7	88	35	1,61	
09.08.2012	24	19	56	32	0,8	87	34	1,2	
16.08.2012	25	21	62	31	0,8	86	33	1,02	
23.08.2012	23	18	57	28	0,7	89	36	1,22	

<b>D 2</b>									
Datum	GOT	GPT	AP	GGT	BILI	MCV	MCHC	CDT	ETG
30.03.2012	20	34	82	16	0,6	86	35	1,28	
18.04.2012	16	26	72	13	0,8	87	34	1,21	
26.04.2012	16	26	73	16	0,6	87	34	1,11	
04.05.2012	18	28	65	20	1,4	84	35	1,33	
15.05.2012	24	42	65	14	0,8	88	34	1,44	
22.05.2012	18	28	69	20	0,9	86	35	1,57	<100
25.05.2012									<100
30.05.2012	25	36	69	19	1	87	34	1,53	<100
11.06.2012	19	24	72	11	0,4	89	33	1,46	100
15.06.2012	20	30	73	14	0,9	89	34	1,51	
22.06.2012	20	24	72	14	0,8	86	35	1,39	
27.06.2012	14	23	84	15	1	85	35	1,31	
05.07.2012	20	23	48	16	0,7	93	34	1,55	
16.07.2012	12	20	70	12	0,8	85	34	1,33	
20.07.2012	16	21	85	18	0,8	87	35	0,85	
25.07.2012	21	26	74	17	1	88	34	1,49	
02.08.2012	21	27	73	16	0,9	86	35	1,67	

<b>D 1</b>									
Datum	GOT	GPT	AP	GGT	BILI	MCV	MCHC	CDT	ETG
10.04.2012	19	12	46	14	0,5	88	32	0,9	
20.04.2012	18	12	43	9	0,6	87	33	1,07	
27.04.2012	20	9	43	10	0,6	89	32	0,61	
03.05.2012	24	13	51	14		92	31	0,93	
14.05.2012	22	15	48	19	0,5	90	33	1,25	<100
21.05.2012									<100
25.05.2012	21	13	50	9	0,6	91	32	0,95	<100
05.06.2012	23	16	61	16	0,5	88	32	0,8	<100
13.06.2012	18	14	65	16	0,3	90	33	1,2	
19.06.2012	24	18	64	15	0,3	89	33	0,95	
29.06.2012	28	21	64	19	0,6	90	32	0,53	
11.07.2012	30	23	66	22	0,4	86	34	0,61	
20.07.2012	23	18	59	17	0,5	89	34	0,49	
27.07.2012	25	17	58	17	0,5	88	33	0,49	



<b>K1</b>									
Datum	GOT	GPT	AP	GGT	BILI	MCV	MCHC	CDT	ETG
14.02.2012	25	25	49	13	0,6	88	33	0,92	<100
24.02.2012	11	23	57	13	0,8	91	33	0,63	<100
06.03.2012	14	19	63	14	0,4	90	32	0,8	<100
22.03.2012	14	21	63	13	0,8			0,76	<100
03.04.2012	17	26	63	14	0,5	92	32	0,9	<100
17.04.2012	12	18	59	13		90	36	0,94	<100
03.05.2012	14	21	58	13	0,6	93	32	0,56	<100
16.05.2012	14	17	60	12	0,4	94	33	1,12	<100
29.05.2012	13	21	60	13	0,4	87	34	1,1	<100

<b>K2</b>									
Datum	GOT	GPT	AP	GGT	BILI	MCV	MCHC	CDT	ETG
27.02.2012	15	18	53	10	0,4	87	35	0,88	<100
12.03.2012	12	9	56	9	0,4	88	35	0,71	121,62
27.03.2012	13	12	56	6	0,3	87	34	1,33	<100
11.04.2012	12	9	62	7	0,4	88	35	1,29	<100
23.04.2012	14	8	67	6	0,4	87	35	1,44	<100
07.05.2012	14	8	64	5	0,3	90	34	1,47	<100
22.05.2012	12	8	67	6	0,3	89	34		
04.06.2012	14	6	71	8	0,4	86	35	1,2	<100

<b>P1</b>									
Datum	GOT	GPT	AP	GGT	BILI	MCV	MCHC	CDT	ETG
29.02.2012	15	21	90	27	0,8	81	33	1,18	
16.03.2012	17	23	89	26	1	80	34	0,88	<100
05.04.2012	17	21	90	27	1	80	35	0,81	<100
25.04.2012	19	24	85	32	1	80	34	1,08	<100
07.05.2012	14	23	87	23	0,8	80	35	1,06	325,9
24.05.2012	18	24	89	24	1	79	34	0,93	<100
05.06.2012	16	27	83	24	1	80	34	1,2	<100

<b>P2</b>									
Datum	GOT	GPT	AP	GGT	BILI	MCV	MCHC	CDT	ETG
29.02.2012	21	48	82	45		91	35	0,84	<100
16.03.2012	21	44	83	32	0,6	91	34	1,22	<100
05.04.2012	18	38	90	40	0,4	90	34	1,03	<100
25.04.2012	19	46	81	42	0,5	92	34	0,98	<100
07.05.2012	21	45	82	38	0,6	92	35	1,06	2539,25
24.05.2012	21	46	78	38	0,7	95	34	1,12	<100
05.06.2012	25	51	86	38	0,6	94	34	1,4	<100

<b>P3</b>									
Datum	GOT	GPT	AP	GGT	BILI	MCV	MCHC	CDT	ETG
19.03.2012	21	14	100	15	0,3	89	33	0,91	<100
26.03.2012	18	17	97	14	0,3	89	33	1,15	<100
02.04.2012	22	15	96	15	0,4	90	32	0,96	<100
10.04.2012	21	16	98	15	0,3	88	33	0,76	<100
16.04.2012	19	16	99	18	0,3	87	34	0,9	<100
23.04.2012	19	14	99	16	0,5	88	34	0,78	228,75
30.04.2012	18	12	97	15	0,3	89	33	0,76	<100
07.05.2012	17	15	106	14	0,3	91	33	0,93	<100
14.05.2012	16	14	114	15	0,3	93	32	1,26	329,91
21.05.2012	19	15	109	14	0,4	88	34	1,12	123,91
29.05.2012	16	12	115	14	0,5	92	33	1,52	1476,95
01.06.2012	21	12	111	15	0,2	92	33	1	1728,04
11.06.2012	19	15	104	16	0,5	89	34	1	929,46
18.06.2012	18	16	106	16	0,3	92	34	0,78	905,34

<b>P5</b>									
Datum	GOT	GPT	AP	GGT	BILI	MCV	MCHC	CDT	ETG
29.03.2012	14	22	32	20	0,7	85	34	1,23	<100
16.04.2012	18	23	37	16	0,7	85	35	1,4	<100
08.05.2012	20	32	39	16	1	88	35	1,03	<100
22.05.2012	19	28	35	18	0,6	88	34	1,67	<100
05.06.2012	21	24	35	19	0,8	87	34	1,3	1920,57
18.06.2012	20	30	38	19	0,7	85	35	1,2	1926,55
02.07.2012	16	22	39	19	0,7	87	34	1,61	<100

<b>P6</b>									
Datum	GOT	GPT	AP	GGT	BILI	MCV	MCHC	CDT	ETG
29.03.2012	23	27	71	25	0,6	88	34	1,52	<100
16.04.2012	24	36	75	27	0,4	87	34	0,73	<100
07.05.2012	29	34	71	27	0,4	90	34	0,86	<100
14.05.2012	32	36	63	24	0,6	90	34	1,38	<100
29.05.2012	59	33	66	26	0,5	88	34	1,22	<100
11.06.2012	22	30	74	27	0,9	89	34	1,53	<100
26.06.2012	19	23	69	26	0,6	89	34	0,49	<100
10.07.2012	26	26	65	24	0,4	88	35	0,54	<100

<b>P8</b>									
Datum	GOT	GPT	AP	GGT	BILI	MCV	MCHC	CDT	ETG
29.03.2012	21	16	55	10	1	86	32	1,54	<100
20.04.2012	18	12	57	10	1,1	85	33	1,08	1841,4
30.04.2012	19	12	52	9	0,7	85	32	1,05	<100
10.05.2012	21	15	45	7	0,8	86	33	1,46	<100
23.05.2012	18	14	48	9	0,7	85	33	1,27	<100
11.06.2012	15	13	56	12	0,6	86	32	1,1	<100
25.06.2012	17	13	39	9	0,7	84	34	1,33	110,47
10.07.2012	18	14	52	9	0,6	84	32	1,35	191,04
16.07.2012	20	12	46	10	0,7	84	32	1,41	27991

<b>P10</b>									
Datum	GOT	GPT	AP	GGT	BILI	MCV	MCHC	CDT	ETG
29.03.2012	25	19	59	17		92	33	1,5	<100
13.04.2012	19	16	43	19	0,7	93	34	1,21	<100
30.04.2012	30	17	56	18	0,5	93	33	1,06	<100
14.05.2012	24	19	48	19	0,8	95	33	1,16	<100
29.05.2012	28	20	43	14	0,6	94	33	1,12	<100
11.06.2012	20	19	39	17	0,9	97	33	1,12	167,09
27.06.2012	31	18	39	13	0,7	94	33	1,19	<100
10.07.2012	34	21	36	16	0,7	97	32	1,58	<100
17.07.2012	30	23	42	17	0,7	94	32	1,63	<100

<b>P11</b>									
Datum	GOT	GPT	AP	GGT	BILI	MCV	MCHC	CDT	ETG
29.03.2012	25	17	61	14	0,5	87	34	1,63	<100
10.04.2012	16	17	64	11	0,4	86	33	1,58	<100
24.04.2012	25	48	73	19	0,8	86	33	1,1	<100
08.05.2012	30	21	61	14	1	86	34	1,02	<100
23.05.2012	23	18	80	13	0,7	88	34	1,16	<100
13.06.2012	19	19	82	14	0,5	86	33	0,85	<100
27.06.2012	18	14	70	13	0,9	85	35	1,2	846,98
12.07.2012	20	19	60	14	0,7	87	35	1,57	4590,4

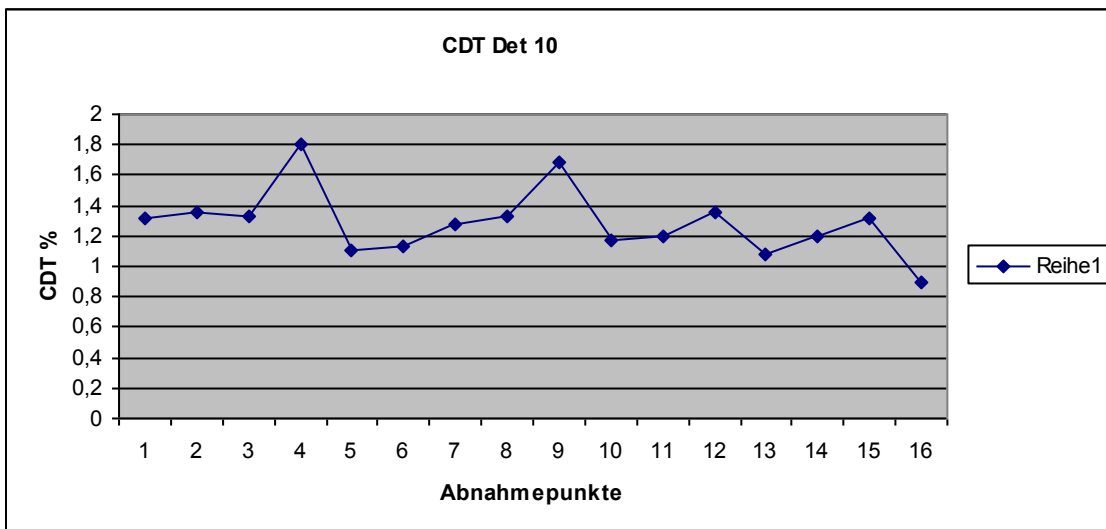
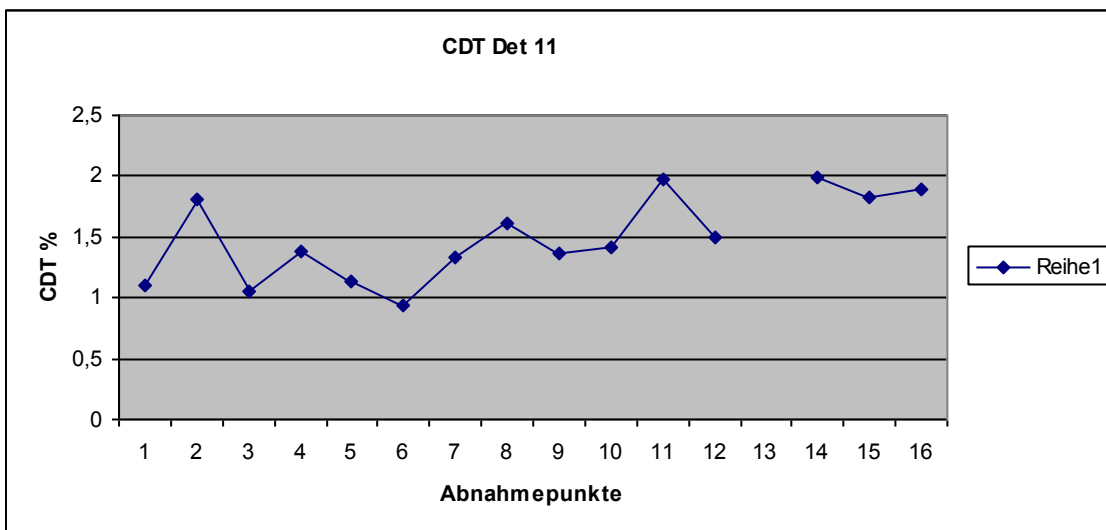
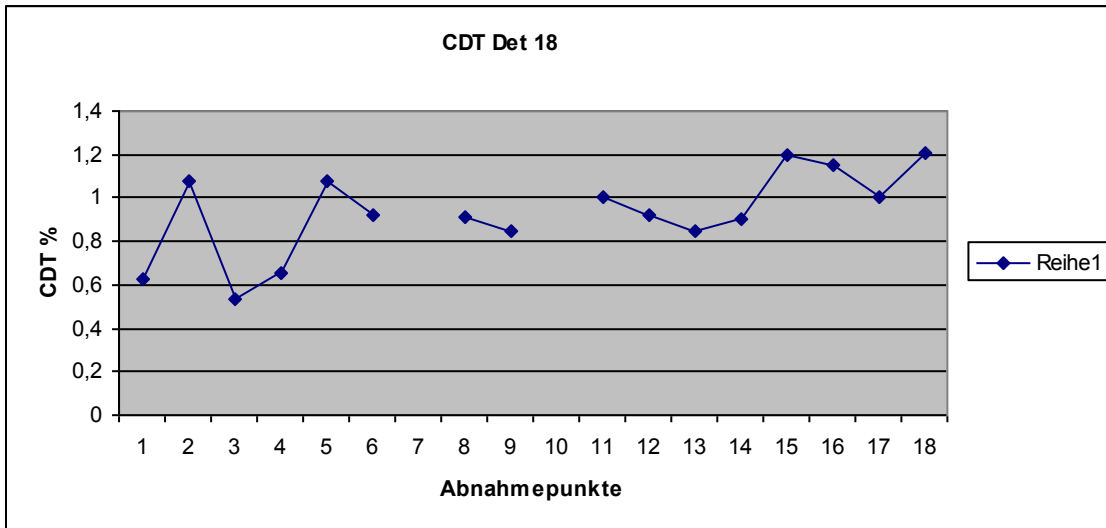
<b>P14</b>									
Datum	GOT	GPT	AP	GGT	BILI	MCV	MCHC	CDT	ETG
30.03.2012	15	16	74	18	0,9	90	34	0,72	<100
17.04.2012	16	24	74	22	1	89	35	1,07	204,9
30.04.2013	16	14	66	17	0,8	91	33	0,76	<100
11.05.2012	17	17	75	17	0,7	91	33	1,32	<100
21.05.2012	23	17	69	13	0,6	89	34	1,27	<100
29.05.2012	16	16	72	17	0,4	90	32	0,59	<100
11.06.2012	18	15	79	18	0,7	91	33	0,92	<100
25.06.2012	19	18	77	17	0,8	89	34	0,49	<100
05.07.2012	17	19	60	17	0,7	89	33	0,82	<100
17.07.2012	20	18	58	17	1	94	31	1,15	<100

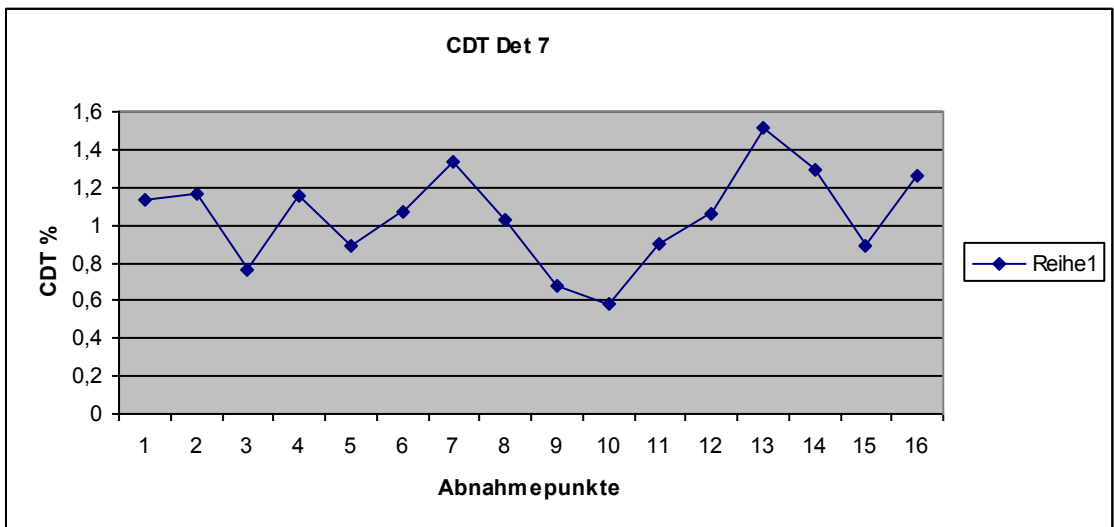
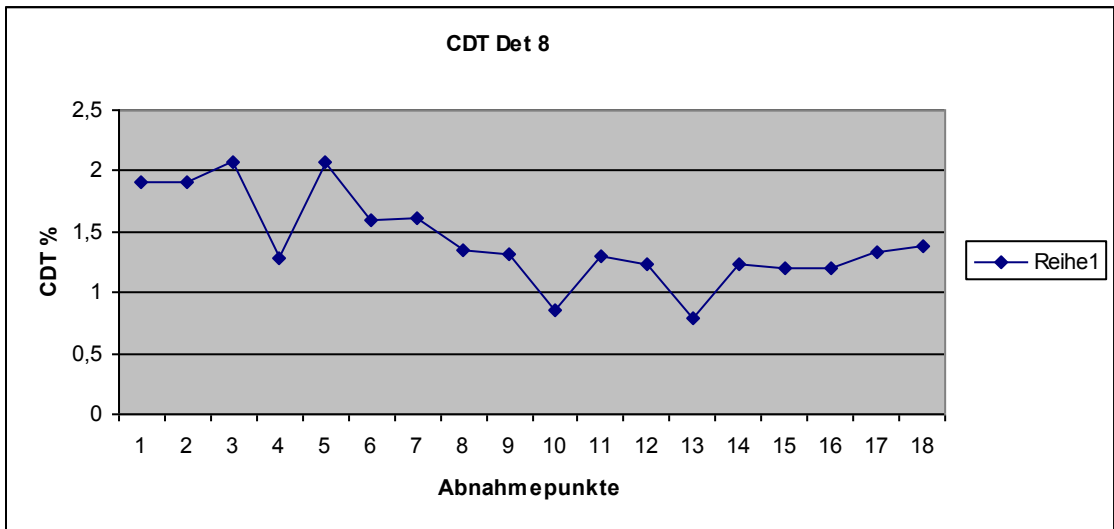
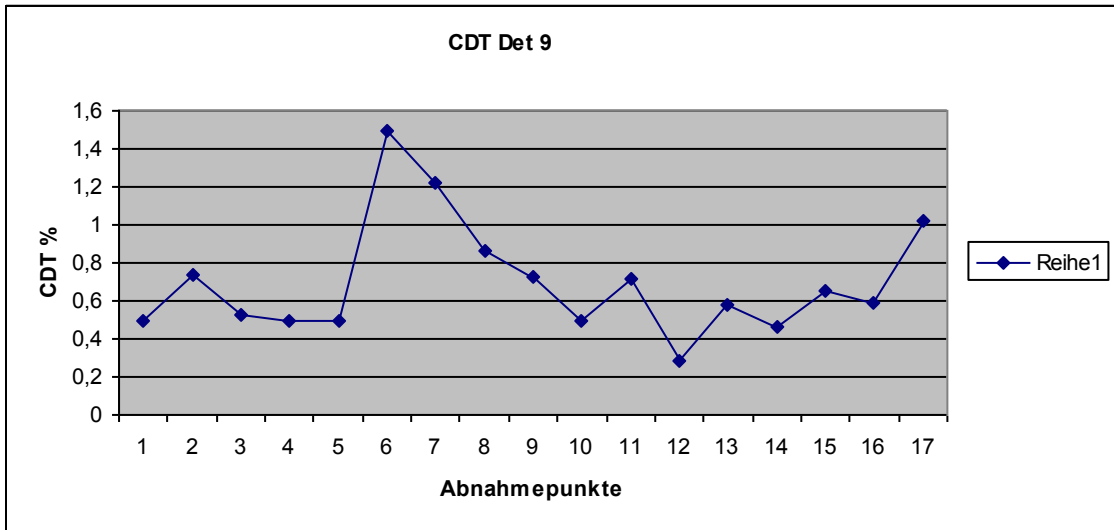
<b>P15</b>									
Datum	GOT	GPT	AP	GGT	BILI	MCV	MCHC	CDT	ETG
04.04.2012	19	20	38	15	0,6	83	31		<100
24.04.2012	17	13	35	10	0,4	84	31	1,47	
09.05.2012	20	16	37	11	0,7	83	32	1,33	<100
29.05.2012	18	16	42	9	0,4	85	33	1,3	<100
13.06.2012	16	11	38	10	0,4	85	32	1,72	<100
04.07.2012	19	23	34	11	0,3	81	32	1,4	10315,4
12.07.2012	19	18	32	10	0,4	83	32	1,58	441,09
24.07.2012	17	16	37	7	0,5	81	32	1,46	9870
30.07.2012	17	13	29	9	0,5	83	33	1,62	<100

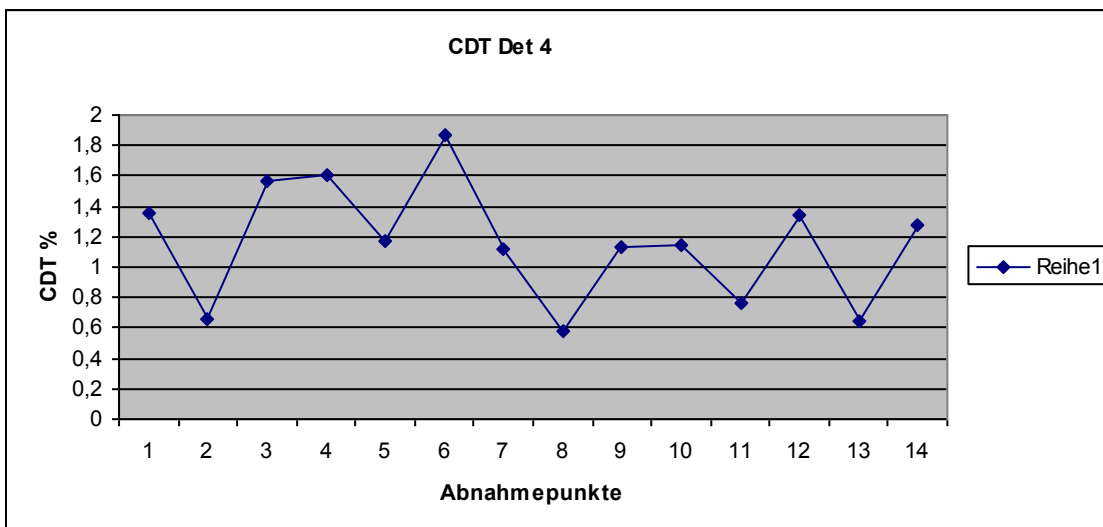
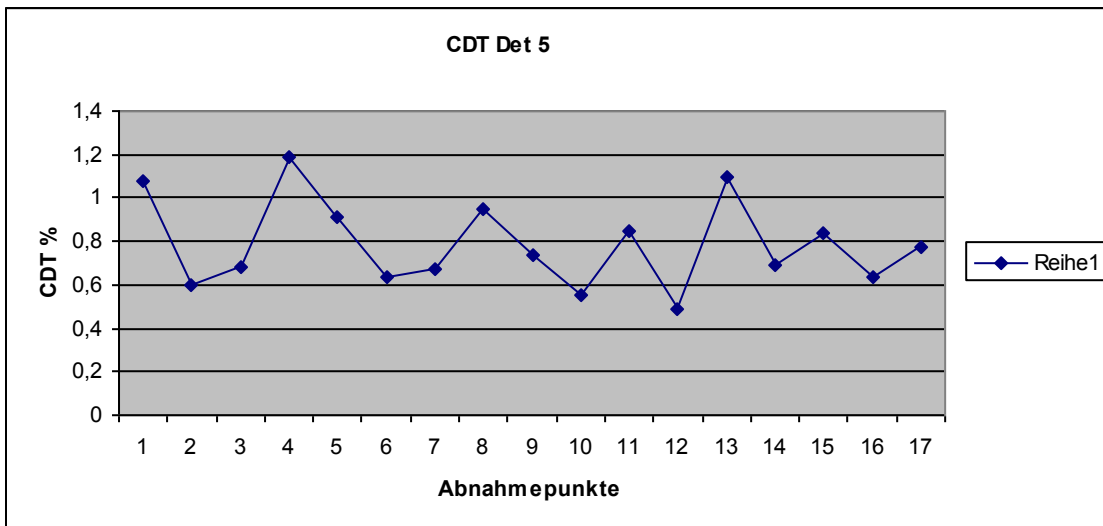
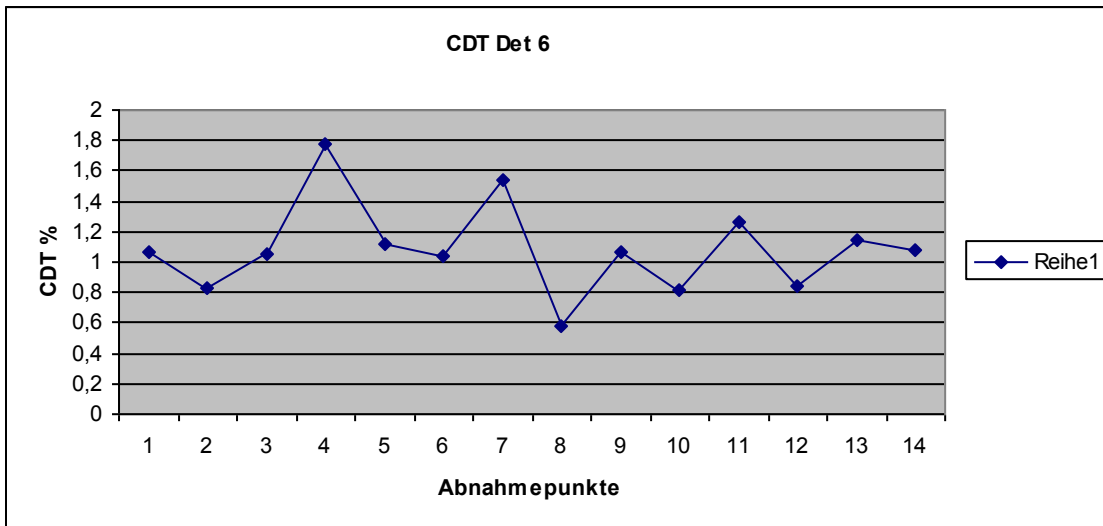
<b>P17</b>									
Datum	GOT	GPT	AP	GGT	BILI	MCV	MCHC	CDT	ETG
17.04.2012	17	11	48	7	0,4	87	33	1,23	<100
09.05.2012	16	12	55	9	0,2	87	32	1,31	<100
25.05.2012	14	10	46	6	0,4	89	32	1,49	<100
19.06.2012	14	13	51	6	0,4	87	33	1,48	<100
29.06.2012	18	11	35	7	0,6	88	34	1,12	1058,82
06.07.2012	17	11	39	5	0,4	87	33	1,64	177,86
13.07.2012	18	14	43	8	0,3	88	33	2,52	<100
27.07.2012	21	16	53	11	0,5	84	33	1,68	<100

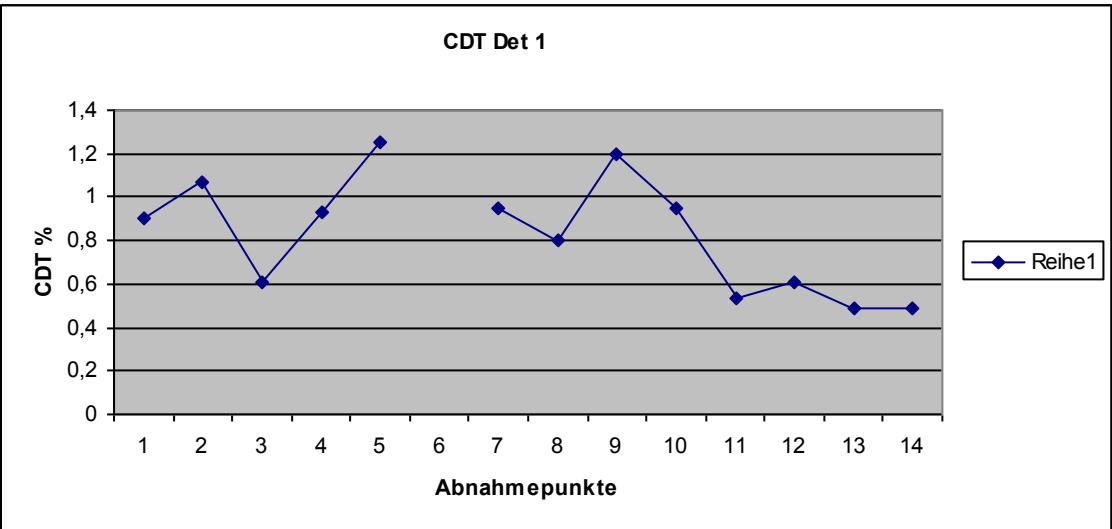
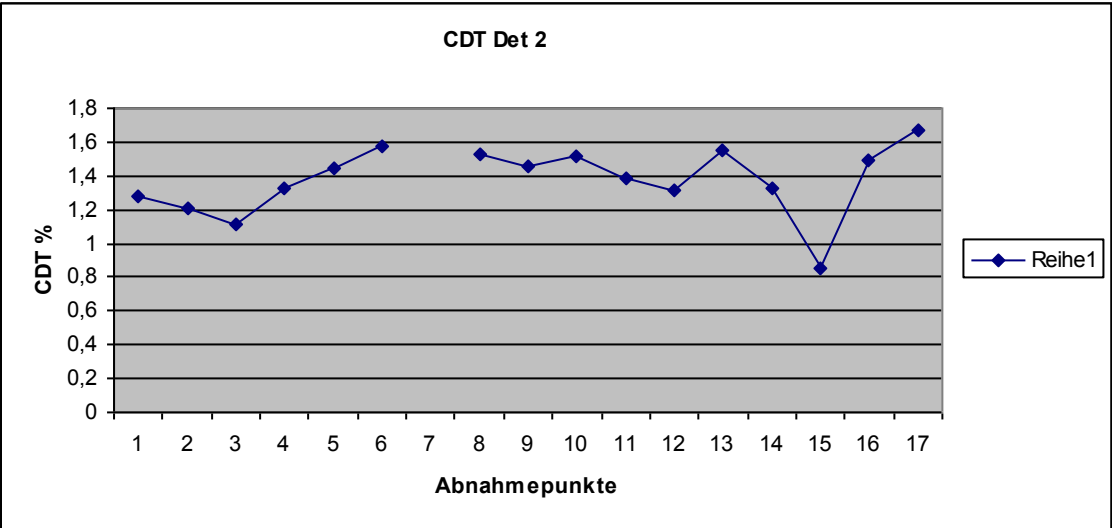
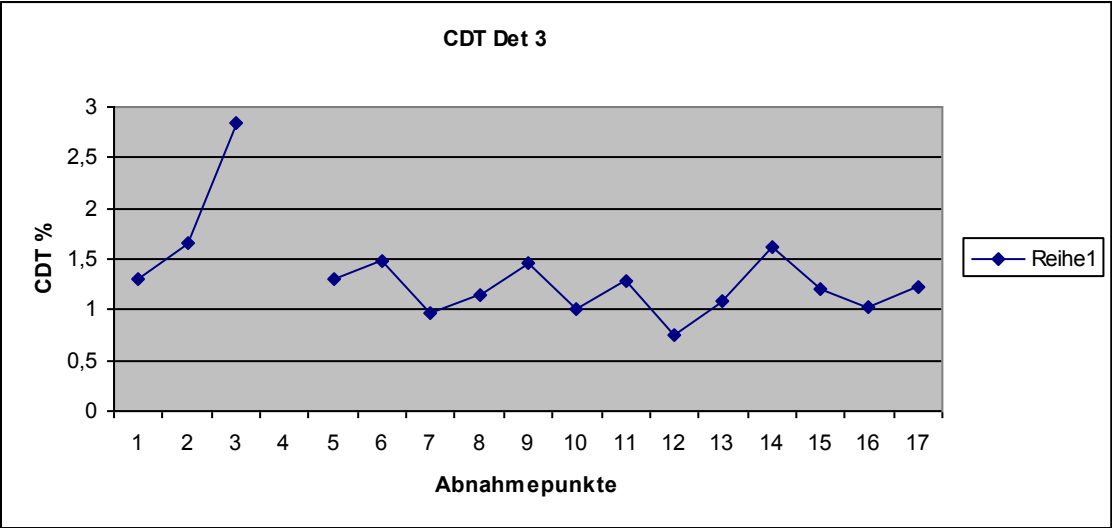
**Anlage A6:**

**Darstellung des CDT Verlaufs über die gesamte Testphase bei allen Probanden**

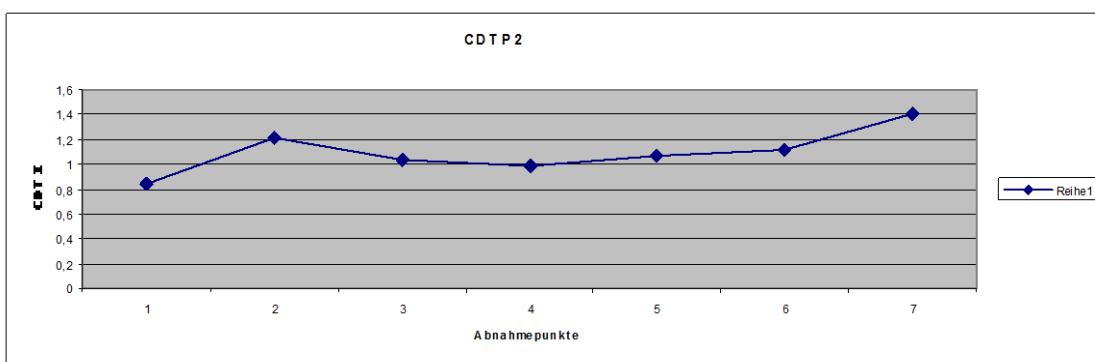
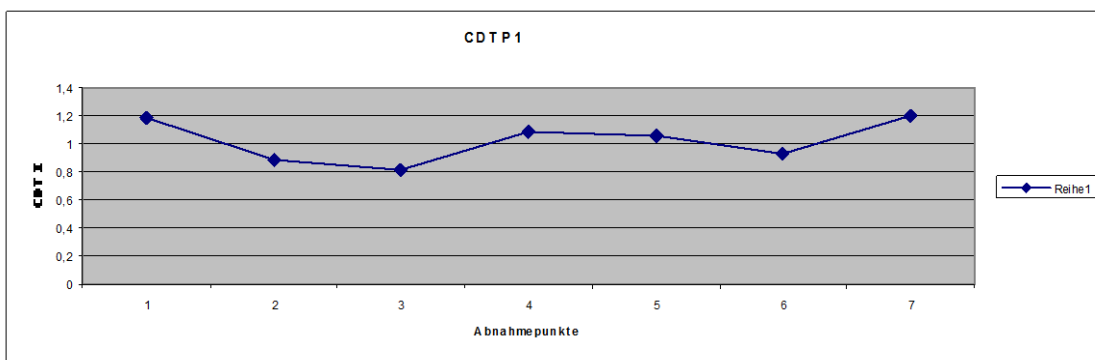
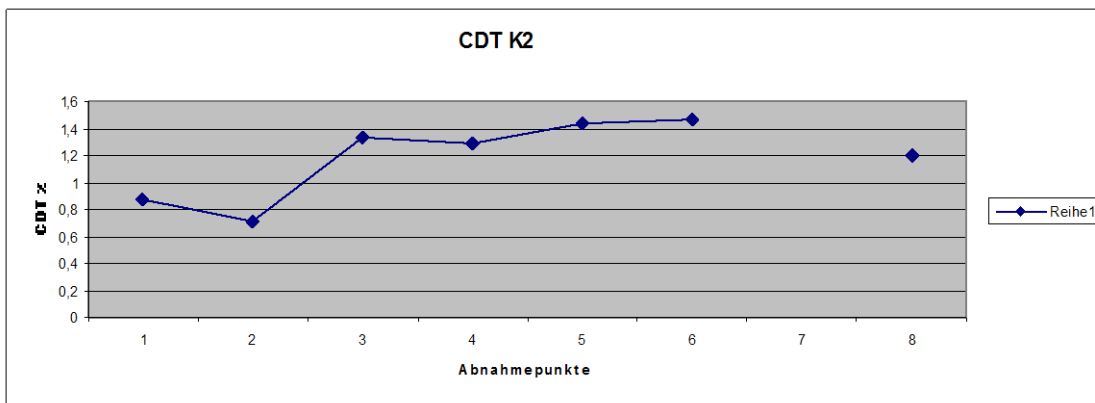
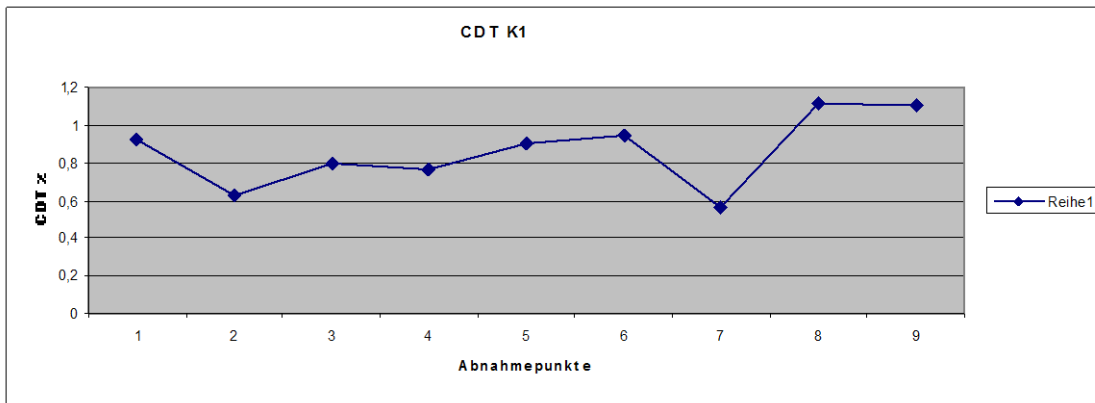


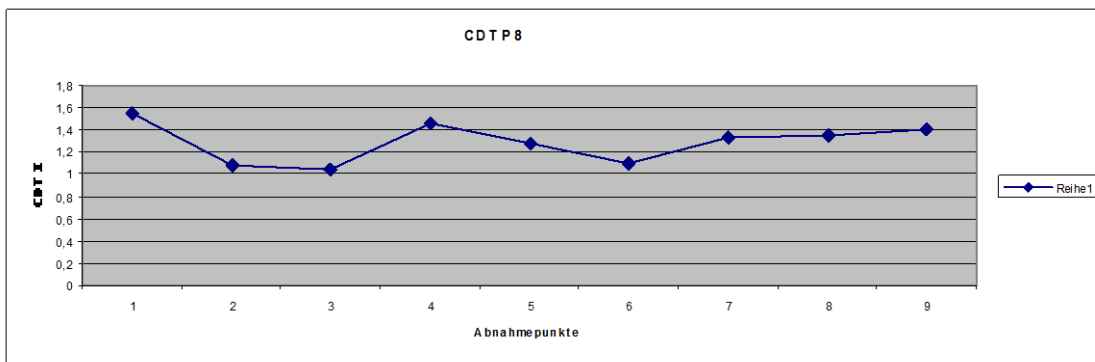
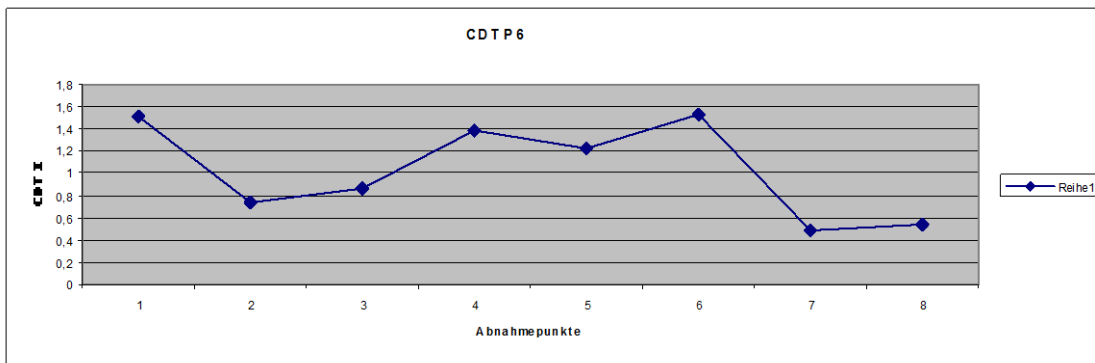
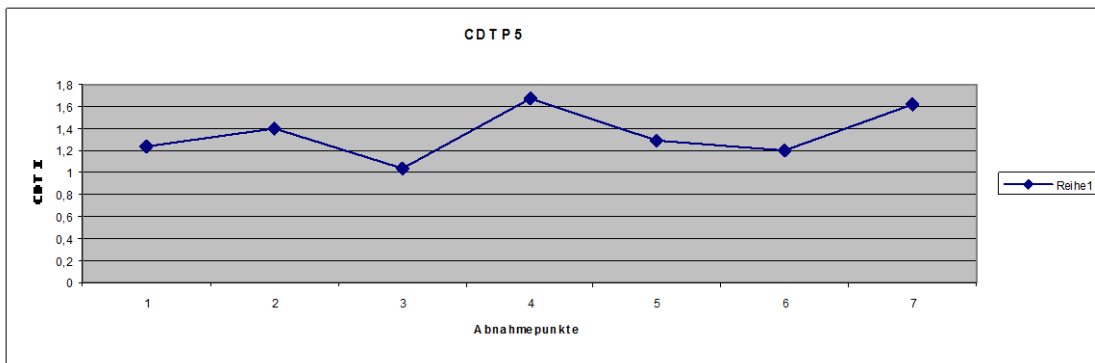
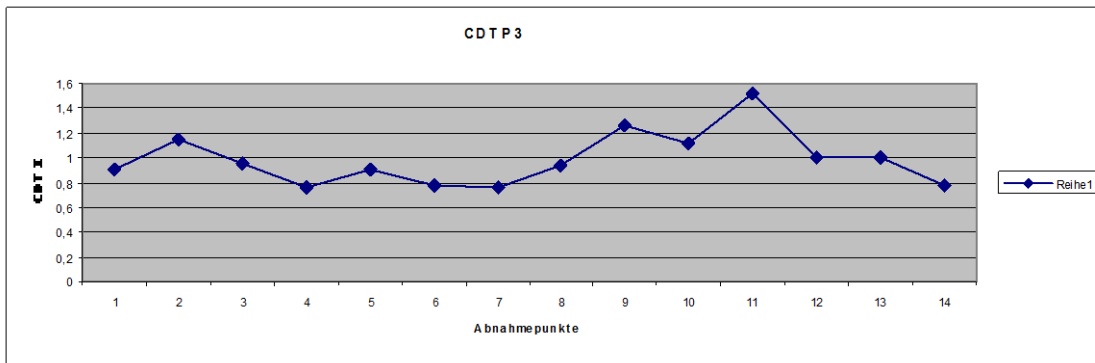


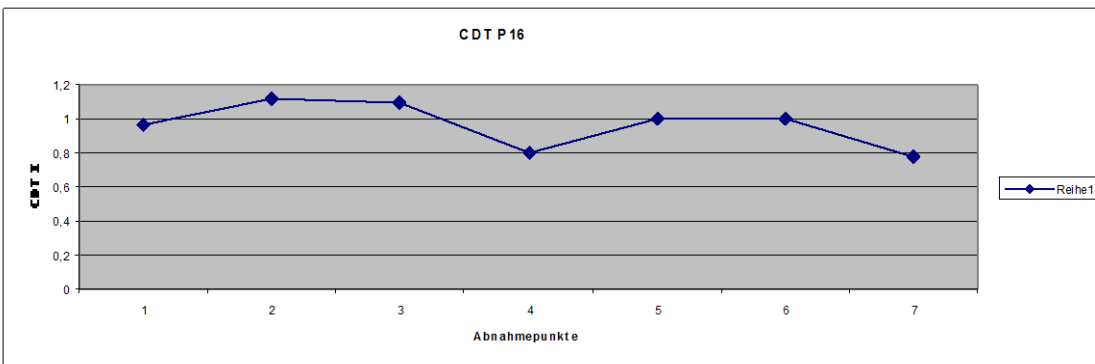
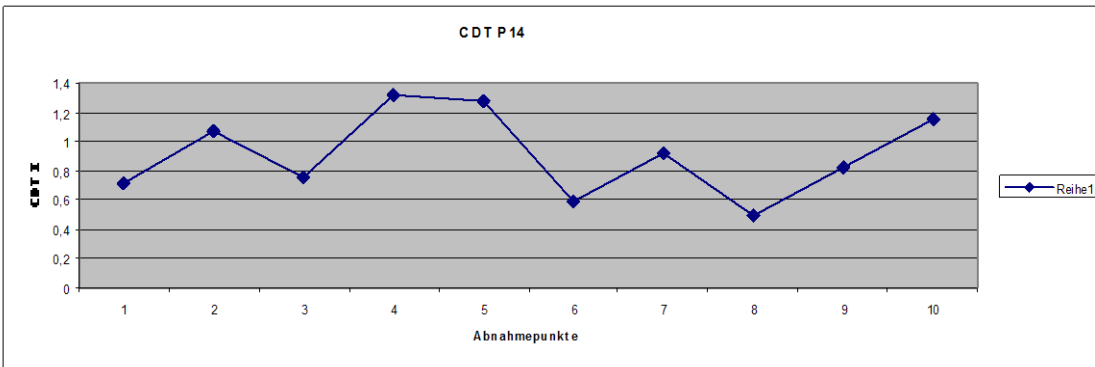
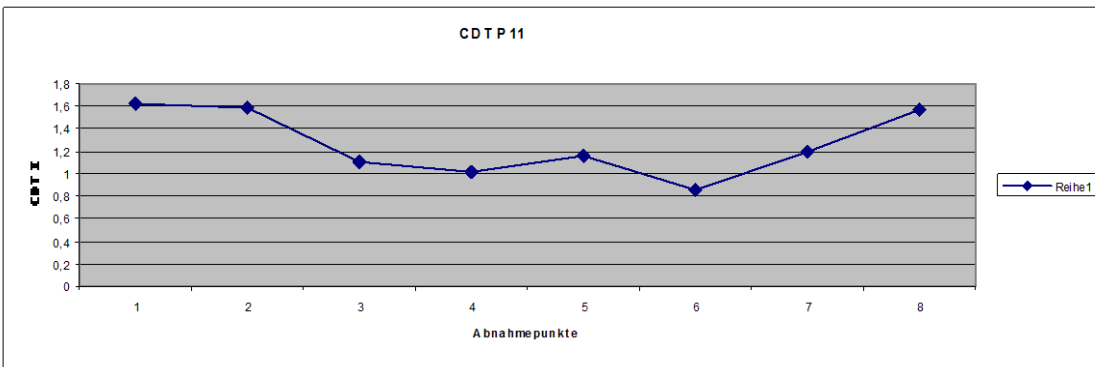
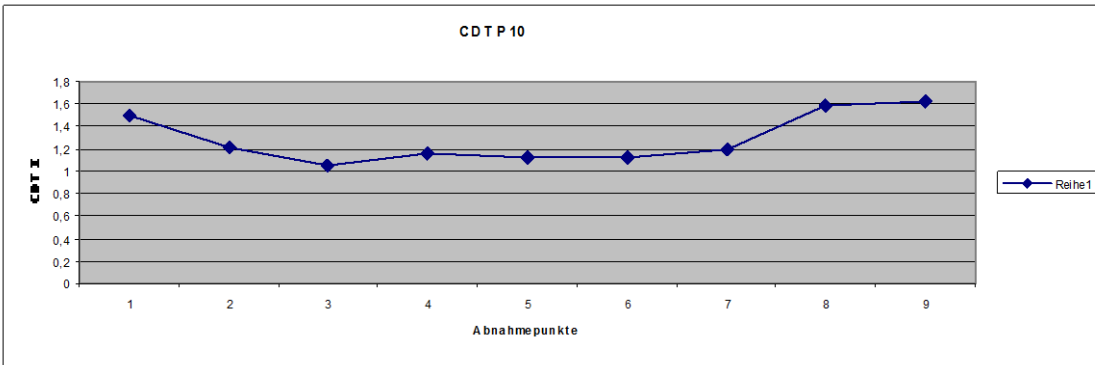


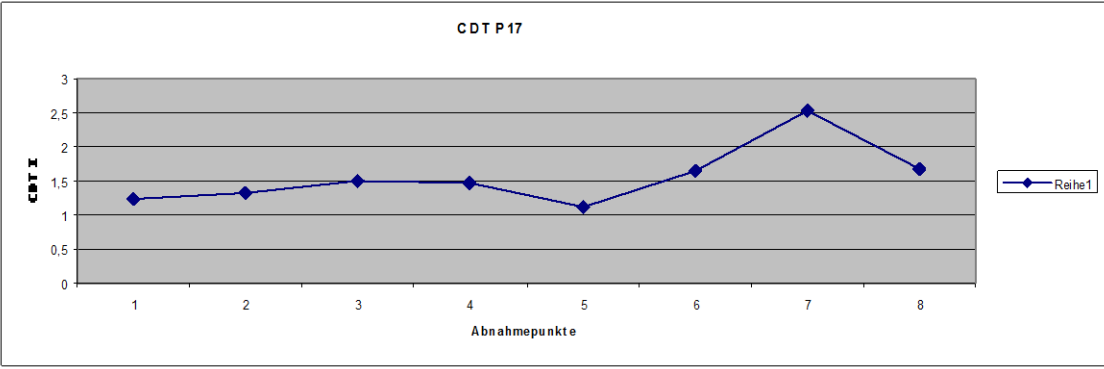








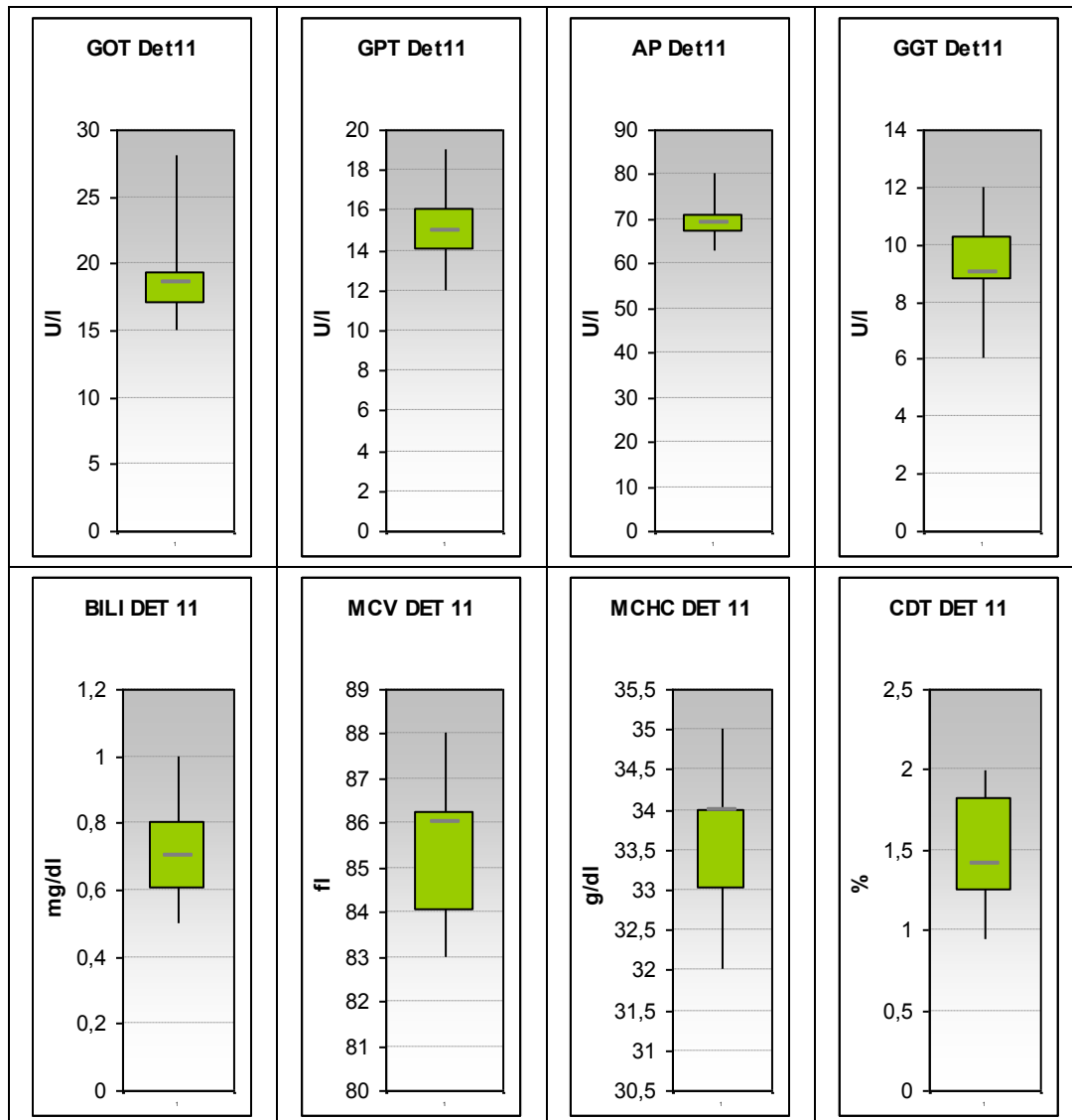




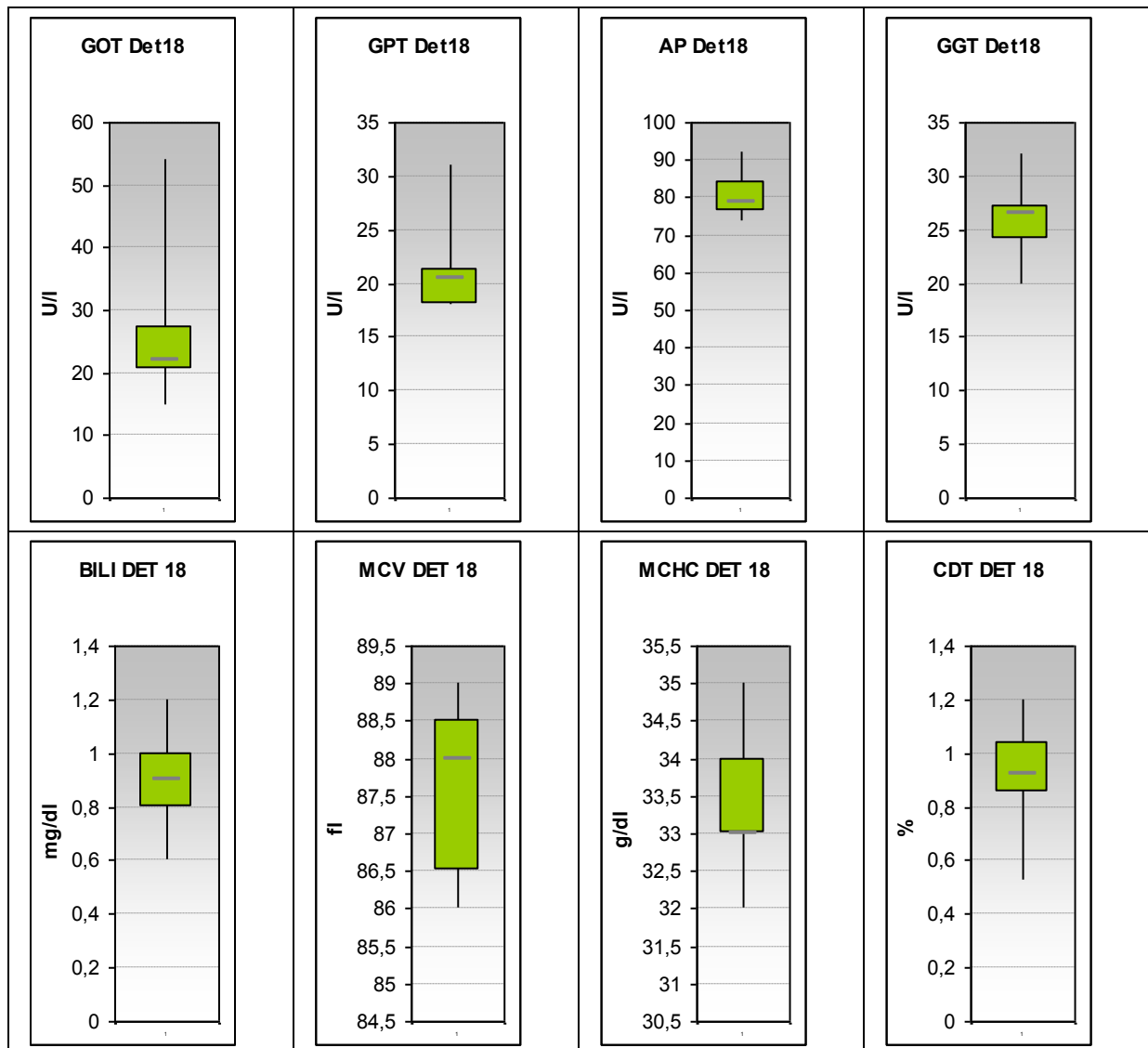
## Anlage 7a

### Darstellung aller Laborparameter der Probanden in Form eines Boxplots

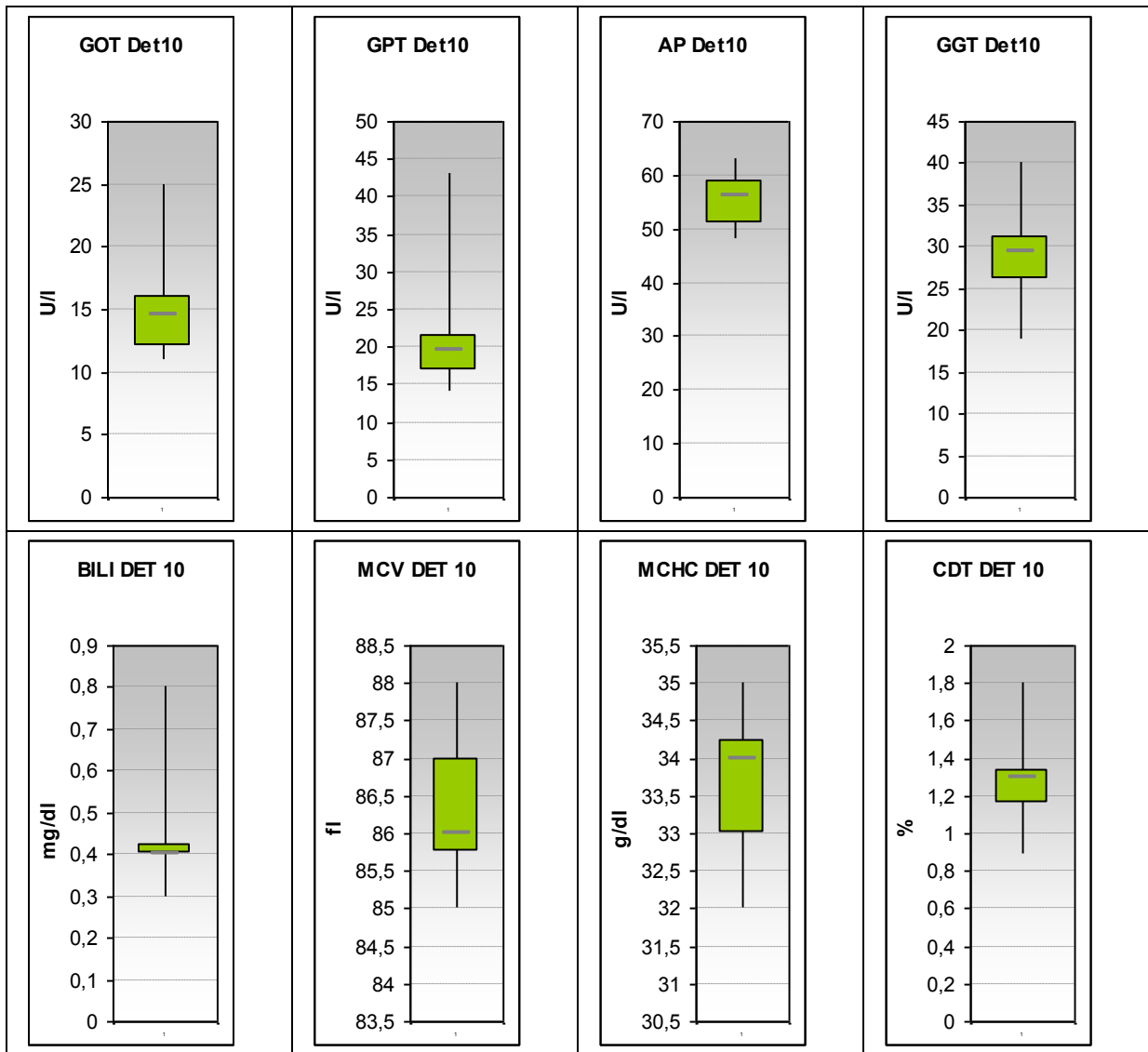
#### *Det 11*



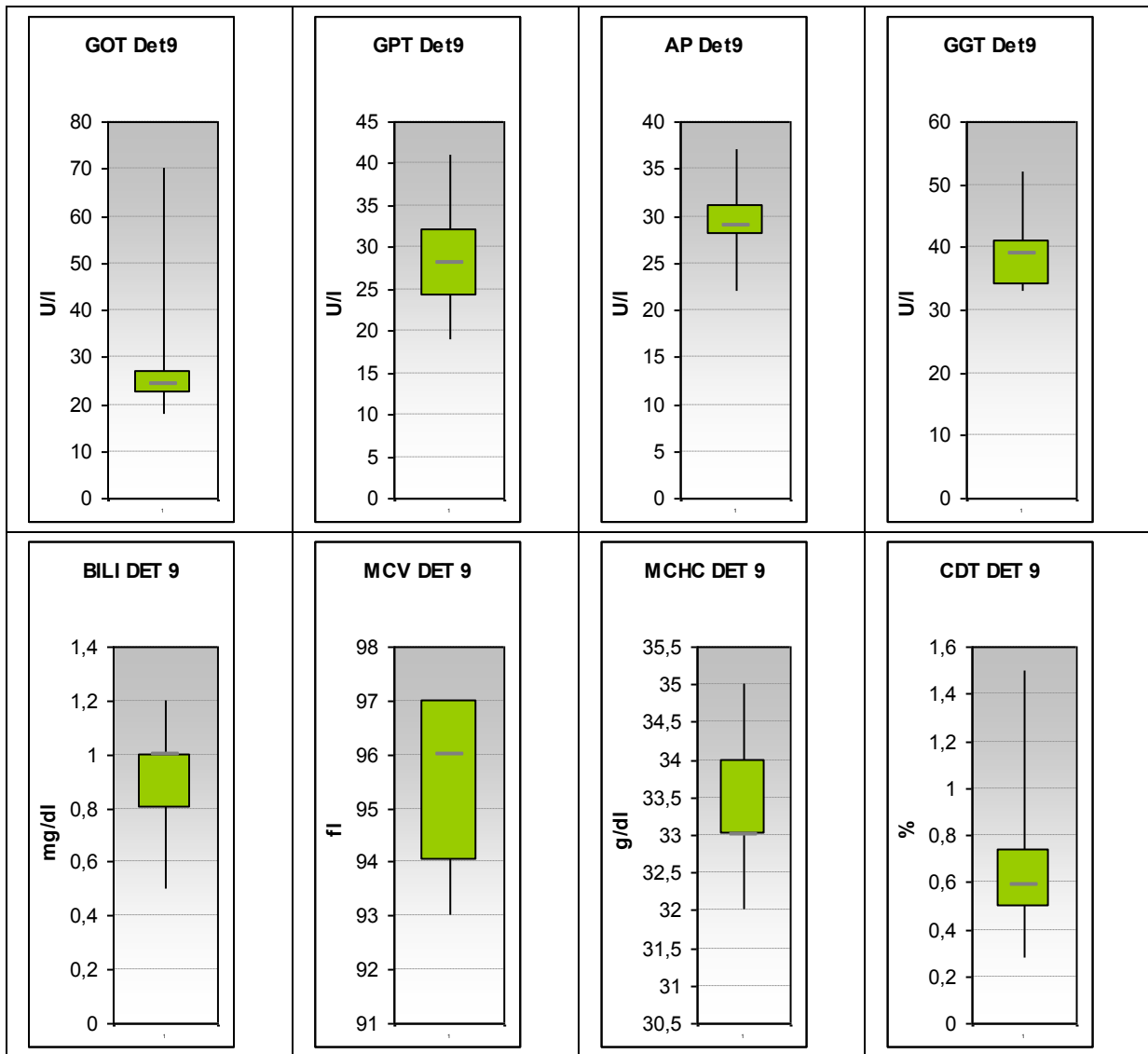
**DET 18**



**DET 10**

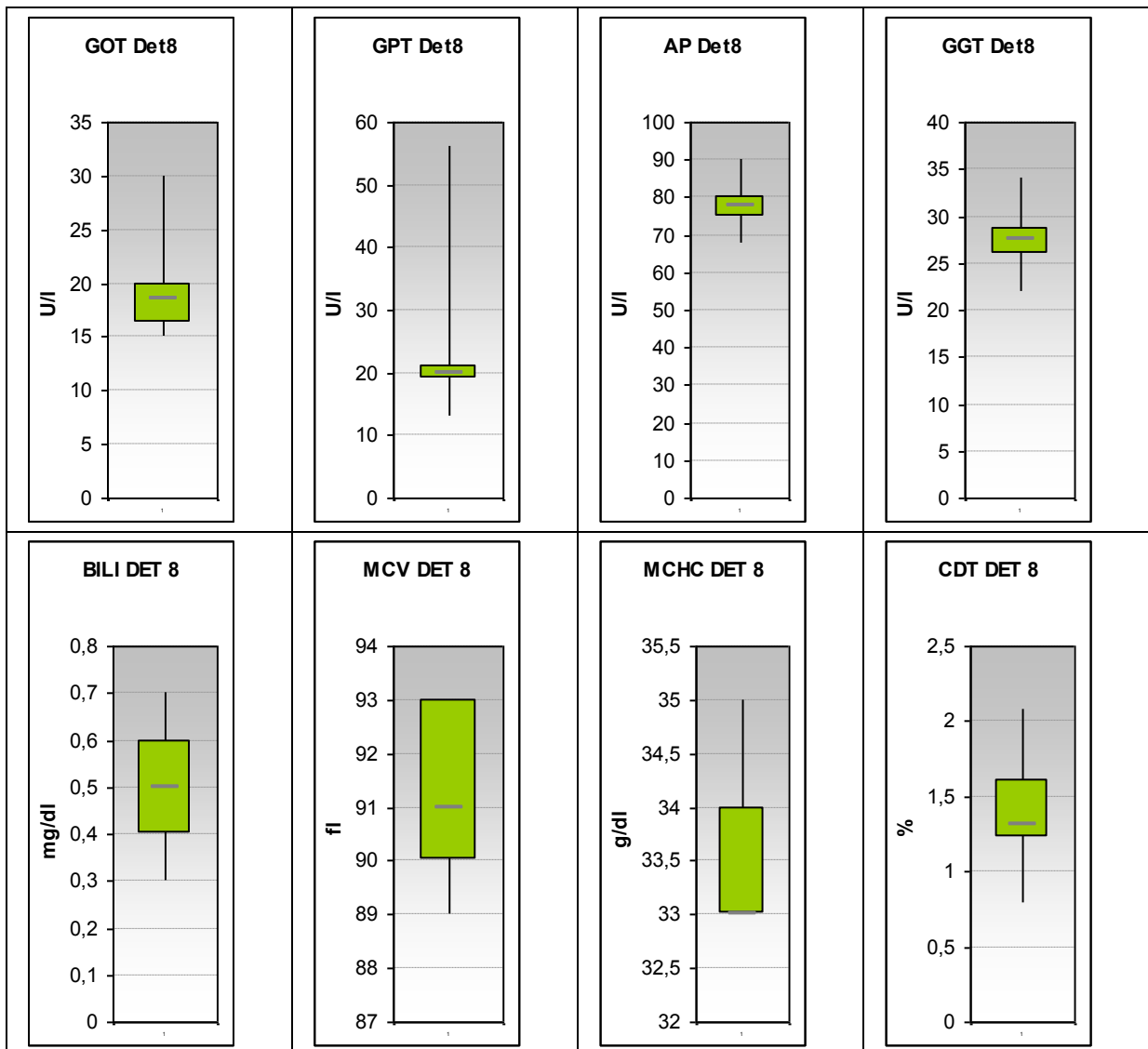


**DET 9**

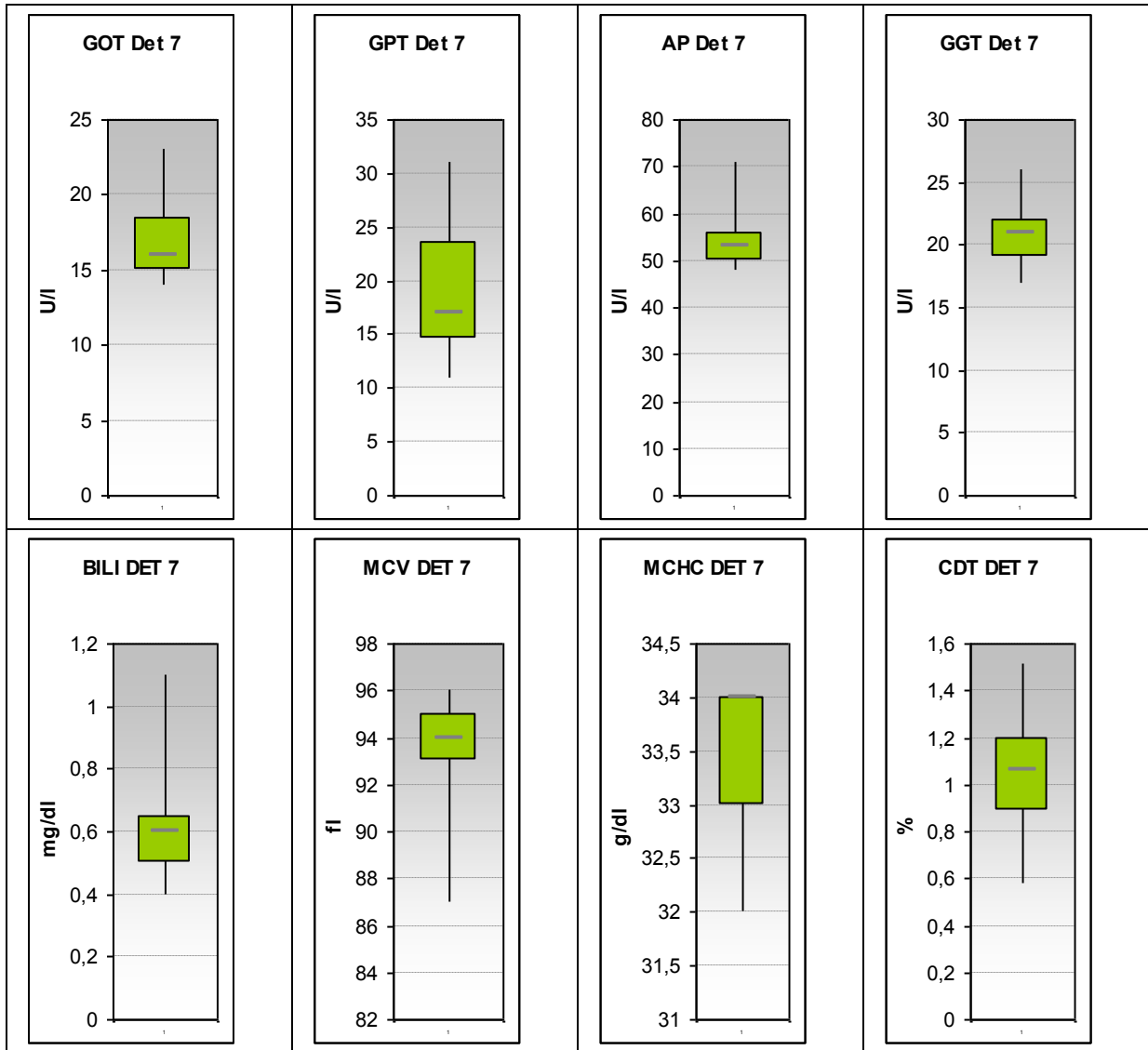




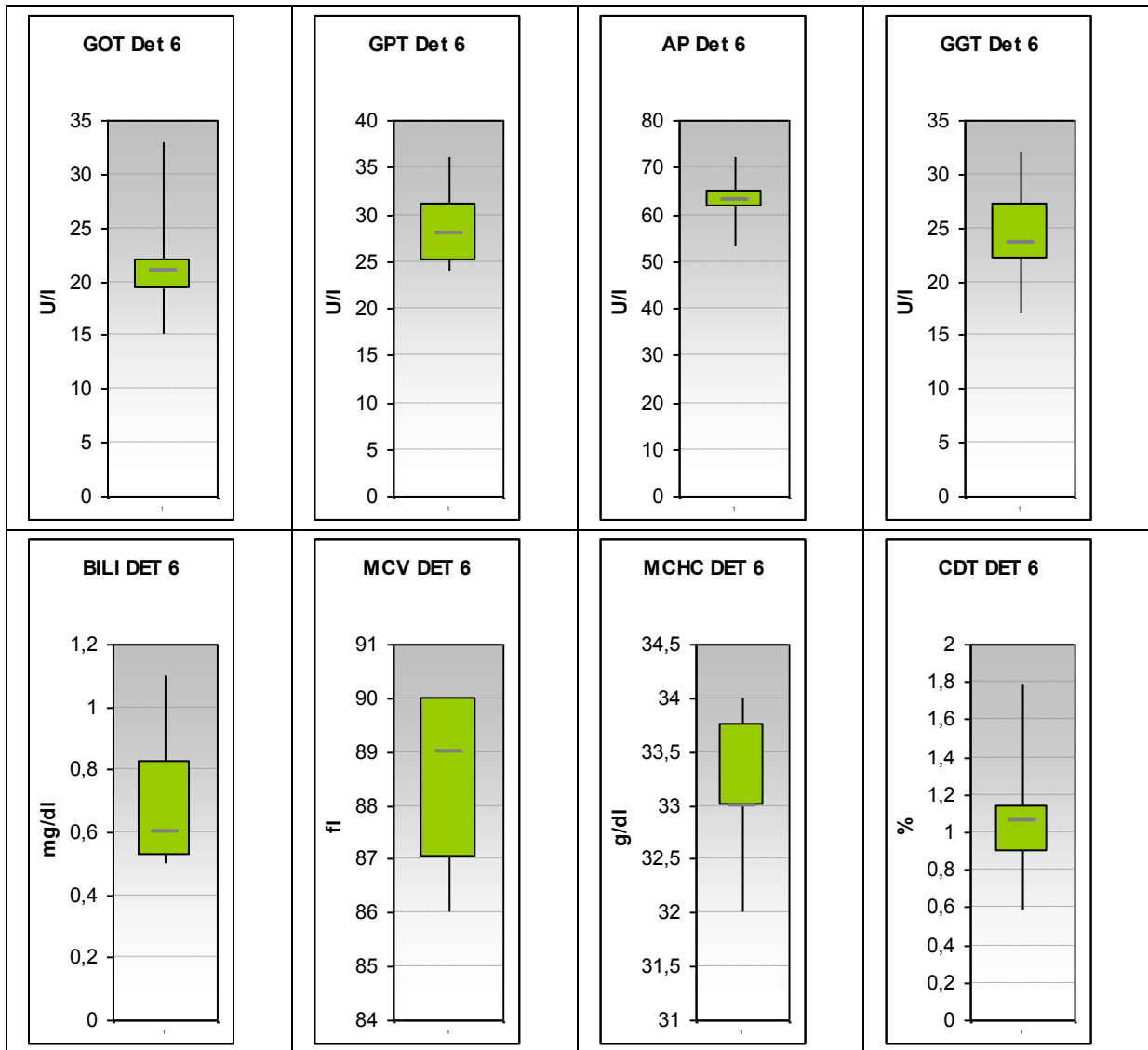
**DET 8**



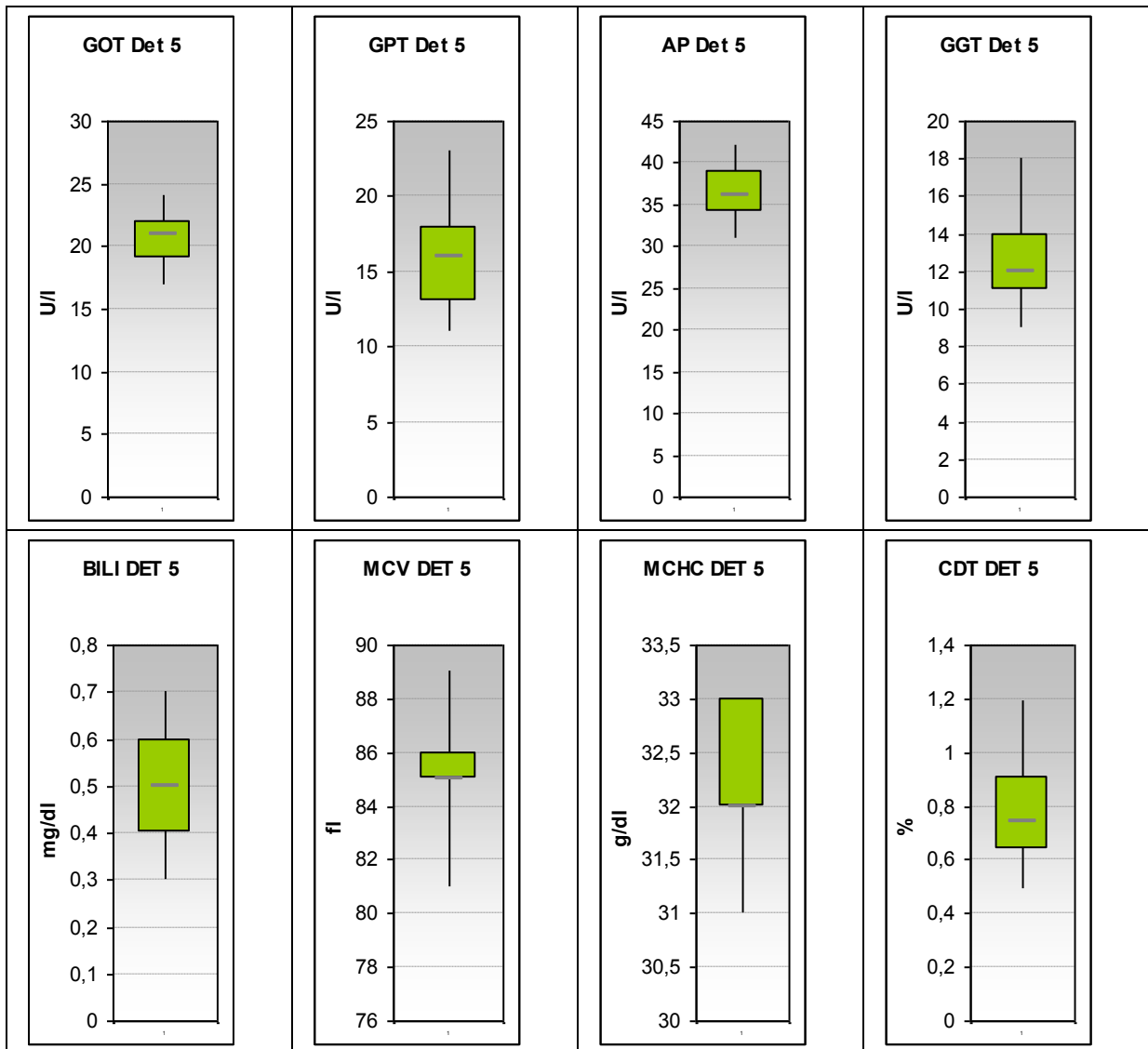
**DET 7**



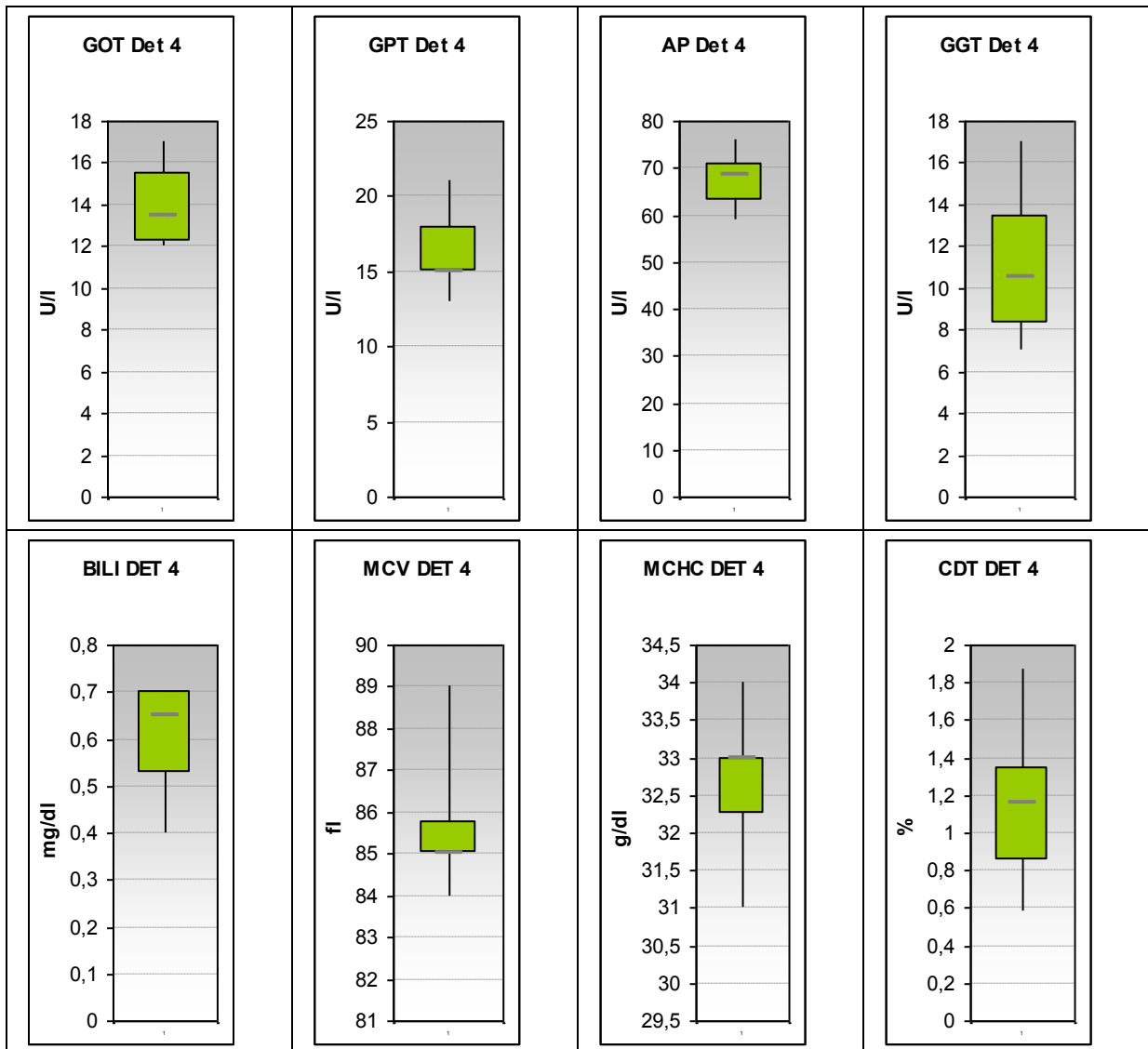
**DET 6**



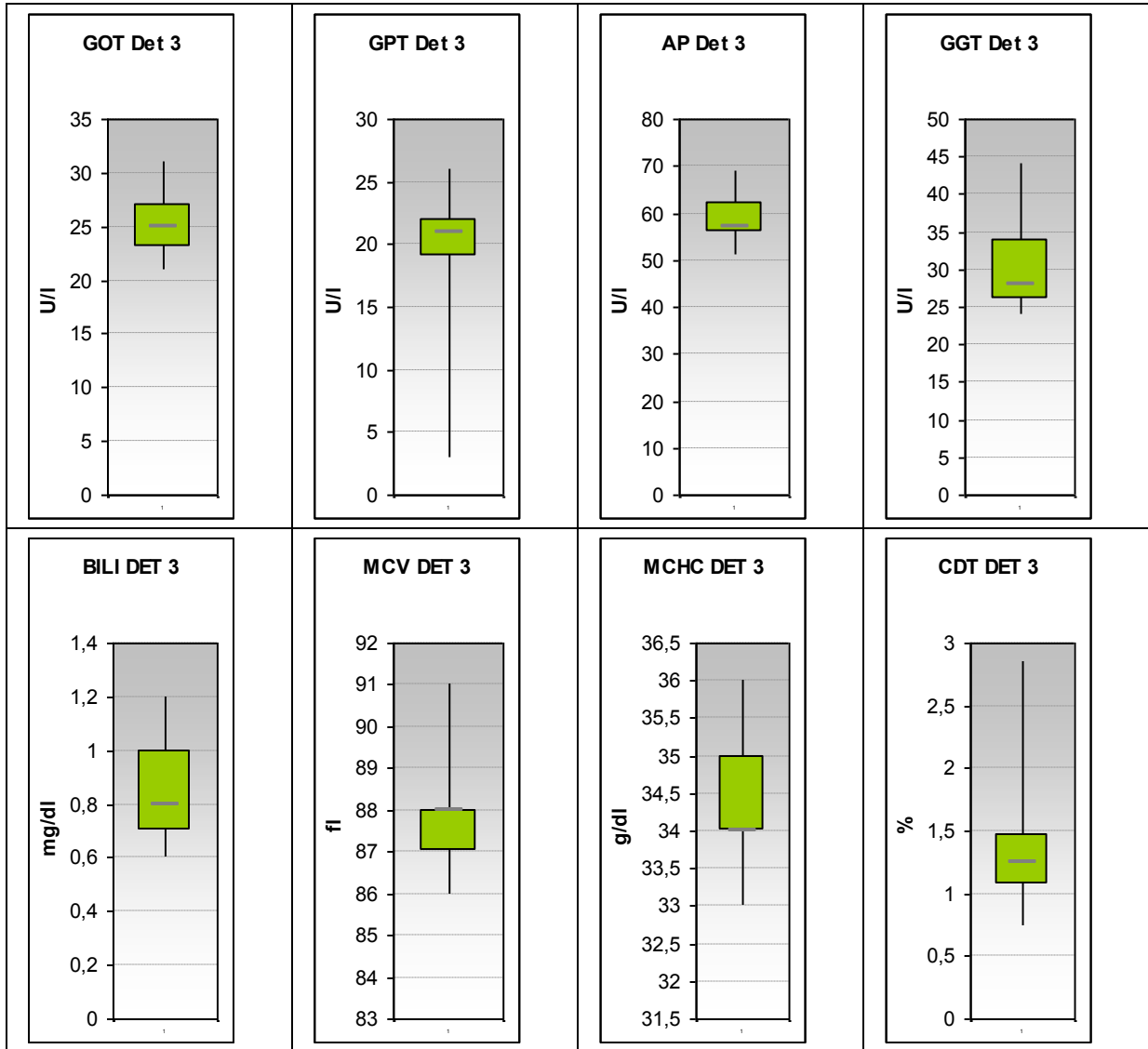
**DET 5**



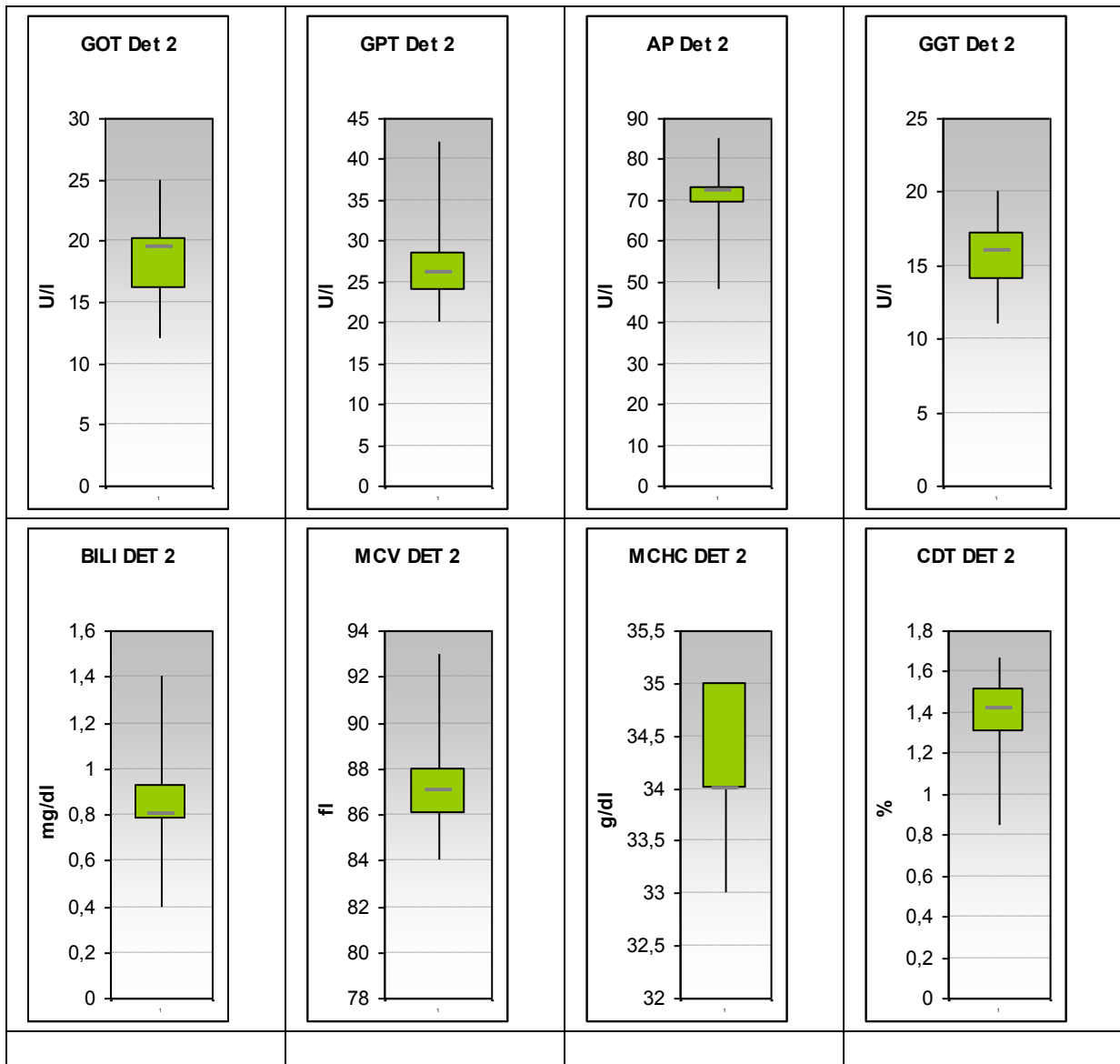
**DET 4**



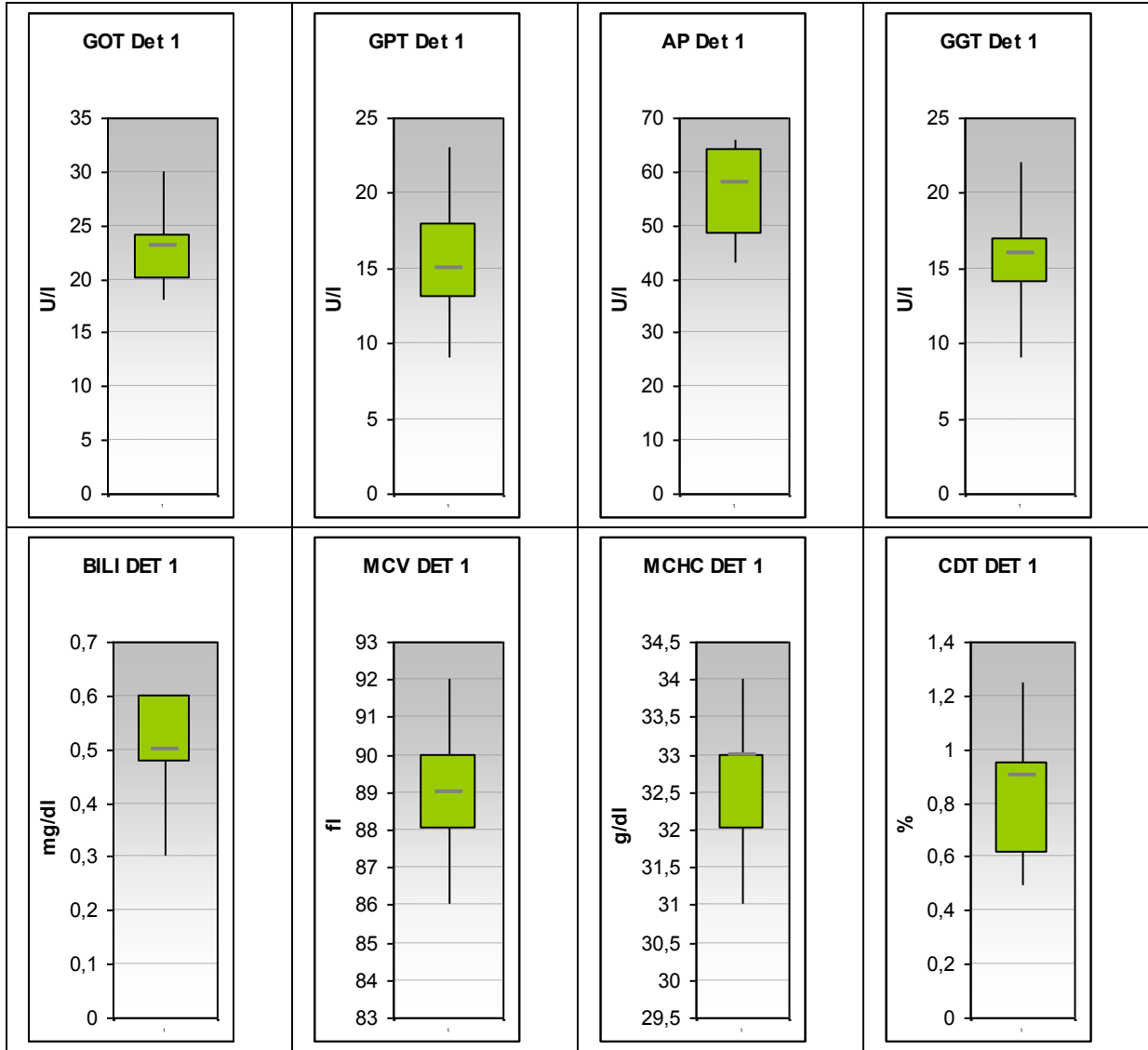
**DET 3**



**DET 2**

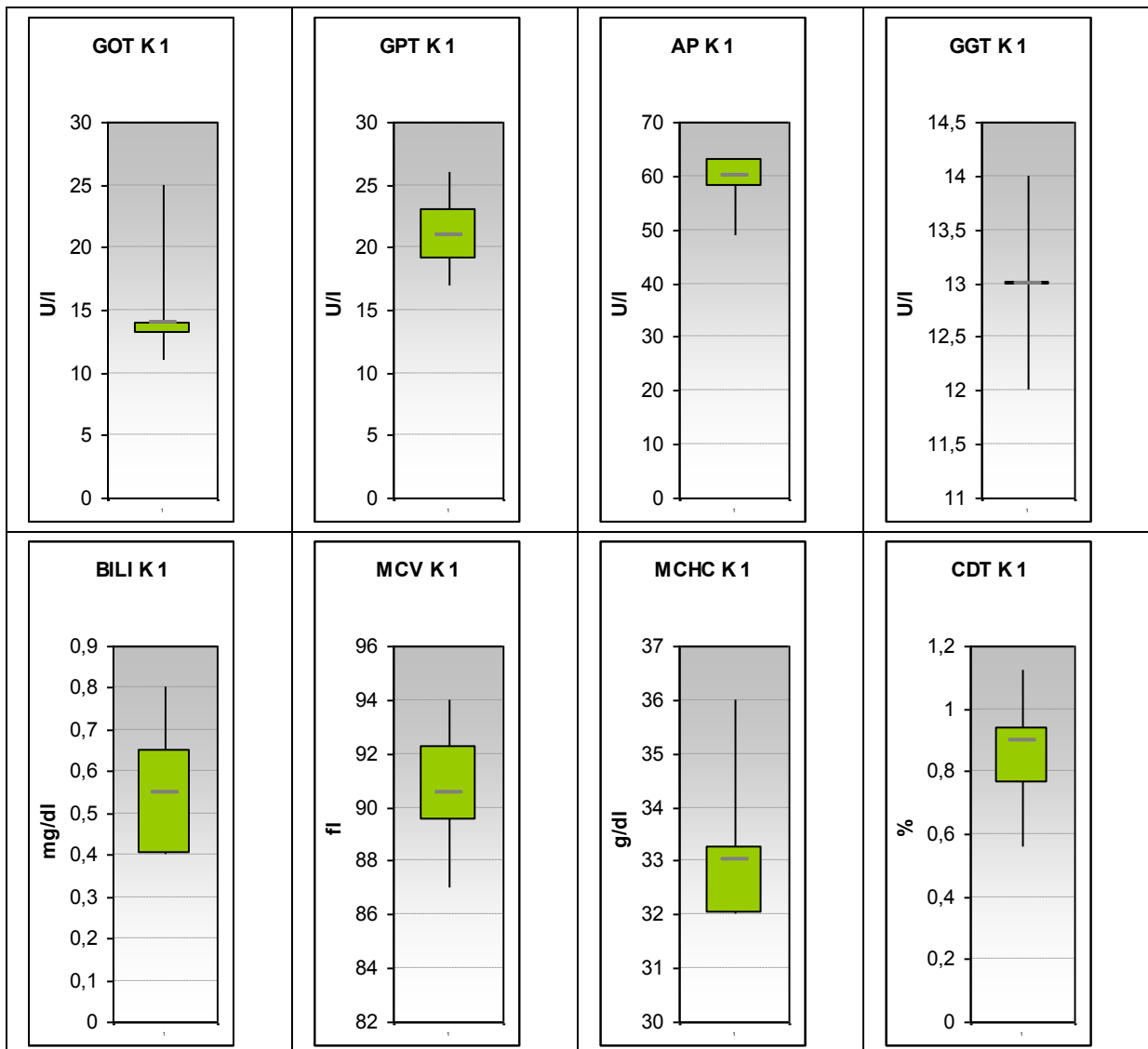


**DET 1**

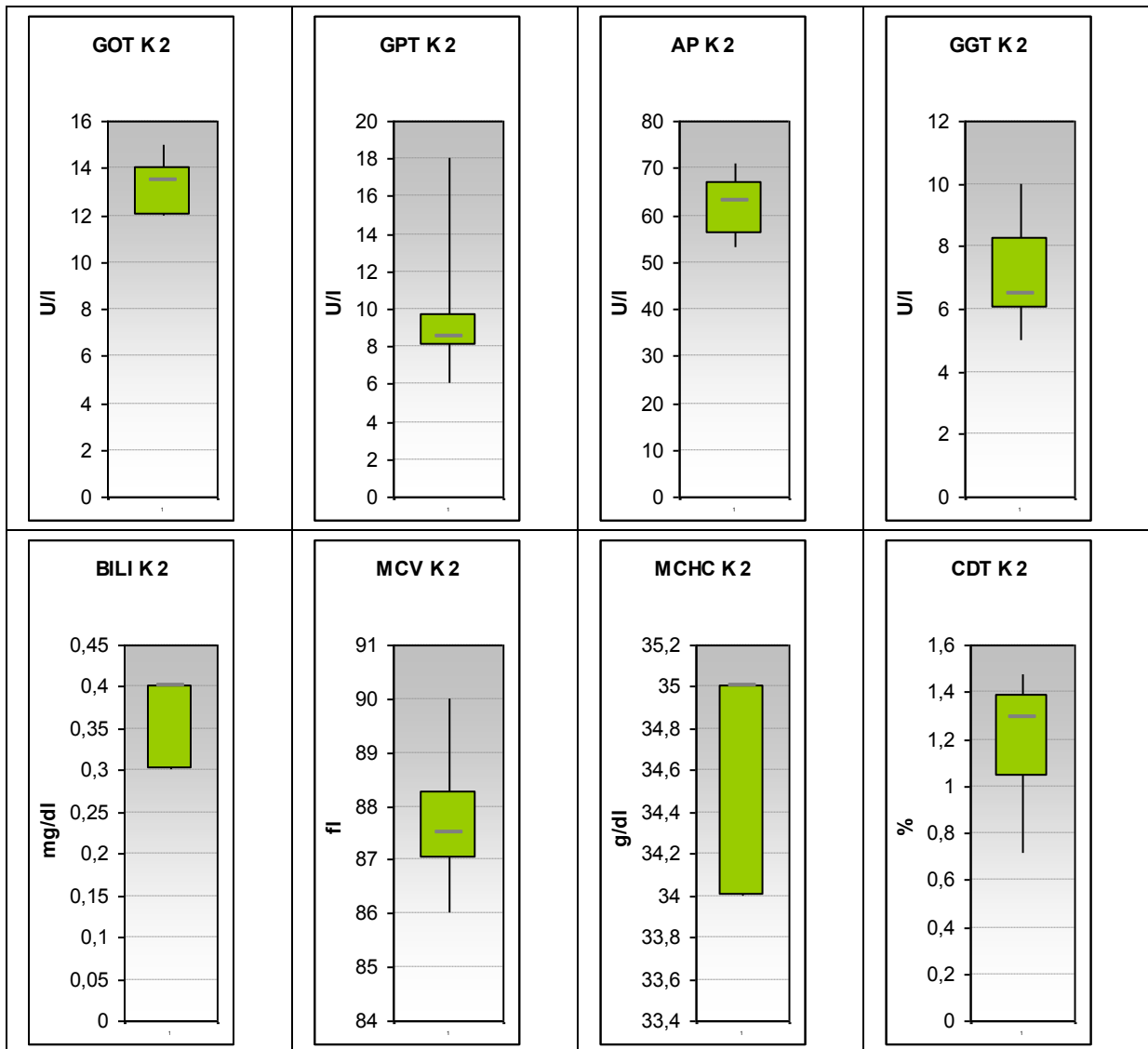




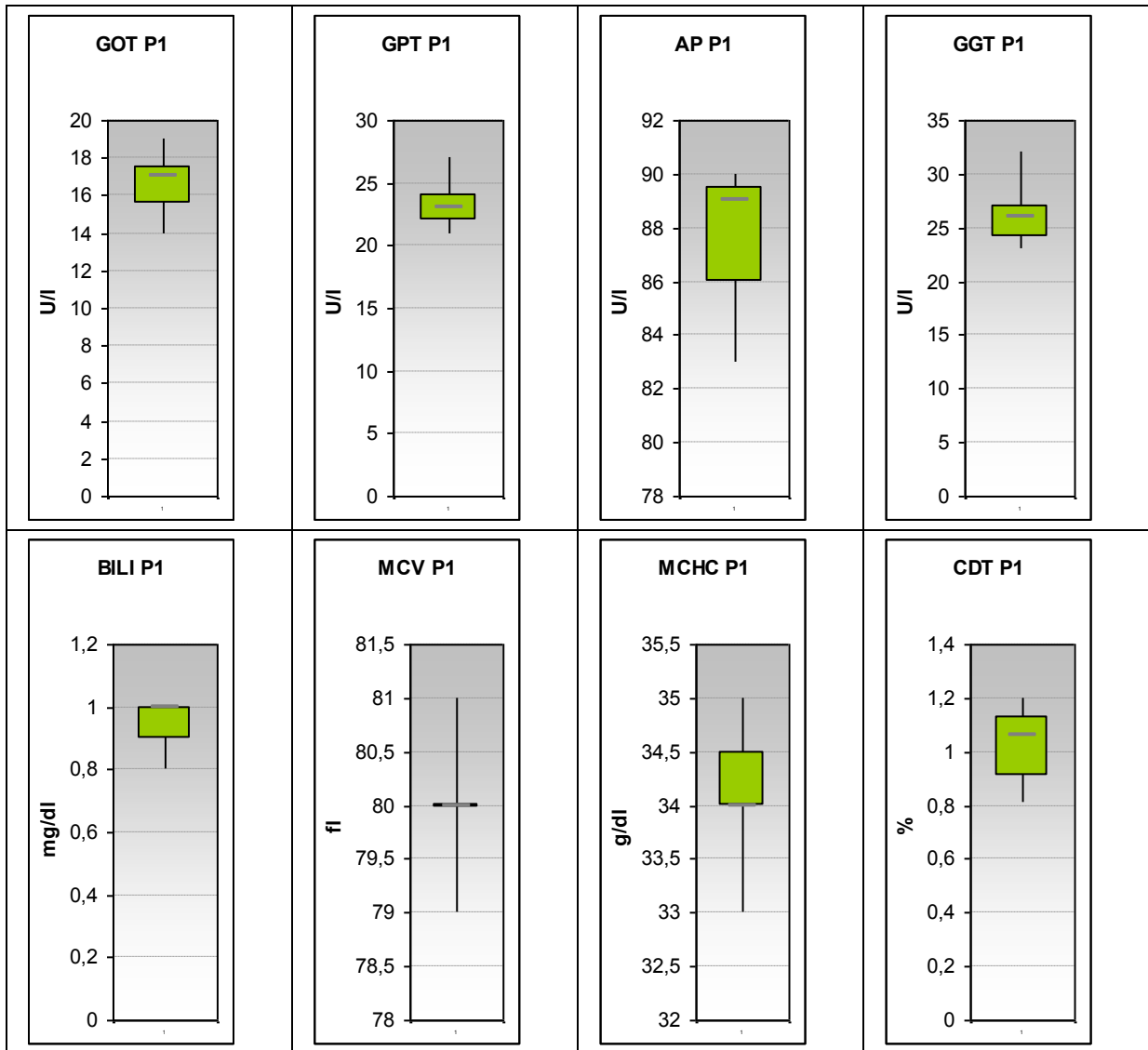
**K1**



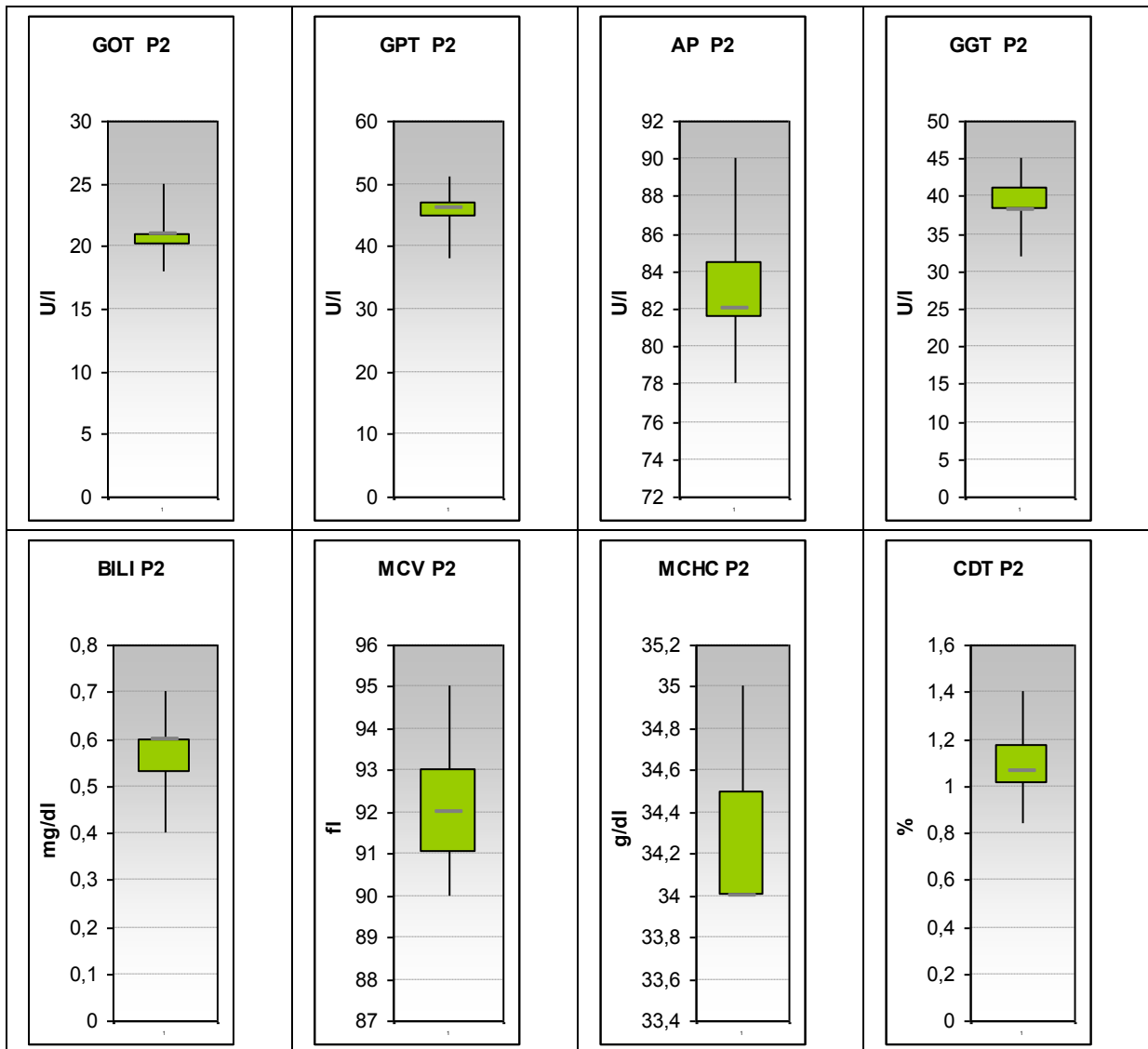
**K2**



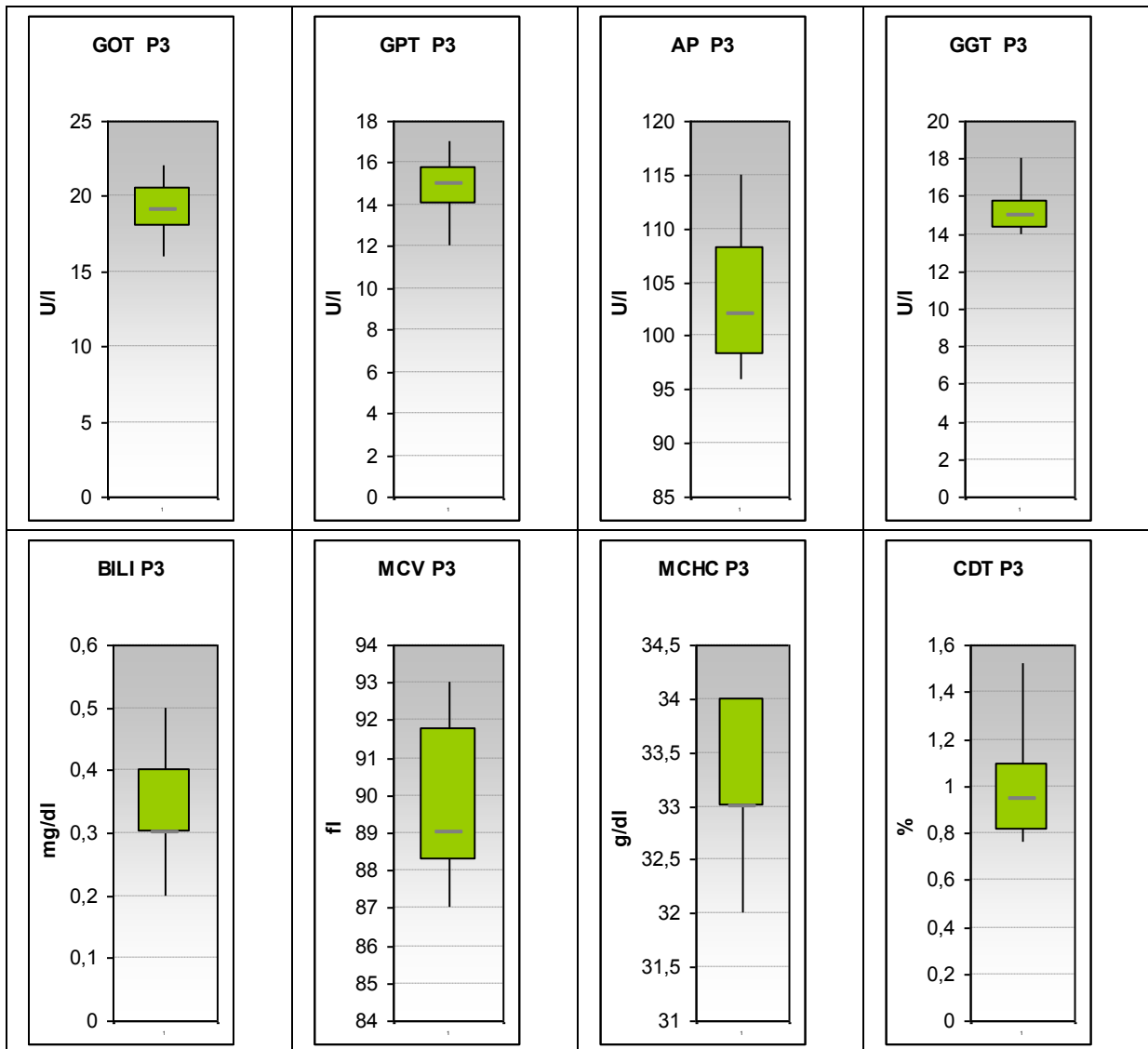
*P1*



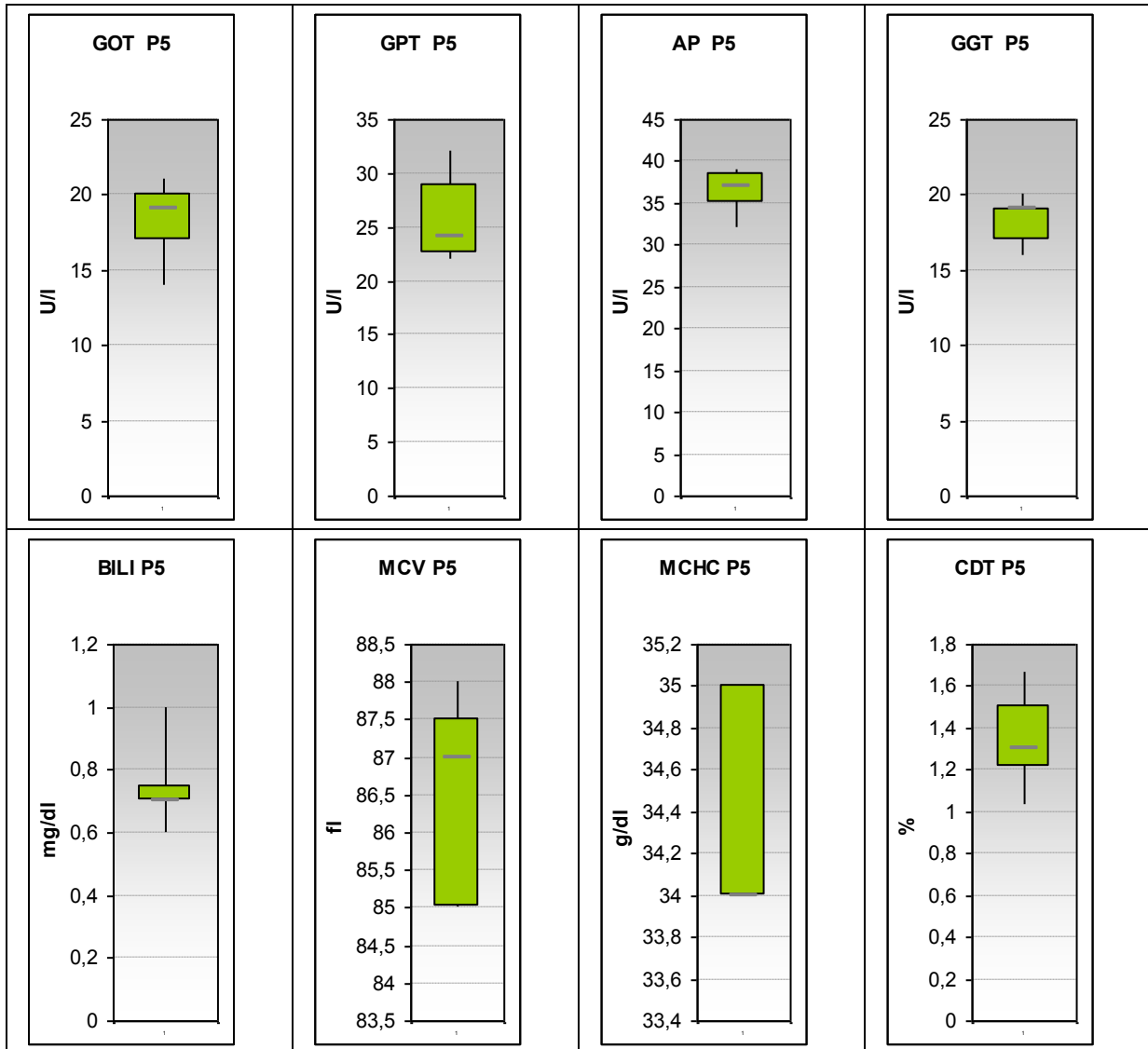
P2



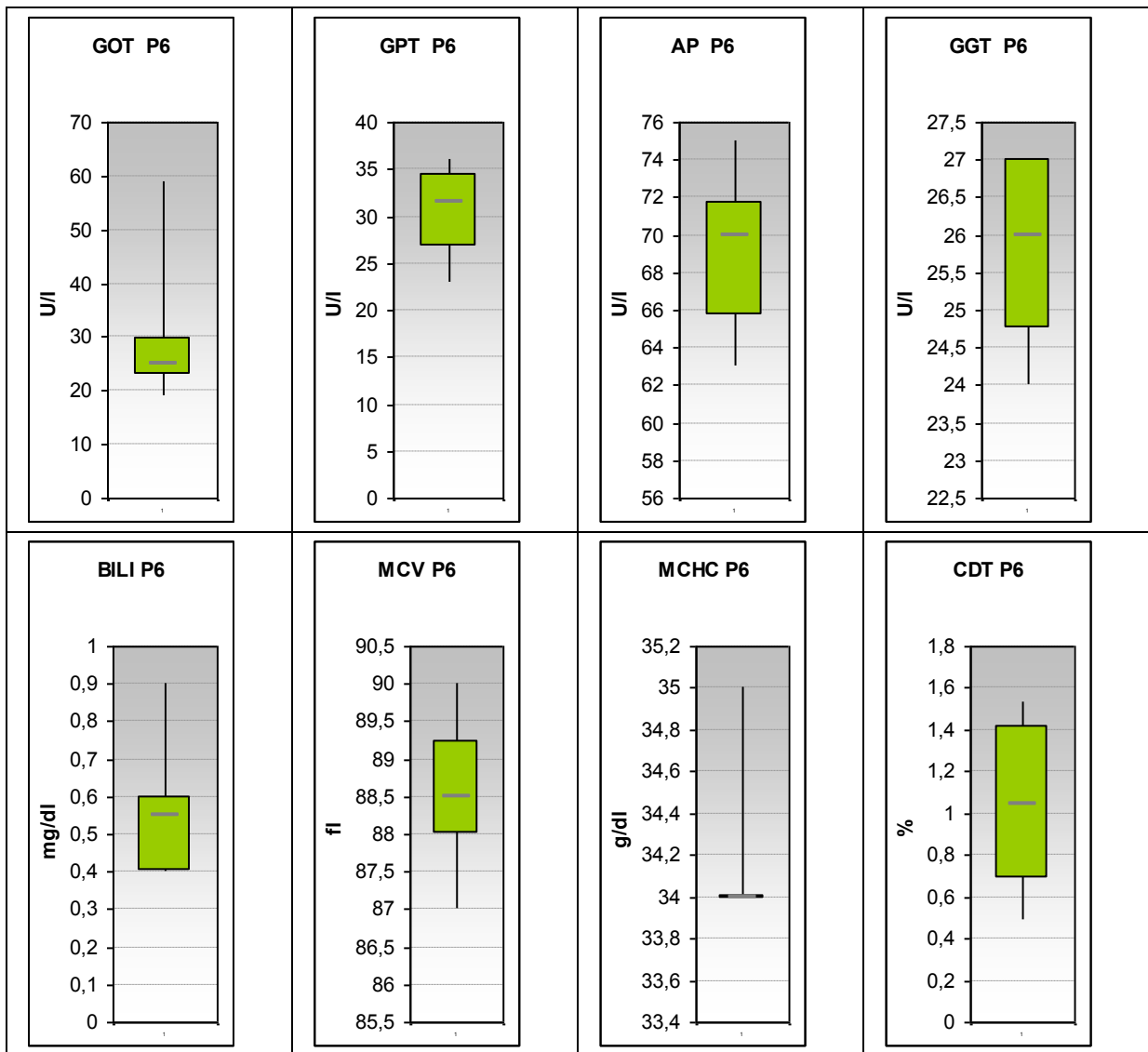
*P3*



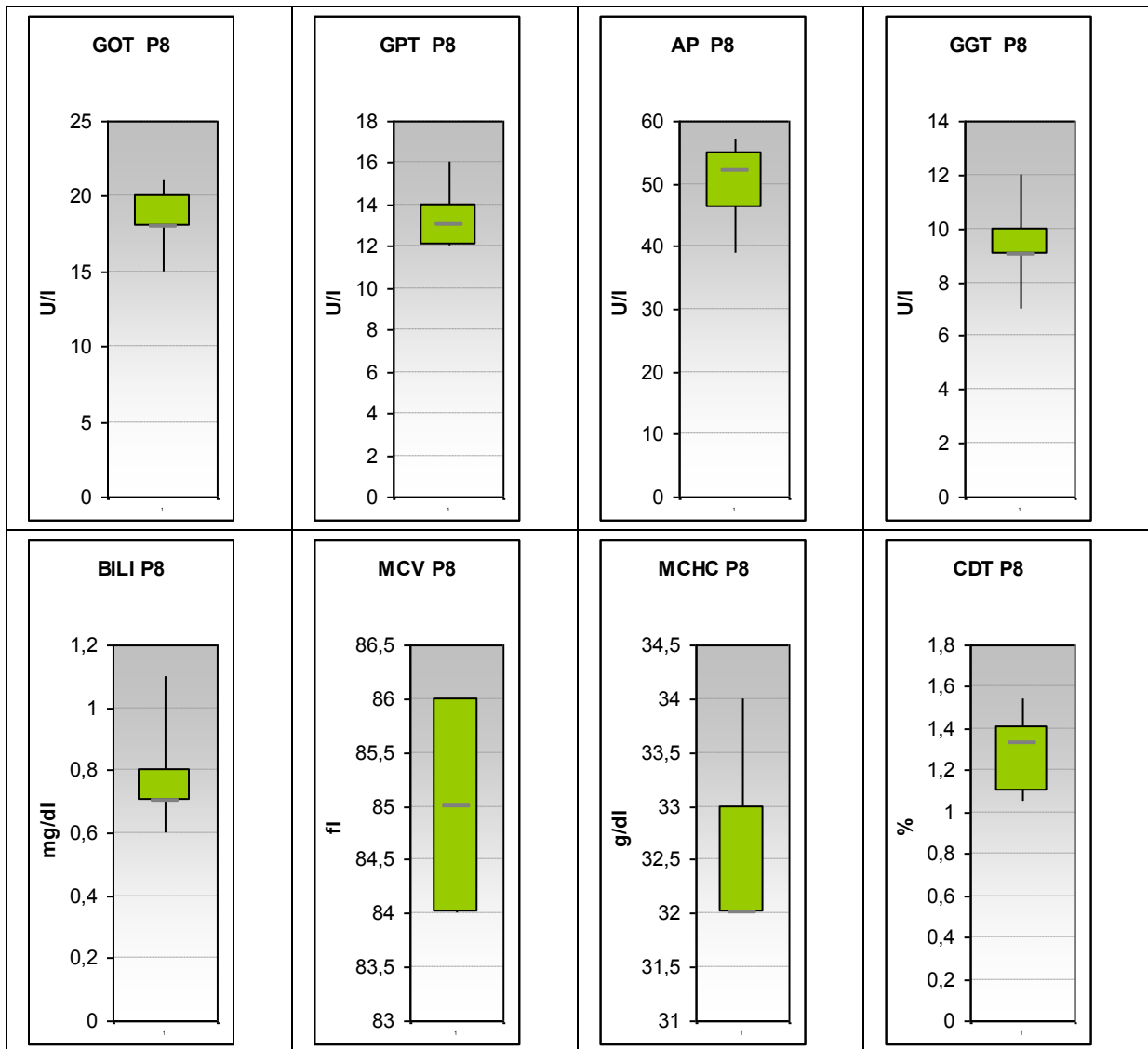
P5



P6

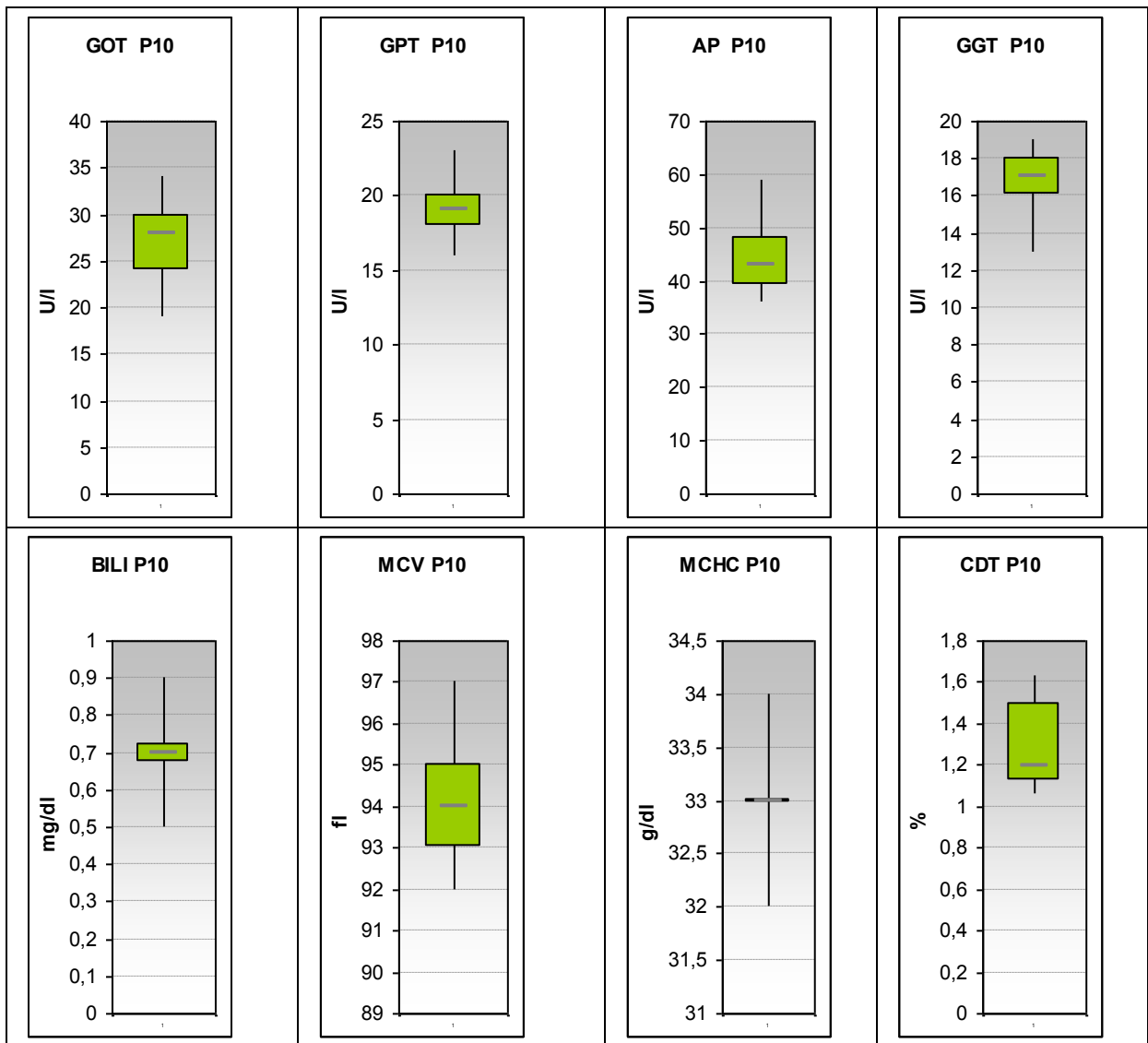


**P8**

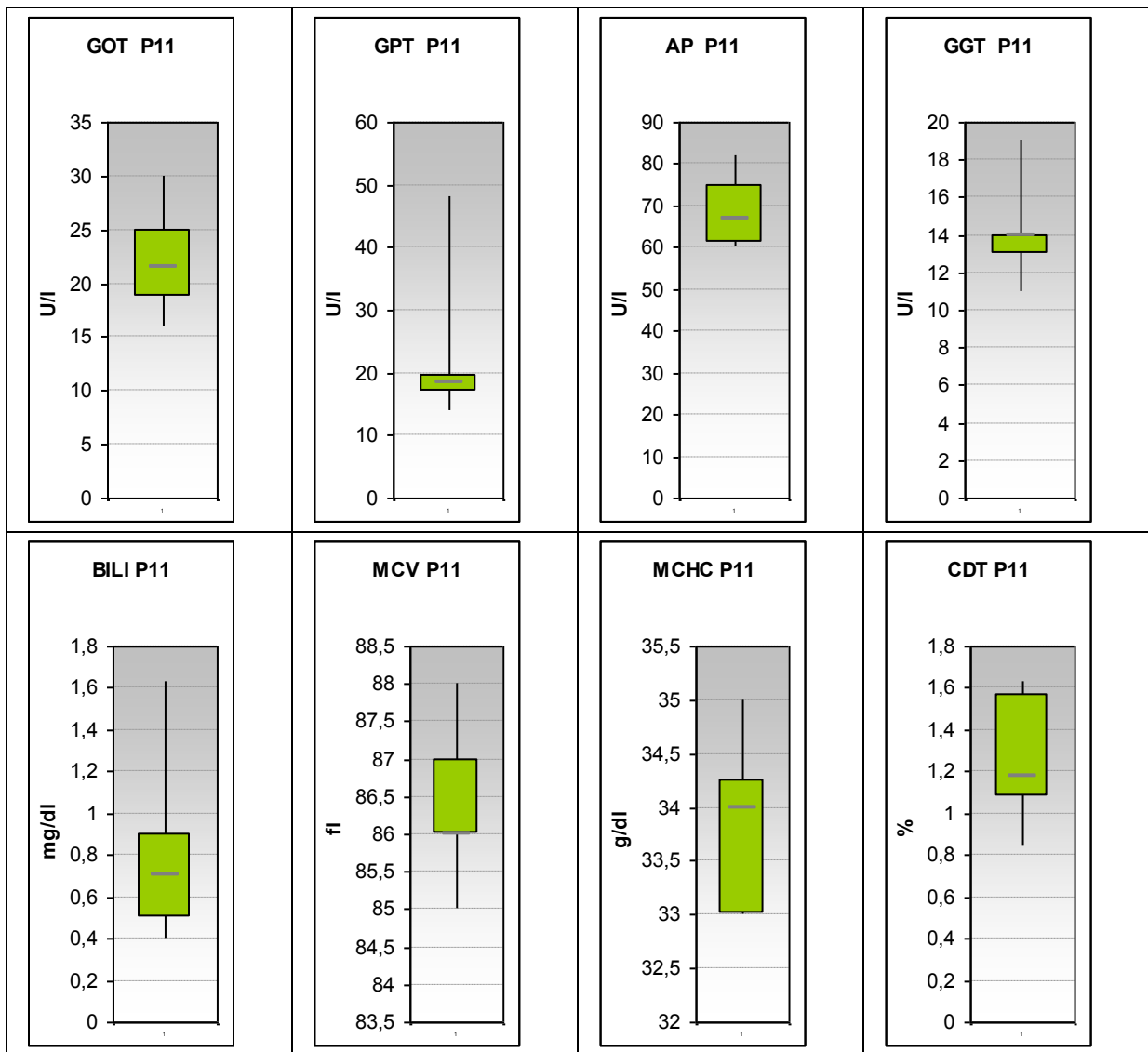




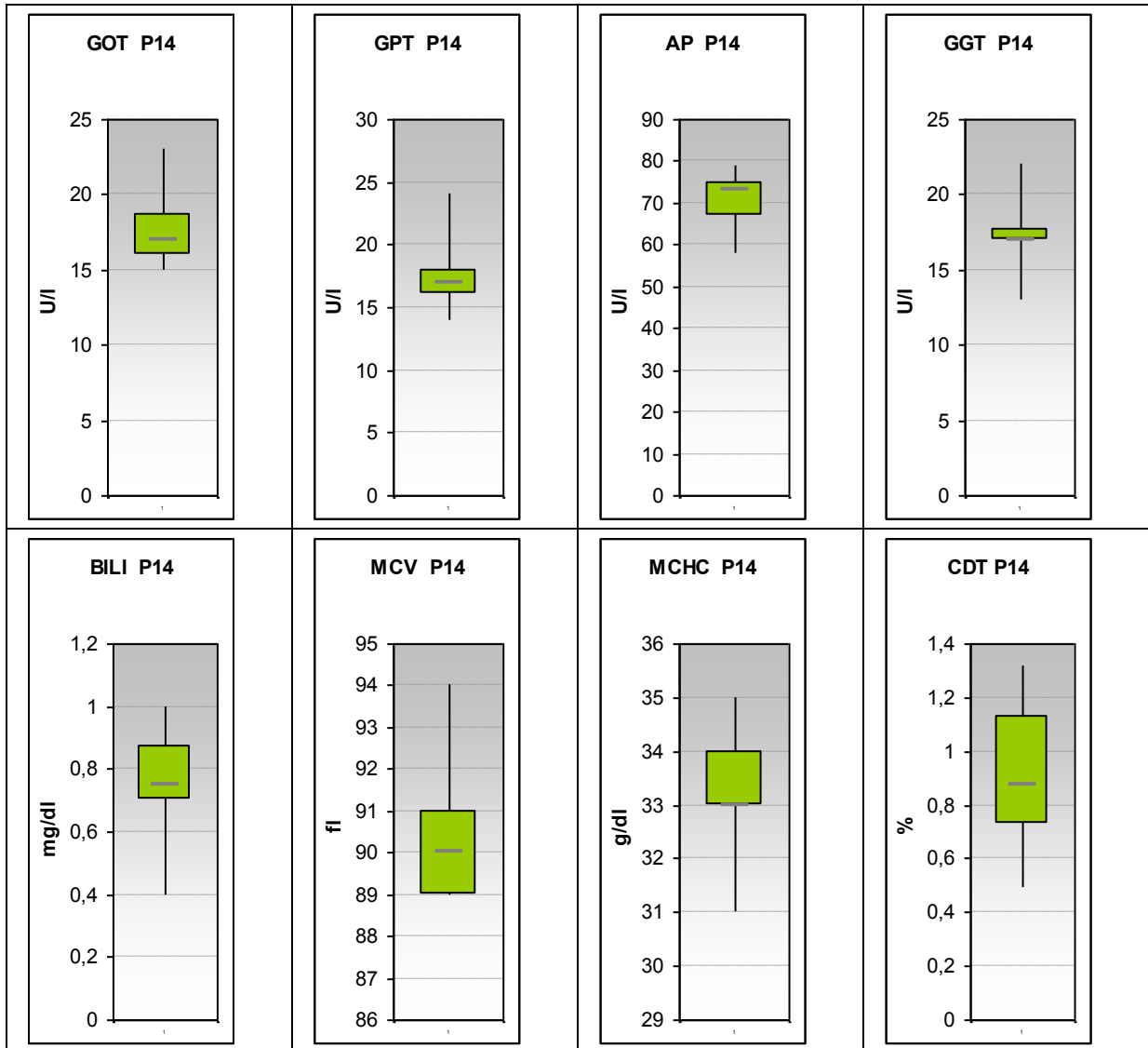
**P10**



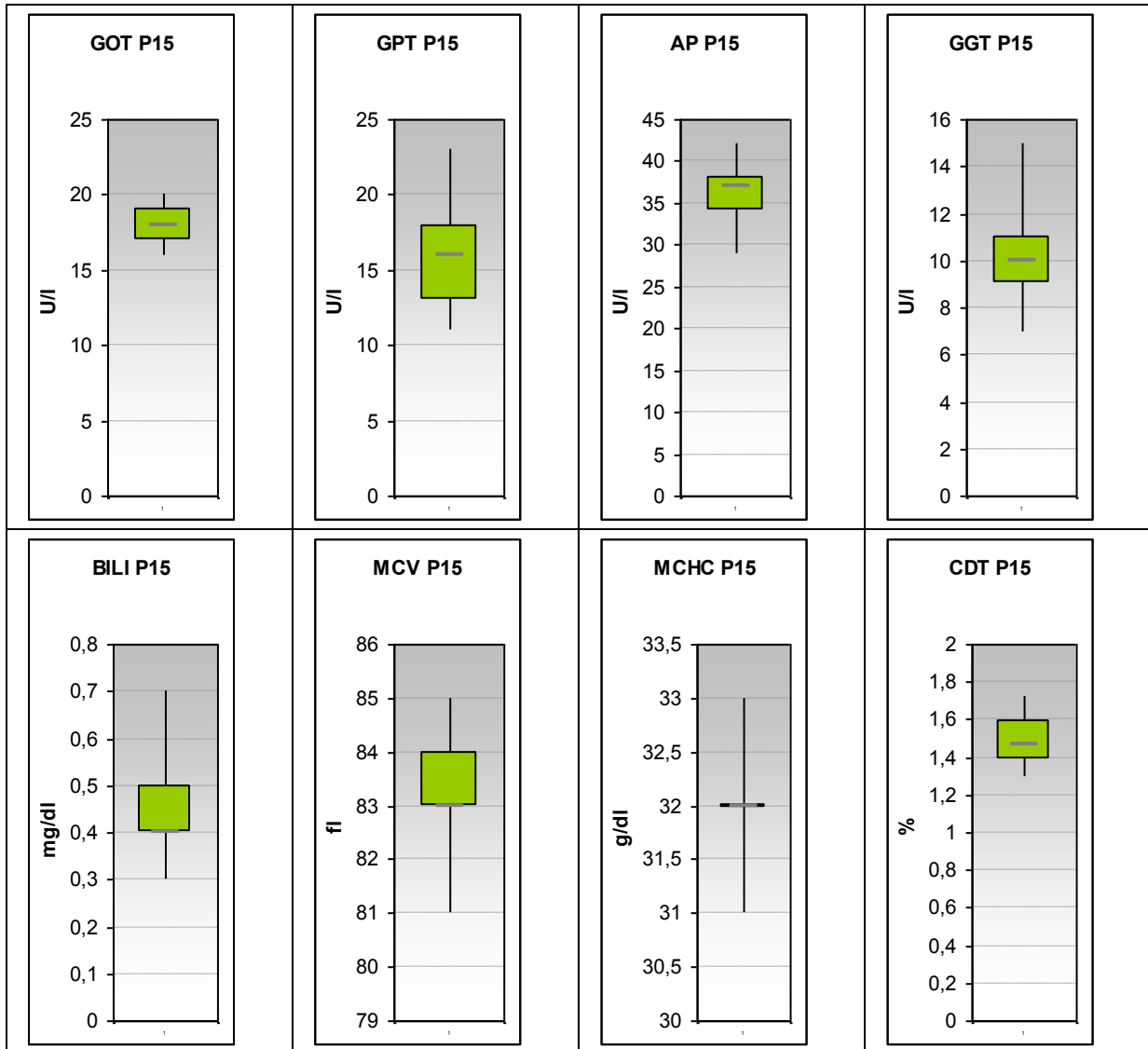
**P11**



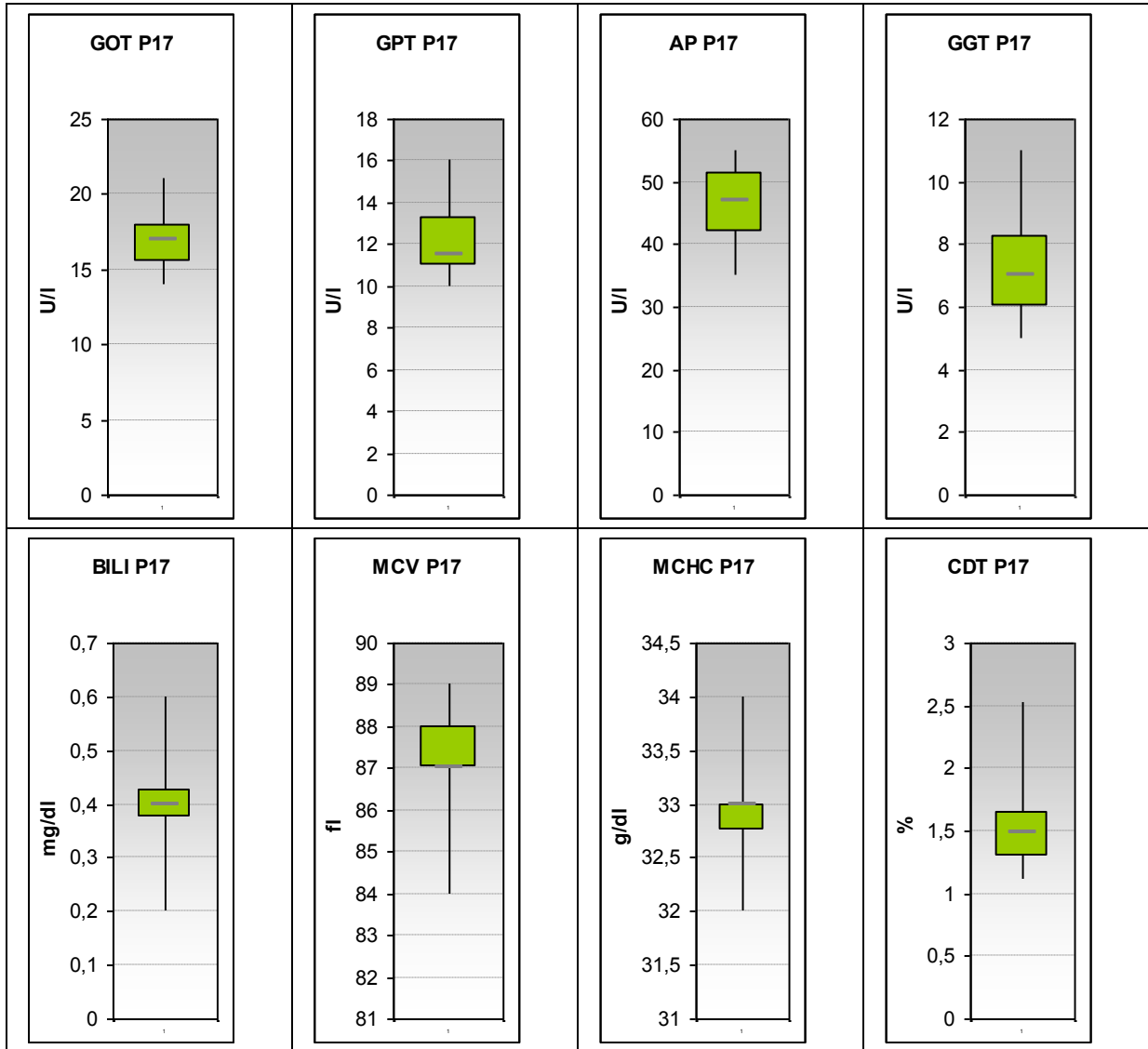
**P14**



*P15*

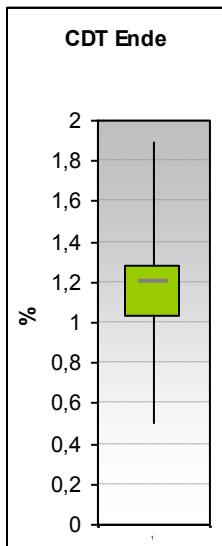


**P17**

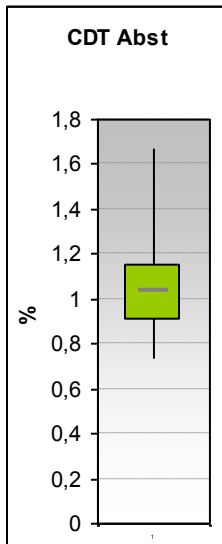


**Anlage 7b:**  
**Darstellung der CDT-Werte nach der Abstinenzphase und nach Ende der**  
**Versuchsphase im Boxplot**

***CDT Ende***



***CDT nach Abstinenz***



## 8. LEBENS LAUF

### PERSONALIEN

Name und Vorname: Zorn, Markus  
Geburtsdatum: 10.04.1964  
Geburtsort: Frankfurt/Main  
Familienstand: verheiratet  
Vater: Hans Zorn  
Diplom Ingenieur  
Mutter: Gertrud Zorn, geb. Scheu  
Hausfrau

### SCHULISCHER WERDEGANG

1970-1973 Grundschule Albert-Schweitzer-Schule, Neu-Isenburg  
1973-1974 Förderstufe Schule am Buchenbusch, Neu-Isenburg  
1974-1983 Goethegymnasium, Neu-Isenburg  
31.5.1983 Abitur

### UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS 1983/84 Beginn des Studiums der Chemie an der Technischen Hochschule Darmstadt  
31.05.1989 Abschluss des Hochschulstudiums an der Technischen Hochschule Darmstadt als Diplom-Ingenieur der Chemie mit Zusatzprüfung in Biochemie

### BERUFLICHER WERDEGANG

01.06.1989 Beginn der Ausbildung zum Klinischen Chemiker im Zentrallabor der Universität Heidelberg.  
10.10.1995 Anerkennung zum Klinischen Chemiker durch die DGKC  
06.12.2003 Leitung des Zentrallabors unter dem ärztlichen Direktor Prof. P. Nawroth

## 9. DANKSAGUNG

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Herr Prof. Dr. Haffner für seine wissenschaftliche und methodische Unterstützung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation und vor allem für die Bereitschaft, diese Arbeit in seiner Arbeitsgruppe anfertigen zu dürfen.

Außerdem gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Nawroth, der mich immer motiviert hat, weiterzumachen.

Frau PD Dr. Dettling danke ich für die zahlreichen Ratschläge und Anmerkungen, die mich auf dem Weg zur fertigen Arbeit immer wieder neue Aspekte und Ansätze entdecken ließen. Vielen Dank auch für die Erstellung der Publikation.

Besonders möchte ich an dieser Stelle auch meiner Familie, Birgit, Lisa-Marie und Leon, für die unermüdliche Stärkung und Motivierung danken, sowie für das stets offene Ohr für meine Gedanken.



**EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG**  
**zum Antrag auf Zulassung zur Promotion gemäß PromO „Dr.sc.hum.“**  
**AFFIDAVIT**

1. Ich habe an keiner anderen Stelle einen Antrag auf Zulassung zur Promotion gestellt oder bereits einen Dokortitel auf der Grundlage des vorgelegten Studienabschlusses erworben und mich auch nicht einer Doktorprüfung erfolglos unterzogen (dies schließt äquivalente Verfahren bzw. Titel ausserhalb Deutschlands ein). *I have not applied anywhere else for a doctoral degree nor have I obtained a doctoral title on the basis of my presented studies or failed a doctoral examination (this includes similar procedures and titles in countries other than Germany).*

2. Die an der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg zur Promotion eingereichte Arbeit mit dem Titel:

*This thesis, submitted to the Medical Faculty of the University of Heidelberg is entitled:*

Einfluss von Alkoholabstinenz und sozialen Alkoholgewohnheiten auf die Schwankung des CDT und anderer einschlägiger Laborparameter innerhalb der Normgrenzen.

*in the clinic/at the insitute of*

in der medizinischen Universitätsklinik am Institut für Rechts- und Verkehrsmedizin unter Anleitung von

*under the supervision of*

Prof. Dr.H. Th. Haffner

habe ich selbst verfasst und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Abhandlung aufgeführten Hilfsmittel benutzt.

*I have written this thesis independently and I have not used any sources other than indicated in the thesis.*

3. Die Arbeit oder Teile davon habe ich bislang an keiner Hochschule des In- oder Auslands als Bestandteil einer Prüfungs- oder Qualifikationsleistung vorgelegt.

*I have not yet presented this thesis or parts thereof to a university as part of an examination or degree.*

4. Die Dissertation wurde ohne Hinzuziehung einer kommerziellen Promotionsberatung erstellt.

*This thesis was written without the assistance of any kind of commercial doctoral consulting agency.*

5. Mit der Veröffentlichung meines Lebenslaufes im Rahmen des Promotionsverfahrens (Dissertation) bin ich einverstanden.

*I agree to the publication of my CV as part of my thesis.*

6. Ich komme der Veröffentlichungspflicht gemäß § 13 PromO nach und stimme der Veröffentlichung der Zusammenfassung meiner Dissertation im Internet unter Angabe meines Namens und des Studienabschlusses zu.

*I will fulfill the publication requirement according to § 13 of the doctoral regulations and respectively agree to the publication of the summary of my thesis on the internet, quoting my name and the type of degree conferred.*

7. Die Bedeutung der eidesstattlichen Erklärung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Erklärung sind mir bekannt.  
*I am aware of the importance of a sworn affidavit and the prosecution in case of a false or incomplete affidavit.*

Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit erklärt und nichts verschwiegen habe.  
*I declare in lieu of oath that to the best of my knowledge, all the declarations are true and that I have not concealed anything.*

.....  
Ort und Datum / *place and date*  
The German text is legally binding.

.....  
Unterschrift / *signature*