

Izzivi toksikološkega izvedenstva v primeru rabe alkohola in drugih psihoaktivnih snovi

Majda Zorec Karlovšek

Korespondenca:

dr. Majda Zorec Karlovšek, univ. dipl. kem.

Zdrženje za razvoj forenzične toksikologije in drugih forenzičnih ved – Zdrženje FORTOX,
Pod brezami 24, 1000 Ljubljana

E-naslov: mzkarlovsek@gmail.com

Povzetek

Ena najpogostejših nalog izvedenca forenzične toksikologije je ugotavljanje koncentracije psihoaktivne snovi v krvi osebe v času obravnavanega dogodka in ocenjevanje možnega vpliva te snovi na psihofizične sposobnosti.

Tudi vprašanje posameznikovega odnosa do psihoaktivne snovi postaja vse bolj pomembno na področju kazenskih, pravnih in nepravnih postopkov. Ali je oseba uporabnik psihoaktivne snovi? Ali psihoaktivno snov uporablja občasno, pogosto, ali redno? Ali uporablja psihoaktivno zdravilo po navodilih zdravnika ali po lastni presoji in na škodljiv način? Ali je s to snovjo zasvojena?

Na področju družinskega sodstva smo pričeli sistematično uvajati kvantitativne preiskave psihoaktivnih snovi in njihovih presnovkov v laseh. S tem smo podaljšali okno opazovanja.

Že uveljavljenemu izboru posrednih označevalcev rabe alkohola, gama glutamil transferazi (GGT), alanin aminotransferazi (ALT), aspartat aminotransferazi (AST) in transferinu z zmanjšanim deležem sladkorja (% CDT) v krvnem serumu, smo dodali še meritve neposrednih označevalcev rabe alkohola: fosfatidil etanola (PEth) v krvi ter etilglukuronida (EtG) v laseh, krvnem serumu in urinu, kar je pomemben prispevek k izboljšanju diagnostike škodljive rabe alkohola in spremljanju abstinence.

Abstract

One of the most frequent tasks of the forensic toxicologist is to determine the concentration of the psychoactive substance in the blood of the person at the time of the particular event and to assess its potential influence on his/her performance. It becomes more and more importantly in the field of criminal, civil and non-judicial proceedings to identify the relationships between the individual and the psychoactive substance. Is he/she a user of a psychoactive substance? Does he/she use a psychoactive substance occasionally, often, or regularly? Does he/she use the psychoactive medicinal drug according to the physician's instructions or according his/her own judgment and in a harmful way? Is he/she addicted to this substance?

In the field of family law, the quantitative determination of psychoactive substances and their metabolites in the hair was introduced to enlarge the window of observation. To the already established selection of indirect alcohol biomarkers: gamma glutamyl transferase (GGT), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and carbohydrate deficient transferrin (% CDT), some direct alcohol biomarkers have been added: phosphatidyl ethanol (PEth) in blood and ethyl glucuronide (EtG) in hair, serum and urine, which significantly contributed to the diagnosis of harmful use of alcohol and the monitoring of abstinence.

Uvod

Glavna naloga forenzične toksikologije je ugotavljanje prisotnosti in količine nokse (strup) ali s to nokso povezanih analitov (učinkovine in njenih presnovkov) v vzorcih biološkega materiala in v drugih vzorcih zaradi potrditve nezgodne ali namerne zastrupitve, akutne ali kronične izpostavljenosti ali uporabe.

Potrebno je iskati odgovore na vprašanja, kakšen odmerek je povzročil izmerjeno koncentracijo učinkovine v krvi, pa tudi, ali je mogoče iz izmerjene koncentracije oceniti čas in količino uporabljene snovi in njene učinke.

Pogosto je izvedensko delo forenzičnega toksikologa povezano s populacijo udeležencev v cestnem prometu in storilcev kaznivih dejanj, kjer je potrebno iz izmerjene koncentracije psihoaktivne snovi krvi v času odvzema in z uporabo toksikokinetičnih relacij oceniti koncentracijo psihoaktivne snovi v času

dogodka ter v nadaljevanju poiskati povezavo med ocenjeno koncentracijo psihoaktivne snovi v krvi in njenim učinkom (1).

Forenzični toksikolog mora zato poznati principe in procese toksikološke analitike, toksikodinamike in toksikokinetike posameznih psihoaktivnih snovi in jih povezati s specifičnostmi individuuma (spol, starost, bolezni, prehranjenost, odnos do psihoaktivne snovi, sočasnim jemanjem drugih psihoaktivnih snovi, socialnim stanjem).

Forenzična toksikologija ima pomembno mesto v diagnostiki škodljive rabe psihoaktivnih snovi, zasvojenosti, spremljanju zdravljenja in preverjanju abstinence (2). Forenzična toksikologija se aktivno vključuje v izvajanje prometne zakonodaje (3, 4, 5, 6) in Zakona o varnosti in zdravju na delovnem mestu (7). Oblike njenega delovanja so usmerjene tako na področja represije kot tudi preventive.

Nove droge, novi trendi, novi izzivi

V zadnjih letih priteguje izjemno pozornost pojav velikega števila novih, raznolikih pa tudi zelo nevarnih psihoaktivnih snovi (NPS) v svetu in tudi na slovenskem (črnem) trgu. Veliko kupcev novih psihoaktivnih snovi išče med njimi droge s primernimi halucinogenimi in/ali »ekstaziju podobnimi«, to je entaktogenimi, in »vzdržljivostnimi učinki« – tako zaradi občutka omejene sposobnosti neposrednega komuniciranja kot tudi želje po popolnem odklopu ob koncu tedna. Izbira NPS je povezana tudi z željo, da bi bili preprosto »zadeti« in ob tem še z drogo, ki ne bo pokazala pozitivnega rezultata s seti imunokemijskih testov na najpogosteje uporabljene skupine drog (opiat, kokain, THC, amfetamini/metamfetamini, benzodiazepini, metadon). Med NPS sta na slovenski sceni pridobili pomembno mesto dve drogi iz skupine beta-keto-amfetaminov 3-mmc (3-metilmetkatinon, sladoled) in 4-mmc (4-metilmetkatinon, mefedron). Nove psihoaktivne snovi so izziv tako za klinične toksikologe kot toksikološke analitike (8, 9).

Druge skupine uporabnikov izbirajo med snovmi za povečevanje psihičnih in fizičnih sposobnosti. Namen uporabe nootropikov je povečanje učinkovitosti, inovativnosti, torej uspešnosti v svetu, kjer odločajo točke, stotine sekunde in nove zgodbe. Med nootropiki prevladujejo poživila (na primer metilfenidat), nekateri antidementivi in halucinogene snovi v majhnih odmerkih. »Topilci« maščob in anabolni androgeni steroidi pa seveda mnogo hitreje kot sam trening pripeljejo do zelenega videza.

Ob zaskrbljenosti in strahu, ki ga vzbuja novo in nepoznano, pa ne moremo mimo dejstva, da največ škode naredijo prav stare droge našega vsakdana: alkohol in nikotin (10, 11) in da na vrhu smrtnih zastrupitev s prepovedanimi drogami kraljujejo heroin, drugi opiodi (metadon, tramadol) in na našem območju vse bolj prisoten kokain (12, 13).

Gibanja za uporabo kanabisa v medicini, njegovo dekriminalizacijo in legalizacijo so povečala zanimanje celotne in strokovne javnosti za izdelke iz konoplje in kanabisa in posredno povečala število raziskav tako s pripravki iz rastline *Cannabis sativa*, kot tudi s posameznimi fitokanabinoidi in terpeni, pa tudi s sintetičnimi kanabinoidi, torej z agonisti, delnimi agonisti in antagonisti kanabinoidnih receptorjev. Kanabis in ekstrakti iz kanabisa ter oba najpomembnejša fitokanabinoida, D9-tetrahidrokanabinol (THC) in kanabidiol (CBD), sta vedno bolj popularna in tudi načini uporabe so raznoliki: kajenje, inhalacija s pomočjo inhalatorjev in uparjevalnikov (vaping),

dermalne in peroralne uporabe ter uporaba svečk. Poznavanje farmakokinetike sestavin kanabisa v teh pripravkih je pomembno za razumevanje začetka, velikosti in trajanja farmakodinamskih učinkov.

Kanabis je vzbudil zanimanje za mnoge bazične farmakološke raziskave, povezane z endokanabinoidnim sistemom, za nevrobiološka dogajanja v primeru nekaterih nevroloških bolezni in duševnih motenj, a hkrati opozoril in potrdil že dolgo poznana dejstva. Na osnovi gostote oziroma porazdelitve kanabinoidnih receptorjev CB1 (14), sklepamo, kje se pojavlja največja koncentracija THC v možganih in na katerih področjih našega vedenja se bodo učinki THC najbolj odražali. Največja koncentracija receptorjev CB1 je v bazalnih ganglijah, malih možganih, hipokampusu in možganski skorji, zato so učinki THC na kontrolo gibanja, koordinacijo gibanja, učenje, spomin, stres ter kognitivne funkcije povsem pričakovani. Z dejstvom, da je manjša gostota receptorjev CB1 v možganskem deblu, kjer je regulacija pomembnih vitalnih funkcij (na primer dihanja), povezujemo majhno akutno toksičnost THC.

Koncentracije učinkovin v vsakodnevni praksi ne moremo meriti ob receptorjih – mestih njihovega delovanja. Koncentracija učinkovine v krvi je tako najboljši približek in jo uporabljamo za ocenjevanje učinkov psihoaktivne snovi oziroma »stanja pod vplivom psihoaktivne snovi«.

V primeru alkohola (etanola) učinki naraščajo sorazmerno z naraščajočo koncentracijo v krvi. Pri drugih psihoaktivnih snoveh so relacije med koncentracijo snovi v krvi in učinki bolj zapletene. Pri njihovem tolmačenju je potrebna integralna ocena, kjer upoštevamo mnoge dejavnike, ki se nanašajo na lastnosti osebe in načine uporabe psihoaktivnih snovi (pogostnost uporabe, velikost odmerkov, velikost in čas zadnjega odmerka). Ko ocenam vključimo tudi podatke iz strokovne literature: podatke o priporočenih terapevtskih koncentracijah, če gre za psihoaktivna zdravila, ali podatke iz farmakoloških, toksikoloških in epidemioloških študij in obravnave posameznih primerov (15, 16).

Pri osebah, kjer se je razvila toleranca na psihoaktivne snovi, opazamo praviloma višje koncentracije učinkovine v krvi ob primerljivi klinični sliki. Osebe izvajajo določene teste, na katere se lahko pripravijo, precej zanesljivo, kar je posledica dejstva, da so opravile že mnogo vaj in pridobile že precej izkušenj z opravljanjem različnih aktivnosti v stanju »pod vplivom psihoaktivnih snovi«.

Slina (oziroma oralna tekočina) je krvi alternativna in po oknu opazovanja najbližja telesna tekočina. Nove serije

imunokemijskih testov na droge v slini so pridobile specifičnost in selektivnost, zato jih uspešno uporabljamo kot indikator pri nadzoru voznikov v cestnem prometu in delavcev na zahtevnih delovnem mestih, kjer nas zanima njihovo aktualno psihofizično stanje (17).

Urin je najpogosteje uporabljena telesna tekočina za preverjanje, ali neka oseba uporablja psihoaktivne snovi (2, 18). V urinu so matične učinkovine, predvsem pa vodotopni presnovki prisotni v sorazmerno visokih koncentracijah. Urinski imunokemijski testi so sicer izdelani le za preverjanje prisotnosti določenih skupin drog v urinu, prav ta obseg pa se s pojavom NPS povečuje. Zaradi možnih manipulacij pri odvzemu urina obstajajo navodila oziroma smernice za odvzem urina v forenzične namene (19).

Ker vemo, da je mogoče neko učinkovino dokazati v krvi le nekaj ur, v urinu pa morda nekaj dni po uporabi, v forenzičnih postopkih uporabljamo tudi analizo las, ki kaže zgodovino uporabe psihoaktivnih snovi za nekaj mesecev nazaj (20).

Analiza las postaja vse pomembnejša metoda za preverjanje uporabe psihoaktivnih v primeru prvega zdravniškega pregleda ob sprejemu na delovno mesto, pri (ponovni) podelitvi vozniškega dovoljenja – za potrditev abstinence; za razlikovanje med uporabnikom droge in osebo, ki je le razpečevalec droge, ter na področju družinskega prava, kjer so v ospredju pravice in dolžnosti staršev ter zaščita otrokovih pravic, zdravja in varnosti.

Stare droge, stari problemi, novi pristopi: Alkohol v cestnem prometu

Z novo prometno zakonodajo, to je z Zakonom o pravilih cestnega prometa (ZPrCP)(4), Zakonom o voznikih (ZVoz)(5) ter spremembo Zakona o prekrških (6), so bila do neke mere upoštevana mnenja stro-

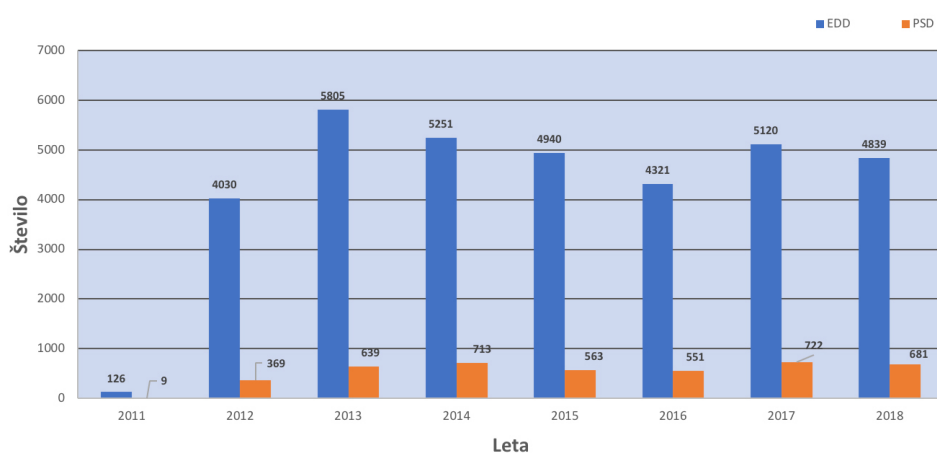
kovnjakov alkoholologov, ki so vrsto let opozarjali (20, 21, 22), da so kaznovalni in omejevalni zakonski ukrepi (globe, kazenske točke, pridržanje do iztreznitve, odvzem vozniškega dovoljenja) za voznike, ki vozijo pod vplivom alkohola, nujno potrebni, a sami po sebi niso zadostni, da bi z njimi zagotovili dolgoročneje zmanjšanje števila prometnih nesreč in posledic zaradi vpliva alkohola. Kaznovalnim ukrepom naj bi se pridružili terapevtski programi. Ti bi zmanjšali splošno tveganje v prometu, nekaterim posameznikom bi omogočili pričetek reševanja svojih problemov, drugim – zasvojenecem z alkoholom – pa bi pomenili vrata v zdravljenje, do katerega sicer ne bi prišli.

Uvedene spremembe so s ciljem omilitve kazni prinesle možnost svetovanja pri izbranem osebnem zdravniku kot tudi možnost vključitve v rehabilitacijske programe. Udeležba v rehabilitacijskem programu lahko zniža število kazenskih točk, odloži odvzem vozniškega dovoljenja ali dovoli ponovno podelitev vozniškega dovoljenja. Izdelani so bili kriteriji (23), po katerih se kršitelja cestnoprometnih predpisov v okviru kontrolnega zdravniškega pregleda pri pooblaščenem izvajalcu usmeri bodisi v 6-urne edukacijske delavnice, 17-urne psihosocialne delavnice ali zdravljenje zasvojenosti.

Pomembni diagnostični postopki, po katerih se preiskovance razvrsti v posamezne skupine, so: število zbranih točk po vprašalniku AUDIT 10, vrednosti laboratorijskih testov GGT, ALT, AST, % CDT, pregledi pri psihologu in psihiatru adiktologu ter pregledi in zaključno mnenje, ki ga opravi izvedenec zdravnik specialist medicine dela, prometa in športa.

Število udeležencev edukacijskih delavnic (EDD) in število udeležencev psihosocialnih delavnic (PSD) v letih 2011–2018 je prikazano na sliki 1. Razmerje EDD/PSD je visoko in se je po letu 2014 ustalilo na okoli 8:1. Po postavljenih kriterijih naj bi za razvrstitve v edukacijsko delavnico udeleženec zbral po vprašalniku AUDIT 10 največ 8 točk (moški) oziroma 7 točk (ženska), kar pomeni, da pije »manj tvegano«, izmerjene vrednosti laboratorijskih kazalnikov GGT, ALT, AST, % CDT pa naj bi bile v okviru referenčnih vrednosti. Glede na dejstvo, da je med kandidati za tovrstne kontrolne preglede pretežni del tistih, ki so vozili v cestnem prometu s koncentracijo alkohola v krvi nad 1,1 g/kg,

Slika 1: Število edukativnih delavnic (EDD) in število psihosocialnih delavnic (PSD) po letih (Vir AVP)



med njimi tudi kršitelji povratniki, se poraja kar nekaj vprašanj.

Ali z uporabljenimi diagnostičnimi kriteriji dosežemo pravilno selekcijo?

Ali bi bilo smiselno ter cenovno in organizacijsko sprejemljivo, da bi zaradi velike časovne oddaljenosti med dogodkom (udeležba v cestnem prometu) in kontrolnim pregledom nekatere diagnostične laboratorijske teste opraviti takoj po storjenem dogodku?

Ali ne bi bilo potrebno v primerih kontrolnega zdravstvenega pregleda izboljšati diagnostiko z uvedbo novejših, neposrednih kazalnikov škodljive rabe alkohola?

Psihometrične metode, kot so **AUDIT** (The Alcohol Use Disorders Identification Test), **CAGE** (Cut down, Annoyed by criticism, Guilty about drinking, Eye opener drinks), **MAST** (Michigan Alcoholism Screening Test) in druge, imajo dokazano visoko diagnostično vrednost. Vendar vsi vemo, da pri nas najpogosteje uporabljeni in velikemu številu ljudi dobro poznani vprašalnik AUDIT10 ne more biti odraz dejanskega stanja, če preiskovanec zavestno zamolči podrobnosti o svoji rabi alkohola, ker se boji neugodnih posledic, predvsem usmeritve v zdravljenje odvisnosti ali neugodnega mnenja glede voznških ali delovnih sposobnosti ipd. Bolj kot posamezno število točk so pri izvedenskem delu pomembne sposobnosti in znanje strokovnjakov, da z ustreznim vodenjem dialoga s preiskovancem pridobijo čim več realnemu stanju ustreznih anamnestičnih podatkov.

Vzorci pitja alkohola

Ob predavanjih prof. dr. Marka Kolška se vedno nasmejemo, ko nam našteje, koliko izrazov uporabljamo v Sloveniji za opis različnih oblik pitja in kaj si pod temi izrazi lahko predstavljamo:

- kulturno pitje
- zmerno pitje
- pitje »po pameti«

- preudarno pitje
- normalno pitje
- zdravo pitje
- prekomerno pitje

Seveda nas ob tem nikoli ne pozabi opozoriti, da ni netvegane pitja.

Tudi strokovnjaki, ki se ukvarjajo s tem področjem, uporabljajo različna poimenovanja: manj tvegano pitje, zmerno pitje, zmerno socialno pitje, prekomerno pitje, čezmerno pitje, tvegano pitje, škodljivo pitje, visoko tvegano opijanje, verižno pitje, visoko tvegano pitje ...

Tu je še vrsta izrazov iz strokovne literature v angleškem jeziku, ki imajo že v izvoru besede drugačen pomen (24), se razlikujejo tako po definiciji osnovne merice, kot tudi po časovnih intervalih, v katerih se ti odmerki pijače popijejo (moderate drinking, moderate social drinking, moderate non-heavy drinking, binge drinking, heavy drinking, episodic heavy drinking, chronic heavy drinking in posledično (25) abstainer, light drinker, moderate drinker, heavier drinker), so pa včasih pomembni pri tolmačenju epidemioloških študij, pa tudi pri tolmačenju mejnih vrednosti biokemijskih laboratorijskih označevalcev.

Pri vrednotenju rezultatov toksikoloških preiskav, torej objektivnih dokazov uporabe alkohola, se bomo poskušali čim bolj priključiti opisu vzorcev pitja, ki izvirajo iz osnovne definicije in mej manj tvegane pitja, ki jih je Slovenija priredila po predlogu Svetovne zdravstvene organizacije (26, 27) in so urejene v pet kategorij: abstinenca, manj tvegano pitje, tvegano in škodljivo pitje alkohola, visoko tvegano opijanje ter (pot) v zasvojenost.

Osnova vzorcev pitja je merica pijače (»drink«), ki vsebuje 10 g čistega alkohola, torej količino alkohola, ki se nahaja v približno 1 dcl vina; 2,5 dcl piva; 2,5 dcl sadjevca (tolkavca) ali 0,3 dcl (»šilcu«) žgane pijače in naslednjih mej manj tvegane pitja – slika 2:

Slika 2: Meje manj tvegane pitja alkohola

	za zdrave odrasle moške	za zdrave odrasle ženske
v enem dnevu ne več kot	2 merici (2 decilitra vina ali eno steklenico piva ali 2 šilci žgane pijače)	1 merica (1 decilitra vina ali pol steklenice piva ali 1 šilce žgane pijače)
vendar v enem tednu ne več kot	15 meric (1,5 l vina ali 7 steklenic piva ali 4 dl žganja pijače; ob tem je smiselno, da sta dan ali dva povsem brez alkohola)	7 meric (0,7 l vina ali 3,5 steklenice piva ali 2 dl žganja pijače, ob tem je smiselno, da sta dan ali dva povsem brez alkohola)
ob eni priložnosti ne več kot	5 meric (pol litra vina ali 2,5 steklenici piva ali 1,5 dl žganja)	3 meric (3 dl vina ali 1,5 steklenice piva ali 1 dl žganja)

Meje manj tveganega pitja temeljijo na znanstvenih spoznanjih, da obstaja sorazmerno majhna verjetnost, da bi uživanje količin alkohola, ki so manjše od navedenih mejnih vrednosti, pripeljale do zasvojenosti z alkoholom, drugih okvar zdravja ali škode.

Če so te meje (dnevne ali tedenske, ob eni priložnosti) presežene, govorimo o čezmernem pitju, ki povečuje tveganje za nastanek zdravstvene škode. Pri tveganem pitju še ni nujno, da opazimo merljive spremembe v telesnem, duševnem ali socialnem zdravju in blagostanju. Če so škodljive posledice (telesne, duševne, v družini, na delu ...) že opazne, govorimo o škodljivem načinu pitja, ki lahko pripelje v zasvojenost.

Angleška beseda »binge« je pojem za kratkotrajne, a prekomerne aktivnosti, največkrat povezane s pitjem ali hranjenjem torej popivanjem (binge drinking) in prejedanjem (binge eating). Za »binge drinking« se v slovenskih prevodih pogosto pojavlja izraz »prekomerno pitje«, pa tudi izraz »verižno pitje« ali »visokotvegano opivanje«, »visokotvegano pitje«. Izraz »visokotvegano pitje« se povezuje s pitjem več kot 5 meric (za moškega) oziroma več kot 3 merice (za žensko) ob eni priložnosti, torej s količinami alkohola, ki pripeljejo do koncentracije alkohola v krvi 0,8 g/kg in več.

Vsi tisti, ki se ukvarjajo z diagnostiko škodljive rabe alkohola in zasvojenosti, opozarjajo na heterogenost posameznih primerov in hkrati na neko zveznost prehodov med različnim vzorci pitja, ki lahko potekajo z različno hitrostjo v eno ali drugo smer (Slika 3).

Preiskave na posredne in neposredne označevalce škodljive rabe alkohola

Ne le etanol sam, tudi nekatere druge spojine v telesu dajejo objektivno potrditev rabe etanola (28).

Dober biokemijski označevalec

- naj bi zanesljivo zajel vse, ki uporabljajo alkohol na škodljiv način (visoka diagnostična selektivnost) in

zanesljivo izključil tiste, ki alkohola ne uživajo ali uživajo alkohol le na manj tvegan način (visoka diagnostična specifičnost);

- podajal informacijo o količini in načinu uživanja alkoholnih pijač;
- reagiral na abstinenco kot tudi na recidiv;
- primeren naj bi bil za presejalne teste; cenovno sprejemljiv, analizni postopki pa naj bi bili hitri in ne preveč zahtevni.

Nobeden od biokemijskih označevalcev, ki jih rutinsko uporabljamo, nima vseh teh lastnosti. S kombinacijo testov je mogoče izboljšati selektivnost in obdržati zadostno specifičnost, pa tudi zapolniti posamezna območja opazovanja.

V splošnem govorimo o neposrednih in posrednih označevalcih rabe alkohola.

Posredni biokemijski označevalci so spojine, ki se v krvi, urinu, ali v drugih bioloških tekočinah pojavljajo v spremenjenem deležu ali aktivnosti zaradi toksičnega učinka alkohola: povprečni volumen eritrocitov (MCV), serumske encimske aktivnosti gama glutamiltransferaze (GGT), aspartat aminotransferaze (AST) in alanin aminotransferaze (ALT), transferin z zmanjšano vsebnostjo ogljikovih hidratov (CDT), 5-hidroksitriptofol (5-HTOL), ali kvocient 5-HTOL s 5-hidroksiindol-3-očetno kislino: 5-HTOL/5-HIAA in drugi.

Neposredni označevalci rabe etanola so spojine, ki nastajajo pri presnovi alkohola (acetaldehid, etilglukuronid in etilsulfat), ali pa so to spojine, ki nastanejo v telesu zaradi prisotnosti etanola (etilni estri maščobnih kislin – FAEE, fosfatidiletanol – PEth) ali njegovih presnovkov (na primer spojine proteinov z acetaldehidom). Njihova prednost v primerjavi z etanolom je ta, da se zadržujejo v telesu dalj časa kot sam etanol in omogočajo sklepanje na uporabo alkohola tudi za bistveno daljši časovni interval, ki je lahko tudi za več dni, tednov ali celo mesecev.

Slika 3: Kje sem?



ABSTINENT / MANJ TVEGANO PITJE / TVEGANO PITJE / ŠKODLJIVA RABA / ZASVOJENOST

GGT, ALT, AST

Encimi alanin aminotransferasa (ALT), aspartat aminotransferasa (AST) in gama glutamil transferasa (GGT) so merilo jetrne homeostaze. Vrednosti GGT, ALT in AST v serumu nakazujejo, koliko jetrnih znotrajceličnih encimov izhaja v krvni obtok, in opozarjajo na okvaro jetrnih celic.

Pri večini (bolezenskih) okvar jetrnih celic je vrednost ALT višja ali enaka vrednosti AST. AST se nahaja tudi v celicah drugih organov. Alkoholne okvare jeter pa povzročijo močno povišane vrednosti AST. Povišane vrednosti GGT ter povišane vrednosti ALT in AST, še posebej, če je razmerje $AST/ALT > 2$ kažejo na poškodbe jeter, povezane z uporabo alkohola.

Če so vrednosti teh označevalcev povečane zaradi škodljive rabe alkohola, se po prenehanju uživanja alkohola ali po pomembno zmanjšanem vnosu alkohola povrnejo v območje referenčnih vrednosti, pri GGT je to v 2 do 6 tednih, pri AST/ALT v 2 do 4 tednih.

Ta podatek je dobro poznan tudi med laično javnostjo. Posamezniki, če to zmorejo, pred napovedanimi testiranjem pogosto abstiniirajo.

Na povišane vrednosti GGT, ALT in AST lahko vplivajo tudi druge jetrne bolezni in vnetja, pa uporaba nekaterih zdravil, zato vsakega povišanja teh encimov ne smemo pripisati alkoholu. Zaradi možnosti lažnih pozitivnih vrednosti, povzročenih z boleznimi, ki niso povezane z alkoholom, pravimo, da imajo jetrni testi majhno specifičnost (GGT 18–93 %, AST 47–68 %, ALT 50–57 %). Po drugi strani pa občasno visoko tvegano pitje, na primer ob koncu tedna ali 1-2-krat mesečno, posebej še pri mlajših osebah, ne povzroči hujših jetrnih okvar in serumske vrednosti GGT, ALT in AST, ki še vedno ostajajo v okviru referenčnih vrednosti. Zaradi nizke selektivnosti (GGT 37–95%, AST 25–60 %, ALT 15–40 %) teh označevalcev imamo torej kar nekaj čezmernih uživalcev, ki jih ti označevalci ne opazijo (lažno negativne vrednosti). Označevalci GGT, ALT in AST so z veliko verjetnostjo povišani, če gre za kronično (dnevno) visoko tvegano pitje.

Vrednosti GGT, ALT, AST merimo v (bistrem) krvnem serumu. Te cenovno sprejemljive meritve opravljajo vsi biokemijski laboratoriji. Meritve GGT, ALT, AST se tako redno uporabljajo tako v diagnostiki kot pri spremljanju zdravljenja (29).

CDT

Transferin je serumski protein, ki je pomemben pri transportu železa. Prisotnost alkohola oziroma njegovega presnovka acetaldehida vpliva na sintezo

transferina oziroma na razmerje med izomerami transferina. Pri zdravih ljudeh, abstinentih, prevladuje tetrasialo oblika transferina, sledi ji po deležu pentasialo in trisialo oblika. Zaradi uporabe alkohola pa se sintetizira več transferina z zmanjšanim deležem ogljikovih hidratov (carbohidrate deficient transferrin – CDT. CDT torej sestavljajo v glavnem disialo-transferin in asialo transferin.

Izmerjena vrednost se podaja kot odstotek transferina z zmanjšanim deležem sladkorjev glede na celokupni transferin (% CDT).

% CDT velja kot zelo specifičen (70–100 %), vendar nekoliko slabše selektiven (46–90%) biokemijski označevalec (30, 31).

Spremembe v razmerju izomer se zgodijo, če oseba v zaporedju 1–2 tednov popije dnevno več kot 50–80 g čistega alkohola (npr. 0,5–0,8 l vina z 12 vol % alkohola, ali 3–4 steklenice piva po 0,5 l z 5 vol %). % CDT vrednosti niso nujno povišane, če moški uživa alkohol redno v količinah le do 40 g dnevno in ženska do 15 g dnevno, kar sicer že opisujemo kot tvegano in čezmerno rabo alkohola. Prav tako CDT ne zazna občasnega visoko tvegane pitja (več 5 meric alkohola (50 g čistega alkohola) ali več pri eni priložnosti, na primer 1x do 3x v preteklem mesecu). Pri abstinenti oziroma zmanjšanem vnosu alkohola se % CDT povrne na normalne vrednosti v 2–4 tednih.

% CDT merijo v (bistrem) serumu ali plazmi le v nekaterih biokemijskih laboratorijih. Referenčne vrednosti so odvisne od metode, ki jo laboratorij uporablja, na kar moramo biti pozorni pri interpretaciji rezultatov.

Neposredni označevalci uporabe alkohola

Poleg dobro poznanih oksidativnih procesov, pri katerih se etanol presnavlja v acetaldehid ter dalje v očetno kislino ter CO₂ in vodo, poteka v telesu v zelo majhnem deležu tudi vezava etanola v etilglukuronid (0,02–0,06 % zaužitega etanola) in v etilsulfat; nastajajo pa tudi druge spojine: fosfatidiletanol (PEth) in estri etanola z maščobnimi kislinami (FAEE).

Novo nastale spojine so zelo specifični in zelo selektivni označevalci rabe alkohola.

PEth

Fosfatidiletanol (PEth) je lipidni presnovek etanola in nastaja v stenah rdečih krvničk pri reakciji etanola z fosfatidil holinom; reakcijo katalizira encim fosfolipaza. Sinteza fosfatidiletanola je proporcionalna z encimsko aktivnostjo fosfolipaze in koncentracijo etanola ob encimu (32, 33).

PEth se pojavi v krvi 30 minut po začetku pitja,

maksimalne vrednosti se dosežejo po 90–120 minutah od začetka pitja, pri verižnem pitju pa znotraj osmih ur. PEth se počasi izloča iz krvi in ga je mogoče dokazati v krvi še celo do 12 dni po enkratni uporabi alkoholne pijače, ki pripelje do maksimalne koncentracije alkohola v krvi 0,2 g/kg–0,5 g/kg. Pri pogostejši uporabi alkohola se PEth v krvi akumulira in se po abstinenci znižuje z razpolovnim časom okoli 4,6 dni. Okno opazovanja je tako lahko 2–4 tedne. PEth identificira osebe, ki kronično in čezmerno uživajo alkohol (34).

Izraz (kombinirani) PEth se nanaša na skupino številnih fosfolipidnih homologov, ki so etilni estri fosfatidilne kisline. Ti homologji imajo dve kislinski verigi, ki sta vezani na glicerolni skelet v sn-1 in sn-2 poziciji in fosfoetanol v sn-3 poziciji (slika 4: – strukturna formula PEth).

Novejše metode uporabljajo LC-MS/MS tehniko določevanja PEth v vzorcu polne krvi (EDTA-kapilarni odvzem) in se omejujejo na merjenje glavnega homologa PEth 16:0/18:1, z mejo kvantifikacije LOQ <0,010 $\mu\text{mol/l}$.

Referenčna območja:

- Koncentracije PEth do 0,015 $\mu\text{mol/l}$ so povezane z alkoholno abstinenco.
- Koncentracije PEth od 0,015 do 0,050 $\mu\text{mol/l}$ nakazujejo občasno uživanje manj tveganih količin alkohola.
- Koncentracije PEth od 0,050 do 0,300 $\mu\text{mol/l}$ nakazujejo občasno uživanje manj tveganih do tveganih količin alkohola. Vrednost $\geq 0,050$ $\mu\text{mol/l}$ naj bi bila dokaz kakršne koli uporabe alkohola v zadnjem mesecu.
- Koncentracije PEth $\geq 0,300$ $\mu\text{mol/l}$ so povezane s pogostim uživanjem tvegane in visoko tvegane pitja.

Etilglukuronid: EtG

Etilglukuronid v krvi

Če se zaradi oksidativnega procesa koncentracija alkohola v krvi zmanjšuje linearno za 0,1 do 0,2 g/kg na uro in glede na doseženo višino koncentracije alkohola v krvi potrebuje določen čas, da pade na vrednost 0,00 g/kg, lahko etilglukuronid v krvnem serumu zasledujemo še 8 ur, potem ko je koncentracija etanola v krvi že dosegla vrednost 0,00 g/kg, če merimo etilglukuronid v krvi z metodo LC/MS/MS, kjer je meja zaznavnosti LOD = 1,0 mg/ml (35).

Etilglukuronid v urinu

Etilglukuronid se pojavi v urinu nekako eno uro po zaužitju alkoholne pijače. Tudi če popijemo le majhno količino alkohola, je mogoče dokazati etilglukuronid v urinu še najmanj 24 ur po zaužitju. Če gre za izdatnejše uživanje alkohola, se okno opazovanja razširi celo na 130 ur (oziroma okoli 5 dni). Meja zaznavnosti pri merjenju etilglukuronida v urinu z metodo LC/MS/MS je LOD = 50 ng/mL. Rezultat se v forenzičnih primerih šteje kot pozitiven, če je koncentracija etilglukuronida v urinu višja od cut off = 100 ng/ml.

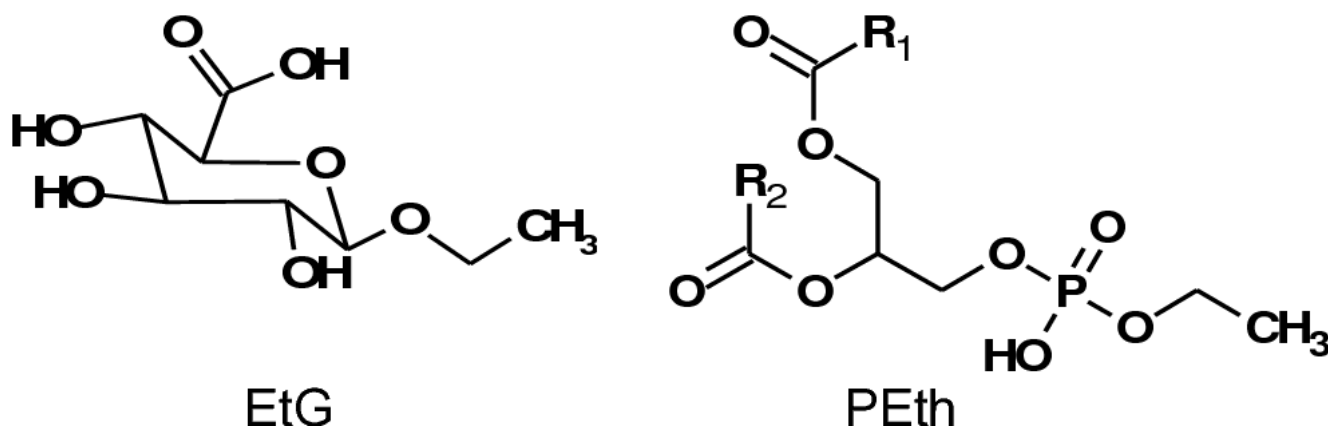
Hitri imunokemijski testi na etilglukuronid v urinu se uporabljajo v alkohololoških ambulantah za spremljanje abstinence pacientov po prostih izhodih ob koncu tedna. Tam je mejna koncentracija, pri kateri odčitamo rezultat kot pozitiven: cut-off=500 ng/ml (36).

Etilglukuronid v laseh

Koncentracija etilglukuronida v laseh dobro korelira s količino popitega alkohola v nekem časovnem obdobju (37, 38).

Z analizo 3–6 cm dolgega segmenta las (odvzeta proksimalno, tj. tik ob glavi) pregledamo naenkrat obdobje za nekaj mesecev nazaj. Manj pogosta

Slika 4: Strukturne formule etilglukuronida (EtG) in fosfatidiletanola (PEth)



uporaba alkohola v količinah, ki jih opredeljujemo kot manj tvegane, nima pomembnega vpliva na koncentracijo etilglukuronida v lasih.

Na osnovi mejnih koncentracij, ki sledijo smernicam SOHT (Society of hair testing) (39), govorimo, da gre v primeru 3 cm dolgega segmenta las (povprečje treh mesecev)

- (praktično) za abstinenco, če je koncentracija EtG v lasih nižja kot 7 pg/mg las;
- za redno rabo alkohola, v mejah manj tveganega pitja in občasno čezmernega, če je vrednost EtG v lasih med 7 pg/mg in 30 pg/mg las;
- za kronično, visoko tvegano uporabo (več kot 60 g etanola dnevno), če je EtG v lasih višji kot 30 pg/mg las.

Pri zdravljenih alkoholikih lahko z dokazovanjem etilglukuronida v lasih ugotovljamo abstinenco, namesto da bi večkrat zaporedoma pregledovali, ali je prisoten etilglukuronid v urinu. Merjenje etilglukuronida v lasih se vse pogosteje uporablja kot ključni označevalec abstinence ali rabe alkohola pri ponovnem podeljevanju vozniškega dovoljenja, ki je bil odvzet zaradi bolezni zasvojenosti z alkoholom.

Odvzem las se opravi običajno na zatilnem delu glave. Tu je rast las najbolj enakomerna (približno 1 cm na mesec). Las praviloma ne pulimo, ampak jih odrežemo s škarjami čim bližje koži in hkrati ocenimo dolžino preostanka las (v mm). Združeni šop las naj bi imel debelino svinčnika. Šop las primemo s prsti, prevezemo z vrvico tik ob rezu in tako označimo, kje je proksimalni del.

Primeri s področja družinskega sodstva

V obdobju med začetkom veljavnosti in začetkom uporabe Družinskega zakonika (40) se je na okrožnih sodiščih izjemno povečal delež družinskih zadev in s tem tudi delež izvedenih dokazov s pridobitvijo izvedenskega mnenja (41). Izvedenska dela se odrejajo zaradi določitve ali spremembe določitve stikov med otroki in starši. Na tem področju ima vprašanje uporabe, škodljive rabe ali zasvojenosti s psihoaktivno snovjo pomembno vlogo.

Glede na zavezo, da je potrebno forenzično-toksikološko izvedensko delo izvesti v skladu s sodobno mednarodno strokovno doktrino in sodno prakso, smo v številnih primerih že izvedli verigo postopkov, kjer združujemo delo domačih in tujih strokovnjakov.

Ker se nekatere izmed izbranih in potrebnih toksikoloških preiskav za izdelavo tovrstnih mnenj ne opravljajo v Sloveniji, je za izvedbo analiz bil izbran

laboratorij v tujini, ki določene analize rutinsko opravlja in je akreditiran za izvedbo forenzičnih analiz: MVZ, Dessau, Nemčija.

Pripravljeni so bili dvojezični formularji (PRILOGE 1, 2, 3, 4) za izvedbo tako imenovanega strokovnega pregleda in odvzema biološkega materiala, ki se za primere Okrožnega sodišča v Ljubljani, Oddelka za družinsko pravo, in Centrov za socialno delo v Ljubljani in bližnji okolici opravlja na Inštitutu za sodno medicino v Ljubljani. Tu se potrди tudi identiteta dajalca vzorcev ter se opravi transport vzorcev do toksikološkega laboratorija.

Izvedenec forenzične toksikologije glede na podatke v sodnem spisu naredi izbor potrebnih analiz, sodeluje pri delu zdravnika sodne medicine in pripravi odvzete vzorce za transport. Vsak laboratorij ima namreč glede na uporabljeno laboratorijsko delo posebne zahteve za odvzem in predpripravo vzorcev. Hkrati se opravi pogovor s preiskovancem in se zabeležijo njegove izjave.

Biološki material se s hitro pošto še isti dan odpošlje v laboratorij. Laboratorij tako prejme biološki material naslednje jutro, to je v roku 24 ur, kar ustreza zahtevam pošiljanja tovrstnega biološkega materiala.

Laboratorij MVZ izvaja preiskave na prepovedane droge in neposredne označevalce škodljive rabe alkohola s kromatografskimi postopki [plinsko kromatografskimi (GC-) ali tekočinsko kromatografskimi (LC-)], ki so kombinirani z enim masnim (MS) ali kombinacijo masnih detektorjev (MS/MS). Ugotavljajo se posamezne učinkovine in/ali njihovi presnovki v biološkem materialu po predhodni predpripravi vzorca. Rezultati toksikološke preiskave so kvantitativni, torej z navedbo koncentracije analita. Ob uporabljeni metodi so podane meje kvantifikacije (LOQ) in meje zaznavnosti (LOD) v primeru negativnih rezultatov. Laboratorij na zahtevo izmeri tudi posredne označevalce škodljive rabe alkohola (GGT, ALT, AST in % CDT).

Časovni interval, da se predvidene analize opravijo v MVZ, Dessau, je 14–21 dni.

Sodišče v skladu z odredbo plača

- Inštitutu za sodno medicino stroške odvzema in pošiljanja materiala v toksikološki laboratorij MVZ Dessau, Nemčija
- Laboratoriju MVZ Dessau, Nemčija stroške za opravljene analize
- Forenzičnemu toksikologu stroške za izdelavo izvedenskega mnenja.

Kompleksnost primerov zahteva povezovanje strokovnjakov različnih specialnosti za pridobitev kvalitetnega izvedenskega mnenja za področje družinskih zadev, kjer obstaja problematika uporabe in škodljive rabe psihoaktivnih snovi.

Zdravniki psihiatri so usposobljeni za diagnosticiranje duševnih in vedenjskih motenj, za diagnostiko škodljive rabe alkohola ali sindroma odvisnosti od psihoaktivnih snovi. Diagnoza duševne motnje (duševne bolezni), škodljive rabe psihoaktivne snovi ali sindroma odvisnosti še ne pomeni avtomatično nezmožnosti za dovolj dobro starševstvo, pomembna ob tem je ocena funkcionalnosti (na primer sposobnost prihoda na dogovorjeno mesto v nealkoholiziranem stanju) in pa možnost zdravljenja duševne motnje (na primer, ali je oseba sposobna spremeniti razmerje do psihoaktivne snovi in se vključiti v zdravljenje).

Nedvomno pa so specialisti klinične psihologije najboljši profil izvedencev pri ocenjevanju kvalitete starševstva in s tem za sodišče pomembnih opredelitev:

- ali starši ali eden od njih daje dovolj čustvene topline, ki jo lahko opredelimo kot razmerje med podpornim vedenjem do otroka (opogumljanje, pomoč, pohvale, sodelovanje) in nepodpornim vedenjem do otroka (kritiziranje, kaznovanje, grožnje, izrazi jeze, negativno vrednotenje oziroma podcenjevanje)

- ali starši vzbujajo občutek stabilnosti in predvidljivosti ali nestabilnosti in kaotičnosti,
- ali so sposobni izvajati nadzor nad otroki in kakšna je oblika tega nadzora: so brezbrizni, permisivni ali gre za pretirano kontrolo,
- ali se otrok počuti dovolj varnega, ali se želi stikom z roditeljem izogibati, ali mu je vseeno,
- ali je partnerska tematika že zaznamovala otroke in jih morda odtujila in podobno.

Klinični psihologi so usposobljeni opredeliti osebnostne lastnosti staršev in njihov vpliv na otrokovo funkcioniranje. In kaj je najbolje za otroka, je seveda na prvem mestu.

Kakšna pa je pri tem vloga forenzičnega toksikologa? Vsekakor gre za objektivizacijo stanja v razmerju do alkohola in drog, ki pomembno dopolnjuje anamnestične in heteroanamnestične podatke, dopolnjuje psihometrične metode, diagnostiko, postopke zdravljenja in zanesljivo omogoča spremljanje abstinence.

Pri forenzičnih postopkih, kjer med psihiatrom izvedencem in preiskovancem ni tolikšnega zaupanja kot običajno med zdravnikom in pacientom, obstaja velika potreba, da pridobimo objektivne dokaze o uporabi psihoaktivnih snovi v krajšem ali daljšem časovnem obdobju.

Slika 5: Pregled odvzetih vzorcev in odrejenih preiskav v primeru suma na uporabo prepovedanih drog ter zlorabo psihoaktivnih zdravil in alkohola

Biološki material (Datum in ura odvzema)	Odrejene preiskave	Učinkovine in presnovki	Referenčne vrednosti/ meje zaznavnosti (LOD), meje kvantifikacije (LOQ)
URIN	Prepovedane droge	Amfetamini (d-/l -amfetamin, d-/l -metamfetamin, MDMA, MDA, MDEA, MDPV, mefedron)	LOQ=1,0 ng/ml
		Ketamin (ketamin, norketamin)	LOQ=1 ng/ml
		Benzodiazepini, zaleplon, zolpidem, zopiklon in njihovi presnovki	LOQ=1,0–2,0 ng/ml
		l-/d-metadon; l-/d- EDDP	2 ng/ml
		Benzoilekgonin (presnovek kokaina)	2 ng/ml
		Opiati (morfin-3-glukuronid, morfin-6-glukuronid, prosti morfin, celokupni morfin, 6-acetilmorfin, kodein-6-glukuronid, prosti kodein, celokupni kodein, 6-acetilkodein, dihidrokodein)	LOQ=1,0–5,0 ng/ml
		presnovek THC (THC-karboksilna kislina)	1,0 ng/ml
	Psihoaktivna zdravila	Antidepresivi Antihipertenzivi Uspavala/pomirjevala Antipsihotiki Ostalo – po zahtevi	Različne meje kvantifikacije (LOQ)
	Etilglukuronid		LOD = 50 ng/ml Klinične mejne konc. cut-off=500 ng/ml Forenzične mejne konc. cut-off=100 ng/ml
	Etilsulfat		LOD =25 ng/ml

Bioški material (Datum in ura odvzema)	Odrejene preiskave	Učinkovine in presnovki	Referenčne vrednosti/ meje zaznavnosti (LOD), meje kvantifikacije(LOQ)	
KRI /KRVNI SERUM	Prepovedane droge	l-/d-metadon	1 ng/ml	
		l-/d- DDP	0,1 ng/ml	
		Buprenorfin		
		Norbuprenorfin		
		Amfetamini (d-/l-amfetamin, d-/L-metamfetamin, BDB,MBDB,MDA,MDMA, MDEA, butilon, metilon,mefedron, MDPV)	LOQ=1 ng/mL	
		Benzodiazepini (alprazolam, α -OH-alprazolam, bromazepam, diazepam, flunitrazepam, 7-aminoflunitrazepam, flurazepam, desalkilflurazepam, lorazepam, nordiazepam, medazepam, midazolam, α -OH-midazolam, oksazepam, temazepam, klonazepam,7-aminoklonazepam, 7-aminoklonazepam, klobazam, norklobazam, estazolam, midazolam, prazepam, temazepam, nordiazepam, oksazepam, nitrazepam, tetrazepam, triazolam, zaleplon, zolpidem, zopiklon in presnovki)	LOQ=0,1–1 ng/ml	
		Kanabinoidi (THC, 11-OH-THC, THC-karboksilna kislina, THC-COOH-glukuronid)	LOQ=1 ng/ml	
		Kokain, benzoilekgonin	LOQ=1 ng/ml	
		Opiati (morfin, morfin-3-glukuronid, morfin-6-glukuronid, kodein, kodein-6-glukuronid, 6-acetilkodein, norkodein, dihidrokodein)	LOQ=1 ng/ml	
		Opioidi (fentanil, hidromorfon, nalokson, oksikodon, noroksikodon, tilidin, nortilidin, tramadol, o-desmetiltramadol)	LOQ=0,1–1 ng/ml	
		Drugo (npr.: gabapentin, ketamin, norketamin, metilfenidat, ritalinska kislina, pregabalina, zaleplon, zolpidem, zopiklon,..)	LOQ=0,1–0,2 ng/ml	
		Psihoaktivna zdravila	Antidepresivi Antihipertenzivi Uspavala/pomirjevala Antipsihotiki Ostalo – po zahtevi	Različne meje kvantifikacije (LOQ)
		Etilglukuronid		Cut-off =1,0 ng/ml
S-GGT		do 0,92 μ kat/l		
S-AST		do 0,58 μ kat/l		
S-ALT		do 0,74 μ kat/l		
% CDT		do 1,3 %		
EDTA-kapilarna kri	PEth		LOD =0,015 μ mol/l	
LASJE	Etilglukuronid		LOD 7 pg/mg	
	Prepovedane droge	Amfetamini (d-/l-amfetamin, d-/L-metamfetamin, MBDB, MDA,MDMA, MDEA	LOQ=0,02–0,05 ng/mg	
		Benzodiazepini (alprazolam, bromazepam, diazepam, flunitrazepam, lorazepam, 7-aminoflunitrazepam in drugi)	LOQ=0,02ng/mg	
		Metadon	LOQ=0,04 ng/mg	
		Kanabinoidi (THC, 11-OH-THC, THC-karboksilna kislina, THC-COOH-glukuronid)	LOQ=0,04 ng/mg	
		Kokain, benzoilekgonin, norkokain, kokaetilen	LOQ=0,03–0,04 ng/mg	
		Opiati (morfin, 6-acetilmorfin, kodein, dihidrokodein)	LOQ=0,03–0,06 n–g/mg	
		Kanabinoidi (THC, kanabinol, kanabidiol)	LOQ=0,02–0,03 ng/mg	
		Opioidi (fentanil, norfentanil, buprenorfin, norbuprenorfin, tilidin, nortilidin, tramadol, o-desmetiltramadol)	LOQ=0,01–0,03 ng/mg	
	Psihoaktivna zdravila	Antidepresivi Antihipertenzivi Uspavala/pomirjevala Antipsihotiki Ostalo – po zahtevi	Različne meje kvantifikacije (LOQ)	

Ker vemo, da je mogoče neko učinkovino dokazati v krvi le nekaj ur po uporabi, v urinu morda nekaj dni po uporabi, smo prav v forenzičnih postopkih na področju družinskega sodstva pričeli uporabljati analizo las, ki kaže zgodovino uporabe psihoaktivnih snovi za nekaj mesecev nazaj.

Na področju alkohola se analitika ne omejuje le na analizo alkohola v krvi in urinu, pač pa se poleg posrednih indikatorjev škode, ki jo je naredil alkohol na telesu posameznika, torej merjenja aktivnosti nekaterih encimov v krvnem serumu (GGT, ALT, AST) ter % CDT (transferina z zmanjšanim deležem sladkorjev), izvaja tudi merjenje neposrednih bioloških markerjev rabe alkohola, in sicer merjenje etilglukuronida v krvi, urinu in laseh ter merjenje fosfatidil etanola (PEth) v polni krvi. Ti indikatorji povedo več tudi o količini uporabljenega alkohola v zadnjih dveh do treh mesecih.

Primer iz prakse

V pravnem postopku je bil preiskovanec (moški, starost 30 let, teža 82 kg, višina 183 cm) zaradi postavljenega suma, da uporablja kanabis in kokain, vabljen, da se 1. februarja oglasi v ambulanti zaradi odvzema krvi, urina in las zaradi toksikološke preiskave. Preiskovanec se je na dan preiskave telefonično opravičil, da zaradi bolezni ne more priti in zaprosil za nov termin. Preiskovanec se je odzval vabilu dne 14. februarja.

Anamnestični podatki: bolezni: nobene; zdravila: ne jemlje; prepovedane droge: kanabis, kokain ne jemlje, jemal naj bi ga skupaj s partnerico pred 8 meseci; Alkohol: pije občasno 1x do 4x mesečno, zadnje uživanje alkohola pred 6 dnevi.

Preizkusi in odvzem biološkega materiala:

Narejen je bil preizkus na alkohol v izdihanem zraku, ki je bil negativen. Odvzeti so bili naslednji vzorci: urin, EDTA-kapilarna kri, lasje

Rezultati toksikoloških preiskav:

URIN: Preiskava na prepovedane droge (kokain, kanabis) in psihoaktivna zdravila v urinu je bila negativna. V urinu je bil dokazan kinin (opomba izvedenke: posledica uživanja tonika?). V urinu je bil izmerjen etilglukuronid 281 ng/ml (cutoff = 100 ng/ml),

EDTA-kapilarna kri : Peth = 0,204 μ mol/l:

Lasje (3 cm): Etilglukuronid 78,3 pg/mg; kanabinoidi (THC, kanabidiol, kanabinol) negativno;

kokain 2,18 ng/mg; benzoilekgonin 2,20ng/mg, nor-kokain 0,066 ng/mg in kokaetilen 1,26 ng/mg las.

Toksikološka preiskave je bila usmerjena predvsem

v preverjanje suma, da oseba uporablja kokain in kanabis. Preiskava urina ni potrdila uporabe kokaina in kanabisa. Prav tako je bila negativna preiskava na uporabo kanabisa v laseh. V vzorcu las (3 cm vzorec proksimalno), torej v obdobju zadnjih treh mesecev, pa je preiskovanec uporabljal kokain. Spojina kokaetilen potrjuje, da je preiskovanec kokain uporabljal pogosto skupaj z alkoholom. Čeprav na problematiko alkohola nismo bili opozorjeni, nam koncentracija etilglukuronida v laseh kaže na to, da preiskovanec več kot 1-4-krat mesečno uživa alkohol, in to v tveganih oziroma čezmernih količinah. Koncentracija PETH= 0,204 μ mol/l v krvi, kot tudi izmerjena koncentracija etilglukuronida v urinu 281 ng/ml (cutoff = 100 ng/mL), sta lahko posledici tvegane (čezmerne) ali visoko tvegane uporabe alkohola pred šestimi dnevi.

Literatura

1. Zorec Karlovšek M. Stanje pod vplivom mamil ali zdravil - toksikološka preverjanja in mejne vrednosti. V: Bilban M (ur.). Strokovni posvet o medicini prometa, Rogaška Slatina, 7. in 8. april 1995. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za medicino dela. 1995: 175–180.
2. Toksikološka preverjanja pri boleznih odvisnosti. V: Čebašek-Travnik, Zdenka (ur.), Radovanovič, Mirjana (ur.). Medicina odvisnosti : zbornik prispevkov 1. slovenske konference o medicini odvisnosti, Ljubljana, oktober 1996. Ljubljana, Republiški strokovni kolegij za psihiatrijo, Delovna skupina za odvisnost od alkohola. 1997: 65–73.
3. Zakon o pravilih cestnega prometa (ZPrCP). Ur.l. RS, št. 109/2010.
4. Zakon o spremembah in dopolnitvah zakona o pravilih cestnega prometa. Ur. l. RS, št. 57/2012.
5. Zakon o voznikih (ZVoz).Ur.l. RS, št. 109/2010.
6. Zakon o spremembah in dopolnitvah Zakona o prekrških (ZP-1G) Ur.l. RS št. 9/2011.
7. Zakon o varnosti in zdravju pri delu (ZVZD-1). Ur. l. RS, št. 43/2011.
8. Sistem odkrivanja zastrupitev z novimi psihoaktivnimi snovmi (SONDA) <http://ktf.si/novice/sistem-odkrivanja-zastrupitev-z-novimi-psihoaktivnimi-snovmi-sonda/>
9. Koželj G. Toksikološka analitika aktualnih drog. V Kastelic A (ur.), Kostnapfel Rihtar T(ur.). Slovenska konferenca o obravnavi in zdravljenju oseb, ki uporabljajo nove vrste drog. SEEA net simpozij o medicinski uporabi kanabinoidov in zdravljenju ADHD v odrasli dobi, Program, povzetki. Ljubljana; 2014: 33.
10. Alkohol v Sloveniji : trendi v načinu pitja, zdravstvene posledice škodljivega pitja, mnenja akterjev in predlogi ukrepov za učinkovitejšo alkoholno politiko. Ur. Maja Zorko[et al.]. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, 2013.
11. Uporaba tobaka, alkohola in prepovedanih drog med prebivalci Slovenije ter neenakosti in kombinacije te uporabe. Koprivnikar H in drug (ur.), Nijz, Ljubljana 2015, dosegljivo na https://www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/uporaba_tobaka_alkohola_in_drog.pdf
12. Stanje na področju prepovedanih drog v Sloveniji 2018, NIJZ, Ljubljana 2019 Dosegljivo na https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/npslo_koncna_2018.pdf
13. Nutt DJ, King LA, Phillips LD. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. Lancet 2010; 376: 1558–65.
14. Herkenham M, Lynn AB, Little MD, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, Rice KC. Cannabinoid receptor localization in brain. Proc Natl Acad Sci U S A. 1990; 87 (5): 1932–6. dosegljivo na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC53598/>
15. Randall CB. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man. Eleventh Edition. Biomedical Publications, Seal Beach, CA, 2017.
16. Zorec Karlovšek M. Stanje pod vplivom drog - toksikološko izvedensko mnenje v prometnih zadevah. Medicinski razgledi, 1996; 35, suppl. 5: 75–84.
17. Zorec Karlovšek M. Testi za določanje prepovedanih drog v slini. Delo in varnost.2016; 4: 28–35.
18. Kastelic A, Škoberne M, Zorec Karlovšek M. Priporočila za uporabo imunokemijskih urinskih testov na droge in njihove presnovke pri uživalcih prepovedanih drog, Ljubljana: Ustanova Odsev se sliši, Ljubljana, 2000. 1–11
19. European Guidelines for Workplace Drug Testing in Urine. Version 2.0 <http://www.ewdts.org/data/uploads/documents/ewdts-urine-guideline-2015-11-01-v2.0.pdf>
20. Kinz P, Salomone A, Vincenti M (ur.) Hair Analyses in clinical and Forensic Toxicology, Elsevier Inc., 2015.
21. Jakopič J. Varnost cestnega prometa in problemi, ki so v zvezi s pitjem alkoholnih pijač. Strokovni posvet o medicini prometa, SZD-SMD, Rogaška Slatina, 1998, 119–29.
22. Rus Makovec M. Jakopič J, Vožnja pod vplivom alkohola in prometna varnost: kaznovati ali zdraviti z alkoholom nezasvojene in zasvojene voznike? Zdrav Vestn 2010; 79: 582–592.

23. Bilban M. Ocenjevanje vozniške zmožnosti in alcohol. In Pišljari M, Milič J (ur) Prepoznavanje in zdravljenje odvisnosti od alkohola- interdisciplinarni pogled. Psihiatrična bolnišnica Idrija, oktober 2016: 91–144.
24. Dufour MC: What is moderate drinking? Defining »drinks« and drinking levels. *Alcohol Research & Health*. 1999; 23: 5–11.
25. Dawson DA, Grant BF, Chou PS. Stress, Gender, and Alcohol-Seeking Behavior, In Hunt WA, and Zakhari S. (Eds.). *Stress, Gender, and Alcohol-Seeking Behavior*. National Institutes of Health. National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism. National Institutes of Health Research Monograph No. 29. Bethesda, MD. 1995: 1–21.
26. <https://www.sopa.si/>
27. <https://www.nalijem.si/>
28. Zorec Karlovšek M. Merjenje alkohola V: Zupan A. (ur.), Bilban M. (ur.). Ocenjevanje sposobnosti za vožnjo avtomobila : zbornik predavanj, Univerzitetni rehabilitacijski inštitut RS - Soča, 14. in 15. februar 2014. Ljubljana: Univerzitetni rehabilitacijski inštitut RS - Soča: Zavod za varstvo pri delu. 2014: 143–153.
29. Bilban M, Vrhovec S, Zorec Karlovšek M. Blood biomarkers of alcohol abuse. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*, 2003; 54: 253–9.
30. Prezelj M, Zorec Karlovšek M. % CDT - transferin z zmanjšanim deležem ogljikovih hidratov v diagnostiki škodljive rabe alkohola. *Farmacevtski vestnik* 2000, 51, št. suppl, str. 385–386.
31. Bilban M, Zorec Karlovšek M. Poskus uporabe laboratorijskih parametrov GGT, ALT, AST, MCV in CDT in vprašalnika AUDIT za oceno rabe in škodljive rabe alkohola v medicini dela. V: Čebašek-Travnik, Zdenka (ur.), Radovanovič, Mirjana (ur.). *Zbornik predavanj* 1998: 25.
32. Andresen Streicher H, Müller A, Glahn A, Skopp G, Sterneck M. Alcohol Biomarkers in Clinical and Forensic Contexts. *Dtsch Arztebl Int*. 2018 May; 115(18): 309–315.
33. Varga A, Hansson P, Johnson G, Alling C. Normalization rate and cellular localization of phosphatidylethanol in whole blood from chronic alcoholics. *Clin Chim Acta*. 2000 Sep; 299 (1–2): 141–50.
34. Marques P, Hansson T, Isaksson A, Walther L, Jones J, Lewis D, Jones M. Detection of phosphatidylethanol (PEth) in the blood of drivers in an alcohol ignition interlock program. *Traffic Inj Prev*. 2011 Apr; 12 (2): 136–41.
35. Shukla L, Sharma P, Ganesha S, Ghadigaonkar D, Thomas E, Kandasamy A, Murthy P, Benegal V. Value of Ethyl Glucuronide and Ethyl Sulfate in Serum as Biomarkers of Alcohol Consumption. *Indian J Psychol Med*. 2017; 39 (4): 481–487.
36. Dahl H, Voltaire Carlsson A, Hillgren K, Helander A. Urinary ethyl glucuronide and ethyl sulfate testing for detection of recent drinking in an outpatient treatment program for alcohol and drug dependence. *Alcohol Alcohol*. 2011 May-Jun; 46 (3): 278–82.
37. Nanau RM, MG. Biomolecules and Biomarkers Used in Diagnosis of Alcohol Drinking and in Monitoring Therapeutic Interventions. *Biomolecules*. 2015 Sep; 5 (3): 1339–1385.
38. Marques P, Tippetts S, Allen J, Javors M, Alling C, Yegles M, Pragst F, Wurst F. Estimating driver risk using alcohol biomarkers, interlock blood alcohol concentration tests and psychometric assessments: initial descriptives. *Addiction*. 2010 Feb; 105 (2): 226–39.
39. European Guidelines for Workplace Drug and Alcohol Testing in Hair
<http://www.ewdts.org/data/uploads/documents/ewdts-guideline-hair-v2.0.pdf>
40. Anon. Družinski zakonik. Ur.l. RS. 2017; 15: 2099–2128.
41. Kapler M. Izdelava sodno izvedeniških mnenj v družinskih postopkih. Analiza sodno izvedeniških mnenj v družinskih postopkih za obdobje 2013–2018, Okrožno sodišče v Ljubljani. Oddelek za družinsko sodstvo. Ljubljana 2019: 1–26.