

Analyse av rusgivende stoffer i hår – hva kan det brukes til?

Etterutdanningskurs i flymedisin Oslo 4.9.2009

Merete Vevelstad

Overlege, spesialist i klinisk farmakologi
Divisjon for rettstoksikologi og rusmiddelforskning,
Nasjonalt folkehelseinstitutt

Divisjon for rettstoksikologi og rusmiddelforskning (RE) Nasjonalt folkehelseinstitutt (FHI)



- Akkreditert statlig laboratorium
- Nasjonalt ansvar for analyse og fortolkning av rusmidler, medikamenter og gifter i biologiske prøver fra personer hvor analyseresultatet kan få strafferettslig betydning
- Ca 100 ansatte, hvorav ca 18 leger
 - Godkjent utdanningsinstitusjon for klinisk farmakologi
 - Fortolkning, veiledning, sakkyndig virksomhet, forskning, undervisning
- Rutinetilbud om håranalyse siden 2009, fortrinnsvis i medisinsk sammenheng

Håranalyse kan påvise kroppsfremmede stoffer
i hår opptil måneder og år etter siste
eksponering

Rusgivende stoffer, medikamenter, gifter,
dopingmidler etc

Hva skjer i kroppen med inntatte stoffer?

TILFØRSEL

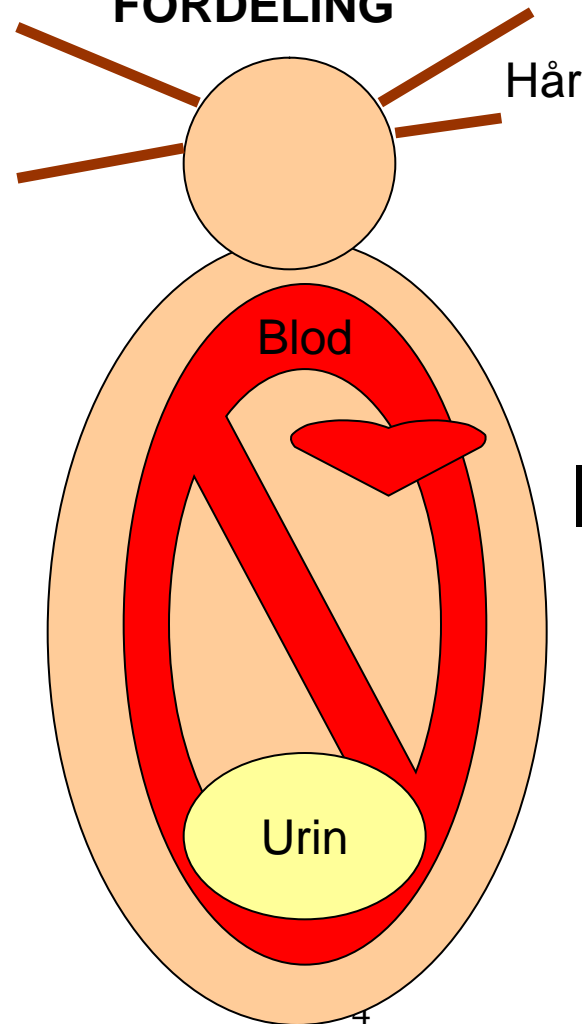
Spising

Inhalasjon

Hud, slimhinner

Injeksjoner

FORDELING



ANALYSE

Urin (stoff-bruk)

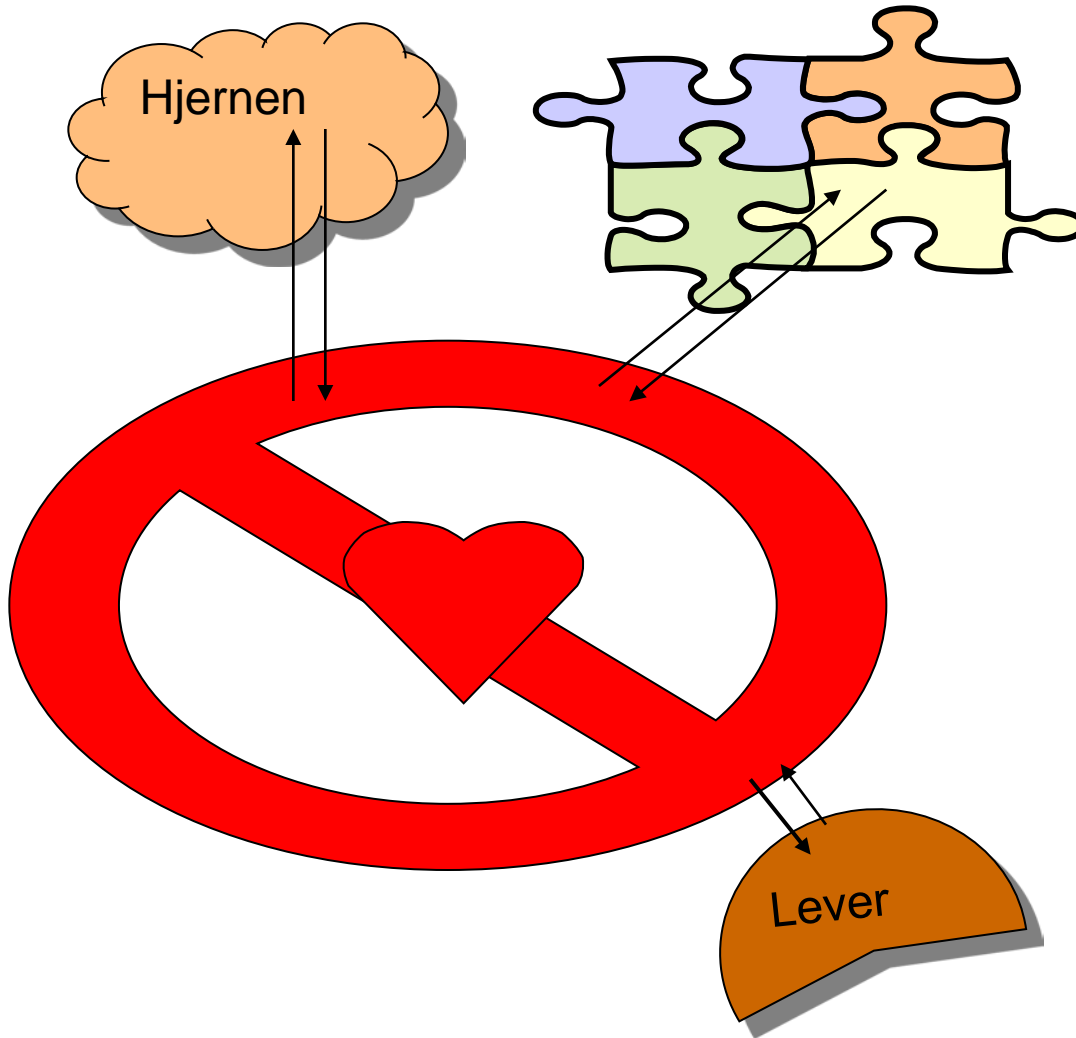
Blod (påvirkning)

Utåndingsluft
(alkoholpåvirkning)

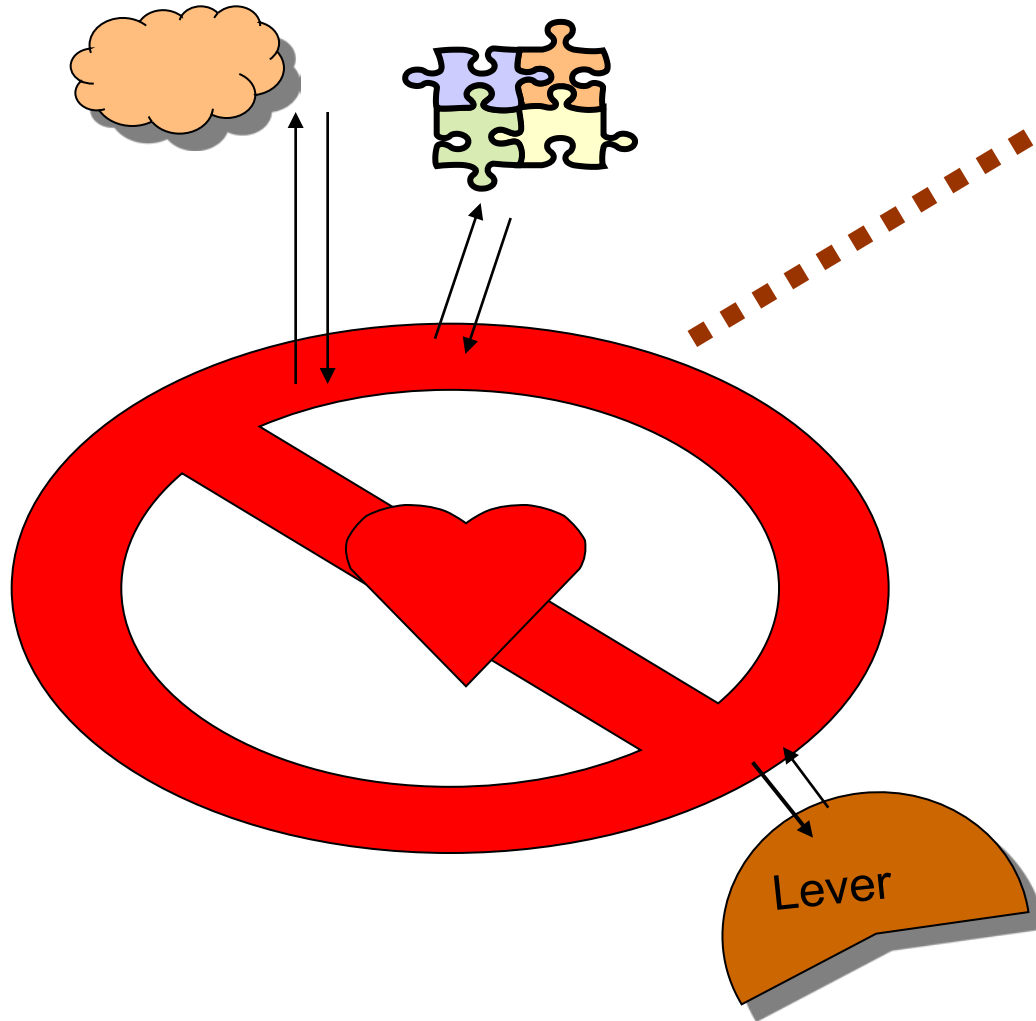
Spytt, svette
(bruk)

Hår (bruk)

Levende vev: likevekt



Hår (dødt vev): lagring!

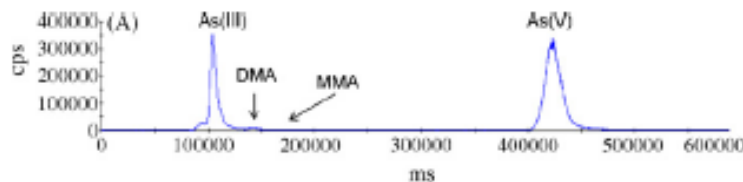


Påvist kokain i hår
fra 2000 år gamle
mumier!

Keiser Napoleon Bonaparte av Frankrike



- Døde 1821
- Årsak:
 - Magekreft?
 - Kronisk arsenikk-forgiftning?
- Håranalyse ved ChemTox Frankrike 2007:
 - Høyt nivå av uorganisk arsenikk (toksisk form) som styrker teorien om kronisk arsenikk-forgiftning



Påvisningstid hår

Ved vanlig hårbehandling (jevnlige vask med shampo),
uten aggressiv kjemisk kosmetisk hårbehandling (oksidativ
bleking, farging, permanent),
er medikamenter og rusmidler vanligvis påvisbare i
minst 1 år etter inntak.

Pragst 2006

En blyant-tykk hårbunt isoleres fra toppen av bakhodet

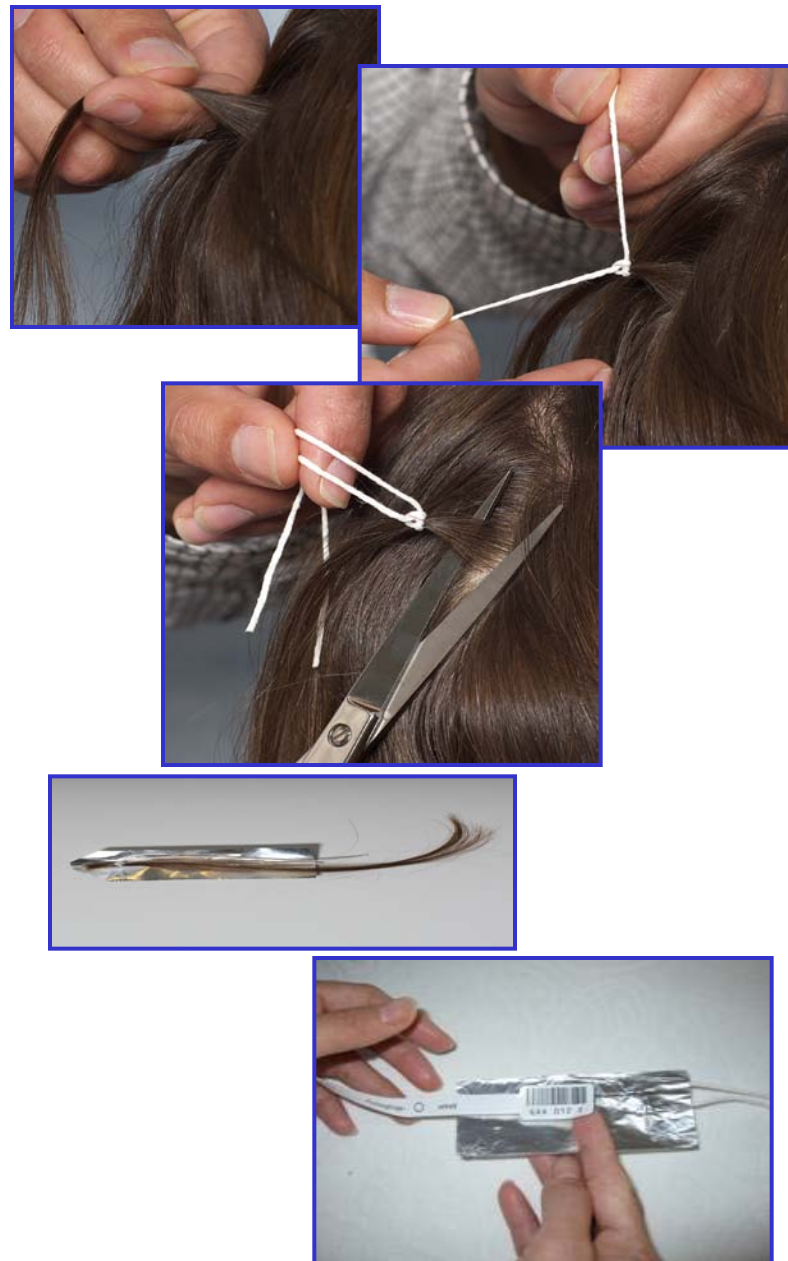
Hyssing knyttes godt fast ved hårrotsenden, for å angi vekstretning og unngå forskyvning

Klippes så nær hårroten som mulig, med ren saks

Gjentas (2-3 hårbunter)

Én hårbunt i hver prøvefolie, forsegles

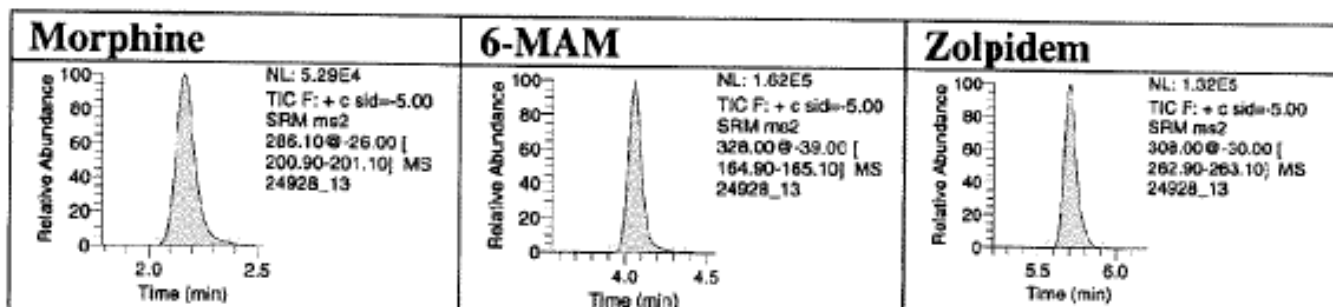
Foliene legges i forsendelseskonvolutten, sammen med utfylt rekvisisjonsskjema. Konvolutten lukkes og sendes til analyse



Detaljert prøvetakingsinstruks:
<http://www.fhi.no/dav/26b043dfc9.pdf>

Analyse

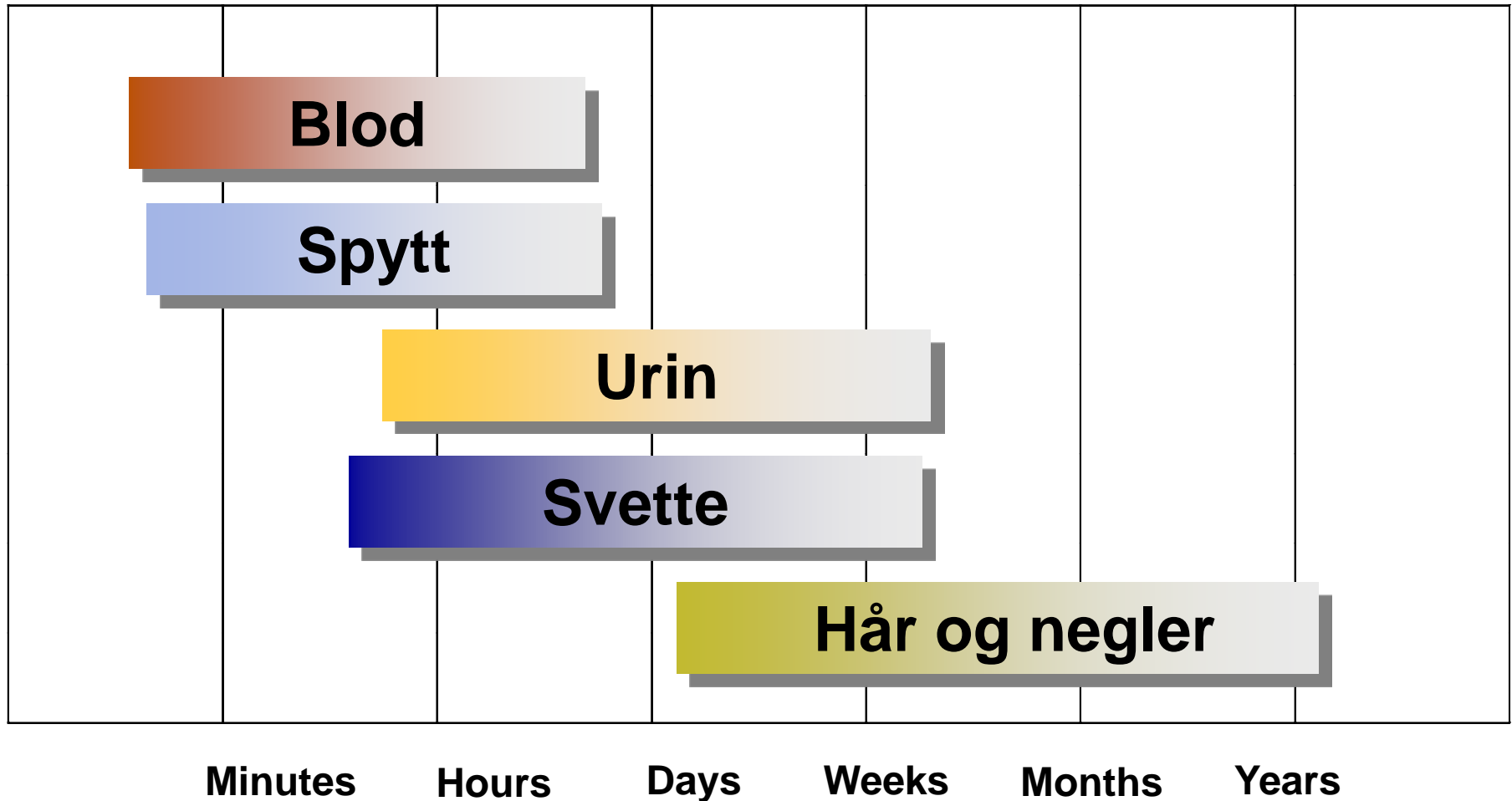
1. Vasker bort overflatesmuss fra hårprøven
 - Evt analyse av vaskevann mtp ekstern forurensning
2. Tørker prøven
3. Tilsetter kjemikalier for å frigjøre inkorporerte stoffer
4. Ekstraktet (med stoffene i) analyseres med avansert instrument (væske-kromatografi) som fysisk skiller komponentene, og gir sikker identifikasjon og mengdebestemmelse av hver fraksjon (LC-MS-MS)



Kort oppsummering I

- Spesifikk håranalyse gir sikker informasjon om hvilke stoffer som finnes i hårprøven, men ikke om dose (unntak alkohol)
- I hovedsak egnet for påvisning av gjentatt bruk, ikke enkeltinntak
- Foreløpig fortrinnsvis analyse i medisinsk sammenheng
 - Resultater kan ikke brukes rettslig eller til alvorlige sanksjoner, jfr Retningslinjer fra Helsedirektoratet, IS-13/2002
- Langt tidsvindu; måneder til år etter inntak

Påvisningstid i ulike medier

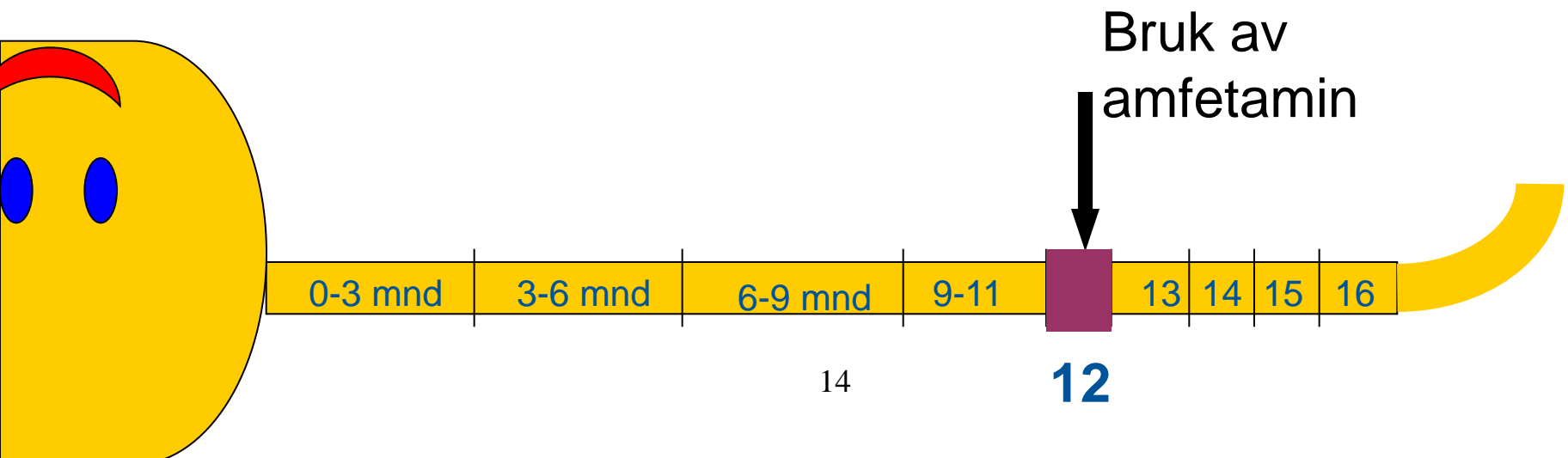
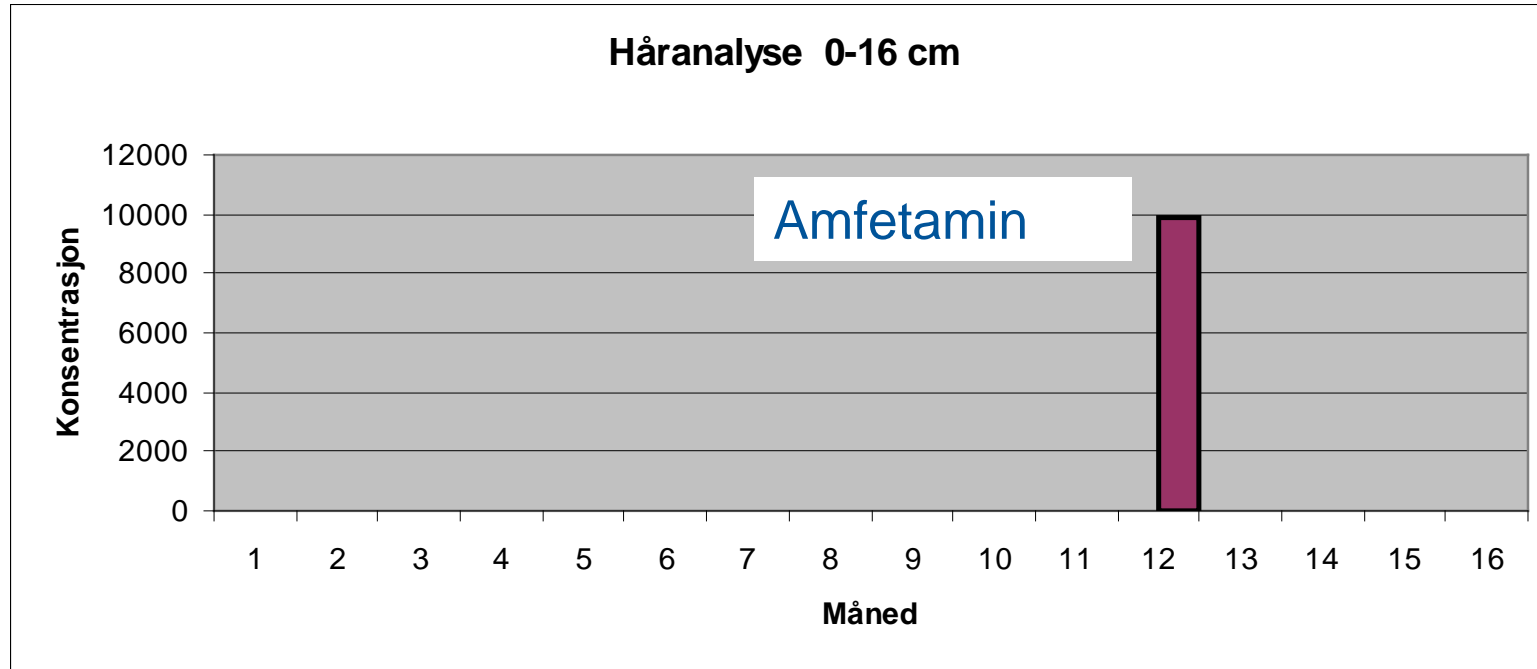


Fra: Caplan YH, Goldberger BA. **Alternative specimens for workplace drug testing.** J Anal Toxicol 2001;25:396-9.

II

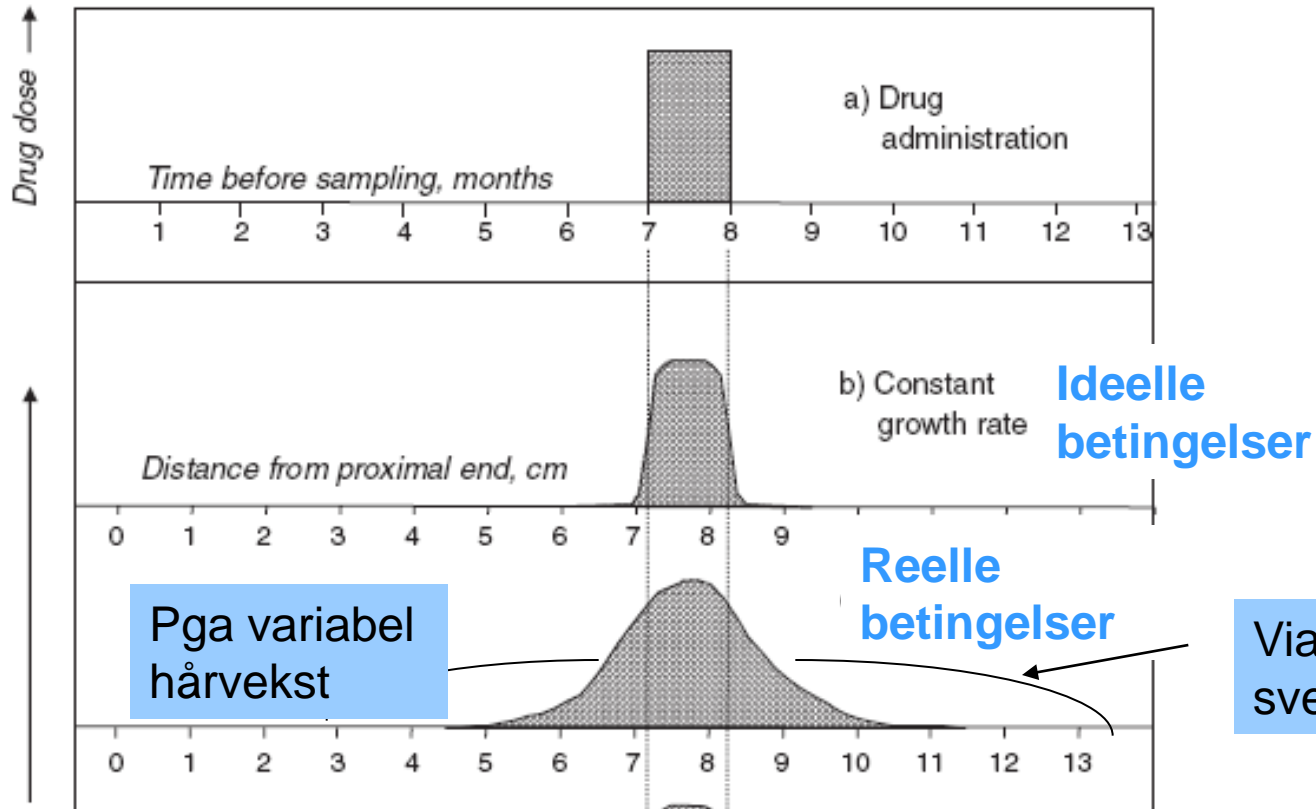
- Lite krenkende prosedyre
- Prøvetakingstidspunkt ikke kritisk
- Enkel oppbevaring av prøven (tørt, mørkt, romtemperatur)
- Hodehår vokser ca 1 cm per måned, annet kroppshår langsommere
- Segmentering før analyse kan gi viktig informasjon om tidspunkt for inntak (kun hodehår)
- Begrensende faktorer: hårets lengde, omfang av stoffinntak, kjemisk-kosmetisk hårbehandling

Idealisert kasus



Realistisk

F. Pragst, M.A. Balikova / Clinica Chimica Acta 370 (2006) 17-49



Og ekstern forurensning

Eksempel RUSGIVENDE STOFFER

33 år gammel pasient, 50 cm langt hår (4 år)

ANAMNESE

- Sluttet med DH-kodein-misbruk 3 år siden (forventer positiv hårprøve fra ca 36 cm og eldre)
- midlertidig overgang til metadon 1 år, sluttet angivelig for 2 år siden (forventer positiv ca 24 cm→)
- deretter angivelig opiatfri, ikke sidemisbruk (forventer negativ 0-24 cm)

HÅRANALYSE

- Bekrefter opioid-anamnese
- Men utstrakt sidemisbruk av kokain, ecstasy og cannabis.

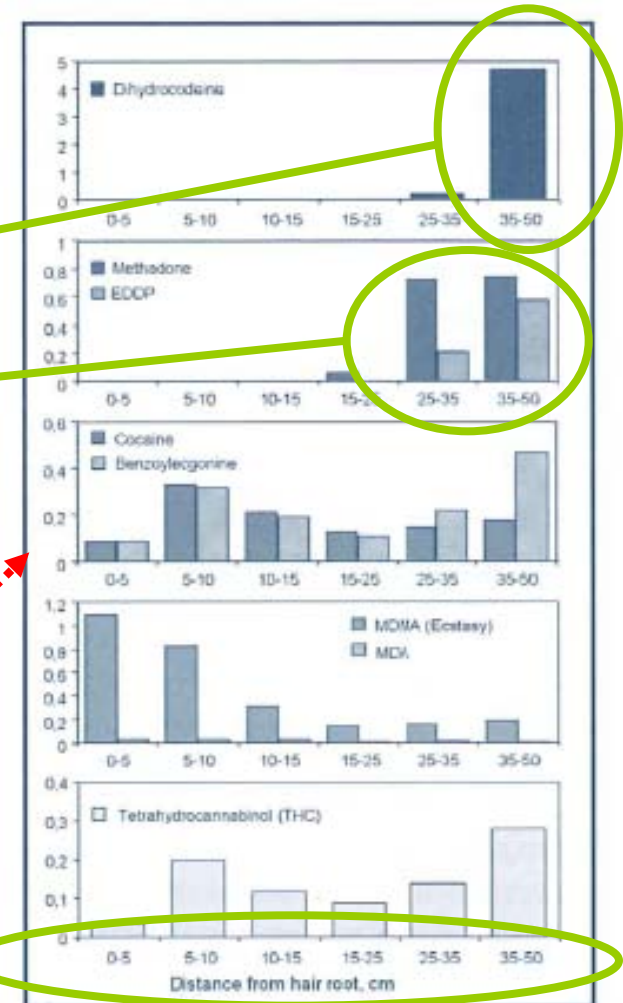


Figure 17. Concentrations of drugs in the hair sample of a 33 year old patient in withdrawal treatment. The incorporation from sweat or sebum does not interfere with the abstinence control in the proximal segments.



ALKOHOL

- Etylglukuronid (EtG) minor metabolite (<0,1% av inntatt dose), men en sensitiv og spesifikk markør for heavy alcohol use

- B-CDT, AST, ALT: 60-70% sensitivitet
- B-GGT, hår-EtG 93-94% "



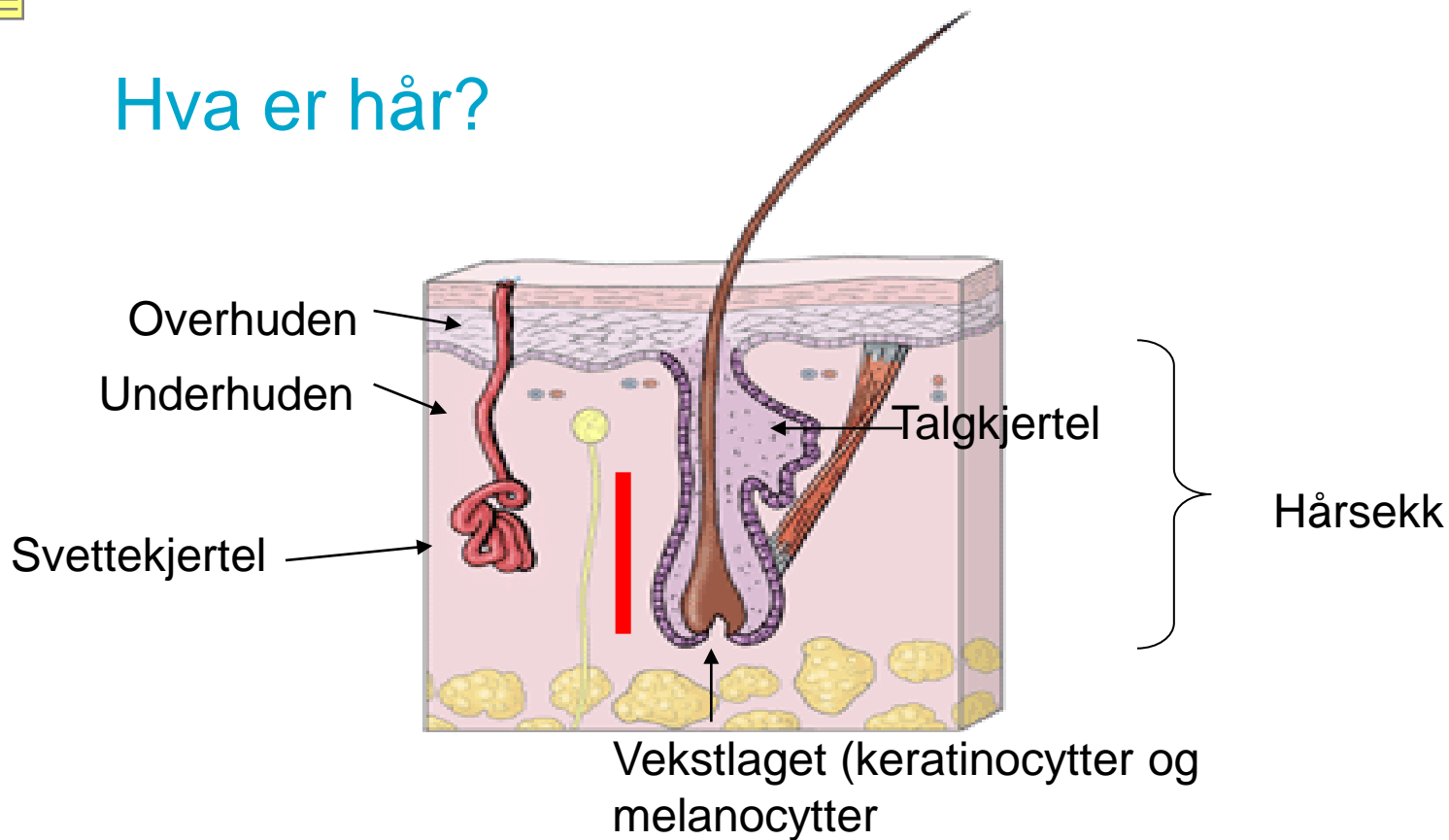
Positiv korrelasjon mellom nivå av EtG i hår og estimert daglig inntak (intervju)*

- EtG ikke rutinemetode ennå (under arbeid)
 - EtG > 30 pg/mg sterk evidens for heavy drinking (sensitivitet 92%, spesifisitet 96%; ≥60g/dag)**
 - EtG 8 - 30 pg/mg social drinking
 - EtG < 8 pg/mg avholdende (men utelukker ikke misbruk)

* **Høiseth** et al, Alcoholism 2009: Ethyl glucuronide in hair compared with traditional alcohol biomarkers – a pilot study of heavy drinkers referred to an alcohol detoxification unit.

** **Morini** et al, Addiction 2009: Ethyl glucuronide in hair. A sensitive and specific marker of chronic heavy drinking.

Hva er hår?

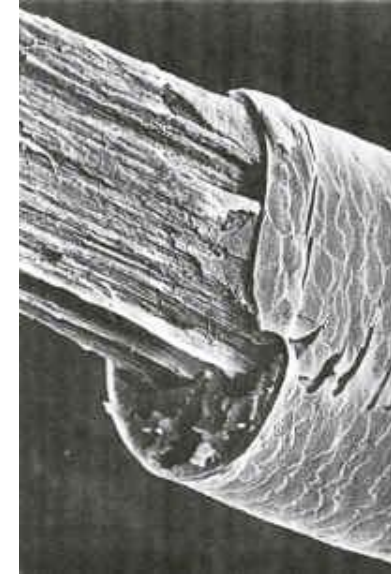


Nederst i hårsekken stikker det opp en liten tapp med celler som stadig deler seg. Cellene skyves oppover etterhvert som det dannes nye, og spesialiserer seg til et ytre skjellag av keratin og et indre fiberlag av keratin og melanin.

Idet et hårstrå vokser ut på hudens overflate, består det av dødt materiale, i hovedsak keratin.

Hva er hår?

- Døde, keratiniserte (harde) celler
- Ytre kutikkel, midtre bark, evt marg
- Protein, litt vann (kan oppta mye vann!), fettstoffer
- Opptil 5% pigment, melanin
 - Eumelanin
 - Gir svart/brunt hår
 - Binder mange stoffer i sterkere grad enn feomelanin
 - Eks 10 ganger høyere nivå av basiske stoffer (mange legemidler) i pigmentert hår ift grått hår
 - Feomelanin
 - Gir rødt/lyst hår (og fregner..)



Inkorporering av stoffer i hår

- Legemidler, rusmidler og deres omdanningsstoffer kan bindes til håret de første ca 3 dagene av veksten, via blodet som sirkulerer rundt hårsekken. (Levende hår)
- Noe stoff kan senere også bindes via svette (vannløselige stoffer) og talg (hudfett) som omgir håret. (Herdet, dødt hår)
- Generelt synes fettløselige og basiske stoffer (=høy pH) å ha størst tendens til inkorporering i hår (gjelder mange legemidler og rusgivende stoffer)
- Vannløselige og sure stoffer finnes gjerne i svært lave konsentrasjoner (f.eks. THC-syre fra cannabis, og flere andre omdanningsstoffer)

Hårvekst

Tre vekstfaser

1. Aktiv hårvekst 4-8 års varighet
2. Overgangsfase få uker
3. Håravfall håret løsner og faller av, ca 4-6 måneder

Hodehår mest stabil hårvekst, ca 1 cm/måned (0,6-1,4cm)

85% i vekstfase, 15% i hvilefase

Annet hår (kjønnshår, armhulehår): langsommere vekst

NB: høyere konsentrasjon i "annet hår" enn i hodehår for mange stoffer, eks metadon, opiater, kokain, metamfetamin, cannabis, alkoholmarkører

Dvs annet hår godt egnet for sikker påvisning, men fortolkning av inntakstidspunkt (eller omfang) ikke mulig

Anvendelse

- Diagnostikk, behandling, oppfølging og rehabilitering av rusmiddel-/medikamentbruk og misbruk
- Forskning (eksponering før fødsel, etc)

Sanksjonær/rettslig bruk

Tilbys foreløpig ikke rutinemessig ved RE

- Strengt regulert (jfr Retningslinjer fra Helsedirektoratet for urinprøvetaking, IS-14/2002),
- Krever lovhjemmel eller skriftlig avtale
- Analysefunn kun et *supplement* til andre opplysninger, bevis, undersøkelser
- Rettstoksikologisk krav om to uavhengige prøver, to analysemetoder
 - Mange andre land: 20 års erfaring med også rettslige håranalyser
 - Tyskland, Italia: Krav om negativ håranalyse for å få tilbake førerkort
 - Håranalyse etter døden, for kartlegging av toleranse etc
 - Barnevern
 - Doping-kontroll
 - Påført rus = utfordring pga krever svært følsom metodikk

Usikkerhetsmomenter ved fortolkning av resultater

- Ekstern forurensning av hår, via luft, røyk, hender, sengetøy etc
 - Fortrinnsvis påvisning av metabolitter
 - analyse av vaskevann
- Metabolitter kan oppstå lokalt i håret! (Lokal omsetning av ustabile stoffer; kokain, heroin)
- Hårfarge: høyere konsentrasjon av basiske stoffer i *pigmentert* hår (melanin) (= lavere i blekt hår)
- Kosmetisk behandling - bleking, farging, permanent:
 - Reduserer konsentrasjonen av mange stoffer (opptil 90% red.)
 - Kan skade håret → mer utsatt for forurensning
- Solskinn, regn, vind (særlig cannabisstoffer følsomme for sollys)
- Asynkron og variabel hårvekst + svette/talg gir ”spredning”

Analyseprogram ved RE

Stoffgruppe	Analysefunn i hår	Virkestoff i
Tobakk	Nikotin	Tobakk
	Kotinin	Omdanningsstoff av nikotin
Sentralstimulerende stoffer	Amfetamin/metamfetamin	
	MDMA (ecstasy)	
	Kokain	
	Benzoylcgonin	Inaktivt omdanningsstoff av kokain
Morfin-lignende stoffer	Morfin	Kan skyldes inntak av morfin, heroin, etylmorfin, kodein, folkodin
	6-monoacetylmorfin	Omdanningsstoff av heroin
	Kodein	Paralgin forte, Pinex forte. Forurensning i heroin
	Buprenorfin	Subutex, Temgesic og Suboxone
	Metadon	
Angst-dempende og søvngivende stoffer	Diazepam	Valium, Vival, Stesolid
	N-desmetyldiazepam	Aktivt omdanningsstoff av diazepam
	Oxazepam	Sobril, Alopam
	Alprazolam	Xanor
	7-amino-nitrazepam	Omdanningsstoff av nitrazepam, virkestoff i Mogadon og Apodorm
	7-amino-klonazepam	Omdanningsstoff av klonazepam, virkestoff i Rivotril
	7-aminoflunitrazepam	Omdanningsstoff av flunitrazepam, virkestoff i sovemidlene Flunipam og Rohypnol
	Zopiklon	Imovane
	Zolpidem	Stilnoct
Muskelavslappende legemidler	Karisoprodol	Somadril
	Meprobamat	Aktivt omdanningsstoff av karisoprodol
Cannabis	Tetrahydrocannabinol (THC)	Virkestoff i hasjisi/marihuana 26

Analyse av øvrige stoffer etter avtale.

Nærmere info på våre nettsider www.fhi.no/rettstoks

- Kort introduksjon:

http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5565&MainArea_5661=5565:0:15,3201:1:0:0:::0:0&MainLeft_5565=5544:74131::1:5569:2:::0:0

- Faktaark om hårprøve:

http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5648&MainArea_5661=5648:0:15,2917:1:0:0:::0:0&MainLeft_5648=5544:74109::1:5647:35:::0:0

- Prøvetakingsinstruks: <http://www.fhi.no/dav/26b043dfc9.pdf>

Ved ønske om håranalyse ved RE, må man *før prøvetaking* ta kontakt med oss for inngåelse av skriftlig avtale samt utsending av prøvetakingsutstyr

- enten per mail (rettstoks@fhi.no)

eller ved

- telefon til vakthavende lege (tlf 21 07 78 48).

Ha en fin dag!



Hilsen Rettstoks