

## Artikel

# Op zoek naar biomarkers van de alcoholkater

Marlou Mackus · Chantal G. Terpstra · Aurora J. A. E. van de Loo · Joris C. Verster

### Samenvatting

De alcoholkater wordt gedefinieerd als de combinatie van mentale en fysieke symptomen die ervaren worden de dag na een stevige drinksessie, die start wanneer de bloedalcoholconcentratie de nulwaarde nadert. Dit artikel betreft een naturalistisch opgezet onderzoek naar de samenhang tussen de ernst van de alcoholkater en mogelijke biomarkers voor een alcoholkater, namelijk de urineconcentraties van ethanol, methanol, ethylglucuronide (EtG) en ethylsulfaat (EtS). Aan dit onderzoek deden 36 gezonde sociale drinkers mee (18 katersensitieve en 18 katerresistente drinkers). Van alle deelnemers werden op een postalcoholdag en op de controledag de urineconcentraties van ethanol, methanol, EtG en EtS bepaald. Deelnemers konden zelf hun controledag en postalcoholdag bepalen, evenals de hoeveelheid alcohol die zij consumeerden. Vervolgens is de correlatie tussen de urineconcentratie en de ernst van de alcoholkater berekend en gescoord op een schaal van 0 (afwezig) tot 10 (extreem erg). De correlatie tussen de ernst van de alcoholkater en de urineconcentraties waren niet significant. Wel correleerden de ethanol-urineconcentraties significant met de ernst van de alcoholkater. Verder onderzoek is nodig naar de pathologie van de alcoholkater en mogelijke biomarkers die significant correleren met de ernst van de kater.

**Trefwoorden** alcohol · kater · biomarker · ethanol · methanol · ethylglucuronide · ethylsulfaat

### Inleiding

Alcohol is wereldwijd een veelgebruikte drug, met de alcoholkater als meest frequent genoemde negatieve gevolg. De alcoholkater wordt gedefinieerd als de combinatie van mentale en fysieke symptomen, die de dag na stevig drinken worden ervaren. Deze kater start op het moment dat de bloed-alcoholconcentratie (BAC) de nulwaarde nadert en kan een hele dag aanhouden [1]. Bekende katerklachten zijn hoofdpijn, concentratieproblemen, misselijkheid, slaperigheid en dorst [2]. Vermoeidheid, slaperigheid, hoofdpijn en concentratieproblemen blijken het sterkste negatief effect te heb-

---

M. Mackus · A. J. A. E. van de Loo · J. C. Verster (✉)  
Divisie Farmacologie, Utrecht Institute for Pharmaceutical  
Sciences, Universiteit Utrecht, Utrecht, Nederland  
e-mail: j.c.verster@uu.nl

C. G. Terpstra · J. C. Verster  
Centre for Human Psychopharmacology, Swinburne  
University, Melbourne, Australië

A. J. A. E. van de Loo · J. C. Verster  
Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS), Universiteit  
Utrecht, Utrecht, Nederland

<https://doi.org/10.1007/s12474-018-00190-3>

Published online: 17 May 2018

ben op de gemoedstoestand en het mentaal en fysiek functioneren tijdens een alcoholkater [2].

Het hebben van een alcoholkater kan resulteren in verminderde productiviteit in de samenleving, bijvoorbeeld omdat mensen zich ziek melden voor werk of studie, of omdat de effecten van de alcoholkater hun werk nadelig beïnvloeden. Zo kwam uit verschillende studies naar voren dat mensen die aan het werk zijn terwijl zij een alcoholkater hebben significant minder productief zijn [3, 4]. Ook studenten zijn verminderd productief door alcoholkaters. Uit een onderzoek onder Nederlandse studenten bleek dat de helft van de studenten met een alcoholkater zich niet in staat voelde om te studeren. Gemiddeld ervaren studenten 2,7 dagen per maand een kater, wat doorgerekend resulteert in een maand studieverlies per jaar [5]. Bovendien is in diverse studies aangetoond dat het cognitief en psychomotorisch functioneren gedurende een alcoholkater verslechtert [6]. Deze negatieve effecten beïnvloeden ook alledaagse reeds potentieel gevaarlijke bezigheden, zoals autorijden [7]. Gezien de vele mogelijk negatieve consequenties van alcoholkaters, is het van belang meer onderzoek te doen naar de alcoholkater en dan met name naar mogelijke oorzaken en factoren die de ernst van de kater beïnvloeden.

Er is een ruim aanbod aan potentiële antikatermiddeltjes. Een wetenschappelijk bewezen effectief middel tegen kater is er echter niet [8]. Dit komt hoofdzakelijk doordat de pathologie van de alcoholkater nog onvoldoende bekend is. Toekomstig onderzoek moet zich dus richten op de veranderingen in het lichaam die optreden tijdens of na stevige alcoholconsumptie, die een mogelijke oorzaak zijn van het ontstaan van de alcoholkater of bijdragen aan de ernst ervan.

### Resistente drinkers

Terwijl het merendeel van de drinkers wel eens een alcoholkater heeft gehad na het drinken van veel alcohol, laat onderzoek zien dat 10–20% van de alcoholgebruikers aangeeft nooit een kater te hebben [9–11]. De term alcoholkaterresistent wordt op verschillende wijzen gebruikt in de wetenschappelijke literatuur, afhankelijk van de duur van deze resistentie (*life-time* versus afgelopen maand of jaar). Verster et al. hebben aangetoond dat het percentage drinkers dat resistent is voor een alcoholkater afhankelijk is van de geschatte BAC [10]. Hoe hoger de geschatte BAC, des te minder drinkers beweerden resistent te zijn. Met een geschatte BAC boven de 0,20%, rapporteerde slechts 8,1% van de drinkers geen alcoholkater te hebben [10]. Er blijft dus een groep bestaan die rapporteert geen alcoholkater te ervaren. Bij hen beperken de symptomen van de kater zich tot slaperigheid en vermoeidheid, en dan ook nog in veel geringere mate dan die bij drinkers die wel een kater hebben [12].

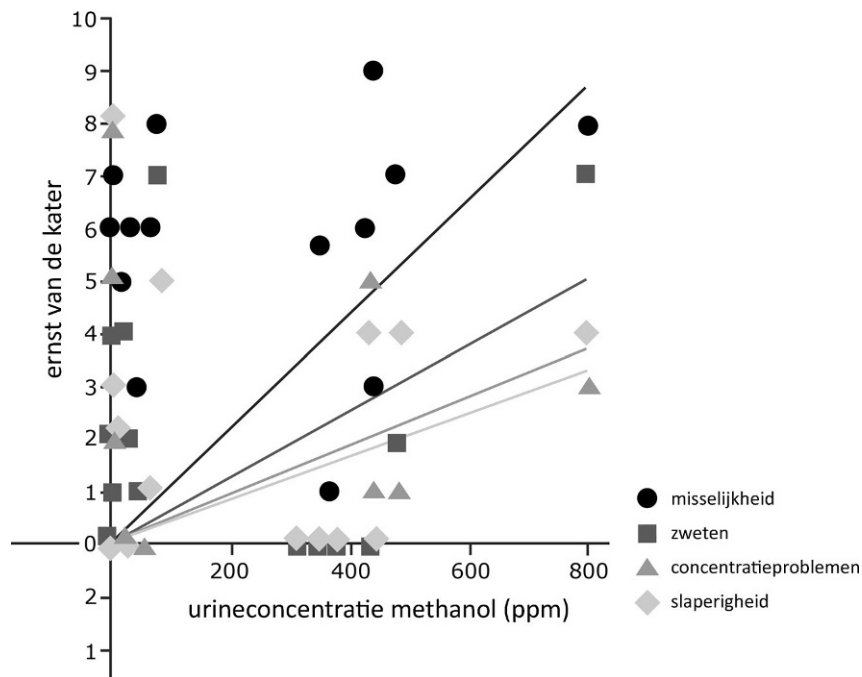
### Biomarkers voor de alcoholkater

Tot nu toe is bij onderzoek naar de alcoholkater enkel gebruikgemaakt van zelfrapportage. Identificatie van een betrouwbare biomarker van de alcoholkater als objectief meetbare uitkomstvariabele is dan ook zeer gewenst. Aan de Universiteit Utrecht is onderzocht of de determinanten voor alcoholgebruik ook effectieve en betrouwbare determinanten zijn voor de alcoholkater, en daarmee als biomarker kunnen worden ingezet voor het vaststellen van een alcoholkater. Er werd in dit onderzoek met name gekeken naar de samenhang tussen de ernst van de alcoholkater en de concentratie ethanol, methanol, en de ethylglucuronide/ethylsulfaat (EtG/EtS-) ratio in urine [13–15]. De onderzoekspopulatie bestond uit 36 gezonde sociale drinkers, die gewend waren om hoeveelheden alcohol te drinken waarbij men een alcoholkater kan verwachten ( $BAC > 0,08\%$ ). De deelnemers werden verdeeld in twee groepen: 18 drinkers die een kater hebben na het drinken (katersensitief) en 18 drinkers die beweren geen kater te hebben na het drinken (katerresistent). De opzet van deze studie was naturalistisch, wat inhoudt dat de onderzoekers geen invloed hadden op het (drink)gedrag van de deelnemers. Er werden twee testdagen gepland: een testdag na een avond alcohol drinken (postalcoholdag) en een testdag na een alcoholvrije avond (controledag). Deelnemers waren vrij om deze dagen te kiezen en bepaalden zelf waar, wanneer en hoeveel alcohol ze dronken. Groot voordeel van deze observationele aanpak is dat deelnemers een hogere BAC halen ten opzichte van wat ethische commissies gebruikelijk toestaan in gecontroleerde experimenten, waarbij alcohol door de onderzoekers wordt toegediend. Zo bedroeg in ons onderzoek de gemiddelde geschatte piek-BAC-waarde 0,19%. Ter vergelijking, de wettelijke grens voor het besturen van een auto is een BAC van 0,05% en voor beginnende bestuurders 0,02%.

Op de testdagen meldden de deelnemers zich 's ochtends op de Universiteit Utrecht en werden urinemonsters afgenomen ten behoeve van de bepaling van ethanol, methanol, ethylglucuronide (EtG) en ethylsulfaat (EtS). Drinkers scoorden de ernst van hun alcoholkater op een schaal van 0 (afwezig) tot 10 (extreem ernstig). Op dezelfde manier werd ook de ernst van 23 symptomen van de alcoholkater bepaald, waaronder hoofdpijn, misselijkheid, concentratieproblemen, slaperigheid en apathie.

### Ethanol

De hoeveelheid alcohol, oftewel ethanol, die aanwezig is in de alcoholhoudende consumptie wordt vaak als belangrijkste biomarker genoemd voor de ernst van de alcoholkater. Toch bestaat er geen eenduidige een-op-eenrelatie tussen de hoeveelheid genuttigde alcoholi-



**Figuur 1** Significante correlaties tussen de concentratie van ethanol in urine en de individuele symptomen van de alcoholkater ( $n=36$ ). In de katersensitieve groep werden significante correlaties gevonden tussen de concentratie ethanol in de urine en misselijkheid ( $r=0,60$ ;  $p=0,008$ ), zweten ( $r=0,64$ ;  $p=0,004$ ), concentratieproblemen ( $r=0,63$ ;  $p=0,005$ ) en slaperigheid ( $r=0,65$ ;  $p=0,004$ )

sche drankjes, de hoeveelheid ethanol in het lichaam en de ernst van de kater [16]. Waar sommige studies wel significante associaties vinden tussen de hoeveelheid genuttigde alcohol en de ernst van de kater [11], zijn deze correlaties in andere studies niet significant [17]. Het blijkt van dag tot dag te verschillen hoeveel alcoholische drankjes nodig zijn om (a) een kater te veroorzaken en (b) de ernst van de kater te bepalen. Bijkomend probleem is dat alcoholbepalingen met een blaasapparaat meestal resulteren in nulmetingen tijdens de alcoholkater [18]. Het feit dat ethanol niet kan worden waargenomen in de uitgeademde lucht, wil echter niet zeggen dat ethanol geheel uit het lichaam is verdwenen [18]. Ook in het huidige onderzoek bleek dit het geval. Ethanol was over het algemeen afwezig in de uitgeademde lucht, maar aanwezig in de urine van de drinkers. Hoewel beide groepen evenveel alcohol hadden gedronken, was de concentratie ethanol in urine op de postalcoholdag significant hoger in de katersensitieve groep in vergelijking met de katerresistente groep ( $p=0,006$ ). De hoeveelheid ethanol correleerde bovendien significant met de ernst van de kater.

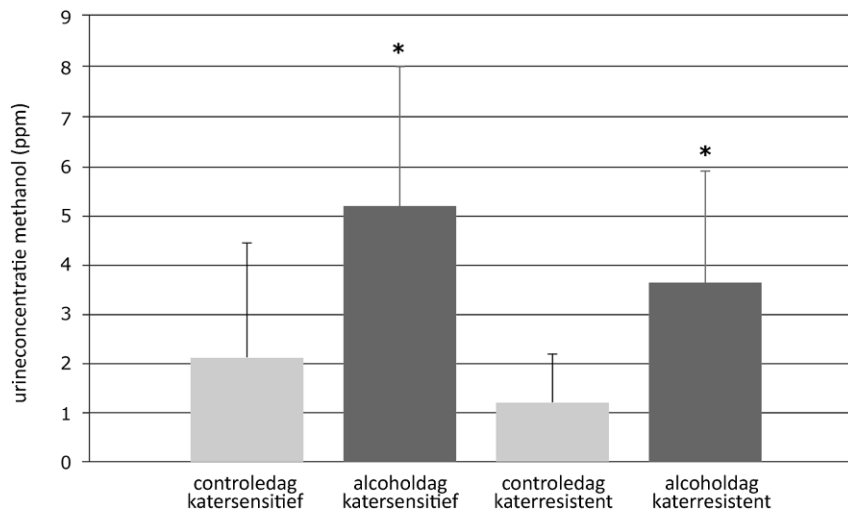
In de katersensitieve groep werden significante associaties gevonden tussen de urineconcentratie van ethanol en individuele katersymptomen, zoals misselijkheid, hoofdpijn, concentratieproblemen en slaperigheid (zie fig. 1).

#### Methanol

Methanol wordt vaak genoemd als mogelijke factor die van invloed kan zijn op zowel de aanwezigheid als de ernst van de kater. Methanol kan als *congener* onderdeel zijn van een alcoholische drank. Een congener is een alcohol, anders dan ethanol, die ontstaat bij het fermentatieproces. Congeners dragen bij aan de geur- en smaak van een drank. Rohsenow et al. toonden aan dat congenerrijke dranken (zoals bourbon whisky) een significant sterkere kater veroorzaken dan congenerarme dranken (zoals wodka) [19]. Naast het drinken van methanolhoudende dranken, kan ook in het lichaam zelf methanol gevormd worden uit ethanol. Uit eerder onderzoek bleek dat concentraties van methanol in het bloed significant correleerde met de ernst van de alcoholkater die werd gerapporteerd door de drinker [20].

In de huidige studie bleek dat de urineconcentratie van methanol significant hoger was op de postalcoholdag vergeleken met de controledag [15] (zie fig. 2).

Er werd geen significant verschil waargenomen tussen de methanolurineconcentratie van de katersensitieve en de katerresistente groep drinkers ( $p=0,064$ ). Tegen de verwachting in correleerde de concentratie methanol in de urine ook niet met de ernst van de kater of met de ernst van individuele katersymptomen ( $r=-0,011$ ;  $p=0,948$ ). Ondanks haar toxische eigenschappen, blijkt methanol dus geen goede biomarker te zijn van de alcoholkater.



**Figuur 2** De concentratie van methanol in de urine tijdens de (alcoholvrije) controledag en de (post)alcoholdag voor de katersensitieve en -resistente drinkers. In beide groepen is de methanolconcentratie in urine significant hoger op de postalcoholdag ( $p < 0,001$ )

#### *Ethylglucuronide (EtG) en ethylsulfaat (EtS)*

EtG en EtS zijn beide niet-oxidatieve afbraakproducten van ethanol [21, 22]. Beide stoffen worden gezien als een betrouwbare biomarker voor recent alcoholgebruik [23]. Recente literatuur suggereert dat ook de concentratie EtG en/of EtS als betrouwbare determinant zou kunnen functioneren van zowel de aanwezigheid als de ernst van de alcoholkater [4, 24, 25]. Ook in de huidige studie bleek dat urineconcentraties van zowel EtG als EtS op de controledag (dichtbij) 0 lagen en significant verhoogd waren op de postalcoholdag ( $p = 0,001$ ).

Er werd echter geen significante correlatie gevonden tussen de urineconcentraties van de EtG/EtS-ratio en de ernst van de kater of de ernst van individuele katersymptomen. Hoewel EtG en EtS betrouwbare determinanten zijn voor recent alcoholgebruik, blijken ze dus geen goede biomarker te zijn voor het voorspellen van de ernst van de alcoholkater.

#### **Discussie**

In de huidige studie wordt geen significante correlatie gevonden tussen de ernst van de kater en de potentiële determinanten methanol, EtG en EtS. Ook een significante correlatie van verschillen in urineconcentraties tussen de katerresistente en de -sensitieve groep drinkers bleef uit. Wel bleek dat de concentratie van methanol, EtG, EtS alsmede de EtG/EtS-ratio significant hoger was op de postalcoholdag dan op de controledag.

Huidig onderzoek sluit dus aan bij voorgaand onderzoek, waaruit bleek dat EtG en EtS betrouwbare determinanten zijn voor recent alcoholgebruik [23]. Echter, EtG en EtS blijken niet geschikt als biomarker voor het voorspellen van de ernst van alcoholkaters. Omdat een significante correlatie tussen de ernst van de

kater en concentraties van methanol in de urine uitbleef, blijkt methanol, tegen de verwachting in, eveneens geen goede biomarker te zijn voor het voorspellen van de ernst van de alcoholkater. De uitkomsten van ons recente onderzoek zijn niet in overeenstemming met de uitkomsten van eerder onderzoek [20], waarbij methanol in het bloed significant correleerde met de door de drinkers gerapporteerde ernst van de kater. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat in die onderzoeken gebruik is gemaakt van gestandaardiseerde alcoholtoediening in een gecontroleerde experimentele studie, terwijl in de huidige studie een naturalistisch design is gebruikt, waarin de activiteiten en de alcoholconsumptie van de deelnemers ongecontroleerd waren. Dit heeft gezorgd voor een verschil in hoeveel alcohol is gedronken, het type alcohol, de activiteiten van de deelnemers (bijv. dansen of zitten) en de tijd die verstreek tussen het nuttigen van het laatste drankje en het meetmoment. In vervolgonderzoek kan mogelijk gekeken worden naar de consequenties van deze verschillen tussen gecontroleerde en naturalistische designs.

Voor ethanol geldt dat de urineconcentraties niet enkel significant hoger zijn tijdens de postalcohol-testdag, maar dat deze ook significant correleren met de ernst van de kater. Tevens werden in de katersensitieve groep significante associaties gevonden tussen de concentratie ethanol in de urine en diverse individuele katersymptomen, zoals misselijkheid, hoofdpijn, concentratieproblemen en slaperigheid. Deze bevindingen waren niet significant bij de katerresistente groep, hoewel deze deelnemers een gelijke hoeveelheid alcohol gedronken hadden.

Bij het toepassen van een naturalistisch design worden alcoholconsumptie en gedrag van de deelnemers niet beïnvloed door de onderzoekers. Deelnemers bepalen zelf wanneer zij hun laatste drankje nuttigen,

waar zij drinken (kroeg, thuis etc.), wat ze drinken en wanneer ze stoppen met drinken. Ook in de huidige studie varieerden deze variabelen tussen de deelnemers en verschilde ook de tijd tussen het laatst genuttigde drankje en het verzamelen van de urine tussen de deelnemers. Alhoewel dit van invloed geweest kan zijn op de concentratie methanol, ethanol en EtG/EtS in de urine, is deze variatie een feit bij zowel de katersensitieve als de katerresistente groep en is het dus onwaarschijnlijk dat deze variatie veel invloed heeft gehad op de vergelijking tussen de twee groepen. In vervolgonderzoek zou gekeken kunnen worden naar eventuele mutaties of een polymorfisme in het DNA van beide groepen drinkers, om zo eventuele verschillen op te sporen die zouden kunnen duiden op een verschil in alcoholmetabolisme.

## Conclusie

Hoewel het onderzoek naar de alcoholkater tot nu toe interessante en waardevolle inzichten heeft opgeleverd, blijft veel onduidelijkheid bestaan over het mechanisme dat aan de alcoholkater ten grondslag ligt. Aanvullend onderzoek is dan ook gewenst om reeds onderzochte, alsmede nieuwe factoren te analyseren die van invloed zijn op het ontstaan en de ernst van de alcoholkater.

**Declaration of interest.** J. Verster has received grants/research support from the Dutch Ministry of Infrastructure and the Environment, Janssen Research and Development, Nutricia, Red Bull, Sequential, and Takeda, and has acted as a consultant for the Canadian Beverage Association, Centraal Bureau Drogisterijbedrijven, Clinilabs, Coleman Frost, Danone, Deenox, Eisai, Janssen, Jazz, Purdue, Red Bull, Sanofi-Aventis, Sen-Jam Pharmaceutical, Sepracor, Takeda, Transcept, Trimbos Institute, Vital Beverages, and ZBiotics. The other authors have no potential conflicts of interest to disclose.

## Literatuur

- Schrojenstein Lantman M van, Loo AJAE van de, Mackus M, Verster JC. Development of a definition for the alcohol hangover: consumer descriptions and expert consensus. *Curr Drug Abuse Rev.* 2016;9:148–54.
- Schrojenstein Lantman M van, Mackus M, Loo AJAE, Verster JC. The impact of alcohol hangover symptoms on cognitive and physical functioning, and mood. *Hum Psychopharmacol.* 2017; <https://doi.org/10.1002/hup.2623>.
- Ames GM, Grube JW, Moore RS. The relationship of drinking and hangovers to workplace problems: an empirical study. *J Stud Alcohol.* 1997;58:37–47.
- Frone MR, Verster JC. Alcohol hangover and the workplace: a need for research. *Curr Drug Abuse Rev.* 2013;6:177–9.
- Verster JC. Alcohol hangover frequency, severity and interventions among Dutch college students. *Alcohol Clin Exp Res.* 2006;30:157A.
- Stephens R, Grange JA, Jones K, Owen L. A critical analysis of alcohol hangover research methodology for surveys or studies of effects on cognition. *Psychopharmacology (Berl).* 2014;231:2223–36.
- Verster JC, Maarel MA van der, McKinney A, Olivier B, De Haan L. Driving during alcohol hangover among Dutch professional truck drivers. *Traffic Inj Prev.* 2014;15:434–8.
- Verster JC, Penning R. Treatment and prevention of alcohol hangover. *Curr Drug Abuse Rev.* 2010;3:103–9.
- Howland J, Rohsenow DJ, Edwards EM. Are some drinkers resistant to hangover? A literature review. *Curr Drug Abuse Rev.* 2008;1:42–6.
- Verster JC, Klerk S de, Bervoets AC, Kruisselbrink LD. Can hangover immunity be really claimed? *Curr Drug Abuse Rev.* 2013;6:253–4.
- Kruisselbrink LD, Martin KL, Megeney M, Fowles JR, Murphy RJ. Physical and psychomotor functioning of females the morning after consuming low to moderate quantities of beer. *J Stud Alcohol.* 2006;67:416–20.
- Hogewoning A, Loo AJAE van de, Mackus M, Raasveldt SJ, Zeeuw R de, Bosma ER, et al. Characteristics of social drinkers with and without a hangover after heavy alcohol consumption. *Subst Abuse Rehabil.* 2016;7:161–7.
- Loo AJAE van de, Mackus M, Korte-Bouws GAH, Brookhuis KA, Garssen J, Verster JC. Urine ethanol concentration and alcohol hangover severity. *Psychopharmacology (Berl).* 2017;234:73–7.
- Mackus M, Loo AJAE van de, Raasveldt SJ, Hogewoning A, Sastre Torano J, Flesch FM, Korte-Bouws GAH, Neer RHP van, Wang X, Nguyen TT, Brookhuis KA, Kraneveld AD, Garssen, Verster JC. Biomarkers of the alcohol hangover state: ethyl glucuronide (EtG) and ethyl sulphate (EtS). *Hum Psychopharmacol.* 2017; <https://doi.org/10.1002/hup.2624>.
- Mackus M, Loo AJAE van de, Korte-Bouws GAH, Neer RHP van, Wang X, Nguyen TT, Brookhuis KA, Garssen J, Verster JC. Urine methanol concentration and alcohol hangover severity. *Alcohol.* 2017;59:37–41.
- Penning R, McKinney A, Bus LD, Olivier B, Slot K, Verster JC. Measurement of alcohol hangover severity: development of the Alcohol Hangover Severity Scale (AHSS). *Psychopharmacology (Berl).* 2013;225:803–10.
- Ylikahri R, Huttunen M, Eriksson C, Nikklä E. Metabolic studies on the pathogenesis of hangover. *Eur J Clin Invest.* 1974;4:93–100.
- Verster JC, Mackus M, Loo AJAE van de, Garssen J, Scholey A. The breathtaking truth about breath alcohol readings of zero. *Addict Behav.* 2017;70:23–6.
- Rohsenow DJ, Howland J, Arnedt JT, Almeida AB, Greece J, Minsky S, et al. Intoxication with bourbon versus vodka: effects on hangover, sleep, and next-day

- neurocognitive performance in young adults. *Alcohol Clin Exp Res*. 2010;34:509–18.
20. Woo YS, Yoon SJ, Lee HK, Lee CU, Chae JH, Lee C, et al. Concentration changes of methanol in blood samples during an experimentally induced alcohol hangover state. *Addict Biol*. 2005;10:351–5.
  21. Foti RS, Fisher MB. Assessment of UDP-glucuronosyl-transferase catalyzed formation of ethyl glucuronide in human liver microsomes and recombinant UGTs. *Forensic Sci Int*. 2005;153:109–16.
  22. Helander A, Beck O. Ethyl sulfate: a metabolite of ethanol in humans and a potential biomarker of acute alcohol intake. *J Anal Toxicol*. 2005;29:270–4.
  23. Høiseth G, Bernard JP, Stephanson N, Normann PT, Christophersen AS, Mørland J, et al. Comparison between the urinary alcohol markers EtG, EtS, and GTOL/5-HIAA in a controlled drinking experiment. *Alcohol Alcohol*. 2008;43:187–91.
  24. Høiseth G, Fosen JT, Liane V, Bogstrand ST, Mørland J. Alcohol hangover as a cause of impairment in apprehended drivers. *Traffic Inj Prev*. 2015;16:323–8.
  25. Smith G, Dischinger P. Hangovers and traffic injuries: is alcohol influence greater than expected? *Inj Prev*. 2010;16(Suppl 1):A270.

**Chantal G. Terpstra** junior researcher

**Aurora J.A.E. van de Loo** junior researcher

**Joris C. Verster** associate professor