

Toxichem

Informationen aus der Arbeitsgruppe

F O R E N S I S C H E und T O X I K O L O G I S C H E C H E M I E

der Fachgruppe Lebensmittel- und Gerichtliche Chemie der GDCh.

≡ ≡

Zusammensetzung und Ziele der Arbeitsgruppe forensische und toxikologische Chemie (H. Raudonat)

Bericht des Arbeitskreises "Klinisch-toxikologische Analytik" (M. Geldmacher)

Zur Standardisierung der Dünnschichtchromatographie (aus der Arbeit des Kreises "Analytik der Suchtstoffe" (J. Bäumlner)

Interessante Untersuchungsfälle

Anzeigen und Mitteilungen

Zusammensetzung und Ziele der Arbeitsgruppe forensische und toxikologische Chemie

(H. RAUDONAT)

Die Arbeitsgruppe Forensische und Toxikologische Chemie in der Fachgruppe Lebensmittelchemie und Gerichtliche Chemie GDCh besteht nunmehr drei Jahre. Der Zuspruch aus Kollegenkreisen der Universitätsinstitute, Untersuchungsämter, Kriminalämter und der chem.-toxikolog. tätigen Chemiker der Industrie war so rege und der Mitgliederzuwachs, einschliesslich der ständigen Gäste, so gross, dass die gesamte Gruppe für eine effektive Arbeit zu schwerfällig wurde. Ausserdem war das zu bearbeitende Fragenspektrum zu umfangreich geworden. Deshalb wurden die Aktivitäten in Ausschüsse mit je 10 - 12 Kollegen verlegt. Drei von ihnen, die "Analytik der Suchtstoffe, Klinisch-toxikologische Analytik und Dokumentation von Analysendaten" haben ihre Tätigkeit aufgenommen. Ein weiterer Ausschuss "Neue Methoden zur Isolation von Giftstoffen aus biologischem Material" wird in Kürze mit seiner Arbeit beginnen. Die aktiven Mitarbeiter dieser Ausschüsse

treffen sich regelmässig, mindestens zweimal jährlich, zur Diskussion und Auswertung ihrer überwiegend experimentellen Forschungsergebnisse. Die Arbeitsgruppe selbst strebt die Erarbeitung vergleichbarer Analysenmethoden ebenso an wie die Entwicklung computergerechter chemisch-toxikologischer Analysentechniken. Ausserdem wird die Arbeitsgruppe eine Metabolitenkartei erstellen. Sie wird weiterhin bemüht sein, alle Ergebnisse entweder im Mitteilungsblatt der Fachgruppe zu veröffentlichen oder durch Publikationen und Vorträge, insbesondere in Veranstaltungen der GDCh, zu verbreiten. Um alle Mitglieder der Arbeitsgruppe über den Verlauf unserer Vorhaben zu informieren scheint es erforderlich zu sein, ein regelmässig erscheinendes Informationspapier zu versenden. Das erste Exemplar halten Sie heute in Händen. Sie werden hier u.a. in Zukunft nicht nur Hinweise zu internen Sitzungen und workshops finden, sondern auch Berichte über seltene chem.-toxikolog. Analysenbefunde oder wenig geeignete chem.-toxikolog. Analysenverfahren. Möge dieses Papier seinen ihm zugedachten Zweck erfüllen.

Fachgruppe für Lebensmittel- und Gerichtliche Chemie der Gesellschaft deutscher Chemiker:

Arbeitsgruppe Forensische und Toxikologische Chemie

Obmann: H. Raudonat (Frankfurt)

Arbeitsgruppen:

Analytik und Nachweis von Suchtgiften

J. Bäuml (Basel), Vorsitzender
W. Arnold (Hamburg), J. Bösche (Heidelberg), J. Breiter (Darmstadt), M. Donike (Köln), R. Hackel (Mainz), G. Kamm (Marburg), H. Möller (Homburg), E. Müller (Wiesbaden), G. Müller (Wiesbaden), B. Pöpperl (Stuttgart), H. Raudonat (Frankfurt), J. Wasilewski (Hamburg).

Klinische Toxikologie

M. Geldmacher (Erlangen), Vorsitzende
A. Arnold (Hamburg), R. Barchet (Stuttgart), H. Berninger (Landstuhl), K. Beyer (Berlin), M. von Clarmann (München), S. Goenechea (Bonn), R. Helmer (Kiel), M. Möller (Homburg), H. Raudonat (Frankfurt).

Dokumentation

D. Post (Giessen), Vorsitzender
M. von Clarmann (München), E. Müller (Wiesbaden), G. Schmidt (Heidelberg).

Extraktionen von biologischem Material

S. Goenechea (Bonn), Vorsitzender.

Wer Interesse hat, in einer der Arbeitsgruppen mitzumachen, melde sich bitte beim entsprechenden Vorsitzenden oder beim Obmann.

Bericht des Arbeitsausschusses "Klinisch-toxikologische Analytik"

(M. GELDMACHER)

Die Arbeitsgruppe hat im vergangenen Jahr wie in den Jahren zuvor im Rahmen von Kommissionen des Bundesgesundheitsamtes sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft gearbeitet.

Das Ziel der Arbeit im Rahmen des Bundesgesundheitsamtes ist die Erweiterung der Informationskartei "Erkennung, Behandlung und Verhütung von Vergiftungen" um sogenannte "Analytische Karten" (Farbe orange).

Die ersten dieser Karten sind den Mitgliedern der ganzen Arbeitsgruppe "Forensische und toxikologische Chemie" bereits zugegangen. Eine Sitzung fand im April 1975 in Berlin statt. Hierbei wurden weitere Karten verabschiedet. Nach Drucklegung werden diese wieder allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe zugehen. Die nächste Sitzung ist für den 27.1.1976 vorgesehen.

Die Arbeit im Rahmen der Deutschen Forschungsgemeinschaft erfolgte im Zusammenhang mit der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Arbeitsgruppe Analytische Chemie, Arbeitskreis "Analyse im biologischen Material".

Hier wurden in der bisher zweijährigen Arbeit unter Mitarbeit auch von Kollegen aus dem gewerbetoxikologischen Bereich 18 Methoden zur Bestimmung von Schadstoffen im Blut bzw. Urin formuliert und geprüft sowie redaktionell bearbeitet. Diese Vorschriften befinden sich zusammen mit "speziellen Vorbemerkungen", die auf die Besonderheiten der Analysen im biologischen Material eingehen, beim Verlag Chemie in Druck. Das Ringbuch mit der ersten Lieferung wird Anfang 1976 erscheinen. Weitere Methoden sind bereits weitgehend vorbereitet, so dass mit der zweiten Lieferung im Verlaufe des Jahres 1976 zu rechnen ist.

Die Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie hat grosses Interesse an der Arbeit unserer GDCh-Arbeitsgruppe. Wir wurden eingeladen, im Februar 1975 ein zweitägiges Symposion mit dem Thema "Klinisch-Chemische Diagnostik von Vergiftungen" zu organisieren. Dieses fand in Bonn-Bad Godesberg statt.

Ein Bericht über die dort gehaltenen Referate sowie die sich anschliessende sehr lebhafte Diskussion wird in Kürze in der Zeitschrift für Klinische Chemie erscheinen. Alle Mitglieder der Arbeitsgruppe werden einen Sonderdruck erhalten.

Besonders hinweisen möchte ich auf die "Biochemische Analytik 76", die vom 9. - 13.4.1976 in München stattfindet. Für Sonntag, den 11.4. ist ein Symposion "Analytische Probleme der Humantoxikologie" geplant, in dem über die besonderen Probleme der Gewinnung zuverlässiger analytischer Daten beim Menschen sowie ihre Deutung referiert wird. Referenten auf diesem Symposion sind u.a.: BAEUMLER, Basel, BERNINGER, Landstuhl, BRANDENBERGER, Zürich, DONIKE, Köln, GOEDDE, Hamburg, HEYNDRICKX, Gent, IBE, Berlin, MACHATA, Wien, REMMER, Tübingen, SCHALLER, Erlangen, SCHMIDT, Heidelberg, SCHUEPPEL, Braunschweig, STAMM, München, WALBERG, Los Angeles.

Zu dem gleichen Themenkreis konnten Kurzvorträge bis zum 31.10.1975 angemeldet werden. Das vorläufige Programm und die Anmeldeformulare sind allen Mitgliedern der Gruppe zugegangen.

Auf der "Biochemischen Analytik" finden weiterhin Praktica über Hochdruckflüssigkeitschromatographie, Ionenselektive Elektroden, die Radioimmunologische Analytik sowie die Massenspektrometrie bezüglich ihrer Anwendung in der Toxikologie statt. Rechtzeitige Anmeldung wird erbeten.

W o r k s h o p 1 9 7 6

Am 25. - 26. November 1976 organisiert unsere Arbeitsgruppe in BREMEN einen Workshop über Massenspektrometrie, speziell in Kombination mit der Gaschromatographie.

Das genaue Programm wird Ihnen im Sommer zugestellt. Reservieren Sie sich aber jetzt schon dieses Datum.

Zur Standardisierung der Dünnschichtchromatographie

(Aus der Arbeit des Kreises "Analytik der Suchtstoffe")

(J. BAEUMLER)

Zur Dünnschichtchromatographie von Arznei- und Giftstoffen ist heute eine grosse Zahl von Fliessmittelsystemen in Gebrauch. Dadurch wird ein Vergleich von Ergebnissen aus verschiedenen Laboratorien ausserordentlich erschwert. Aehnliches gilt z.B. auch für die verschiedenen Trennsäulen der Gaschromatographie.

Eine gewisse Vereinheitlichung würde dem in der Praxis stehenden Toxikologen wesentliche Vorteile bringen. Bei der Identifizierung von unbekanntem Substanzen, insbesondere aber von Metaboliten würde die Verwendung von Standardfliessmitteln vieles erleichtern. Literaturstellen liessen sich ohne Schwierigkeiten vergleichen, und die Kollegen könnten sich gegenseitig besser verständigen.

Die im Folgenden empfohlenen Fliessmittelsysteme sollen aber nicht nur dazu verhelfen, den gegenseitigen Austausch von Ergebnissen zu erleichtern, sondern auch jüngeren Fachkollegen bei der Wahl von Laufmitteln behilflich zu sein. Selbstverständlich eignen sich jeweils verschiedene Fliessmittel; das beste Gemisch ist aber meist dasjenige, womit der betr. Analytiker am meisten Erfahrung besitzt. Mit der vorliegenden Empfehlung ist auch nicht gemeint, dass jetzt alle ihre Fliessmittel umstellen sollten. Wir bitten sie hingegen, bei Publikationen von dünnschichtchromatographischen Ergebnissen, z.B. bei der Beschreibung neuer Arzneistoffe oder Metaboliten, immer auch den Rf-Wert im Standardgemisch anzugeben. Dadurch wird es anderen Untersuchern leichter möglich, die betreffenden Ergebnisse mit den eigenen Resultaten zu vergleichen.

Welche Kriterien haben uns zur Festlegung der Standardfliessmittelsysteme gedient? Im Mittelpunkt standen die Erfahrungen aus der Praxis. Wir haben verschiedene Fliessmittel miteinander verglichen, wobei das Hauptgewicht auf die Verwendung bei biologischen Extrakten gelegt wurde. Einige bekannte Laufmittel zeigen mit Testsubstanzen sehr gute Trennungen, versagen aber bei Anwesenheit von biologischen Begleitstoffen. Während bei Urinextrakten verhältnismässig wenige Störungen auftreten, zeigten sich bei Blut- oder Leberextrakten we-

sentlich grössere Schwierigkeiten. Ausser den Erfahrungen aus den Grossversuchen von Herrn Breiter (Merck) haben uns auch die von den Fachkollegen ausgefüllten Fragebogen vom vergangenen Jahr wertvolle Hinweise gegeben.

Die im Folgenden kurz zusammengefassten Ergebnisse des Fragebogens zeigen eindeutig, welche Fliessmittel in der Praxis hauptsächlich verwendet werden, d.h. welche sich bewährt haben:

	<u>Verwendung</u>		
	regelmässig	selten	nicht
a) saurer Extrakt			
Chloroform : Aceton (9 : 1)	11	3	4
Chloroform : Isopropanol : NH ₃ (45 : 45 : 10) ³	4	2	12
Chloroform : Aethanol : NH ₃ (80 : 15 : 5) ³	2	3	14
b) alkalischer Extrakt			
Methanol : Ammoniak (98,5 : 1,5)	12	4	2
Chloroform : Methanol : NH ₃ (90 : 10 : 1) ³	2	2	14
Essigsäureaethylester : Methanol : NH ₃ (85 : 10 : 5)	7	1	10
c) nach Hydrolyse für Benzodiazepine			
Benzol	13	-	5
Benzol : Aceton (95 : 5)	1	3	15

Die empfohlenen Fliessmittel und die entsprechenden Rf-Richtwerte der Leitsubstanzen beziehen sich auf die käuflichen Kieselgel-Fertigplatten (z.B. Merck Kieselgelplatten), wobei die Platten direkt in den Lösungsmitteltank gestellt werden (ohne Kammersättigung). Die angegebenen Rf-Werte können sich leicht verschieben, da sie u.a. vom Feuchtigkeitsgehalt der Platte, von der Fabrikationscharge usw. beeinflusst werden.

a) Saurer Extrakt

Für die Trennung der im "sauren" Extrakt erscheinenden Substanzen, d.h. der meisten Schlafmittel, standen die Chloroform-Acetongemische

zur Diskussion. Chloroform-Aceton (9 : 1), welches am meisten verwendet wird, eignet sich für selbst hergestellte Kieselgelplatten. Bei den käuflichen Fertigplatten zeigt ein höherer Acetonzusatz (Chloroform : Aceton = 4 : 1) die besten Trenneigenschaften.

b) Alkalischer Extrakt

Schwieriger gestaltete sich eine Einigung betr. Laufmittel für den "alkalischen" Extrakt. Auf Grund der besseren Auftrennung bei Anwesenheit von biologischen Begleitsubstanzen wählten wir das bereits allgemein Verwendung findende Fließmittel Methanol : Ammoniak (99 : 1), wozu zu erwähnen ist, dass das Gemisch oft erneuert werden muss.

c) nach Hydrolyse

Als Fließmittel für die Hydrolysenprodukte der Benzodiazepine wird von den meisten Benzol verwendet. Da jedoch in neuerer Zeit hinzugekommene Arzneistoffe, wie Rohypnol, Lexotanil, Dalmadorm, in der Nähe des Startpunktes sitzen bleiben, empfiehlt sich ein Acetonzusatz. Wegen der hohen Giftigkeit von Benzol kamen wir überein, dieses durch Toluol zu ersetzen. Das von uns vorgeschlagene Gemisch lautet demnach Toluol : Aceton (95 : 5).

Zum Nachweis der Opiate im Urin nach Hydrolyse eignet sich Essigsäureäthylester : Methanol : Ammoniak (85 : 10 : 5). Mit diesem Fließmittel lässt sich eine gute Trennung von Morphin und Codein erzielen.

Für den Nachweis der Metaboliten von Methaqualon nach Hydrolyse des Urins ist dasselbe Gemisch wie für die Schlafmittel - Chloroform : Aceton (4 : 1) - zu empfehlen.

In der Zusammenstellung sind für jedes Fließmittel zwei Leitsubstanzen mit den entsprechenden Rf-Werten angegeben. Diese Richtwerte sind Mittelwerte von Untersuchungen, die in mehreren Laboratorien durchgeführt werden.

Unser Ziel ist es, eine weitere Standardisierung von Nachweismethoden (Anfärbung von Dünnschichtchromatogrammen und Retentionszeiten von Gaschromatogrammen sind bereits in Bearbeitung) zu versuchen. Damit sollte es in Zukunft möglich werden, einheitliche Analysendaten für Giftstoffe und deren Metaboliten zu sammeln und zusammenzustellen. Erst durch eine solche Vereinheitlichung wird es später möglich sein, diese in einem zentralen Computer zu speichern, von dem jedermann die entsprechenden Daten abrufen kann.

S T A N D A R D F L I E S S M I T T E L

für die Dünnschichtchromatographie in der toxikologischen Chemie

	Fließmittel	Rf-Wert
Schlafmittel	Chloroform : Aceton 4 : 1	Phenobarbital Methylphenobarbital : 0,85
Basische Verbindungen	Methanol : Ammoniak konz. 99 : 1	Codein : 0,37 Diphenhydramin : 0,57
Benzodiazepine (nach Hydrolyse)	Toluol : Aceton 95 : 5	Nitrazepam : 0,35 Diazepam : 0,81
Opiate (nach Hydrolyse)	Essigester : Methanol : Ammoniak konz. 85 : 10 : 5	Morphin : 0,24 Codein : 0,46
Methaqualon (nach Hydrolyse)	Chloroform : Aceton 4 : 1	Methaqualon (unverändert) : 0,76

V O R A N K Ü N D I G U N G

Verehrte Kolleginnen, sehr geehrte Kollegen!

Am 3. und 4. April 1976 findet in Saarbrücken die Jahrestagung der DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR VERKEHRSMEDIZIN statt.

Den toxikologischen Arbeitskreis wird vor allem das am 4. April 76 zu behandelnde Rahmenthema besonders interessieren:

"Arzneimittelnachweis und -Wirkung bei Kraftfahrern"

Hierzu erbitte ich, möglichst bis Ende des Monats, freie Vorträge. Wir wären besonders dankbar, Vorträge über neue Analysenmethoden zu erhalten. Darüberhinaus interessiert auch ein möglichst umfassender Ueberblick über die fortschreitende Häufigkeit von Arzneimitteleinnahme bei Verkehrsteilnehmern.

Interessenhalber teile ich Ihnen noch mit, wie das 2. Rahmenthema lautet:

"Leistungsfähigkeit und Fahrverhalten im Strassenverkehr".

Ein Vorprogramm wird in den nächsten Tagen von der DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR VERKEHRSMEDIZIN zur Versendung kommen.

Mit freundlichen Grüßen

gez. Prof. Dr. Wagner

M o r p h i n t e s t

Herr Kollege M. Möller führt seit einiger Zeit neben FRAT-Test auch einen radioimmunologischen Test auf Morphin durch. Das Institut für Rechtsmedizin in Homburg ist bereit, kostenlos auch für andere Institute Untersuchungen zu übernehmen. Es können Urinproben, Serum- und Vollblutproben eingesandt werden. Es handelt sich um qualitative und halbquantitative Untersuchungen.

Institut für Rechtsmedizin, 665 Homburg/Saar

Aktuelle Vergiftungsfälle

In dieser Rubrik möchten wir, ähnlich wie in den Mitteilungen der IAFT, ganz kurze Mitteilungen über Vergiftungsfälle publizieren. Was uns in der Praxis fehlt, sind vor allem Konzentrationen von Giftstoffen im Blut und in Organen.

Senden Sie also bitte an einen der Redaktoren Fälle aus Ihrer eigenen Arbeit (mit oder ohne Kasuistik). Bitte nur ganz kurze Mitteilungen. Redaktionsschluss für die nächste Nummer: 1. Mai 1976. Im Folgenden soll ein Beispiel zur Anregung gegeben werden.

Tödliche Injektion von CINCHOCAIN

(aus den gerichtschemischen Laboratorien Basel)

Ein noch nicht 17-jähriger Jüngling, der als Fixer bekannt war, verstarb plötzlich. Sein Freund, der die Intoxikation überlebte, schildert den Ablauf folgendermassen:

"Wir kauften zusammen am Nachmittag in einer als Drogenumschlagsplatz bekannten Bar angeblich Cocain. In der Mansardenwohnung spritzten wir uns am Abend von einer Lösung des weissen Pulvers. Darauf kniete mein Freund nieder und schlief ein. Zusammen mit meiner Freundin legten wir ihn aufs Bett. Er begann zu schnarchen und wurde danach plötzlich still. Ich stellte fest, dass weder Puls noch Herzschlag vorhanden war". Dieser Freund avisierte die Polizei und musste anschliessend selbst in die Klinik verbracht werden. Die Sektion ergab keine besonderen Auffälligkeiten. Der Tod dürfte durch akute Atemlähmung eingetreten sein. Neben der frischen Einstichstelle waren noch ältere Injektionsspuren sichtbar.

Analytische Daten:

- DC: In Methanol : Ammoniak (99 : 1) $R_f = 0,6$
Sichtbarmachung: leuchtendblau in UV-Licht. Mit dem Reagenz nach Dragendorff rotbraune Färbung.
- UV: Maxima bei 325, 315 und unterhalb 230 m μ (in Methanol)
- IR: Hauptbanden 1640, 1595, 1945, 1400, 1340, 1240, 1190, 875, 760 cm^{-1}
- GC: OV 17 1%. Temp. 250°. $R_t = 5'40''$ (Codein als innerer Standard $R_t = 3'05''$)
- MS: Mol-peak bei 343, M-15 bei 328. Hauptpeak bei 86, daneben noch: 144, 171, 227, 267.

Methodik:

Chloroformextrakt bei verschiedenem pH. Identifizierung durch DC, UV, IR, GC und MS.

Konzentrationen:

Blut = 1 ppm
Leber = 0,5 ppm
Galle = nur Spuren nachweisbar
Magen = keine Arzneistoffe nachweisbar.
Injektionsspritze: Rückstände von Cinchocain

Adressen der Redaktoren:

Dr. J. Bäumlner, Postfach 282, CH-4012 Basel.

Prof. M. Geldmacher, Institut für Rechtsmedizin, Universitätsstrasse 22, 852 Erlangen.

Prof. H. Raudonat, Institut für Rechtsmedizin, Kennedyallee 104, 7 Frankfurt 70.