



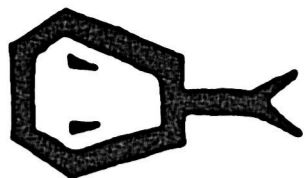
GESELLSCHAFT FÜR TOXIKOLOGISCHE UND FORENSISCHE CHEMIE

• **Toxichem**

+

• **Krimtech**





TOXICHEM + KRIMTECH

MITTEILUNGSBLATT DER
GESELLSCHAFT FÜR TOXIKOLOGISCHE UND FORENSISCHE CHEMIE
und der

ARBEITSGRUPPE FORENSISCHE UND TOXIKOLOGISCHE CHEMIE DER
FACHGRUPPE LEBENSMITTEL- UND GERICHTLICHE CHEMIE DER GDCh

IN DIESER NUMMER:

Symposium in Mosbach (J. Bäumlner)

Aus dem Arbeitskreis "Analytik der
Suchtstoffe" (G. Megges)

The 10th Congress of IAAIM in Tokyo,
Mai 1985 (W. Arnold)

FASEB, 69th Annual Meeting in Anaheim,
Kalifornien (E. Logemann)

Interessantes aus den Laboratorien

Kombinationsvergiftung mit Metoprolol,
Verampil und Clonidin
(C. Koepfel, J. Tenczer, A. Wagemann)

*
* 21. - 22. April 1986 *
*
* F O R T B I L D U N G S K U R S *
*
* der GTFCh *
*
* in BAD VILBEL *
*

SYMPOSIEN IN MOSBACH

Die Vorträge des Symposiums 1985 über "Forensische Probleme des Drogenmissbrauchs" sind in einer Broschüre zusammengefasst und können bei der Geschäftsstelle der GTFCh (K. Schmidt, Landgrabenstr. 74, 6368 Bad Vilbel) bezogen werden. Mitglieder DM 20.-, Nichtmitglieder DM 35.-.

Symposium 1987:

Der Vorstand hat eingehend über das Thema des Mosbacher Symposiums 1987 diskutiert und sich auf folgenden Arbeitstitel geeinigt:

FORENSISCHE UND HUMANTOXIKOLOGISCHE PROBLEME DER UMWELTANALYTIK

Seit etwa 25 Jahren findet auf dem Gebiet der analytischen Chemie eine rasante Entwicklung statt. Während man noch vor etwa 40 Jahren Mengen von unterhalb eines Milligramms kaum erfassen konnte, erlauben es heute Messapparaturen, in den Ultraspurenbereich vorzustossen. Ausser der enormen Steigerung der Nachweisesempfindlichkeit wurde dank der modernen Elektronik die Bedienungsfreundlichkeit der Analysengeräte wesentlich verbessert. Ermutigt durch die neuen Apparate, insbesondere durch die Anpreisungen der Gerätehersteller, glauben auch Leute ohne analytische Grundlagenkenntnisse fähig zu sein, Spurenanalysen durchzuführen zu können. Hierdurch wurde in den letzten Jahren eine Vielzahl von falschen und irreführenden Daten produziert.

Wir möchten versuchen, aufzuzeigen, wo die kritischen Punkte bei Umweltanalysen liegen !

Viele von unseren Mitgliedern sind an Untersuchungen beteiligt, die für die Umweltschutz-Problematik wichtig sind und besitzen grosse Erfahrungen in Spurenanalysen. Gerichtliche Verfahren gegen die Verursacher von Umweltverschmutzungen sind heute häufig und bedingen oft umfangreiche forensische Analysen. Dabei geht es nicht nur um Wasser, Boden, Luft oder Nahrungsmittel, auch Kontrollen von Blut- und Urinproben werden verlangt. Hier einige Beispiele: Thallium in der Umgebung von Zementindustrien, Dioxine bei Kehrrichtverbrennungsanlagen, Verbreitung der chlorierten Kohlenwasserstoffe und Phenole, Gifte in Deponien, Blei- und Cadmiumgefährdung usw.

Wir bitten daher alle Kollegen, uns im Laufe des nächsten Jahres mitzuteilen, was sie aus ihren Erfahrungen zum Thema in Mosbach 1987 beitragen können. Es fehlt sicher nicht an interessanten Problemen an diesem Symposium.

In Anbetracht des grossen gesellschaftspolitischen Aspekts des Umweltschutzes war der Vorstand der Meinung, die Gründung eines Arbeitskreises "FORENSISCHE UMWELTANALYTIK" sei dringend notwendig. Interessenten, die gerne in diesem Arbeitskreis mitarbeiten möchten, der sich voraussichtlich zweimal im Jahr zu einer eintägigen Sitzung treffen wird, werden gebeten, dies Herrn Dr. Fehn mitzuteilen. Adresse: Dr. J. Fehn, Bayrisches LKA, Maillingerstrasse 15, 8000 München.

AUS DEM ARBEITSKREIS "ANALYTIK DER SUCHTSTOFFE"

Berichterstatter: G. MEGGES (München)

Unter dieser Rubrik soll in der Zukunft in unregelmässiger Folge stichwortartig ein Ueberblick über die Aktivitäten dieses Arbeitskreises und über Neuigkeiten auf dem Gebiet der Suchtstoffe und ihrer Analytik, welche im Arbeitskreis besprochen wurden, gegeben werden. Wir hoffen, dass diese Beiträge Ihr Interesse finden.

28. und 29. Sitzung (1984/85)

- Morphingehalt in Schlafmohn-Samen:
Dieser Gehalt dürfte u.a. vom Reifegrad abhängen (anhängende Kleber-Schicht). Die quantitative Bestimmung gestaltet sich wegen des Ölgehalts schwierig.
Lit.: Fritschi und Prescott, Forens. Sci. Int. 27, 111 - 117 (1985).

- Diskussion über die Interpretation von Morphinspiegelwerten in Urin hinsichtlich der Aufnahme von Morphin, Heroin, Codein und Mohnsamen.

- Nachweis des Heroinkonsums durch Nachweis des O⁶-Acetylmorphins in Urin.
Lit.: Fehn und Megges, J. Anal. Tox. 9, 134 - 138 (1985).

Diskussion über die Möglichkeit der metabolischen O-Acetylierung von Morphin: Es gibt hierfür keinen Anhaltspunkt. Entsprechende CA- und DIMDI-Literaturrecherchen verliefen negativ, ebenso Selbstmordversuche.

- In Hamburg und München wieder häufigeres Auftreten von "K.O.-Tropfen", meistens Hypnotica und Tranquillizer bei gleichzeitiger Alkoholisierung.

- Es fanden Ringversuche zur quantitativen Bestimmung forensisch relevanter Konzentrationen von Codein und Secobarbital (in Methanol bzw. in Urin) statt.

- Piracetam tritt neuerdings häufig als Streckmittel von Heroin auf. In Amsterdam wurden bei einem Dealer 7 Gebinde à 50 kg Piracetam sichergestellt, zwei davon leer.

- Morphin-RIA zeigt Pholcodin sowie Metoclopramid (PASPERTIN) positiv an.
- "K.O.-Tropfen" in Hamburg enthielten Nitrazepam und Heroin.
- Nicotinamid als Streckmittel für Heroin ist in Holland aufgetreten. Dort ist auch ein starker Anstieg der Cocain-Sicherstellungen zu verzeichnen.
- Neuerdings wird Chloralhydrat als Ausweichmittel verwendet.
- 2 Todesfälle durch Dextropropoxyphen (DEVELIN RETARD) in Luxembourg.
- Neue BGH-Urteile zur "nicht geringen Menge" Btm:
 - 10 g Amphetamin-Base (1 Str. 507/84 vom 11.4.84).
 - 5 g Cocainhydrochlorid (2 Str. 685/84) vom 1.2.85).
- Weiterer Ringversuch (Diazepam in Serum) ist geplant.
- Heroin-Base und -Salze ergeben infolge unterschiedlicher Flüchtigkeit bei Kapillar-GC mit Split unterschiedliche Werte. Heroin-Base sollte deshalb mit Base-Standard gemessen werden.

THE 10TH CONGRESS OF IAAIM IN TOKYO - 27TH - 31TH MAY, 1985

(The International Association
for Accident and Traffic Medicine)

W. ARNOLD (Hamburg)

Der 10. Kongress der IAAIM fand dieses Jahr unter Leitung von Prof. NISHIKAWA vom 27. - 31. Mai statt. Als Tagungsort war das Takanawa Prince Hotel gewählt worden, ein Hotel der 1. Klasse, das über genügend Säle nebst Nebenräumen verfügte, so dass keine wesentlichen organisatorischen Schwierigkeiten den Verlauf der Tagung beeinträchtigten. Die Beteiligung war international, fast alle Länder und Nationen der Erde waren meist durch mehrere Teilnehmer vertreten, das grösste Kontingent stellten verständlicherweise die Japaner sowie einige Randstaaten des Pazifik. Insgesamt nahmen 5 Deutsche an dem Kongress teil, die ausnahmslos mit einem Vortrag beteiligt waren.

Der Kongress stand unter folgendem Leitthema: WISDOM and PEACE for TRAFFIC SAFETY = Wide Integration of Scientific Domains of Overall Mentalities and Prevention and Elimination of Accidents by Cooperative Effort for TRAFFIC SAFETY. Entsprechend diesem Leitwort waren die einzelnen Themenkreise der Vorträge aufgegliedert:

Vorsorge (Prevention), Aertzliche Vorsorge bei Verletzungen (Trauma and Medical Care), Epidemiologie, Aertzliche Notversorgung bei Katastrophen (Emergency Medical System), Menschliche Faktoren als Unfallursache (Human Factors), Alkohol und Medikamente (Alcohol and Drugs), Fahrerlaubnis und Verkehrserziehung (License and Education), Andere Ursachen von Verkehrsunfällen (Road Factors and others).

Am 27. Mai 1985 wurden nach den üblichen Begrüßungsansprachen mehrere richtunggebende Referate insbesondere von dem Präsidenten der IAAIM, Rune ANDREASSON und Prof Keith MANT gehalten. In diesen Vorträgen wurde darauf hingewiesen, dass vor 100 Jahren Daimler und Benz ihr erstes Automobil der Öffentlichkeit vorstellten, dass vor 25 Jahren (1960) die IAAIM gegründet wurde. Im gleichen Jahr fand unter Leitung von Prof. GERIN auch der erste Kongress dieser neuen Gesellschaft in San Remo statt.

MANT berichtete u.a. als Pathologe und Verkehrsmediziner über seine 35-jährigen Erfahrungen auf dem Gebiete des Verkehrsunfallwesens. Durch die technischen Fortschritte im Fahrzeugbau, die zunehmenden Geschwindigkeiten im Strassenverkehr in Verbindung mit dem grosszügigen Ausbau des Verkehrsnetzes sei es zwar zu einer enormen Zunahme der Verkehrsunfälle gekommen, aber letztlich sei, bezogen auf die Zahl der Kraftfahrzeuge in aller Welt, prozentual ein eindeutiger Rückgang tödlicher Unfälle zu verzeichnen. Auch seien heutzutage die Art der Verletzungen bei Verkehrsunfällen, möglicherweise bedingt durch die Einführung des Sicherheitsgurtes und des Schutzhelmes bei Motorradfahrern anderer Art und nicht so schwer als noch vor 30 Jahren (siehe auch SCHMIDT et al, SATO, HUELKE).

In einigen weiteren Vorträgen der 1. Themengruppe wurden vorzugsweise die Möglichkeiten erörtert, die durch Verwertung langjähriger Erfahrungen im Fahrzeugbau zu einer signifikanten Reduzierung der Unfallquote und zusätzlich mit beitragen könnten, die Schwere von Unfallverletzungen zu mindern (HEIDELBACH, NAKAMURA, GREEN u.a.).

In der 2. Sektionssitzung zur Behandlung von Unfallverletzungen wurde in den einzelnen Vorträgen u.a. auf die Vorteile der Anwendung moderner diagnostischer Methoden z.B. der Computertomographie bei Kopf- und Hirnverletzungen hingewiesen. Weiterhin wurden die Möglichkeiten aufgezeigt, über die moderne Medizin bei der diagnostischen Klärung insbesondere auch bei Mehrfachverletzungen vor allem auch des Kopfes und der inneren Or-

gane verfügt (siehe u.a. KAKU, YOKOTA et al, KOBAYASHI et al, KAWAHARA et al, TAKAHASHI u. NAKAZAWA).

Die Vorträge des Themenkreises Epidemiologie befassten sich vorwiegend mit den Verkehrsunfallaufkommen in einzelnen Ländern (ABDELGADER, JELCIC, EGE) auch hinsichtlich pathologischer, rechtsmedizinischer und sozialer Gesichtspunkte (FUJIWARA et al, TATSUNO et al, OKAMURA). Besonders berücksichtigt wurde auch das Verhalten älterer Kraftfahrer im Strassenverkehr (OMORI, MUKAI u. WATANABE, YAMAGUCHI). Weitere Beiträge dieses Themenkreises beschäftigten sich mit speziellen Fragen, u.a. auch den Besonderheiten der Unfälle von Motorrad- und Fahrradfahrern (YAMAKI et al, KALLGARD et al).

Eine weitere Sektionssitzung war dem ärztlichen Katastropheneinsatz vorbehalten. Die einzelnen Themen behandelten die technischen Transportmöglichkeiten von Schwerverletzten in spezielle Unfallkliniken (MARUMO et al, MII). U.a. wurde von verschiedenen Rednern auch über Erfahrungen beim Einsatz von Hubschraubern zur schnellen Ueberführung von Verletzten in die nächstgelegene geeignete Klinik berichtet (KANEKO, KUGLER, STOLPE).

Dass auch die verschiedensten persönlichen, häufig nicht beachteten Einflüsse (Ermüdung, Kreislaufinsuffizienz usw.) von entscheidender Bedeutung für das Zustandekommen eines Verkehrsunfalls in Betracht kommen, wurde in mehreren Vorträgen eindrucksvoll dargelegt (u.A. MIURA, RENGE, OHKUBO et al, SATO, YOKOYAMA et al, JUNTUNEN u. PARTINEN, SEKO et al).

Die Vorträge der nächsten Sektion beschäftigten sich mit dem Einfluss von Alkohol und Medikamenten auf die Fahrtüchtigkeit. Die Bedeutung des Diabetes für eine mögliche Beeinträchtigung wurde hervorgehoben (DALGAARD), ebenso auch spezielle verkehrsmedizinische Erfahrungen und Probleme in verschiedenen Ländern (PIKKARAINEN u. PENTTILA, TONGUE, IIOH et al, DEVGUN et al, LEISS et al, BENARDIS et al). Lediglich 2 Beiträge befassten sich mit der beeinträchtigenden Wirkung von Arzneimitteln auf die Fahrtüchtigkeit (WILSON, ARNOLD), ein Hinweis, dass dieses sicherlich weltweit zunehmende Problem noch viel zu wenig beachtet wird.

Der Verkehrserziehung und der damit im Zusammenhang stehenden Erteilung einer Fahrerlaubnis wären die Beiträge von NAGATSUKA, KOBAYASHI, LIPPNING u. ANDREASSON sowie NAGAYAMA vorbehalten. Die abschliessenden Vorträge am 31. Mai erörterten im wesentlichen technische Einflüsse (z.B. Strassenzustand usw.), die zumindest mitursächlich am Zustandekommen von Verkehrsunfällen beteiligt sein können. Einige weitere Beiträge dieser Sitzung waren zusätzlichen verkehrsmedizinischen Problemen gewidmet.

Trotzdem als alleinige Kongress-Sprache nach den Ankündigungen nur Englisch zugelassen war, wurden die Vorträge von vielen Japanern in ihrer Muttersprache gehalten. Mildernd gegenüber diesem Affront wirkte sich jedoch die teilweise recht gute englische Simultanübersetzung aus. Von wenigen Ausnahmen abgesehen, lagen alle Vorträge in ihrer Originalfassung in den Kongress-proceedings vor. Man hätte sich daher die Teilnahme an den meisten Sektionssitzungen ersparen können, denn überwiegend wurde von den einzelnen Rednern ihr Beitrag wortwörtlich abgelesen, nur wenige sprachen frei. Aus wissenschaftlicher Sicht waren einige Themen recht interessant gestaltet, überwiegend wurde jedoch von Fakten ausgegangen, die mehr oder weniger bereits bekannt waren. Es war aber sicher nicht ohne Bedeutung, dass viele alltägliche Probleme in der Verkehrsmedizin auch unter völlig neuen Aspekten vorgetragen wurden. Insgesamt war das wissenschaftliche Niveau des Kongresses als gut zu bezeichnen, hervorzuheben war der reibungslose organisatorische Ablauf der Tagung. Das Beiprogramm war im Gegensatz zu den hohen Kongresskosten als sehr dürftig anzusehen, wenn auch die Kimono-Schau, die Teezeremonie sowie das Blumen-Arrangement recht interessant gestaltet wurden. Als neuer Präsident wurde Prof. Dr. WAGNER, Homburg/Saar, gewählt und als Austragungsort des nächsten Kongresses im Jahre 1988 Hamburg, Frankfurt oder Köln vorgeschlagen.

FASEB, 69TH ANNUAL MEETING, ANAHEIM, CALIFORNIA

E. LOGEMANN (Freiburg)

In der Zeit vom 21. bis 26. April 1985 fand in Anaheim, einem südlichen Vorort von Los Angeles, das 69. Meeting der "Federation of American Societies for Experimental Biology" (FASEB) statt. In der Federation sind die folgenden wissenschaftlichen Vereinigungen zusammengeschlossen:

- The American Physiological Society,
- American Society of Biological Chemists,
- American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics,
- American Association of Pathologists,
- American Institute of Nutrition,
- The American Association of Immunologists.

Als Gastgesellschaften waren auf der Tagung die "Biomedical Engineering Society", die "Society for Experimental Biology and Medicine" und die "Society for Mathematical Biology" vertreten.

Die Tagung stand unter dem Zeichen der zweihundertjährigen Wiederkehr des Geburtstages von William Beaumont (1785 - 1853), dem Begründer der amerikanischen experimentellen Biologie.

Auf der Tagung in Anaheim wurde ein umfassender Querschnitt durch die Gebiete der Biochemie, Physiologie, Pharmakologie, Pathologie, Ernährung und Immunologie geboten mit vier Tagungsschwerpunkten (Cancer, Ganglionic Control of Autonomic Effector Systems, Nutrition Transport, Opioid Peptides). Fast neuntausend Abstracts wurden von etwa der doppelten Anzahl Autoren vertreten. Allein mehr als 74 Abstracts behandelten die Themen "Toxicity" bzw. "Toxins". Dem Meeting angeschlossen war eine Buchausstellung der wichtigsten wissenschaftlichen Verlage sowie eine Laborgeräteaustellung vergleichbar mit der deutschen Fachausstellung Analytica.

Als Tagungsteilnehmer konnte man angesichts der Nähe des Disneyland seine Phantasie spielen lassen und sich besorgt fragen, ob der in Anaheim gebotene "Supermarkt der Wissenschaft" nicht selbst tumorartige Ausmasse annehmen könnte. Hervorgehoben werden muss jedoch die gute Organisation dieses Meetings durch die Veranstalter. Alle Abstracts waren bereits in den Märzheften (Vol. 44, Nr. 3 bis Nr. 6) der Federation Proceedings veröffentlicht worden und standen somit einschliesslich des Schlagwortindex vier Wochen vor Kongressbeginn den Mitgliedern der der FASEB angeschlossenen Gesellschaften zur Verfügung (ein nachahmenswertes Beispiel!). Die Tagungsteilnehmer waren also bereits vor Kongressbeginn umfassend über den wissenschaftlichen Inhalt des Meetings informiert und brauchten in dem dicken Programmheft nicht lange zu suchen, welche Vorträge sie anhören bzw. welche Poster sie anschauen wollten.

Verglichen mit der Anzahl der Vorträge wurde die grössere Anzahl der Abstracts auf dem Meeting in Form von Postern präsentiert. Die Tagungsteilnehmer hatten Gelegenheit, sich die Poster jeweils einen halben Tag lang anzusehen und mit den Autoren intensiv zu diskutieren. Es zeigte sich auf dem Anaheimer Meeting wieder einmal, dass diese Art wissenschaftlicher Kommunikation wesentlich ergiebiger ist als die Präsentation wissenschaftlicher Forschungsergebnisse in Kurzvorträgen von oft nur wenigen Minuten Dauer. Die in den Messehallen durchgeführten "Poster Sessions" ermöglichten es, eine Fülle wissenschaftlicher Informationen in einem einzigen grossen Kongress zusammenzufassen. Diese Erkenntnis erscheint wichtig in einer Zeit, in der die Zahl der Menschen, die sich mit Wissenschaft beschäftigen, und somit die Anzahl der Publikationen und die Zahl wissenschaftlicher Tagungen und Workshops fast inflationsmässige Ausmasse erreicht hat.

Die Tagungsgebühr (70 US\$ für FASEB-Mitglieder) kann als noch preisgünstig betrachtet werden, was das Preis/Leistungsverhältnis betrifft. Die Mitgliedschaft in einer der FASEB angeschlos-

senen Gesellschaften lohnt sich schon deshalb, weil Nichtmitglieder einen Sponsor benötigen, wenn sie auf einem FASEB-Meeting einen Tagungsbeitrag anmelden wollen.

Das nächste FASEB Annual Meeting wird in der Zeit vom 13. bis 18. April 1986 in St.Louis stattfinden.

INTERESSANTES AUS DEN LABORATORIEN

=====

KOMBINATIONSVERGIFTUNG MIT METOPROLOL, VERAPAMIL

UND CLONIDIN

C. KOEPPPEL, J. TENCZER und A. WAGEMANN

(Landesuntersuchungsinstitut für Lebensmittel,
Arzneimittel und Tierseuchen Berlin)

Akute Vergiftungen mit ausgeprägt kardiodepressiv wirkenden Pharmaka stellen einen dringlichen internistischen Notfall dar. Hierbei kommt der chemisch-toxikologischen Untersuchung eine besondere Bedeutung zu, da durch die Identifikation der eingenommenen Medikamente eine zielgerichtete Detoxikation und somit kausale Therapie ermöglicht wird. Zur Veranschaulichung dieser Problematik sei der folgende Fall mitgeteilt:

Kasuistik

Eine 22-jährige Krankenschwester wurde komatös in ein Krankenhaus eingeliefert, nachdem sie mehrere Stunden zuvor mutmasslich Catapressan^R (Clonidin) und möglicherweise weitere Medikamente in suizidaler Absicht eingenommen hatte. Bei der Aufnahme fielen eine ausgeprägte Bradyarrhythmie, ein nicht messbarer Blutdruck sowie eine Hypoglykämie auf. Gleichzeitig bestand eine respiratorische Insuffizienz, die eine Beatmung notwendig machte. Wegen der Rhythmusstörungen wurde ein passagerer Herzschrittmacher gelegt. Zusätzlich erfolgte eine Infusionstherapie mit Katecholaminen und Glukose. 24 Stunden nach Einnahme der Medikamente war die Patientin wieder ansprechbar. Der weitere klinische Verlauf war komplikationslos.

Untersuchungen und Ergebnisse

Bei der Aufnahme der Patientin wurde ein chemisch-toxikologisches Notfall-Screening mit einer Kombination von DC, Photometrie und GC/MS (1) durchgeführt. Hierbei wurden im Urin mit Hilfe der GC/MS Metoprolol mit 2 seiner Metaboliten (2 - 4) sowie Verapamil mit ebenfalls 2 Metaboliten (2, 5, 6) nachgewiesen (siehe Abb. 1, Tabelle 3). Nach Acetylierung des Urinextrakts konnten geringe Mengen von Diacetylclonidin sowie weiteren Acetylierungsprodukten des Clonidins identifiziert werden. In der Magenspülung waren Metoprolol und Verapamil nachweisbar.

Die Quantifizierung der Arzneimittel im Serum bei Aufnahme und am Folgetag erfolgte mit Hilfe der HPLC (siehe Tabelle 1). Die HPLC-Bedingungen für die Nachweise von Metoprolol, Verapamil und Clonidin sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 1
Serum-Spiegel (HPLC)

	Ther. Bereich	Aufnahmetag	Folgetag
Metoprolol	35 - 270 ng/ml	900 ng/ml	60 ng/ml
Verapamil	29 - 125 ng/ml	2000 ng/ml	500 ng/ml
Clonidin	1 ng/ml	26 ng/ml	< 5 ng/ml

Diskussion

In dem hier vorgestellten Fall wurden 3 kardiodepressiv wirkende Pharmaka gleichzeitig eingenommen, die über sehr verschiedene Mechanismen die Herz-Kreislauf-Funktion beeinträchtigen. Daraus resultiert eine Potenzierung der toxischen Wirkung am Herzen. Die Serumspiegel (Tabelle 1) machen deutlich, dass es sich wahrscheinlich um eine Intoxikation handelte, bei der Verapamil und Clonidin im Vordergrund standen. Der letztlich komplikationslose Verlauf der Intoxikation ist wahrscheinlich auf das jugendliche Alter der Patientin sowie den relativ frühen Auffindungszeitpunkt nach Einnahme der Pharmaka zurückzuführen.

Der Nachweis von Metoprolol und Verapamil im Urinextrakt ist relativ unproblematisch, da beide Substanzen vergleichsweise hoch dosiert werden (Größenordnung 50 - 500 mg/die). Beide Arzneistoffe können mit ihren Metaboliten ohne Derivatisierung mit Hilfe eines GC/MS-Screenings erfasst werden. Bei Verwendung von Methanol als Lösungsmittel wird der Metabolit II von Metoprolol im Einspritzblock methyliert.

Sehr viel problematischer ist der Nachweis von Clonidin, das mit nur 0,3 mg/die dosiert wird. Neben der geringen Dosis erschwert seine schlechte Gaschromatographierbarkeit den Nachweis. Da immerhin 30 % des Clonidins unverändert mit dem Urin ausgeschieden werden (7), kann sein Nachweis nach geeigneter Derivatisierung z.B. mit Acetanhydrid erfolgen. Hierbei ist zu beachten, dass nicht nur das erwartete Diacetylclonidin entsteht, sondern zwei weitere Derivate, die formal einer Triacetylierung mit Wasserspaltung und einer Diacetylierung mit Wasserabspaltung entsprechen.

Literaturverzeichnis

1. C. Köppel and J. Tenczer:
Identification and quantitation of drugs on an emergency basis with EI, CI and NCI gas chromatography/mass spectrometry in a toxicological laboratory - An evaluation of experience in 2000 intoxications.
Ion Phys. 48, 213 (1983).
2. R.C. Baselt:
Disposition of toxic drugs and chemicals in man.
Biomedical Publ., Davis (CA) 1982, S. 186ff, 530ff und 771ff.
3. M. Ervik et al.:
Selected ion monitoring of metoprolol and two metabolites in plasma and urine using deuterated internal standards.
Biomed. Mass Spectrom. 8, 322 (1981).
4. B.H.J. Moller:
Massive intoxication with metoprolol.
Brit. Med. J. 24, 222 (1976).
5. M. Schomerus et al.:
Physiological disposition of verapamil in man.
Cardiovasc. Res. 10, 605 (1976).
6. M. Eichelbaum et al.:
The metabolism of verapamil in man.
Drug Metabol. Dispos. 7, 145 (1979).
7. S. Darda et al.:
Metabolischer Abbau von Clonidin.
Arzneim.-Forsch./Drug Res. 28, 255 (1978).

Tabelle 2: HPLC-Bedingungen für Serumspiegelbestimmungen
 (Säule: 25 cm x 0,4 cm, Nucleosil C18, 10 / μ m,
 Vorsäule: 5 cm x 0,4 cm, Nucleosil C18, 10 / μ m)

	Metoprolol	Verapamil	Clonidin
Aufarbeitung	1 ml Serum + pH 9- Puffer, 3 x mit Ethyl- acetat extrahiert	wie Metoprolol	2 ml Serum, wie Metoprolol

Wiederfindung 88,3%

93,6%

87%

Eluens Acetonitril/0,07%
H₃PO₄ (25/75)

Acetonitril/0,07%
H₃PO₄ (45/55)

Acetonitril/Phosphatpuffer +
5 mMol Heptansulfonsäure
pH 2,7 (25/75)

Flow 1,5 ml/min

1,5 ml/min

1,5 ml/min

Detektion Fluoreszenz
230 nm Exzitation.
305 nm Emission

Fluoreszenz
280 nm Exzitation
313 nm Emission

UV 220 nm

Retentionszeit 4 min

4 min

3,5 min

Nachweisgrenze 0,5 ng/ml

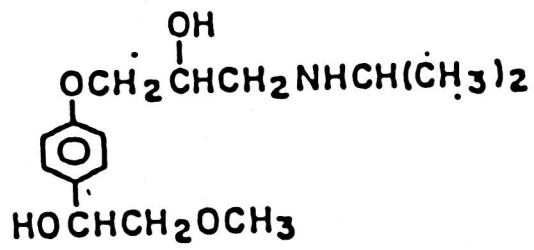
2 ng/ml

5 ng/ml

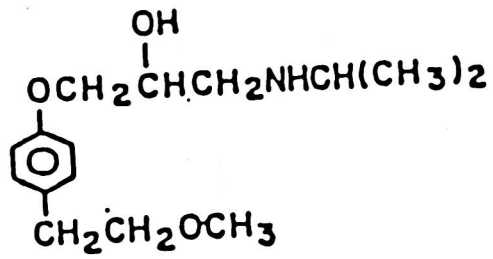
Tabelle 3

Massenspektren von Metoprolol, Verapamil, Clonidin und ihren Metaboliten, bzw. Derivaten

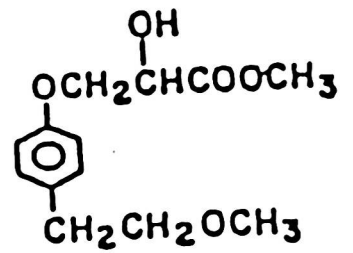
	Ret.- Zeit (sec)	Massenspektren z/e (% Intensität)
Metoprolol	512	M ⁺ 267 (2), 252 (4), 223 (11), 116 (3), 107 (8), 91 (3) <u>72</u> (100), 56 (6), 45 (8)
Metoprolol-Metabolit I	641	M ⁺ 283 (2), 268 (2), 253 (1), 239 (8), 165 (2), 123 (4), 116 (7), <u>72</u> (100), 56 (4), 45 (4)
Metoprolol-Metabolit II	434	M ⁺ 254 (24), 223 (4), 209 (64), 163 (5), 121 (5), <u>107</u> (100), 91 (11), 45 (27)
Verapamil	1040	M ⁺ 454 (0,1), 452 (0,1), 437 (0,1), 303 (100), 260 (4), 234 (3), 165 (9), 151 (13), 58 (31)
Verapamil-Met. I	740	M ⁺ 290 (3), 275 (1), 259 (0,1), 247 (5), 203 (2), 164 (5), 91 (2), 70 (5), 57 (11), 44 (100)
Verapamil-Met. II	720	M ⁺ 276 (3), 234 (2), 189 (1), 163 (1), 56 (5), <u>44</u> (100)
Diacetylclonidin	771	M ⁺ 313 (32), 315 (15), 278 (67), <u>236</u> (100), 134 (88), 172 (18), 128 (23), 85 (25)



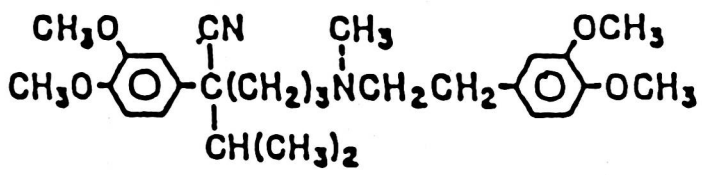
Metoprolol



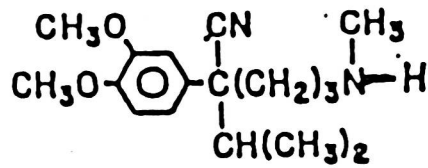
Metabolit I



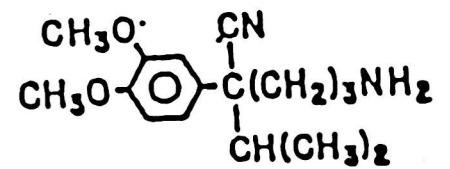
Metabolit II
(methyliert)



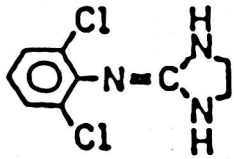
Verapamil



Metabolit I



Metabolit II



Clonidin

Abbildung 1

Struktur von Metoprolol, Verapamil, Clonidin
und ihren nachgewiesenen Metaboliten.



