



GESELLSCHAFT FÜR TOXIKOLOGISCHE UND FORENSISCHE CHEMIE

Toxichem

+

Krimtech

65 (2)



TOXICHEM + KRIMTECH

Mitteilungsblatt der
Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie

Das Mitteilungsblatt erscheint dreimal jährlich. Alle Mitglieder der GTFCh erhalten die Zeitschrift im Rahmen ihres Mitgliedsbeitrages.

SCHRIFTLÉITUNG und SATZ:

Prof. Dr. Fritz Pragst
Institut für Rechtsmedizin
Humboldt-Universität zu Berlin
Hannoversche Straße 6
D-10115 Berlin
Tel. 030-2093-7320 Fax 030-2093-7268
E-Mail: pragst@rz.charite.hu-berlin.de

VERTRIEB:

Geschäftsstelle der GTFCh
Karl Schmidt
Landgrabenstraße 74
D-61118 Bad Vilbel
Tel. 06101-500780 Fax 06101-500781
E-Mail: ka.schmidt@em.uni-frankfurt.de

Bankverbindung der GTFCh: Deutsche Apotheker- und Ärztebank Saarbrücken (BLZ 59090626) Kontonummer 000 4344 324

Inhaltsverzeichnis	Seite
Rolf Giebelmann - Kulturgeschichtliches zum Nicotin	42
R. D. Maier, K. D. Krüger und M. J. Bogusz - ASPEC™ (<i>Automated Sample Preparation by Extraction Cartridges</i>) in der forensisch toxikologischen Analytik	47
M. Herzler, I. Fechner und F. Pragst - Prüfung neuer Trennsäulen für die Systematische Toxikologische Analyse mittels HPLC	53
H. Desel und H. Neurath - Kasuistik: Vergiftungen mit "Pontischem Honig"	63
A. Schmoldt und S. Iwersen-Bergmann - Kasuistik: Unvermutete Intoxikation mit Fluconazol	65
U. Demme und R. Werner - Kasuistik: Intoxikation mit Flupenthixol	67
Stellenausschreibung Leipzig	69
Änderung des § 24a des Straßenverkehrsgesetzes und Bericht der Grenzwertkommission	70
Buchbesprechung: Kriminaltechnik und Spurenkunde - Lehrbuch für Ausbildung und Praxis	72
Tagungsankündigungen	
- 4. Wissenschaftliches Symposium über Drogen / Medikamente und Verkehrssicherheit (22. August 1998 in Hamburg)	73
- Letzte Ankündigung des Workshops 1998 der GTFCh (10.-11. September 1998 in Luxemburg)	74
- 11. Symposium der GTFCh (22. - 24. April 1999 in Mosbach) - 2. Ankündigung	76
- Tagungshinweis: 6th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (13.-17. September 1999 in Cairns, Australien)	78
F. Sporkert - Tagungsbericht: 2. Internationaler Workshop der Society of Hair Testing zum Thema „Cannabinoids in Hair“ (17.-18. Juni 1998 in München)	79
Personalien	80

Kulturgeschichtliches zum Nicotin

Rolf Giebelmann

Institut für Rechtsmedizin im Klinikum der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, Kuhstraße 30, D-17489 Greifswald

*"Bei Nikotin und Alkohol
Fühlt sich der Mensch besonders wohl.
Und doch, es macht ihn nichts so hin,
Wie Alkohol und Nikotin."*

Eugen Roth (1895-1976)

1715 verfaßte **Heinrich Ernst Kestner** "Auserlesene Ergötzlichkeiten Vom TABAC/ Worin≈nen nicht nur Desselben Ursprung/ Würkkung/ medicinischer Nutzen/ Annehmlichkeit und Zierde auf eine anmuthige Weise in allerhand poetischen und andern aus Berühmter Männer Schrifften gesamleten Gedancken vorgestellt ...wird." In seiner Vorrede postuliert er:

"Der Mißbrauch einer Sache hebet deßwegen den Gebrauch nicht auf/ viel weniger kan man schliessen/ wenn ein Mensch durch den NB. unmässigen Gebrauch frühzeitig gestorben ist/ daß just alle Menschen/ wenn sie sich derselben mässig bedienen/davon sterben müssen. Der Wein/ und alle andere Göttliche Gaben/ welche er zu des Menschen Nutzen darreicht/ können/ wenn sie von ihm unmässig gebraucht werden/ sein stärckestes Gifft/ da sie/ mässig von ihm genossen/ zu seine Artzney so wol als seinem grösten Nutzen dienlich seyn. Es bleibt auch darbey/ wie jedwede Sache seine Verächter so wol als seine Liebhaber hat/ so nehme ich auch den Tabac nicht aus/ indem sich Leute von beyderley Geschlechtern finden/ welche denselben so hoch erheben/ als andere im Gegentheil verachten. Und wenn wird der gebohren werden/ der alle seine Thaten nach jedes Menschen wunderlichen Humeur einrich≈ten kan? Ich gestehe gantz gerne/ daß ich denen unnützlichen Verschwendern des Tabacs/ welche die Pfeiffe den gantzen Tag über nicht ruhen/ viel weniger aus dem Mund kommen lassen/ hierdurch das Wort gar nicht rede/ doch sähe ich auch ungerne/ wenn dem so edlen/ nützlichen Heilkraut seine grosse Zierde und herrlich Würckungen streitig gemacht würde."

So beschreibt Kestner Namen und Herkunft des Tabaks:

"Der Tabac hat bey denen ausländischen so wol als denen Europäischen Völckern vielerley Namen. ... Denen Lateinern heisset er aber besonders NICOTIANA (HERBA) und zwar von JEAN NICOT also benamet/ welchen/ als FRANCISI II. Königs von Franckreich Abgesandten in Portugal/ dieses Anno 1560 zuerst heraus gebrachte Gewächs zu LISSA≈BON verehret/ auch dessen Krafft nach und nach bey vielerley Gelegenheiten kund wor≈den/ daher man es auch nur das Kraut des Gesandten geheissen hat."

In der Tat hatte Jean Nicot de Villemain (1530-1600) für eine Einfuhr des Tabaksamens nach Frankreich Sorge getragen. 1492 sah Christoph Kolumbus (1451-1506) als erster Europäer Zigarre rauchende Indianer. Schon die alten Azteken rauchten Tabak aus Tonpfeifen, wie Ausgrabungen belegen. Sie schnupften ihn aber auch oder kauten ihn mit Kalk vermischt. Ein früher Gegner des Tabaks war **Hans Jakob Christoffel von Grimmelshausen** (1621/22-1676):

"Theils saufen Toback, andere fressen ihn, von namentlichen wird er geschnupft, also daß mich wundert, warum sich noch keiner vorgefunden, der ihn auch in die Ohren steckt!"

Kestner bemühte sich, die Wirkungen des Tabaks vom Standpunkt der Humoralmedizin zu deuten:

"Doch da von vielen absonderlich das Tabac=Rauchen unmässig/ nicht zur Gesundheit/ sondern bloß zur Lust und aus Gewonheit verrichtet wird/ da vornehmlich die Europäische Völcker den Tabac zu einer PANACEE machen/ und meynen/ er soll so wol zur Erwärmung als zur Erfrischung dienen/ den Durst mindern/ und zugleich auch sättigen/ wie JACOBUS II. König in Engelland/ gar wol angemercket hat/ so ist es kein Wunder/ wenn es bey manchen wunderliche Würckungen hat. Denn viele ziehen sich dadurch stinckenden Athem/ unförmliche Geberden/Verstopffung derer Nasen=Löcher/ schwartze Zähne/ Vertrocknung des Gehirns/ unnöthige Oeffnung des Leibes und andere Zufälle zu; über dem daß sie gemeinlich/ ihren Eltern/ Weibern oder Haußgenossen zum Verdruß/ stinckende Kleider mit nach Hause bringen. Deswegen auch alle/ so sich des Tabac=Rauchens bedienen wollen/ untersuchen sollen/ ob er ihnen schädlich oder nützlich seye. Die Phlegmatici und Sanquinei, das ist/ die jenigen/ so von keiner grossen innerlichen Wärme/ oder reich an Blute sind/ können denselben schon in grössern Überfluß geniessen/ als die sich zu anderm Temperament geneigt empfinden. Doch kan ich keinem Menschen einige Reguln vorschreiben/ weil eines jeden Natur sein bester Lehrmeister ist."

Heinrich Ernst Kestner
**Auserlesene
 Ergötzlichkeiten
 vom Tabac**
 Reprint der Ausgabe
 von 1715
 nach dem Exemplar
 der Sächsischen Landesbibliothek
 Dresden

Verlag Tribüne Berlin

Auserlesene
Ergötzlichkeiten
 Vom
T A B A C /
 Worinnen nicht nur
 Desselben Ursprung / Wirkung /
 medicinischer Nutzen / Annehmlichkeit und
 Bierde auf eine anmuthige Weise in allerhand
 poetischen und andern aus
Berühmter Männer Schriften
 gesammelten Gedanken vorgestellt
 Sondern auch
 Desselben Recht / wie es ehemals
 Von Tit.
Herrn Heinrich Ernst Kestnern /
 J. U. D. und Prof. Juris ord. auf der Universität
 zu Altdorf in lateinischer Sprach öffentlich
 vertheidiget worden / dargethan
 wird.
 Allen seinen Liebhabern zur Vergnügen
 mitgetheilet von einem beständigen
Tabacs-Freunde.
 Leipzig /
 Auf Kosten der Compagnie. 1715

Abb. 1: Titelseite der Reprint-Ausgabe des Buches von Heinrich Ernst Kestner

Um 1700 schrieb *Gottfried Benjamin Hancke* ein verehrendes "Sonett auf den Knaster=Toback":

*"Du unvergleichlicher und lobenswerter Knaster,
 Erlaube, daß mein Kiel an deine Kraft gedenkt.
 Du bist das süße Kraut, das uns der Himmel schenkt.
 Man macht gleich deinen Dampf zu einem großen Laster,
 So stopf ich doch getrost der Pfeife Alabaster,*

*Und wenn der Sorgen Last mein müdes Herze kränkt,
So rauch ich, bis der Dampf mich in den Schlaf versenkt,
Und also bleibst du mein sichres Heilungspflaster.
Dein bald verschwundner Dampf zeigt mir das Nichts der Welt.
Dein Kraut stammt ebenfalls, wie ich, aus schlechter Erde,
Und wenn die Pfeife mir aus meiner Hand entfällt,
So denk ich, daß ich auch vielleicht bald sterben werde.
Zuletzt, wenn ich nun mein Pfeifchen ausgefüllt,
So zeigt die Asche mir mein eignes Ebenbild."*

Johann Christian Günther (1695-1723) kommt zu einem entsprechenden Vergleich im Vierzeiler "Auf eine Schnupftobaksdose":

*"Ich brauche diesen Staub mit Lust und Überfluß,
Damit ich Asch und Erde
Fein oft erinnert werde:
Mensch, lerne, was du wirst und wann man leben muß!"*

Johann Wolfgang von Goethe (1749-1832) war ein entschiedener Gegner des Tabaks:

"Das Rauchen macht dumm und unfähig zum Denken und Dichten"...(man werde) "nach zwei oder drei Menschenaltern schon sehen, was diese Bierbäuche und Schlauchlummel aus Teutschland gemacht haben."

Er räumte allerdings ein:

"Es ist eine Forderung der Natur, daß der Mensch mitunter betäubt werden muß, ohne zu schlafen; daher der Genuß in Tabakrauchen, Branntweintrinken, Opiaten."

Nikolaus Lenau (1802-1850) verherrlichte seinen "Türkenkopf":

*"Mein Pfeifchen traut, mir ist dein Rauch,
Voll duftender Narkose,
Noch lieber als der süße Hauch
Der aufgeblühten Rose.*

*Und hält die Rose Streit mit dir,
Von beiden schöner welche,
Bist du die schönste Rose mir
Mit deinem Glutenkelche.*

*Denn wie die Rose duftend blüht
Im Grün der Frühlingsbäume,
Also mein Pfeifchen duftend gliht
Zum Frühling meiner Träume.*

*Weckt mir der Rose Freudenstrahl
Ein schmerzlich Angedenken,
Hilfst du zu kurzer Rast einmal,
Was ich verlor - versenken.*

*Und wenn dein blauer Wolkenzug
Die Stirne mir umspinnen,
Umkreist mich gern der rasche Flug
Von dichterischen Wonnen.*

*Wenn dann die Qual versank in Ruh,
So dünket mich, mir wehte
Ein heilend Lüftchen Nebel zu
Vom stillen Tal des Lethe. ..."*

1828 isolierte **Karl Ludwig Reimann** (1804-1872) zusammen mit **Christian Wilhelm Posselt** das Nicotin, die "Essence de Tabac" des Louis Nicolas Vauquelin (1763-1829). Reimann und Posselt wurden für diese Leistung vom badischen Großherzog Ludwig ausgezeichnet. Zu dieser Zeit diente der Tabak bereits als Schädlingsbekämpfungsmittel.

Der Chemiker **Ernst Freiherr von Bibra** (1806-1878), der 1847 in Zusammenarbeit mit dem Mediziner **Lorenz Geist** (1807-1867) die Phosphornekrose bei Arbeitern in Zündholzfabriken beschrieb, verband seine Begeisterung für Kaffee mit der für den Tabak:

"... Es gibt düstere, bittere Morgenstunden, an welchen nicht die sogenannte rosige Aurora uns lächelnd weckt, oder holde Träume sendet, sondern an welchen die Sorge an unserem Lager steht, uns unsere Vergangenheit in liebenswürdiger Aschgrauheit zeigt, und den Trauerschleier der Zukunft nur lüftet, um uns traurige Bilder errathen zu lassen von Perfidie und Undank des lieben Nächsten ... und von der Nichtigkeit unseres Strebens. Wie rasch aber verwandelt sich diese düstere Fernsicht in eine lächelnde Hoffnung, ja in kräftige Thätigkeit, wenn Ihr in Eure stille Studirstube getreten seid und den Trank der Levante geschlürft habt, und besonders, wenn es Euch gegönnt ist, dieser Speise des Himmels das Salz beizufügen, denn so nennen die T ü r k e n den Tabak, um damit zu bezeichnen, wie Tabak und Kaffee unzertrennlich sein sollen."

Bekanntermaßen erlangte **Jean Servais Stas** (1813-1891) Ansehen als Toxikologe und Sachverständiger in einem Gerichtsprozeß um einen Giftmord mit Nicotin. Seine bahnbrechende Methodik veröffentlichte er unter dem (deutschen) Titel:

"Gerichtsmedizinische Untersuchungen über das Nicotin, sowie einige Überlegungen über das allgemeine Verfahren der Freisetzung organischer Alkalien im Vergiftungsfall Betrachtungen über eine allgemeine Methode, die zur Freisetzung organischer Alkalien im Falle einer Vergiftung geeignet ist". Er beendete seine Publikation mit dem Satz: "Auch liegt meine ganze Zuversicht darin, daß ich diese Methode zur Prüfung durch Chemiker preisgebe, die sich mit gerichtlich-medizinischen Untersuchungen beschäftigen."

Wilhelm Busch (1832-1908) zeigte in "Max und Moritz" sowie in "Der Frosch und die beiden Enten" Verständnis für die Raucher:

*"Nun war dieser brave Lehrer
Von dem Toback ein Verehrer,
Was man ohne alle Frage
Nach des Tages Müh und Plage
Einem guten alten Mann
Auch von Herzen gönnen kann."*

*"Drei Wochen war der Frosch schon krank!
Jetzt raucht er wieder, Gott sei Dank!"*

In "Vierhändig" kommen ihm jedoch Zweifel:

*Oft findet man nicht den Genuß,
Den man mit Recht erwarten muß.
So geht es mit Tabak und Rum:
Erst bist du froh, dann fällst du um.*

...
*Im Kopf ertönt ein schmerzlich Summen.
Wir Menschen sagen 'Schädelbrummen'. "*

Mark Twain (1835-1910) war auch schwer zu bekehren: "Das Rauchen aufgeben? Nichts leichter als dies! Ich habe es schon tausendmal aufgegeben!"

Der *Volksmund* geht mit Sucht und Gesundheitsgefährdung ebenso salopp um:

*"Durch Alkohol und Nicotin
geht die halbe Menschheit hin.
Doch ohne Schnaps und ohne Rauch
stirbt die andre Hälfte auch."*

*"Man raucht. Man befleckt sich. Man trinkt sich hinüber.
Man schläft. Man grinst in ein nacktes Gesicht.
Der Zahn der Zeit nagt zu langsam, mein Lieber!
Man raucht. Man geht k..... Man macht ein Gedicht."*

Bertolt Brecht (1898-1956): Über die Anstrengung

Literatur

1. H. E. Kestner: Auserlesene Ergötzlichkeiten vom Tabac, Reprint der Ausgabe von 1715, Verlag Tribüne, Berlin 1988, S. 4, 7, 13.
2. B. Karger-Decker: Gifte, Hexensalben, Liebestränke, Koehler & Amelang, Leipzig 1966.
3. A. u. W. Dietze (Hrsg.): Reines Ebenmaß der Gegensätze, Rütten & Loening, Berlin 1977; Deutsche Epigramme aus vier Jahrhunderten, 5. Aufl., Verlag Philipp Reclam jun., Leipzig 1985.
4. H.-H. Skupy (Hrsg.): Das große Handbuch der Zitate, Bertelsmann Lexikon Verlag, Gütersloh 1993, S. 947.
5. G. Bodeit (Hrsg.): Tausend Blumen um uns her, Verlag für die Frau, Leipzig 1986, S. 103.
6. E. von Bibra: Die Narkotischen Genußmittel und der Mensch, Verlag von Wilhelm Schmid, Nürnberg 1855, S. 24.
7. B. Issekutz: Die Geschichte der Arzneimittelforschung, Akademiai Kiado, Budapest 1971.
8. R. K. Müller (Hrsg.): Dokumente zur Entwicklung der Toxikologie im 19. Jahrhundert, Akademische Verlagsgesellschaft Geest & Portig, Leipzig 1986, S. 210.

ASPEC™ (Automated Sample Preparation by Extraction Cartridges) in der forensisch toxikologischen Analytik

R. D. Maier, K. D. Krüger, M. J. Bogusz

Institut für Rechtsmedizin der RWTH Aachen, Pauwelsstraße 30, D-52057 Aachen

Einleitung

Der Einsatz der Festphasenextraktion (SPE) mit C18-Phasen zum Nachweis von Medikamenten und Betäubungsmitteln aus biologischem Material hat sich in unserer Praxis bewährt [1,2,3,4]. Der Vorteil derartiger Extraktionsmethoden liegt insbesondere in der besseren Reproduzierbarkeit sowie höheren Reinheit der erhaltenen Extrakte. Da bei der SPE sich immer wiederholende Arbeitsschritte durchzuführen sind, liegt es nahe, diese automatisiert ablaufen zu lassen. Bereits seit längerer Zeit werden dafür geeignete Geräte kommerziell angeboten. Über erste Erfahrungen mit unterschiedlichen Systemen wie PrepStation der Firma Hewlett Packard [5,6] oder Rapid Trace der Firma Zymark [7] wurde berichtet.

Wir haben ein Extraktionssystem (ASPEC™), das wegen seines äußerlich einfachen Aufbaus und der augenscheinlichen Robustheit auffiel, für die Anwendung im toxikologischen Labor getestet und mittlerweile im Routinebetrieb eingesetzt.

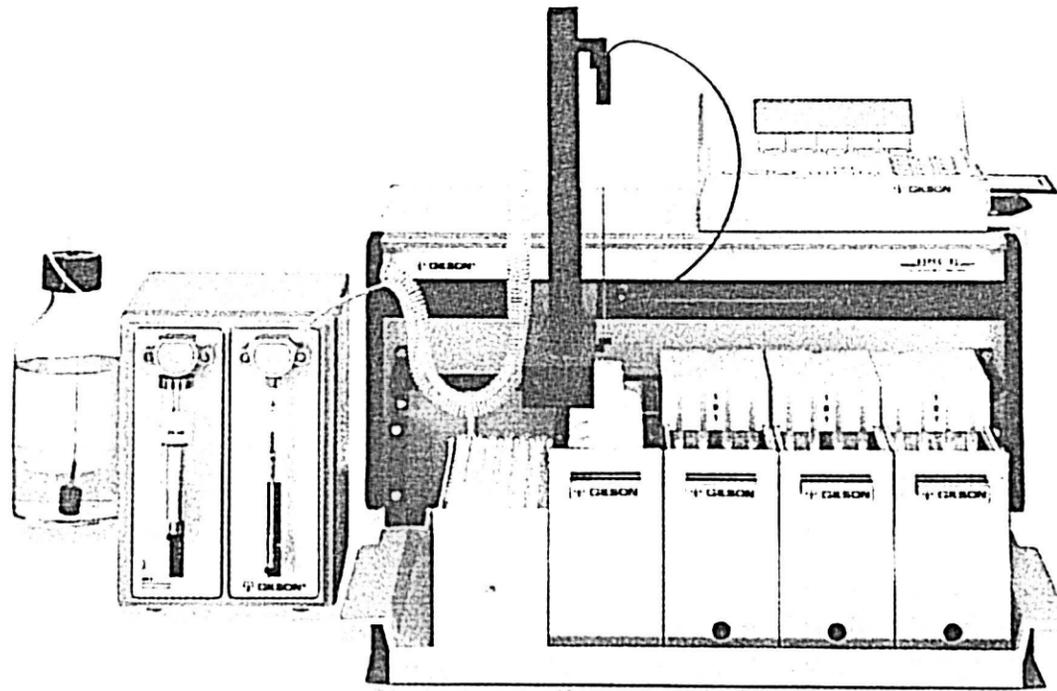


Abb.1 ASPEC™ Extraktionssystem incl. Keypad (Grundfläche: 60 x 50 cm)

Reagenzien und Materialien

- Extraktionssäule: Bond Elut C18 200mg (3ml)
- Reagenzien: 0,001 N HCl p.a.
Aqua bidest. (Reservoir)
Methanol p.a. (Solvent A)
0,01 M Ammoniumcarbonatpuffer (pH 9,3) (Solvent B)
- Eluent: Methanol / 0,5 N Essigsäure (9:1) (Solvent C)

Probenvorbereitung

1 ml Blut (resp. Serum) wird mit 2 ml Ammoniumcarbonat-Puffer versetzt, intensiv durchmischt (Vortex), nach Zentrifugieren (4000/min.) werden 2 ml in das Probengefäß zur automatischen Extraktion abpipettiert.

Geräteparameter

- Gerät: ASPEC-XL4 (Gilson)
- Rack für 4 Lösungsmittel/Puffer
- Rack für 14 Proben, 20 SPE 3 ml-Cartridges, 20 Auffanggefäße - bis 10 ml
- Spritze für Dilutor (10 ml)
- Spritze (1 ml)
- Keypad mit LCD-Display und numerischer Tastatur
- Externe Anschlüsse -z. B.: PC - möglich (RS 232).

Programmablauf

1-RINSE ASPEC NEEDLE

```

----- Source zone -----
Zone name           : RESERVOIR
----- Inside -----
Rinsing volume (ml) : 2.000
Disp. flowrate(ml/min): 20.0000
----- Outside -----
Rinsing volume (ml) : 3.000
Disp. flowrate(ml/min): 20.0000
depth (mm)         : 35
  
```

2-Begin loop

3-CONDITION

```

----- Dec zone -----
Zone name           : DEC_A
Press. equilib.time (min):0.10
  
```

```

----- Solvent zone -----
Zone name           : SOLVENT_A
Volume (ml)         : 1.00
Disp. flow. (ml/min): 3.00
Asp. flow. (ml/min) : 6.00
Extra. Vol. (ul)    : 0
  
```

```

----- Air Push Volume -----
Air push volume (ml): 0.00
Asp. flow (ml/min)  : 6.00
Disp. flow (ml/min) : 6.00
Press. equilib. time (min):
0.10
  
```

0.10

4-CONDITION

```

----- Dec zone -----
Zone name           : DEC_A
Press. equilib. time (min):
0.10
  
```

0.10

```

----- Solvent zone -----
Zone name           : RESERVOIR
Volume (ml)         : 1.00
  
```

Disp. flow. (ml/min): 3.00

```

----- Air Push Volume -----
Air push volume (ml): 0.00
Asp. flow (ml/min)  : 6.00
Disp. flow (ml/min) : 6.00
Press. equilib. time (min):
0.10
  
```

5-CONDITION

```

----- Dec zone -----
Zone name           : DEC_A
Press. equilib. time (min):
0.10
  
```

0.10

```

----- Solvent zone -----
Zone name           : SOLVENT_B
Volume (ml)         : 2.00
Disp. flow. (ml/min): 3.00
Asp. flow. (ml/min) : 6.00
Extra. Vol. (ul)    : 0
  
```

```

----- Air Push Volume -----
Air push volume (ml): 0.00
Asp. flow (ml/min)  : 6.00
Disp. flow (ml/min) : 6.00
Press. equilib. time (min):
0.10
  
```

0.10

6-LOAD

```

----- Dec zone -----
Zone name           : DEC_A
Press. equilib. time (min):
0.10
  
```

0.10

```

----- Sample zone -----
Zone name           : SAMPLE
Volume (ml)         : 2.00
Disp. flow. (ml/min): 0.40
Asp. flow. (ml/min) : 2.00
Extra. Vol. (ul)    : 0
  
```

```

----- Air Push Volume -----
Air push volume (ml): 0.00
Asp. flow (ml/min)  : 6.00
Disp. flow (ml/min) : 6.00
Press. equilib. time (min):
0.25
  
```

0.25

7-RINSE ASPEC NEEDLE

```

----- Source zone -----
Zone name           : RESERVOIR
----- Inside -----
Rinsing volume (ml) : 2.000
Disp. flowrate(ml/min): 20.0000
----- Outside -----
Rinsing volume (ml) : 3.000
Disp. flowrate(ml/min): 20.0000
depth (mm)         : 35

```

8-WASH

```

----- Dec zone -----
Zone name           : DEC_A
Press. equilib. time (min):
0.10
----- Solvent zone -----
Zone name           : SOLVENT_B
Volume (ml)         : 2.00
Disp. flow. (ml/min): 1.00
Asp. flow. (ml/min) : 6.00
Extra. Vol. (ul)    : 0
----- Air Push Volume -----
Air push volume (ml): 5.00
Asp. flow (ml/min)  : 5.00
Disp. flow (ml/min) : 2.00
Press. equilib. time (min):
0.20

```

9-LOAD

```

----- Dec zone -----
Zone name           : DEC_A
Press. equilib. time (min):
0.10
----- Sample zone -----
Zone name           : RESERVOIR
Volume (ml)         : 0.00
Disp. flow. (ml/min): 3.00

```

```

----- Air Push Volume -----
Air push volume (ml): 5.00
Asp. flow (ml/min)  : 6.00
Disp. flow (ml/min) : 5.00
Press. equilib. time (min):
0.20

```

10-ELUTE

```

----- Collect zone -----
Zone name           : COLLECT_A
Press. equilib. time (min):
0.10

```

```

----- Solvent zone -----
Zone name           : SOLVENT_C
Volume (ml)         : 1.00
Disp. flow. (ml/min): 0.25
Asp. flow. (ml/min) : 6.00
Extra. Vol. (ul)    : 100
----- Air Push Volume -----
Air push volume (ml): 2.00
Asp. flow (ml/min)  : 6.00
Disp. flow (ml/min) : 6.00
Press. equilib. time (min):
0.20

```

11-RINSE ASPEC NEEDLE

```

----- Source zone -----
Zone name           : RESERVOIR
----- Inside -----
Rinsing volume (ml) : 2.000
Disp. flowrate(ml/min): 20.0000
----- Outside -----
Rinsing volume (ml) : 3.000
Disp. flowrate(ml/min): 20.0000
depth (mm)         : 35

```

12-End loop**Analytik**

In die Auffanggefäße (3 ml) werden vorab 5 µl HCl (0,001N) vorgelegt, um ein Abdampfen leicht flüchtiger Verbindungen (z. B. Cocain) zu vermeiden. Das aufgefangene Eluat wird unter Stickstoff zur Trockne abgeblasen und danach in 100 µl mobiler Phase aufgenommen. Nach Zentrifugieren (4 min./ 14.000 g) Injektion von 10 µl für quantitativen LC-MS-Nachweis im SIM-Modus (APCID).

Ergebnisse

Die Extraktionsergebnisse wurden ermittelt, indem 10 identische Proben (gepooltes, aufgestocktes Serum) nacheinander aufgearbeitet und quantifiziert wurden.

Konzentrationen: 100 ng/ml Morphin + 100 ng/ml Codein
20 ng/ml Flunitrazepam + 20 ng/ml 7-Aminoflunitrazepam

Die wiedergefundene Menge wurde durch Flächenvergleich mit jeweils externem Standard berechnet.

Zum Vergleich der automatischen und manuellen Extraktion werden die Chromatogramme von Serumextrakten aus Selbstversuchen wiedergegeben. Die Blutentnahme erfolgte 24 Stunden nach oraler Aufnahme von 1 mg Flunitrazepam. Unverändertes Flunitrazepam war nach dieser Zeitspanne nicht mehr nachzuweisen.

Tab.1 Wiedergefundene Konzentrationen (ng/ml), Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Variationskoeffizienten (VK) bei automatischer SPE

Substanz*	Probe 1	Probe 2	Probe 3	Probe 4	Probe 5	Probe 6	Probe 7	Probe 8	Probe 9	Probe 10	MW	SD	VK
Morphin	98,9	102,7	97,9	90,4	98,8	99,2	98,4	84,1	82,1	84,6	93,76	7,54	8,0 %
Codein	105,3	106,4	99,3	93,1	97,2	100,1	101,3	87,7	75,8	83,2	94,94	9,92	10,4%
Fluni	16,8	18,6	19,69	19,3	20,4	20,6	17,5	21,0	18,4	19,4	19,16	1,33	6,9%
7-AF	17,2	16,6	16,3	16,0	16,0	16,6	15,5	17,1	16,7	14,6	16,26	0,76	4,6%

* Fluni = Flunitrazepam, 7-AF = 7-Aminoflunitrazepam

Die Blutproben wurden mit je 100 ng/ml deuteriertem Standard versetzt. Die Chromatogramme nach manueller sowie automatischer Extraktion sind nahezu identisch.

Diskussion

Die Adaption der bereits zuvor erprobten manuellen Methode zur Extraktion von Opiaten, Opiat-Glucuroniden, Methadon, Cocain und Cocain-Metaboliten sowie Benzodiazepin-Derivaten [2,3,4] auf ein automatisiertes Verfahren hat sich bei dem ASPEC XL4 als einfach durchführbar herausgestellt. Eine Eigenart dieses Systems ist es, daß die üblichen SPE-Extraktionssäulen vorab mit einem perforierten PE-Deckel verschlossen werden müssen, um im Inneren der Kartusche einen zur Geschwindigkeit der Lösungsmittelaufgabe korrelierenden Durchfluß bzw. Druckaufbau zu ermöglichen. Ohne diesen Verschuß wäre z.B. ein Trockenblasen nicht gewährleistet (Programmabschnitt „9-LOAD“).

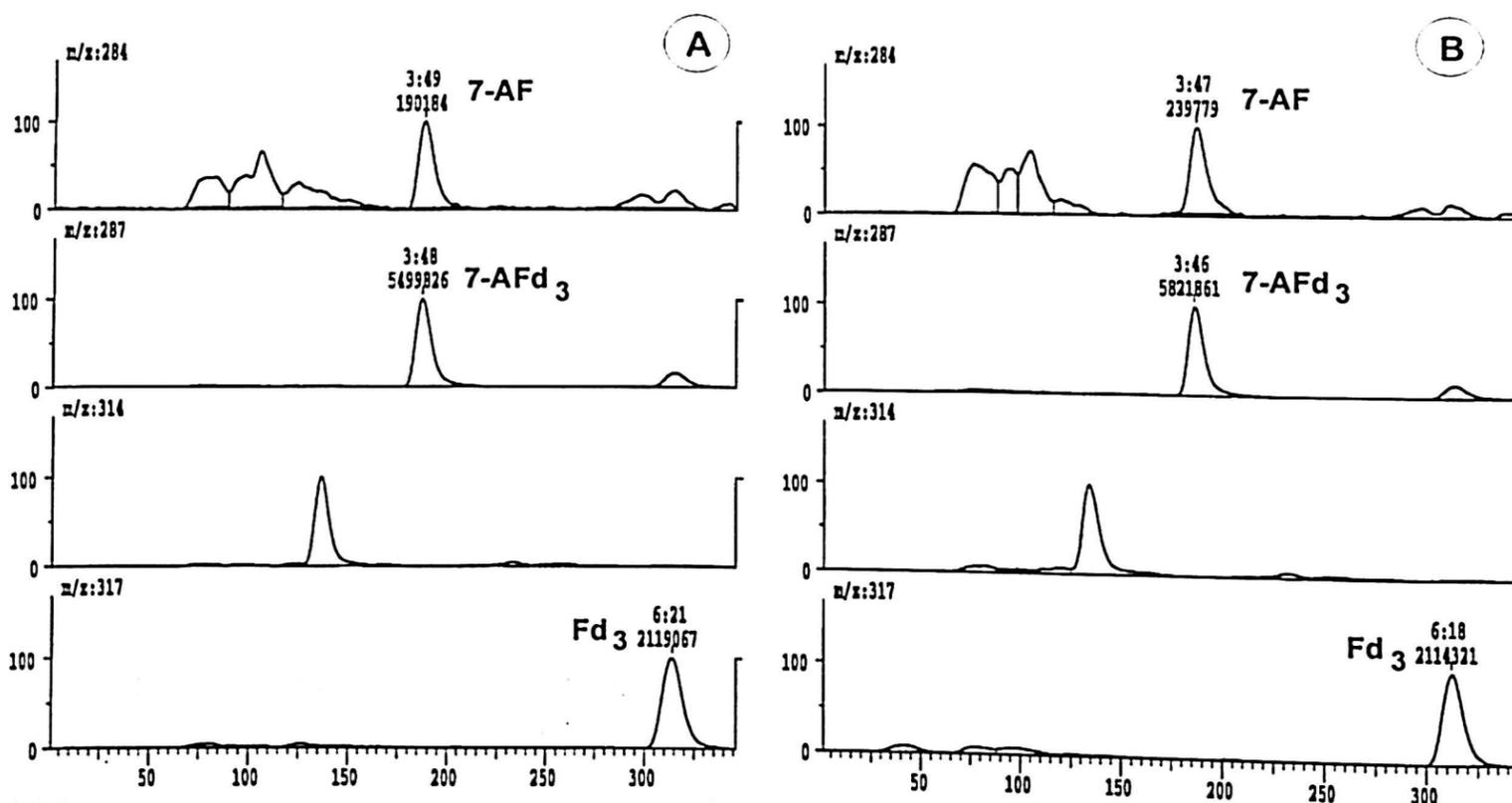


Abb. 2 Chromatogramme im SIM-Modus von Seren aus Selbstversuchen nach (A) manueller und (B) automatischer Extraktion. 7-AF = 7-Aminoflunitrazepam, 7-AFd₃ = 7-Aminoflunitrazepam-d₃, Fd₃ = Flunitrazepam-d₃

Andererseits ist dieses System derart variabel, daß jede beliebige andere SPE-Kartusche durch Adaption des entsprechenden Racks verwendet werden kann. Gleichfalls gibt es keine Limitierungen bzgl. des Volumens der Proben- bzw. Auffanggefäße wie bei anderen Geräten.

Die Proben werden sequentiell abgearbeitet. In dem hier vorgestellten Programmablauf beträgt die Zykluszeit rund 25 Minuten. Der Zeitaufwand bei manueller Bearbeitung von wenigen Proben ist sicherlich geringer, da eine parallele Bearbeitung, z.B. auf einer Vakuumbbox möglich ist. Der Zweck der Automatisierung ist allerdings die unbeaufsichtigte Extraktion, z.B. über Nacht sowie insbesondere die Eliminierung personenbezogener Variabilitäten.

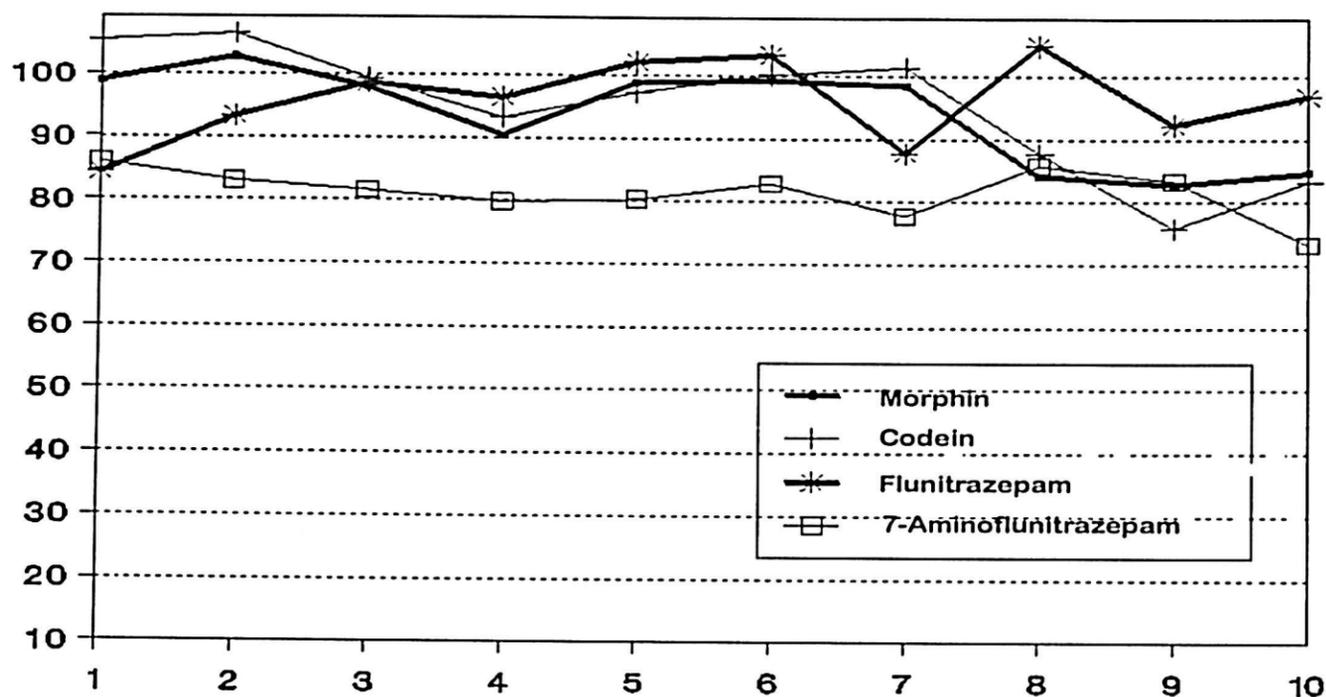


Abb.3 . Wiederfindungsraten (%) bei gespickten Serumproben

Es ist bekannt, daß die Fließgeschwindigkeit durch die Extraktionssäule großen Einfluß auf die Gleichgewichtseinstellung und somit Extraktionsausbeute hat. Deshalb wurden beim automatisierten Verfahren bewußt niedrige Flußraten bei der Probenaufgabe (0,4 ml/min.) sowie Elution (0,25 ml/min.) gewählt. [Programmschritt „6-LOAD“ bzw. „10-ELUTE“]. Die erhaltenen Wiederfindungsraten (Abb. 3) rechtfertigen den höheren Zeitaufwand.

Schlußfolgerung

Die Erwartungen in die Robustheit und Flexibilität des vorgestellten automatischen Extraktionssystems ASPEC™ haben sich bestätigt. Zu den Pluspunkten gehört unseres Erachtens die große Variabilität bzgl. Größe der Extraktionskartuschen, Probengefäße und Auffanggefäße. Eine zusätzliche Datenstation wie bei anderen Geräten ist nicht erforderlich, da das ASPEC™ über einen eigenen Prozessor und Eingabemedium (Keypad) verfügt. Das Gerät läßt sich problemlos in die Routineanalytik zur Isolierung einer Vielzahl basischer Substanzen einsetzen.

Literatur

- [1] M. J. Bogusz, R. D. Maier, K. H. Schiwy-Bochat, U. Kohls: Applicability of various brands of mixed-phase extraction columns for opiate extraction from blood and serum. *J. Chromatogr. B, Biomed. Appl.* 683 (1996) 177-188.
- [2] M. J. Bogusz, R. D. Maier, S. Driessen: Morphine, morphine-3-glucuronide, morphine-6-glucuronide and 6-monoacetylmorphine determined by means of atmospheric pressure chemical ionisation mass spectrometry - liquid chromatography in body fluids of heroin victims. *J. Anal. Toxicol.* 21 (1997) 346-355.
- [3] M. J. Bogusz, R. D. Maier, U. Kohls: Determination of common drugs of abuse in body fluids using one isolation procedure and liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionisation mass spectrometry. *J Anal Toxicol* (1998) im Druck.
- [4] M. J. Bogusz, R. D. Maier, K.D. Krüger, W. Früchtnicht: Determination of Flunitrazepam and its Metabolites in Blood by Means of High Pressure Liquid Chromatography-Atmospheric Pressure Chemical Ionisation Mass-Spectrometry. *J. Chromatogr. B, Biomed Appl* (1998) im Druck.
- [5] K. Harzer: Nachweis von Betäubungsmitteln im Serum. *Labor Praxis* 20 Nr.5 (1996) 44-46.
- [6] O. Temme, Th. Daldrup, F. Mußhoff: Erste Erfahrungen mit der HP-PrepStation: Adaption manueller Methoden zur Festphasenextraktion von Cannabinoiden, Opiaten und Cocain. In F. Pragst (Ed.): Symposiumsband zum GTFCh-Symposium 1997: Moderne Meßverfahren im Rahmen der Toxikologisch-Forensischen Begutachtung, Verlag Dieter Helm, Heppenheim 1997, S. 40-50.
- [7] S. Vogt, M. Renz, R. Rickli, Th. Briellmann, W. Weinmann: Automatisierte Festphasenextraktion zur Extraktion von Drogen, Medikamenten und Psychopharmaka aus Serum und Vollblut. *Toxichem Krimtech* 64 (1997) 96-101.

Prüfung neuer Trennsäulen für die Systematische Toxikologische Analyse mittels HPLC

M. Herzler, I. Fechner und F. Pragst

Institut für Rechtsmedizin der Humboldt-Universität Berlin, Abt. Toxikologische Chemie, Hannoversche Str. 6, D-10115 Berlin

Zusammenfassung

Die Trennsäulen Hypersil Cation Duet, YMC Pack ODS-AQ und Prontosil C18-AQ, die von den Herstellern als besonders geeignet für kationische bzw. polare Analyte beschrieben werden, wurden in der mobilen Phase Acetonitril/Phosphatpuffer pH 2,3 für 23 Wirkstoffe mit unterschiedlichen Säure-Base-Eigenschaften und unterschiedlicher Lipophilie im Vergleich zu der bisher verwendeten Lichrospher-RP8-Säule getestet. Während die ODS-AQ- und die C18-AQ-Säulen bezüglich der Retentionszeitverteilung untereinander und gegenüber der Lichrosphersäule keine wesentlichen Unterschiede zeigten, ergab sich für die Cation-Duet-Säule eine Erhöhung der Selektivität durch Verschiebung toxikologisch wichtiger hydrophiler basischer Analyte hin zu längeren Retentionszeiten. Nachteilig wirkten sich hier die Retentionszeitverlängerung lipophiler basischer Analyte und die fehlende Elution von Substanzen mit zwei und mehr basischen Zentren aus.

1. Einleitung

Die Analyse von Blutproben im Rahmen der Systematischen Toxikologischen Analyse (STA) wird in der Abteilung Toxikologische Chemie unseres Instituts seit mehreren Jahren routinemäßig mittels HPLC und Diodenarraydetektion (HPLC-DAD) in Verbindung mit einer UV-Spektrenbibliothek [1] (mit z. Z. ca. 1750 registrierten Substanzen) durchgeführt. Dabei wird eine Anlage mit zwei alternativ einschaltbaren, verschieden starken isokratischen Eluenten und zwei gleichen C₈-Säulen eingesetzt. Die Eluenten können so im Kreislauf geführt werden und müssen nur ca. einmal im Monat gewechselt werden.

Aufgrund der großen strukturellen Diversität pharmakologischer Wirkstoffe treten trotz der so verfügbaren Bandbreite an Trennvermögen Trennprobleme besonders bei polaren Analyten auf. Vor allem stark basische Verbindungen, die unter unseren Trennbedingungen (pH 2,3) als Mono- oder sogar Dikationen vorliegen, werden bei gleichzeitiger geringer Lipophilie gar nicht oder nur gering retiniert und finden sich in den ersten 3 min. des Chromatogramms. Dadurch kommt es zu einer Häufung dieser Wirkstoffe im kurzen Retentionszeitbereich. Dort können sie je nach Probenvorbereitung z. T. zusätzlich durch UV-aktive Bestandteile der Blutmatrix überlagert werden. Zu den betroffenen Verbindungen gehören u. a. Morphin, aber auch β -Blocker wie Atenolol oder Sotalol und das Tuberkulostatikum Isoniazid.

Um eine günstigere Verteilung der Verbindungen über den Retentionszeitbereich und vor allem für die polaren Substanzen eine Verlängerung der Retentionswerte zu erhalten, wurden drei Neuentwicklungen, die von den Herstellern als prädestiniert für polare oder ionische Analyte angeboten wurden, hinsichtlich ihres Retentionsvermögens für basische Komponenten, aber auch für andere Substanzen getestet und der von uns bisher in der Routine verwendeten Säule gegenübergestellt. Um eine Veränderung der für die Substanzidentifizierung wichtigen UV-Spektren vor allem durch Verschiebung des pH-Wertes zu vermeiden, mußten dabei die bislang verwendeten Eluenten beibehalten werden.

2. Materialien und Methoden

HPLC-Anlage:

Onlineentgaser Degasys DG-1210, Zweikolbenpumpe Shimadzu LC-9A, Autosampler Shimadzu SIL-9A, Photodiodenarraydetektor Shimadzu SPD M10Avp, Pentium-PC, Software Shimadzu CLASS-VP 5.021

Verwendete Eluenten:

Eluent A: 600 Teile ACN : 1020 Teile Phosphatpuffer pH 2,3 (PP)
Eluent B: 750 Teile ACN : 400 Teile PP

Getestete Säulen:

Lichrospher 100-5 RP8ec, 250 x 4 mm, 5 μm , mit Vorsäule Lichrospher 100 RP8ec, 8 x 4 mm, 5 μm , Füllmaterial von Merck/Darmstadt, gefüllt von Macherey & Nagel/Düren, (ChromCart-System) im folgenden kurz als "**RP8ec**" bezeichnet:

Hierbei handelt es sich um die bislang in unserem Labor verwendete Trennsäule. Laut Merck [2] eignet sich dieses Endcapped- C_8 -Material besonders zur Trennung von Substanzen unterschiedlicher Polaritäten und Molekulargewichte bei hoher Selektivität und Peaksymmetrie.

Hypersil Cation Duet 5 μm , 250 x 4,6 mm von Hypersil/Runcorn, UK, im folgenden als "**Cation Duet**" bezeichnet.

Dies ist eine sog. "Mixed Mode" - Säule, die zu 50 % aus C_{18} -Material (Hypersil ODS) und zu weiteren 50 % aus einer Kationenaustauscherphase (Hypersil SCX) besteht [3]. Die Retention wird hier durch eine Überlagerung ionischer und lipophiler Wechselwirkungen erzielt, laut Hersteller auch für viele Verbindungen, die auf herkömmlichen RP-Phasen überhaupt nicht retiniert werden.

YMC Pack ODS-AQ, 150 x 3 mm, 3 μm , von YMC Europe/Schermbeck, im folgenden als "**ODS-AQ**" bezeichnet:

Laut Hersteller [4] handelt es sich hierbei um ein C_{18} -RP-Material, dessen freie Silanolgruppen durch gezieltes Endcapping mit hydrophilen, nichtionischen Resten deaktiviert wurden. Dadurch ergebe sich eine erhöhte Selektivität für polare Substanzen, die an herkömmlichen RP-Phasen keine Retention zeigten. Auch bei hohen Wassergehalten blieben die Bürstenstruktur der C_{18} -Reste und damit die RP - Eigenschaften des Materials voll erhalten.

Prontosil 120-3-C18-AQ, 150 x 3 mm, 3 μm , von Bischoff/Leonberg, im folgenden als "**C18-AQ**" bezeichnet:

Die Beschreibung des Herstellers [5] deckt sich fast genau mit derjenigen der **ODS-AQ**-Säule.

Zwischen den Autosampler und die drei letztgenannten Säulen wurde in Ermangelung passender Vorsäulen jeweils eine Filterfritte zum Schutz vor Verstopfung eingebaut. Weitere Spezifikationen der getesteten Säulen sind in Tab. 1 dargestellt. Für die beiden 5- μm -Säulen wurde eine Flußrate von 1 ml min.^{-1} verwendet, für die beiden 3- μm -Säulen wurde mit Rücksicht auf den trotz kürzerer Säulenlänge höheren Rückdruck ein Flow von $0,6 \text{ ml min.}^{-1}$ gewählt. Die Bestimmung der jeweiligen Totzeiten t_0 erfolgte in Abhängigkeit vom Säulenmaterial für **RP8ec**, **ODS-AQ** und **C18-AQ** mit Histamin, während für **Cation Duet** die nach gleicher Zeit auftretenden Signale nach Injektion von 50 μl reinem H_2O oder 50 μl ACN genutzt wurden.

Tab. 1: Spezifikation der getesteten Säulenmaterialien.

Material	Partikeldurchmesser / μm	Spez. Oberfläche / $\text{m}^2 \text{g}^{-1}$	Kohlenstoffgehalt / %	Porengröße / \AA	Endcapped
RP8ec	5	350	13	keine Angabe	ja
Cation Duet ODS	5	170	10	120	ja
Cation Duet SCX	5	300	7	100	nein
ODS-AQ	3	300	14,6	120	ja
C18-AQ	3	300	17	120	ja

Testsubstanzen

Die für die Untersuchung ausgewählten Substanzen sind in Tab. 2 aufgeführt. Zusätzlich wurden auf *Cation Duet* die Aminosäuren Phenylalanin, Tyrosin und Tryptophan untersucht. Die Verbindungen wurden in reiner Form von verschiedenen Pharmafirmen dankenswerterweise kostenlos zur Verfügung gestellt bzw. bei der Firma Merck/Darmstadt, käuflich erworben.

Die Substanzen wurden im Eluenten A gelöst und zunächst einzeln (injizierte Menge: 1 μg) und dann als Gemisch (je 0,4 μg injiziert) auf allen vier Säulen unter Verwendung von Eluent A gemessen. Die Messungen wurden für *RP8ec* und *Cation Duet* im Eluenten B wiederholt.

3. Ergebnisse und Diskussion

Für diesen Vergleich wurden Wirkstoffe aus verschiedenen Retentionszeitbereichen der *RP8ec*-Säule ausgewählt, wobei aber entsprechend der einleitend genannten Problematik besonderer Wert auf an dieser Säule nicht oder nur wenig retinierte Verbindungen gelegt wurde. Weiterhin wurde darauf geachtet, ein möglichst breites Spektrum an funktionellen Gruppen einzubeziehen.

Die um die Totzeit korrigierten Retentionszeiten t' sowie der Quotient Q zwischen den t' -Werten der getesteten Säulen und der *RP8ec*-Säule sind in Tab. 2 wiedergegeben. Dabei erwies es sich vor allem in Hinblick auf das Retentionsverhalten an der *Cation Duet*-Säule als sinnvoll, die Verbindungen hinsichtlich ihrer Basizität in drei Gruppen einzuteilen:

In die Gruppe der *stärkeren Basen* wurden vor allem Substanzen mit aliphatischen Amino- bzw. mit Hydrazidgruppen eingeordnet (pK_a des korrespondierenden Kations > 6). Als *schwächere Basen* sollten hier hingegen Verbindungen mit protonierbaren ungesättigten Stickstoffzentren oder aromatischen Aminogruppen verstanden werden (pK_a des korrespondierenden Kations < 6). Wirkstoffe ohne Stickstoff bzw. mit Amid- oder Imidgruppen fielen in die Gruppe der *Neutralstoffe / schwachen Säuren*.

Das Verhalten der getesteten Säulen im Vergleich zur *RP8ec* ist weiterhin in Abb.1 aus der bilogarithmischen Auftragung der t' -Werte gegeneinander ersichtlich. Im folgenden sollen die sehr ähnlichen Säulen *ODS-AQ* und *C18-AQ* gemeinsam behandelt werden, während die stark davon abweichende *Cation Duet*-Säule gesondert betrachtet wird.

Tab. 2: Retentionsverhalten der Säulen Lichrospher 100-5 RP8ec, Hypersil Cation Duet 5 µm, YMC Pack ODS-AQ und ProntoSil 120-3-C18-AQ für ausgewählte Medikamentwirkstoffe mit Acetonitril/Phosphatpuffer (pH = 2,3) als mobiler Phase. t' = Netto-retentionszeit ($t - t_0$) in min.; $Q = t' / t'_{RP8ec}$ charakterisiert die Veränderung der jeweiligen Säule gegenüber der RP8ec. n. e. = nicht eluiert.

Säule	RP8ec		Cation Duet				ODS-AQ		C18-AQ	
	A	B	A		B		A		A	
Parameter	t'	t'	t'	Q	t'	Q	t'	Q	t'	Q
<i>Stärkere Basen</i>										
Amitriptylin (1)	13,06	2,46	176,33	13,50	27,67	11,25	3,93	0,30	4,70	0,36
Atenolol (2)	0,36	0,13	16,13	44,81	12,80	98,46	0,10	0,28	0,10	0,28
Dihydralazin (3)	0,06	0,00	n. e.	-	n.e.	-	0,00	-	0,03	0,50
Diphenhydramin (4)	7,16	1,73	236,27	33,00	18,97	10,97	1,80	0,25	2,17	0,30
Histamin (5)	0,00	0,00	n.e.	-	n.e.	-	0,00	-	0,00	-
Isoniazid (6)	0,16	0,13	26,77	167,31	10,13	77,92	0,07	0,44	0,10	0,63
Meclocyclin (7)	3,69	0,83	53,77	14,57	14,70	17,71	1,17	0,32	1,43	0,39
Morphin (8)	0,36	0,19	25,80	71,67	19,37	101,95	0,10	0,28	0,13	0,36
Pirbuterol (9)	0,29	0,16	n.e.	-	n.e.	-	0,07	0,24	0,07	0,24
Sertindol (10)	22,93	2,39	n.e.	-	31,40	13,14	7,80	0,34	9,20	0,40
Sotalol (11)	0,66	0,33	16,87	25,56	10,77	32,64	0,17	0,26	0,20	0,30
<i>Schwächere Basen</i>										
Coffein (12)	0,89	0,49	1,30	1,46	0,77	1,57	0,47	0,53	0,53	0,60
Diazepam (13)	15,03	3,03	36,33	2,42	3,33	1,10	10,43	0,69	10,37	0,69
<i>Neutralstoffe / Schwache Säuren</i>										
Benzol (14)	13,19	3,43	7,27	0,55	1,50	0,44	10,07	0,76	9,67	0,73
Ethenzamid (15)	3,59	1,16	2,10	0,58	0,47	0,41	1,93	0,54	2,00	0,56
Indomethacin (16)	48,16	3,63	26,50	0,55	1,70	0,47	39,33	0,82	39,60	0,82
MPPH (17)*	10,86	1,76	5,77	0,53	0,67	0,38	6,53	0,60	6,83	0,63
Nonivamid (18)	33,73	3,29	16,90	0,50	1,33	0,40	22,97	0,68	23,40	0,69
Phenobarbital (19)	3,66	1,09	1,90	0,52	0,30	0,28	2,13	0,58	2,27	0,62
Prednison (20)	3,56	0,93	2,43	0,68	0,47	0,51	2,17	0,61	2,27	0,64
Salicylsäure (21)	4,36	1,33	2,00	0,46	0,33	0,25	2,63	0,60	2,83	0,65
Sulfosalicylsäure (22)	0,19	0,00	0,00	-	0,00	-	0,17	0,89	0,27	1,42
Warfarin (23)	24,63	3,06	12,67	0,51	1,23	0,40	18,70	0,76	18,83	0,76

*MPPH = 5-p-Methylphenyl-5-phenylhydantoin, dient auf der RP8ec-Säule als Standard für die Bestimmung relativer Retentionszeiten.

3.1 ODS-AQ und C18-AQ

Beide Säulen zeigen unter den hier vorgegebenen Untersuchungsbedingungen ein weitgehend gleiches Verhalten. Insbesondere für die stärkeren Basen konnte mit Q-Werten zwischen 0,28 und 0,63 die erwartete Verlängerung der Retentionszeit nicht festgestellt werden. Schwächere

Basen und Neutralstoffe werden im Vergleich hierzu mit $Q = 0,56$ bis $1,42$ allerdings etwas stärker retiniert. Wie aus Abb. 1b ersichtlich ist, werden bis auf wenige Ausnahmen die Wirkstoffe auch in der gleichen Reihenfolge wie an der *RP8ec*-Säule eluiert, so daß auch hinsichtlich der Identifizierung keine zusätzliche Absicherung aus der Retentionszeit erhalten wird. Bei Beibehaltung der mobilen Phase ergeben sich somit für die hier angestrebte günstigere Verteilung der Retentionszeiten bei der Systematischen Toxikologischen Analyse keine einschneidenden Vorteile.

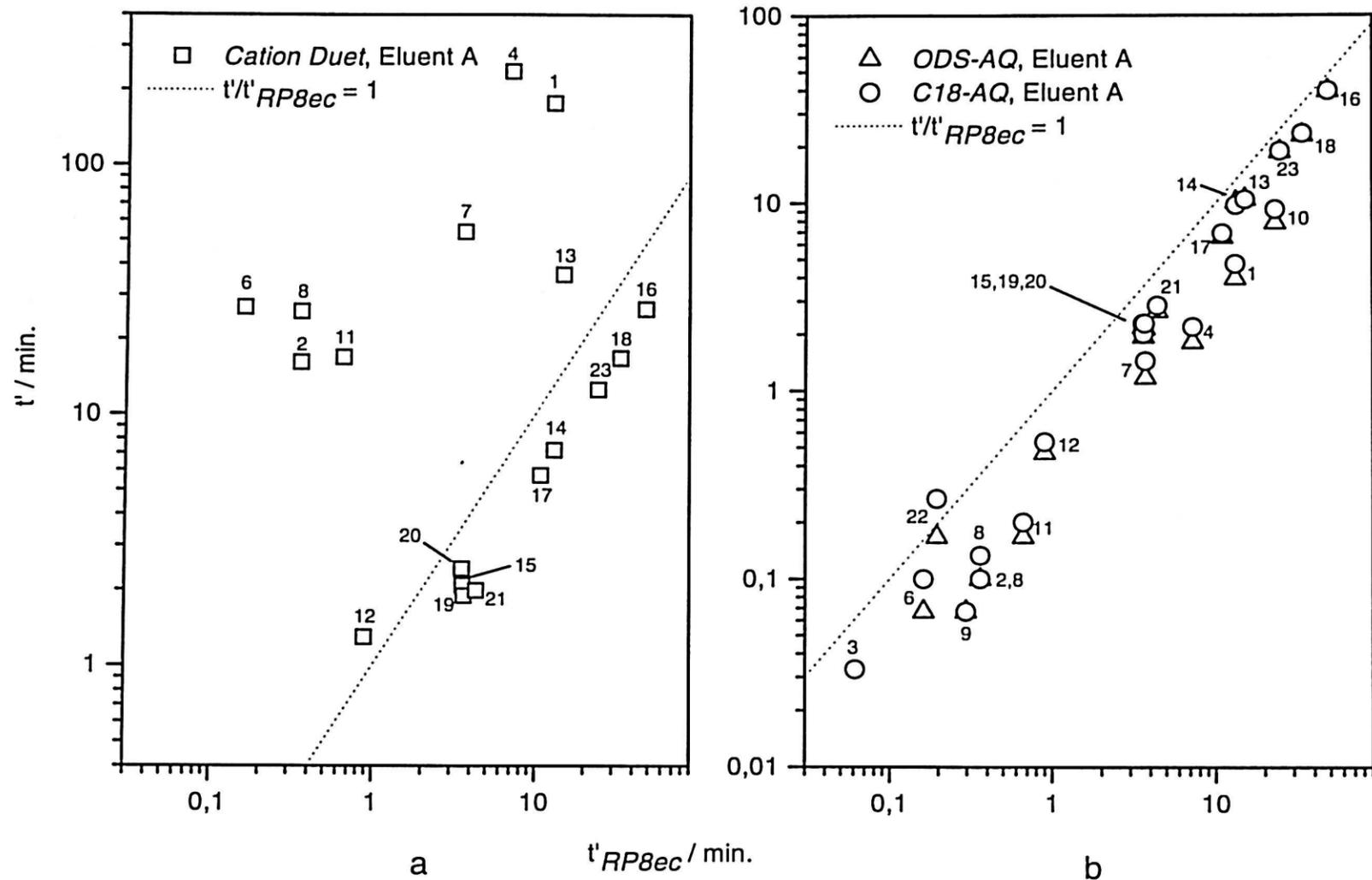


Abb. 1: Auftragung der mit den Säulen (a) *Cation Duet* bzw. (b) *ODS-AQ* und *C18-AQ* gemessenen Netto-retentionszeiten von 23 Wirkstoffen gegen die entsprechenden Werte an *RP8ec* (mobile Phase A, Zuordnung der Wirkstoffe s. Tab. 2). Die punktierten Linien ($x = y$) bezeichnen eine gegenüber der *RP8ec*-Säule unveränderte Retention.

3.2 *Cation Duet*

Tab. 2 und Abb. 1a zeigen für die *Cation Duet*-Säule gegenüber *RP8ec* erhebliche Verschiebungen von t' für die meisten Verbindungen. Insbesondere ergibt sich aufgrund ionischer Wechselwirkungen eine deutliche Verlängerung der Retentionszeiten und damit eine erhöhte Selektivität für basische Wirkstoffe. Auffällig ist ein Zusammenhang zwischen dem Protonierungsgrad und der relativen t' -Änderung zwischen *RP8ec* und *Cation Duet*, wobei auch hier der Retentionszeitquotient Q die Verhältnisse am besten charakterisiert.

Die von uns als stärkere Basen eingeordneten und somit beim vorliegenden pH 2,3 einfach-kationischen Verbindungen zeigen in der mobilen Phase A Q -Werte zwischen 13 und 170.

Die beiden schwächeren Basen liegen mit $Q = 1,10$ und $1,57$ erheblich niedriger. In Abb. 1a befinden sich die Meßpunkte für stärkere und schwächere Basen unregelmäßig verteilt oberhalb der Linie $x = y$. Neutralstoffe bzw. schwache Säuren werden mit $Q = 0,51$ bis $0,68$ noch

früher eluiert. Diese Verbindungen zeigen keine Wechselwirkungen mit dem Kationenaustauscheranteil der *Cation Duet*-Säule, hier herrschen normale RP - Wechselwirkungen vor. Die Netto-retentionszeiten liegen dabei etwas unter denen der C_{18} - Säulen *ODS-AQ* und *C18-AQ*. In Abb. 1a befinden sich diese Substanzen (14) - (23) nahezu auf einer Geraden etwas unterhalb parallel zur Linie $x = y$. Die durch mehrere basische Zentren gekennzeichneten und damit bei pH 2,3 dikationisch vorliegenden Verbindungen Dihydralazin (3), Histamin (5) und Pirbuterol (9) wurden hingegen auch nach verlängerter Meßzeit nicht detektiert.

Die Verhältnisse sind in Abb. 2 anhand der Strukturformeln von 5 Verbindungen verdeutlicht. Neben Q ist auch der Einfluß des Acetonitrilgehaltes in der mobilen Phase typisch, wie aus dem Verhältnis der Retentionszeiten t'_A/t'_B ersichtlich ist. Bei lipophilen basischen Verbindungen wie Amitriptylin wird t' durch den erhöhten Anteil des Modifiers in der mobilen Phase B sehr stark verkürzt, während in dem viel hydrophileren Atenolol kaum ein Effekt auftritt, da hier vor allem die ionische Wechselwirkung für die Retention dominiert. Dieser Unterschied gilt in ähnlicher Weise für die schwächer basischen Verbindungen Diazepam und Coffein, wobei für beide Verbindungen die Ionenwechselwirkung viel schwächer ausgeprägt ist.

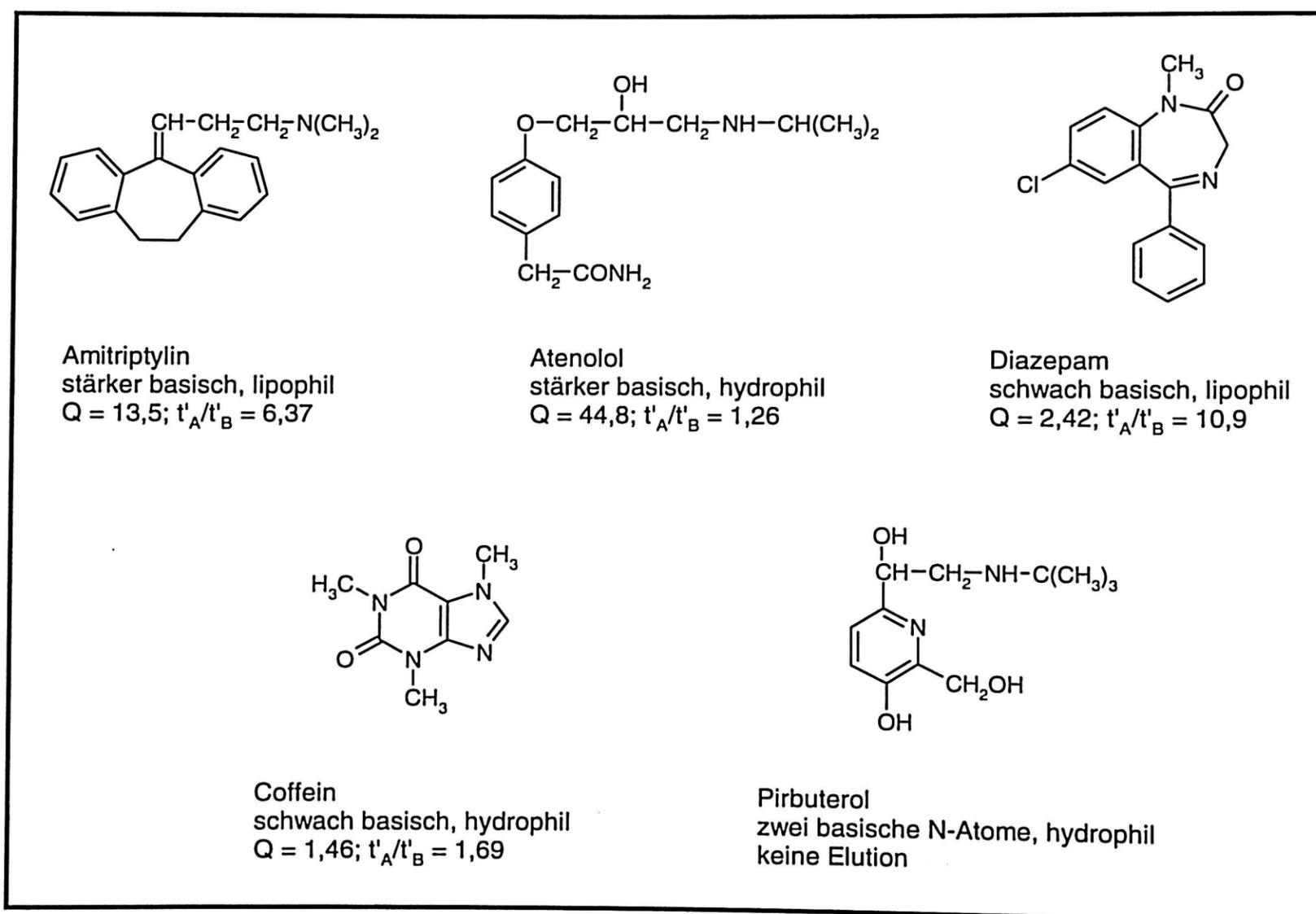


Abb. 2. Struktureinflüsse ausgewählter Verbindungen auf das Retentionsverhalten an der *Cation Duet*-Säule. $Q =$ Verhältnis der Netto-retentionszeiten $t'_{Cation Duet}/t'_{RPsec}$; $t'_A/t'_B =$ Netto-retentionszeitverhältnis zwischen den Eluenten A und B.

Auch für die übrigen Substanzen sind größere Q-Werte bei stärker basischen Verbindungen zu erkennen. Gleichzeitig zeigt sich, daß erwartungsgemäß die Umstellung von Eluent A auf den stärkeren Eluenten B bei den eher lipophileren Komponenten zu größeren t'_A/t'_B -Werten führt als bei den hydrophileren Verbindungen vergleichbarer Basizität.

Über die Beziehungen zwischen Molekülstruktur und Retentionszeit an RP - Phasen gibt es umfangreiche Untersuchungen [6-9]. Hingegen liegen über Kationenaustauscher/RP-Mischsäulen noch wenig Erfahrungen vor. Die Vorteile dieser Säule zur Trennung unterivatisierter Aminosäuren wurden von Chaves-das-Neves und Braga-Morais beschrieben [10]. Die Möglichkeit der gleichzeitigen Trennung von ionischen und nichtionischen Analyten wird in der Produktbeschreibung von Wilson et al. [11] hervorgehoben, wobei die dort mit 50 % Methanol/50 % H₂O als mobiler Phase beschriebenen Ergebnisse für Norephedrin, einige Benzodiazepine, tricyclische Antidepressiva und β -Blocker mit den in dieser Arbeit festgestellten Verhältnissen übereinstimmen.

Von Bedeutung ist, daß neben pH-Einflüssen und dem Anteil der organischen Komponente in der mobilen Phase auch die Art und Konzentration des Pufferkations die Retention an dieser Säule erheblich beeinflußt [11]. Da die Fähigkeit, bei gleichbleibendem pH-Wert den kationischen Analyten von den Ladungsstellen der SCX-Phase zu verdrängen in der Reihe



ansteigt, sinkt die Retentionszeit des Analyten in gleicher Reihenfolge des eingesetzten Pufferkations. Verdopplung der Na⁺-Konzentration von 0,025 mol/l auf 0,05 mol/l führt z. B. bei tricyclischen Antidepressiva zu einer Verkürzung der Retentionszeit um 30 bis 40%. Hieraus ergibt sich einerseits eine zusätzliche Möglichkeit der positiven Beeinflussung der chromatographischen Trennung, andererseits aber auch eine erhöhte Empfindlichkeit bei Schwankungen der Analysebedingungen.

Die Vor- und Nachteile der *Cation Duet*-Säule für den hier angestrebten Einsatz in der Systematischen Toxikologischen Analyse unter den gegebenen Bedingungen werden anhand der Gegenüberstellung der Chromatogramme des Testgemisches an dieser Säule für die Eluenten A und B mit dem an der Lichrosphersäule im Eluenten A in Abb. 3 deutlich. In Eluent A kommt es zu einer vorteilhaften Entzerrung der vor allem von basischen hydrophilen Verbindungen herrührenden Peaks am Beginn des Chromatogramms. Allerdings werden dabei gleichzeitig die Substanzen mit zwei basischen Gruppen sowie wichtige lipophile Verbindungen wie Amitriptylin über die übliche Meßzeit hinaus verschoben.

Beim Übergang zur mobilen Phase B liegen nur noch die Dikationen außerhalb des Meßbereiches, jedoch sind hier die hydrophilen Neutralverbindungen am Anfang des Chromatogramms zusammengedrängt. Wichtige Analyte wie Opiate, β -Blocker und Amphetamine (hier nicht einbezogen) gelangen in beiden mobilen Phasen in einen gut aufgelösten Retentionszeitbereich.

Verbindungen mit zwei oder mehr basischen Zentren sind bei pH 2,3 auf dieser Säule offensichtlich grundsätzlich nicht eluierbar und gehen der Detektion verloren. Zusätzlich besteht dabei jedoch die Gefahr, daß die anionischen Zentren der stationären Phase nach längerem Betrieb durch Dikationen belegt werden, und somit die Säule ihre Trennfähigkeit für kationische Analyte verliert. Nach Auskunft des Herstellers [12] kann dieses durch zwei Maßnahmen verhindert werden: Regeneration bei einem pH-Wert von maximal 8 oder Austausch der divalenten Kationen gegen Na⁺ in einem zusätzlichen Probenvorbereitungsschritt mittels einer vom Hersteller angebotenen SPE-Kartusche HyperSep IC-Ch.

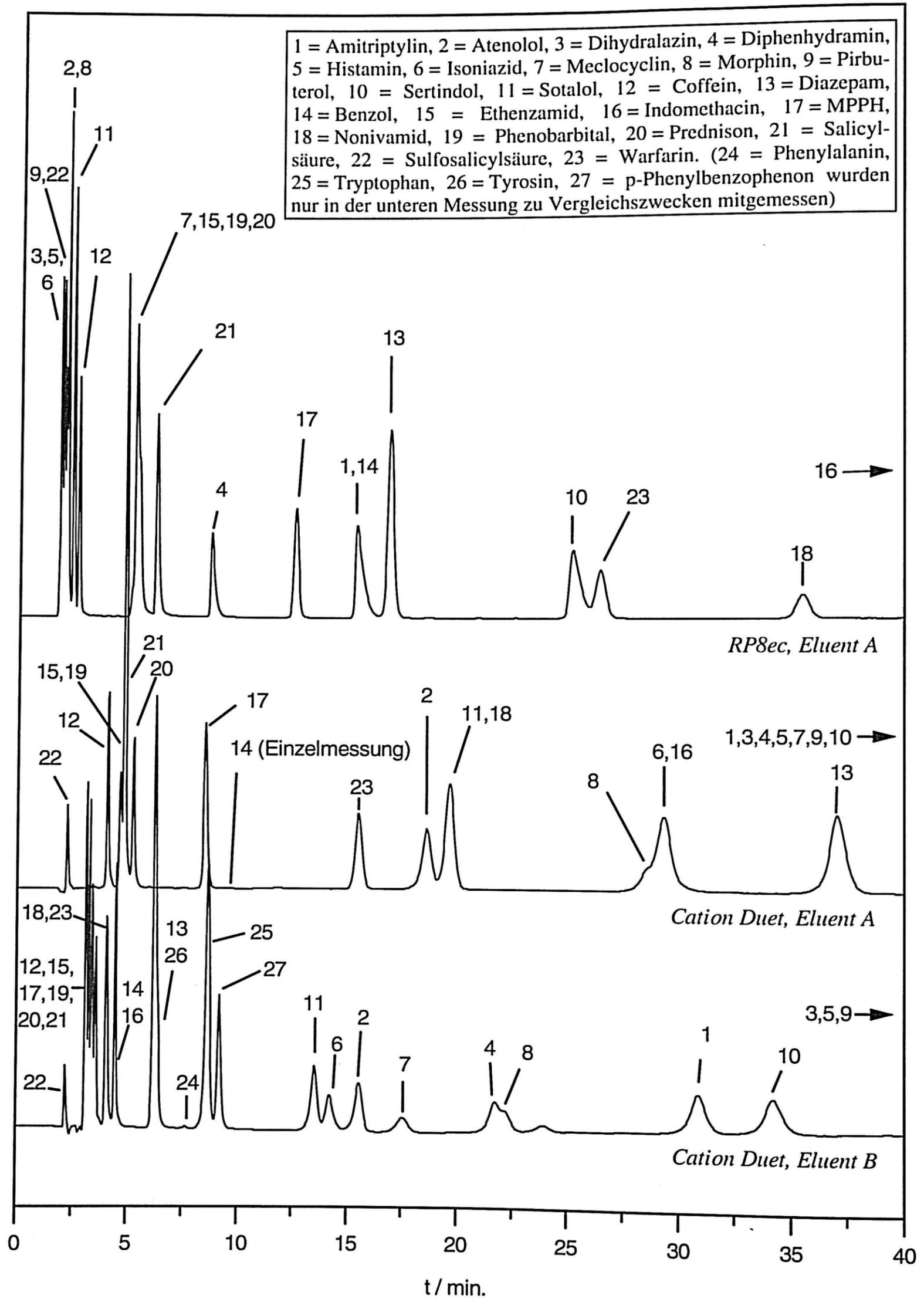


Abb. 3. Chromatogramme des Testgemisches an den Säulen Lichrospher RP8ec (mobile Phase A) und Hypersil Cation Duet (mobile Phasen A und B).

Neben der Trennfähigkeit für die durch Probenaufbereitung abgetrennten Analyte ist auch die Lage von Störsignalen, etwa durch mitextrahierte Matrixbestandteile, von Interesse. Dieses ist besonders wichtig, wenn bei stark hydrophilen Analyten das Serum nach Eiweißfällung ohne weitere Extraktionsschritte direkt chromatographisch untersucht wird.

Als Beispiel ist in Abb. 4 das Chromatogramm einer Serumprobe mit und ohne Zusatz von $2,5 \mu\text{g ml}^{-1}$ Sotalol nach Eiweißfällung in der mobilen Phase B dargestellt. Die offensichtlich kationische Zentren enthaltenden Matrixbestandteile dominieren bis zu 12 min., jedoch ist das Sotalol gut abgetrennt und bestimmbar. Auf der *RP8ec*-Säule werden diese Matrixbestandteile im wesentlichen innerhalb der ersten 2 Minuten eluiert, wobei Sotalol davon völlig überdeckt wird.

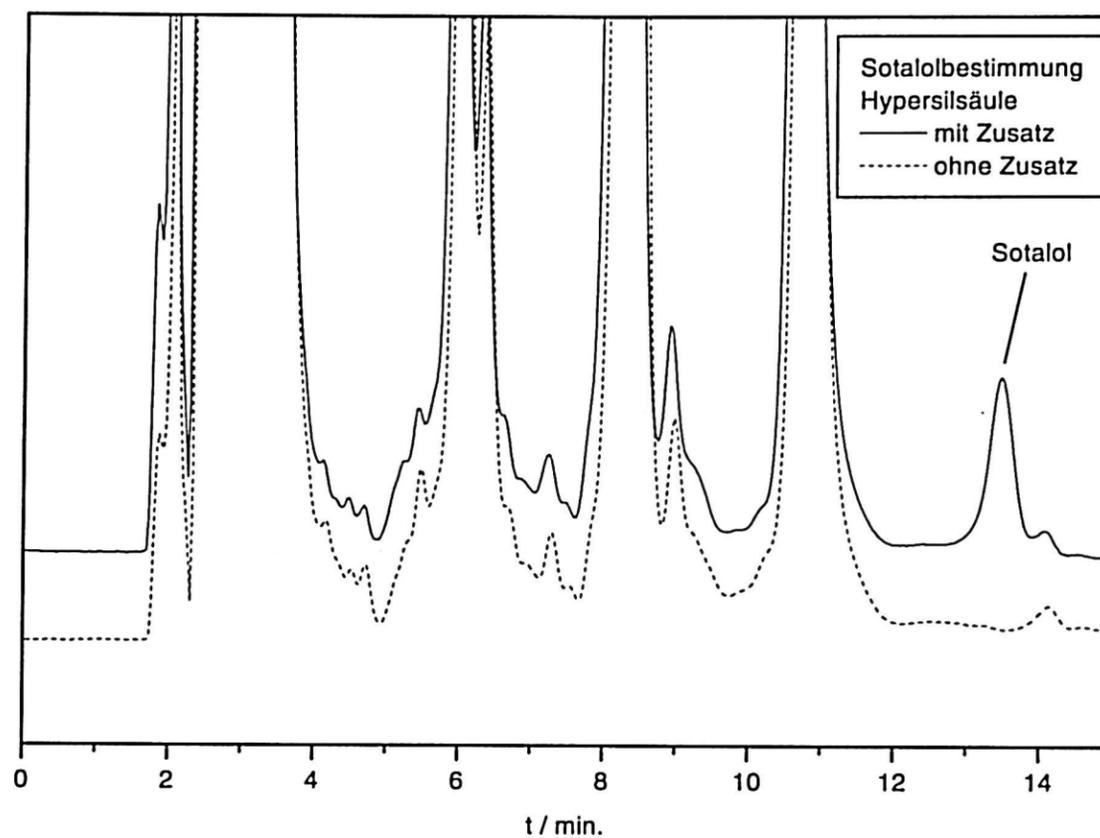


Abb. 4. Chromatogramm einer Serumprobe mit und ohne Zusatz von $2,5 \mu\text{g/ml}$ Sotalol. Probenaufbereitung: Eiweißfällung durch Zusatz von $200 \mu\text{l}$ Acetonitril zu $200 \mu\text{l}$ Serum, Vortexen und Zentrifugieren. $50 \mu\text{l}$ des Überstandes wurden direkt in die HPLC-Anlage injiziert.

3.3 Weitere Eigenschaften der Trennsäulen

Neben den Retentionsdaten wurde zusätzlich die Asymmetrie der gemessenen Peaks ermittelt. Des weiteren wurde jeweils die theoretische Trennstufenzahl bestimmt. Es zeigten sich keine gravierenden Unterschiede zwischen den getesteten Säulen. Die *Cation Duet*-Säule zeigte sogar im Mittel etwas symmetrischere Peaks als *ODS-AQ* und *C18-AQ*. Die allgemein für einen Wechsel zu $3\text{-}\mu\text{m}$ -Säulen ins Feld geführten Argumente höherer Trennleistung und symmetrischerer Peaks konnten somit im Rahmen dieser Untersuchung nicht bestätigt werden, was jedoch durch die zusätzlich veränderten geometrischen Dimensionen dieser Säulen bedingt sein kann.

4. Schlußfolgerungen

Von den untersuchten Säulen stellt vor allem die Hypersilsäule *Cation Duet* eine interessante Bereicherung für die Systematische Toxikologische Analyse (STA) in saurer mobiler Phase dar. Die Kombination von Reversed-Phase- und Kationenaustauschermaterial in einer Säule führt zu einer eindeutigen Verbesserung der Trennung basischer Substanzen geringer und mittlerer Lipophilie und läßt z. B. für Opiate, Amphetamine und β -Rezeptorenblocker deutliche Verbesserungen erwarten. Hier sind weitere Untersuchungen geplant.

Die befriedigende Erfassung aller für die STA relevanten Substanzen in einem isokratischen Lauf wird jedoch auch mit dieser Säule noch nicht erreicht, da lipophile Verbindungen mit einer basischen Funktion durch die Addition ionischer und hydrophober Wechselwirkungen und Verbindungen mit zwei oder mehr basischen Funktionen durch mehrfache ionische Bindungen an diesem Material zu stark retiniert werden.

Dank

Die Autoren danken den Firmen Bischoff, YMC Europe und Hypersil herzlich für die kostenlose bzw. kostengünstige Überlassung der HPLC-Säulen für diese Untersuchungen.

Literatur

- [1] F. Pragst, B.-T. Erxleben, S. Herre: UV-Spektrenbibliothek Toxischer Verbindungen. Inst. für Gerichtliche Medizin, Humboldt-Universität Berlin 1997.
- [2] Fa. Merck: Chrombook Merck. 2nd Ed., Katalog, Darmstadt 1998, S. 50.
- [3] Fa. Hypersil: HPLC Columns And Accessories 1998/99. Katalog, Runcorn 1998, S. 15.
- [4] Fa. YMC Europe: Technical Data ODS-AQ. Faltblatt, Schermbeck 1995, S. 2.
- [5] Fa. Bischoff: Columns - Packings. Katalogbeilage, Leonberg 1998, S. 6.
- [6] R. M. Smith: Functional group contributions to the retention of analytes in reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. A* 656 (1993) 381-415.
- [7] R. M. Smith and C. M. Burr: Retention prediction of analytes in reversed-phase high performance liquid chromatography based on molecular structure. V. CRIPES (Chromatographic Retention Index Prediction Expert System). *J. Chromatogr.*, 485 (1989) 325-340.
- [8] S. V. Galushko, A. A. Kamenchuk and G. L. Pit: Calculation of retention in reversed-phase liquid chromatography. IV. ChromDream software for the selection of initial conditions and for simulating chromatographic behavior. *J. Chromatogr. A*, 660 (1994) 47-59.
- [9] S. Herre, F. Pragst: Shift of the high-performance liquid chromatographic retention times of metabolites in relation to the original drug on an RP8 column with acidic mobile phase. *J. Chromatogr. B*, 692 (1997), 111 - 126.
- [10] H. J. Chaves-das-Nevas and Z. Braga-Morais: A new method for HPLC analysis of underivatized amino acids with evaporative light-scattering detection. *Anales de Quimica Int. Ed.* 93 (1997) 98-101.
- [11] I. Wilson, C. Collins, O. Weir, M. Kelly and M. Walshe: Simultaneous separation of ionic and non-ionic analytes. Produktbeschreibung der Hypersilsäulen Duet C18/SAX und C18/SCX, Runcorn, Cheshire, U.K., 1995.
- [12] O. Ax, Fa. Hypersil, Privatmitteilung.

*Kasuistik aus dem Arbeitskreis Klinische Toxikologie***Vergiftungen mit "Pontischem Honig"****H. Desel und H. Neurath**

Arbeitsgruppe Klinisch-toxikologische Analytik und Beratung, und Giftinformationszentrum-Nord der Länder Bremen, Hamburg, Niedersachsen und Schleswig-Holstein (GIZ-Nord), Zentrum Pharmakologie und Toxikologie, Georg-August-Universität Göttingen, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen (Email: hdesel@med.uni-goettingen.de)

Zusammenfassung

Durch die toxikologische Analytik konnte eine akute Vergiftung mit Grayanotoxin aus einem türkischen Honig, dem im Lebenskreis des Patienten aphrodisierende Wirkung zugesprochen wird, nachgewiesen werden.

Einleitung

Im Rahmen der Giftberatung wurden wir im vergangenen Jahr mehrfach bei Behandlungen von älteren männlichen Patienten türkischer Abstammung konsultiert, bei denen ohne bekannte Vorerkrankungen akute Episoden von hypotonen Kreislaufstörungen auftraten. Auch sorgfältig durchgeführte Anamneseerhebungen und umfangreiche diagnostische Maßnahmen führten in keinen Fall zu wegweisenden Befunden. Es ergab sich nur ein vager Verdacht für die Aufnahme von speziellem türkischen, sog. "pontischen" Honig. Diesem Honig wird im Lebenskreis der Patienten eine aphrodisierende Wirkung zugeschrieben.

Kasuistik

Ein 60j. männlicher Pat. türkischer Abstammung stellte sich mit AV-Blockierung, Bradykardie und Hypotonie neben Übelkeit und Erbrechen in der Notaufnahme vor. Keine ernsthaften Vorerkrankungen. Die Ergebnisse aller durchgeführten diagnostischen Untersuchungen war unauffällig. Der Patient gab erst nach wiederholter intensiver Befragung durch einen männlichen Untersucher zu, größere Mengen "Türkischen Honigs" verspeist zu haben. Er war bereit, eine Probe des Honigs zur toxikologischen Untersuchung zur Verfügung zu stellen.

Die primär ausgeprägten Beschwerden besserten sich innerhalb weniger Stunden spontan und waren am Folgetag nicht mehr zu beobachten.

Verdachtsdiagnose: Vergiftung mit Grayanotoxinen aus "pontischem Honig"

Methoden

Probenvorbereitung modifiziert nach Scott PM et al. (1971): Honigprobe mit MeOH/H₂O homogenisiert, pH-Einstellung auf 6,5. Extraktion mit CHCl₃, zur Trockene eingengt, aufgenommen in MeOH.



Abb. 1.
Dünnschichtchromatographischer Nachweis von Grayanotoxin 1 in „Pontischem Honig“.

Dünnschichtchromatographie (HPTLC) modifiziert nach Karakaya (1977): HPTLC 10 x 20 Kieselgel 60 F, Fließmittel Toluol/EtAc/Ameisensäure (5/4/1, v/v/v).

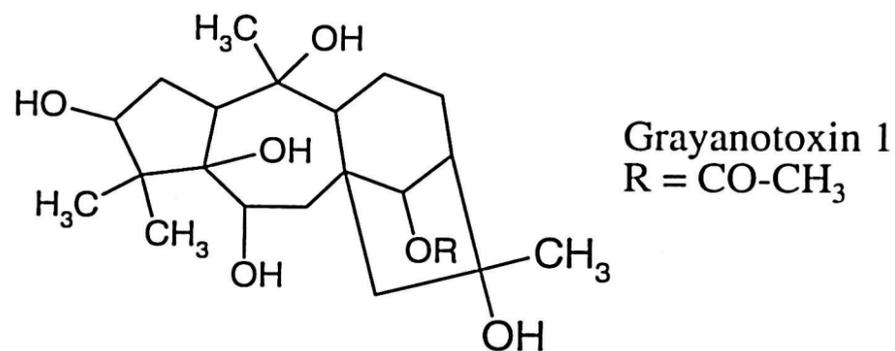
Anfärbung mit Vanillinperchlorsäure (Godins Reagenz). Identifizierung bei Tageslicht und UV-Licht (366 nm).

Als *Referenz* wurden Grayanotoxine aus aufgearbeitetem Pflanzenmaterial verwendet:

(*Rhododendron spec.*, Gartenzierform) modifizierte Aufarbeitung nach Karakaya (1977): 10 g Pflanzenmaterial, 48 h Soxhlet-Extraktion mit MEOH, einengen zur Trockne, mit MeOH/H₂O homogenisiert, pH-Einstellung auf 6,5. Extraktion mit n-Hexan, Filtration der wäßrigen Phase, Extraktion des Filtrates mit CHCl₃, zur Trockne eingengt, aufgenommen in MeOH.

Resultate

Im asservierten Honig wurde **Grayanotoxin 1** (Andromedotoxin) mittels HPTLC und spezifischer Anfärbung sicher nachgewiesen (Abb.1). Grayanotoxin 1 ist der toxikologisch wichtigste Bestandteil des aus *Rhododendron spec.* gewonnenen Honigs.



Diskussion

Durch die hier durchgeführte [aufwendige] toxikologische Analytik konnte die Diagnose einer Grayanotoxin-Vergiftung sicher gestellt werden. Die Symptomatik des Patienten ist als ausgesprochen typisch zu bezeichnen.

Literaturverzeichnis

1. P. M. Scott et al. *Fd. Cosmet. Toxicol.* 9 (1971) 179-184.
2. Karakaya *J.Fac.Pharm.(Ankara)* 7 (1977) 111-115.

*Kasuistik aus dem Arbeitskreis Klinische Toxikologie***Unvermutete Intoxikation mit Fluconazol****A. Schmoldt und S. Iwersen-Bergmann***Institut für Rechtsmedizin, Universität Hamburg, Butenfeld 34, 22529 Hamburg***Zusammenfassung**

Es wird über eine Fluconazolintoxikation berichtet, die sich bei einer chirurgischen Patientin protahiert, postoperativ entwickelte und schließlich in einen AV Block III° mit ventrikulärem Ersatzrhythmus und einer hypotonen Krise mit hypoxischem Koma GCS 7 mündete. Mutmaßliche Ursache war eine vorbestehende Niereninsuffizienz, auf die bei der Medikation nicht mit entsprechender Dosisreduktion reagiert wurde. Die Fluconazolkonzentration betrug maximal 95,4 µg/ml Plasma (therapeutisch bis 4 µg/ml).

Einleitung

Bei fraglichen Intoxikationen wird sich diagnostisch in der Klinik häufig auf anamnestische Angaben und in neuerer Zeit gerne auf Resultate aus Drogentestgeräten verlassen und - regional verschieden häufig - bei komatösen Patienten erst einmal Naloxon und Flumazenil gespritzt. Erst wenn dies offensichtlich nicht reicht, werden genauere Untersuchungen angefordert.

Kasuistik*Anamnese, Primärfund und -behandlung*

Nach einem zunächst normalen postoperativen Heilungsverlauf einer Schenkelhalsfraktur verschlechtert sich der Allgemeinzustand einer 48-jährigen Patientin zunehmend. Am 20. postoperativen Tag wird sie im Bett mit Schnappatmung, unterkühlt (Rektaltemperatur 29°C) und zunehmend komatös aufgefunden. Die Pupillen waren mittelweit und lichtstarr. Die Reaktion auf Schmerzreize war nur ungezielt. Da anamnestisch ein Alkoholabusus und Mißbrauch von Benzodiazepinen und Phenothiazinen bekannt war, wurden aufgrund der Verdachtsdiagnose Mischintoxikation zunächst 2 x 1 Ampulle Flumazenil verabreicht, ohne Erfolg. Auf der Intensivstation wurde ein AV-Block III° mit einem ventrikulären Ersatzrhythmus von 28/min. festgestellt, bei praktisch nicht meßbarem Blutdruck. Gaben von Atropin, Orciprenalin und schließlich Adrenalin brachten keine Besserung des AV-Blocks, so daß die Patientin maschinell beatmet und mit einem Schrittmacher versorgt werden mußte. Auch danach bestand noch weiterhin ein hoher Catecholaminbedarf.

Aufgrund der Verdachtsdiagnose einer Medikamentenintoxikation wurde uns am nächsten Tag eine Blutprobe der Patientin zur Untersuchung auf die o.g. Psychopharmaka sowie auf β -Blocker und Antiarrhythmica übersandt.

Toxikologische Analytik

Tox. Screening Mageninhalt:	Spuren von Promethazin
Tox. Screening Urin:	Promethazin, Levomepromazin, Fluconazol Keine Hinweise auf β -Blocker, Calciumantagonisten und Antiarrhythmika
Konzentrationen im Serum:	0,07 µg/ml Levomepromazin 0,34 µg/ml Promethazin 95,4 µg/ml Fluconazol !!

Die Werte für Promethazin und Levomepromazin waren im Vergleich zu therapeutischen Konzentrationen nur leicht erhöht. Die Konzentration von Fluconazol war jedoch 20-fach zu hoch. Bei der telefonischen Befunddurchgabe stellte sich bei der mittlerweile ausführlicheren Anamnese heraus, daß die Patientin wegen einer Herpes- und Pilzkeratitis bei Zustand nach zweimaliger Hornhauttransplantation das Antimykoticum Fluconazol in einer Dosierung von 2 x 100 mg/Tag erhielt. Außerdem wurde eine Niereninsuffizienz bekannt, mit Neigung zu gelegentlicher Elektrolytentgleisung

Verlauf und Therapie

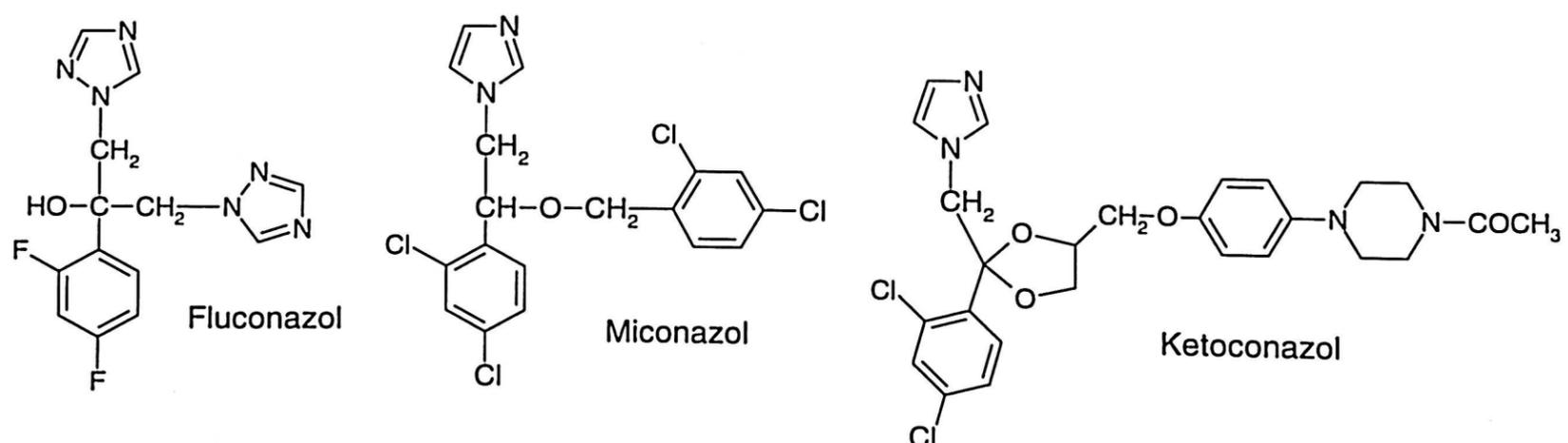
Nach Vorliegen des Ergebnisses wurde die Patientin 3 x 3 Stunden dialysiert, wodurch der Fluconazolspiegel auf 29,4 µg/ml und nach einer weiteren Dialyse auf 20,7 µg/ml abfiel und 3 Tage später auf 1,4 µg/ml ohne weitere Dialyse sank. Der Zustand der Patientin besserte sich bereits nach der letzten Dialyse deutlich: Es bestand wieder ein Sinusrhythmus und nur noch ein geringer Catecholaminbedarf. Später ergaben sich dann allerdings noch andere, davon unabhängige Komplikationen.

Methoden

Gaschromatographie mit massenselektiver Detektion (GC/MS) nach Festphasenextraktion bei pH 8,5 mit Papaverin als internem Standard.

Diskussion

Der Fall dieser ersten Fluconazolintoxikation mit Symptomen, die an eine Calciumkanalblocker-Intoxikation denken lassen, zeigt unseres Erachtens deutlich den Stellenwert der klinisch toxikologischen Analytik und welche Bedeutung auch die fachliche Kommunikation mit der Klinik haben kann. Fluconazol gehört zur Gruppe der neueren, auch systemisch anwendbaren antimykotisch wirkenden Azol-Derivate. Im Gegensatz zum Ketoconazol oder Miconazol ist die Imidazol-Gruppe durch Triazol-Gruppen substituiert was zusammen mit der OH-Gruppe zu einer geringeren Lipophilie führt. Die Bindung an Albumin ist gering, Fluconazol ist gut gewebeängig und das Verteilungsvolumen liegt bei 0,7 l/kg. Entsprechend der höheren Hydrophilie wird es zu über 80% unmetabolisiert renal ausgeschieden. Die Clearance ist proportional zur Creatininclearance.



Offensichtlich wurde hier die wegen der Niereninsuffizienz notwendige Dosisreduktion nicht in ausreichendem Maße berücksichtigt, so daß sich protrahiert eine massive Intoxikation entwickeln konnte.

*Kasuistik aus dem Arbeitskreis Klinische Toxikologie***Intoxikation mit Flupenthixol**

U. Demme und R. Werner

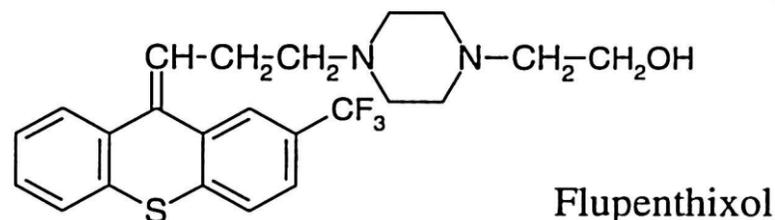
*Institut für Rechtsmedizin der Friedrich-Schiller-Universität, Fürstengraben 23, D-07740 Jena***Zusammenfassung**

Durch fluorimetrische Detektion nach Behandlung mit konzentrierter Phosphorsäure konnte Flupenthixol im Serum einer bewußtlosen Patientin in einer Konzentration von 0,06 µg/ml (12 h später 0,02 µg/ml) nachgewiesen werden. Da dieser Wert deutlich über den in der Literatur angegebenen therapeutischen Spiegeln liegt, ließ sich durch diese Ergebnisse die Aufnahme einer Überdosis bestätigen.

Keywords: Flupenthixol, Fluoreszenz, Intoxikation

Einleitung

Flupenthixol gehört zu den tricyclischen Neuroleptika auf Thioxanthen-Basis und wird zur Behandlung von Psychosen mit depressiver Symptomatik sowie bei Angst-, Erschöpfungs- oder Verstimmungszuständen eingesetzt.



Insbesondere aufgrund dieser Indikationen ist Flupenthixol möglichst in den Kreis der durch eine "general-unknown"-Analyse bei Verdacht auf Vergiftung zu erfassenden Substanzen einzubeziehen. Die therapeutischen Spiegel sind sehr niedrig (0,001 - 0,015 µg/ml [1], 0,0005-0,002 µg/ml [2]), in den genannten Tabellen sind keine Werte für toxische Konzentrationen angegeben.

Kasuistik und toxikologische Analytik

Eine 36-jährige Frau, die an Depressionen litt, wurde bewußtlos, aber Herz-Kreislauf-stabil auf die Intensivstation eingeliefert. Es bestand der Verdacht auf eine Vergiftung mit Psychopharmaka, speziell mit Flupenthixol (20 Tabletten Fluanxol zu 5 mg = 100 mg Flupenthixol). Von der Intensivstation war auf Grund der Anamnese eine Untersuchung auf tricyclische Antidepressiva und Flupenthixol angefordert worden.

Der immunchemische FPIA-Test auf TCA ergab einen Wert von 0,03 µg/ml, mit Hilfe der GC-MS [3] wurde in Übereinstimmung damit eine Konzentration von 0,025 µg Trimipramin/ml Serum nachgewiesen. Flupenthixol ließ sich nicht nachweisen. Da es spät eluiert wird (RI = 3050, [4]) und relativ polar ist, bedeutete dieses negative Resultat keinen Ausschluß einer Aufnahme dieses niedrig dosierten Psychopharmakons - auch nicht einer Überdosis.

Eine parallel durchgeführte dünnschichtchromatographische Untersuchung der Magenspülflüssigkeit zeigte in dem Laufmittelgemisch Ethylacetat/Methanol/Ammoniak (Nr.4 in [5])

neben Trimipramin und Coffein einen Substanzfleck mit einem R_f -Wert von 41. Da dieser Wert weitgehend dem R_{fc} -Wert des Flupenthixols entsprach ($R_{fc} = 46$ [5]), wurde diese Substanz mit Phosphorsäure und UV-Bestrahlung (366 nm) detektiert. Die charakteristische orange Fluoreszenz bestätigte die Anwesenheit von Flupenthixol und durch den Nachweis in der Magenspülflüssigkeit die akute Aufnahme. Die Fluoreszenz nach Einwirkung starker Säure [6] wurde auch zur schnellen Quantifizierung im Serum ausgenutzt. Eine analog (ohne inneren Standard) aufgearbeitete Serumprobe wurde nach dem Eindampfen mit konzentrierter Phosphorsäure versetzt. Parallel dazu wurden Serumproben leer und nach Zusatz von 50 und 150 ng/ml Flupenthixol aufbereitet. Durch fluorimetrische Messung konnte eine Konzentration von 0,06 µg/ml Flupenthixol im Serum der Patientin ermittelt und der Verdacht auf eine Überdosierung bestätigt werden. Eine 12 h später entnommene Blutprobe zeigte einen Spiegel von 0,02 µg/ml Serum, diese Abnahme entsprach der deutlichen Besserung des klinischen Bildes der Patientin.

Methode

Sowohl für die GC-MS als auch für die Fluorimetrie wurden 1 ml Serum (im Fall der GC/MS + 100 ng Etoloxamin als interner Standard) mit NaHCO_3 auf pH 9 gestellt, mit 5 ml n-Hexan/Ethylacetat (7:3) extrahiert, und die organische Phase in 2 ml 1 N H_2SO_4 reextrahiert. Nach pH-Umstellung auf pH = 9 ($\text{NaOH} + \text{NaHCO}_3$) wurde mit 2ml Chloroform extrahiert und die organische Phase unter Stickstoff zur Trockne eingedampft. Für die fluoreszenzspektrometrische Messung (Fluoreszenz-Spektrometer LS 50b der Fa. PERKIN-ELMER) wurde der Rückstand gründlich in 3 ml H_3PO_4 , conc. aufgenommen und das Excitationsspektrum von 320 bis 500 nm ($\lambda_{em} = 540$ nm) registriert. Aus der Höhe des Intensitätsmaximums bei 284 nm konnte mit Hilfe der Eichwerte die Konzentration berechnet werden.

Diskussion

Die vorgestellte Kasuistik unterstreicht die bekannte Tatsache, wie wichtig eine gründliche Anamnese und die Übersendung des geeigneten Untersuchungsmaterials für die toxikologisch-chemische Diagnostik sein können. Wäre in diesem Fall keine Anamnese übermittelt und keine Magenspülflüssigkeit übersandt worden, wäre die Aufnahme von Flupenthixol nicht nachgewiesen worden.

Die chromatographische Untersuchung des Extrakts der Magenspülflüssigkeit (es konnten nur Trimipramin, Flupenthixol sowie Coffein nachgewiesen werden) bestätigte zusätzlich zur GC-MS-Analyse des Serums, daß sehr wahrscheinlich keine weiteren Wirkstoffe aufgenommen wurden.

Der Fall zeigt ferner, daß spezielle Substanzeigenschaften - wie hier die intensive Fluoreszenz in stark saurem Medium - zur Detektion genutzt werden können, wenn die Isolation aus dem biologischen Material bekannt ist. Außer der direkten fluorimetrischen Messung wäre hier auch eine Messung der Fluoreszenz auf der DC-Platte möglich gewesen.

Obwohl in den zur Verfügung stehenden Serum-Spiegeltabellen [1,2] keine toxischen Konzentrationen für Flupenthixol angegeben sind, spricht der gemessene Wert - insbesondere unter Berücksichtigung der anamnestischen Angaben - für eine Überdosierung des Flupenthixols.

Literatur

- [1] D.R.A. Uges et al.: TIAFT-Bulletin, Vol. 26, No. 1, Supplement, 1996.
- [2] M. Schulz, A. Schmoldt: Anaesthesist 43 (1994) 835.
- [3] M. Thoben, U. Demme: Effektive Flüssig-Flüssig-Extraktionsmethode zum Nachweis von Arznei- und Giftstoffen im Serum mittels GC-MS. 76. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin, Zürich 1996.
- [4] A.C. Moffat et al. Report VII of the DFG Commission for Clinical-Toxicological Analysis, Special Issue of the TIAFT-Bulletin VCH, Weinheim 1987.
- [5] K. Pflieger, H.H. Maurer, A. Weber: Mass Spectral and GC Data, VCH, Weinheim 1992.
- [6] S. Laufer, E. Schmid und F. Weist: Arzneim.-Forsch. (Drug Res.), 19 (1965) 1969.

Stellenausschreibung

Promovierter Diplom-Chemiker

für die Abteilung Forensische Toxikologie
im Institut für Rechtsmedizin der Universität Leipzig

Im Institut für Rechtsmedizin der Universität Leipzig wird zum 01. 10. 98 die Stelle eines wissenschaftlichen Mitarbeiters der Abt. Forensische Toxikologie frei. Die Aufgaben umfassen Untersuchungs- und insbesondere Forschungstätigkeit zur toxikologischen Analytik (Nachweis, Identifikation und Gehaltsbestimmung von Giften, Drogen, Alkohol - vorwiegend in biologischem Probematerial).

Bewerber sollten ein abgeschlossenes Hochschulstudium der Chemie (vorzugsweise analytische oder Physikochemie), Promotion und eine toxikologische Spezialisierung aufweisen sowie mit chromatographischen und spektrometrischen Analysenverfahren vertraut sein.

Bewerber mit einschlägigen Erfahrungen werden bevorzugt.

Bewerbungen sind umgehend zu richten an:

Prof. Dr. med. Reinhard Vock
Komm. Institutsdirektor
Institut für Rechtsmedizin der Universität Leipzig
Johannisallee 28
04103 Leipzig

Änderung des § 24a des Straßenverkehrsgesetzes und Bericht der Grenzwertkommission

1. § 24a des Straßenverkehrsgesetzes

In zwei Sitzungen am 27.04 und am 28.04 1998 hat der Bundestag folgende Änderungen des § 24a des Straßenverkehrsgesetzes beschlossen [1]:

- (1) Ordnungswidrig handelt, wer im Straßenverkehr ein Kraftfahrzeug führt,
 1. obwohl er 0,40 mg/l oder mehr Alkohol in der Atemluft oder 0,8 Promille oder mehr Alkohol im Blut oder eine Alkoholmenge im Körper hat, die zu einer solchen Atem- oder Blutalkoholkonzentration führt, oder
 2. obwohl er 0,25 mg/l oder mehr Alkohol in der Atemluft oder 0,5 Promille oder mehr Alkohol im Blut oder eine Alkoholmenge im Körper hat, die zu einer solchen Atem- oder Blutalkoholkonzentration führt."
- (2) Ordnungswidrig handelt, wer unter der Wirkung eines in der Anlage zu dieser Vorschrift genannten berauschenden Mittels im Straßenverkehr ein Kraftfahrzeug führt. Eine solche Wirkung liegt vor, wenn eine in dieser Anlage genannte Substanz im Blut nachgewiesen wird. Satz 1 gilt nicht, wenn die Substanz aus der bestimmungsgemäßen Einnahme eines für einen konkreten Krankheitsfall verschriebenen Arzneimittels herrührt.

Anhang: Liste der berauschenden Mittel und Substanzen

Berauschende Mittel	Substanzen
Cannabis	Tetrahydrocannabinol (THC)
Heroin	Morphin
Morphin	Morphin
Kokain	Benzoyllecgonin
Amphetamin	Amphetamin
Designer-Amphetamin	Methylenedioxyethylamphetamin (MDE)

- (3) Ordnungswidrig handelt auch, wer die Tat fahrlässig begeht.
- (4) Die Ordnungswidrigkeit kann in den Fällen des Absatzes 1 Nr. 1 und des Absatzes 2 mit einer Geldbuße bis zu dreitausend Deutsche Mark und im Falle des Absatzes 1 Nr. 2 mit einer Geldbuße bis zu eintausend Deutsche Mark geahndet werden. Im Falle des Absatzes 1 Nr. 2 in Verbindung mit Absatz 3 beträgt der Regelsatz für die Geldbuße zweihundert Deutsche Mark.
- (5) Das Bundesministerium für Verkehr wird ermächtigt, durch Rechtsverordnung im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Gesundheit und dem Bundesministerium der Justiz mit Zustimmung des Bundesrates die Liste der berauschenden Mittel und Substanzen in der Anlage zu dieser Vorschrift zu ändern oder zu ergänzen, wenn dies nach wissenschaftlicher Erkenntnis im Hinblick auf die Sicherheit des Straßenverkehrs erforderlich ist."

[1] Bundesgesetzblatt Jahrgang 1998 Teil I Nr. 24, S 795, ausgegeben am 30. April 1998 und Nr. 25, S. 811, ausgegeben am 8. Mai 1998.

2. Aus der Grenzwertkommission

Am 01.08.1998 ist § 24a StVG in Kraft getreten. Hiernach handelt ordnungswidrig, wer unter der Wirkung von Cannabis, Heroin, Morphin, Cocain, Amphetamin oder Designeramphetaminen im Straßenverkehr ein Kraftfahrzeug führt. Weiterhin wird im Gesetz geregelt, daß eine "solche Wirkung" dann vorliegt, wenn THC, Morphin, Benzoylecgonin, Amphetamin, MDMA oder MDE im Blut nachgewiesen wird und diese Substanzen nicht aus einer bestimmungsgemäßen Einnahme eines für einen konkreten Krankheitsfall verschriebenen Arzneimittels herrühren. Die Grenzwertkommission, eine gemeinsame Arbeitsgruppe der GTFCh, der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Verkehrsmedizin, hat sich seit der Gründung 1993 intensiv u.a. mit den Fragen beschäftigt, die im Zusammenhang mit dem § 24 a aufgeworfen werden. So haben viele Mitglieder der Grenzwertkommission an dem bekannten Schulungsprogramm für Polizeibeamte, welches im Auftrag der Bundesanstalt für Straßenwesen erarbeitet wurde, mitgewirkt. Polizeibeamte, die an dem Schulungsprogramm teilgenommen haben, werden in die Lage versetzt, u. a. die für Drogen typischen Verhaltensauffälligkeiten bei Verkehrsteilnehmern zu erkennen.

Weiterhin hat die Grenzwertkommission bei der Erarbeitung eines Konzeptes mitgewirkt, um die Qualifikation von Untersuchungslabors, die den Nachweis der Substanzen in Blutproben erbringen müssen, zu verbessern. So werden jetzt durch die GTFCh regelmäßig entsprechende Ringversuche angeboten. Auch wurden Richtlinien für die Durchführung von Laboruntersuchungen verabschiedet.

Letztendlich hat sich die Grenzwertkommission u. a. unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Ringversuche sehr ausführlich mit der Festlegung analytischer Grenzwerte für die im § 24a genannten Substanzen befaßt. Bei den analytischen Grenzwerten handelt es sich nicht um die im einzelnen mit einer Methode erreichbaren Nachweisgrenze, sondern es handelt sich um Konzentrationen, die als Richtlinien (Grenzwerte) dienen, um die Frage zu beantworten, bei welcher Konzentration für die verschiedenen Substanzen ein sicherer qualitativer Nachweis im Hinblick auf § 24 a geführt werden kann. Die Grenzwertkommission schlägt für die einzelnen in der Anlage zu § 24 a genannten Substanzen folgende analytische Grenzwerte für die Blutuntersuchung vor:

THC	2 ng/ml	Morphin (freie Form)	20 ng/ml
Benzoylecgonin	150 ng/ml	Amphetamin	50 ng/ml
MDMA	50 ng/ml	MDE	50 ng/ml

Die analytischen Grenzwerte setzen Methoden voraus, die soweit optimiert sind, daß die erreichbare Nachweisgrenze unterhalb der genannten Konzentrationen liegt. Die Arbeitsgruppe „Qualitätskontrolle“ der GTFCH beschäftigt sich derzeit mit den Methodvalidierungen und wird u. a. die Mindestanforderungen an Analysemethoden festlegen.

Weiterhin beschäftigt sich die Grenzwertkommission auch mit den Fragen rund um die Grenzwerte für die absolute Fahruntüchtigkeit nach Drogen/Medikamentenkonsum. In diesem Zusammenhang wird eine umfassende Datensammlung erstellt. Hierüber wurde auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft der Rechtsmedizin in Jena 1997 bereits berichtet.

Die nächste Sitzung der Grenzwertkommission wird Ende November 1998 stattfinden. Zu diesem Zeitpunkt dürften die ersten Erfahrungen mit § 24 a StVG vorliegen und Gegenstand eingehender Diskussionen sein.

Buchbesprechung

Kriminaltechnik und Spurenkunde - Lehrbuch für Ausbildung und Praxis

Wolfgang Zirk und Gottfried Vordermaier, FH Schriftenreihe Polizei, Richard Boorberg Verlag GmbH & Co, Stuttgart • München • Hannover • Berlin • Weimar • Dresden • Boorberg 1998; 252 Seiten, Broschur, DM 41,- ISBN 3-415-02442-3

F. Pragst

Institut für Rechtsmedizin der Humboldt-Universität Berlin, Hannoversche Str. 6, 10115 Berlin

Dieser in der FH-Schriftenreihe Polizei erschienene Band wendet sich als Aus- und Fortbildungsbuch vor allem an Vollzugsbeamte der Polizei und soll die Brücke zwischen polizeilicher Praxis und kriminaltechnischem Laboratorium spannen.

In einem einleitenden Kapitel werden die Stellung der Kriminaltechnik in der Gesamtheit der Kriminalwissenschaften charakterisiert, die zentrale Bedeutung der Spur in der Kriminaltechnik anhand einer Charakterisierung von 26 speziellen Arbeitsbereichen dargelegt und die Rechtsgrundlagen für den Einsatz dieser Techniken aufgeführt. Im Abschnitt 2 finden sich diese Arbeitsgebiete in der Organisationsform eines modernen kriminaltechnischen Instituts wieder, wobei einige Arbeitsfelder der operativen Kriminaltechnik wie des Tatorttrupps, der Entschärfer für Spreng- und Brandvorrichtungen oder die Täterfallen eine gesonderte Abhandlung erfahren.

Der Sachbeweis im Ermittlungsvorgang, Regeln für das Verhalten am Tatort und häufig dabei begangene Fehler werden im Abschnitt 3 behandelt. Daran schließen sich im Kapitel 4 eine Klassifizierung der Spuren, Hinweise zur systematischen Spurensuche, zur Kennzeichnung erkannter Spuren, zu deren Sicherung, Dokumentierung und Verpackung an.

In den darauffolgenden Abschnitten werden diese allgemeingültigen Ausführungen an speziellen Arbeitsgebieten konkreter dargelegt, wie Formspuren von Tatwerkzeugen und nach Überwindung verschiedener Schließeinrichtungen, Schuh- und

Fahrzeugspuren, Spuren an und nach Gebrauch von Schußwaffen, Untersuchung von Urkunden und Schriftproben, Fragen der Untersuchung von Brand- und Explosionsursachen.

Weitere der insgesamt 14 Kapitel beschäftigen sich mit dem Einsatz moderner physikalischer und chemischer Methoden (z. B. Rasterelektronenmikroskopie, Untersuchung von Fasern, serologische und toxikologische Untersuchungen, Daktyloskopie sowie Kriminalfotographie).

Im Kapitel 14 werden die vorher vermittelten Kenntnisse auf die Todesermittlung angewendet und die dabei aufgetretenen Besonderheiten, so auch die Abgrenzung der Kompetenzbereiche von Gerichtsmedizin und Kriminaltechnik, aufgezeigt. Das Buch schließt mit einem kurzen „multiple choice“ Test zu den vorab behandelten Inhalten.

Insgesamt ist die sehr große inhaltliche Breite des Buches auf das Lehrprogramm der polizeilichen Vollzugsbeamten abgestimmt und läßt eine detaillierte Darlegung spezieller Fragestellungen oder die tiefere Behandlung von konkreten Beispielen und entsprechende Illustration nicht zu. Es kann aber über diesen Leserkreis hinaus auch für Wissenschaftler, die in der forensischen Toxikologie oder forensischen Chemie tätig sind, als ein sehr nützlicher Gesamtüberblick über das Arbeitsgebiet der polizeilichen und polizeitechnischen Ermittlungs- und Untersuchungstätigkeit dienen.

4. Wissenschaftliches Symposium über
Drogen / Medikamente und Verkehrssicherheit

in Hamburg am 22. August 1998

Anlässlich des 60. Geburtstags von

Prof. Dr. Achim Schmoldt,

Leiter der toxikologischen Laboratorien des Instituts für Rechtsmedizin am Universitäts-Krankenhaus Eppendorf, veranstaltet die Hamburger Rechtsmedizin in Kooperation mit dem BUND GEGEN ALKOHOL IM STRASSENVERKEHR E. V., Landesektion Hamburg erneut ein wissenschaftliches Symposium zur Problematik von Drogen und Medikamenten im Straßenverkehr. Die Veranstaltung findet im Universitäts-Krankenhaus Hamburg, Eppendorf (UKE) statt (s. Skizze)

K. Püschel

F. Grosse

Programm

Zeit und Ort: Samstag, 22.8.1998, 10:00-14.00 Uhr, UKE - Hörsaal Anatomie, Zugang über das Institut für Rechtsmedizin (s. Skizze).

Th. Daldrup, Düsseldorf: Heroinkonsum und Straßenverkehrssicherheit

H. Käferstein, Köln: Das Schulungsprogramm der Bundesanstalt für das Straßenwesen:
Drogenerkennung durch Polizeibeamte

R. Thomasius, Hamburg: Ecstasy und andere synthetische Drogen: Konsummuster, Rauschwirkungen und -folgen

R. Braun, M. Schulz, Eschborn: Arzneimittel und Verkehrssicherheit - unterschiedliche Risikoprofile

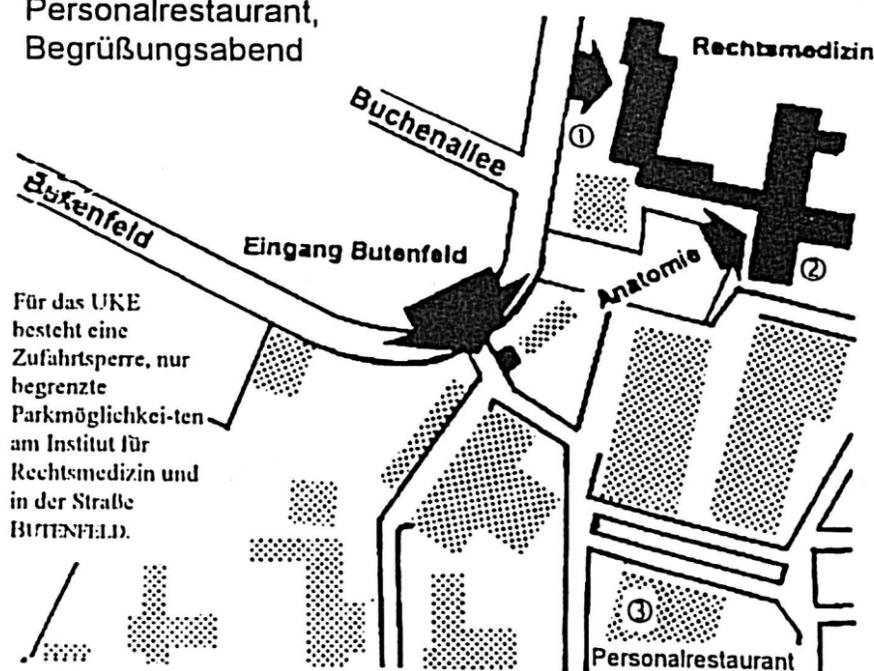
R. Wennig, Luxemburg: Die Drogenproblematik im Straßenverkehr im europäischen Kontext

K. Püschel, Hamburg: Laudatio: Toxikologie rund um die Uhr

Anmeldungen zu diesem Symposium werden an die nachfolgende Adresse erbeten:

Institut für Rechtsmedizin
 der Universität Hamburg
 Frau S. Knüfermann
 Butenfeld 34
 22529 Hamburg
 Tel. (040) 47 17-21 30
 Fax (040) 47 17-39 34

- (1) Institut für Rechtsmedizin
- (2) Anatomie, Hörsaal
- (3) Personalrestaurant, Begrüßungsabend



Letzte Ankündigung des Workshops 1998 der GTFCH

Beginn : 10. September 1998 um 13.00 Uhr (Ab 12.00 Uhr Imbiss)
Ende : 11. September 1998 um 14.00 Uhr (inkl. Imbiss und Abschlußdiskussion)
Ort : **Centre Universitaire de Luxembourg**

Vorgesehene Themen :

- Qualitätsansprüche an die quantitativen MS-Untersuchungen. (N.N.)
- Fahren unter Drogeneinfluss: Interpretation praktischer Fälle (P. Iten, Zürich)
- Nicht-immunologische Tests : Vorprüfungen auf verschiedene Giftstoffe.
(M. Möller et al., Homburg)
- Halbquantitatives Screening mittels GC/MS im Serum. (U. Demme, Jena)
- Bestimmung von Buprenorphin mittels LC-MS. (E. Lacassie, Limoges)
- Nachweis von GHB bei Sexualverbrechen. (A. Verstraete, Gent)
- Bestimmung von Rauschgiften mittels Kapillarelektrophorese. (M. Yegles, Luxembourg)

**Anmeldung : bis 01.08.1998 : Laboratoire National de Santé, Division Toxicologie
Centre Universitaire de Luxembourg
162a, avenue de la Faïencerie, L-1511 Luxembourg
Tel : (352) 46 66 44-474 /476 Fax : (352) 22 13 31**

Um eine möglichst baldige Anmeldung wird gebeten, da wir aus räumlichen Gründen zu einer Begrenzung der Teilnehmerzahl auf 80 gezwungen sind. Es sind bereits 50 Anmeldungen erfolgt.

Unkostenbeitrag : DM 120,00 (1 DM = ungefähr 21 LUF)
Kontonummer : 000-434324, Deutsche Apotheker- und Ärztebank, Saarbrücken
(BLZ 590 906 26).

Hotels : Bitte unter dem Stichwort « Workshop GTFCh » selbst Zimmer mittels Formular (folgende Seite) bestellen. In 4 Hotels sind Zimmerkontingente bis zum 07.08.98 (Optionsschluß) reserviert!
Die Reservierungen werden vom „Luxembourg Convention Bureau“ bestätigt.

Prof. Dr. R. Wennig Dr. S. Schneider Dr. M. Yegles G. Asselborn

Workshop der GTFCh
CENTRE UNIVERSITAIRE DE LUXEMBOURG
10 + 11 / 09 / 1998

RESERVATION D'HOTEL -HOTEL BOOKING -ZIMMERRESERVIERUNG

Prière de renvoyer avant le 7 août 1998 à l'adresse suivante:
 Please return before 7th August 1998 to the following address:
 Bitte vor dem 7. August an folgende Adresse senden:

Luxembourg Convention Bureau
B. P. 181
L - 2011 Luxembourg
Tél.: 227565 - Fax 46 70 73

Nom/Name Prénom/first name/Vorname.....
 Firme/Association
 Adresse/address
 Telephone Fax

Hotels single/EZ double/DZ
Cat. I	3.555,- LUF	4.815,- LUF
Cat. II	2.300 - 2.600,- LUF	2.850 - 3.000,- LUF

Bain/douche, petit-déjeuner et service compris / bath/shower, breakfast and service included / Bad/Dusche, Frühstück und Bedienung inbegriffen.

En cas d'arrivée après 18.00 h, toute réservation doit être garantie par carte de crédit. In case of arrival after 6 p. m. reservations must be guaranteed by credit card. Alle Reservierungen müssen per Kreditkarte garantiert werden, falls die Ankunft nach 18.00 Uhr erfolgt.

Carte: N°:

Expiry date: Cardholder:

Date d'arrivée	Date de départ
Arrival date	Departure date
Anreisetag	Abreisetag

Comme les contingents dans les différents hôtels sont limités, les réservations seront faites dans l'ordre de leur arrivée. If requested hotel not available arrangements will be made in the next following category. Da die Zahl der reservierten Zimmer in den einzelnen Hotels begrenzt ist, wird die Reihenfolge der Buchungseingänge als ausschlaggebend betrachtet.

.....
 Date

.....
 Signature

Confirmation de la réservation sera envoyée et à la personne de contact mentionnée ci-dessus et à l'hôtel. Confirmation of the reservation will be sent to both the above mentioned contact person and the hotel. Eine Buchungsbestätigung wird sowohl an die obengenannte Kontaktperson als auch an das Hotel geschickt.

2. Ankündigung: 11. Symposium der GTFCh vom 22. - 24. April 1999

von Donnerstag bis Samstag im Kultur- und Tagungszentrum „Alte Mälzerei“

Mosbach '99 rückt näher!

Tagungspräsident: Prof. Dr. rer.nat. Rolf Aderjan

Programm:

22. April	vormittags	Sitzungen der Arbeitsgruppen der GTFCh (Die Termine werden noch bekannt gegeben)
	nachmittags	Satelliten-Symposium „Marker mißbräuchlichen Alkoholkonsums - klinische und rechtliche Bedeutung“ organisiert von der Firma Roche Diagnostics-Boehringer, Mannheim (Themen siehe Seite 79)
23. April	vormittags	wissenschaftliches Programm
	nachmittags	wissenschaftliches Programm
	abends	STAS-Festsitzung und Festabend
24. April	vormittags	wissenschaftliches Programm Mitgliederversammlung
	nachmittags	Ende der Tagung, ca. 14:00 Uhr

Die Themen:

- **Forensische Aspekte der toxischen Präparation von Lebensmitteln und Bedarfsgegenständen - Fallberichte, Ergebnisse und Strategien. Insbesondere legen wir hier auf die Beiträge von Kollegen aus dem/n Bundes-/Landeskriminalamt/ämtern besonderen Wert.**
- **Fortschritte beim Nachweis berauschender Mittel im Blut und die präanalytische Phase - von E bis A - Über Einflüsse auf die Blutprobe und das Resultat von der Entnahme bis zur forensisch-toxikologischen Analyse**
- **Freie Themen**

Die GTFCh bietet ein aktuelles und attraktives, nationales und internationales Forum für wissenschaftliche Arbeiten im Fachgebiet. Wir erwarten bevorzugt aktuelle Beiträge neugieriger Wissenschaftler als mündlicher Vortrag oder Poster in *deutsch oder englisch*. Es wird um eine rechtzeitig eingereichte, druckreife, *inhaltlich geliederte Kurzfassung* auf dem ausgedruckten Formular und auf 3,5 Zoll-Diskette gebeten, IBM-formatiert, unter Verwendung eines gängigen Textverarbeitungssystems und Angabe des vollständigen Dateinamens an die Adresse des Tagungspräsidenten (siehe Formular).

- Über Annahme oder Ablehnung der Anmeldung wird ein wissenschaftlicher Beirat entsprechend deren Originalität und Relevanz entscheiden; wesentliche Ergebnisse dürfen nicht ganz oder teilweise bereits zu einem früheren Zeitpunkt publiziert worden sein. Kurzfassungen nur per Fax werden nicht angenommen.

Fragen und Anregungen zum wissenschaftlichen Programm gehen an den Tagungspräsidenten; sonstige Fragen sind an die Geschäftsstelle der GTFCh zu richten. Auch die Anmeldung zur Teilnahme am Mosbacher Symposium 1999 und die Registrierung gehen wie üblich über die Geschäftsstelle der GTFCh.

Anmeldeschluß für einen Beitrag: 25. 11. 1998

11. Symposium der GTFCh vom 22. - 24. April 1999**Anmeldung/Registration** (zutreffendes bitte ankreuzen)eines Vortrags / of an oral presentation eines Posters / of a poster

zu folgendem Themenkreis

- Forensische Aspekte der toxischen Präparation von Lebensmitteln und Bedarfsgegenständen
- Fortschritte beim Nachweis berauschender Mittel im Blut
- Die präanalytische Phase
- Freie Themen

Kurzfassung / Abstract

Titel / title		
Autoren / authors		
Institution, Stadt, Adresse / institution, city, address		
Tel./phone:	Fax:	e-mail:
Kurzfassung / Abstract <i>einschließlich Problemstellung / including objectives of the study, Material und Methoden / materials and methods, Ergebnisse / results, Diskussion / discussion</i>		

Kurzfassung / Abstract an: Prof. Dr. rer.nat. Rolf Aderjan, Institut für Rechtsmedizin und Verkehrsmedizin im
 Klinikum der Universität, Voßstr. 2, D-69115 Heidelberg.
 Info: Fax : ++49 6221 56 3625 E-Mail: rolf_aderjan@ukl.uni-heidelberg.de

Satelliten-Symposium zum 11. Symposium der GTFCh,

am Donnerstag, den 22. April 1999 im Kultur- und Tagungszentrum 14:00 Uhr

„Alte Mälzerei“ Mosbach/Baden

„Marker mißbräuchlichen Alkoholkonsums - klinische und rechtliche Bedeutung“

Sponsor: Firma Roche Diagnostics-Boehringer, Mannheim
Moderation: R. Aderjan, Heidelberg

Die Themen:

- Die Bedeutung des chronischen Alkoholmißbrauchs und der Alkoholabhängigkeit für das Urteil des Strafrichters
- Analyse des Alkoholmißbrauchs in der Forensik
- Klinische Diagnostik und Verlaufskontrolle bei Alkoholmißbrauch und Therapie
- Die Medizinisch-Psychologische Untersuchung (MPU) alkoholauffälliger Kraftfahrer im Spannungsfeld medizinischer und psychologischer Diagnostik
- Stand der Forschung über Marker des Alkoholmißbrauchs und ihre Bedeutung für die forensische Praxis
- Möglichkeiten und Grenzen des Carbohydrate-Deficient Transferrin als Marker mißbräuchlichen Alkoholkonsums
- HPLC-Bestimmung des Carbohydrate-Deficient Transferrin und dessen Varianten
- Alkoholkonsum und Möglichkeiten der Abstinenzkontrolle
- Imbiß auf Einladung der Firma Roche Diagnostics-Boehringer, Mannheim

Tagungshinweis



*6th International Congress
of Therapeutic Drug
Monitoring and
Clinical Toxicology*

September 13-17, 1999
Cairns, Queensland, Australia

Tagungsbericht

2. Internationalen Workshop der Society of Hair Testing zum Thema „Cannabinoids in Hair“, 17.-18. Juni 1998 in München

Frank Sporkert, Berlin

Auf Einladung des Institutes für Rechtsmedizin der Ludwig-Maximilian-Universität München und des Bayerischen Landeskriminalamtes (BLKA) trafen sich vom 17.-18. Juni 1998 mehr als 25 Teilnehmer aus Aserbaidschan, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Luxemburg, Österreich, Portugal und der Schweiz zum 2. Workshop der „Society of Hair Testing“. Auf den je zur Hälfte von M. Uhl und Mitarbeitern am BLKA und von H. Sachs und Mitarbeitern am Institut für Rechtsmedizin organisierten vier Stationen stand der Nachweis von Cannabinoiden im Haar im Mittelpunkt der Vorführungen und Diskussionen.

Station I beschäftigte sich mit der Interpretation von Analysenergebnissen unter Berücksichtigung rechtlicher Aspekte. H. Sachs (München) stellte die an seinem Institut nach umfangreicher Probenanzahl erhaltenen Ergebnisse und die Schwankungsbreiten bei positiven Tetrahydrocannabinol-Fällen vor. Dabei waren ca. 9 % aller untersuchten Haarproben in einem Konzentrationsbereich von 0,02 bis 5,58 ng/mg THC-positiv. Nach der Auftragsart gegliedert lieferten dabei bei Fahrtauglichkeitsgutachten ca. 7 %, bei Schuldfähigkeitsgutachten ca. 6 % und bei Bewährungszeitgutachten ca. 29 % der Proben positive Ergebnisse. Ein weiterer Diskussionsschwerpunkt war die zeitliche Zurückrechnung bei positiven Drogenbefunden unter Berücksichtigung des individuellen Haarwachstums.

In *Station II* stellte M. Uhl (München) den Nachweis der Δ^9 -THC-COOH aus Haar nach Festphasenextraktion an Bakerbond Narc-1 und Derivatisierung mit PFPA/HFIP mittels GC/MS/MS-NCI am Finnigan TSQ 700 vor. Mit dieser Methode konnte Δ^9 -THC-COOH in verschiedenen Proben in einem Konzentrationsbereich von 0,2 – 3 pg/mg Haar nachgewiesen werden.

In *Station III* wurden zwei Schnellbestimmungen von THC und THC-Begleitstoffen demonstriert. B. Eckhardt führte die am Institut für Rechtsmedizin in München praktizierte Screening-Bestimmung für Drogen aus Haaren vor. Bei dieser Methode werden ca. 100 mg kleingeschnittene Haare 5h bei 50°C im Ultraschallbad mit Methanol extrahiert. Nach dem Eindampfen des Extraktes wird mit Propionsäureanhydrid derivatisiert. Die PSA-Derivate werden mittels GC/MS im SIM-Modus detektiert.

V. Cirimele stellte die in Strasbourg angewendete Schnellbestimmung von THC, Cannabinol und Cannabidiol nach alkalischer Hydrolyse in 1 M NaOH und anschließender Flüssig-Flüssig-Extraktion mit einem 9:1 (v/v)-Gemisch aus n-Hexan/Ethylacetat vor. Eine Derivatisierung ist nicht erforderlich. Der Nachweis erfolgt nach Eindampfen des Lösungsmittelextraktes und Rekonstitution in Cyclohexan mittels GC/MS.

Auf das Problem deutlich unterschiedlicher Wertebereiche für Δ^9 -THC-COOH im Haar wiesen I. Herrle und U. Dressler (beide München) in *Station IV* hin (siehe auch Toxichem + Krimtech 65/1, S. 4, 1998). Mit der von ihnen demonstrierten Methode konnten sie THC-COOH aus dotierten Leerhaarproben nach SPE an Bakerbond Narc-1 und Derivatisierung mit PFPA/HFIP mittels GC/MS-NCI am HP 6890GC und HP 5973 MSD mit einer Nachweisgrenze von 10 pg/mg Haar nachweisen. Die Untersuchung von mehr als 60 am

Institut für Rechtsmedizin der Universität München THC-positiv getesteten Haarproben ergab dabei keinen einzigen Nachweis der Δ^9 -THC-COOH.

Dank geringer Gruppengröße (6 Teilnehmer je Gruppe) konnten die einzelnen Themen für jeden gut nachvollziehbar abgearbeitet werden. Für Diskussion und Austausch sowie Vermittlung von praktischen Erfahrungen stand ausreichend Zeit zur Verfügung.

Auf der während des Workshops abgehaltenen Jahreshauptversammlung der „Society of Hair Testing“ wurden der Vorstand und die Geschäftsführung der Gesellschaft gewählt. Dabei wurden H. Sachs (München) als Vorsitzender, C. Staub (Genf) als Stellvertreter, P. Kintz (Strasbourg) als Geschäftsführer und M. Uhl (München) als Schatzmeister in ihren Funktionen bestätigt. Die „Society of Hair Testing“ hat derzeit mehr als 85 Mitglieder. Der nächste Workshop der Gesellschaft findet unter Organisation von C. Staub Mitte Juni 1999 in Martigny (Schweiz) statt.

Die hervorragende Organisation des wissenschaftlichen Teils, aber auch das exzellente Beiprogramm (Fahrt zum Tegernsee) ließen den Workshop für alle Teilnehmer und die Gastgeber zu einem Erfolg werden.

Personalia

1. Neue Mitglieder

Dr. András Benkó, National Institute of Forensic Toxicology, Varannó Str. 2-4, Postfach 608, 1439 Budapest, Ungarn; Tel.: 36-1222 5926, Fax: 36-1222 5927.

Dipl.-Ing. Albert Hermann, Labor Dr. Schubach & Kollegen, Spitalhofstr. 67, D-94032 Passau; priv. Adalbert-Stifter-Str. 6, D-94032 Passau, Tel. (0851) 754420.

Dr. rer. nat. Thomas Keller, Institut für Gerichtsmedizin, Ignaz-Harre-Str. 79, A-5020 Salzburg, Österreich; Tel.: + 43-662-8044-3804; Fax: + 43-662-8044-3829; e-mail: thomas.keller@sbg.ac.at

Dr. rer. nat. Joachim Muche, Carl-Thiem-Klinikum Cottbus, Thiemstr. 111, D-03048 Cottbus, Tel.: (0355) 462480; Fax: (0355) 462003, e-mail: muche-dgkc-cottbus@t-online.de

Dr. rer. nat. Ulrich Simmross, Kriminaltechnisches Institut, Bundeskriminalamt, Thaerstr. 11, D-65193 Wiesbaden, Tel.: (0611) 55-2422; Fax: (0611) 55-3875.

Dr. rer. nat. Karin Thoraus, Gemeinschaftslabor Dr. Thoraus/Dr. Mydlak, Uhlandstr. 53, D-03050 Cottbus; Tel.: (0355) 5840229; Fax: (0355) 541734.

Dr. Walter Welz, Goreon Bioanalytisches Laboratorium, Robert-Stolz-Str. 5, A-4614 Marchtrenk, Österreich; Firma: Tel.: 07242 65810-510 oder 0664 415224; Fax: 07242 65810-512; e-mail: goreon@merlin.at; priv. Tel. + Fax: 07243 54354.

Dipl.-Chem. Holger G. Zimmer, Institut für Rechtsmedizin und Verkehrsmedizin der Universität Heidelberg, Voßstr. 2, D-69115 Heidelberg; Tel.: (06221) 568927; Fax: (06221) 565252; e-mail: holger-zimmer@ukl.uni-heidelberg.de

2. Änderungen, Korrekturen und Ergänzungen zum Mitgliederverzeichnis

Prof. Dr. Fritz Pragst: e-mail-Adresse: pragst@rz.charite.hu-berlin.de

Dr. rer. nat. Jörg Röhrich: Neue e-Mail-Adresse: roehrich@goofy.zdv.uni-mainz.de

