



GESELLSCHAFT FÜR TOXIKOLOGISCHE UND FORENSISCHE CHEMIE

**Toxichem**

**+**

**Krimtech**

**65 (3)**



# 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.

**SCHRIFTFÜHRUNG 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
T. Daldrup - Blick ins Jahr 1999 .....	82
Einladung zur Mitgliederversammlung .....	83
R. Giebelmann - Kulturgeschichtliches zum Strychnin .....	84
M. Herboldt - Neue Software zur Auswertung von Kalibriergeraden .....	86
M. Herboldt und G. Schmitt - Qualitätsansprüche an die quantitative MS-Untersuchung .....	87
H. Trauer, H.-J. Wehran, R. K. Müller und R. Vock - Katalysierte analytische Acetylierung .....	89
B. Hofbauer und L. von Meyer - Möglichkeiten und Grenzen von Drogen-Schnelltests - Vergleichende Untersuchungen zu Amphetaminen und Benzodiazepinen .....	98
Literaturhinweis zur Chromatographie in der Toxikologie: Sonderband J. Chromatogr. B .....	102
W. Röhmhild, K. Jachau und D. Krause - Kasuistik: Benzenintoxikation bei einem Arbeitsunfall .....	103
F. Pragst, S. Herre und M. Rothe - Kasuistik: Todesfall nach einer 10 Tage überlebten Amitriptylin-Intoxikation ..	106
H. König - Kasuistik: Anwendung eines Immunoassays, hilfreich oder verwirrend? Ergebnisse bei einer kombinierten Opipramol/Doxepin-Intoxikation .....	110
W. Weinmann u. a. - Bericht aus dem Arbeitskreis Extraktion: Extraktionsverfahren für General Unknown Screening .....	112
Stellenangebote: Luxembourg, Homburg/Saar .....	116
Mosbach-Symposium 1999, Tagungskalender .....	117
F. Pragst - Tagungsberichte: Symposium Drogen/Medikamente und Verkehrssicherheit in Hamburg .....	118
GTFCh-Workshop 1998 in Luxembourg	
Intermediales Symposium zur Forensischen Toxikologie in Olomouc	
Symposium Drogen/Medikamente: Verkehr & soziale Probleme in Greifswald	
M. Uhl - Tagungsbericht: 1998 Motherrisk Workshop on Hair Analysis in Toronto .....	125
G. Machata - Tagungsbericht: TIAFT 1998 in Albuquerque .....	127
F. Pragst - Buchbesprechung: Ebel, Bliefert: Schreiben und Publizieren in den Naturwissenschaften .....	128
B. Klein, K. Thielert, G. Fritschi: Amphetaminderivate mit einer Propiophenon-Teilstruktur: MS- und IR-Daten ...	129
W. Weinmann, A. Wiedemann, M. Svoboda: Erstellung einer Spektrenbibliothek für LC/MS .....	154
Personalien: Runde Geburtstage, neue Mitglieder .....	158

## Blick in das Jahr 1999

---

Prof. Dr. Thomas Daldrup

---

*Institut für Rechtsmedizin, Heinrich-Heine-Universität, Moorenstraße 5, D-40225 Düsseldorf*

Ich glaube, wir dürfen mit dem vergangenen Jahr zufrieden sein. Die GTFCh war auf zahlreichen Kongressen und Symposien in verschiedenen Ländern Europas vertreten, so u.a. in München anlässlich der Analytika und in Olomouc. Letzterer Kongreß wurde von unserem Kollegen Smysl in seiner schönen Heimatstadt organisiert. Er hat mit dieser Tagung das Forum gebildet, um den Kontakt mit unseren osteuropäischen Kolleginnen und Kollegen, die über mehr oder weniger gute Deutschkenntnisse verfügen und die Interesse an den Aktivitäten der GTFCh zeigen, aufnehmen zu können. Dieses Interesse haben einige auch dadurch zum Ausdruck gebracht, daß sie Mitglied geworden sind und am kommenden Symposium in Mosbach teilnehmen wollen. Besonders gefreut hat es mich, daß sich zwei Firmen spontan bereit erklärt haben, Patenschaften für einzelne osteuropäische Kolleginnen oder Kollegen zu übernehmen, so daß diese, ohne in unzumutbare finanzielle Engpässe zu geraten, die Reise nach Mosbach antreten können.

Auf große Resonanz sind die hervorragend organisierten Fortbildungsmaßnahmen in Kirkel und in Luxemburg gestoßen. Auch die einzelnen Arbeitsgruppen der GTFCh haben im Jahre 1998 sehr konzentriert und effektiv gearbeitet, so daß wir vermutlich im Jahre 1999 reichlich Früchte aus dieser Arbeit ernten können. Die Aktivitäten der GTFCh stoßen vermehrt auch international auf großes Interesse, so daß wir im Vorstand beschlossen haben, im Internet ein englischsprachiges Mitteilungsblatt der GTFCh zu plazieren, so daß weltweit die von den Mitgliedern der GTFCh erarbeiteten Ergebnisse abrufbar werden. Ich hoffe, daß dieses Projekt erfolgreich sein wird, und es würde mich freuen, wenn Kolleginnen oder Kollegen, die die englische Sprache gut beherrschen und Interesse an dem Aufbau und der Ausgestaltung eines Internetjournals haben, sich bei mir oder einem der Vorstandsmitglieder melden würden.

Der wichtigste Termin 1999 ist jedoch unser Symposium in Mosbach, dessen Vorbereitung derzeit die gesamte Aufmerksamkeit des Vorstandes beansprucht. Ich hoffe, daß viele Mitglieder kommen werden, um sich hier über die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse auf dem Gebiet der forensischen Toxikologie und Kriminaltechnik auszutauschen. In diesem Sinne wünsche ich allen Mitgliedern ein gutes und erfolgreiches neues Jahr.

Prof. Dr. Thomas Daldrup  
Präsident der GTFCh

## Einladung zur Mitgliederversammlung

Im Namen des Vorstandes der GTFCh lade ich zur nächsten

**Ordentlichen Mitgliederversammlung der GTFCh am 24. April 1999, 11.00 Uhr,**

in 74821 Mosbach, Kultur- und Tagungsstätte Alte Mälzerei, Alte Bergsteige 7, ein.

### *Tagesordnung:*

- TOP 1 Feststellung der Beschlußfähigkeit
- TOP 2 Genehmigung der Tagesordnung
- TOP 3 Genehmigung des Protokolls der Mitgliederversammlung vom 19. April 1997 in Mosbach-Neckarelz (veröffentlicht in T+K 64(3): 69-71,1995)
- TOP 4 Bericht des Präsidenten
- TOP 5 Bericht der Arbeitskreisvorsitzenden
- TOP 6 Bestätigung der Richtlinien zur Erteilung der Anerkennung als "Forensischer Toxikologe, GTFCh" (Veröffentlichung vorgesehen in T + K 66(1), 1999)
- TOP 7 Bestätigung der Richtlinien zur Erteilung der Anerkennung als "Forensischer Chemiker, GTFCh" (Veröffentlichung vorgesehen in T + K 66(1), 1999)
- TOP 8 Bericht des Schatzmeisters und der Kassenprüfer
- TOP 9 Entlastung des Vorstandes
- TOP 10 Wahl der Kassenprüfer
- TOP 11 Wahl des Vorstandes
- TOP 12 Verschiedenes

gez. Prof. Dr. Th. Daldrup  
Präsident der GTFCh

Im Sinne eines zügigen Ablaufes der Versammlung sei nochmals dringend darauf hingewiesen bzw. darum gebeten, Anträge zur Tagesordnung, aber auch Vorschläge zu den einzelnen Tagesordnungspunkten bis spätestens 4 Wochen vor der Mitgliederversammlung schriftlich dem Präsidenten bzw. der Geschäftsstelle der GTFCh einzureichen.

## Kulturgeschichtliches zum Strychnin

Rolf Giebelmann

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

*„Der Erzähler ist für die Leute da?  
Wenn die Abende lang werden?  
Man kürze sie ihnen anders!  
Ihnen noch etwas erzählen?  
Strychnin und die Folter!  
Der Abend dauert zu lange!“*

*Karl Kraus (1874-1936)*

Strychnin hat seinen Namen nach „strychnos“, der ursprünglichen griechischen Bezeichnung des Nachtschattens, wie auch die Solanaceen genannt wurden. Es ist das Hauptalkaloid der Brechnuß, *Strychnos nux vomica*, aus der Familie der Loganiaceae und wirkt selbst nicht emetisch. Der Name *Nux vomica* ist zum ersten Male im „Liber Serapionis agretoris in medicinis simplicibus“ aus dem Jahre 1525 anzutreffen. Valerius Cordus (1515-1544), einer der „Patres pharmacognosiae“, nimmt in seiner Abhandlung „Historia plantarum“ die erste eindeutige Beschreibung der Brechnuß vor. Jacobus Theodorus Tabernaemontanus (um 1520 bis 1590), einer der berühmten Kräuterbuchautoren des 16. Jahrhunderts, nennt die Brechnuß "Krähenäuglein der Apotheker" und charakterisiert ihre Wirkung mit den Worten:

*„2 Quintlein davon tödten den Menschen“.*

Im damaligen London wurden die Brechnußfrüchte zur Bekämpfung von Raubtieren eingesetzt. Rattengift blieb Strychnin bis in unsere Zeit.



Abb. 1: Brechnuß

Heimisch ist die Brechnuß von Indien bis Nordaustralien. Ihre Blätter sind breit eiförmig, ihre endständigen Blüten strahlig und die graugelben Früchte hartschalig mit bis zu fünf Samen, die 3 bis 5 cm dicke Scheiben bilden und radiale Streifen aufweisen. Den Namen *Strychnos* führt sie erst seit 1747 nach Carl von Linné (1707-1778).

Strychnin entdeckten 1818 Pierre Joseph Pelletier (1788-1842) und Jean Bienaimé Caventou (1795-1877). Sie isolierten 1819 auch das Brucin aus der Brechnuß. Um die Aufklärung der chemischen Struktur dieser *Strychnos*-Alkaloide erwarben sich u.a. Hermann Leuchs (1879-1945), Sir Robert Robinson (1886-1975) und Heinrich Otto Wieland (1877-1957) große Verdienste. Die Totalsynthese des Strychnins gelang 1954 Robert Burns Woodward (1917-1979).

Ein markantes Symptom einer Strychninvergiftung ist das „sardonische Lächeln“, womit der Gesichtsausdruck durch tonischen Muskelkrampf gemeint ist. Bei den Krämpfen und der Lähmung des Nervensystems wird das Bewußtsein nicht beeinträchtigt. Das Opfer eines Tötungsdeliktes „brüllte wie ein Stier“. Nachbarn hatten den betroffenen Mann nach dem Mittag noch auf dem Hof gesehen. Um 13.30 Uhr war er tot in seiner Wohnung aufgefunden worden, um 14.00 Uhr stellte der Leichenschauarzt bereits „eine vollständig ausgeprägte Totenstarre“ fest.

Mitte des vorigen Jahrhunderts erregte ein Strychnin-Skandal die Gemüter. Englische Bierbrauer waren in den Verdacht geraten, ihrem Pale Ale als Bitterstoff Strychnin zuzusetzen. Der Pariser Professor der Chemie Anselm Payen (1795-1871) hat sich angeblich in einer öffentlichen Vorlesung dahingehend geäußert und dabei auf eine Information des verstorbenen Pelletier bezogen, wonach eine ungewöhnlich große Menge Strychnin bei ihm bestellt worden sei.

Gutachter wurden in dieser Angelegenheit die Chemiker August Wilhelm Hofmann (1818-1892) und Justus von Liebig (1803-1873). Hofmann extrahierte Strychnin per „Festphase“ mit Tierkohle, eluierte mit Ethanol und reinigte den Rückstand durch Etherextraktion im Alkalischen. Die jeweiligen Schritte der Isolierung in Zusatzversuchen mußten durch den Geschmack überzeugen. Eine Nachweismethode entwickelte er zusammen mit Thomas Graham (1805-1869):

*„Strychnin, selbst wenn es in nicht größerer Menge vorhanden ist, als 1/1000 Gran, kann auf folgende Art erkannt werden. Das Pulver wird mit einem Tropfen unverdünnter Schwefelsäure befeuchtet und der Flüssigkeit ein Paar Krystallfragmente von chromsaurem Kali zugesetzt. Sogleich erscheint eine äußerst intensive, schönviolette Färbung an den Berührungspunkten, verbreitet sich schnell durch die ganze Flüssigkeit, und verschwindet nach einigen Augenblicken wieder.“*

Liebig kommentierte seine Stellungnahme wie folgt:

*„... Das Geständnis, den Roman von Al. Dumas gelesen zu haben, wird wohl nicht schaden, ich habe es absichtlich getan, da dieser dem Publicum zugänglicher ist als ein toxicologisches Buch ...“*

Alexandre Dumas (1802-1870) hatte in dem Roman "Der Graf von Monte Christo" das Kapitel 52 der Toxikologie gewidmet. Es gab darin die Passage:

*„'Nun wohl', fuhr Monte Christo fort, 'setzen Sie, dieses Gift sei Brucin, und Sie nehmen am ersten Tag ein Milligramm, am zweiten zwei Milligramm, so haben Sie nach Verlauf von zehn Tagen ein Zentigramm. Nach Verlauf von zwanzig Tagen ein weiteres milligramm beifügend, haben Sie drei Zentigramme, das heißt eine Dose, die Sie ohne Beschwerde ertragen werden, während sie bereits für eine Person, welche nicht dieselben Vorsichtsmaßregeln getroffen hätte, sehr gefährlich wäre.*

*Nach Verlauf eines Monats endlich werden Sie, Wasser aus derselben Flasche trinkend, die Person töten, die zugleich mit Ihnen von diesem Wasser getrunken hat, ohne an etwas anderem als an einer leichten Unbehaglichkeit wahrzunehmen, daß irgendeine giftige Substanz mit dem Wasser vermischt gewesen ist.'“*

Für Strychnin liegt die letale Dosis im allgemeinen bei 30 bis 100 mg, es wurden jedoch auch 250 mg überlebt. 50 mg Strychnin lösen sich in wenigen Minuten in 40 ml Wodka, 600 mg in

0,5 l Wodka praktisch umgehend. In 0,5 l Bier waren 50 mg Strychnin innerhalb von 15 Minuten gelöst.

Liebig hatte mit seiner Veröffentlichung über Strychnin in der Laienpresse auch unliebsam Resonanz gefunden. In einem Mordprozeß war der Angeklagte für schuldig befunden worden, seinen an Syphilis erkrankten Freund mit Strychnin getötet zu haben. Ein Seelsorger bat Liebig mit gezielten Vorschlägen um ein Gegengutachten, um den zum Tode Verurteilten zu retten, zu dem Liebig aber wohl nicht bereit war.

Agatha Mary Clarissa Christie (1891-1976) vertrat in der Kriminalgeschichte "Die Ankunft des Mr. Quin" die Ansicht:

*"Strychnin ist nur in Form von Hydrochlorid leicht löslich. Schüttet man es in Portwein, wird der weitaus größte Teil erst in das letzte Glas gegossen."*

### Literatur

1. B. Issekutz: Die Geschichte der Arzneimittelforschung, Akadémiai Kiadó, Budapest 1971.
2. D. Martinetz u. K. Lohs: Gift, Edition, Leipzig 1985
3. B. Gibb, R. Giebelmann u. H. Weinke: Kriminalistik forens. Wiss. 79/80 (1990) 165-166.
4. O. Krätz: Chemie in unserer Zeit 24 (1990) 23-31.
5. H. Beyer: Lehrbuch der organischen Chemie, 8.Aufl., S.Hirzel Verlag, Leipzig 1961.

---

## Nachtrag zum Workshop der GTFCh

Das auf dem Workshop in Luxembourg noch als Prototyp vorgestellte Programm BEN ist nun in der Grundversion fertiggestellt. Es läuft unter EXCEL 5.0 und 7.0 für Windows 3.11 und Windows 95. Der Nachfrage entsprechend sollen weitere, ergänzte Bausteine/Versionen angeboten werden. Siehe auch nachfolgenden Arbeit.

<h1>BEN</h1> <p>EXCEL – Programm zur Auswertung der Kalibrationsgeraden nach DIN 32645</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Graphische Darstellung der Kalibrationsgeraden</li><li>• Laden und speichern der Kalibrationsdaten</li><li>• Signifikanzniveau einstellbar</li><li>• Ausdruck aller Ergebnisse in Berichtsform</li><li>• Ermittlung der statistischen Kenndaten</li><li>• Analytische Grenzwerte nach DIN 32645 (Bestimmungs-, Erfassungs- und Nachweisgrenze)</li></ul>
--	--

Das Programm kann bestellt werden bei  
Herrn Michael Herbold  
Institut für Rechtsmedizin und Verkehrsmedizin  
Voßstraße 2  
D - 69115 Heidelberg

Programm auf Diskette für DM 99,- oder Euro 49,50 zuzüglich Porto und Versand.  
Ein Info zum Programm gibt es ab Anfang November auf der Homepage für die Ringversuche der GTFCh (<http://www.rzuser.uni-heidelberg.de/~cd3>).

# Qualitätsansprüche an die quantitative MS-Untersuchung

---

Michael Herbold und Georg Schmitt

---

Institut für Rechtsmedizin und Verkehrsmedizin der Universität Heidelberg, Voßstraße 2, 69115 Heidelberg

## 1. Einleitung

Als Folge der Änderung des § 24 a StVG wurde es notwendig, auch im Bereich der forensischen Toxikologie Qualitätsstandards für die Durchführung von Analysen festzulegen. Prüflaboratorien, welche die notwendigen Qualitätsanforderungen an die Analysenergebnisse erfüllen sollen, müssen sich in ein umfassendes System von laborinterner und laborexterner analytischer Qualitätssicherung einbinden. Unter Qualitätssicherung (QS) ist die Gesamtheit aller Maßnahmen zu verstehen, die es erlauben, Aussagen über die Qualität und Fehler von Analysenergebnissen zu machen. Es ist Aufgabe der Laborleitung, die Qualität der von ihr angewandten Analysemethoden zu ermitteln, zu optimieren und abzusichern. Die Qualität in der Routineanalytik muß immer eingehalten und dokumentiert werden.

## 2. Qualitätssicherung

Qualitätsansprüche an quantitative, massenspektrometrische Untersuchungen beziehen sich nicht nur auf eine Qualitätssicherung in der Routine. Vielmehr ist diese in ein umfassendes Qualitätssicherungssystem einzubinden. Zur analytischen Qualitätssicherung beschrieb Funk 1992 ein 4-Phasen-Modell, das den Ablauf nachfolgender Qualitätssicherungsmaßnahmen wiedergibt:

- **Phase I** Erstellung eines neuen Analysenverfahrens
- **Phase II** Einführung des Analysenverfahrens in die Routine
- **Phase III** Laborinterne Maßnahmen der Qualitätssicherung
- **Phase IV** Laborexterne Maßnahmen der Qualitätssicherung

Diese Phasen lassen sich wie folgt beschreiben:

### Phase I - Erstellung eines neuen Analysenverfahrens

In der ersten Phase wird die Leistungsfähigkeit jedes einzelnen Schrittes des Verfahrens überprüft, optimiert und schriftlich dokumentiert. Die Linearität der Kalibrationsgeraden ( $R$  mindestens 0,98), die Präzision des Verfahrens und der Einfluß der Matrix sind zu überprüfen. In dieser Phase werden folgende Qualitätskenndaten für die spätere Routineanalytik ermittelt:

- Arbeitsbereich
- Koeffizienten der Kalibrierfunktion (Steigung, Achsenabschnitt)
- Präzision (Verfahrensstandardabweichung)
- Analytische Grenzwerte (Nachweis-, Erfassungs- und Bestimmungsgrenze)
- Kosten, Aufwand

## **Phase II - Einführung eines Analysenverfahrens in die Routine**

In dieser Phase wird das Personal eingelernt, soweit dieses nicht ohnehin schon bei der Ausarbeitung beteiligt war. Danach erfolgt die Festlegung der in der Routine einzuhaltenden Qualitätsziele, wie z.B. die Vorbereitung des Erstellens und Führens von Qualitätsregelkarten. Nachfolgende Kenndaten aus der Analyse von Kontrollproben sollten ermittelt werden:

- Mittelwerte
- Standardabweichungen
- Spannweiten
- Wiederfindungsraten

Die Durchführung dieser Maßnahmen erlaubt es, Präzision und Richtigkeit sicher zu beurteilen. Phase II wird durch das Erstellen von Arbeitsanweisungen (SOP) abgeschlossen.

## **Phase III - Laborinterne Maßnahmen der Qualitätssicherung**

Diese Phase umfaßt die Routineanalytik. In dieser Phase wird nicht nur die Qualität der Analyse, sondern auch der gesamte Ablauf vom Eingang bis zum Ausgang der Probe einschließlich der Analysenergebnisse überprüft. Es gilt die Zuverlässigkeit, die in den vorangegangenen Phasen erreicht wurde, auch in der Routine aufrechtzuerhalten. Die Einbeziehung von Kontrollproben in die Probensequenz erlaubt es, Regelkarten zu führen, um die Richtigkeit und die Präzision der Ergebnisse abzusichern. Jeder Arbeitsschritt im Labor muß dokumentiert werden. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist zu gewährleisten.

## **Phase IV - Laborexterne Maßnahmen der Qualitätssicherung**

Die laborexterne analytische Qualitätssicherung wird durch die erfolgreiche Teilnahme an Ringversuchen sichergestellt. Es wird gesichert, daß die Analysenwerte mit denen anderer Laboratorien vergleichbar sind und daß die Ringversuchsteilnehmer ihre Methoden mit einer gleichbleibenden Zuverlässigkeit anwenden können. Zusätzlich dienen die Ringversuche der Verfahrensstandardisierung.

## **3. Qualitätssicherung in der Routine-Analytik mit Massenspektrometrie**

Zur Qualitätssicherung in der Routine-Analytik müssen alle Arbeitsabläufe nach den Vorgaben der Phasen I und II durchgeführt werden. Hierbei sind nachfolgende Faktoren zu berücksichtigen:

- Proben
- Extraktion
- Meßbedingungen
- Kalibration
- Auswertung
- Befundung
- Regelkarten

Auf eine umfassende und lückenlose Dokumentation aller Arbeitsschritte ist zu achten !

### **3.1 Qualitätssicherung - Proben**

Grundsätzlich sollten nur Proben analysiert werden, deren Art, Ursprung und Entnahmeort bekannt sind. Das Einhalten gesetzlicher Vorgaben für die Probennahme muß gewährleistet sein. Nach Annahme einer Probe sind folgende Punkte zu beachten:

- *Asservategefäße*
  - geeignet für Lagerung und Entnahme von Teilmengen
- *Gewahrsamskette*
  - Kennzeichnung durch interne Nummer
  - Registrierung von Menge und Beschaffenheit
- *Identitätssicherung*
  - eindeutige Kennzeichnung mit Nennung im Untersuchungsauftrag
  - Arbeitsliste und Ergebnisprotokoll mit Kontrolle der Kennzeichnung
  - Dokumentation im Begleitprotokoll der Probe
- *Lagerung*
  - gemäß Verwaltungsvorschrift

### 3.2 Qualitätssicherung - Extraktion

Zur Überprüfung und Sicherung der Qualität der Extraktion sollte ein interner Standard verwendet werden. Dieser sollte möglichst eine isotopenmarkierte Form des Analyten sein. Eine Wiederfindung von mindestens 70 % ist anzustreben. Anforderungen an den internen Standard sind:

- in der Aufarbeitung und Analyse stabil
- vergleichbare physikalisch-chemische Eigenschaften
- kein Vorkommen in der Probe
- vergleichbares Retentionsverhalten
- keine Interferenzen mit Matrixpeaks

Bei Verwendung eines deuterierten, internen Standards ist auf die Wahl der Diagnose-Ionen große Sorgfalt zu legen. Vorgaben hierbei sind:

- mindestens drei charakteristische Diagnose-Ionen
- Molekül-Ion soll eines der Diagnose-Ionen sein
- möglichst hohe Masse und Intensität

Das folgende Beispiel belegt, daß diese Vorgaben nicht immer ohne Einschränkung zu erfüllen sind:

Betrachtet man das nach Silylierung aufgenommene Massenspektrum von Tetrahydrocannabinol (Abb.1) so erkennt man, daß im oberen Massenbereich sechs charakteristische Ionenmassen mit  $m/z = 303, 315, 330, 343, 371$  und  $386$  zu finden sind. Die Ionenmassen  $330$  und  $343$  sind aufgrund ihrer geringeren Intensität weniger brauchbar. Der Basepeak bei  $m/z = 73$  entspricht der Trimethylsilylgruppe des Derivatisierungsmittels BSTFA und ist kein charakteristisches Bruchstück von Tetrahydrocannabinol. Beim Vergleich mit den Massen des deuterierten Standards erkennt man, daß die Ionenmassen  $315$  und  $330$  mit denen der nicht deuterierten Substanz identisch sind und für die Auswertung nicht zur Verfügung stehen. Somit verbleiben als Diagnose-Ionen mit relativ hoher Intensität nur noch  $m/z = 303, 371$  und  $386$ . Weitere Möglichkeiten zur Variation ergeben sich nach Silylierung nicht. Problematisch wird die Auswertung bei gelegentlich auftretenden Matrixstörungen, die insbesondere die Ionenmassen  $303$  bzw.  $306$  betreffen. In diesem Falle kann nicht ohne erhebliche Intensitätsverluste auf andere Diagnose-Ionen (z.B.  $m/z = 343$ ) ausgewichen werden.

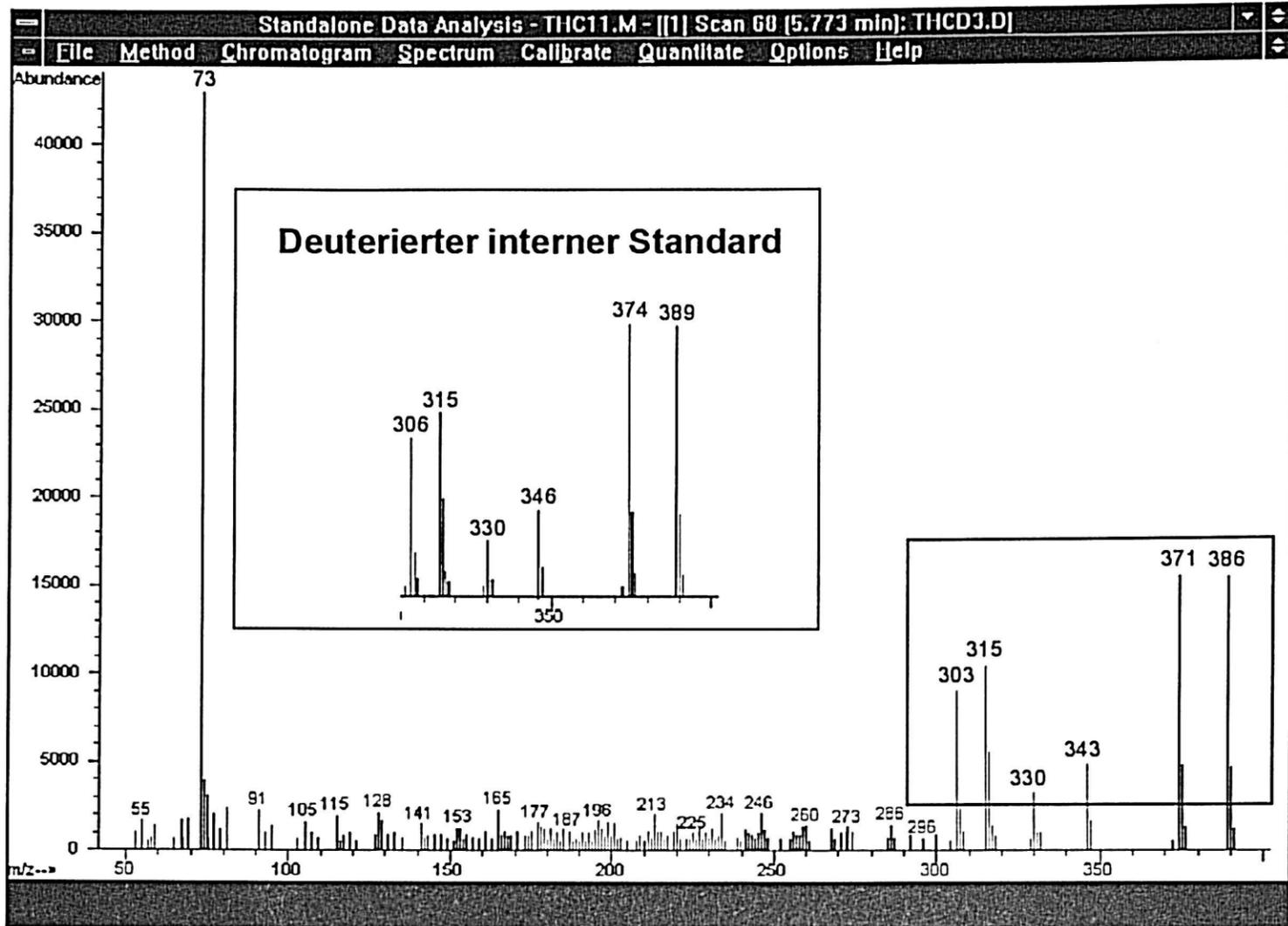


Abb.1: Massenspektrum von Tetrahydrocannabinol nach Silylierung mittels BSTFA.

### 3.3 Qualitätssicherung - Die Kalibrations- und Probensequenz

Bevor eine Analysensequenz gestartet werden kann, ist die Einsatzbereitschaft und Empfindlichkeit des Analysengerätes zu überprüfen. Dazu sind folgende Arbeitsschritte erforderlich:

1. Einspritzen von Lösungsmittel zum Test, ob ein Peak zu erkennen ist.
2. Einspritzen einer Standardlösung, um zu überprüfen, ob die Retentionszeit mit den Erfahrungswerten übereinstimmt oder in auffälliger Weise abweicht.
3. Einspritzen von Lösungsmittel bis kein Substanzpeak mehr zu erkennen ist.
4. Prüfung des Grundrauschens (auffällig hohes Grundrauschen?)
5. Einspritzen der kleinsten nachzuweisenden Konzentration (Überprüfung der Empfindlichkeit).
6. Prüfung des internen Standards auf dessen Reinheit.
7. Prüfung des Leerserums auf Störsignale.

Danach wird die Kalibrations- und Probensequenz wie folgt zusammengestellt und gestartet:

1. Leerwert gefolgt von mindestens 5 Kalibrationspunkten im Erwartungsbereich der Meßproben (DIN 38402, Teil 51)
2. Negativkontrolle
3. Referenzprobe (Richtigkeitskontrolle)
4. Probensequenz (Blank nach jeder Probe)
5. Kontrollproben in regelmäßigen Abständen zur Führung von Regelkarten

### Arten von Kontrollproben für die interne QS

Zur Führung von Regelkarten sind spezielle Kontrollproben notwendig, die eine Prüfung der Präzision und der Richtigkeit erlauben:

Probenart	Prüfung auf	
	Präzision	Richtigkeit
Blindprobe	ja	ja / nein
nicht zertifizierte Kontrollproben <ul style="list-style-type: none"> <li>• synthetische Probe</li> <li>• reale Probe</li> <li>• aufgestockte Probe</li> </ul>	ja	nein
zertifizierte Kontrollprobe	ja	ja

Blindwertproben können sowohl Reagenzien- als auch Matrixblindproben sein. In den meisten Fällen sind Matrixblindproben vorzuziehen. Für die Überprüfung der Präzision muß der wahre Gehalt einer Probe nicht bekannt sein. Präzisionskontrollen können auch mit den im Labor dotierten Leerproben, realen oder aufgestockten Proben durchgeführt werden. Für die Richtigkeitskontrolle sind zertifizierte Kontrollproben erforderlich.

### 3.4 Qualitätssicherung bei der Auswertung der Analysen

Die Auswertung der Meßergebnisse sollte standardisiert erfolgen. Nachfolgende Qualitätsparameter sind einzuhalten und werden nachfolgend erklärt:

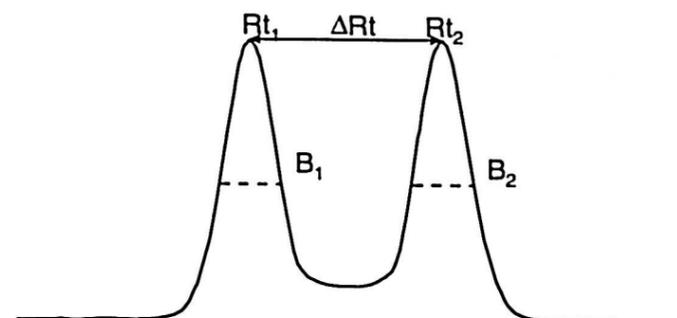
- Interner Standard
- Auflösung der Peaks
- Peakform
- Ionenverhältnisse
- Prüfung auf Linearität
- Prüfung auf Ausreißer
- Berechnung der analytischen Grenzwerte nach DIN 32645

#### 3.4.1 Interner Standard

Der interne Standard muß in jeder Probe (Kalibrations- und Probensequenz) gefunden werden.

#### 3.4.2 Auflösung der Peaks

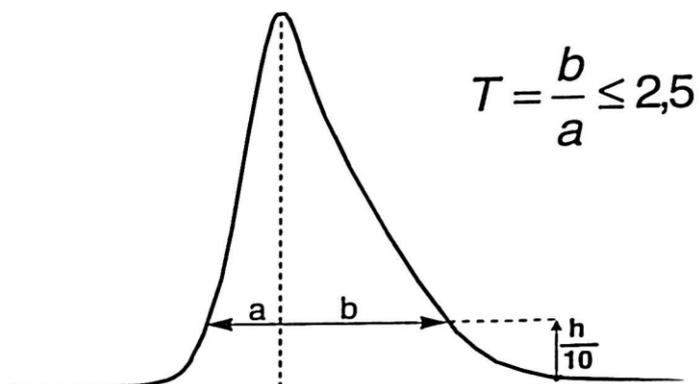
Das auszuwertende Signal muß von anderen Signalen ausreichend getrennt sein, d.h. die Auflösung der Peaks muß ausreichend sein. Die Auflösung ist definiert als der Quotient aus der Differenz der Retentionszeiten ( $\Delta Rt$ ) multipliziert mit 1,177 und der Summe der Halbwertsbreiten ( $B_1, B_2$ ). Mit  $R = 1$  sind die Peaks zu 98 % getrennt. Dieser Wert ist für quantitative Bestimmungen vorauszusetzen. Anzustreben ist ein Auflösung von  $R = 1,5$ , entsprechend einer nahezu 100 %igen Trennung.



$$R = \frac{1,177 \cdot \Delta Rt}{B_1 + B_2}$$

### 3.4.3 Peakform (Symmetrie)

Für die quantitative Analyse darf bei der chromatographischen Trennung des Analyten kein zu starkes Peaktailing auftreten. Ist das Tailing zu groß, kann das Peakende, d.h. der Punkt, bei dem der Peak die Grundlinie erreicht, nicht mehr richtig bestimmt werden. Eine maximale Asymmetrie von  $T \leq 2,5$  sollte für quantitative Bestimmungen nicht überschritten werden.



### 3.4.4 Ionenverhältnisse

Die Abweichung der ermittelten Peakflächenverhältnisse sollte unter 20 % liegen. Ansonsten müssen die Peakerkennung und die Integration visuell überprüft werden.

### 3.4.5 Überprüfung der Linearität der Kalibrationsgeraden

Die Überprüfung erfolgt im einfachsten Fall durch eine graphische Darstellung der Kalibrationsdaten mit subjektiv-visueller Beurteilung der Linearität. Zur objektiven Beurteilung ist der lineare Regressionskoeffizient, der mindestens 0,98 betragen sollte, zu berechnen. In Zweifelsfällen kann die Linearität auch statistisch überprüft werden (z.B. Anpassungstest nach Mandel).

### 3.4.6 Überprüfung der Kalibrationspunkte auf Ausreißer

Die Kalibrationsdaten müssen ausreißerfrei sein. Ausreißer werden durch Anwendung verschiedener Tests wie z.B. t-Test, F-Test und Grubbs-Test erkannt. Zuvor sollte das geeignete Regressionsmodell ermittelt worden sein, da Ausreißertests die Richtigkeit des gewählten Regressionsansatzes voraussetzen.

### 3.4.7 Berechnung der analytischen Grenzwerte

Die zentralen Größen zum Nachweis der Qualität einer Methode bzw. einer Analyse sind die sogenannten analytischen Grenzwerte wie Nachweis-, Erfassung- und Bestimmungsgrenze. Die Berechnung nach DIN 32645 erfolgt aus den Kenndaten der Kalibrationsgeraden wie folgt:

$$\begin{aligned} \text{Nachweisgrenze:} \quad X_{NG} &= s_{x_0} \cdot t_{f,\alpha} \cdot \sqrt{\frac{1}{m} + \frac{1}{n} + \frac{\bar{X}^2}{Q_x}} \\ \text{Erfassungsgrenze:} \quad X_{EG} &= X_{NG} + s_{x_0} \cdot t_{f,\beta} \cdot \sqrt{\frac{1}{m} + \frac{1}{n} + \frac{\bar{X}^2}{Q_x}} \\ \text{Bestimmungsgrenze:} \quad X_{BG} &= k \cdot s_{x_0} \cdot t_{f,\alpha} \cdot \sqrt{\frac{1}{m} + \frac{1}{n} + \frac{(X_{BG} - \bar{X})^2}{Q_x}} \end{aligned}$$

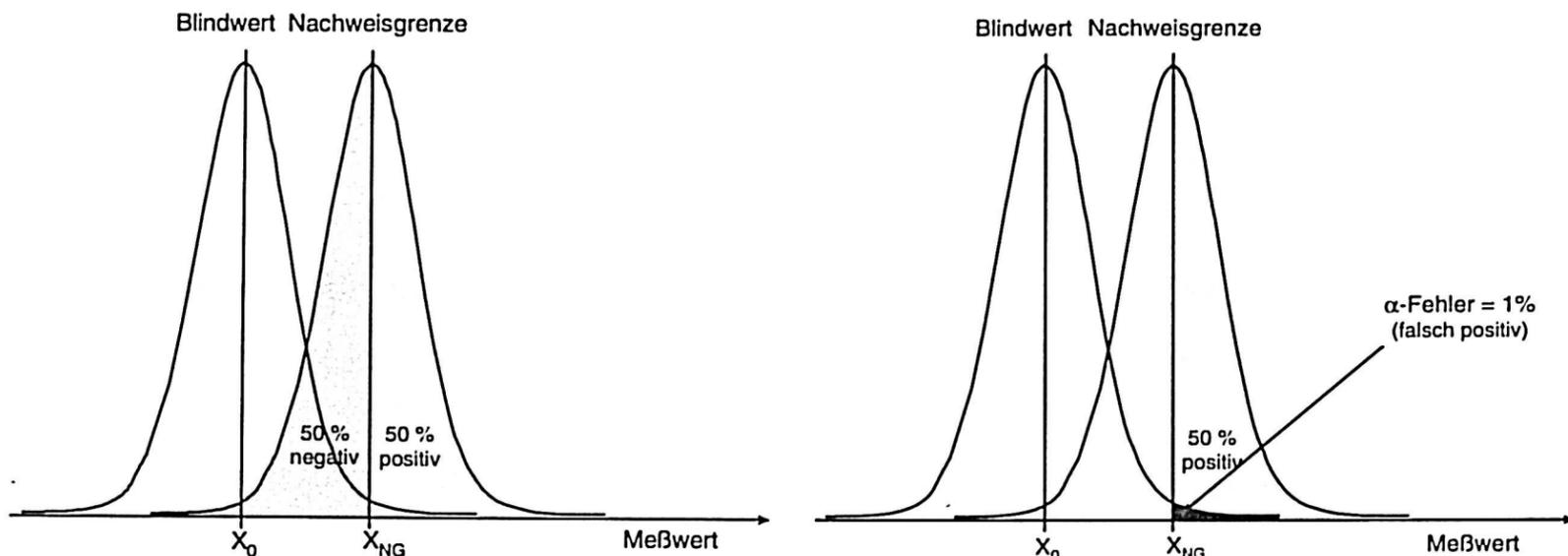
$s_{x_0}$  = Verfahrensstandardabweichung  
n = Anzahl der Kalibrationspunkte  
m = Anzahl der Messungen

$Q_x$  = Summe der Abweichungsquadrate  
t = Quantil der t-Verteilung  
 $\bar{X}$  = Mittelwert aller Gehaltsgrößen

k = relative Ergebnisunsicherheit  
 $\alpha$  = Wahrscheinlichkeit für Fehler 1.Art  
 $\beta$  = Wahrscheinlichkeit für Fehler 2.Art

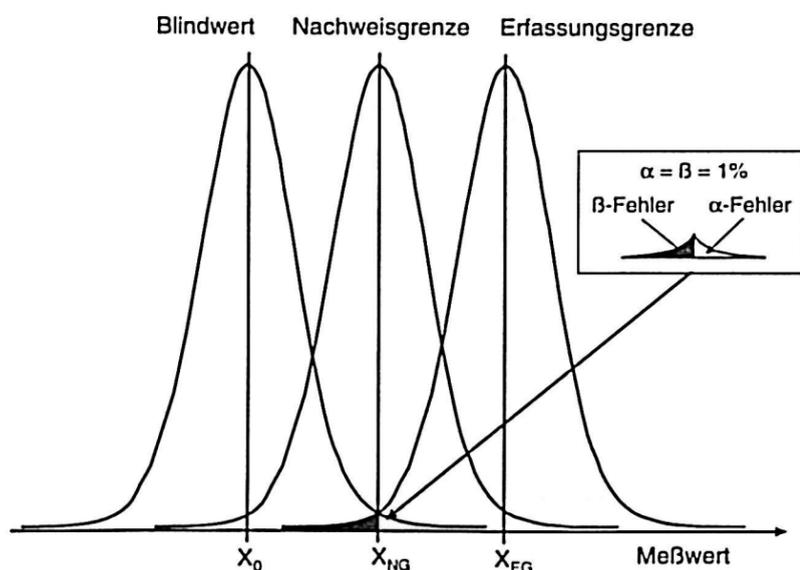
## Nachweisgrenze

Die Nachweisgrenze stellt den kleinsten Meßwert dar, der mit einer vorgegebenen Sicherheit vom Blindwert zu unterscheiden ist. Besitzt eine Probe genau diesen Gehalt des Analyten, so wird in 50% der Fälle der konkrete Meßwert kleiner als die Nachweisgrenze sein ( $\beta$ -Fehler = 50%). Erhält man bei einer Analyse Meßwerte über der Nachweisgrenze, kann mit einer Sicherheit von 99% bzw. Unsicherheit von 1% ( $\alpha$ -Fehler) davon ausgegangen werden, daß der Analyt vorhanden ist.



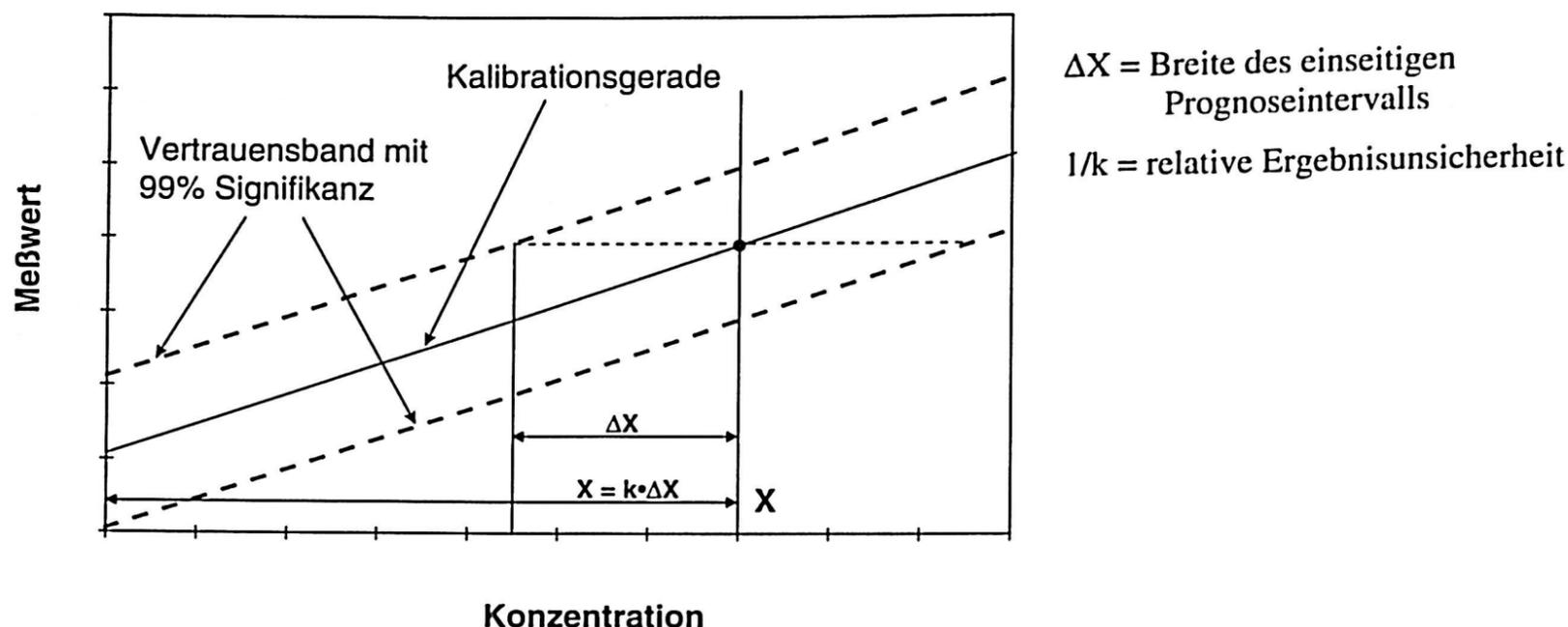
## Erfassungsgrenze

Um den großen  $\beta$ -Fehler der Nachweisgrenze zu verringern, wurde die sogenannte Erfassungsgrenze eingeführt. Sie stellt den Meßwert dar, bei dem der  $\alpha$ - und der  $\beta$ -Fehler gleich groß sind. Auch hier gilt, daß der Analyt mit einer Sicherheit von 99% vorhanden ist.



## Bestimmungsgrenze

Bei der Bestimmungsgrenze ist die Anwesenheit des Analyten vorauszusetzen. Dem quantitativen Ergebnis kann stets ein absoluter bzw. relativer Fehler zugeordnet werden. Im Bereich der Kalibration wird der absolute Fehler als konstant angenommen. Damit wird der relative Fehler bei kleineren Konzentrationen größer. Die Bestimmungsgrenze nach DIN 32645 bezeichnet den Konzentrationswert, bei dem der relative Fehler erstmals eine vorgegebene Schranke unterschreitet. Dies entspricht einer Ergebnisunsicherheit von 33% ( $k = 3$ ).



### 3.5 Voraussetzungen zur Identifizierung von Substanzen mittels Einzelionendetektion

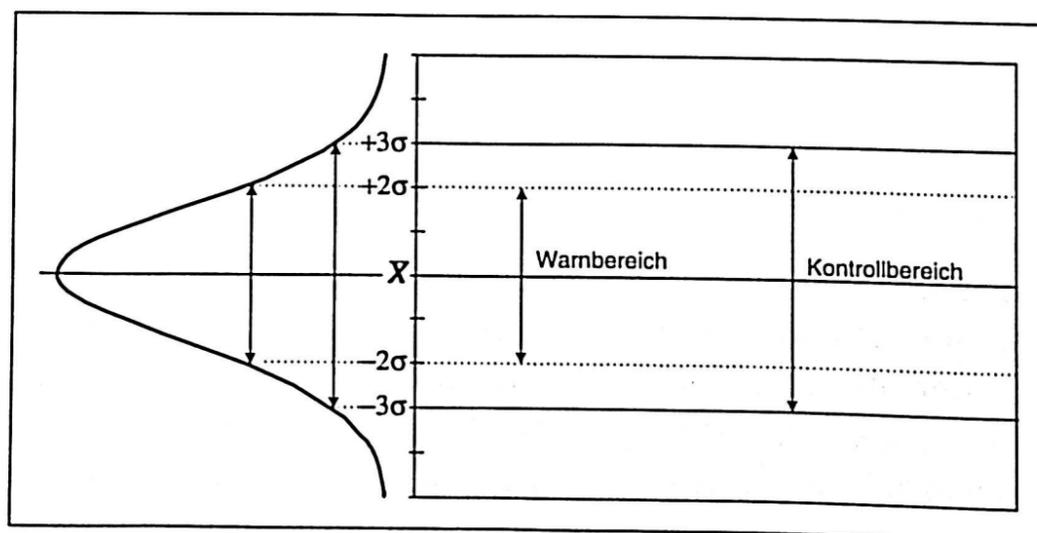
Zur Identifizierung eines Meßsignals mit der Retentionszeit des gesuchten Analyten müssen nachfolgende Kriterien erfüllt sein:

- Die Abweichung der Retentionszeit des Analyten zu der des Standardanalyten bzw. zu der des deuterierten internen Standards sollte maximal 0,5% betragen.
- Alle Diagnose-Ionen müssen erkannt werden und über der jeweiligen Nachweisgrenze liegen.
- Die Ionenverhältnisse müssen innerhalb der vorgegebenen Grenzen liegen (< 20%).

Ergeben sich keine drei Diagnose-Ionen, sollte zur Identifizierung eine zweite Methode mit unterschiedlichen Derivaten bzw. Ionisationstechniken angewandt werden, von denen jede zwei bzw. drei charakteristische Ionen produziert.

### 3.6 Qualitätsregelkarten

Regelkarten dienen der Überwachung der wichtigsten Qualitätsparameter der Analytik. Die Warn- und Kontrollgrenzen werden in der Einarbeitungsphase (Phase II) bzw. für neue Kontrollproben rechtzeitig in der Routinephase bestimmt. Der Aufbau ist dabei unabhängig von der Art der Regelkarte. Im Abstand von zwei Standardabweichungen vom Mittelwert wird eine untere und eine obere Warngrenze gezogen. Das einmalige Überschreiten einer Warngrenze kann toleriert werden. Im Abstand von drei Standardabweichungen wird die untere und die obere Kontrollgrenze gezogen, deren Überschreitung ein sofortiges Einschreiten einschließlich Ursachenforschung erforderlich macht.

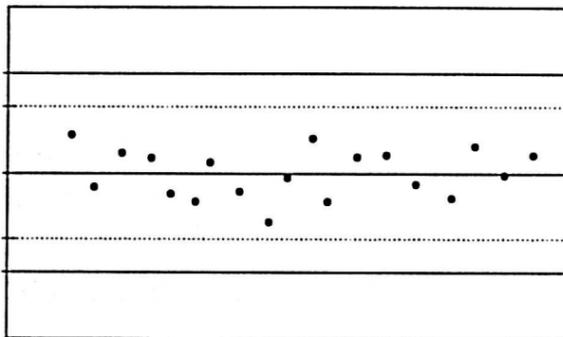


Qualitätsregelkarten sind sinnvoll für:

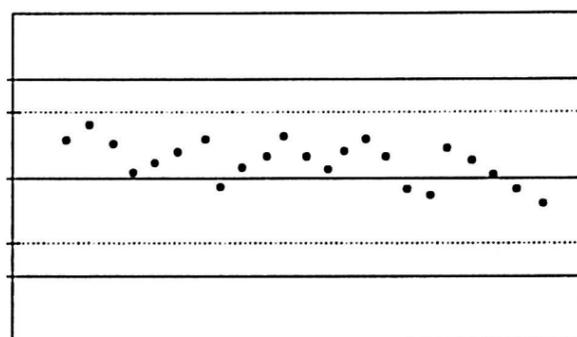
- **Mittelwerte** (Kontrollprobe, zertifizierter Referenzstandard)  
Überwachung der Präzision
- **Blindwerte** (Leerprobe)  
Überwachung der verwendeten Reagenzien und des Meßsystems, Eintrag von Meßwerten
- **Wiederfindungen** (Kontrollprobe, zertifizierter Referenzstandard)  
Überwachung von matrixbedingten Abweichungen
- **Spannweiten** (Mehrfachanalysen von Kontrollproben)  
Überwachung der Präzision

### Beispiele für Folgen von Eintragungen

1. Unauffällige Folge

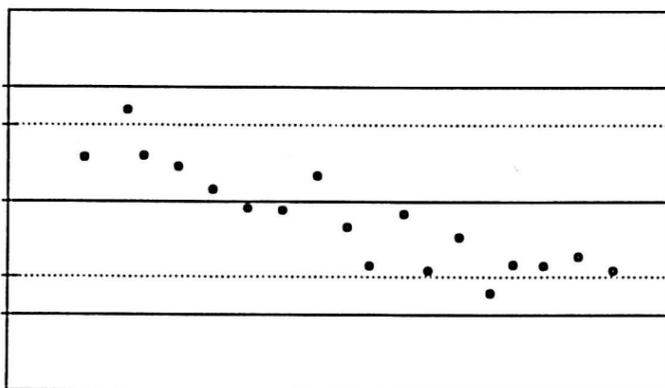


2. Zyklische Veränderungen



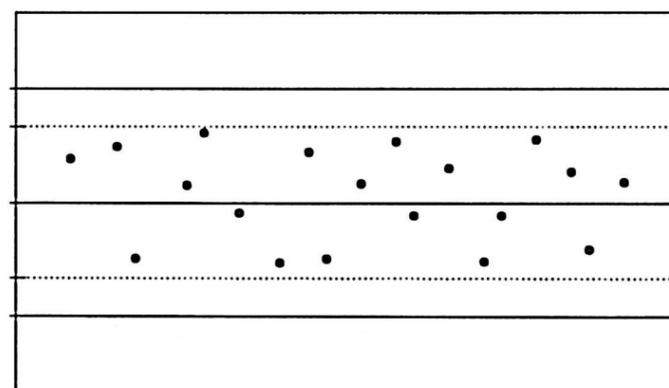
- Rotation der Mitarbeiter
- "Montageeffekt"

3. Drift



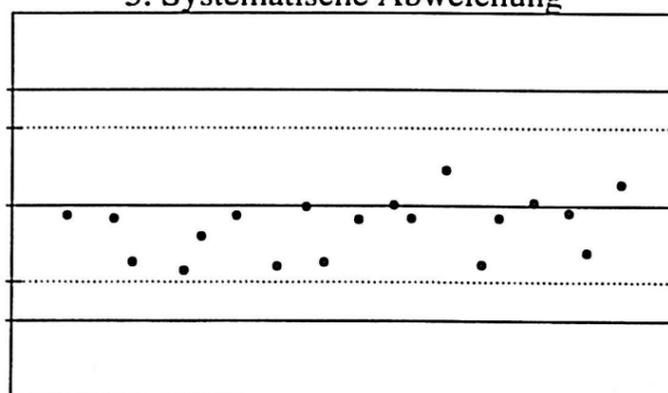
- Störung des Meßgeräts
- Reagenzienalterung

4. Große Streuung



- Ungeübtes Laborpersonal
- Unzureichende Empfindlichkeit des Meßgeräts

5. Systematische Abweichung



- Systematischer Fehler in der gesamten Methode

### **3.7 Dokumentation der Ergebnisse**

Der gesamte Verlauf der Analyse ist zu dokumentieren. Das Analyseergebnis muß nachfolgende Angaben enthalten:

- Datum der Analyse
- Name der/des Durchführenden
- Probe mit dem Ergebnis
- das angewandte Analysenverfahren
- besondere Ereignisse während der Analyse

### **3.8 Plausibilitätsprüfung der Ergebnisse**

Nach Durchführung der Analyse und Dokumentation der Ergebnisse ist bei ausreichender Kenntnis der Fallumstände eine Plausibilitätsprüfung durchzuführen. Diese berücksichtigt analytische, toxikologische und kasuistische Aspekte, welche die Anwesenheit und Konzentration des Analyten erklären soll bzw. nicht in Widerspruch zu dieser stehen darf.

### **4. Fazit**

Zur Qualitätssicherung in der quantitativen MS-Analytik ist ein ausgearbeitetes Qualitätssicherungssystem erforderlich. Hierzu sollte das von Funk 1992 beschriebene 4-Phasen-Modell zum Einsatz kommen. Qualitätssicherungsmaßnahmen sichern den Informationsgehalt analytischer Ergebnisse und ermöglichen einen statistisch abgesicherten Substanznachweis, der auch den Anforderungen des § 24 a StVG gerecht wird.

### **Literatur**

1. DIN 32645: Nachweis-, Erfassungs- und Bestimmungsgrenze. Beuth Verlag, Berlin (1994)
2. DIN 38402, Teil 51: Kalibrierung von Analysenverfahren. Beuth Verlag, Berlin (1986)
3. Doerffel. K, Statistik in der Analytischen Chemie. Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig (1990)
4. Funk W., Dammann V., Donnevert G., Qualitätssicherung in der Analytischen Chemie. VCH Verlag, Weinheim (1992)
5. Hübschmann H.-J., Handbuch der GC/MS. VCH Verlag, Weinheim (1996)
6. Lernhardt U., Kleiner J., Die Bestimmungsgrenze: Eine wichtige Kenngröße in der statistischen Qualitätssicherung analytischer Meßverfahren. Sonderdruck Perkin Elmer, Überlingen (1995)
7. Richtlinienentwurf der GTFCh zur Qualitätssicherung bei forensisch-toxikologischen Untersuchungen. Toxichem und Krimtech, Bd. 65 Nr.1 (1998)

## Katalysierte analytische Acetylierung - effizient und schnell

H. Trauer, H.-J. Wehran, R.K. Müller und R. Vock

Institut für Rechtsmedizin, Universitätsklinikum Leipzig, Johannisallee 28, D-04103 Leipzig

Bei analytischen Derivatisierungen hat die Acetylierung trotz zahlreicher spezieller Varianten (perfluorierte Carbonsäureamide, Silylierung etc.) nach wie vor einen hohen Stellenwert. Speziell bei general unknown-Analysen biologischer Materialien mit Auswertung durch MS-Spektrenbibliotheken sind zahlreiche Wirkstoffe und vor allem Metabolite oft nur als Acetyl-derivate zu erfassen und zu identifizieren.

Allerdings ist die Umsetzung mit Acetanhydrid im Vergleich zu den hochreaktiven Perfluoranhydriden nicht immer vollständig bzw. störanfälliger gegenüber Matrixeinflüssen, und verschiedene Optimierungsvarianten wie z.B. die Umsetzung unter Ultraschall [1] werden vorgeschlagen.

Seit Anfang der 80er Jahre wird in der präparativen organischen Chemie 4-Dimethylaminopyridin (DMAP, CAS-Nr. 1122-58-3) als Katalysator bei Acylierungen eingesetzt und hat die Verwendung von Pyridin als aktivierendes Reagenz/Lösungsmittel nahezu komplett abgelöst. Die Wirkung beruht auf der Bildung und Übertragung stabilisierter Acylkationen [2]. Dabei wird sowohl bei O- und N-Acylierungen eine Beschleunigung der Reaktion um den Faktor von ca.  $10^4$  gegenüber Pyridin erreicht und insbesondere sterisch gehinderte Substrate wurden auf diese Weise überhaupt erst mit befriedigenden Ausbeuten umsetzbar.

Wir setzen DMAP als Katalysator bei der Acetylierung und Propionylierung seit ca. 3 Jahren nach folgender Vorschrift mit besten Erfahrungen ein:

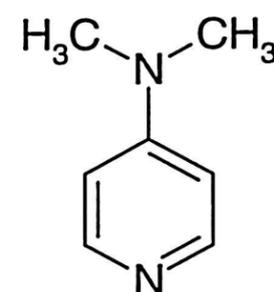
*Zum Extrakt (flüssig/flüssig oder SPE) bzw. zur gelösten Probe werden 25 µl einer Stammlösung von 0,5 mg/ml DMAP (Sigma) in Acetonitril gegeben. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Stickstoffstrom wird mit 50 µl Acetanhydrid oder Propionsäureanhydrid (PSA) für 20 min. bei 80° C umgesetzt.*

Sowohl Acetylierung als auch Propionylierung verlaufen unter diesen Bedingungen für Morphin, Codein, THC, Methylecgonin, Amphetamin und -derivate (insbesondere die sek. Amine MDMA, MDEA, MBDB) vollständig. Beim GC/MS-Screening mit Urin- oder Blutproben und bei Untersuchungen Btm-verdächtiger Substanzen finden sich wesentlich seltener Hinweise auf unvollständige oder gestörte Acetylierung als im System Acetanhydrid/Pyridin.

Komplette Umsetzung bei verkürzter Reaktionszeit, niedrigerer Temperatur und die Vermeidung von Pyridin sind echte Vorzüge, die den Einsatz des Katalysators DMAP empfehlenswert machen.

### Literatur

- [1] H.H. Maurer, GTFCh-Symposium, Mosbach 1997 (Vortrag)  
 [2] G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, 4-Dialkylaminopyridine als hochwirksame Acylierungskatalysatoren, Angew. Chem. 90, 602-615, 1978



4-Dimethylaminopyridin, ein vorteilhafter Katalysator zur Acetylierung in der Probenvorbereitung

## Möglichkeiten und Grenzen von Drogen-Schnelltests - Vergleichende Untersuchungen zu Amphetaminen und Benzodiazepinen

B. Hofbauer und L. von Meyer

Institut für Rechtsmedizin der LMU München, Frauenlobstr.7a, D- 80337 München

### 1. Einleitung

Immunchromatographische Drogenschnelltests werden häufig, insbesondere auch im ambulanten Bereich, verwendet [1], um Drogenmißbrauch aufzudecken, da Urinproben schnell, mit geringem Aufwand und kostengünstig getestet werden können. So ist es zum Beispiel im Rahmen des Methadonsubstitutionsprogrammes [2] wichtig, bereits geringe Mengen konsumierter Drogen nachweisen zu können. Daher legt diese Studie auch Wert auf Nachweisgrenzen unterhalb der von den Herstellern angegebenen Grenzwerte für die Suchtmittelprüfung am Arbeitsplatz.

Ein weiteres Vergleichskriterium bietet die Kreuzreaktivität der Drogen-Schnelltests, die innerhalb der nachzuweisenden Substanzgruppe erwünscht oder sogar erforderlich ist. Gegenüber Störsubstanzen ist jedoch die Wechselwirkung unerwünscht.

Benzodiazepine und Amphetamine sind für diese Untersuchungen angesichts ihrer heterogenen Gruppen besonders geeignet, da hier falsch negative Befunde zu erwarten sind. Im Fall der Amphetamine ist auch mit falschpositiven Befunden durch Schnupfenmittel und Eiweißabbauprodukte zu rechnen. Die Amphetamin- und Methamphetamintests werden bezüglich ihrer Reaktivität gegenüber Ecstasy-Derivaten und anderen Amininen (u.a. den Fäulnisprodukten Tyramin und  $\beta$ -Phenylethylamin) verglichen.

### 2. Materialien

Folgende auf dem Markt befindlichen Drogen-Schnelltests neun verschiedener Vertreiber wurden bezüglich des Nachweises von Benzodiazepinen, Amphetaminen und Ecstasy im Urin miteinander verglichen:

Benzodiazepintests	Amphetamintests (AMP)	Methamphetamintests (MET)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behring Rapid Test</li> <li>• Biomar ToxiQuick</li> <li>• Boehringer Frontline</li> <li>• Greiner Instacheck</li> <li>• Mahsan</li> <li>• von Minden</li> <li>• Mölab microLine Screen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behring Rapid Test</li> <li>• Biomar ToxiQuick</li> <li>• Boehringer Frontline</li> <li>• Greiner Instacheck</li> <li>• Mahsan</li> <li>• von Minden</li> <li>• Mölab microLine Screen</li> <li>• Roche Ontrak Teststik</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behring Rapid Test</li> <li>• Biomar ToxiQuick</li> <li>• Greiner Instacheck</li> <li>• Mahsan</li> <li>• von Minden</li> <li>• Mölab microLine Screen</li> </ul>
<p><b>Multitest</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Triage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Triage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Triage</li> </ul>

Alle o.g. Tests weisen die Drogen bzw. deren Metaboliten qualitativ nach dem Prinzip der Immunchromatographie nach. In den Tests befinden sich Antikörper-Gold-Konjugate, die mit dem Antigen (die mit dem Urin auf den Teststreifen aufgebrachte Droge) einen Antigen-Antikörperkomplex bilden, der schließlich die Farbreaktion auslöst.

Folgende Substanzen wurden für den Testvergleich verwendet:

*Benzodiazepingruppe:*

Alprazolam, Bromazepam, 7-Aminoclonazepam, Desalkylflurazepam, 7-Aminoflunitrazepam, 7-Aminonitrazepam, Nordazepam, Triazolam und die Glucuronide von Oxazepam, Lorazepam und Lormetazepam. Diese Substanzen sind häufig verschriebene [3] und mißbrauchte Benzodiazepine bzw. ihre im Urin vorliegenden Metaboliten.

*Amphetamin-/Ecstasygruppe:*

Amphetamin, Methamphetamin, MDMA, MDEA, MDA, MBDB, Tyramin,  $\beta$ -Phenylethylamin, Ephedrin und Phenylpropanolamin. Diese Substanzen liegen überwiegend in ihrer Ausgangsform im Urin vor, so mußten keine Metaboliten verwendet werden.

### 3. Methoden

Die o.g. Substanzen, mit Ausnahme der Glucuronide, wurden zu je 50 ml drogenfreiem Urin pipettiert und Verdünnungsreihen erstellt. So erhielten wir für die Benzodiazepinreihe die Konzentrationen 1000  $\mu\text{g/l}$ , 500  $\mu\text{g/l}$ , 250  $\mu\text{g/l}$ , 100  $\mu\text{g/l}$ , 50  $\mu\text{g/l}$  und 25  $\mu\text{g/l}$ . Für die Amphetamin-/Ecstasyreihe wählten wir die Konzentrationen 10.000  $\mu\text{g/l}$ , 5.000  $\mu\text{g/l}$ , 2.500  $\mu\text{g/l}$ , 1.000  $\mu\text{g/l}$ , 500  $\mu\text{g/l}$  und 250  $\mu\text{g/l}$ . Durch die Verdünnungsreihen konnte festgestellt werden, ab welcher Konzentration die Tests die Einzelsubstanz nachweisen können. Oxazepam, Lorazepam und Lormetazepam wurde nach einmaliger oraler Dosis von gesunden Freiwilligen verstoffwechselt. Nach dem quantitativen Nachweis mit der Remedimethode für Benzodiazepine wurden die Urinkonzentrationen für Oxazepamglucuronid (225  $\mu\text{g/l}$ ), Lorazepamglucuronid (500  $\mu\text{g/l}$ ) und Lormetazepamglucuronid (250  $\mu\text{g/l}$ ) durch Verdünnung erstellt. Die Proben wurden vor und nach einstündiger Inkubation mit  $\beta$ -Glucuronidase (*E.coli*) mittels der Tests geprüft.

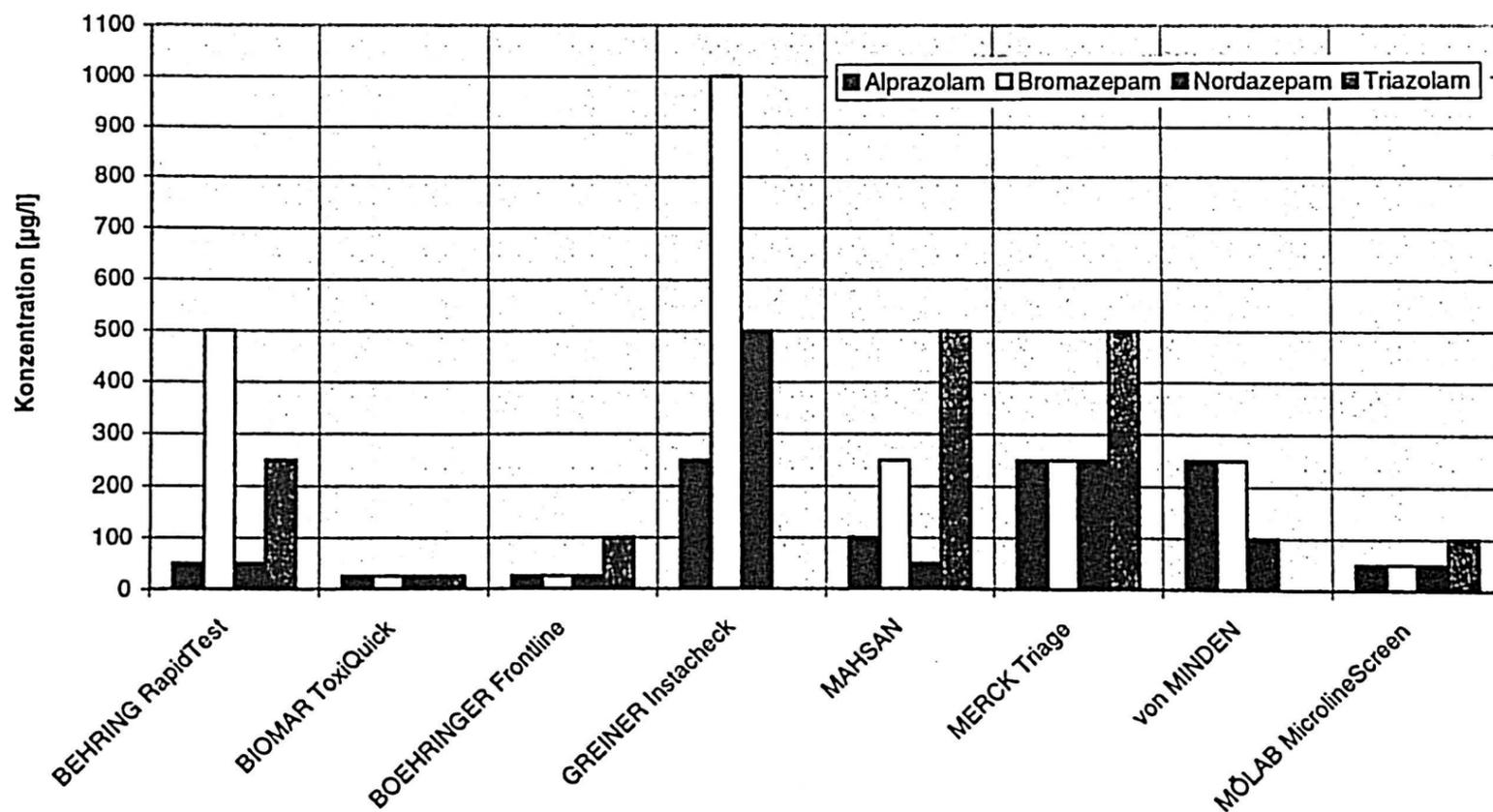


Abb. 1. Nachweisgrenzen für Alprazolam, Bromazepam, Nordazepam und Triazolam durch einige Drogen-Schnellteste

#### 4. Ergebnisse

Die Ergebnisse sind in Abb. 1 bis 4 dargestellt. Im allgemeinen tritt keine Kreuzreaktivität gegenüber den Glucuroniden der Benzodiazepine auf, doch das Glucuronid von Oxazepam (225 µg/l) wurde von Biomar ToxiQuick und Merck Triage erkannt.

Das Glucuronid von Lorazepam (500 µg/l) konnte von Boehringer Frontline und Merck Triage nachgewiesen werden - das Lormetazepamglucuronid (250µg/l) ausschließlich von Merck Triage. Nach Inkubation der Glucuronide o.g. Konzentration mit β-Glucuronidase wurde Oxazepam von allen Tests bis auf Greiner Instacheck; Lorazepam und Lormetazepam von den meisten Tests nachgewiesen mit Ausnahme von Greiner Instacheck, Mahsan und Behring Rapid Test.

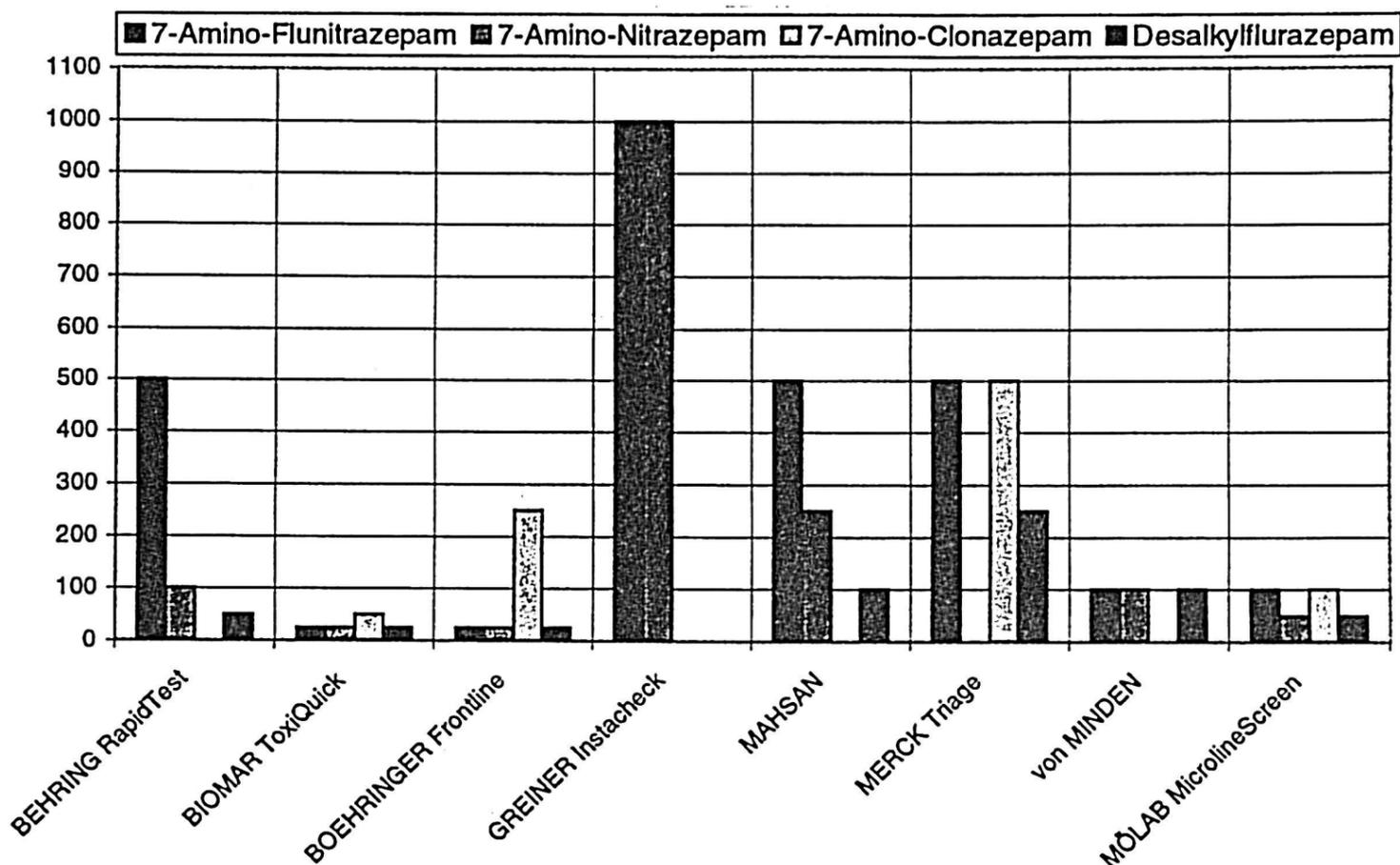


Abb. 2. Nachweisgrenzen für 7-Aminoflunitrazepam, 7-Aminonitrazepam, 7-Aminoclonazepam und Desalkylflurazepam durch einige Drogen-Schnellteste

Amphetamin wurde von allen Amphetamintests nachgewiesen (niedrigste Nachweisgrenze 500 µg/l durch Boehringer, Merck, von Minden, Mölab). Kein Methamphetamintest zeigte Kreuzreaktivität gegenüber Amphetamin. Methamphetamin wurde von allen Methamphetamintests, aber von keinem reinen Amphetamintest nachgewiesen. Die niedrigste Nachweisgrenze von 250 µg/l für Methamphetamin erzielten Biomar, Boehringer und von Minden. Die Kreuzreaktivitäten beider Tests gegen eine Reihe anderer Phenylethylamin-Derivate sind in Abb. 3 und 4 dargestellt.

#### 5. Schlußfolgerungen

Biomar ToxiQuick und Boehringer Frontline erreichten in der Gesamtwertung die niedrigsten Nachweisgrenzen, was für forensische Anwendung von Bedeutung sein kann.

Die von den Herstellern angegebenen Entscheidungsgrenzen von 300µg/l für Benzodiazepine und 1.000µg/l für Amphetamine konnten von mehreren Tests nicht nur für die Zielsubstanz, sondern auch für andere Angehörige der Gruppen eingehalten werden, so daß diese zuverlässig eingesetzt werden können.

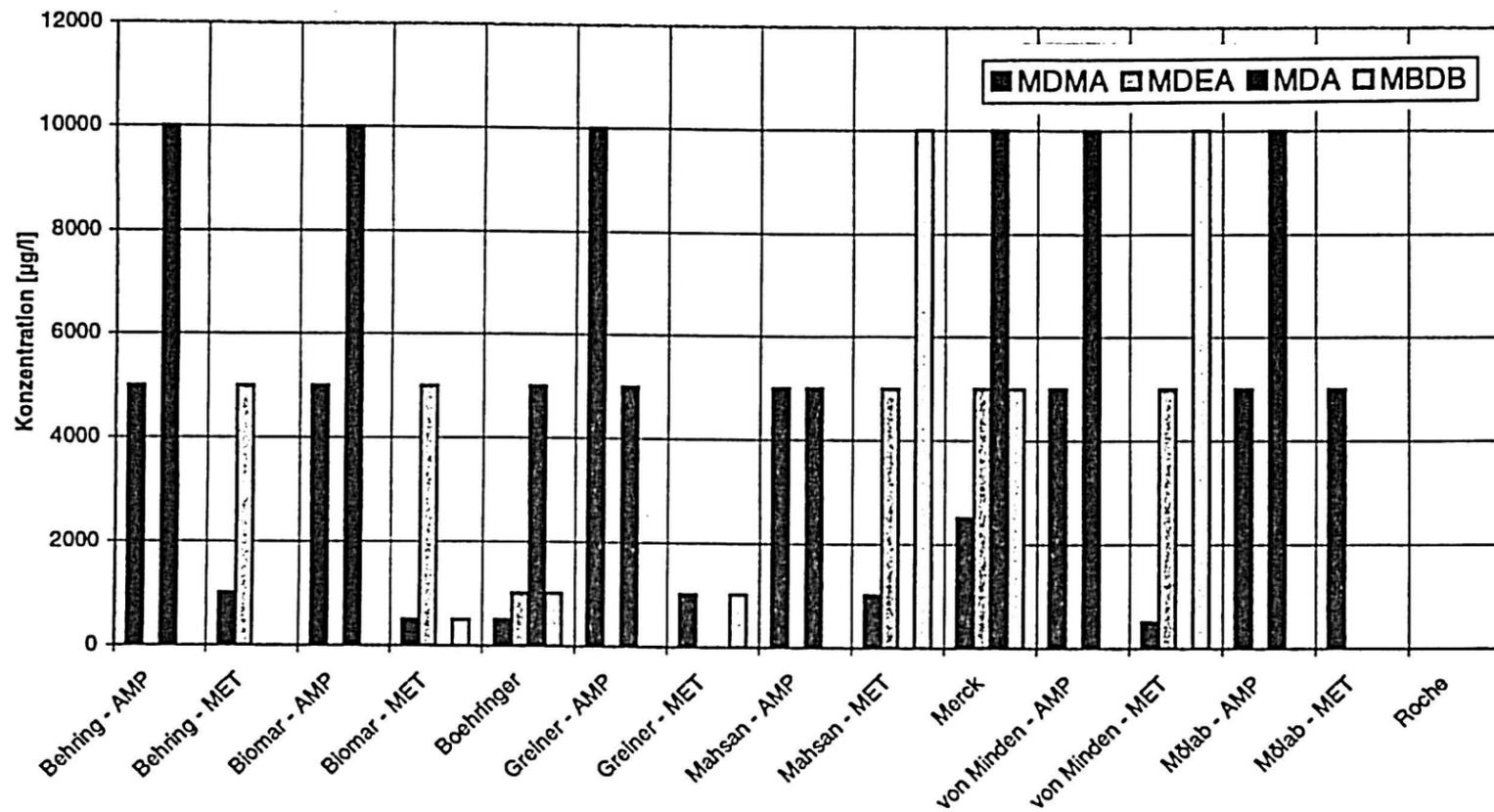


Abb. 3. Kreuzreaktivitäten des Amphetamintestes (AMP) und des Metamphetamintestes (MET) gegen Ecstasy-Wirkstoffe

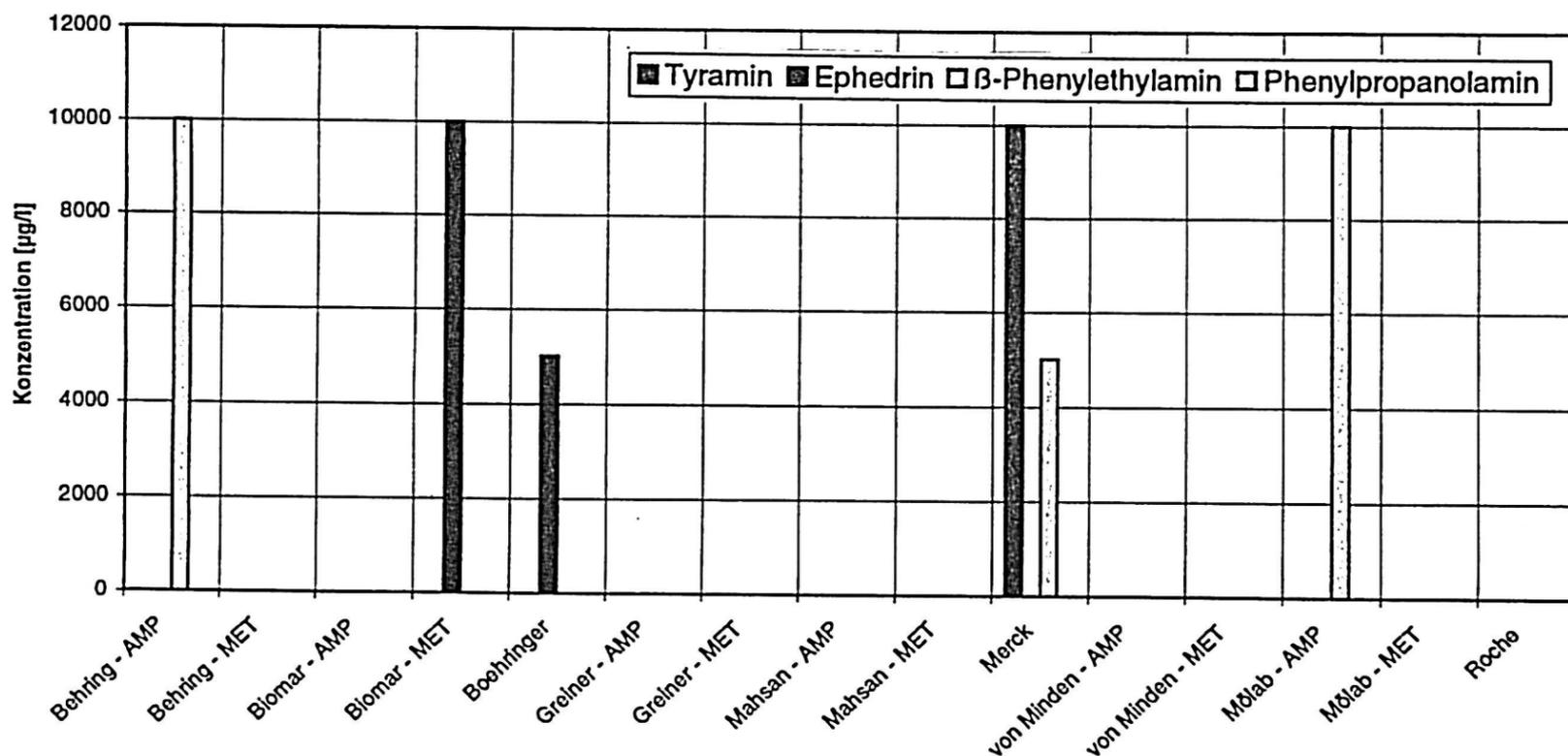


Abb. 4. Kreuzreaktivitäten des Amphetamintestes (AMP) und des Metamphetamintestes (MET) gegen Tyramin, Ephedrin, β-Phenylethylamin und Phenylpropanolamin.

Der Roche Ontrak Teststik konnte nur Amphetamin nachweisen und war für andere Substanzen unempfindlich, was seine Brauchbarkeit einschränkt. Merck Triage hat im Vergleich die größte Kreuzreaktivität gegenüber den Fäulnisprodukten Tyramin und β-Phenylethylamin, was zu falschpositiven Amphetaminbefunden führen kann. Auf der anderen Seite konnte er als einziger Test alle drei Glucuronide nachweisen, da Merck Triage monoklonale Antikörper für Glucuronide von hydroxylierten Benzodiazepinen enthält [4].

Die Wahl des besten Drogen-Schnelltests richtet sich danach, ob die Priorität in einer hohen Empfindlichkeit oder in einem möglichst breiten Spektrum gesetzt wird.

### **Literaturverzeichnis**

1. AGSA, Richtlinien für die Suchtstoffanalytik, Version 5.3, Labolife.
  2. Rogers WO, et al : Detection of alprazolam in three cases of methadone/benzodiazepine overdose, *Journal of Forensic Science* 42(1): 155-1 (1997)
  3. Garretty DJ, et al.: Benzodiazepine misuse of drug addicts, *Ann Clin Biochem* 34: 68-73 (1997)
  4. Edinboro et al.: Detection of Benzodiazepines and Tribendazole as by TRIAGE etc., *Journal of Anal.Toxicology*, Vol. 18, October 1994.
- 

### **Wichtiger Literaturhinweis**

#### **Chromatography and Capillary Electrophoresis in Clinical and Forensic Toxicology**

SPECIAL ISSUE OF JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY B, VOL. 713 NO. 1, AUGUST 21, 1998

Herausgeber: Hans H. Maurer, Homburg/Saar

Der Sonderband enthält 14 Übersichtsarbeiten zu wesentlichen Gebieten der forensischen und klinischen Toxikologie und sollte daher in keinem toxikologischen Labor fehlen.

#### **Inhaltsverzeichnis**

- H. H. Maurer*: Liquid chromatography-mass spectrometry in forensic and clinical toxicology. pp 3-25
- F. Tagliaro, S. Turrina, P. Pisi, F.P. Smith, M. Marigo*: Determination of illicit and/or abused drugs and compounds of forensic interest in biosamples by capillary electrophoretic/electrokinetic methods pp. 27-49
- J. P. Franke, R. A. De Zeeuw*: Solid-Phase extraction procedures in systematic toxicological analysis pp. 51-59
- J. Segura, R. Ventura, C. Jurado*: Derivatization procedures for gas chromatographic-mass spectrometric determination of xenobiotics in biological samples, with special attention to drugs of abuse and doping agents 61-90
- M. R. Moeller, S. Steinmeyer, T. Kraemer*: Determination of drugs of abuse in blood pp. 91-109
- D. A. Kidwell, J. C. Holland, S. Athanasis*: Testing for drugs of abuse in saliva and sweat pp. 111-135
- Ch. Moore, A. Necrusz, D. Lewis*: Determination of drugs of abuse in meconium. pp. 137-146
- H. Sachs, P. Kintz*: Testing for drugs in hair: Critical review of chromatographic procedures since 1992. pp. 147-161
- T. Kraemer, H. H. Maurer*: Determination of amphetamine, methamphetamine and amphetamine-derived designer drugs or medicaments in blood and urine. pp. 163-187
- S. Schneider, P. Kuffer, R. Wennig*: Determination of Lysergide (LSD) and phencyclidine in biosamples. pp. 189-200
- O. H. Drummer*: Methods for the measurement of benzodiazepines in biological samples. pp. 201-225
- D. S. Ferrara, L. Tedeschi, G. Frison, G. Brusini*: Quality control in toxicological analysis. pp. 227-243
- F. Musshoff, Th. Daldrup*: Determination of biological markers for alcohol abuse. pp. 245-264
- A. Poletini, A. Groppi, C. Vignali, M. Montagna*: Fully-automated systematic toxicological analysis of drugs, poisons, and metabolites in whole blood, urine, and plasma by gas chromatography-full scan mass spectrometry. pp. 265-279

## Benzenintoxikation bei einem Arbeitsunfall

---

W. Römhild, K. Jachau und D. Krause

---

*Otto-von-Guericke Universität, Medizinische Fakultät, Institut für Rechtsmedizin, Leipziger Str. 44, D-39120 Magdeburg*

### Zusammenfassung

Die bei einem Glasbruch im Labor von einem Mitarbeiter erlittene Lösemittelintoxikation wurde zunächst als Alkoholintoxikation fehlinterpretiert. Erst die Laboranalyse mit dem Nachweis von Benzen mittels Micro-Headspace Methode nach WOLF und WELLER gekoppelt mit einem MSD 5972 bewies die accidentielle Benzenintoxikation, die in dieser Konzentration zu erheblichen Beeinträchtigungen und gering erhöhten ALAT, ASAT und GGT-Aktivitäten führte. Die Symptome waren nach etwa 8 Stunden abgeklungen.

### 1. Einleitung

Intoxikationen mit Benzen, die zu Arztkonsultationen führen, werden relativ selten gesehen, so daß daraus resultierende Symptome leicht fehlinterpretiert werden können. Bei Intoxikationen (Inhalation und/oder Ingestion) unbekannter Flüssigkeiten mit einem Lösemittelgeruch können verschiedenste Symptome auftreten. Es wird über einen Fall accidentieller Benzenintoxikation nach Laborglasbruch berichtet.

### 2. Kasuistik

Bei Aufräumarbeiten in einem Labor zerbrach eine Literflasche einer unbekanntes Flüssigkeit. Die Flüssigkeit ergoß sich über den Fußboden des Labors. Ein Mitarbeiter des Labors wischte in 15-20 Minuten die nach Lösemittel riechende Flüssigkeit mit Zellstoff auf und sammelte die Reste in einen Behälter zur Abfallentsorgung. 90 Minuten später klagte er über heftigste Kopfschmerzen mit Gleichgewichtsstörungen. Bei der unverzüglichen Arztkonsultation wurde ein ausgeprägter Rauschzustand mit verwaschener Sprache und vom Patienten bewußt erlebter Wortfindungsstörung diagnostiziert. Die Gleichgewichtsstörungen dauerten an, zusätzlich traten Gangschwierigkeiten und ein Taubheitsgefühl der Schleimhäute auf. Der ausgeprägte Rauschzustand des Patienten indizierte den Verdacht einer Alkoholintoxikation. Die Kopfschmerzen dauerten nach späteren Angaben des Patienten bis zu 8 Stunden nach dem Ereignis an.

### 3. Methoden und Untersuchungsergebnisse

Die Blutalkoholbestimmung erbrachte ein negatives Ergebnis. Die Transaminasen und GGT, photometrisch bestimmt, wiesen eine leichte Erhöhung auf.

Die Lösemittelanalyse des Serums erfolgte mittels Mikro-Headspace-GC/MS (Wolf et al [6]). Die Gerätekombination bestand aus einem Probengeber HS 500 der Fa. CTC Analytics, einem GC HP 5890II und einem MSD HP 5972.

GC-Bedingungen: Die Trennung erfolgte auf einer Kapillarsäule DB 624 (660 x 0,32 mm, df 1,8 µm) bei einer He-Flußrate von 1 ml / min. Ofenprogramm: 30°C (8 min), 3°C / min bis 190°C (5 min). Druckprogramm: 4 psi (0,01 min), 99 psi/min bis 12 psi (0,2 min), -99 psi/min

bis 4 psi, bis Chromatogrammende Druck für konstanten Fluß programmiert. Die weiteren Bedingungen entsprechen den bei Röhild et al. [4] beschriebenen.

Probenpräparation: 0,8 ml-Röhrchen wurden mit 0,1 ml Blut, Urin oder Kalibrierstandard, 20 µl einer wäßrigen t-Butanollösung als innerem Standard und 100mg Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> versetzt und verschlossen.

Headspace-Bedingungen: Thermostatierung der Probenröhrchen 60 min auf 75°C, Dampf-raumprobe 600 µl.

Die Identifizierung der Substanzen erfolgte im SCAN-MODE aus Serum und Urin. Das Totalionen-Chromatogramm für Serum und eine Ausschnittsvergrößerung sowie der Spektrenvergleich mit der PMW-TOX2 Library sind in der Abbildung 1 dargestellt. Neben Benzen konnten Toluol und Xylen identifiziert werden.

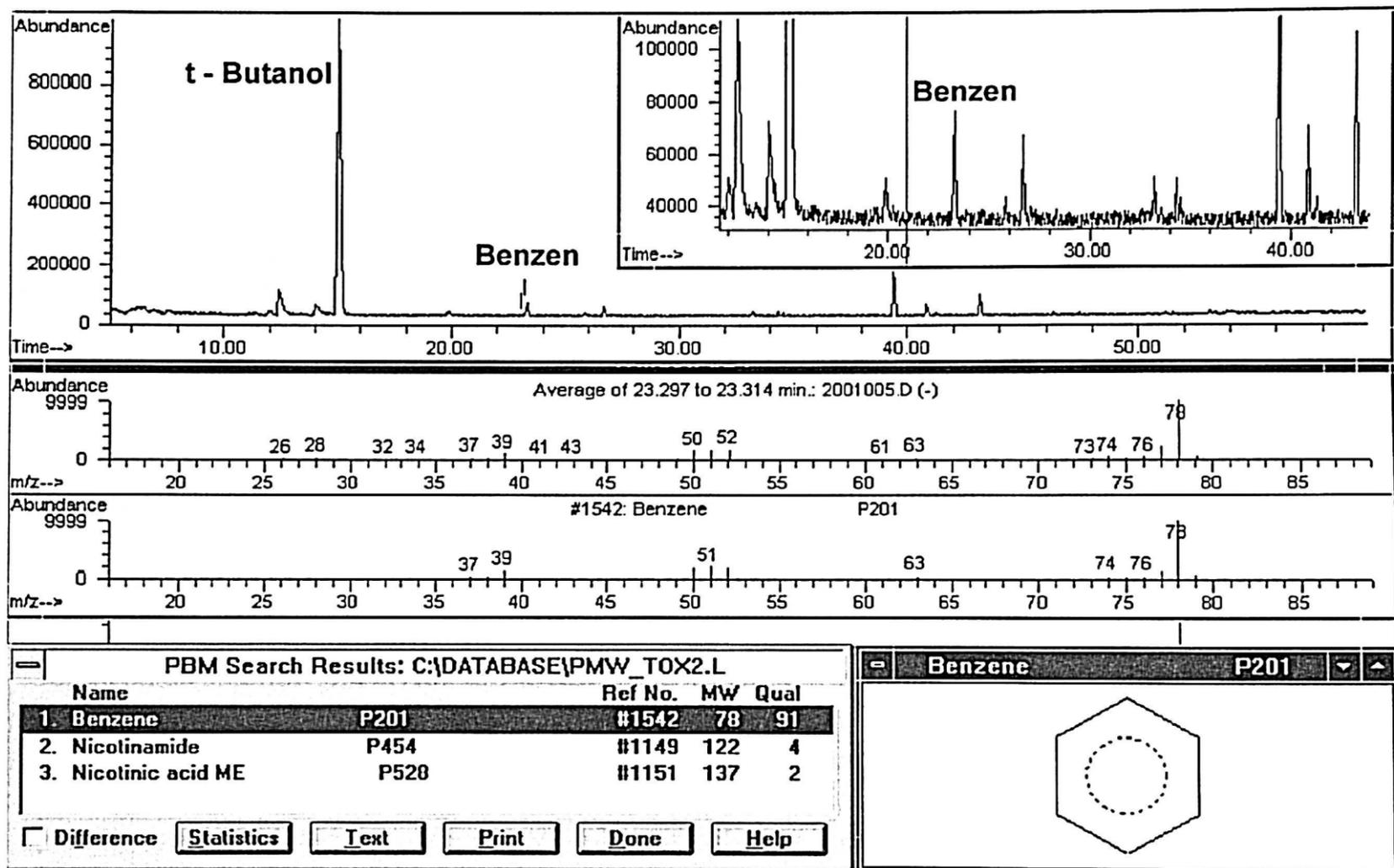


Abb. 1. Identifizierung von Benzen in Scan-Mode

Zur halbquantitativen Bestimmung im Rahmen der Notfallanalytik diene eine Kalibrierung mit den Benzenkonzentrationen 4,0 mg/l, 3,0 mg/l, 2,0 mg/l, 1,0 mg/l und 0,5 mg/l und t-Butanol als internem Standard im SIM-MODE (Abb. 2). Benzen konnte in einer Konzentration von 0,09 mg/l ermittelt werden.

#### 4. Diskussion

Im beschriebenen Fall lag eine Benzenintoxikation vor, die zunächst auf Grund des ausgeprägten Rauschzustandes vom behandelnden Arzt als Alkoholintoxikation interpretiert wurde. Erst die Ergebnisse der Laboruntersuchungen mit negativem Blutalkoholbefund und einer Benzenkonzentration von 0,09 mg/l im Serum sowie Spuren von Toluol und Xylen klärten den Zusammenhang mit dem Laborglasbruch auf. Die ermittelte Konzentration von

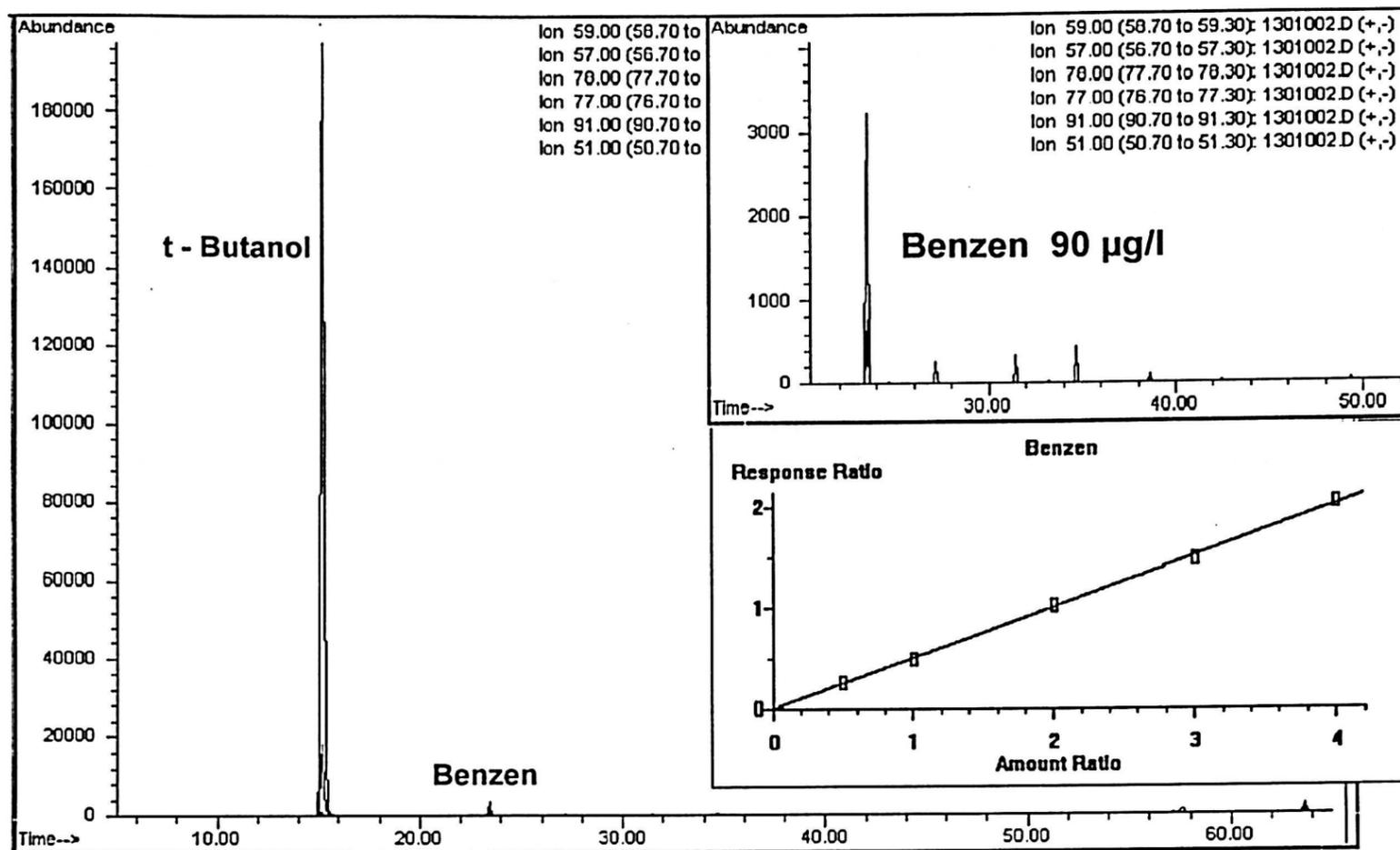


Abb. 2. Quantifizierung des Benzen im SIM - MODE Kalibration mittels wäßriger Benzen - Lösungen

0,09 mg/l kann im Zusammenhang mit der schwer erfassbaren Verteilung lipophiler Lösemittel im Fettgewebe nur eine grobe Orientierung für therapeutische Maßnahmen sein. Die Hepatotoxizität des Benzens gilt beim Menschen nur bei chronischer Inhalation/Ingestion als gesichert. Die Serumprobe wurde ca. 90 Minuten nach der Exposition entnommen, so daß sich die leicht erhöhten Leberwerte erklären lassen. Im Tierversuch (Szymanska 1998 [2]) führte eine akute Intoxikation mit Brombenzen zu einem Transaminasenanstieg. Die andauernden Kopfschmerzen, induziert durch einen "hang-over" des Benzens, weisen auf die erhebliche Neurotoxizität des Stoffes hin. Ottelio et al [3] fanden in einem Fall einer akuten Intoxikation mit Benzen und Toluol noch mehrere Tage später Veränderungen im EEG. Zu Veränderungen im haematopoetischen System durch das Benzen (Scheding et al. [5]) können keine Aussagen getroffen werden, da keine Laborergebnisse einer Nachuntersuchung vorlagen. Da Intoxikationen mit Benzen auch tödlich verlaufen können (Dimitriou et al. [1]), sollte bei Intoxikationen unbekannter, nach Lösemitteln riechender Flüssigkeiten stets eine Lösemittelanalyse erfolgen.

## Literatur

1. A. Dimitriou, H. Tsoukali, S. N. Njau: Fatal Inhalation of Benzene at the Workplace. TIAFT Bulletin 27/3 (1997).
2. J. A. Szymanska: Hepatotoxicity of brominated benzenes. Arch-Toxicol 72 (2), 97-103 (1998).
3. C. Ottelio, M. Giagheddu, F. Marrosu: Altered EEG pattern in aromatic hydrocarbon intoxication, Acta Neurol Napoli 15 (5), 357-362 (1993).
4. W. Römhild, D. Krause, H. Bartels, H. Wittig: Begleitstoffanalyse mittels "Headspace"-GC/MS, Blutalkohol 35, 10-18 (1998).
5. S. Scheding, M. Loeffler, S. Schmitz, H. J. Seidel, H. E. Wichmann: Hematotoxic effects of benzene analyzed by mathematical modelling Toxicology 72 (3), 265-279 (1993).
6. M. Wolf, J.-P. Weller, P. Urban, H. D. Tröger, Anwendung einer kapillargaschromatographischen Mikromethode bei der Dampfraumanalyse. Blutalkohol 22, 321-332 (1985).

## **Todesfall nach einer 10 Tage überlebten Amitriptylin-Intoxikation**

---

**F. Pragst, S. Herre und M. Rothe**

---

*Institut für Rechtsmedizin der Charité der Humboldt-Universität Berlin, Hannoversche Str. 06, D-10245 Berlin*

### **Zusammenfassung**

Nach Vergiftung durch Einnahme von 3,75 g Amitriptylin nahm bei einer 51jährigen Patientin die Amitriptylinkonzentration unter intensivmedizinischer Behandlung ungewöhnlich langsam ab. Die Patientin verstarb 10 Tage nach der Einnahme an multiplen Organversagen. Bei der Obduktion wurde neben der bereits früher bekannten eingeschränkten Nierentätigkeit ein weitgehender Darmverschluß als Ursache für die verzögerte Eliminierung festgestellt. Die segmentweise Analyse der Haarprobe ergab im Vergleich zu anderen Amitriptylin-Patienten ein stark erhöhtes Nortriptylin/Amitriptylin-Konzentrationsverhältnis, welches durch die chronisch eingeschränkte renale Elimination erklärt werden kann.

### **1. Einleitung**

Amitriptylin ist bei der Behandlung depressiver Erkrankungen ein weit verbreitetes Medikament. Zur klinisch-chemischen Diagnostik von Intoxikationen mit tricyclischen Antidepressiva und zu Bestimmungsmethoden in Blutproben [1] gib es in der Literatur mehrere Beispiele. Auch wurden durch mehrere Autoren Todesfälle mit Amitriptylin, Nortriptylin und anderen tricyclischen Antidepressiva hinsichtlich der Blut- und Organkonzentrationen ausgewertet und gelegentlich auch Rückschlüsse auf die Überlebenszeit nach Wirkstoffaufnahme aus dem Verhältnis Wirkstoff/Metabolit gezogen [2-7].

Hier soll über den letalen Ausgang einer 10 Tage überlebten Amitriptylin-Intoxikation berichtet werden. Auch in diesem Fall wurde die Betroffene jahrelang mit diesem tricyclischen Antidepressivum behandelt, bevor sie einen Selbsttötungsversuch mit Amitriptylin unternahm. Bekannt war bei ihr außerdem eine Nierenfunktionsstörung.

### **2. Kasuistik**

Die 51jährige Betroffene wurde gegen 20.45 Uhr in die Rettungsstelle eingeliefert, nachdem sie zuvor als hilflose Person in ihrem Zimmer in einem Obdachlosenheim aufgefunden wurde. Sie sollte in suizidaler Absicht 50 Tabletten Saroten (à 75 mg Amitriptylin) eingenommen haben. Bis zum 8. Tag nach der Aufnahme wurde sie auf der Intensivstation behandelt, wo sich ihr Allgemeinzustand so weit verbessert hatte, daß sie auf eine psychiatrische Station verlegt werden konnte. Nach der Verlegung kam es noch am selben Tage während eines selbständigen Ganges zur Toilette zu einem plötzlichen Herz- und Kreislaufstillstand. Nach erfolgreicher Reanimation wurde die Betroffene wieder auf die Intensivstation zurückverlegt, wo sie zwei weitere Tage im Koma lag und am 10. Tage nach der Einlieferung gegen 20.20 Uhr verstarb.

Nach Angabe des Obduzenten habe die Sektion ein vorgeschädigtes Herz und eine zurückliegende Nierenentzündung ergeben. Im Darm seien größere Mengen offenbar von der Entgiftung herrührender Aktivkohle vorhanden gewesen, und es habe ein weitgehender Darmverschluß vorgelegen.

### **3. Methoden**

Die Amitriptylin-Konzentrationen wurde durch HPLC-DAD ermittelt. Die experimentellen Bedingungen wurden bereits an anderer Stelle beschrieben [8]. Die Blutproben wurden sauer und alkalisch mit Methylenchlorid extrahiert und anschließend in der mobilen Phase

(Acetonitril/Phosphatpuffer pH 2,3 600/1020 v/v) aufgenommen. Je nach erwarteter Konzentration wurden zwischen 10 und 50 µl injiziert.

Die Bestimmung der Konzentrationen von Amitriptylin und Nortriptylin in der Haarprobe erfolgte durch GC/MS im SIM-Modus nach Derivatisierung mit Pentafluorpropionsäureanhydrid und mit Tetraphenylethylen als innerem Standard. Die detaillierten Bedingungen wurden bereits früher beschrieben [8].

### 3. Ergebnisse

Während des Klinikaufenthaltes wurden die in Tabelle 1 angegebenen Amitriptylin- und Nortriptylin-Konzentrationen bestimmt. Zusätzlich wurden die Konzentrationen der Wirkstoffe Midazolam und Metronidazol ermittelt, welche der Betroffenen während der letzten Tage der intensivmedizinischen Behandlung verabreicht worden waren. Amitriptylin metabolisiert nach oraler Aufnahme relativ schnell zu seinem Hauptmetaboliten Nortriptylin, dem Didesmethylnortriptylin, seinem 10-Hydroxyderivat und teilweise auch zum Amitriptylin-N-oxid. Sowohl in den Vitalproben aus der Klinik als auch in den postmortalen Asservaten ließen sich diese Abbauprodukte qualitativ durch HPLC/DAD nachweisen.

Tab. 1. Während des Klinikaufenthaltes ermittelte Konzentrationen nach einer Amitriptylin-Überdosis

Abnahme Tag, Uhrzeit	Konzentrationen im Blut, µg/ml			
	Amitriptylin	Nortriptylin	Midazolam	Metronidazol
1.Tag, 20.30	1,4	0,6		
2. Tag, 06.00	0,59	0,52		
2.Tag, 10.30	0,46	0,37		
2.Tag, 13.00	0,50	0,36		
3. Tag, 06.30	0,58	0,57		
5. Tag	0,65	0,67	0,19	2,2
7. Tag	0,16	0,44	0,56	5,4
9. Tag	0,06	0,52	0,27	3,2

Die toxikologisch-chemische Untersuchung der bei der Obduktion asservierten Organe und Körperflüssigkeiten erbrachte in bezug auf Amitriptylin und Nortriptylin die in Tab. 2 aufgeführten Ergebnisse.

Tab. 2. Konzentrationen am Amitriptylin und Nortriptylin in den Postmortalproben einer 10 Tage überlebten Amitriptylinvergiftung

Asservat	Konzentrationen in µg/ml bzw. µg/g	
	Amitriptylin	Nortriptylin
Blut	0,38	0,77
Mageninhalt	0,73	1,30
Glaskörperflüssigkeit	0,14	0,40
Liquor	-----	0,18
Hirn	0,06	0,22
Lunge	1,78	10,1
Dünndarminhalt	0,50	1,58
Leber	0,20	0,70
Niere	0,18	0,41

Die Ergebnisse der segmentweisen Untersuchung der 19 cm langen Haarprobe sind in Abb. 1 dargestellt. Wegen der nur kurze Zeit zurückliegenden Intoxikation wurde für das kopfnahere Segment inclusive der Haarwurzeln nur eine Länge von 1 cm gewählt, während die anderen Segmente eine Länge von 3 cm bzw. 6 cm hatten. Bedingt durch die 10 Tage vor dem Tode eingenommene Überdosis weist das proximale Segment deutlich höhere Konzentrationen der beiden Wirkstoffe auf. Gleichzeitig ist hier der Nortriptylin-Überschuß wesentlich geringer als bei den anderen Segmenten.

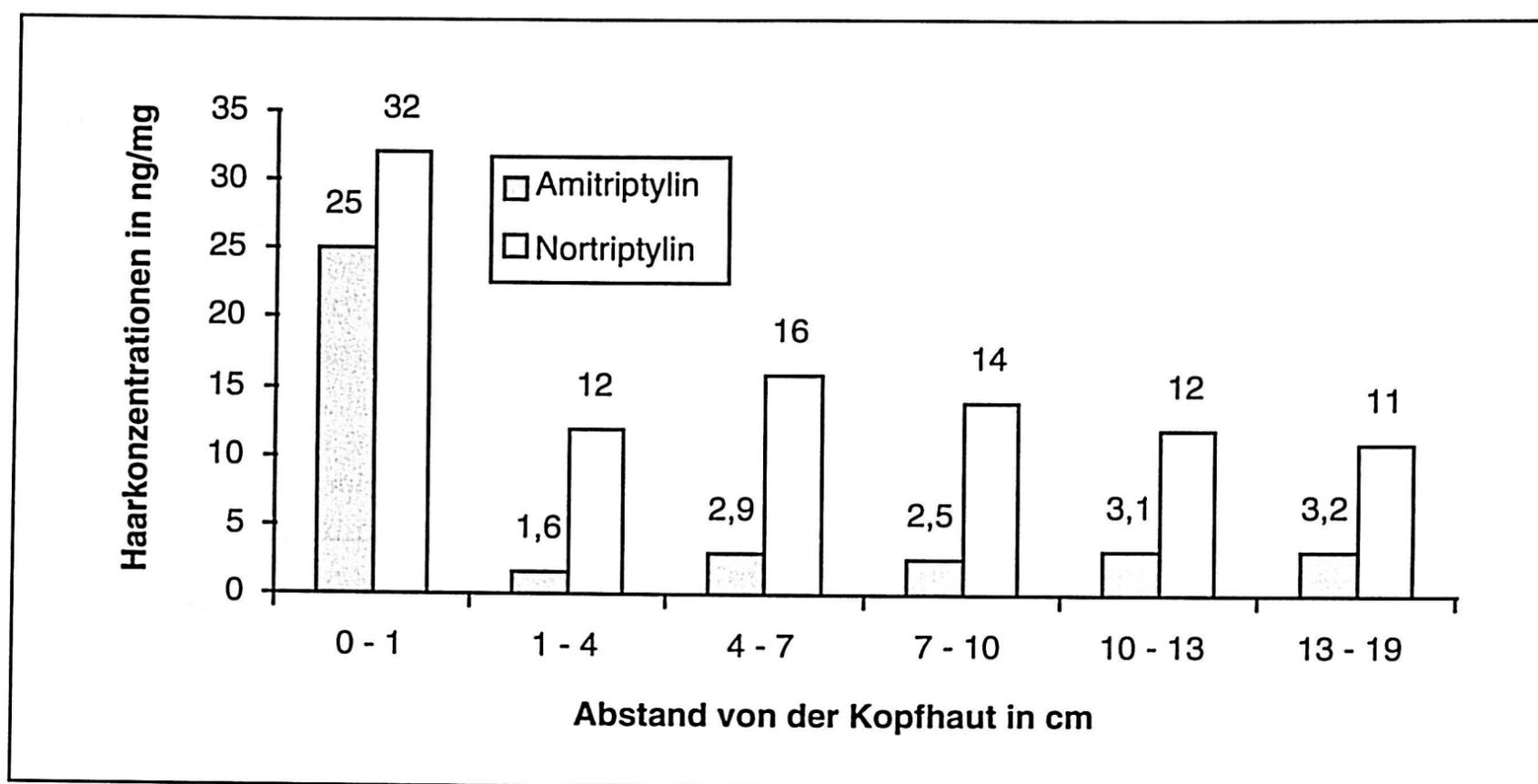


Abb. 1. Konzentrationen von Amitriptylin und Nortriptylin in der postmortal einschließlich der Wurzeln entnommenen Haarprobe der langjährig mit Amitriptylin behandelten Betroffenen, die einen Suizidversuch mit dieser Substanz 10 Tage überlebte.

#### 4. Diskussion

Die postmortal erhaltenen Analysenergebnisse sind im Zusammenhang mit den zu Lebzeiten festgestellten Konzentrationen zu bewerten. Danach wurde das bei Klinikaufnahme am 1. Tag in hochtoxischer Konzentration vorliegende Amitriptylin, das normalerweise eine Halbwertszeit von 17 - 40 Stunden besitzt, trotz primärer Entgiftungsmaßnahmen ungewöhnlich langsam abgebaut, so daß selbst nach 7 Tagen noch erhebliche Konzentrationen vorhanden waren (Amitriptylin 0,16 µg/ml, Nortriptylin 0,44 µg/ml). Die postmortal ermittelten Konzentrationen liegen zwar etwas oberhalb der letzten vital ermittelten Analysenwerte, jedoch noch im therapeutischen bzw. unteren toxischen Bereich. Eine erneute Aufnahme einer Überdosis ist daher nicht anzunehmen. Dieses ist auch wegen der vergleichsweise niedrigen Konzentrationen im Magen- und Dünndarminhalt unwahrscheinlich. Vielmehr kann dieser geringe Anstieg durch eine Entspeicherung aus den Geweben noch zu Lebzeiten oder auch teilweise postmortal begründet sein.

Die während der Behandlung festgestellte ungewöhnlich langsame Elimination kann durch die Nierenschädigung erklärt werden, die eine Ausscheidung mit dem Urin stark eingeschränkt hat. Weiterhin kann wegen des weitgehenden Darmverschlusses und den dadurch begünstigten enterohepatischen Kreislauf eine Verzögerung der Elimination erfolgt sein.

Die bereits vor diesem Vorfall durch die eingeschränkte Nierenfunktion verzögerte Ausscheidung von Amitriptylin und damit erhöhte metabolische Bildung von Nortriptylin wird auch anhand der Haarkonzentrationen im Vergleich mit anderen Patienten nach längerer Amitriptylintherapie deutlich, wie Tabelle 3 zeigt. Im vorliegenden Fall ist das Konzentrationsverhältnis Nortriptylin/Amitriptylin für die älteren Segmente 2 - 5 wesentlich höher, und nur im proximalen Segment, welches die akute Überdosis charakterisiert, erreicht die Amitriptylinkonzentration annähernd die des Metaboliten.

**Tabelle 3.** Vergleich der Haarkonzentrationen an Amitriptylin und Nortriptylin im vorliegenden Fall mit denen von 25 anderen Patienten nach längerer Amitriptylin-Behandlung

Haarproben	Haarkonzentrationen in µg/mg: Bereich (Mittelwert)		Konzentrationsverhältnis Nortriptylin/Amitriptylin
	Amitriptylin	Nortriptylin	
25 Patienten [9]	0,6 - 11 (4,0)	0,05 - 7,9 (1,7)	0,18-1,80 (0,55)
Dieser Fall, prox. Segment	25	32	1,28
Dieser Fall, Segmente 2-6	1,6-3,2	11 - 16	3,4-12 (6,0)

Insgesamt ergibt sich, daß für eine erneute Medikamentenaufnahme 2 Tage vor Todeseintritt als Todesursache keine Anhaltspunkte vorliegen. Jedoch kann die 10 Tage überlebte Aufnahme einer Amitriptylin-Überdosis angesichts der vorbestehenden Nieren- und Herzschäden den Todeseintritt erheblich begünstigt haben.

## Literatur

1. K. Weingärtner, F. A. Wallenstein: Klinisch-chemische Diagnostik von Intoxikationen mit trizyklischen Antidepressiva. *GIT Labor-Medizin* 5: 267-270 (1988).
2. Hughes, D. M.: Osselton: Comparison of Methods for the Analysis of Tricyclic Antidepressants in Small Whole Blood Samples. *J. Anal. Toxicol.* 13: 77-83 (1989).
3. Spiehler, E. Spiehler, D. M. Osselton: Application of expert systems analysis to interpretation of fatal cases involving amitriptyline. *J. Anal. Toxicol.* 12: 216-224 (1988).
4. Rohrig, R. W. Prouty: A nortriptyline death with unusually high tissue concentrations. *J. Anal. Toxicol.* 13: 303-304 (1989).
5. Hebb, Jr., Y. H. Caplan, R. C. Crooks, W. J. Mergner: Blood and tissue concentrations of tricyclic antidepressant drugs in post mortem cases: Literature survey and a study of forty deaths. *J. of Anal. Toxicol.* 6: 209-216 (1982).
6. Baily: Tricyclic antidepressants: Interpretation of blood and tissue levels in fatal overdose. *J. Anal. Toxicol.* 3: 43 - 46 (1979).
7. S. Apple: Postmortem Tricyclic Antidepressant Concentrations: Assessing Cause of Death Using Parent Drug to Metabolite Ratio. *J. Anal. Toxicol.* 13: 197 - 198 (1989).
8. F. Pragst, B.-T. Erxleben, S. Herre: UV-Spektren toxischer Verbindungen. *Photodiodenarray-UV-Spektrenbibliothek, Version I/97*, Humboldt-Universität Berlin 1997.
9. F. Pragst, M. Rothe, J. Hunger und S. Thor: Structural and concentration effects on the deposition of tricyclic antidepressants in human hair. *Forensic Sci. Int.* 84 (1997) 225 - 236.

*Kasuistik aus dem Arbeitskreis Klinische Toxikologie*

## Anwendung eines Immunoassays, hilfreich oder verwirrend ? Ergebnisse bei einer kombinierten Opipramol/Doxepin-Intoxikation

H. König

Institut für Laboratoriumsmedizin im Klinikum Schwerin, Abteilung Toxikologie, Wismarsche Str. 397,  
D-19055 Schwerin

### Zusammenfassung

Bei einer schläfrigen älteren Patientin wurde aufgrund gefundener Medikamentenverpackungen für Opipramol und eines positiven Immunoassay-Ergebnisses für tricyclische Antidepressiva auf eine Opipramol-Vergiftung mit einer Serumkonzentration von ca. 2,6 mg/l geschlossen. Die Überprüfung durch HPLC ergab, daß es sich in Wirklichkeit um eine kombinierte Intoxikation mit Doxepin (0,79 mg/l) und Opipramol (0,30 mg/l) handelte. Es wird vor Angabe konkreter Wirkstoffe und Konzentrationen bei Gruppentesten gewarnt.

Eine 72jährige Frau wurde etwas schläfrig am Samstagnachmittag von Angehörigen aufgefunden. Da auf dem Tisch leere Arzneimittelverpackungen gefunden wurden, wurde vom Notarzt eine Krankenhauseinweisung veranlaßt. Da sie kurz vor dem Angehörigenbesuch noch gesehen worden war, mußte es sich um ein sehr frisches Geschehen handeln.

In der auswärtigen Klinik erfolgte unmittelbar nach Aufnahme auch die Blutentnahme zur toxikologischen Untersuchung bei bekannter Noxe (vorgefundene Insidon-Dragee-Verpackungen, Wirkstoff Opipramol) sowie für die üblichen labordiagnostischen Aufnahmeuntersuchungen (alles unauffällig). Die diensthabende Mitarbeiterin im Labor beschloß anhand der Angaben der Roten Liste [3] eine schnelle Untersuchung mit dem Kit für tricyclische Antidepressiva und gab ein Ergebnis „Opipramol im Serum 2358.0 µg/l“ an die Klinik, was nicht mit der beobachteten Symptomatik korreliert, wie der Vergleich mit den Daten in Abb. 1 zeigt. Dennoch wurde eine Verlegung der Patientin ins Klinikum Schwerin vorgenommen.

### Opipramol

Wirkung: Antidepressivum

Medikament: Insidon - Dragees

50 mg Opipramol - HCl

übliche Dosierungen:

leichtere Fälle: 50-100mg/Tag, vorzugsweise abends

mittelschwere Fälle: 3 x 50 mg/Tag (1 / - / 2)

schwere Fälle 3 x 100 mg/Tag

Mindesteinnahme über 2 Wochen, üblich 1 - 2 Monate

Serumspiegel:

Therapeutischer Bereich: 0,02 - 0,2 mg/l [1]

0,1 - 0,5 mg/l [2]

Toxischer Bereich ab 2 - 3 mg/l [2]

Komatös/ letal ab 7- 10 mg/l [2]

Halbwertszeit 6 - 9 h

Therapie: Giftentfernung; allgemeine intensivtherapeutische Maßnahmen; evtl Physostigmin

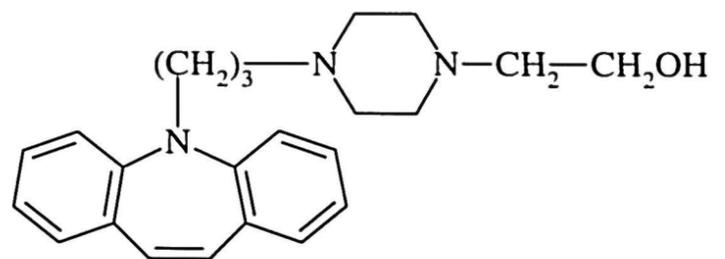


Abb. 1. Struktur sowie pharmakologische und toxikologische Daten von Opipramol.

In der Rettungsstelle wurde eine erneute toxikologische Untersuchung veranlaßt, wobei die auswärts entnommene Serumprobe zur Verfügung stand. Die Untersuchung erfolgte nach extraktiver Anreicherung mittels HPLC-DAD an einer RP-18-Säule (Eluent Acetonitril-Phosphatpuffer pH = 2,3) unter Nutzung einer umfangreichen Spektrenbibliothek [4]. Die quantitative Auswertung erbrachte eine Opipramol-Serumkonzentration von 0,30 mg/l, was noch im therapeutischen Bereich liegt. Zusätzlich wurden Opipramol-Metabolite identifiziert, die insgesamt etwa 0,25 mg/l ausmachten und zu deren pharmakologischer Aktivität keine Aussage möglich war. Außerdem wurden subtherapeutische Mengen von Diphenhydramin und toxische Konzentrationen von Doxylamin (0,79 mg/l, toxisch ab 0,5 mg/l) gefunden. Diese Befunde korrelierten mit der gebotenen Klinik.

Aufgrund der Angabe, daß etwa 50 Dragees Insidon gefehlt hätten, wurde mittels des pharmakologischen Rechenprogrammes MW-Pharm [5] versucht, die obigen Befunde bezüglich des Opipramol rechnerisch zu verifizieren. Dabei wurde davon ausgegangen, daß zwischen Einnahme und Klinikaufnahme/Blutentnahme maximal 2 Stunden vergangen waren. Aus diesen Berechnungen resultierte, daß noch mit einem Anstieg der Opipramol-Serumkonzentration bis auf ca. 0,6 mg/l innerhalb der nächsten Stunden zu rechnen war, daß aber toxische Konzentrationen nicht erreicht werden würden. Ein ca. 12 Stunden nach der angenommenen Einnahme gemessener Serumspiegel von 0,49 mg/l bestätigte diese Prognose.

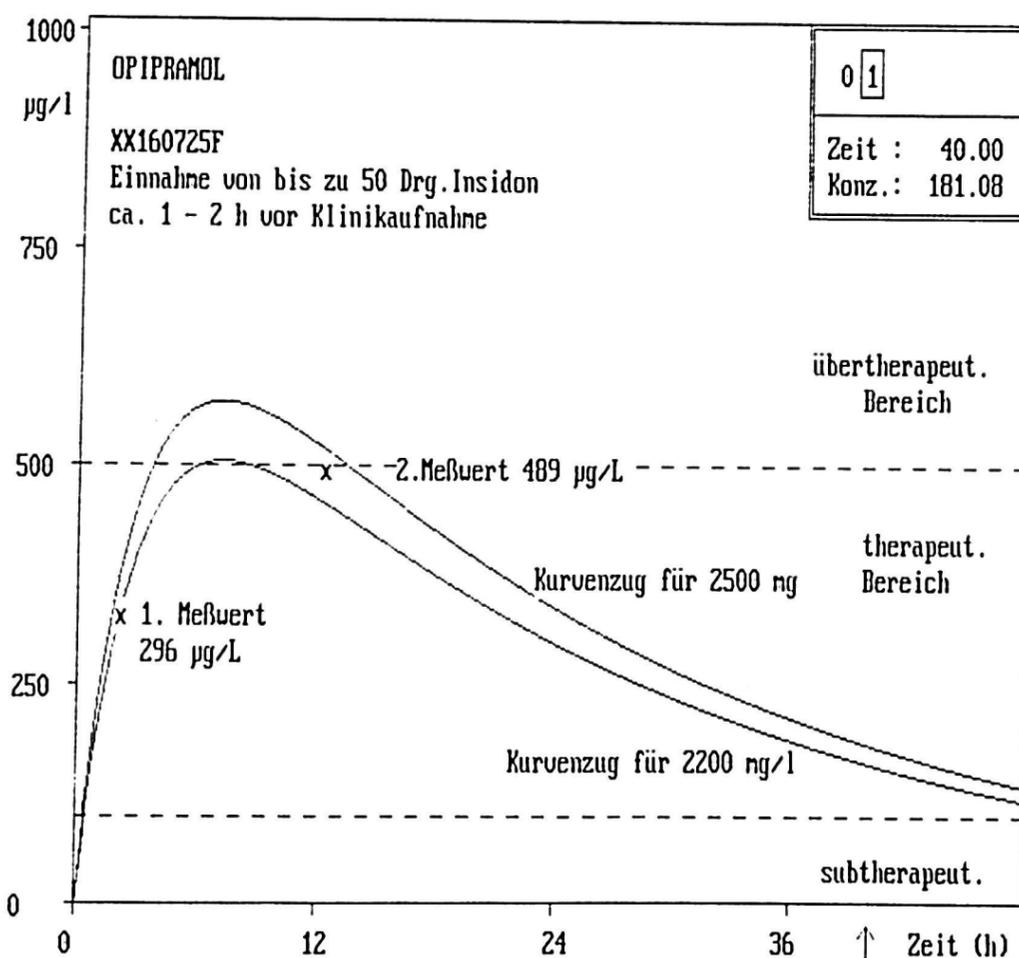


Abb. 2. Serumkonzentrations-Zeit-Verlauf berechnet mittels des Programms MW-Pharm [5] und festgestellte Opipramolkonzentrationen.

Wie kam es zu dem immunologischen Befund? Nach den Angaben des Reagenzherstellers (Abbott [6]) reagiert Opipramol sehr stark mit dem Assay. 10 µg/l ergeben ein Signal, das deutlich über dem Schwellenwert des Assays, 20 µg/l Desipramin, liegt. Es ist also abgesehen von der unsicheren Identifizierung des Wirkstoffs ohne eine spezifische Kalibrationskurve auch mit „unwahr hohen Werten“ zu rechnen.

Fazit: Immunoassays sind, richtig angewandt, sehr hilfreich für klinisch-toxikologische Untersuchungen, unkritisch angewandt aber sehr verwirrend.

## Literatur

- [ 1 ] Gemeinschaftspraxis Dr. med. H. J. Limbach et al.: Wirkstoffspiegel-Verfügbare Bestimmungen. Heidelberg, Info März 1993.
- [ 2 ] M. Schulz, A. Schmoldt: Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 500 drugs. Pharmazie 52 ( 1997 ) 895 - 911.
- [ 3 ] Rote Liste 1998, ECV, Editio Cantor, Aulendorf/württ.
- [ 4 ] Pragst, F., B.-T. Erxleben, S. Herre: UV-Spektren Toxischer Verbindungen, Humboldt-Universität Berlin 1997
- [ 5 ] MW-PHARM, Pharmacokinetic Analysis in Clinical Pharmacy, Version 3.15 E ( FRG ), MediWare Groningen 1995
- [ 6 ] ABBOTT GmbH Diagnostika, Wiesbaden, TDx/TDxFLx Trizyklische Antidepressiva ( Produktkapitel der Testanleitung ), August 1996

### *Aus dem Arbeitskreis Extraktion*

### **Sitzung am 28.01.98 in Frankfurt/Main:**

### **Extraktionsverfahren für Medikamentenwirkstoffe aus Serum für General-Unknown-Screening - Ermittlung eines geeigneten Lösungsmittels**

---

W. Weinmann, M. Metzulat, A. Reiter, M. Erkens, A. Schmoldt, H. W. Schütz, J. P. Weller, H. Magerl, F. Erdmann, L. von Meyer, H. H. Bussemas, J. Becker, U. Demme.

---

#### **1. Einleitung**

Nachdem der Arbeitskreis einen Ringversuch zur Ermittlung von Blindwerten bei der Serumextraktion mit Extraktionsmitteln unterschiedlicher Polarität durchgeführt hatte [1], wurde ein weiterer Ringversuch zur Ermittlung der Eignung unterschiedlicher Lösungsmittel (Ethylacetat, tert.-Butylmethylether, 1-Chlorbutan) zur Extraktion von Medikamentenwirkstoffen aus Serum unternommen. Dieser Ringversuch bestand in der Extraktion eines Gemisches von Medikamentenstandards („DFG-Gemisch“ bestehend aus Barbitol, Pentobarbital, Phenobarbital, Diphenhydramin, Methaqualon, Morphin, Codein, Strychnin, Chinin und Haloperidol) aus Humanserum nach Flüssig-Flüssig-Extraktionsvorschriften mit den drei Lösungsmitteln. Zum Serum wurden je 5 µg/ml der Standards gegeben, danach wurde wie folgt extrahiert: Zugabe von 2 ml Phosphatpuffer pH 9, Zugabe von 3 ml organischem Lösungsmittel, Schütteln, Zentrifugieren, 2 ml organisches Lösungsmittel abnehmen, einengen und analysieren. Teilnehmende Labors: Lübeck, Jena, Aachen, Düsseldorf. Von zwei Labors (Freiburg, Lübeck) wurden Festphasenextraktionen mit Mischphasen-Extraktionssäulen und Sammlung zweier Fraktionen durchgeführt. Die Analysen der Extrakte erfolgten mit HPLC oder GC/MS.

#### **2. Ergebnisse**

Zur Auswertung der Flüssig-flüssig-Extraktionen (FFE) wurden die Ergebnisse von vier Labors herangezogen. Da das Ziel des Ringversuchs ein Vergleich zwischen verschiedenen Extraktionsmitteln war, wurden die Ausbeuten nicht absolut bestimmt, sondern nur Relativwerte

zur Ausbeute der Ethylacetat-Extraktion gemessen. Die Daten sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

**Tabelle 1:** Relative Ausbeuten bei der Extraktion aus Serum von vier Labors. EtAc: Ethylacetat, BuCl: 1-Chlorbutan; t-BME: tert.-Butylmethylether; SPE: Festphasenextraktion (basische bzw. saure Fraktion). Ausreißer sind mit „?“ gekennzeichnet. --- = nicht durchgeführt.

Substanz	Labor	EtAc	BuCl	t-BME	SPE bas.	SPE sauer
Barbital	1	1	0.01	1.06	---	---
	2	1	0.00	---	---	0.21
	3	1	0.47	---	---	---
	4	1	0.00	0.88	---	---
Chinin	1	1	0.44?	1.08	---	---
	2	1	0.71	---	1.18	---
	3	1	0.79	---	---	---
	4	1	0.71	0.71	---	---
Codein	1	1	0.56	0.47	---	---
	2	1	0.64	---	1.71	---
	3	1	0.88	---	---	---
	4	1	0.52	0.89	---	---
Coffein	1	1	0.19	---	---	---
	2	1	0.44	---	0.70	---
	3	1	---	---	---	---
	4	1	---	---	---	---
Diphenhydramin	1	1	0.84	1.04	---	---
	2	1	0.07?	---	0.51	---
	3	1	0.92	---	---	---
	4	1	0.84	0.77	---	---
Haloperidol	1	1	0.73	1.06	---	---
	2	1	0.83	---	0.76	---
	3	1	1.09	---	---	---
	4	1	1.88?	1.47?	---	---
Methaqualon	1	1	0.79	1.02	---	---
	2	1	0.29?	---	0.46	---
	3	1	1.13	---	---	---
	4	1	0.92	0.75	---	---
Morphin	1	1	0.00	0.00	---	---
	2	1	0.00	---	0.51	---
	3	1	0.00	---	---	---
	4	1	0.41?	0.50?	---	---
Pentobarbital	1	1	0.23	1.02	---	---
	2	1	0.22	---	---	0.90
	3	1	0.06	---	---	---
	4	1	0.16	0.75	---	---
Strychnin	1	1	0.72	0.47?	---	---
	2	1	0.91	---	1.54	---
	3	1	0.95	---	---	---
	4	1	3.36?	3.09?	---	---
Phenobarbital	1	1	0.02	0.95	---	---
	2	1	0.03	---	---	1.11
	3	1	0.04	---	---	---
	4	1	0.11	0.53	---	---

Von einem Labor (Lübeck) wurden darüber hinaus die GC/MS-Messungen hinsichtlich der Zahl  $n$  der Matrix- bzw. Blindwertpeaks und ihrer Flächen  $F$  (bezogen auf die Fläche eines externen Standards  $F_{St.}$ ) ausgewertet (s. Tab. 2). Aus der Integration aller Matrixsignale bezogen auf den externen Standard ergab sich für die Reihenfolge Ethylacetat - Chlorbutan - SPE-sauer - SPE-basisch eine deutliche Abnahme der Matrixbelastung der GC/MS-Chromatogramme.

Eine weitere Minimierung des Lösungsmittelverbrauchs war bei Einsatz von 1 ml Serum wegen Emulsionbildung bei einigen Extrakten nicht möglich (wie in Freiburg getestet wurde).

### 3. Diskussion der Ergebnisse

Obwohl die Meßergebnisse der einzelnen Labors beträchtliche Streuungen aufwiesen (Ausreißer sind in Tab.1 mit „?“ gekennzeichnet), zeigten sich für basische Arzneistoffe (Diphenhydramin, Codein, Methaqualon, Chinin, Haloperidol und Strychnin) keine prinzipiellen Differenzen zwischen Ethylacetat und t-Butylmethylether. Mit 1-Chlorbutan waren die Ausbeuten z.T. etwas niedriger, dürften für eine Analyse aber noch ausreichend sein.

**Tabelle 2:** Zahl der Matrixpeaks ( $n$ ) und Summe der Flächen ( $\Sigma F_n$ ) von Matrixsignalen bei der GC/MS-Messung von Extrakten aus Leerserum: Werte aus zwei Versuchen.  $F$ : Fläche eines GC/MS-Matrixsignals;  $F_{St.}$ : Fläche eines externen Standards.

Extraktion	Peakzahl $n$ ( $F > 0.05 * F_{St.}$ )	$\Sigma F_n / F_{St.}$
SPE sauer	23/24	4.30/4.43
SPE basisch	6/8	0.60/0.76
1-Chlorbutan	12/9	6.86/5.82
Ethylacetat	41/26	15.15/19.18

Morphin ließ sich mit 1-Chlorbutan und t-Butylmethylether praktisch nicht extrahieren, auch die SPE ergab nur die Hälfte der Ausbeute im Vergleich zu Ethylacetat. Für die anderen Substanzen lagen die Ergebnisse der SPE z. T. über den Werten der FFE (Codein, Chinin, Strychnin), teilweise ergaben sich auch niedrigere (aber ausreichende) Werte.

Erwartungsgemäß waren die Barbiturate mit dem geringer polaren 1-Chlorbutan bei pH 9 schlecht extrahierbar, sie ließen sich jedoch in einem zusätzlich in einem Labor (Jena) gewonnenen sauren Extrakt relativ gut wiederfinden.

Auffällig war auch bei diesem Ringversuch wieder der deutlich geringere Blindwert bei Verwendung von 1-Chlorbutan (v. a. bei Detektion mit GC/MS störende Fette wurden mit geringeren Intensitäten erfaßt) im Vergleich zu Ethylacetat und t-Butylmethylether, die keine nennenswerten Differenzen aufwiesen (siehe Tab.2). Wie Tab. 2 auch zeigt, ergab der basische SPE-Extrakt die saubersten Chromatogramme hinsichtlich Zahl und Fläche der Matrix-Peaks. Da jedoch eine Fraktionierung in einen sauren und einen basischen Extrakt durchgeführt wurde, kann ein direkter Vergleich mit der FFE, z. B. mit 1-Chlorbutan, nicht erfolgen.

Probleme der Festphasenextraktion (unterschiedliche Phasen, Chargen-Unterschiede, komplexe Arbeitsweise, Matrix-Anfälligkeit) wurden diskutiert. Der Arbeitskreis wird sich jedoch vorerst nicht mit der Festphasenextraktion von Medikamentenwirkstoffen im Sinne eines General-Unknown-Screenings aus Blut bzw. Serum und sonstigen Asservaten beschäftigen.

#### 4. Festlegung der weiteren Verfahrensweise

Da sich 1-Chlorbutan für eine Reihe toxikologisch relevanter Verbindungen als brauchbar erwies und die Störung durch die biologische Matrix relativ gering ist, wird der Arbeitskreis zunächst 1-Chlorbutan als Extraktionsmittel verwenden. MAK-Werte und die Giftigkeit von 1-Chlorbutan im Vergleich zu Ethylacetat (sowie Methanol und Chloroform) sind in Tabelle 3 aufgelistet.

Es wurde eine Liste von Substanzen aufgestellt, welche von den Arbeitskreismitgliedern bearbeitet wird. Zunächst wird 1-Chlorbutan als Extraktionsmittel verwendet. Von der Bestimmung der Dissoziationskonstanten wird vorläufig abgesehen, ebenso sollen keine „unproblematischen“ Substanzen extrahiert werden (z.B. liegen für Benzodiazepine bereits Erfahrungswerte für die Extraktion mit 1-Chlorbutan vor [2]).

**Tabelle 3:** Giftigkeit und MAK-Werte einiger Lösungsmittel.

	Giftklasse	MAK-Wert
Ethylacetat	V*	400 ppm
1-Chlorbutan	IV*	50 ppm
Methanol	III*	200 ppm**
Chloroform	I*	10 ppm**

\*Schweiz; \*\*DFG: MAK- und BAT-Werteliste 1996.

#### 5. Vorschrift zur Ermittlung der Extraktionsausbeuten für ausgewählte Medikamentenwirkstoffe mit 1-Chlorbutan

- *Substanzmenge:* 1 µg/ml in Wasser (evtl. für Substanzen mit hohen therapeutischen Wirkstoffkonzentrationen größere Konzentration, mit niedrigen Wirkstoffkonzentrationen geringere Konzentrationen einsetzen, z.B. Faktor 10, 100 etc.).
- *Zugabe von 2 ml Puffer:*  
 Puffer B („basisch“) gesättigte Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, pH 9.  
 Puffer A („acid“): gesättigte KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (für Substanzen, die nicht bei pH 9 extrahierbar sind).
- *Zugabe von Extraktionslösungsmittel:* 3 ml 1-Chlorbutan (p.A.)
- *Schütteln:* 1 min („Vortex“)
- *Zentrifugieren:* bis zur vollständigen Phasentrennung (z.B. 2 min, 4000 U/min )
- *Eindampfen und in geeignetem Lösungsmittel aufnehmen*
- *Analyse:* HPLC, GC/MS oder TLC (mit Standard MPPH oder Methaqualon).

Die Problematik der Vergleichsanalyse „ohne Extraktion“ wurde ausführlich diskutiert; dabei wurde festgestellt, daß bis auf die eigentliche Extraktion beide Proben exakt gleich zu behandeln sind, um Verfälschungen der Ausbeutebestimmung durch andere Effekte (z.B. Adsorption an den Gefäßwänden u. a.) zu vermeiden. Das Problem, daß basische Reinsubstanzen

„ohne Extraktion“ meist als Salze vorliegen, die sich mit GC/MS weniger gut als die freien Basen nachweisen lassen (z. B. Diphenhydramin), konnte nicht zufriedenstellend gelöst werden. Die AK-Mitglieder sind aufgefordert, diese Problematik bei den Ausbeutemessungen zu berücksichtigen.

### Literatur

1. U. Demme, J. Becker, B. Ahrens, H. Bussemas, A. Gräfe, T. Daldrup, L.V. Meyer, K. Padmanaban, A. Reiter, K. Schmidt, A. Schmoldt, H.W. Schütz, W. Weinmann: Blindwerte bei der Serumextraktion mit Extraktionsmitteln unterschiedlicher Polarität. *Toxichem + Krimtech* 65 (1): 13-17 (1998)
2. L. von Meyer: Determination of Benzodiazepines, e.g. Flunitrazepam in Plasma, Serum and Urine after Liquid/Liquid Extraction with Chlorobutane. Beitrag beim „Int. Congress of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology“, Vancouver, 1997.

## Stellenanzeigen

### Forschungs-Stipendium in Luxemburg

- Einführung der LC/MS Analytik in die forensische und klinische Toxikologie
- Dauer 36 Monate (im Prinzip nicht verlängerbar)
- Entschädigung 80.000 LUF brutto monatlich (= ca 4000,- DM)
- Anfang nach Vereinbarung im Laufe von 1999

**Kontaktadresse :** Prof.Dr R.WENNIG  
LNS - Toxicologie, Centre Universitaire  
162a, avenue de la Faiencerie, L-1511 Luxembourg  
Tel.: 352-469944-474 Fax.: 352-221331, E-mail.: wennig@cu.lu

### BAT IIa/2-Stelle in Homburg/Saar

- Die Haupttätigkeit besteht in der Aktualisierung des BAST-Schulungsprogramms für Polizeibeamte „Drogenerkennung im Straßenverkehr“
- Voraussetzung: gute Kenntnisse in Microsoft-Standard-Software
- Beginn: sofort, die Stelle ist auf ein Jahr befristet.

**Bewerbungen an:** Prof. Dr. M. Möller  
Universität des Saarlandes  
Institut für Rechtsmedizin  
66424 Homburg/Saar  
Tel: 06841-16-6304  
Fax: 06841-16-6314  
e-mail: km27hwmm@rz.uni-sb.de

## 11. Symposium der GTFCh

22.-24. April 1990

Kultur- und Tagungszentrum „Alte Mälzerei“  
Mosbach/Baden

- Die Einladung und das Programm werden im Februar 1999 allen Mitgliedern zugesandt.
- Ab diesem Zeitpunkt ist das Programm auch auf der GTFCh-Internetseite unter folgender vorläufigen Adresse abrufbar:

*<http://regulus.pharbp.med.uni-goettingen.de/klintox/gtfch.htm>*

- Die Tagungsgebühr beträgt:
 

- Mitglieder	130,- DM
- Nichtmitglieder	200,- DM
- Studenten und Begleitpersonen	50,- DM
- Die Anmeldefrist für Vorträge ist am 25.11.98 abgelaufen.
- *Last-Minute Poster* können bis zum Beginn der Veranstaltung beim Tagungspräsidenten (Prof. Dr. Aderjan) gemeldet werden.
- Nähere Informationen siehe auch Heft 65(2), S. 76.

## Tagungskalender

---

- Interdisziplinäres Symposium Atemalkohol/Blutalkohol in Köln	<i>15. Januar 1999</i>
- 11. Symposium der GTFCh in Mosbach	<i>22. - 24. April 1999</i>
- 8. Frühjahrstagung - Region Nord- der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin in Hamburg	<i>07. - 08. Mai 1999</i>
- 8. Frühjahrstagung - Region Süd- der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin in Blumau bei Graz	<i>27. - 29. Mai 1999</i>
- 2nd European Meeting on Hair Analysis in Martigny/Schweiz	<i>14. - 16. Juni 1999</i>
- 37th Triennial TIAFT-Meeting in Krakow, Polen	<i>05. - 09. September 1999</i>
- 6th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology, Cairns, Australien	<i>13. - 17. September 1999</i>
- 4. Internationales Symposium „Advances in Legal Medicine“ (Isalm) in Mainz	<i>22. - 25. September 1999</i>
- 78. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin in Frankfurt/Main	<i>26. - 30. September 1999</i>
- Workshop 1999 der GTFCh in Berlin	<i>07. - 08. Oktober 1999</i>
- ROSITA (Roadsite Testing Assessment) in Homburg/Saar	<i>04. November 1999</i>
- TIAFT-Meeting 2000 in Helsinki, Finnland	<i>13. - 17. August 2000</i>

---

## Tagungsberichte

---

Fritz Pragst, Berlin

---

### 4. Wissenschaftliches Symposium über Drogen/Medikamente und Verkehrssicherheit 22. August 1998 in Hamburg

Das anlässlich des bereits am 14.08.98 gewesenen 60. Geburtstages von Herrn Prof. Dr. Achim Schmoldt vom Hamburger Institut für Rechtsmedizin in Kooperation mit dem Bund gegen Alkohol im Straßenverkehr veranstaltete Symposium behandelte in fünf Vorträgen aktuelle Fragen der Relevanz von Drogen und Medikamenten im Straßenverkehr.

Im ersten Beitrag wurde von *Th. Daldrup* (Rechtsmedizin Düsseldorf) eine im Einzugsbereich des Instituts für Rechtsmedizin der Universität Düsseldorf durchgeführte aktuelle Studie über Heroinkonsum im Straßenverkehr vorgestellt. Ausgangspunkt stellten Literaturdaten anderer Autoren aus verschiedenen Ländern dar, bei denen die Prävalenz von Opiaten bis zu 2 % bei ungezielten Erhebungen und bis zu ca. 30 % bei Fällen mit konkretem Verdacht auf Drogenmißbrauch betrug. In der vorliegenden Studie wurde von 280 Verkehrsunfällen Heroin mit einer Häufigkeit von 75 Fällen und damit etwa gleichauf mit Cannabis festgestellt. Als sehr aussagekräftig erwies sich das Verhältnis von schweren zu leichten Verkehrsunfällen, das für nüchterne Fahrer 0,24 und unter Drogen 0,92 bei Cocain, 0,83 bei Heroin, 0,59 bei Cannabis und 0,23 bei Amphetaminen sowie 1,23 bei Alkohol betrug. Als besondere Problematik wurde der Beikonsum diskutiert. Als wesentliches Resultat der laufenden Studie wurde festgestellt, daß unter Wirkung von Heroin die Verkehrssicherheit nicht gegeben ist.

Der zweite Beitrag von *H. Käferstein* (Rechtsmedizin Köln) war dem Schulungsprogramm der Bundesanstalt für das Straßenwesen „Drogenerkennung durch Polizeibeamte“ gewidmet. Während im Strafgesetzbuch sich keine neuen Gesichtspunkte ergeben, schafft hier die Neufassung des § 24a des Straßenverkehrsgesetzes erhöhte Anforderungen. Das bereits mehrfach durchgeführte Ausbildungsprogramm wurde insbesondere unter dem Aspekt der äußerlich erkennbaren Merkmale von akut unter Drogenwirkung stehenden Personen für Opiate, Cannabis, Cocain und Amphetamine vorgeführt. In der Praxis kann eine Checkliste systematisch abgearbeitet werden. Neben vielen anderen Merkmalen der Fahrweise und des Verhaltens beim Anhalten/Antreffen wird der Pupillengröße und -reaktion große Bedeutung beigemessen, jedoch hat sich der Pupillograph in der Anwendung auf der Straße als unpraktikabel erwiesen. Das Programm kann als CD beim Deutschen Amt für Straßenwesen erworben werden.

Konsummuster, Rauschwirkungen und Folgen von Ecstasy und anderen synthetischen Drogen waren Gegenstand des darauffolgenden Beitrages von *R. Thomasius* (Klinik für Psychiatrie im Universitätsklinikum Eppendorf). Nach einer Darlegung der Prozesse auf molekularer Ebene, der positiven und negativen Wirkungen, der vegetativen Nebenwirkungen und der bisherigen neurophysiologischen Studien wurde durch Analyse des Beigebrauchs aufgezeigt, daß die eigentliche Einstiegsdroge nach wie vor Cannabis (Einstiegsalter im Mittel 16 Jahre) und nicht wie häufig angenommen Ecstasy (Einstiegsalter im Mittel 18 Jahre) ist, daß aber die Prävalenz teilweise die von Cannabis übertrifft. Es wurde auf die im UKE laufende Studie mit 100 Ecstasy-Konsumenten und entsprechenden Kontrollgruppen eingegangen, die u. a. als anhaltende Folgeerkrankung atypische Psychosen ausweist, und in

deren Rahmen noch nicht abgeschlossene PET-Untersuchungen neue Erkenntnisse erwarten lassen. Mit einer Präsentation der Ergebnisse dieser Studie ist im Februar 1999 zu rechnen.

Im 4. Beitrag wurde von *R. Braun* und *M. Schulz* die Frage der Risikoprofile bei Arzneimitteln und Verkehrssicherheit behandelt. Nach Angaben der Roten Liste haben 20 % aller Medikamente gefährliche Nebenwirkungen für den Straßenverkehr, wobei zwischen ZNS-wirksamen Psychopharmaka (Sedativa, Analgetika, Antiepileptika, Muskelrelaxantien, Antihistaminika) und nicht ZNS-wirksamen Medikamenten (Antihypertonika, Insulin und orale Antidiabetika) unterschieden wurde und auf die Besonderheit der Kombination mit Alkohol hingewiesen wurde. Es wurde an zahlreichen Beispielen gezeigt, daß Medikamente in vielen Fällen erst die Teilnahme am Straßenverkehr ermöglichen. Auch wurde eine chronische Schmerzbehandlung mit Opiaten nicht als Indikation gegen Teilnahme am Straßenverkehr gesehen. Die Bedeutung von akuter oder chronischer Behandlung, von Toleranz des Patienten und Art der Darreichungsform wurde hervorgehoben. Im Einzelfall ist der Sachverstand des Gutachters über die Angaben auf dem Beipackzettel zu stellen. Die bisherigen Erfahrungen zeigen, daß sich fast alle Patienten unauffällig und verantwortungsbewußt im Straßenverkehr verhalten und das Risiko meiden.

Im letzten Beitrag wurde von *R. Wennig* (Toxikologisches Zentrum der Universität Luxemburg) die Drogenproblematik im Straßenverkehr im europäischen Kontext behandelt, wobei Studien und rechtliche Regelungen in Belgien, Deutschland, England, Frankreich, Holland, Italien, Luxemburg, Norwegen, der Schweiz sowie der WHO und der EU vorgestellt und vergleichend analysiert wurden.

In einer Laudatio wurde durch *K. Püschel* das Werk des Jubilars für die Wissenschaft und für das Institut gewürdigt. *A. Schmoldt* hat als Pharmazeut und Mediziner bisher über 200 Arbeiten veröffentlicht, u. a. zu polychlorierten Biphenylen, zum Metabolismus von Digitoxin und polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffen, zur Alkohol-Glucuronidierung und zur Wirkung von Rauschdrogen. Durch seine Aktivität in der klinischen Toxikologie wurde die These verwirklicht, daß „die Rechtsmedizin auch ein klinisches Bein haben“ sollte.

Bereits am Abend vor dem Symposium fand eine nachträgliche Geburtstagsfeier mit vielen Fachkollegen und Gästen statt. Markanter Höhepunkt war ein Chor von ca. 25 Doktoranden, die mit einem Lied „In der Rechtsmedizin nachts um halb eins ...“ ihrem hanseatischen Doktorvater dankten.

### **Workshop 1998 der GTFCh 10. - 11. September 1998 in Luxembourg**

Der diesjährige Workshop der GTFCh wurde im Laboratoire National de Santé/Centre Universitaire in Luxembourg mit 7 Stationen und 90 Teilnehmern durchgeführt. *St. Steinmeyer*, *D. Bregel* und *M. R. Möller* führten zu Beginn als gemeinsame Station für alle Teilnehmer einen qualitativen Vortest zur Untersuchung von verdächtigem Material auf Insektizide mittels *Drosophila melanogaster* (Fliegentest) vor. Der Test ist einfach und mit genügender Empfindlichkeit auf Mageninhalt, Speisereste oder kontaminierte Bodenproben oder Kleidungsstücke anwendbar.

In Station 1 wurden von *M. Herbold* und *G. Schmitt* (Heidelberg) Qualitätsansprüche an die quantitative MS-Untersuchung behandelt. Ausgehend von einem 4-Phasenmodell zur Erstellung eines Qualitätssicherungssystems wurden die Besonderheiten der Routineanalytik mittels

Massenspektrometrie bezüglich des internen Standards, der Wahl der Diagnose-Ionen, der Kalibrations- und Probesequenzen, der Peakform und -auflösung sowie der Berechnung analytischer Grenzwerte dargelegt. Nähere Ausführungen sind dem Beitrag der Autoren in diesem Heft (S 87-96) zu entnehmen.

Das Thema „Fahren unter Drogeneinfluß: Interpretation praktischer Fälle“ wurde in Station 2 von *P. Iten* (Zürich) in anschaulicher und lebensnaher Form und unter seminaristischer Herausforderung der Mitarbeit der Teilnehmer behandelt. Auf Fragebögen waren von den Teilnehmern z. B. auf der Basis gegebener Fallinformationen und Analysenergebnisse Substanzen anzukreuzen, die zum Zeitpunkt des Ereignisses mit Sicherheit keine, durch Indizien gestützt keine, oder mit Sicherheit eine fahrvermindernde Wirkung ausgeübt hatten, oder für die eine solche Verminderung weder nachgewiesen noch ausgeschlossen werden kann. Aus der lebhaften Diskussion wurde die Komplexität der Problematik und die Notwendigkeit der sicheren Kenntnis pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Eigenschaften der Wirkstoffe deutlich.

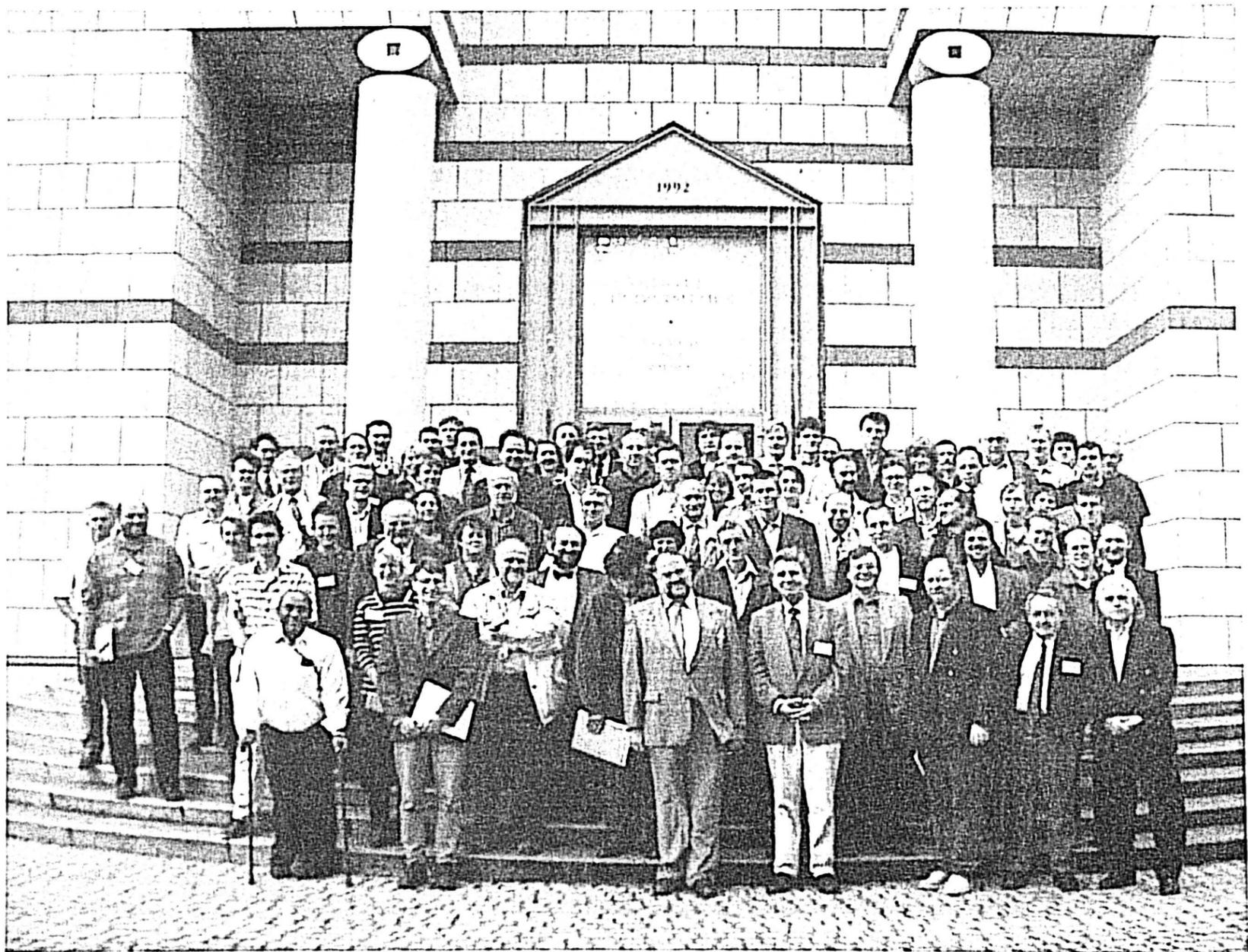


Abb. 1. Gruppenfoto der Workshop-Teilnehmer vor dem Centre Universitaire in Luxembourg

*U. Demme* (Jena) demonstrierte in der Station 3 ein halbquantitatives Screening mittels GC/MS im Serum. Durch flüssig-flüssig-Extraktion bei pH 9 mit Hexan/Ethylacetat (7:3 + 1% *i*-Amylalkohol), Reextraktion ins wäßrige Milieu mit 1 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und, nach erneuter Einstellung auf pH 9, erneute Extraktion mit Chloroform wurde ein genügend reiner Extrakt erhalten, der nach Eindampfen und Aufnahme in 20 ml Ethylacetat am Ion Trap Massenspektrometer analysiert wurde. Das Verfahren, das einschließlich Messungen und

Auswertung 48 min benötigt, wurde zuvor an 180 Wirkstoffen erprobt und hat sich für die Mehrzahl dieser Substanzen auch schon an Patientenproben bewährt.

Die Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie war Gegenstand der Station 4. Neben einem Verfahren zur quantitativen Bestimmung von Buprenorphin, vorgestellt von E. Lacassie, P. Marquet und G. Lachatre (Limoges, Frankreich) am HP 1100 LC/MSD, wurden Wege zur Erstellung einer Massenspektrenbibliothek für die Systematische Toxikologische Analyse durch W. Weinmann, M. Renz, A. Wiedemann und M. Svoboda (Freiburg) mit Fragmentierung in der Transportregion des Ionspray MS (TRCID = Transport Region Collision Induced Dissociation) aufgezeigt. Für die Gewinnung reproduzierbarer Spektren wurde das „Tuning“ an definierten Haloperidol-Lösungen vorgenommen. Jede Substanz wird bei 3 verschiedenen sog. Orifice-Spannungen gemessen. Erste Anwendungsbeispiele der im Aufbau befindlichen Bibliothek wurden vorgestellt. Nähere Ausführungen s. S. 154 - 157 in diesem Heft.

A. Verstraete und E. Van de Velde (Gent) führten in Station 5 eine GC/MS-Bestimmung von  $\gamma$ -Hydroxybuttersäure (GHB) unter Verwendung des deuterierten Standards GHB-d<sub>6</sub> durch. Fällung mit Acetonitril, Eindampfen des Überstandes und Derivatisierung mit BSTFA oder MSTFA führte zu gut reproduzierbaren Ergebnissen und einer Nachweisgrenze von 1  $\mu$ g/ml. Die Bestimmung von Psilocybin und Psilocin aus einem Extrakt des „Spitzkegeligen Kahlkopfes“ durch Kapillarelektrophorese mit Nalorphin als innerem Standard wurde schließlich in Station 6 von M. Yegles und M. Frost experimentell demonstriert. Darüberhinaus wurden die Grundlagen der Methode vertieft und Anwendungsbeispiele mit anderen Drogenarten vorgestellt.

Der Workshop war hervorragend organisiert. Die abendliche Besichtigung der Altstadt und ein geselliges Treffen in der „Brasserie Mousel“, z. T. bei Stromausfall, gaben über die wissenschaftlichen Veranstaltungen hinaus Gelegenheit zu ausgiebigem Erfahrungsaustausch.

### **Intermediales Symposium zur Forensischen Toxikologie „TOX OLOMOUC ‘98“ 24. September 1998 in Olomouc, Tschechische Republik**

Das von der Tschechischen Gesellschaft für Gerichtsmedizin - Toxikologische Sektion - und der GTFCh gemeinsam veranstaltete und vom Institut für Gerichtsmedizin und Medizinisches Recht der Palacký Universität Olomouc (B. Smysl und Mitarbeiter) hervorragend organisierte Symposium hatte als Hauptthemen Fortschritte in der Betäubungsmittelanalytik und in der Forensischen Toxikologie. Diesen Themen waren insgesamt 11 Vorträge und 3 Poster teils in englischer und teils in deutscher Sprache gewidmet.

R. Wennig (Luxembourg) berichtete über europäische Aspekte zu Drogen im Straßenverkehr, wobei für die verschiedenen Länder der Stand und die Möglichkeiten der Verkehrskontrollen und der nachfolgenden Untersuchungen sowie einer notwendigen Harmonisierung in Europa aufgezeigt wurden.

Über Probleme und rechtliche Regelungen bei Drogenkontrollen im Urin in den USA wurde von P. Svandová (Poisonlab, San Diego) berichtet. Unter anderem wurden Methoden der Urinverfälschung durch Glutaraldehyd und Nitrit beschrieben und der Vorschlag des US-Departments of Health and Human Services diskutiert, den Cutoff-Wert für Opiate von 300 ng/ml auf 2.000 ng/ml zu erhöhen, um falsch positive Ergebnisse durch Verzehr von Mohnsamen zu vermeiden (nach Ansicht der Medical Review Officers 70% bei einem Cutoff-Wert von 300 ng/ml).

*H. Maurer* (Homburg/Saar) gab einen Überblick über die gegenwärtige Situation der LC/MS in der analytischen Toxikologie. Als robuste LC/MS-Interfaces bieten die unter Atmosphärendruck arbeitenden Ionisationstechniken ES und APCI breite Anwendungsmöglichkeiten. Als Beispiele wurden die Bestimmung von Risperidon und der Amanitine vorgestellt. Die gegenwärtig erreichbare Empfindlichkeit der Haaranalytik wurde von *M. Uhl* (München) am Beispiel der GC/MS/MS-Methode demonstriert. So lassen sich Konzentrationen von 11-Nor- $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol-9-carbonsäure unterhalb 1 pg/mg Haar bestimmen.

Der gewaltige Anstieg der Drogenproblematik in Ungarn zwischen 1990 und 1997 sowie das zur Untersuchung eingesetzte Methodenspektrum wurden von *Benkö* (Budapest) vorgestellt. Der stärkste Zuwachs ist hier bei Amphetaminen zu verzeichnen.

Die Ergebnisse eines Vergleiches der Analyse von Blut- oder Serumproben mittels EMIT II-Test (1 ml Blut + 3 ml Aceton, zentrifugieren, Überstand einengen und auf 0,3 ml auffüllen) und des MTP-Testes (Mahsan, 25  $\mu$ l Serum oder Blut) auf Amphetamine, Cannabinoide, Cocain und Opiate wurden von *H. Käferstein* und *G. Sticht* (Köln) vorgestellt. Beide Methoden lieferten um in ca. 90% der Fälle (Opiate, Cocain) bzw. unter 80% (Amphetamine, Cannabinoide) übereinstimmende Ergebnisse. Für Blut- und Serumuntersuchungen ist der MTP-Test empfehlenswert.

*T. Daldrup* (Düsseldorf) beschrieb die Fortschritte der Betäubungsmittelanalytik in Körperflüssigkeiten als Motor der Forensischen Toxikologie. Erst die Erfordernisse der großen Probenzahlen („Klasse durch Masse“) und der niedrigen Bestimmungsgrenzen haben den Schub der letzten Jahre bei den Immunoassays wie auch bei den chromatographisch-spektrometrischen Verfahren ermöglicht. Automatisierung, z. B. bei der Festphasenextraktion, und Ringversuche führten zu weiteren Qualitätssteigerungen.

Über das vermehrte Auftreten von z. T. letalen Konzentrationen an Lidocain (bis 29  $\mu$ g/ml) und Tetracain (bis 8,6  $\mu$ g/ml) bei Drogentodesfällen in Berlin wurde von *F. Pragst* und *S. Herre* (Berlin) berichtet. Für einige dieser Fälle kann das schnelle Anfluten der Lokalanästhetika nach i. v. Bolusinjektion als Todesursache gewertet werden. Das Auftreten von Salicylamid in Urinproben als Metabolit der Acetylsalicylsäure oder als bei der Aufarbeitung mit ammoniakalischen Reagenzien entstehender Artefakt wurde von *K. Besserer*, *D. Tiess* und *M. Kala* (Tübingen, Rostock und Krakow) diskutiert. In Anwesenheit von Dialkylaminen bildeten sich die entsprechenden Salicylsäuredialkylamide.

*E. Logemann* (Freiburg) behandelte u. a. an drei Vergiftungsfällen mit chlorhaltigen Verbindungen (Dichlormethan, Chloroform und  $\alpha$ -Chloralose) den Widerspruch zwischen technischem Fortschritt und Schädigung der Umwelt. Institutsabwässer wiesen bei Kontrollen erhöhte Chloroformkonzentrationen auf, nachdem im Obduktionssaal mit Hypochloriden desinfiziert worden war (Haloformreaktion mit Alkohol). Von *B. Smysl*, *D. Krausova* und *J. Hlavac* (Olomouc) wurde als Beitrag zur Analytik von Straßendrogen über die Anwendung der Infrarotspektroskopie und der Röntgendiffraktion vorgetragen.

Die Teilnehmerliste dieses interessanten und von reicher Diskussion geprägten Symposiums weist nur 37 Personen aus, dabei waren vor allem osteuropäische Länder wenig vertreten. Auf dem Rahmenprogramm stand eine Fahrt zur Burg Sternberk und ein Diskussionsabend mit Musical-Begleitung durch Herrn Smysl, jun.

## Wissenschaftliches Symposium: Drogen und Medikamente als Verkehrssicherheits- und soziales Problem

### 27. November 1998 in Greifswald

Dieses vom Institut für Rechtsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald und dem Bund gegen Alkohol im Straßenverkehr unter der Leitung von E. Lignitz durchgeführte Symposium fand anlässlich des 65. Geburtstages von Herrn Priv. Doz. Dr. rer. nat. Rolf Giebelmann statt, der nach Diplom und Promotion auf dem Gebiet der Heterocyclenchemie unter Hans Beyer seit 1962 am Institut für Rechtsmedizin Greifswald die Forensische Toxikologie vertrat, sich neben vielen anderen Untersuchungen (insgesamt 118 Publikationen) erfolgreich mit der Ionenpaaranalytik beschäftigte und zu dieser Problematik 1984 habilitierte.

Mit insgesamt 12 wissenschaftlichen Vorträgen wurde das Thema des Symposiums von verschiedenen Seiten beleuchtet. *H. K. Kroemer* (Pharmakologe der Universität Greifswald) zeigte, daß durch den zunehmenden Anteil von älteren, mit Medikamenten behandelten Menschen an der Bevölkerung und die gleichzeitig wachsende Mobilität die Frage der Arzneimittelwirkungen im Straßenverkehr an Bedeutung zunimmt. Z. B. können bei 10 % der Bevölkerung genetisch bedingt eingeschränkte Enzymfunktionen zu unerwartet hohen Blutspiegeln mit gefährlichen Wirkungen führen, wie an einem Fall plötzlicher extremer Hypotonie nach Metoprololbehandlung (Serumspiegel 3 µg/ml) demonstriert wurde. *H. Magerl* (Rechtsmedizin Würzburg) stellte die Ergebnisse einer zwischen 1992 und 1994 durchgeführten Studie zur Prävalenz von Drogen im Straßenverkehr vor. Die durch Speicheltest (Salivetten) unabhängig von einem Vorverdacht an 2000 freiwilligen Probanden durchgeführte „Roadside“-Studie ergab folgende Häufigkeiten positiver Befunde: Alkohol (> 0,8 ‰) 0,55 %, Alkohol (> 1,1 ‰) 0,42 %, Cannabinoide 0,57 %, Opiate 0,15 %, Cocain 0,01 %, Amphetamine 0,08 %, Barbiturate 0,57 %, Benzodiazepine 2,68 %.

*E. Logemann* (Rechtsmedizin Freiburg) wies auf besorgniserregende Tendenzen in der Sicherheit toxikologischer Untersuchungen hin, die auf extreme Sparmaßnahmen seitens der Polizei und Staatsanwaltschaft einerseits und übertriebenen Datenschutz andererseits zurückzuführen sind. Zulassung medizinischer Privatlabors für die forensische Alkoholbestimmung, fehlende Finanzierung von Bestätigungsanalysen und Schwärzung wichtiger Informationen in den Protokollen bei Prüfung auf Medikamente zeigten, daß ein Wechsel vom Legalitätsprinzip zum Opportunitätsprinzip erfolgt. *E. Behlow* (Rechtsmedizin Greifswald) analysierte die Entwicklung des Drogenkonsums in Mecklenburg-Vorpommern aus der Sicht der Untersuchungszahlen und der positiven Befunde. Wenngleich die Zahlen nach wie vor weit unter denen des vergleichsweise gleich großen Schleswig-Holstein liegen, ist ein starker Anstieg deutlich erkennbar, wobei die westlichen, an die alten Bundesländer grenzenden Kreise sich hervorheben. *E. Glitsch* (Psychologe an der Universität Greifswald) erläuterte ein vom BMBF gefördertes Projektvorhaben zur Ermittlung individueller Schwellenwerte des Fahrens unter Alkohol. In 1.300 Interviews und unter zusätzlicher Einbeziehung alkoholauffälliger Fahrer soll auf der Basis umfangreicher Fragebögen das Entscheidungsverhalten in Gedankenexperimenten untersucht werden. Dabei soll die Wahrscheinlichkeit, nach dem Trinken bestimmter Alkoholmengen ein Fahrzeug zu benutzen, durch Kontextvariationen wie Unfallrisiko, Sozialächtung, Peinlichkeit, vorheriges Versprechen, alternative Fortbewegungsmöglichkeiten oder Geldanreiz (1.000,- bis 1 Mio DM) eingegrenzt werden. Ziel des Projektes ist eine adäquate Gestaltung von Erziehungsmaßnahmen.

Die Möglichkeiten und Grenzen der Analyse von Haarsegmenten zur Bestimmung des Einnahmezeitraumes von Drogen oder Medikamenten wurde von *F. Pragst* (Rechtsmedizin, HU

Berlin) allgemein dargestellt und an einer konkreten Kasuistik angewendet. Dabei wurden als physiologisch bedingte Grenzen der Einfluß der im Wachstumsstillstand befindlichen Haare, die intra- und interindividuelle Variabilität der Haarwachstumsgeschwindigkeit sowie die Länge der Substanzzone im einzelnen Haar und im Haarbüschel behandelt sowie experimentelle Fehlerquellen aufgezeigt. *D. Tiess* (Rostock) stellte einen Fall mit extrem hoher Haarkonzentration an Diethylphthalat (350-1900 ng/mg in 8 Segmenten) vor. Die Ursache ist unklar, eine analytische Störung bei SIM-Bestimmung anderer Substanzen liegt nicht vor. *R. Dahlenburg* (BKA Wiesbaden) berichtete über neue Tendenzen und Hintergründe des Drogenmißbrauchs. Die Zahlen zeigen die Fortsetzung des Trends weg von dämpfenden und hin zu stimulierenden Substanzen und zur Polytoxikomanie. International ergibt sich aufgrund von großen Labors in Holland eine Umkehr der Schmuggelwege z. B. von Europa nach Amerika, und eine Entwicklung zu Kompensationsgeschäften. Es wird eine neue Form der Professionalität der illegalen Synthese bei Nutzung des Internets sichtbar.

Segen und Fluch des Substitutionswirkstoffs wurde von *A. Schmoldt* (Rechtsmedizin Hamburg) in seinem Vortrag „Achtung Methadon!“ beleuchtet. Die erhoffte positive Wirkung von Substitutionsprogrammen wird erheblich gemindert durch anhaltenden Beikonsum anderer Drogen, fortgesetzte Beschaffungskriminalität, Todesfälle durch Großzügigkeit und Leichtfertigkeit bei der Wirkstoffabgabe, illegalen Handel und Wirkstoffweitergabe sowie tödliche Unfälle auch bei Kindern von Patienten. Methadon ist als äußerst giftiges und wegen der unterschiedlichen Adaptation unberechenbares Medikament anzusehen. Mit seinem Vortrag über „Dopinganalytik zwischen High-Tech, Philosophie und Hysterie“ wies *R. K. Müller* (Leipzig, Kreischa) auf den im Vergleich zu forensischen Labors weit besseren technischen Ausstattungsgrad und die viel härteren Kontrollmechanismen hin. Neben ethischen Gesichtspunkten wurden das Problem der nicht explizit abgegrenzten Gruppen doping-verbotener Wirkstoffe und neue Tendenzen der analytischen Kontrolle angesprochen. Zur Differenzierung zwischen körpereigenem und zusätzlich aufgenommenem Testosteron scheinen Unterschiede im  $^{12}\text{C}/^{13}\text{C}$ -Isotopenverhältnis interessant zu werden.

Auf verheerende Zustände bezüglich Drogenkonsum und Ausbreitungsgrad von Hepatitis A, B und C sowie in geringerem Maße HIV in Strafvollzugsanstalten wurde von *K. Püschel* (Rechtsmedizin Hamburg) anhand der Ergebnisse von 3 Studien hingewiesen. Methoden des Spritzen- und Needle-Sharing sind für die Transmission von Infektionen besonders tragisch. Extrem hohe Durchseuchung wurde im offenen Vollzug festgestellt. Methadonsubstituierte Häftlinge steigern nach Einführung der Spritzenaustausch-Automaten erheblich ihren Beikonsum. Beispiele für Gemeinsamkeiten der Universitäten Freiburg und Greifswald, über die abschließend von *E. Logemann* (Rechtsmedizin Freiburg) vorgetragen wurde, sind neben dem gleichen Alter der Universitäten auch die synthetisch-chemischen Arbeiten von *A. Lüttringhaus*.

Es ist vorgesehen, die Beiträge dieses interessanten Symposiums in einem Tagungsband zu publizieren.

## Tagungsbericht

„1998 Motherisk Workshop on Hair Analysis“ vom 01.- 02. Oktober in Toronto

---

Michael Uhl, München

---

Das „Motherisk“ Programm am „Hospital for Sick Children“ in Toronto hat sich zur zentralen Aufgabe gestellt, Gefährdung und Risiken für das ungeborene Kind durch Drogen, Medikamente und Chemikalien zu erforschen. Haaranalysen sind dabei ein probates Mittel, um zu überprüfen, ob ein Neugeborenes bereits vor seiner Geburt gezwungenermaßen zum Drogenkonsumenten wurde.

Bei dem „Motherisk Workshop“, der unter der organisatorischen Leitung von Julia Klein und Gideon Koren stand und am 1.-2. Oktober 1998 in den Labor- und Seminarräumen des Krankenhauses stattfand, trafen sich Teilnehmer aus Nordamerika und aus einigen europäischen Ländern (England, Portugal, Italien, Deutschland).

Im ersten Teil der Veranstaltung stellte G. Manetto aus Verona die Kapillar-Zonenelektrophorese zur Bestimmung von Drogenrückständen in Haaren vor. Demonstriert wurde dieses Verfahren am Biofocus 3000 der Firma Biorad, das allerdings erst wenige Tage vor Beginn dieses Workshops an „Motherisk“ geliefert worden war. Daher war es in der Kürze der Zeit kaum möglich, alle Parameter des Analysegerätes für die Untersuchung der Haarextrakte zu optimieren. Zur Probenaufbereitung wurden 50 – 200 mg Haare, die mit Cocain, Benzoyllecgonin, Cocaethylen und Tetracain (interner Standard) dotiert waren, zunächst hydrolysiert und anschließend mit Toxi-Tubes A extrahiert. Nach anfänglichen Schwierigkeiten gelang es, die vier Analyten zu trennen und per UV-Detektion zu erfassen.

Nach dem gewonnenen Eindruck scheint die Kapillar-Zonenelektrophorese für die Drogenanalytik von Haarproben zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch keine gleichwertige Alternative zur GC/MS zu sein. Ein positives Argument ist jedoch der Preis: Das gezeigte Gerät kostet in Kanada umgerechnet etwas mehr als 50.000 DM.

Das Programm des zweiten Tages eröffneten G. Koren und J. Klein, die zeigten, welchen Schadstoffen ein Fötus ausgesetzt sein kann. Mit RIA wurden in den Haaren von Neugeborenen Nicotin/Cotinin und Cocain nachgewiesen. Auch passive Aufnahme außerhalb des Mutterleibs kann zu meßbaren Drogenrückständen in Haaren führen. Häufiger Aufenthalt in mit Cocaindampf belasteter Atmosphäre verursachte bei einem Kleinkind eine auf Cocain/Benzoyllecgonin positive Haarprobe. Vergleichbare Ergebnisse wurden sogar bei einem Hund erhalten.

Der Vortrag von G. Zareba aus Rochester vom Staat New York behandelte die Schwermetallanalyse von Haarproben. Die Referentin berichtete, daß kein Zusammenhang zwischen den Elementkonzentrationen und dem Melaningehalt der Haare besteht. Auswascheffekte müssen nicht berücksichtigt werden. Das Hauptthema des Referats war der bekannte Fall einer Chemieprofessorin, die nach einmaligem Hautkontakt mit wenigen Tropfen Dimethylquecksilber nach mehreren Monaten an den Spätfolgen dieser Vergiftung verstarb. Ein einzelnes (!) Haar des Todesopfers wurde per Röntgenfluoreszenzspektrometrie abschnittsweise untersucht. Dabei konnte ein plötzlicher Anstieg und ein allmähliches Abklingen der Quecksilberkonzentrationen in den jeweiligen Haarsegmenten in einen zeitlichen Zusammenhang mit den letzten Lebensmonaten der Wissenschaftlerin gebracht werden.

J. Williams aus Cardiff stellte eine klinische Studie von 50 Epilepsiepatienten vor, die Carbamazepin erhielten. Dabei wurde eine gute Übereinstimmung zwischen Plasmakonzentrationen und den Rückständen in den Haaren gefunden. C. Moore von den US Drug Testing Laboratories in Chicago verwendet einen cut off bei Cocain von 0,5 ng/mg Haare und bei THC von 0,05 ng/mg Haare.

R. Newel aus Miami erinnerte daran, daß bei der schwarzen Bevölkerung der USA im Gesamtdurchschnitt größere Cocainkonzentrationen in den Haarproben gemessen wurden als bei Personen weißer Hautfarbe. Bisläng wurde das Phänomen mit rassenspezifischen Besonderheiten in Zusammenhang gebracht. Nach neueren Erkenntnissen dürfte diese Konzentrationsdifferenz jedoch im unterschiedlichen Konsumverhalten beider Gruppen liegen: Im allgemeinen bevorzugen Dunkelhäutige den Konsum von Crack durch häufige inhalative Aufnahme. Bei Weißen wird vergleichsweise seltener Crack geraucht und Cocain in Form des Hydrochlorids geschnupft; infolgedessen ist die Gesamtaufnahmemenge an Cocain geringer und die gemessenen Konzentrationen niedriger.

Einblicke in das kanadische Rechtssystem lieferte ein Richter aus Toronto. Der Jurist belegte anhand einiger Beispiele die wachsende Akzeptanz von Haaranalysen bei Gerichtsverfahren.

Zum Abschluß der Veranstaltung machte M. Uhl darauf aufmerksam, daß Gutachtensanträge für ein Haargutachten vom Bayerischen LKA nur bearbeitet werden, wenn sie im Zusammenhang mit Strafverfahren stehen. Das Untersuchungsgut besteht größtenteils aus Kopfhaaren. Teilweise können auch Scham-, Achsel- und Körperhaare wertvolle Informationen liefern. Ein Gesamtbefund basiert immer auf mehreren Einzelanalysen, die sich sinnvoll ergänzen müssen: Detektion der Muttersubstanzen, der Metaboliten und gegebenenfalls der Nebenalkaloide, Untersuchung eines Waschextrakts sowie Berücksichtigung morphologischer Merkmale.

Der „Motherisk Workshop“ bleibt allen Teilnehmern in bester Erinnerung: die sehr angenehme, freundschaftliche Atmosphäre, die vorzügliche Organisation und das anspruchsvolle Niveau des wissenschaftlichen Programms.

Etwas gedämpft wurde der allgemein gute Eindruck lediglich durch die Teilnahmegebühr von 500 CDN \$, die etwas preisgünstiger hätte ausfallen können.

## Tagungsbericht

### SOFT-TIAFT 1998

---

Gottfried Machata, Wien

---

Die diesjährige Tagung der TIAFT fand gemeinsam mit der nordamerikanischen SOFT Gesellschaft (Society of Forensic Toxicologists) in der Zeit vom 5.-9. Oktober in Albuquerque, New Mexico statt. Tagungsort war das Hilton-Hotel in dieser Stadt. Insgesamt wurden 73 Vorträge und 112 Poster präsentiert. Die Postersessionen waren gesondert anberaumt und konnten auch danach den ganzen Tag besichtigt werden. Es fanden keine Parallelveranstaltungen statt, so daß jeder leicht die Möglichkeit hatte, interessierende Vorträge anzuhören. Insgesamt standen 7 Workshops auf dem Programm. Für alle gemeinsam war der Workshop 6, „Medizinische Tradition in 4 Kulturkreisen“, der anlässlich einer Fahrt nach Santa Fe (Hauptstadt von New Mexico) abgehalten wurde. Auf dem Wege dahin wurde ein Seminar über Heilpflanzen geboten und ein historisches Pueblo besichtigt. Die Bauweise der Indianer im Adobe-Stil konnte anhand der sorgfältig restaurierten Gebäude samt Inventar sehr anschaulich gemacht werden. Der Workshop endete mit einem Vortrag „Das Skalpell und der silberne Bär“. Die anderen 6 Workshops befaßten sich mit der Pharmakologie und der analytischen Toxikologie der Drogen im Speichel, der neueren Anwendungen der Dünnschichtchromatographie, dem Nachweis von Flunitrazepam, analytischen und interpretativen Herausforderungen bei Amphetamin-Analogen, praktischen Aspekten der CI/MS beim Suchtmittelnachweis und schließlich den Fallbeschreibungen in der Forensischen Pathologie. Alle Vorträge, die Postersitzungen und die Workshops waren ausgezeichnet besucht, das Niveau unterschiedlich.

Der Tagung war eine sehr informative Industrieausstellung zugeordnet, die einen guten Überblick über den letzten Stand der apparativen Möglichkeiten in der chemischen Toxikologie gab. Schwerpunkte waren ein ziemlich lückenloser Überblick über die Immunoverfahren und die englische Fachliteratur. Insgesamt nahmen an der Tagung 336 Personen teil, davon waren 112 Mitglieder der TIAFT, 144 der SOFT und 80 beider Gesellschaften. Der Ablauf der Tagung war gut organisiert. Es bestand die Gelegenheit, das als Attraktion in Albuquerque zur gleichen Zeit stattfindende „Balloon Vestival“ zu besuchen. Man konnte in den sehr frühen Morgenstunden die Vorbereitungen zum Start der oft skuril geformten Heißluftballone beobachten oder für US\$ 150,- bis 250,- an einer Fahrt teilnehmen. Der Massenaufstieg hunderter Ballone in allen Farben bot sicher ein einmaliges Bild.

## Buchbesprechung

### Schreiben und Publizieren in den Naturwissenschaften

Hans F. Ebel und Claus Bliefert. 4. völlig neu bearbeitete Auflage, WILEY-VCH Weinheim · New York · Chichester · Brisbane · Singapore · Toronto 1998, 550 Seiten. Gebunden, DM 68,--. ISBN 3-527-29626-3.

---

#### F. Pragst

---

*Institut für Rechtsmedizin der Humboldt-Universität Berlin*

Der erste Satz dieses Buches lautet: „Was immer in den Naturwissenschaften gemessen, gefunden, erfunden oder theoretisiert wird - es verdient nicht, entdeckt worden zu sein, wenn es nicht anderen mitgeteilt wird.“ Wie dieses unter den gegenwärtigen Bedingungen effektiv und richtig gemacht wird, beschreiben die Autoren in neun Kapiteln vom handschriftlich geführten Labortagebuch bis zum wissenschaftlichen Fachbuch. Die ersten vier Kapitel sind Zielen und Formen des wissenschaftlichen Schreibens gewidmet. Dabei geht es nicht in erster Linie um formelle Fragen der Darstellung, sondern auch um Grundsätze wissenschaftlicher Arbeit, die sich in ihrer Dokumentation widerspiegeln müssen. Ethische Gesichtspunkte wie absolute Ehrlichkeit spielen genauso eine Rolle wie die Notwendigkeit einer detaillierten Gliederung und die Kenntnis der Fachliteratur. Ratschläge zur Abfassung von Forschungsanträgen und Dissertationen sowie Grundprinzipien des Publikationswesens in Fachzeitschriften oder das stufenweise Vorgehen bei der Erstellung eines Fachbuches in enger Zusammenarbeit mit dem Verlag werden ebenso gegeben wie Hinweise zur richtigen Titelgestaltung, klaren und eindeutigen Anwendung der Sprache, Numerierung der Abschnitte oder Korrekturzeichen bei der letzten Durchsicht der Druckfahnen.

In den Kapiteln 5 bis 9 geht es mehr um Besonderheiten der praktischen Ausführung und um technische Details bei vornehmlicher Anwendung von Textverarbeitungsprogrammen auf dem Computer. Allgemeine Gestaltungsfragen bezüglich Schriftart und -größe, Zeilenabstand, Randgestaltung usw. gehen immer mehr in die Hand der Verfasser über. Unter anderem werden die Vorteile und Probleme des gerade erst begonnenen elektronischen Publizierens dargelegt. Ein gesonderter Abschnitt beschäftigt sich mit der richtigen Angabe von Formeln, Größen, Dimensionen und Einheiten sowie deren Einbindung in den Text. Wußten Sie z. B. schon, daß  $10^{-24}$  g ein Yoctogramm und  $10^{24}$  g ein Yottagramm sind, oder daß man im Text die Zahlen 1 bis 12 üblicherweise als Worte und von 13 an als Ziffern angibt, und daß Ziffern am Satzanfang und am Satzende möglichst vermieden werden sollen?

Die richtige Gestaltung und Einbindung von Tabellen einschließlich Wahl der Strichdicken und Beschriftungsart und -größe sind Gegenstand eines weiteren Kapitels. Bei Reproduktionen sind Fragen des Urberschutzes richtig zu handhaben. Das richtige Sammeln und Zitieren von Literatur bildet den Abschluß des Buches. Es wird ergänzt durch wertvolle Anhänge über allgemeine Abkürzungen und Abkürzungen von Zeitschriftentiteln, über die vier wichtigsten Zitierweisen von Zeitschriftenartikeln und Büchern, über Größen, Einheiten und Konstanten sowie zu 20 nützlichen Geboten des Diskettensatzes.

Insgesamt ist dieses Buch mehr als nur eine Anleitung zum Schreiben. Es hält auch dazu an, die eigene wissenschaftliche Arbeitsweise erneut zu überdenken und leitet zur Systematik in der Forschungstätigkeit an. Besonders jüngere Wissenschaftler können durch Nutzung der Ratschläge viel Zeit bei der Anfertigung von Diplom- oder Promotionsarbeiten sparen, aber auch dem erfahrenen Wissenschaftler fallen manche bisherige Nachlässigkeiten und Sünden ein. Durch ein großzügig angelegtes Stichwortregister und die Hervorhebung und klare Formulierung wesentlicher Merksätze stellt das Buch gleichzeitig ein Nachschlagewerk für alle Fragen des naturwissenschaftlichen Publizierens dar. Das Buch, bei dessen Gestaltung die Autoren ihre eigenen Ratschläge hervorragend verwirklicht haben, kann daher als wertvolles Hilfsmittel zum wissenschaftlichen Arbeiten und Publizieren bestens empfohlen werden.

## Amphetaminderivate mit einer Propiophenon-Teilstruktur: MS und IR-Daten

---

Birgit Klein, Karin Thielert und Giselher Fritschi

---

*Abteilung f Kriminalwissenschaft und Technik, Hessisches Landeskriminalamt, Abteilung 72. Hölderlinstr. 5, D-65187 Wiesbaden*

### 1. Einführung:

Amphetaminderivate mit einer Propiophenon-Teilstruktur sind als Appetitzügler bekannt. Als bekannte Vertreter dieser Stoffklasse sind Diethylpropion (Amfepramon, Tenuate) und Methcathinon zu nennen.

Die Verschreibung von Amphetaminderivaten als Appetitzügler ist generell umstritten, aufgrund des Mißbrauchspotentials sind Präparate mit dem Wirkstoff Diethylpropion nur als ausgenommene Verschreibungen erhältlich.

Die illegale Herstellung von ( $\alpha$ -Aminopropiophenonderivaten ist in der Bundesrepublik Deutschland im Gegensatz zu den USA ohne Bedeutung geblieben. Dort wurden seit dem Beginn der 80er-Jahre über 120 illegale Labors [1] gezählt, in denen N-Methylcathinon hergestellt wurde. In der UdSSR [2] werden mit dieser Verbindung, die dort unter Ephedron oder Jeff läuft, mehrere Todesfälle in Zusammenhang gebracht.

In Deutschland tauchten im Jahre 1996 erstmalig zwei ( $\alpha$ -Aminopropiophenonderivate auf dem illegalen Markt auf. Sie werden einem ehemaligen Chemiestudenten zugeschrieben, der in den letzten Jahren folgende bis dato noch nicht dem Betäubungsmittelgesetz (BtmG) unterstellte Verbindungen synthetisierte: Methylnmethaqualon, Mebroqualon, MBDB, Propicyclidin (PCPr), (N-Phenylcyclohexyl)-(2-methoxyethylamin), 2-N-Pyrrolidino-propiofenon-1 (PPP, Verbindung Nr.35) und 2-N-Pyrrolidino-(3,4-benzodioxolo)propanon-1 (NMPPP, Verbindung Nr.36) [3]. Zu einer offensichtlich geplanten Synthese von Fluorfentanyl [4] kam es nicht, da die Auslieferung essentieller Ausgangsstoffe verhindert werden konnte.

Da aufgrund der Vorgeschichte von weiteren „Designerdrogen“ auszugehen war - diese Annahme wurde durch die Realität bestätigt - wurde versucht, in der leicht zugänglichen Substanzklasse der  $\alpha$ -Aminopropiophenone eine Stoff- bzw. Datensammlung aufzubauen. Zu diesem Zwecke wurden in der pharmazeutischen Industrie Vergleichsproben gesammelt; weitere Propiophenon-Derivate wurden im Labor des HLKA synthetisiert.

### 2. Experimenteller Teil

#### 2.1 Massenspektren der underivatisierten Verbindungen

Als GC-MS-System wurde ein Finnigan GCQ (Ion Trap -Massenspektrometer) in Verbindung mit einem Finnigan Gaschromatographen 9001 S eingesetzt. Die Ionisierungsenergie ist standardmäßig auf 70eV eingestellt; die Temperatur der Ionenquelle wurde bei 170°C gehalten.

Die Aminoverbindungen, die vorwiegend als Hydrochloride vorlagen, wurden in gesättigter Bicarbonatlösung aufgenommen und mit einem 9/1 Gemisch aus Toluol und Butylester

extrahiert. 1  $\mu\text{l}$  des so erhaltenen, weitgehend wasserfreien Extraktes wurde mittels eines Probengebers injiziert. Als Trennsäule kam eine Metallkapillarsäule mit einer Länge von 13 m, einem Innendurchmesser von 0,25 mm und einer Phasendicke von 0,25  $\mu\text{m}$  (Ultra Alloy 5; SE 54 Typ) zum Einsatz.

Nach einer Anfangsisotherme von 70°C (1,5 min) wurde ein Temperaturprogramm von 70°C auf 340°C mit einer Heizrate von 15°C/min durchlaufen. Die Endisotherme wurde für 2 min gehalten. Das Splitverhältnis lag bei 1/10.

### 2.2 Acetylierung

Eingeengte Aliquote der Extrakte wurden mit 10  $\mu\text{l}$  Essigsäureanhydrid und 50  $\mu\text{l}$  Pyridin versetzt und 30 min bei 55°C erhitzt. Die umgesetzten Proben wurden mit gesättigter Bicarbonatlösung aufgenommen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die mit Natriumsulfat getrockneten Extrakte wurden gaschromatographisch-massenspektroskopisch untersucht.

### 2.3 Derivatisierung mit MSTFA

Weitere Aliquote der Extrakte wurden mit MSTFA (30 min, 70°C) umgesetzt und ebenfalls zur GC-MS-Untersuchung eingesetzt.

### 2.4 Herstellung der $\alpha$ -Aminopropiophenone

Die präparative Herstellung der  $\alpha$ -Aminopropiophenone erfolgte in einer 2-stufigen Synthese: Bromierung der Alkylseitenkette von Propiophenon in Toluol mit anschließender Substitution des eingeführten Broms durch ein primäres bzw. sekundäres Amin. Ausgehend von Propiophenon und 3,4-Methylenedioxypropiophenon wurden insgesamt 8 Verbindungen hergestellt, bei denen es sich teilweise um Komponenten handelte, die auch von der pharmazeutischen Industrie zur Verfügung gestellt wurden. Die Synthesen erfolgten dem nachstehenden Reaktionsschema (Abb. 1) entsprechend in Toluol. Von einem Versuch der Isolierung der bromierten Zwischenstufen wurde wegen des Aufwands und der tränenreizenden Eigenschaften dieser Verbindungen abgesehen.

### 2.5 IR-Spektren

Die Infrarotspektren von 44 Verbindungen, die in fester Form und in einheitlicher Zusammensetzung zugänglich waren, wurden in KBr auf einem Bruker IFS 55 Fourier Transform Infrarot-Spektrometer (FT-IR) mit einer Auflösung von 4  $\text{cm}^{-1}$  aufgenommen.

## 3. Ergebnisse und Diskussion

Das allgemeine Reaktionsschema zur Synthese von in  $\alpha$ -Stellung unsubstituierten Aminopropiophenonen wie auch zur Entstehung von Nebenprodukten ist in Abb. 1 wiedergegeben.

In Tabelle 1 sind alle untersuchten 50  $\alpha$ -Aminopropiophenone aufgelistet. Sie lagen bis auf die Verbindungen Nr. 49 und 50, die nur in Lösungen zugänglich waren, als Hydrochloride vor. Zusätzlich sind in der Liste unter Nr. 51 und 52 zwei Vorläufersubstanzen aufgenommen. Bei Verbindung Nr. 52 handelt es sich wahrscheinlich um die in ortho-Stellung dibromierte Verbindung. Eine exakte Strukturzuordnung konnte nicht vorgenommen werden.

Das Ordnungsprinzip der Aminopropiophenon-Derivate in der Tabelle beruht auf der Größe des theoretisch erwarteten Fragmentions für die Aminofunktion. Dieses Prinzip ist allerdings in 3 Fällen durchbrochen, da sich die Strukturvorgaben der teilweise vor über 40 Jahren hergestellten Amine als unrichtig erwiesen. Die Verbindungen Nr. 13 und 34 bzw. 10 stellten sich vielmehr als 3-Aminopropiophenone bzw. ein 1-Aminopropanon-2-derivat heraus. Bei den Substanzen Nr. 35 u. 36 handelt es sich um die 2-Aminopropiophenonderivate, die aus legaler wie auch aus illegaler Produktion stammen.

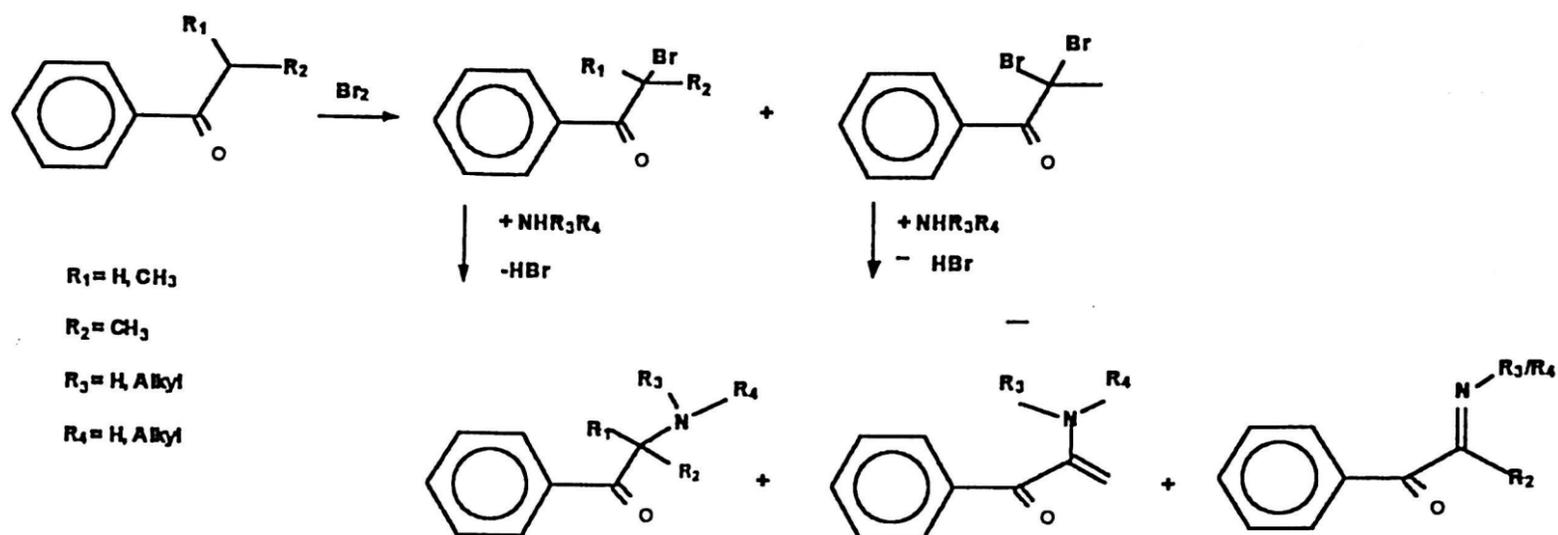


Abb. 1. Reaktionsschema zur Darstellung von in  $\alpha$ -Stellung unsubstituierten Aminopropiophenonen

Alle Aminoverbindungen zeigen intensive Fragmentationen/Basepeaks (BP) als Folge der Abspaltung der Aminofunktion. Weiterhin sind die Fragmente des jeweiligen Benzoylrestes im Massenspektrum gut erkennbar. Das Molekülion ( $M^+$ ) ist wie bei den Amphetaminen in der Regel von geringer Intensität, so daß es insbesondere bei geringer Gesamtintensität des Massenspektrums nicht beobachtet werden kann. Als Besonderheit zeigt das GCQ-System statt des Molekülpeaks die entsprechenden  $M-1$  und  $M+1$  Ionen. Dies ist wahrscheinlich auf immer im Gerät befindliche Spuren von Wasser zurückzuführen.

In den folgenden Seiten sind 52 Massenspektren wiedergegeben. Aus den Darstellungen ist die leichte Verwechslungsmöglichkeit mit bekannten Amphetaminderivaten zu erkennen. Eine Strukturzuordnung ohne weitere spektroskopische Information wie IR erscheint problematisch. Als Identifizierungshilfe ist zu erwähnen, daß die Aminopropiophenon-Derivate in der Regel geringfügig durch Nebenprodukte verunreinigt sind, die als Dehydro-Derivate anzusprechen sind. Sie sind als Resultat einer Substitution eines Bromatoms durch eine Aminofunktion mit anschließender Dehydrohalogenierung zu erklären (siehe Abb. 1). Diese Verbindungen zeigen intensive  $M-2$  Ionen und um 2 Einheiten zu tieferen Massen verschobene Bruchstücke, die der Aminofunktion zuzuordnen sind.

Die Derivatisierung mit MSTFA oder Essigsäureanhydrid ist bei der gaschromatographisch-massenspektroskopischen Untersuchung von Amphetaminen von hohem Nutzen, da sie neben einer chromatographischen Verbesserung auch Informationen über den Substitutionsgrad der Aminofunktion bietet. Ist im Falle der Amphetamine die Acetylierungsderivatisierung wegen der stabilen, einheitlicheren Derivate vorzuziehen, kann bei den  $\alpha$ -Aminopropiophenonen weder die eine noch die andere Methode favorisiert werden.

Aufgrund zweier Reaktionszentren in der Seitenkette ist bei dieser Stoffgruppe unter üblichen Derivatisierungsbedingungen eine deutliche Neigung zu unerwünschten Nebenreaktionen festzustellen, die sich z.B. in Enolisierungs-, Dimerisierungs- und Abbaureaktionen manifestiert. Generell ist die Stabilität der Aminopropiophenone insbesondere der Vertreter mit primären und sekundären Aminfunktionen als relativ gering zu bezeichnen. Selbst unter den Bedingungen der Lagerung der Einzelkomponenten in trockenem, inertem Lösungsmittel ist ein deutlicher Abbau zu bemerken, Schlüsse zur Reinheit einzelner Verbindungen aber auch zu strukturellen Eigenschaften sind daher mit Vorsicht zu ziehen. Prozeduren wie die Freisetzung der Basen im alkalischen Medium, die Derivatisierung, feuchte/ nicht inerte Lösungsmittel und GC-Injektionsmethoden, die intramolekulare Reaktionen erleichtern, können die Ursache für eine Fehlinterpretation sein.

**Tabelle 1.** Summenformeln, Molmassen und Nomenklatur der untersuchten Verbindungen

Nr.	Summenformel	M	Verbindung
1	C9H9Cl2NO	217	1-(3,5-Dichlorphenyl)-2-amino-propanon-1
2	C11H15NO	177	1-(2,4-Dimethylphenyl)-2-amino-propanon-1
3	C12H17NO	191	1-(4-n-Propylphenyl)-2-amino-propanon-1
4	C13H19NO	205	1-(4-t.-Butylphenyl)-2-amino-propanon-1
5	C10H13NO	163	1-(4-Methylphenyl)-2-amino-propanon-1
6	C13H17NO	203	1-(6-Tetralinyl)-2-amino-propanon-1
7	C11H13NO3	207	1-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2-methylamino-propanon-1
8	C11H12F3NO	231	1-(3-Trifluormethylphenyl)-2-methylamino-propanon-1
9	C11H13NO	163	1-Phenyl-2-methylamino-propanon-1
10	C11H15NO2	193	1-(3-Methoxyphenyl)-1-methylamino-propanon-2
11	C12H15NO3	221	1-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2-ethylamino-propanon-1
12	C11H14ClNO	211	1-(4-Chlorphenyl)-2-ethylamino-propanon-1
13	C11H15NO	177	1-Phenyl-3-dimethylamino-propanon-1
14	C11H15NO	177	1-Phenyl-2-ethylamino-propanon-1
15	C12H17NO	191	1-Phenyl-2-methyl-2-dimethylamino-propanon-1
16	C13H17NO3	235	1-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2-isopropylamino-propanon-1
17	C13H17NO3	235	1-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2-n-propylamino-propanon-1
18	C13H19NO	205	1-(4-Methylphenyl)-2-isopropylamino-propanon-1
19	C13H19NO	205	1-(3-Methylphenyl)-2-isopropylamino-propanon-1
20	C14H21NO	219	1-(4-Ethylphenyl)-2-isopropylamino-propanon-1
21	C13H19NO2	221	1-(2-Methoxyphenyl)-2-isopropylamino-propanon-1
22	C12H17NO	191	1-Phenyl-2-n-propylamino-propanon-1
23	C12H17NO	191	1-Phenyl-2-isopropylamino-propanon-1
24	C13H19NO	-205	1-Phenyl-2-methyl-2-n-propylamino-propanon-1
25	C13H18ClNO	239	1-(3-Chlorphenyl)-2-t.-butylamino-propanon-1
26	C14H18F3NO	273	1-(3-Trifluomethylphenyl)-2-t.-butylamino-propanon-1
27	C13H19NO	205	1-Phenyl-2-diethylamino-propanon-1
28	C14H21NO2	235	1-(4-Methoxyphenyl)-2-diethylamino-propanon-1
29	C14H21NO2	235	1-(3-Methoxyphenyl)-2-diethylamino-propanon-1
30	C14H21NO	219	1-(4-Methylphenyl)-2-diethylamino-propanon-1
31	C17H27NO	261	1-(4-t.-Butylphenyl)-2-diethylamino-propanon-1
32	C15H23NO	233	1-(2,4-Dimethylphenyl)-2-diethylamino-propanon-1
33	C13H19NO	205	1-Phenyl-2-n-butylamino-propanon-1
34	C14H21NO	-219	1-Phenyl-2-methyl-3-diethylamino-propanon-1
35	C13H17NO	203	1-Phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)-propanon-1
36	C14H17NO3	247	1-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2-(1-pyrrolidinyl)-propanon-1
37	C15H19NO3	261	1-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2-methyl-2-(1-pyrrolidinyl)-propanon-1
38	C14H19NO	217	1-Phenyl-2-(1-piperidinyl)-propanon-1
39	C15H21NO2	247	1-(3-Methoxyphenyl)-2-(1-piperidinyl)-propanon-1
40	C16H23NO2	261	1-(2,4,6-Trimethylphenyl)-2-(4-morpholinyl)-propanon-1
41	C13H16ClNO2	253	1-(4-Chlorphenyl)-2-(4-morpholinyl)-propanon-1
42	C13H17NO2	219	1-Phenyl-2-(4-morpholinyl)-propanon-1
43	C12H17NO4	239	1-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-2-amino-propanon-1
44	C16H17NO	239	1-Phenyl-2-benzylamino-propanon-1
45	C17H19NO	253	1-Phenyl-2-(2-phenethylamino)-propanon-1
46	C18H19NO	-265	1-Phenyl-2-(2-tetrahydroisochinoliny)-propanon-1
47	C19H23NO	281	1-Phenyl-2-(2,2-dimethyl-2-phenethylamino)-propanon-1
48	C17H25NO	259	1-(6-Tetralinyl)-2-diethylamino-propanon-1
49	C15H21NO	231	1-(Phenyl)-2-(4-methyl-1-piperidinyl)-propanon-1
50	C15H21NO	231	1-Phenyl-2-(cyclohexylamino)-propanon-1
51	C9H9BrO	212	1-Phenyl-2-brom-propanon-1
52	C9H8Br2O	290	1-Phenyl-dibrom-propanon-1

Die 2-stufige Synthese der Aminopropiophenone ist vom präparativen Gesichtspunkt als wenig anspruchsvoll einzustufen; jedoch verleiden die bromierten Zwischenstufen aufgrund ihrer unangenehmen, tränenreizenden Eigenschaften weitere synthetische Arbeit. Hinzu kommt, daß 3,4-Methylenedioxypropiofenon als Ausgangsprodukt für Synthesen seines hohen Preises wegen nicht akzeptabel ist. Der Versuch, diese Ausgangsverbindung aus 3,4-Methylenedioxybenzol durch schonende Propionylierung herzustellen, scheiterte, weil sich die Methylenedioxy-Gruppe nicht erwartungsgemäß wie eine Äthergruppe verhielt, sondern wie eine Acetal-Funktion reagierte.

Die in der Literatur beschriebenen Synthesen für 3,4-Methylenedioxybenzol gehen zwar von billigen Ausgangsprodukten aus, erstrecken sich aber über mehrere Stufen. Ein derartiger zusätzlicher Aufwand konnte nicht geleistet werden.

Die auf den folgenden Seiten ebenfalls aufgeführten IR-Spektren bieten im Gegensatz zu den MS-Daten eine wesentlich bessere spektroskopische Information, vorausgesetzt die Verbindungen liegen in einheitlicher Form vor oder eine elektronische Spektrenbearbeitung ist möglich.

Die Spektren zeichnen sich durch eine intensive Absorption der Carbonyl-Funktion im Bereich zwischen  $1704$  und  $1660\text{ cm}^{-1}$  in Abhängigkeit von der Substitution am aromatischen Ring aus. Die Verbindung Nr. 10, die eine Carbonyl-Funktion in  $\beta$ -Stellung zum Aromaten besitzt, zeigt folgerichtig eine Absorptionsbande bei höheren Wellenzahlen ( $1726\text{ cm}^{-1}$ ). In den meisten Spektren sind die für Aromaten charakteristischen Banden bei  $1600$ ,  $1500$  und  $700\text{ cm}^{-1}$  beobachtbar.

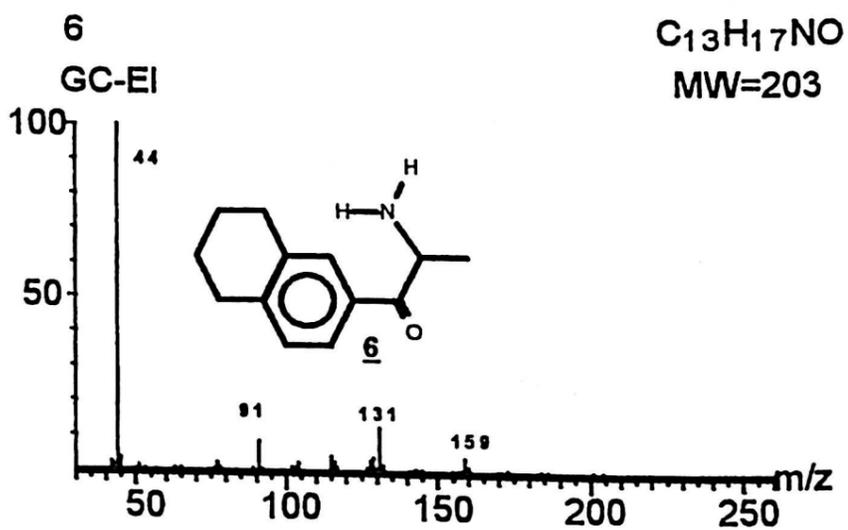
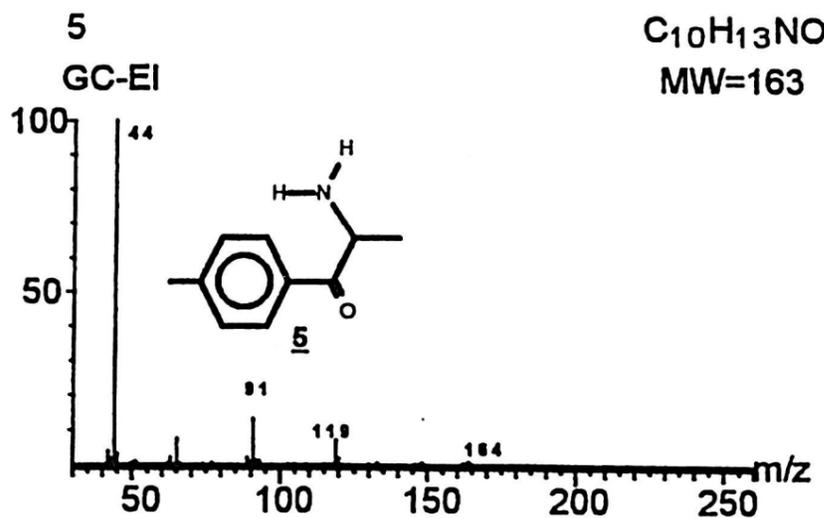
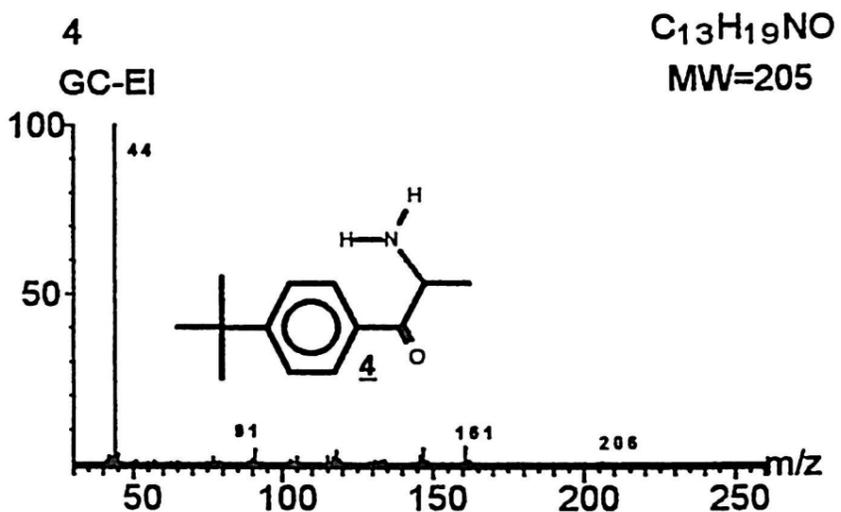
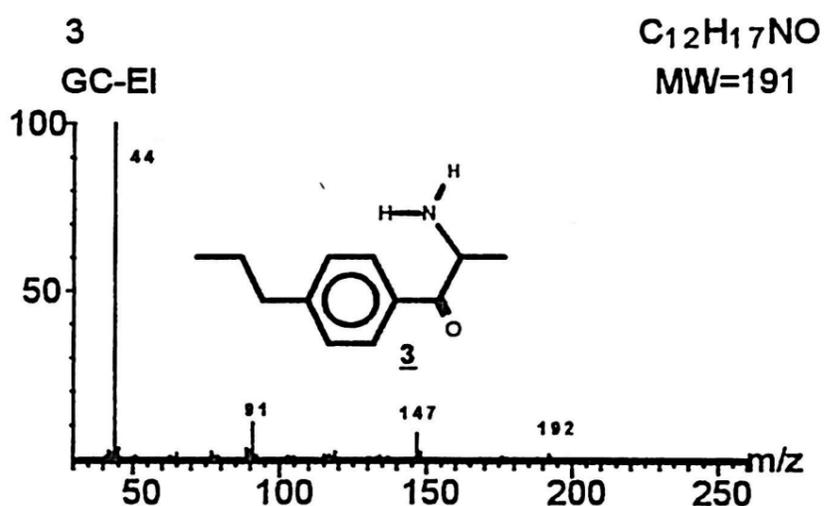
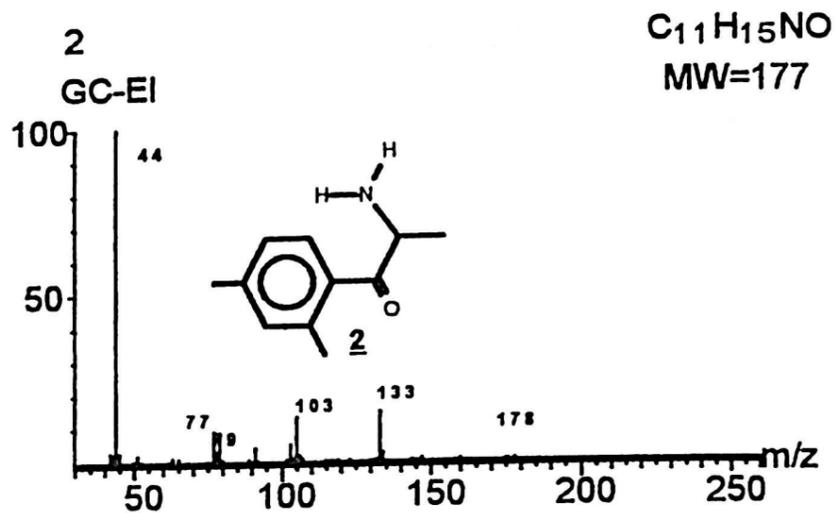
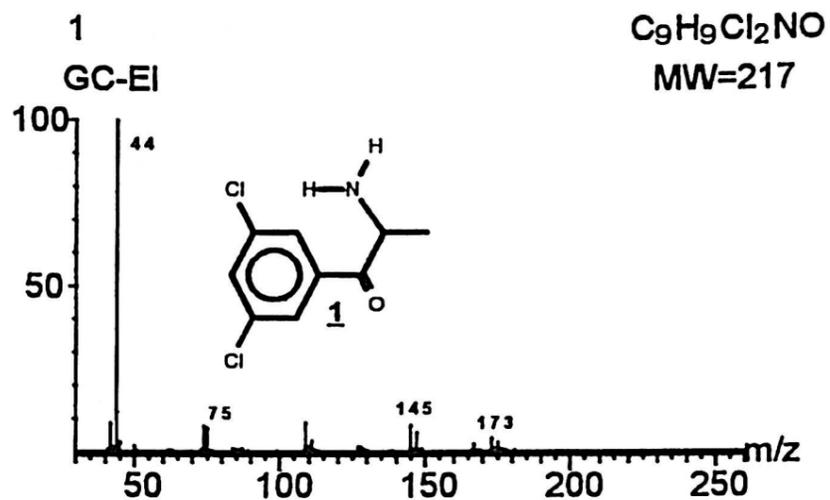
Die 3,4-methylenedioxy- und methoxysubstituierten Verbindungen besitzen Absorptionen bei  $1250\text{ cm}^{-1}$  (C-O-C-Schwingung) und  $1040\text{ cm}^{-1}$ . Die beiden Fluorverbindungen (Nr. 8 u. 26) weisen starke Absorptionen bei  $1330\text{ cm}^{-1}$  und  $1130\text{ cm}^{-1}$  auf. Im Bereich zwischen  $2500$  -  $3030\text{ cm}^{-1}$  auftretende Banden lassen Rückschlüsse auf den Substitutionsgrad der Stickstofffunktion zu.

Als Voraussetzung zur Herstellung von Aminopropiophenonen ergibt sich die Notwendigkeit eines funktionsfähigen Labors. Eine Durchführung von Synthesen unter den Bedingungen, wie sie bei der Herstellung von Amphetamin üblich waren, ist hier nicht denkbar. Da billige Ausgangsprodukte mit Propiophenonteilstruktur nicht zugänglich sind, ist präparatives Arbeiten unumgänglich. Die unangenehmen Eigenschaften der bromierten Ketone lassen ein Arbeiten ohne Abzug unmöglich erscheinen, wobei auch dem Umstand Rechnung getragen werden muß, Anwohner nicht durch die Abluft zu belästigen und unnötig aufmerksam zu machen.

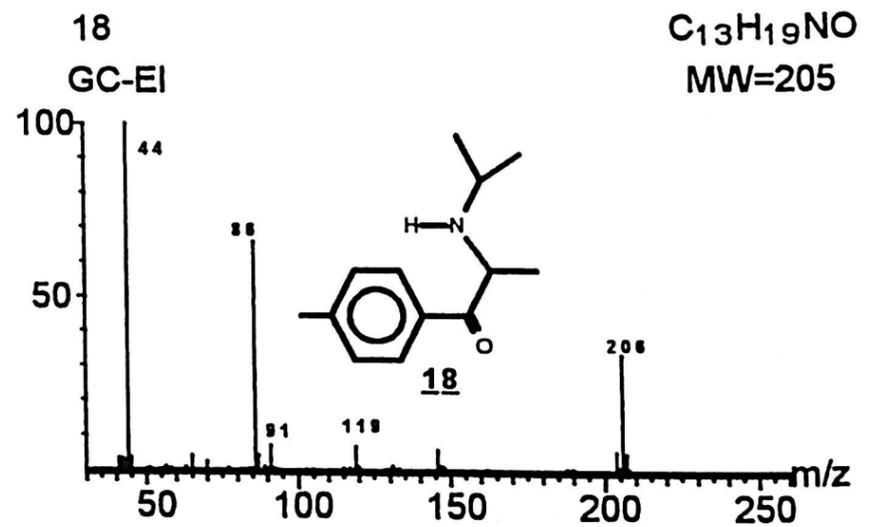
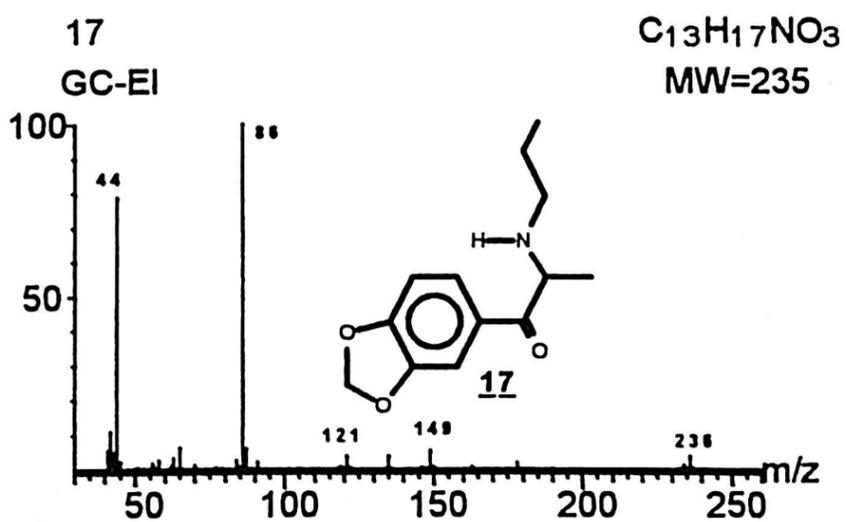
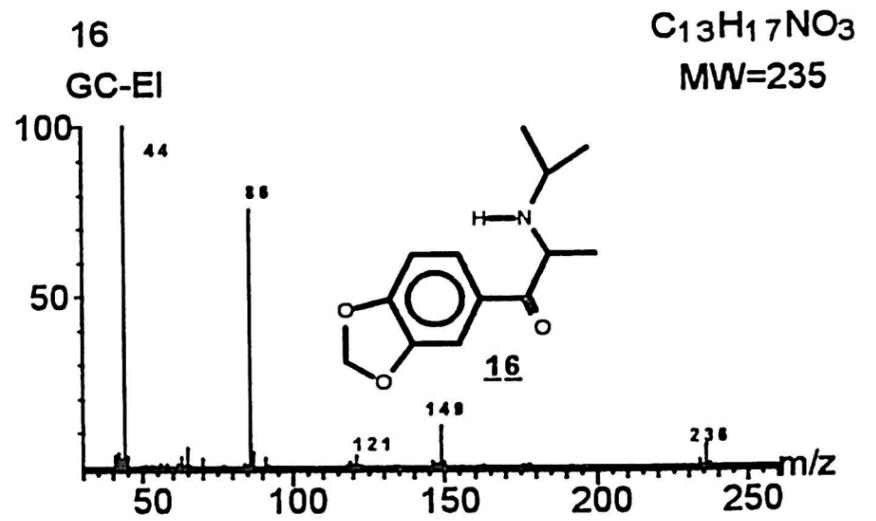
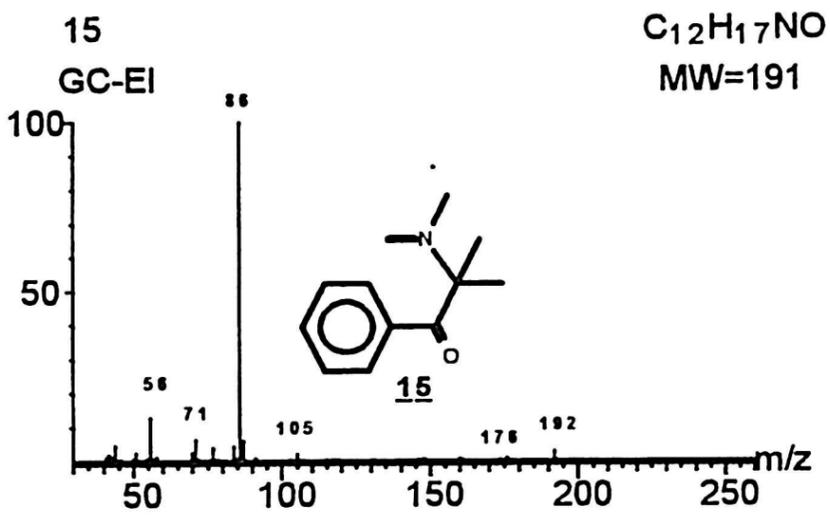
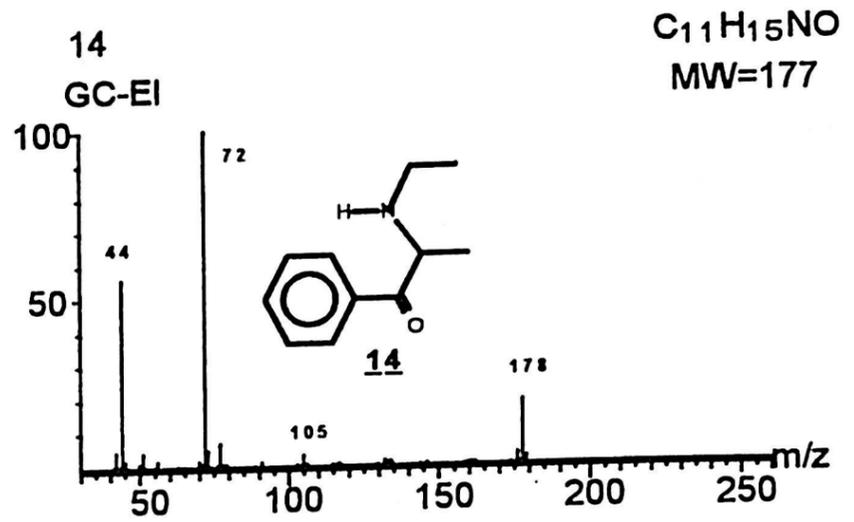
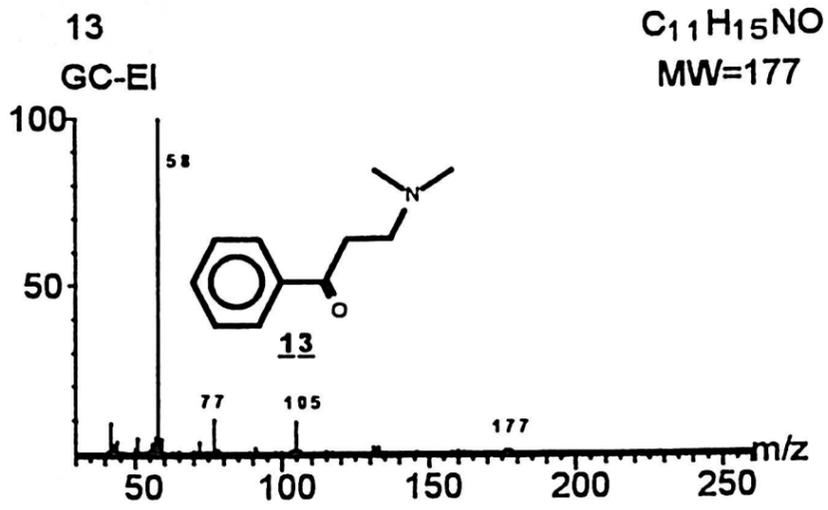
Wir danken Herrn Dr. Peter Rösner für die Erstellung und Diskussion von NNM-Spektren und von Massenspektren.

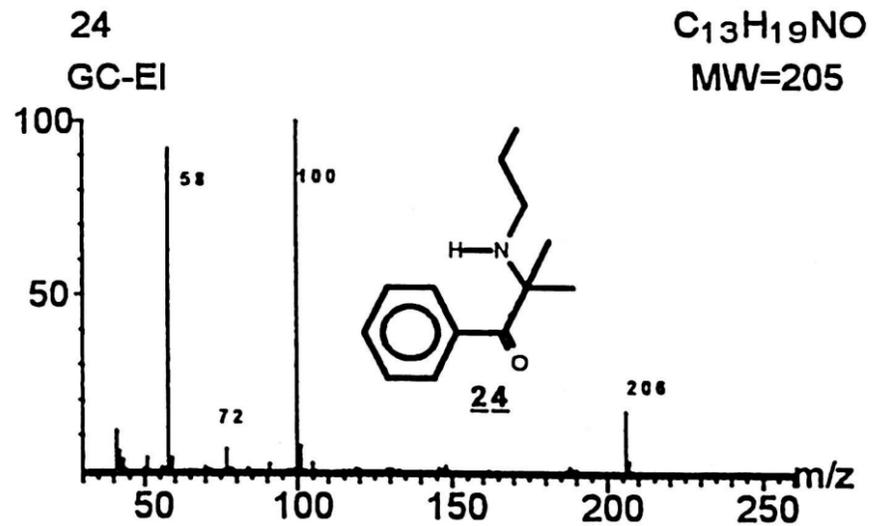
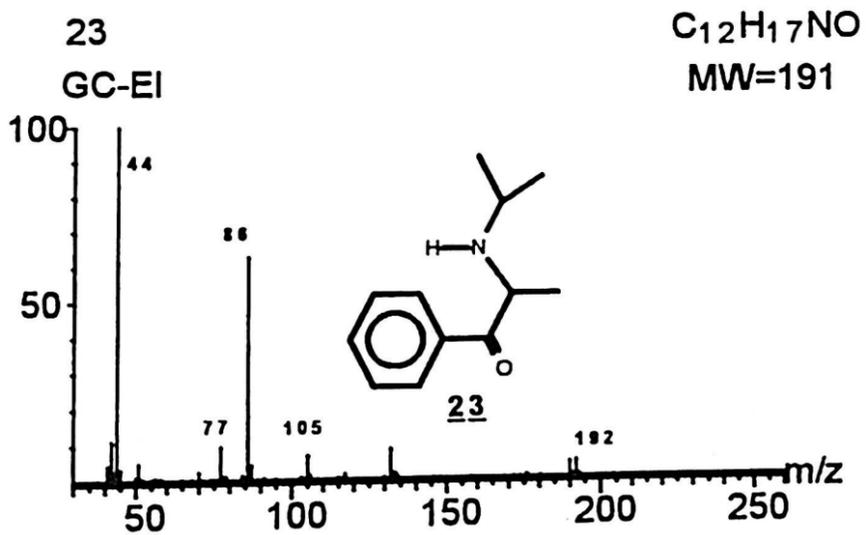
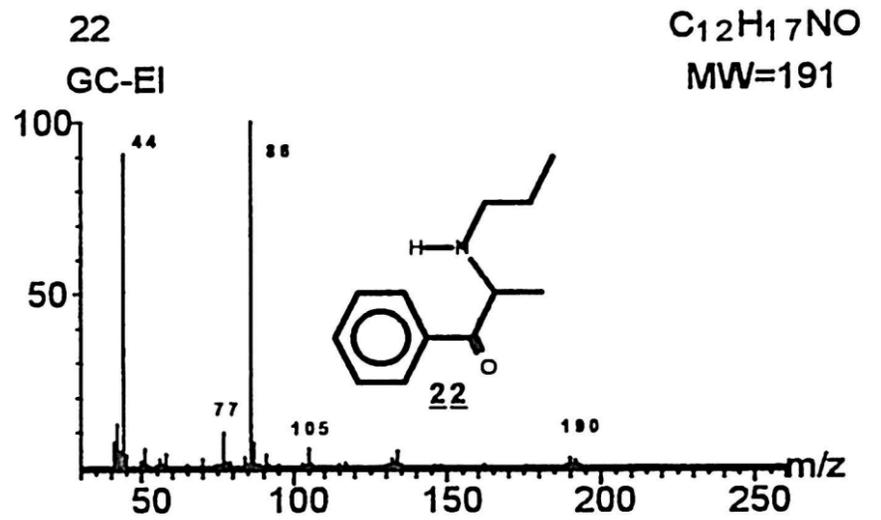
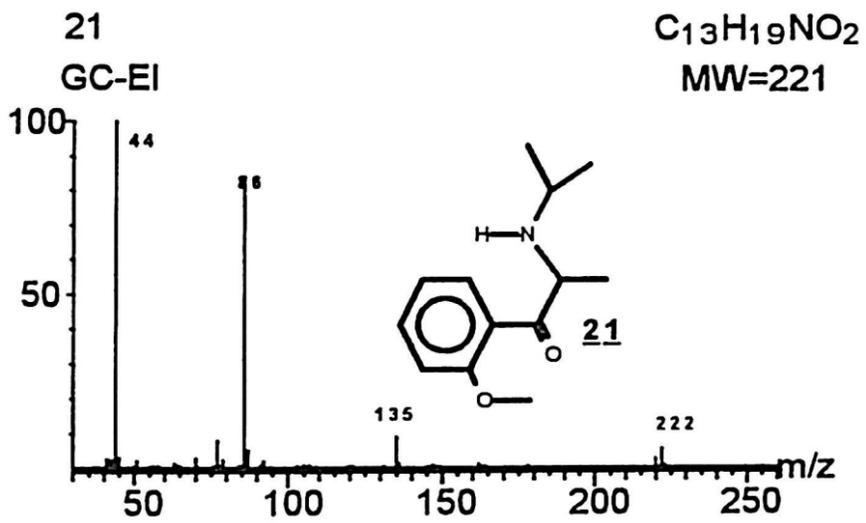
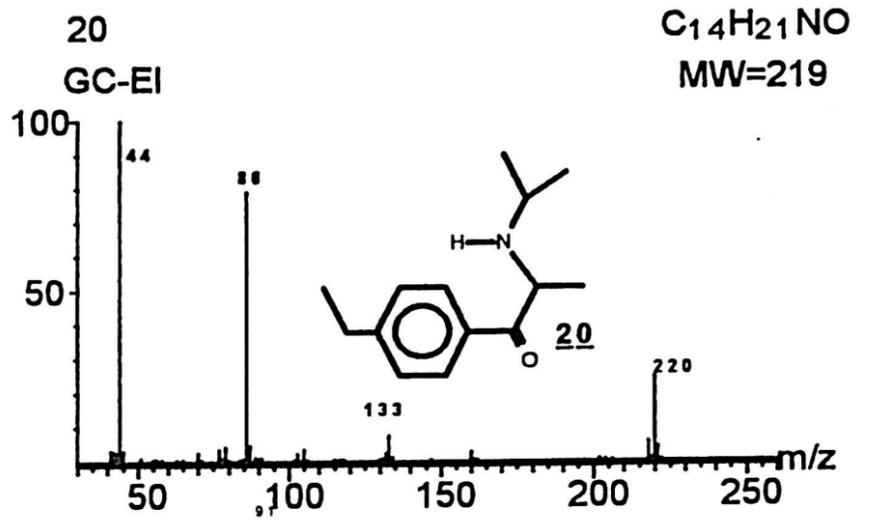
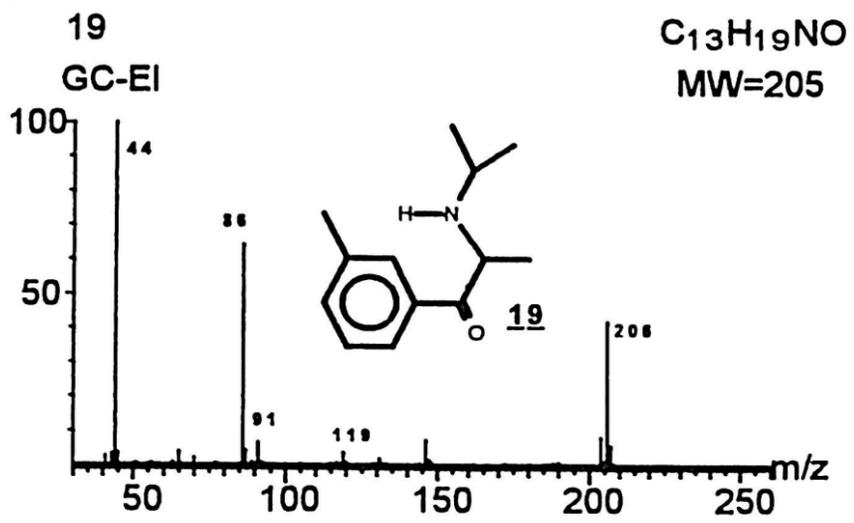
## Literatur

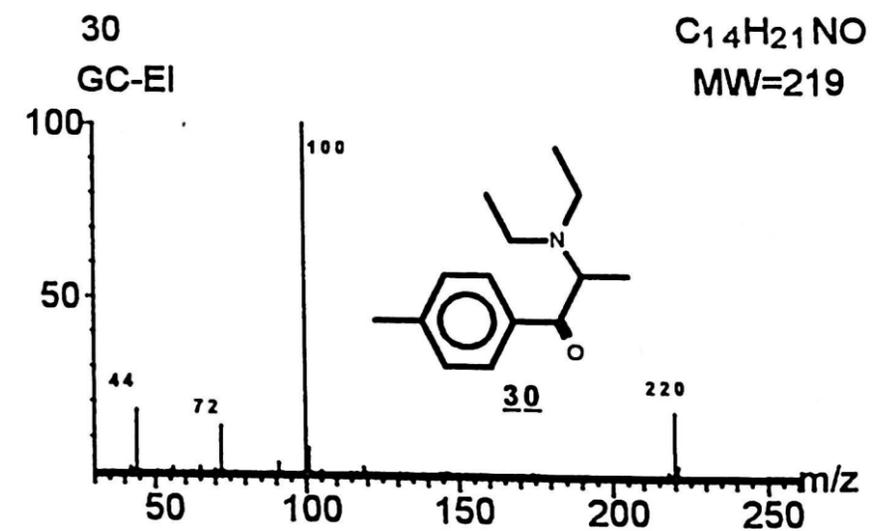
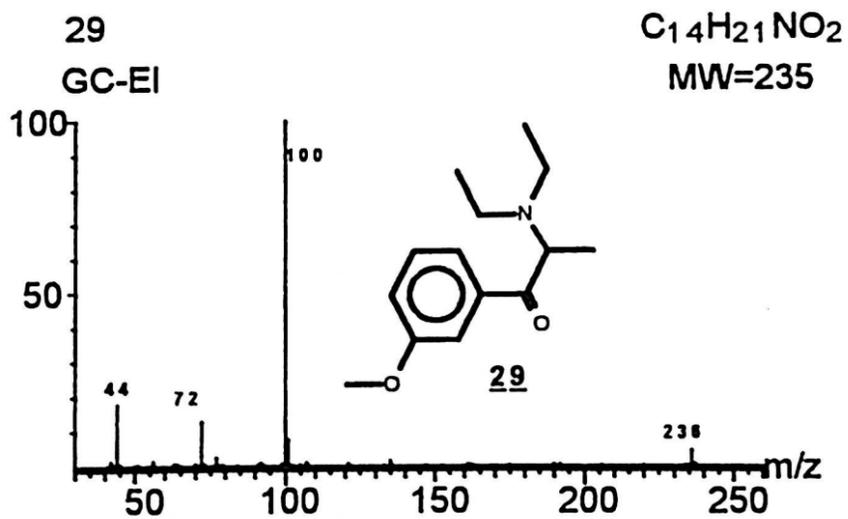
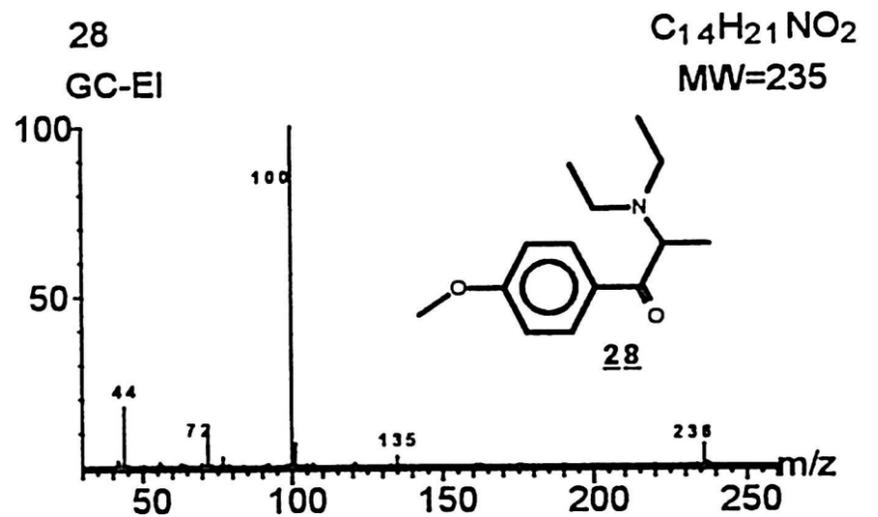
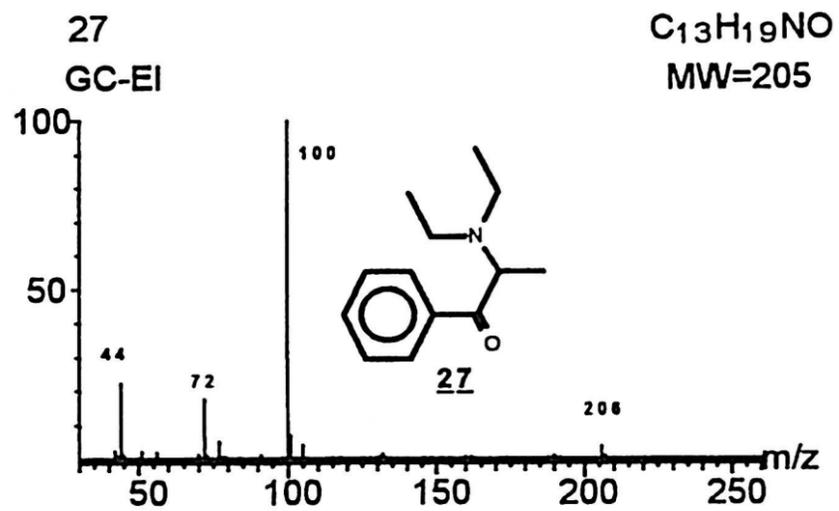
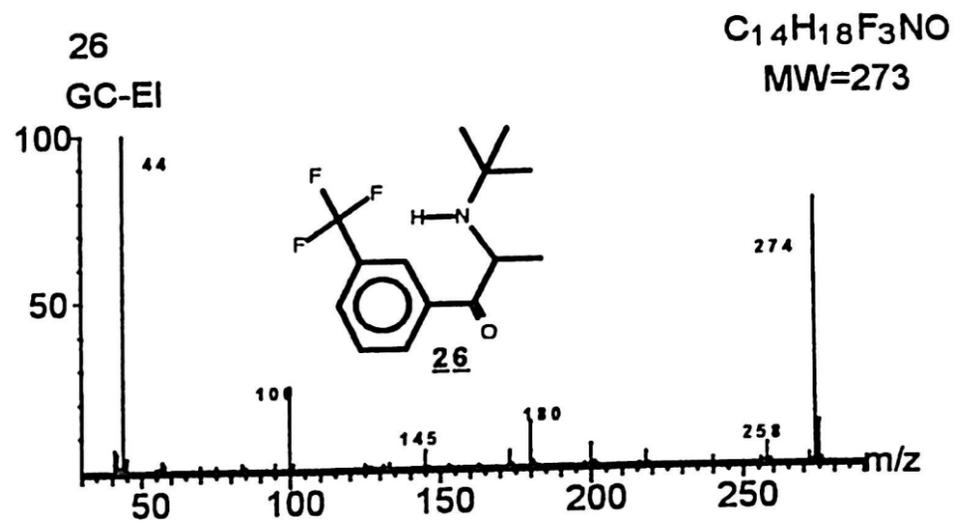
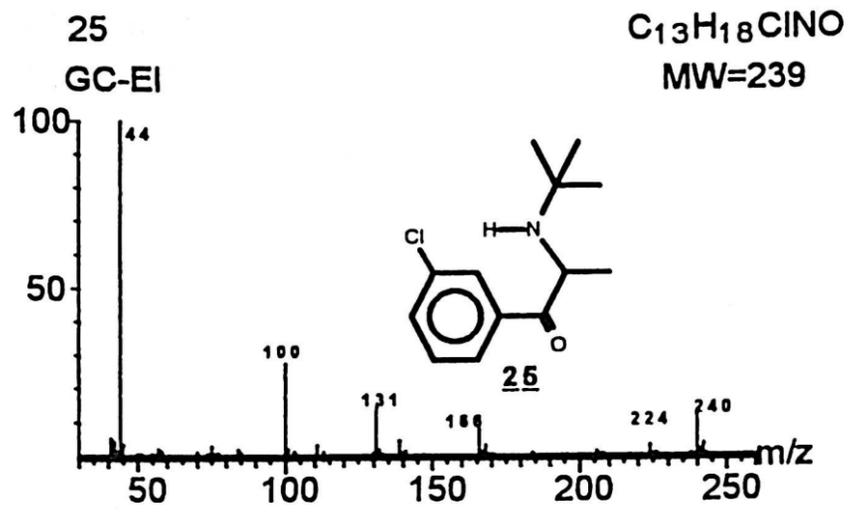
1. T. A. Dal Cason: The characterization of some 3,4-methylenedioxypropionone (NMCATH) homologs. *Forensic Sci. Int.* 87 (1997) 9-53.
2. K. Yu Zhingel et al.: Ephedrone: 2-Methylamino-1-phenylpropan-1-one (Jeff). *J. Forensic Sci.* 36 (1991) 915-920.
3. G. Fritschi, B. Klein, P. Rösner: Neue, bisher auf dem illegalen Drogerunarkt nicht in Erscheinung getretene Amphetaminderivate mit Propiophenon-Partialstruktur. *Arch. f Kriminologie* 200 (1+2) (1997) 8-16.
4. G. Fritschi, B. Klein: Zwischen- und Nebenprodukte bei der illegalen Herstellung von Fentanyl und Fluorfentanylen und die Synthese ihrer Acetylhomologen. *Archiv f Kriminologie* 196 (5+6) (1995) 149-155.

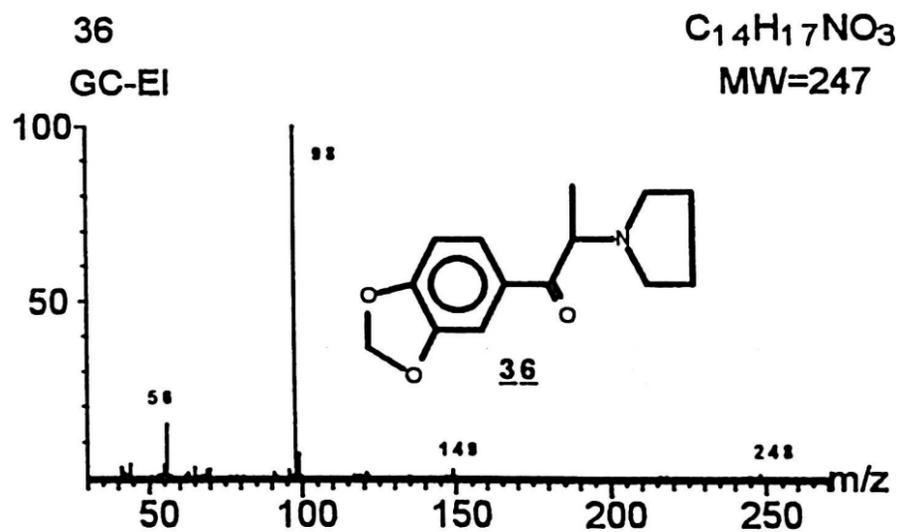
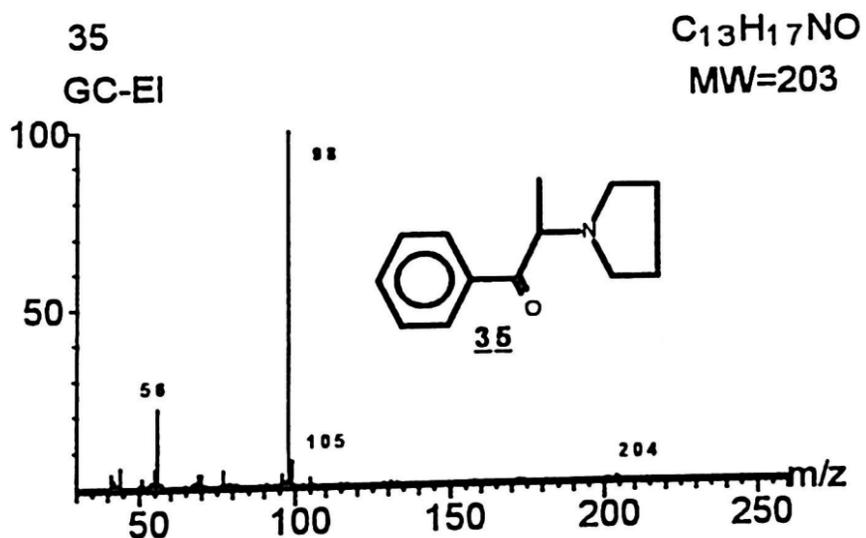
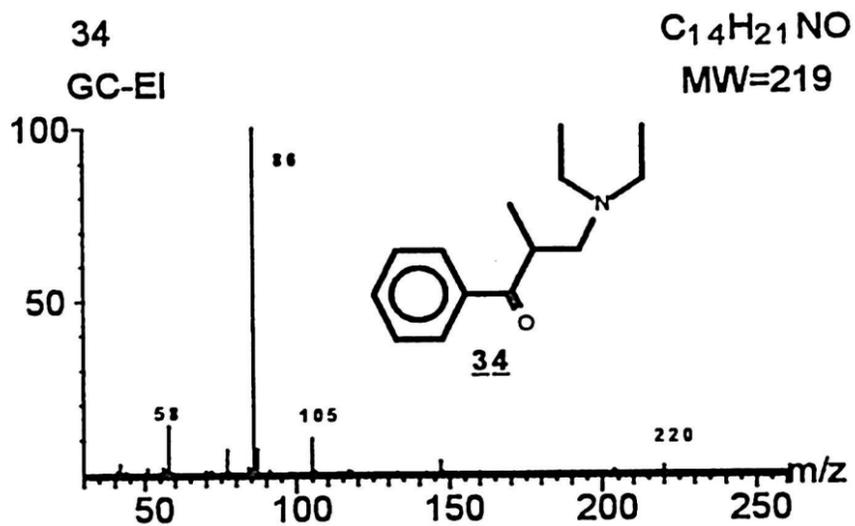
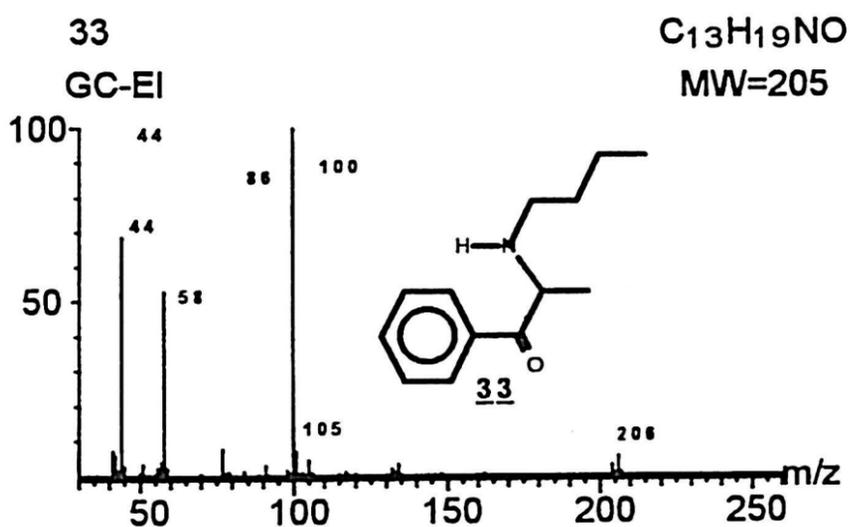
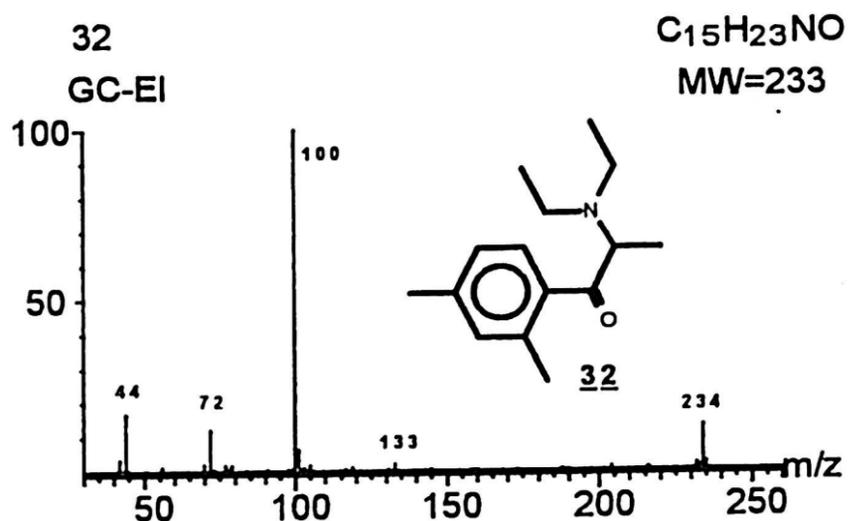
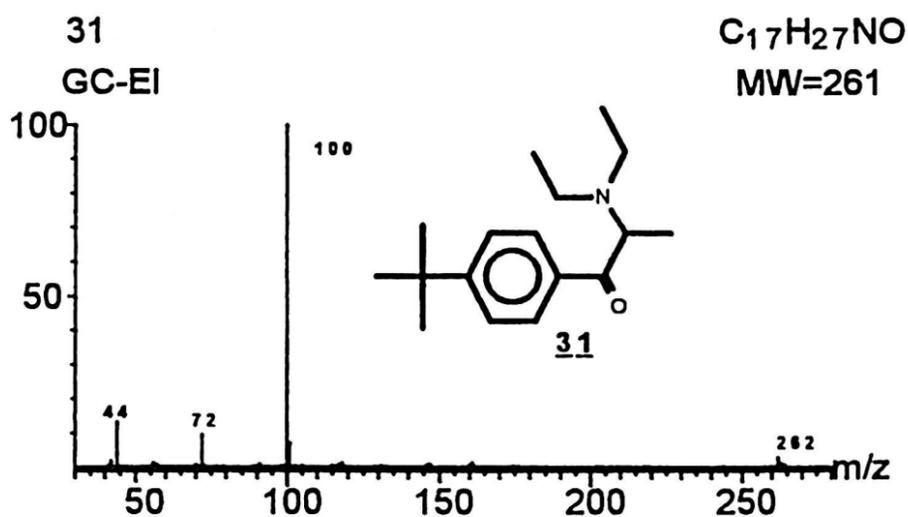


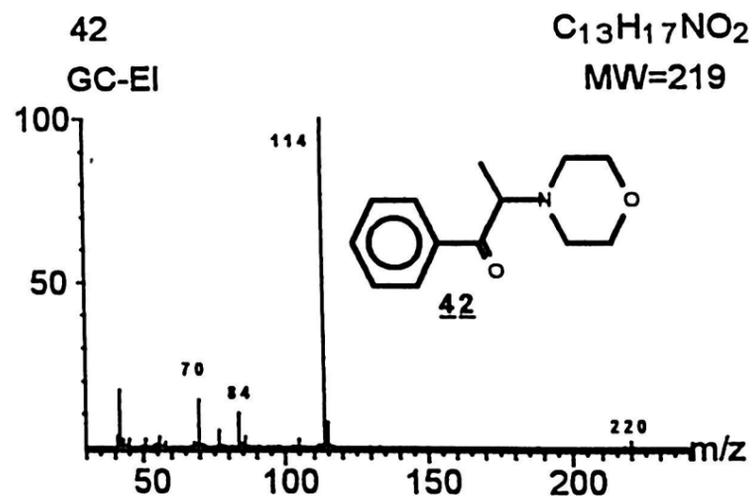
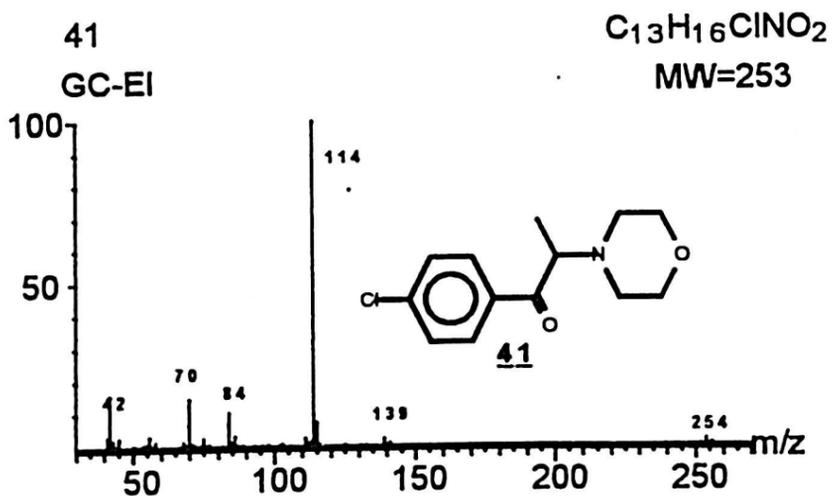
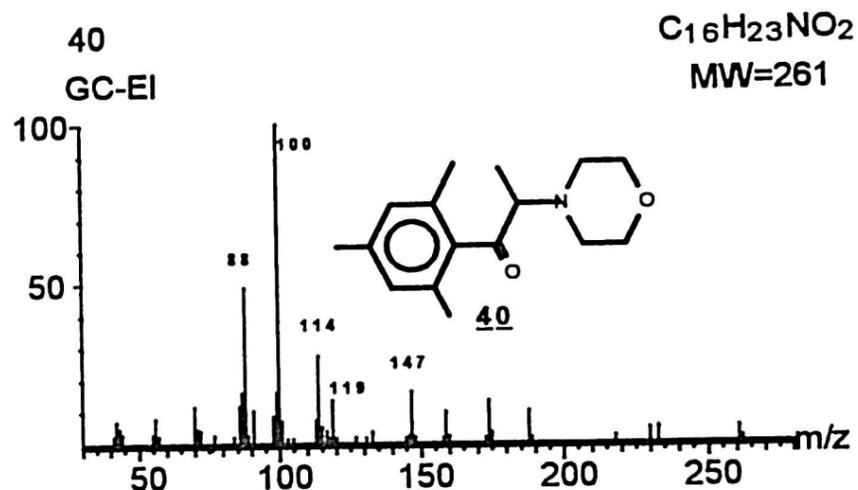
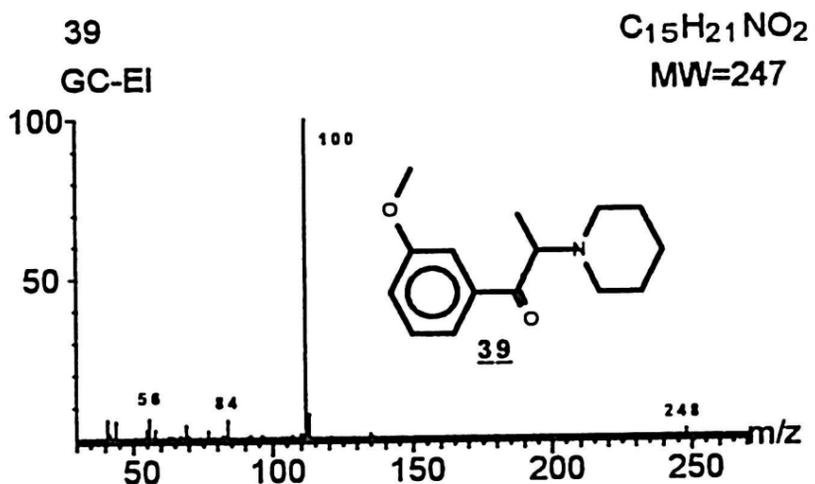
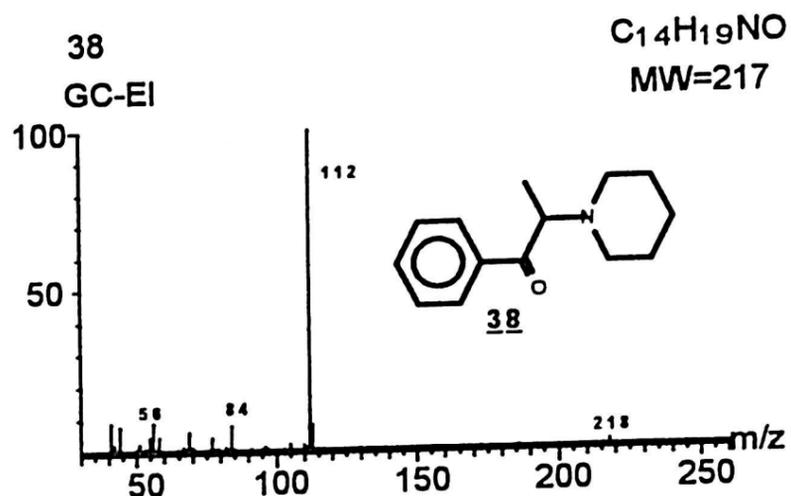
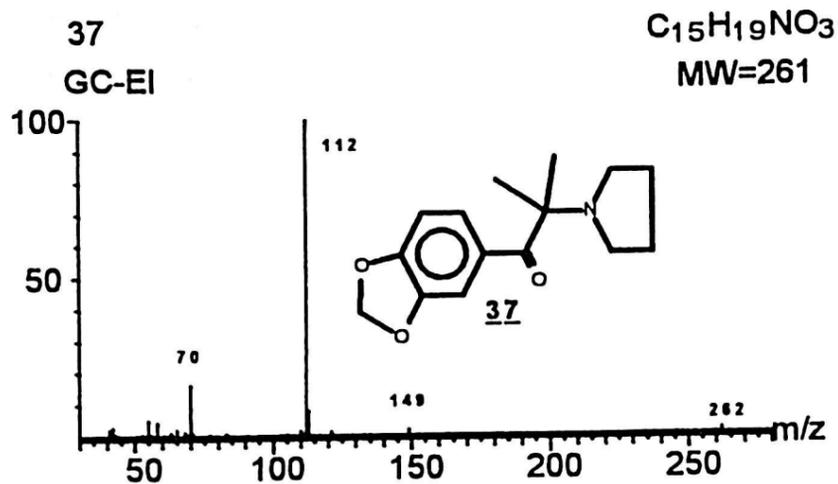


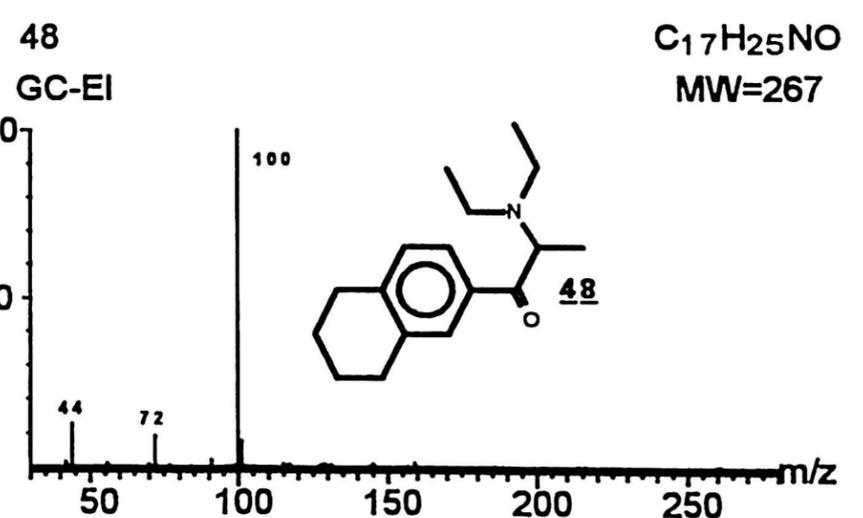
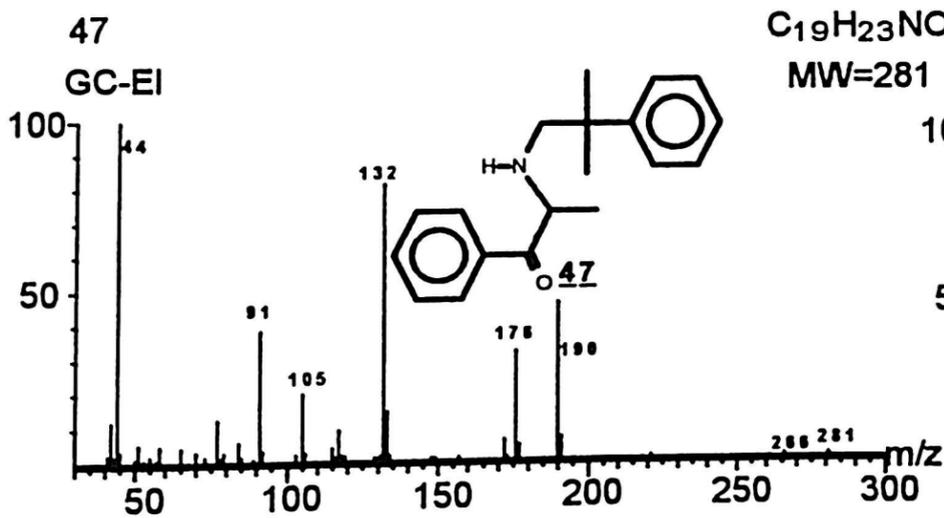
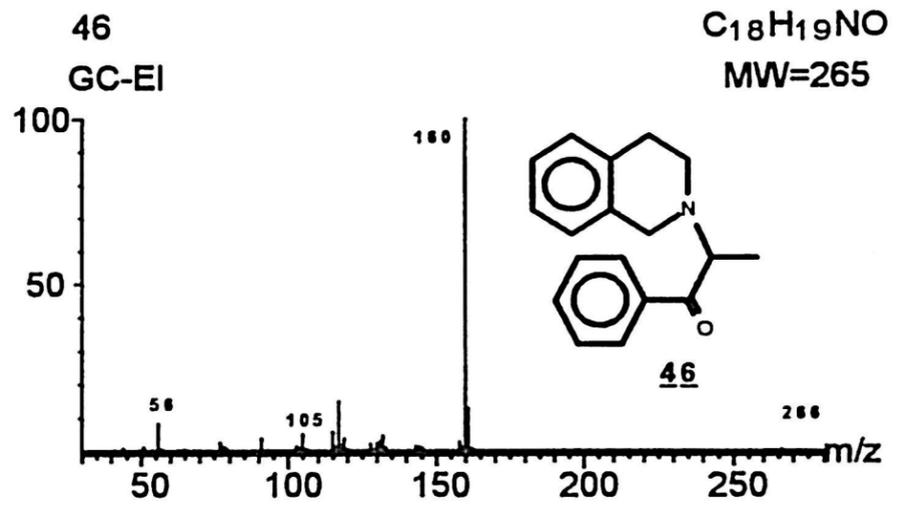
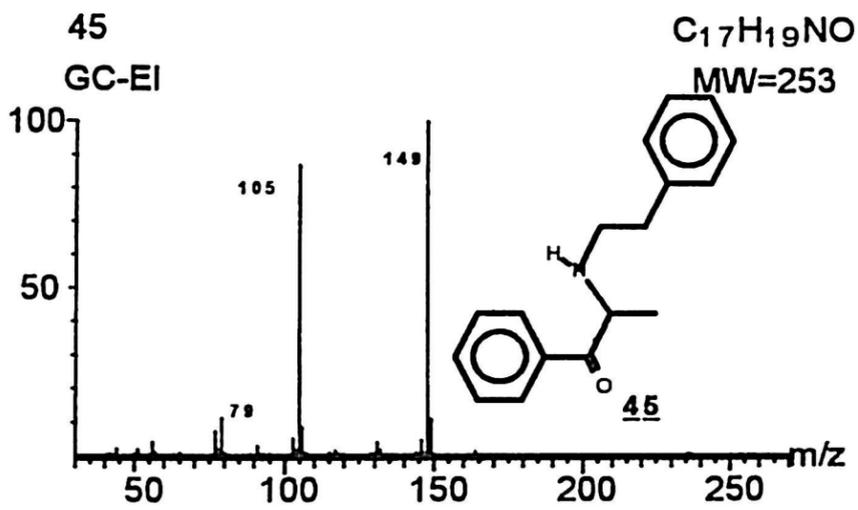
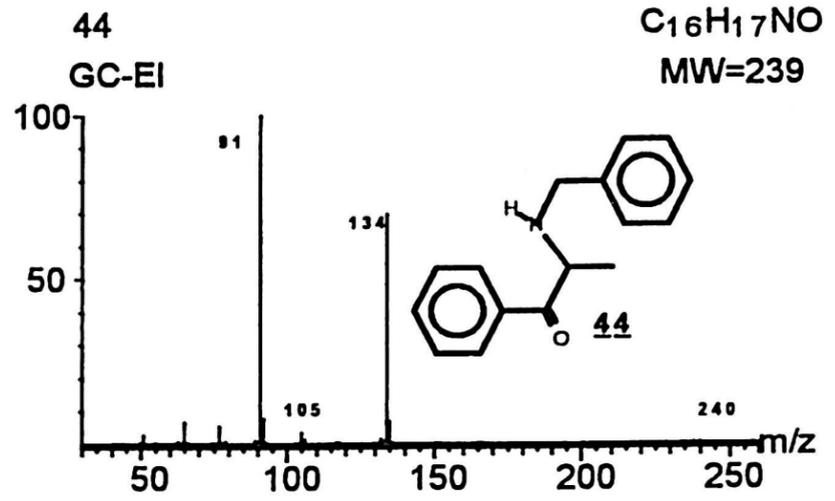
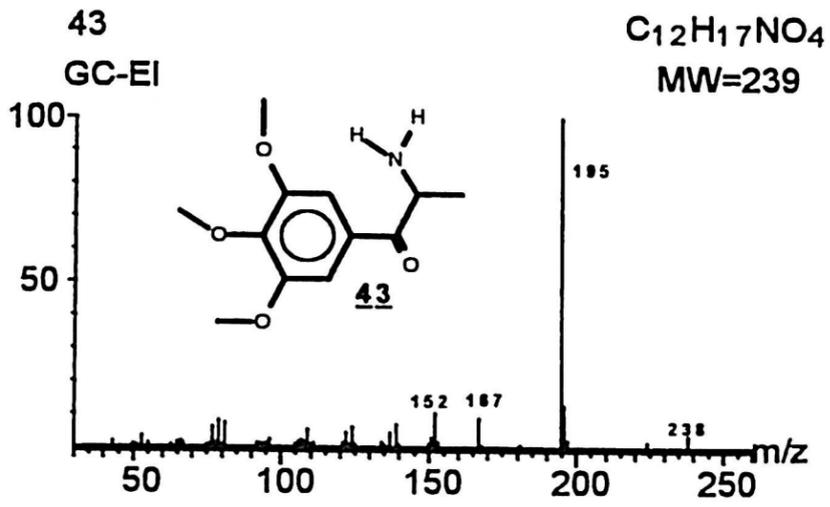


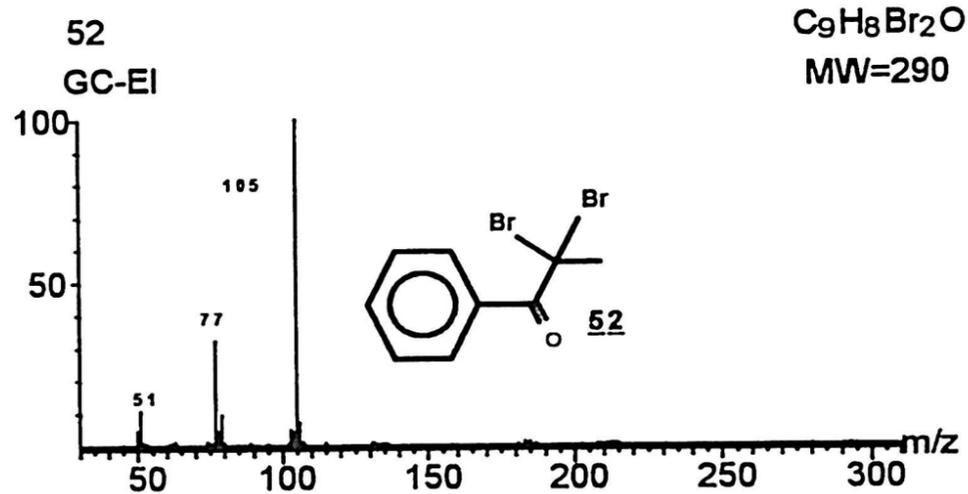
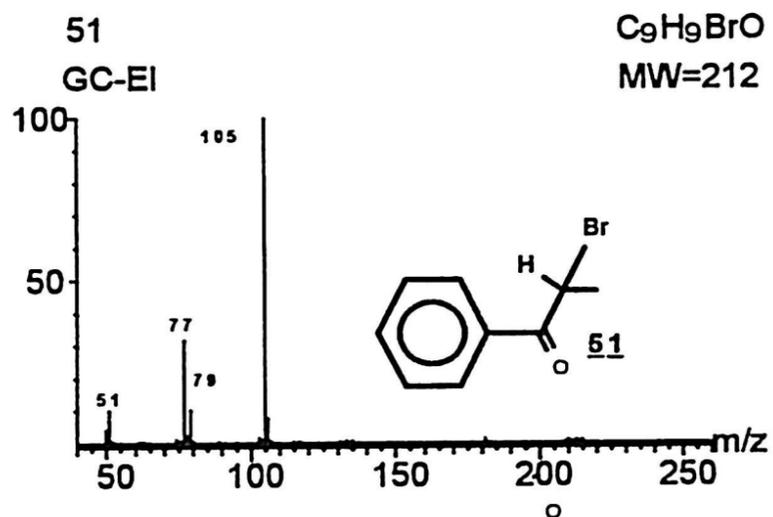
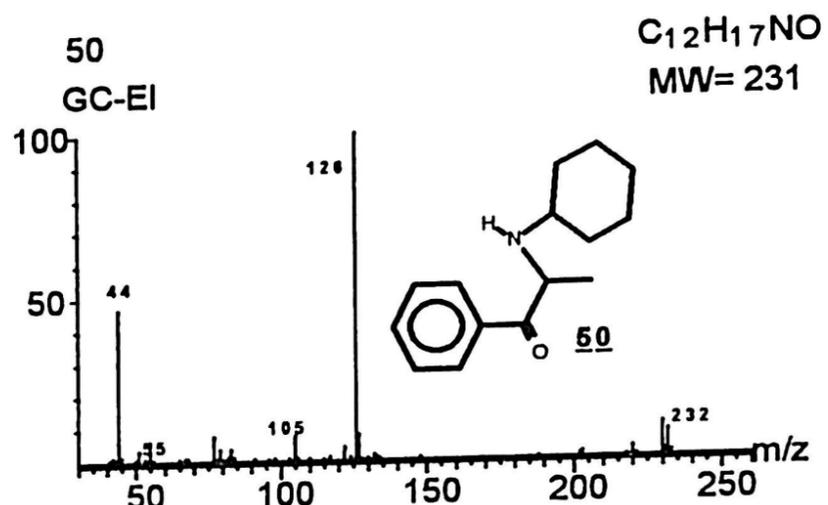
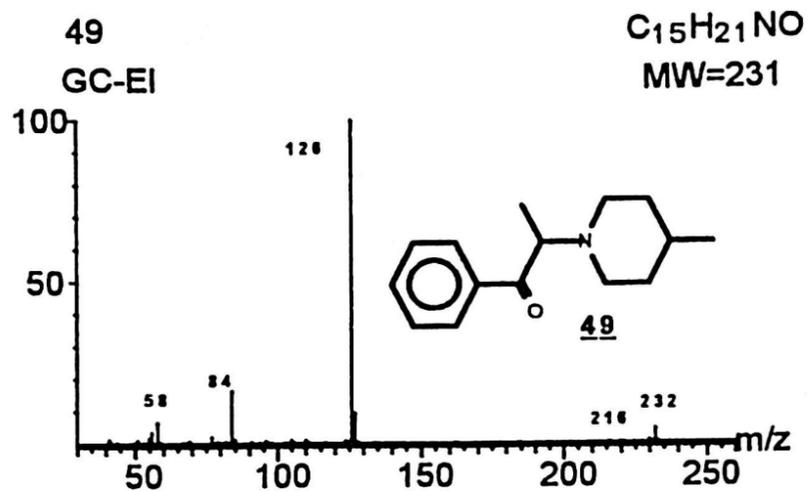




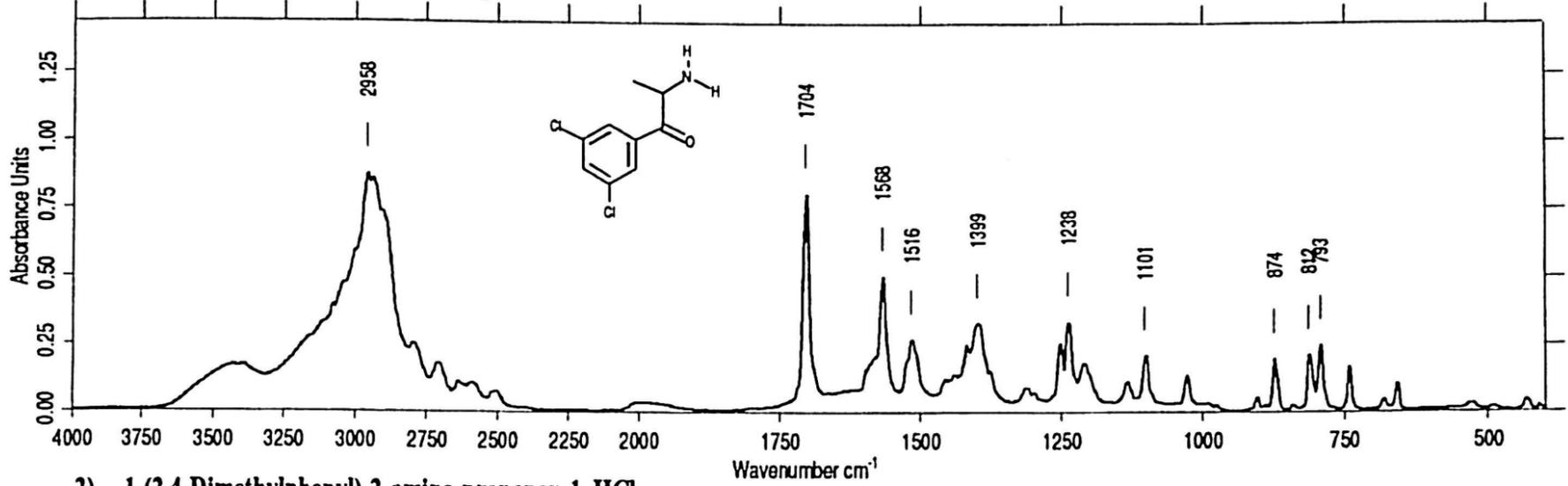




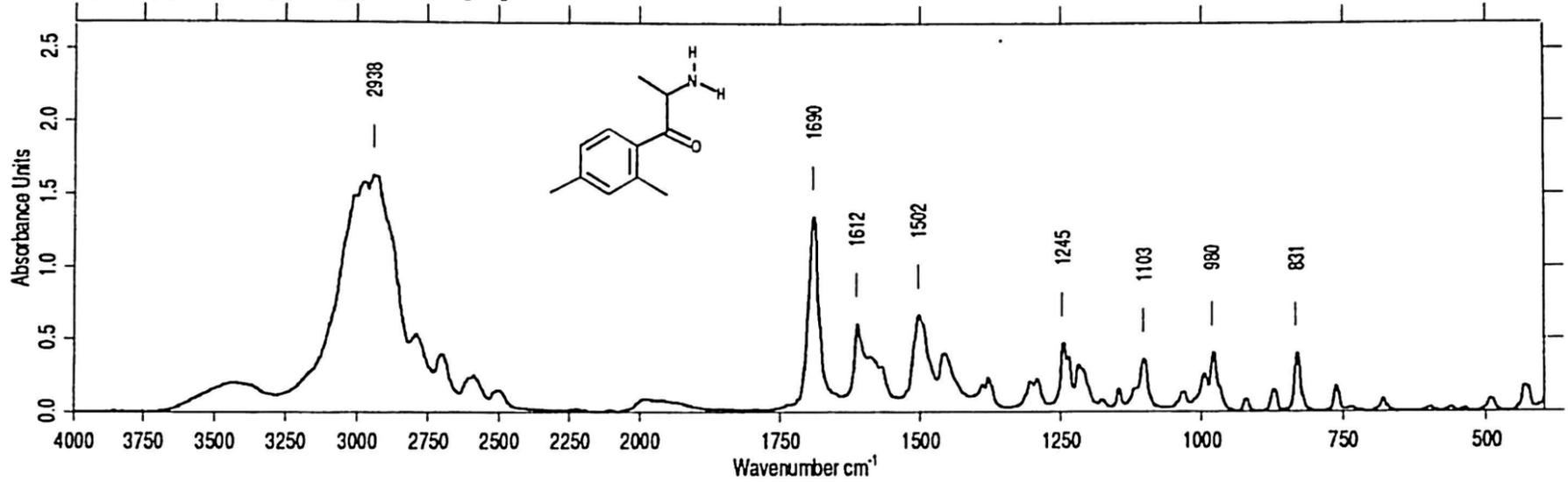




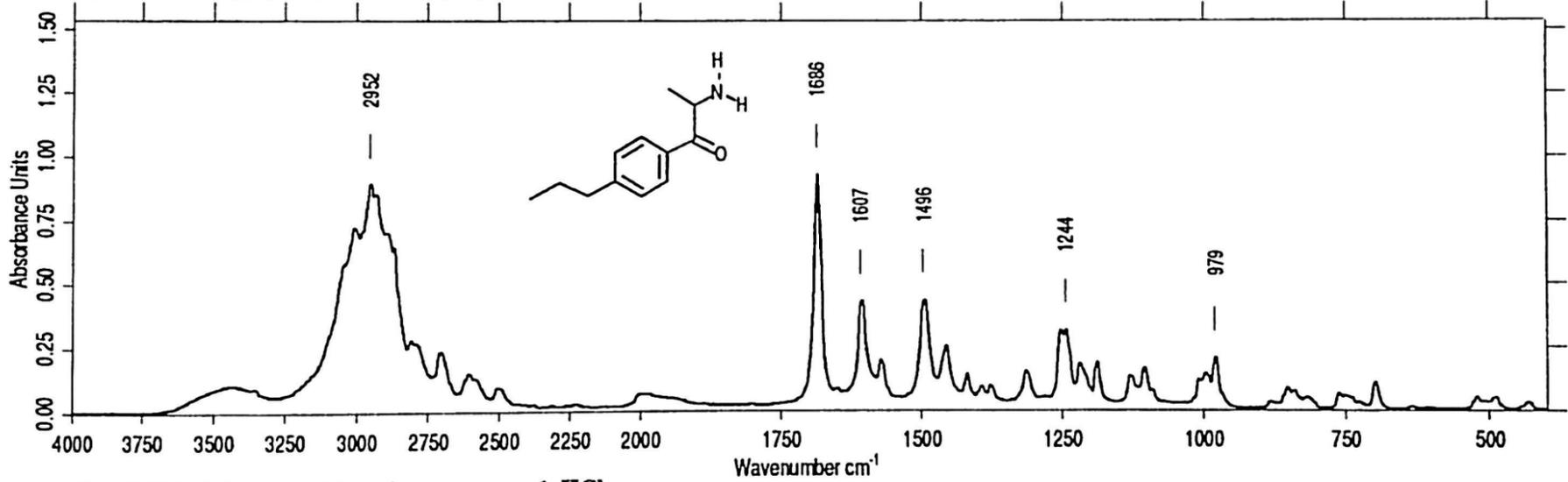
1) 1-(3,5-Dichlorphenyl)-2-amino-propanon-1.HCl



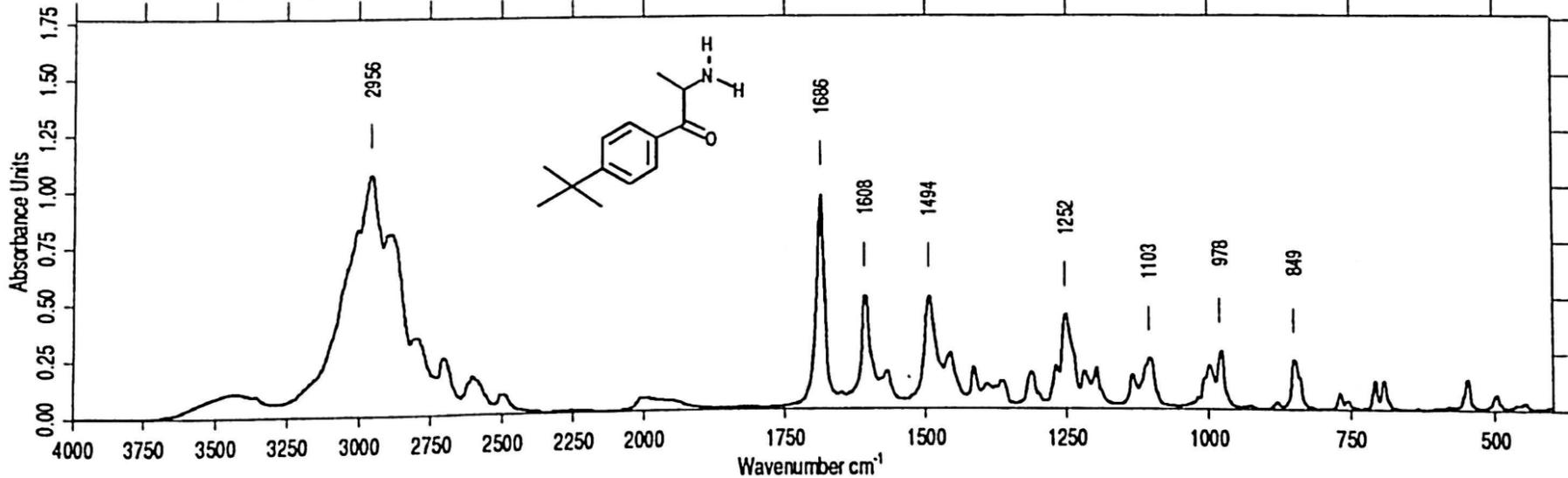
2) 1-(2,4-Dimethylphenyl)-2-amino-propanon-1.HCl



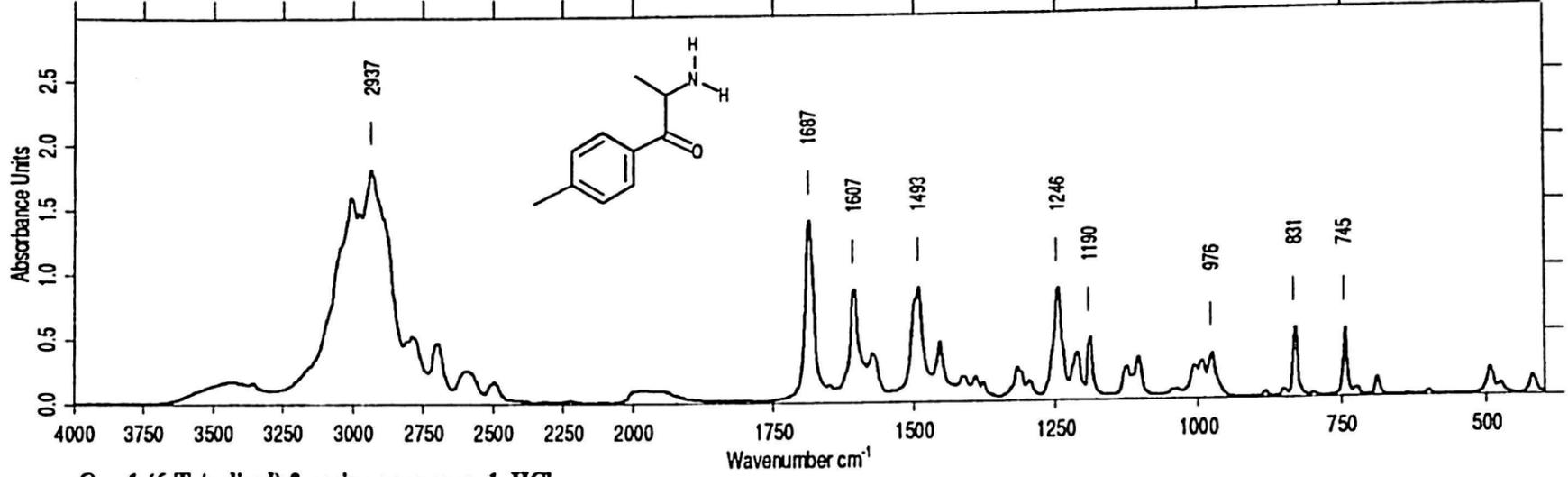
3) 1-(4-n-Propylphenyl)-2-amino-propanon-1.HCl



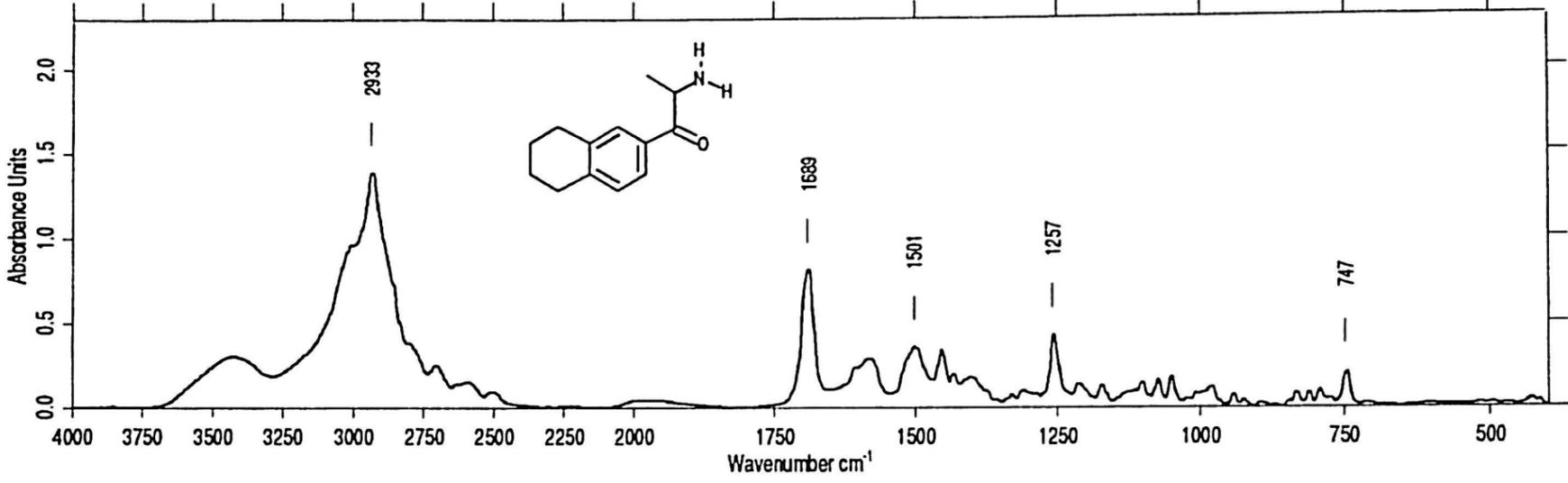
4) 1-(4-t-Butylphenyl)-2-amino-propanon-1.HCl



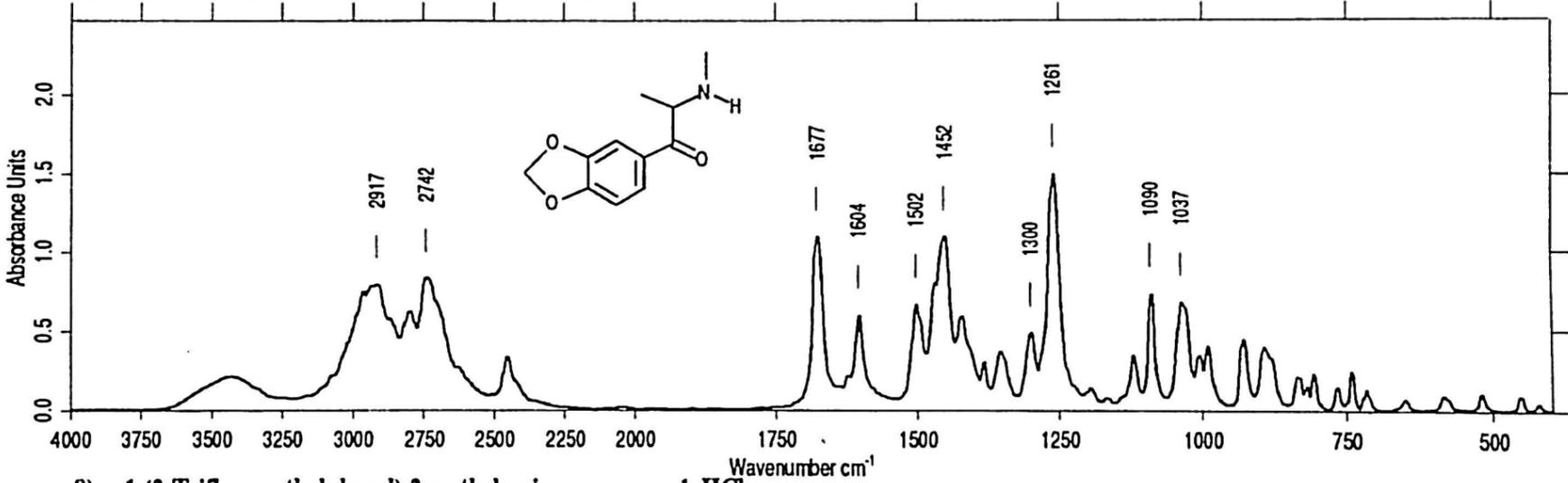
5) 1-(4-Methylphenyl)-2-amino-propanon-1.HCl



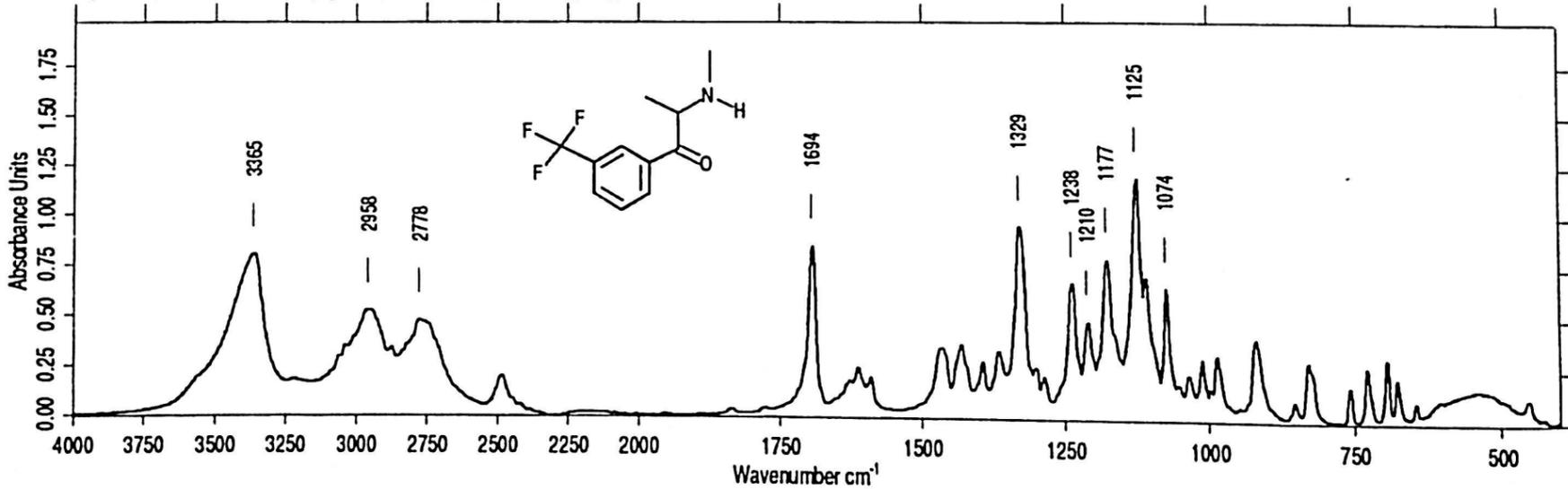
6) 1-(6-Tetralinyl)-2-amino-propanon-1.HCl



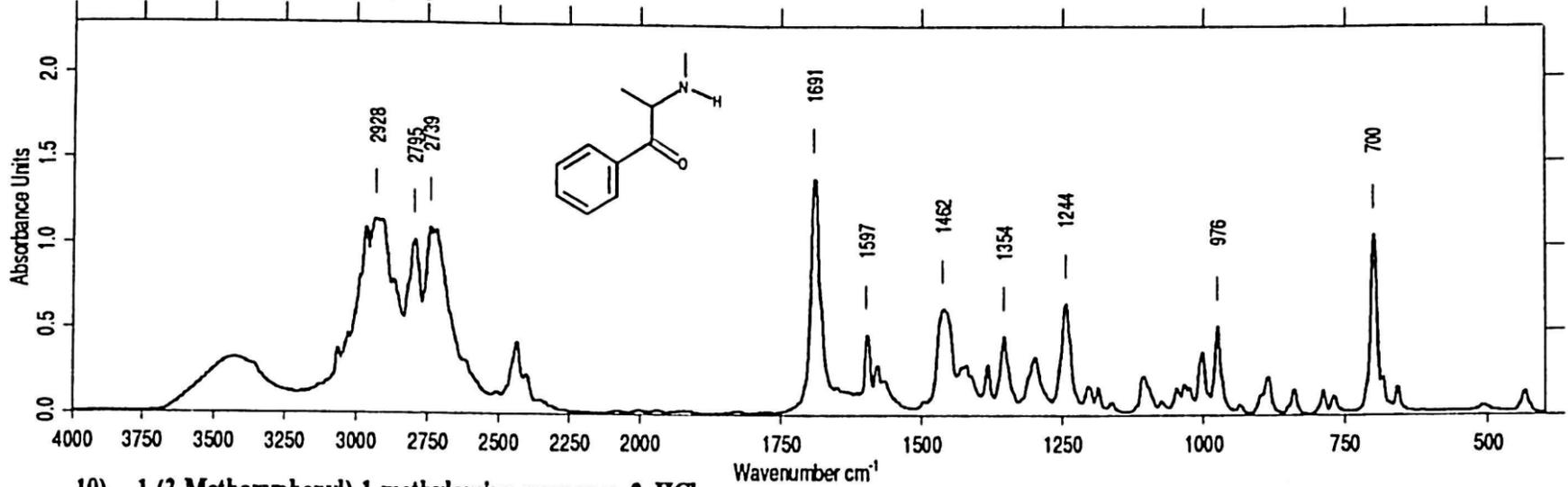
7) 1-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2-methylamino-propanon-1.HCl



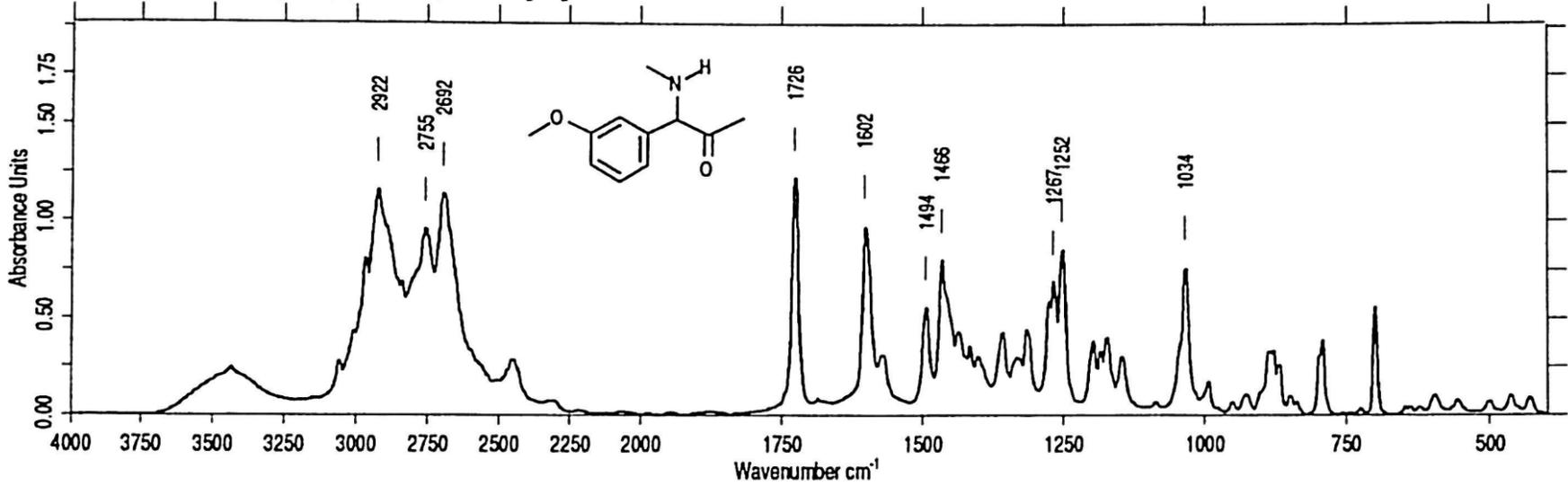
8) 1-(3-Trifluoromethylphenyl)-2-methylamino-propanon-1.HCl



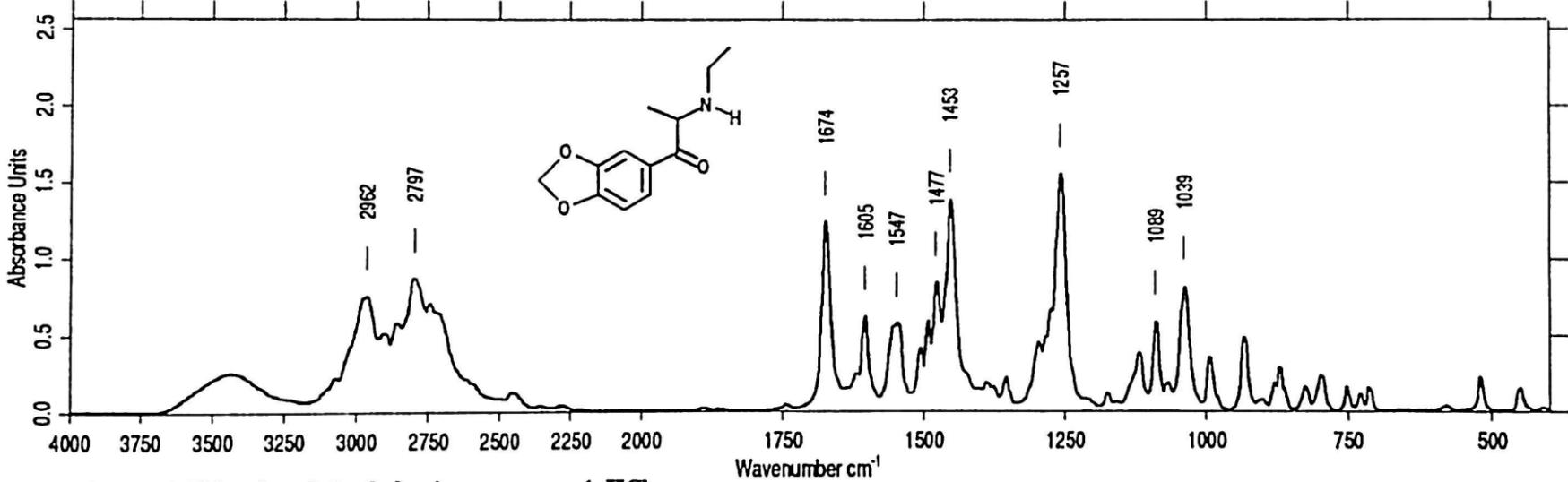
9) 1-Phenyl-2-methylamino-propanon-1 .HCl



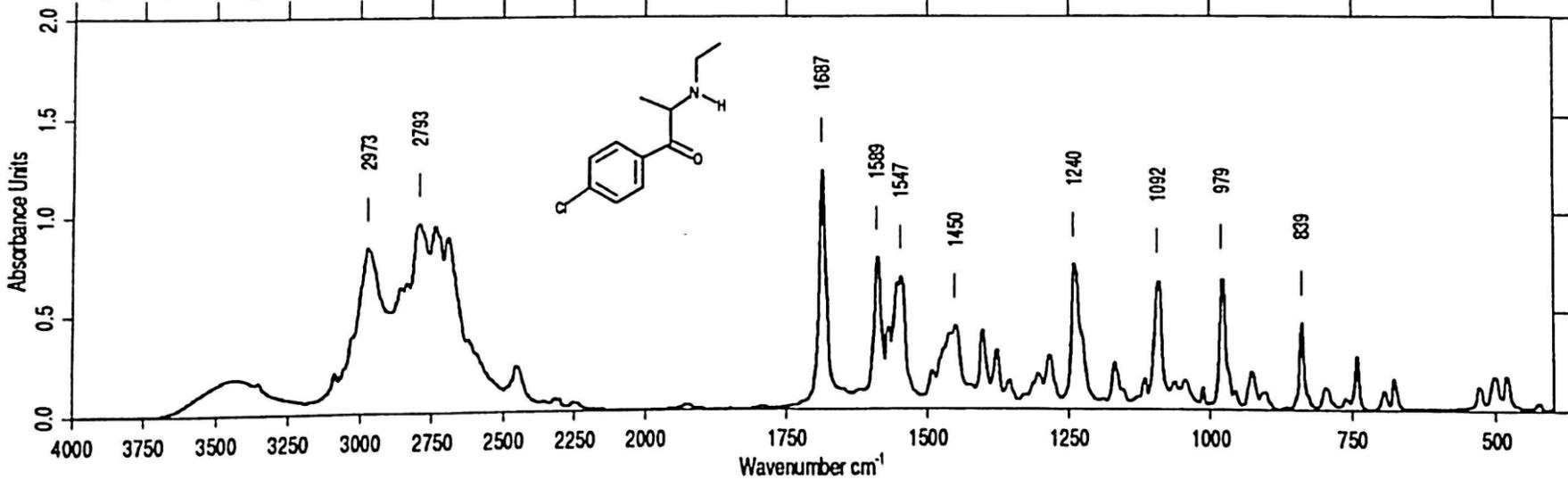
10) 1-(3-Methoxyphenyl)-1-methylamino-propanon-2 .HCl

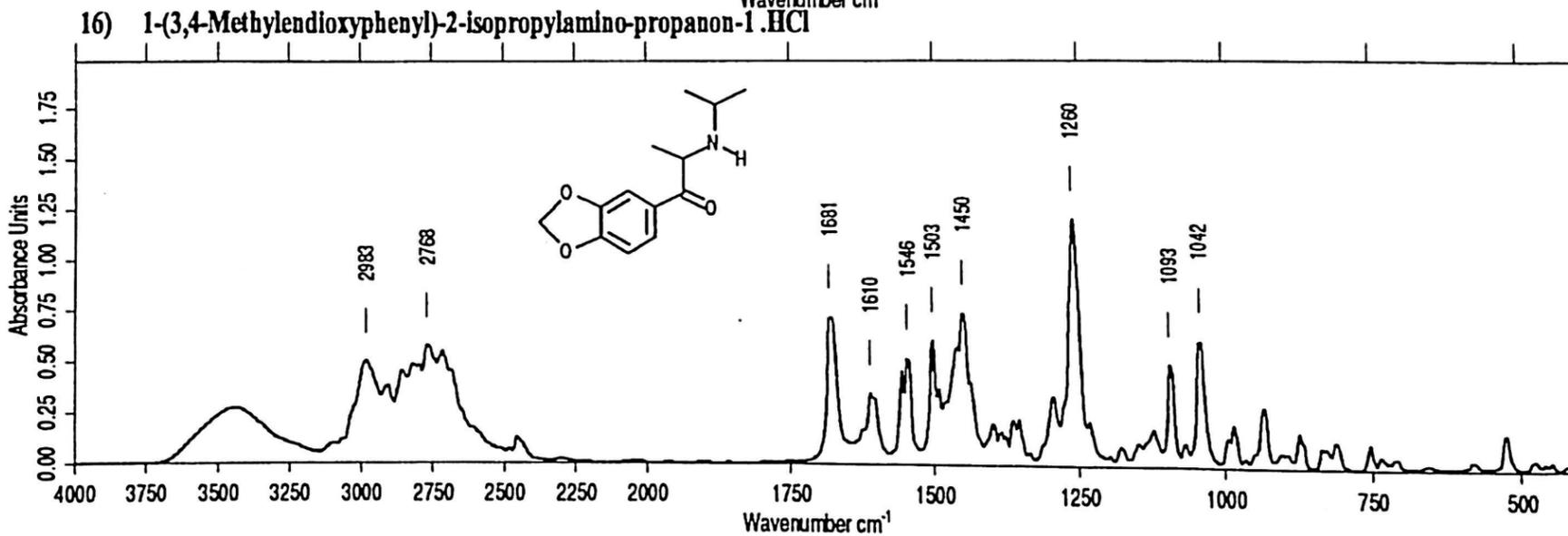
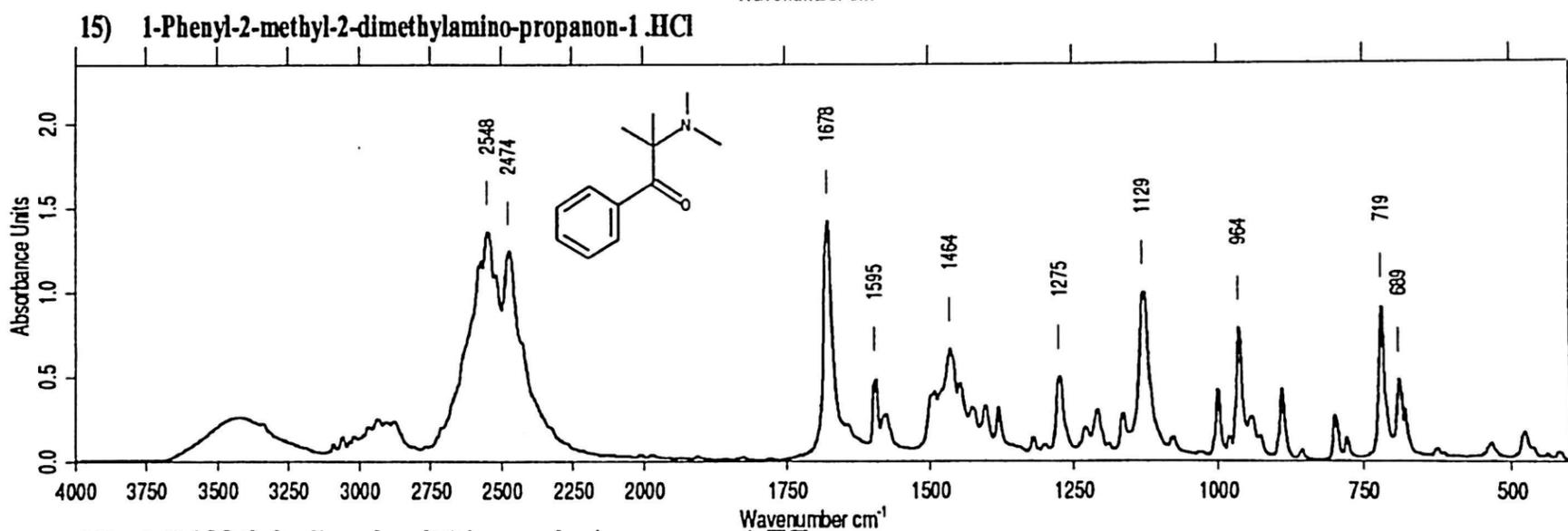
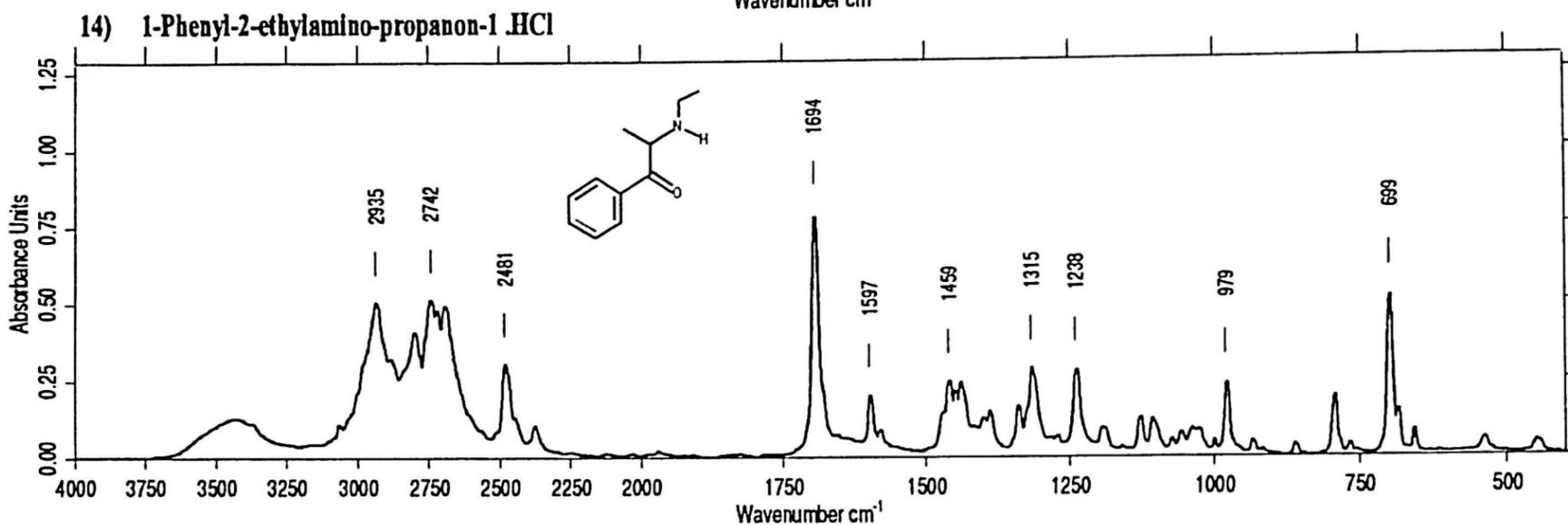
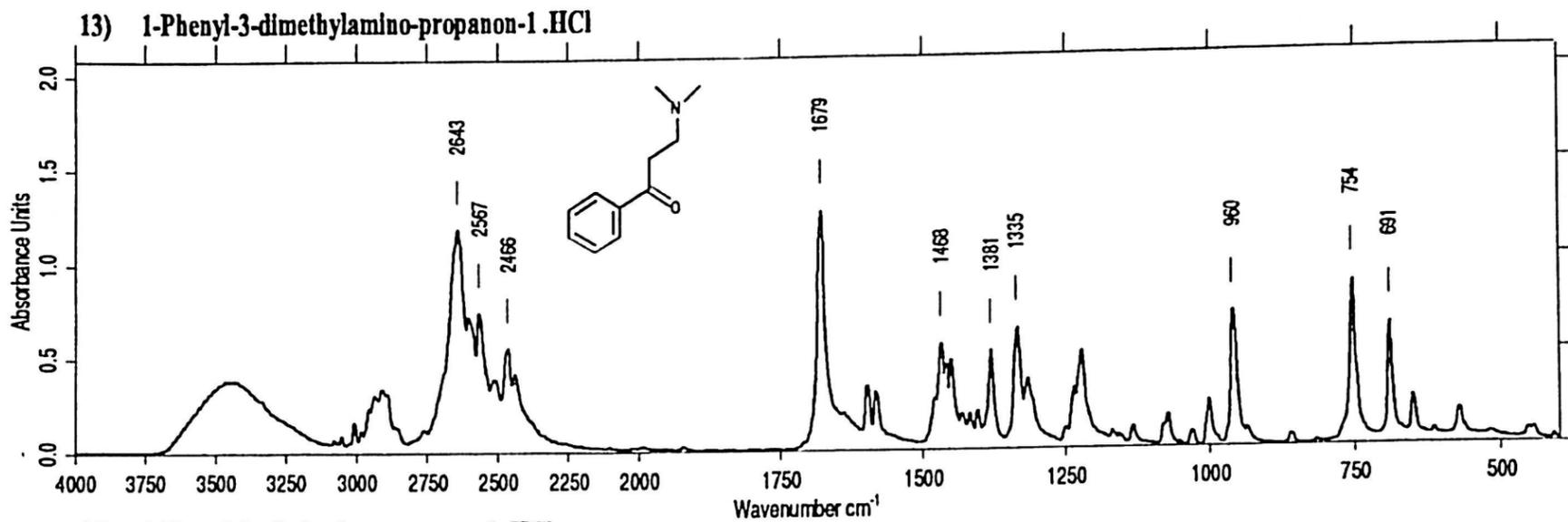


11) 1-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2-ethylamino-propanon-1 .HCl

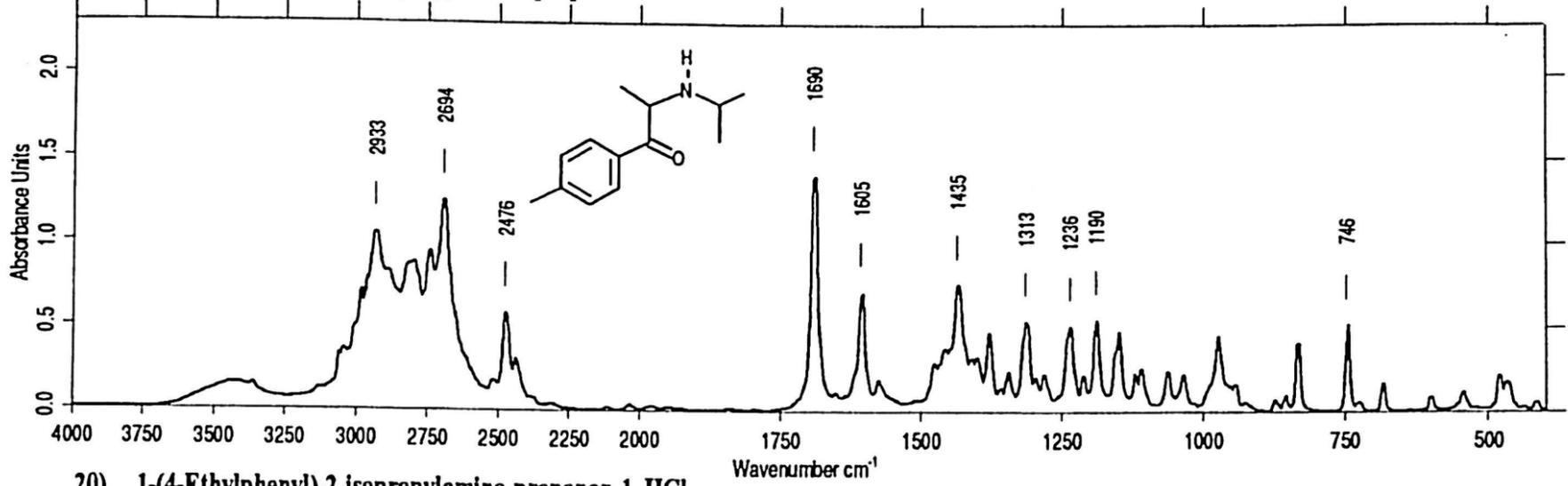


12) 1-(4-Chlorophenyl)-2-ethylamino-propanon-1 .HCl

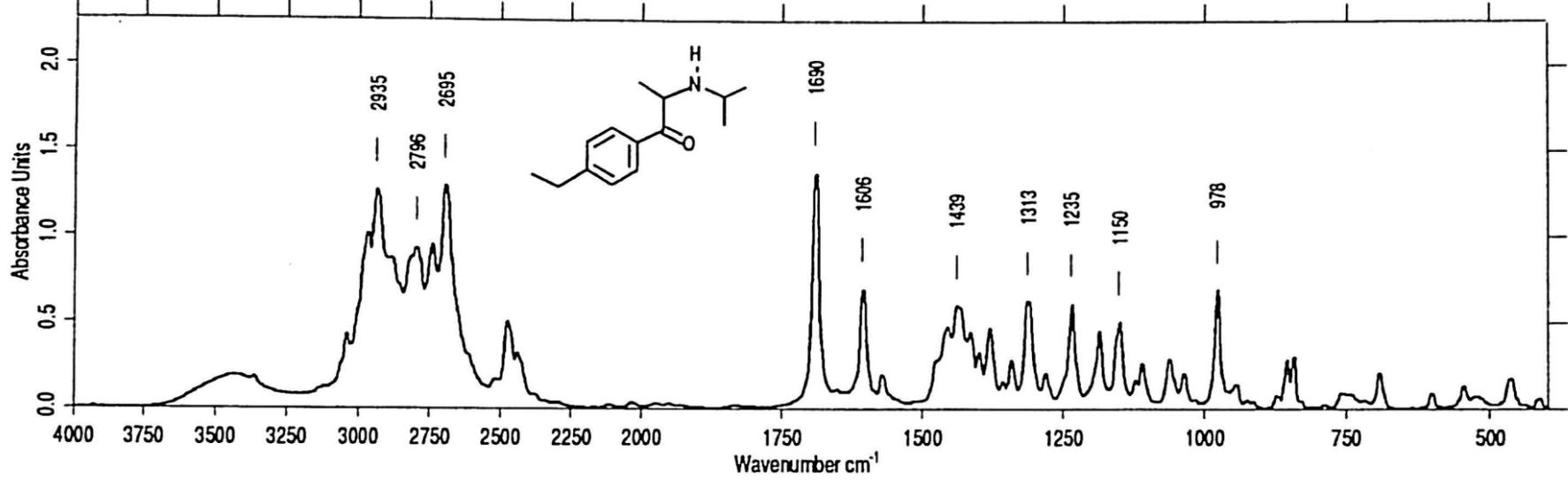




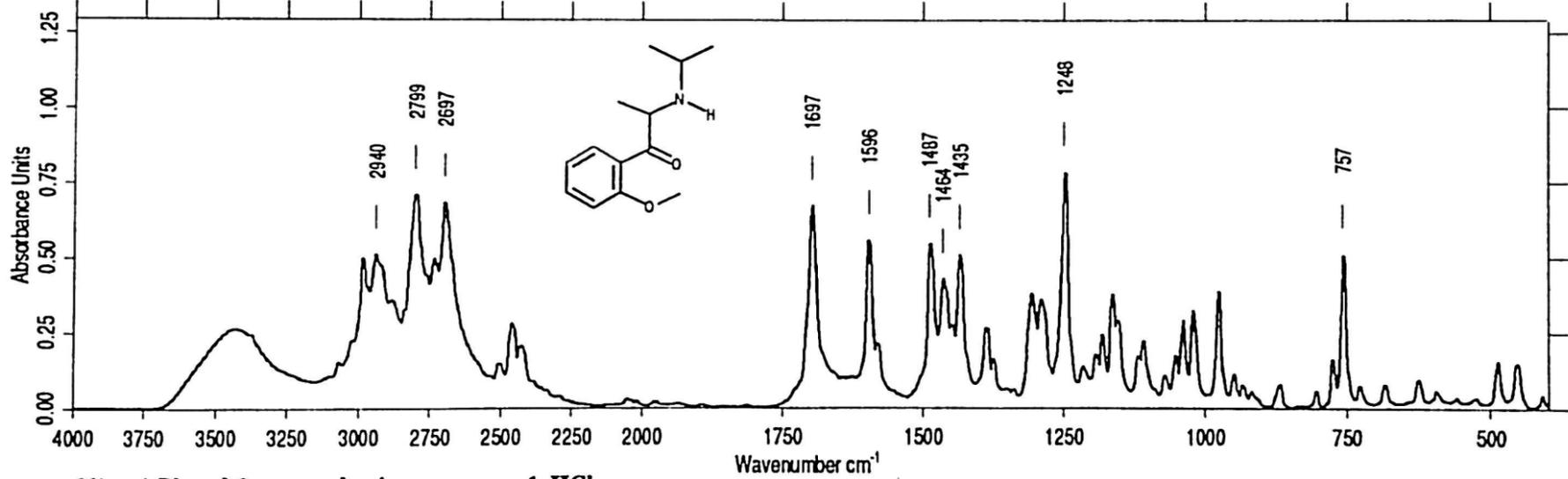
18) 1-(4-Methylphenyl)-2-isopropylamino-propanon-1 .HCl



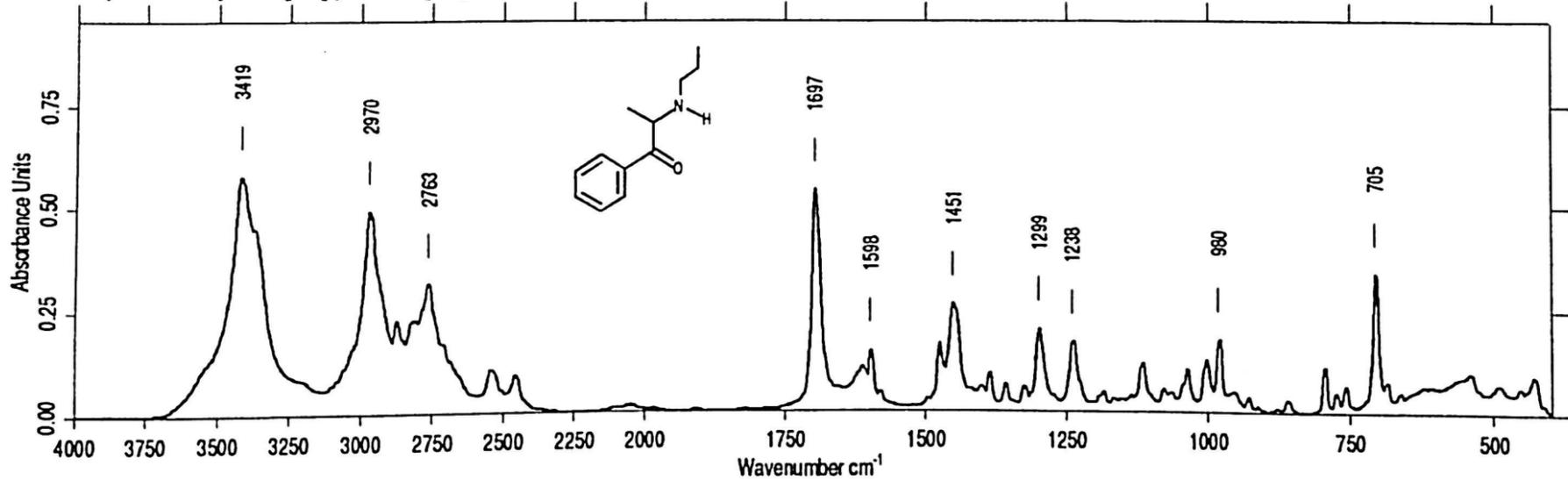
20) 1-(4-Ethylphenyl)-2-isopropylamino-propanon-1 .HCl



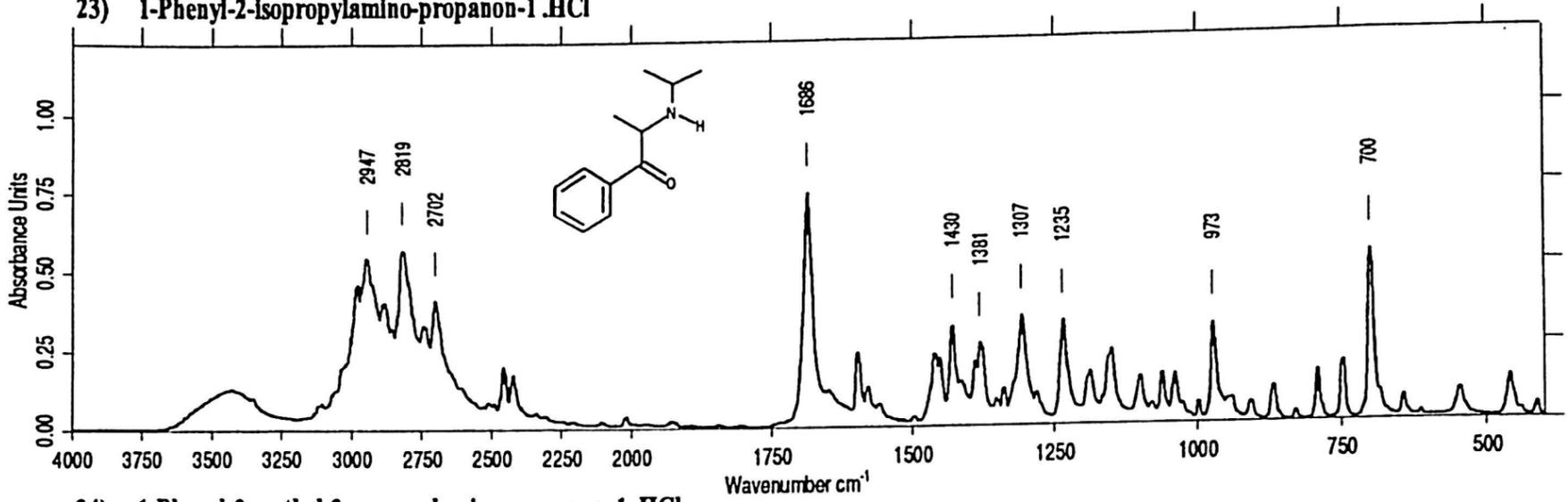
21) 1-(2-Methoxyphenyl)-2-isopropylamino-propanon-1 .HCl



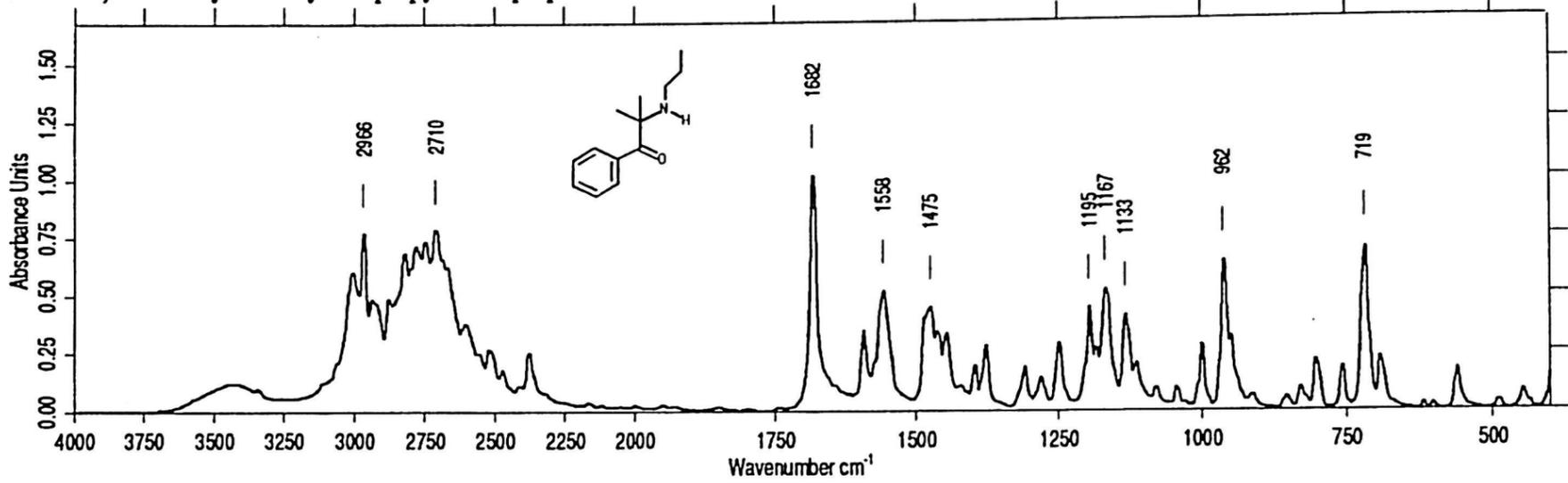
22) 1-Phenyl-2-n-propylamino-propanon-1 .HCl



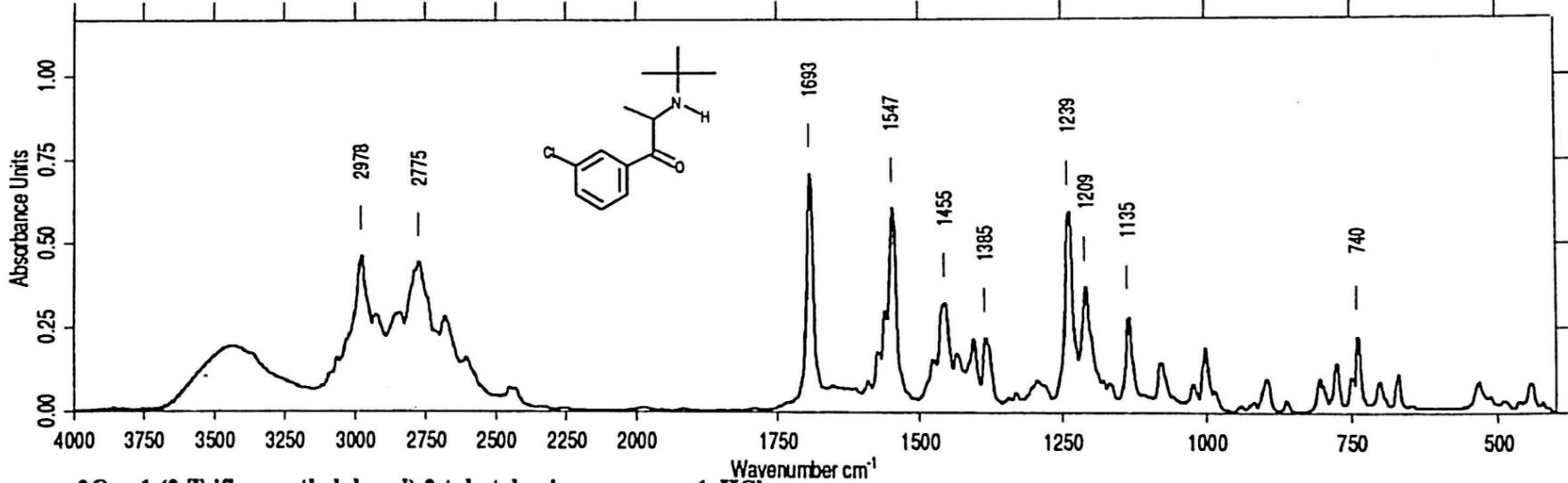
23) 1-Phenyl-2-isopropylamino-propanon-1.HCl



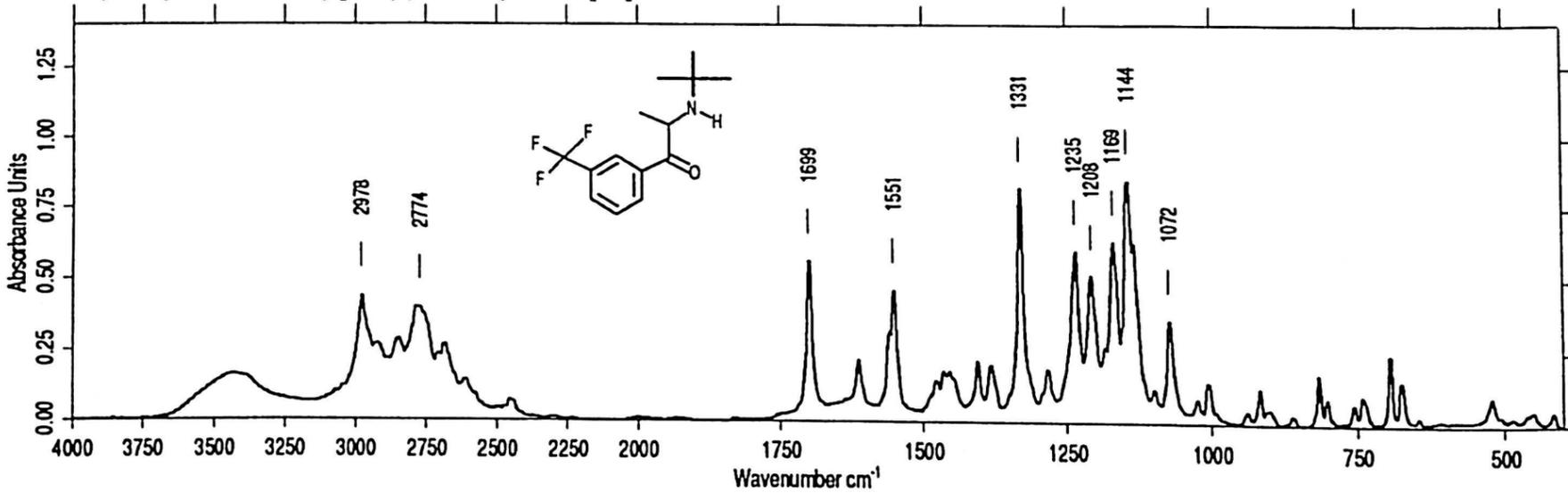
24) 1-Phenyl-2-methyl-2-n-propylamino-propanon-1.HCl



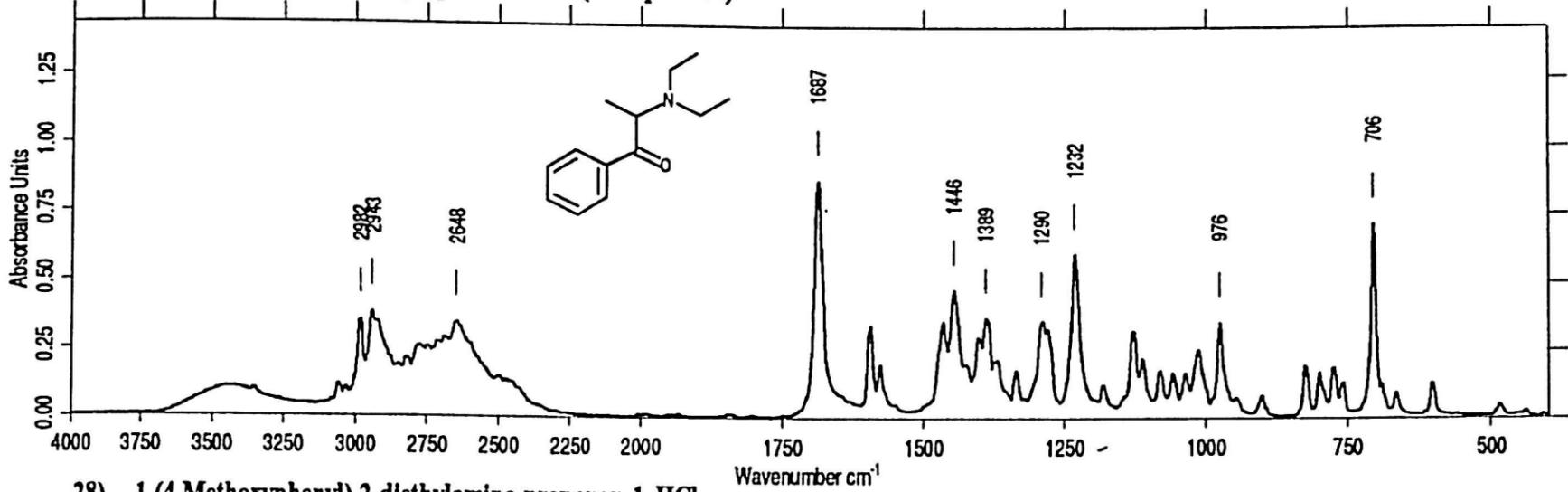
25) 1-(3-Chlorophenyl)-2-t-butylamino-propanon-1.HCl



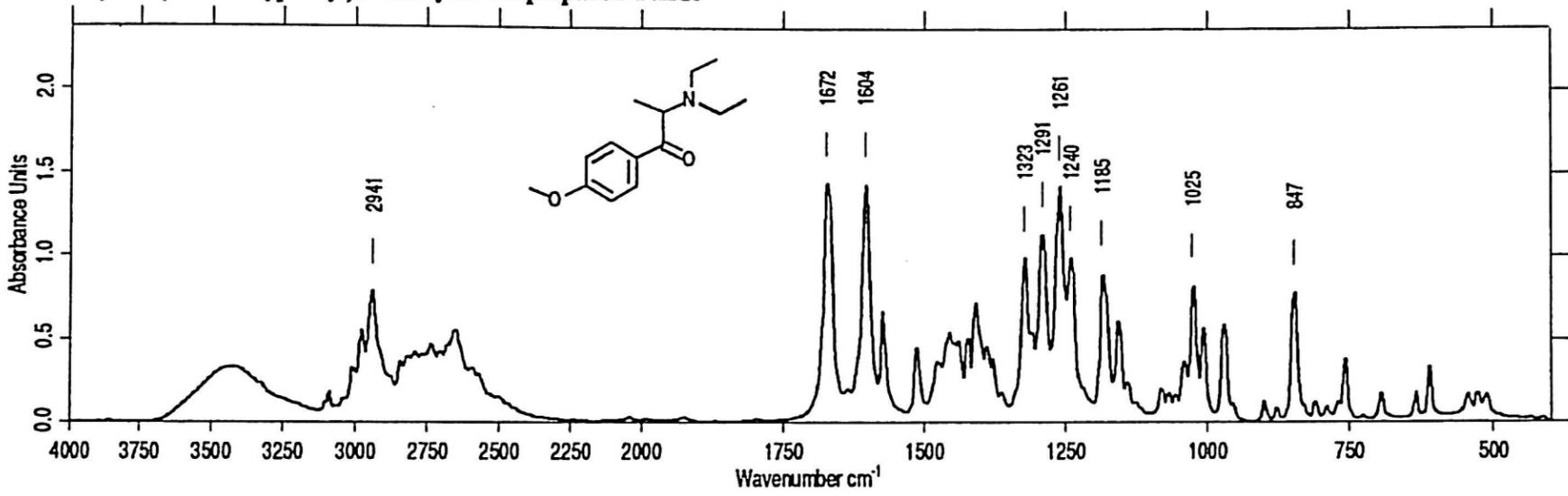
26) 1-(3-Trifluoromethylphenyl)-2-t-butylamino-propanon-1.HCl



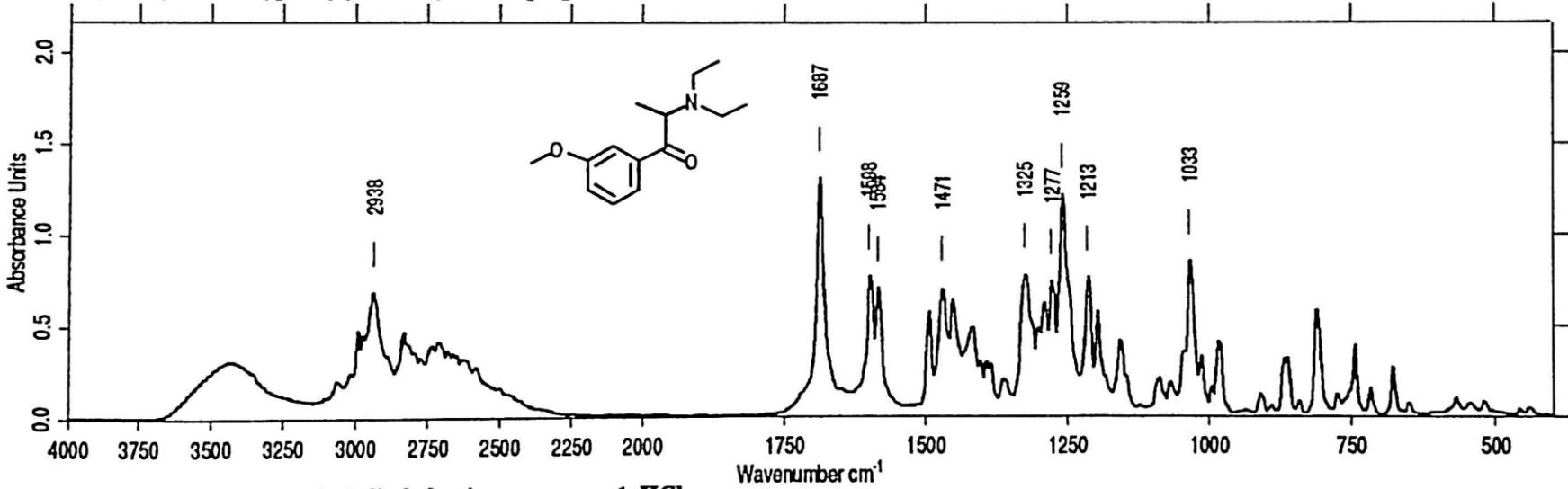
27) 1-Phenyl-2-diethylamino-propanon-1 .HCl (Amfepramon)



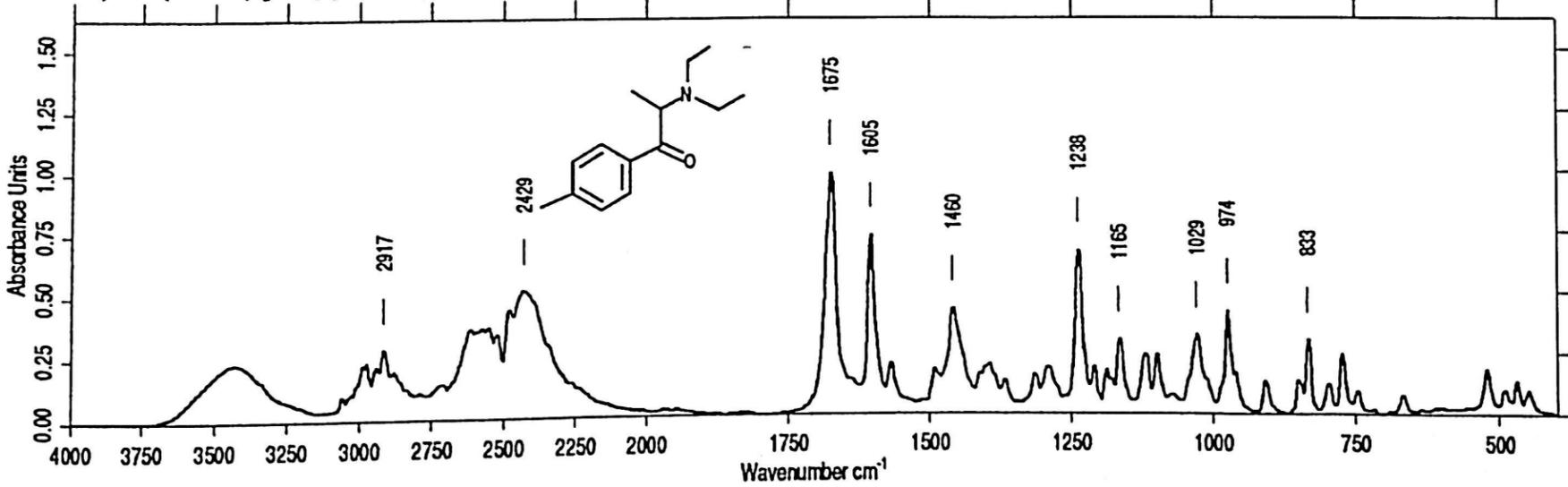
28) 1-(4-Methoxyphenyl)-2-diethylamino-propanon-1 .HCl

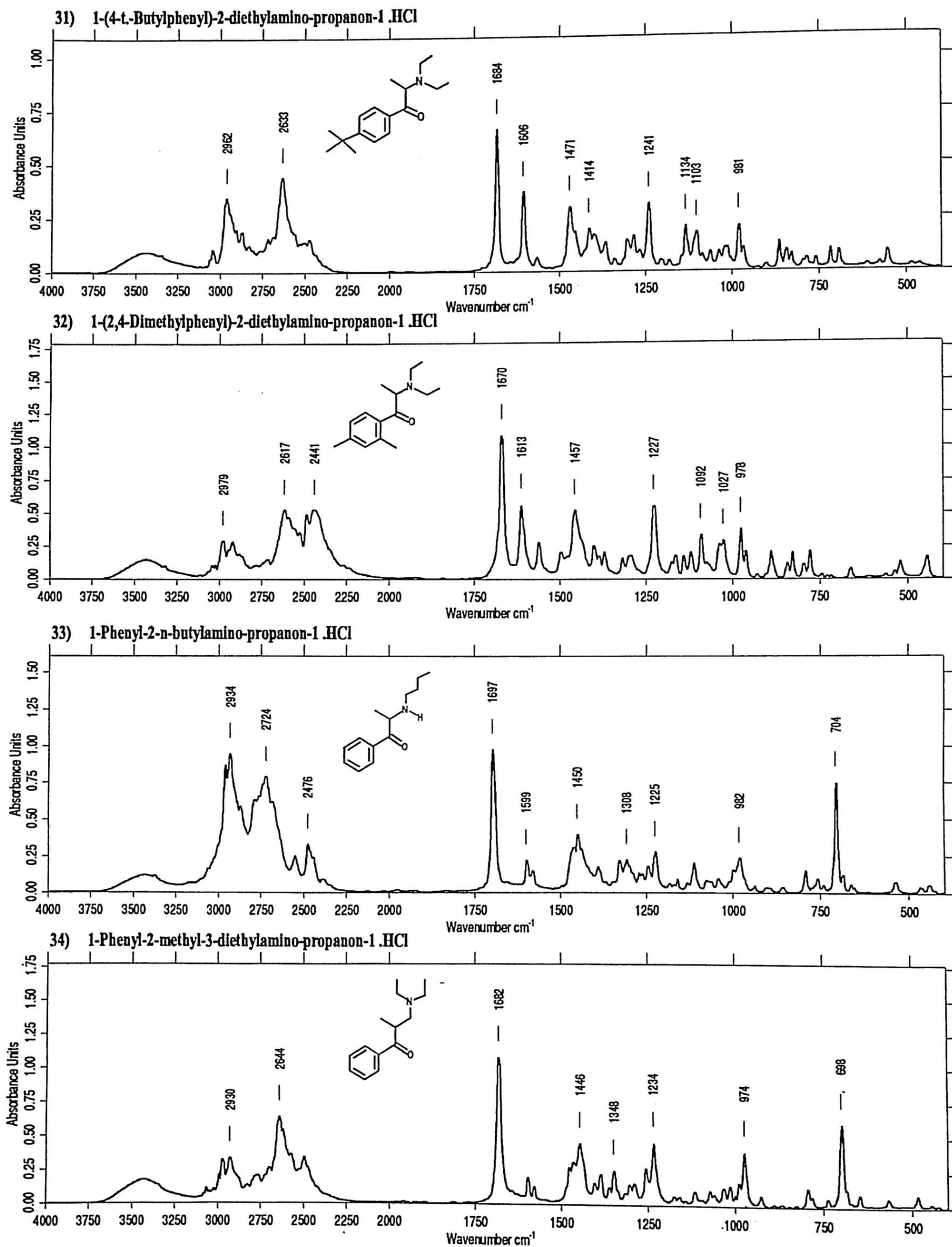


29) 1-(3-Methoxyphenyl)-2-diethylamino-propanon-1 .HCl

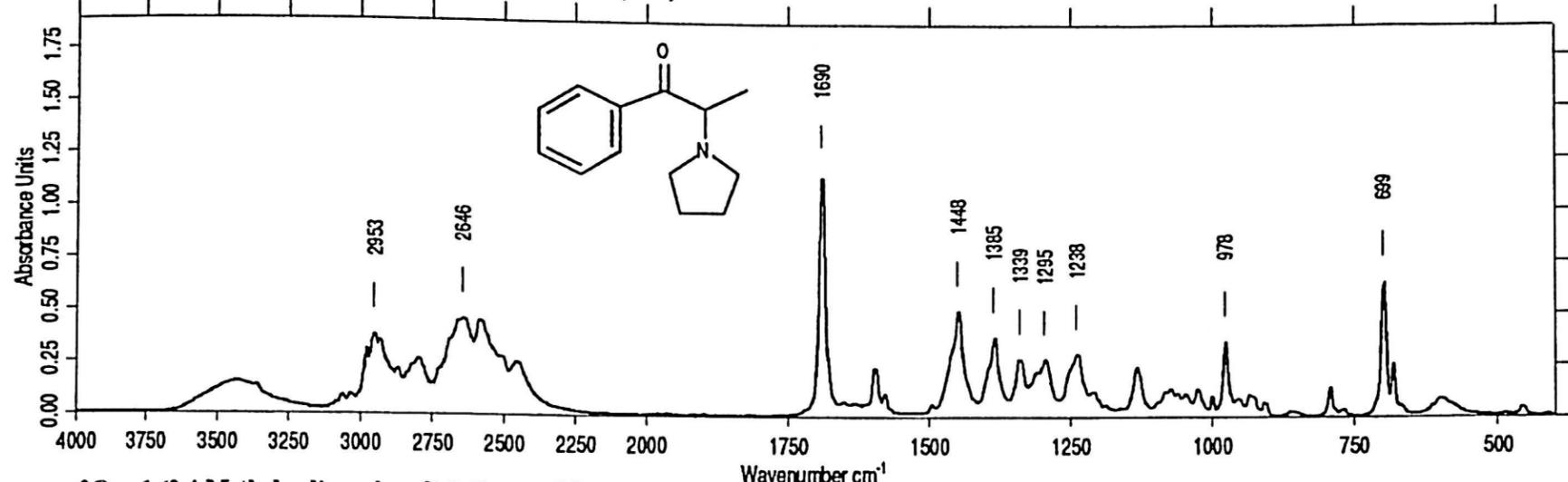


30) 1-(4-Methylphenyl)-2-diethylamino-propanon-1 .HCl

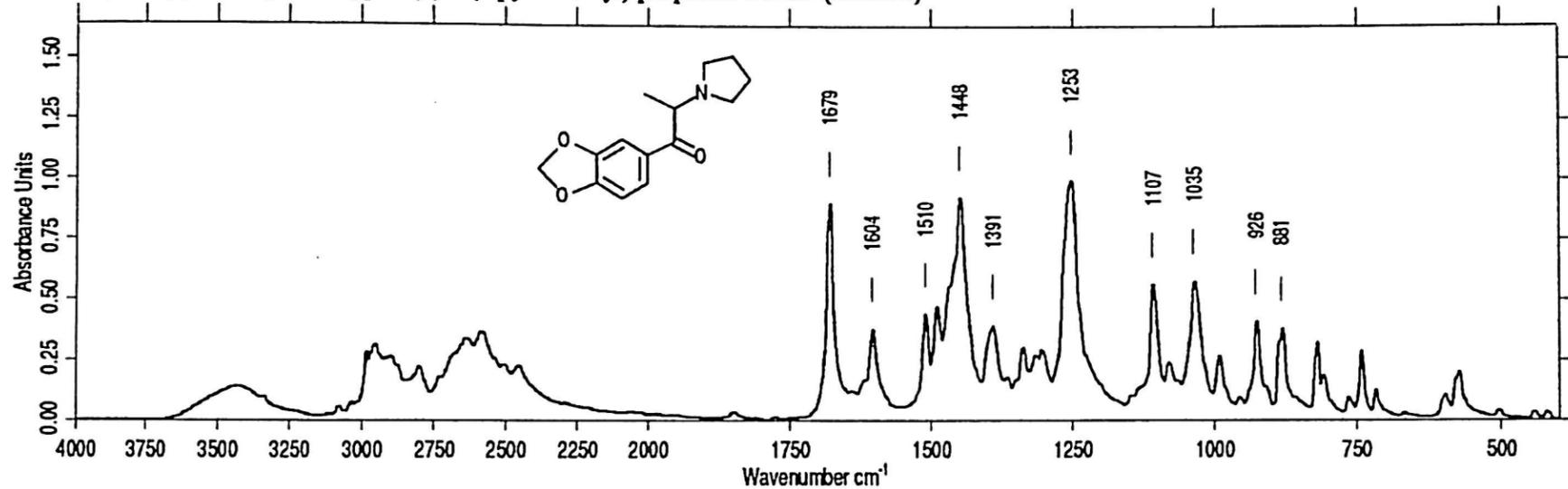




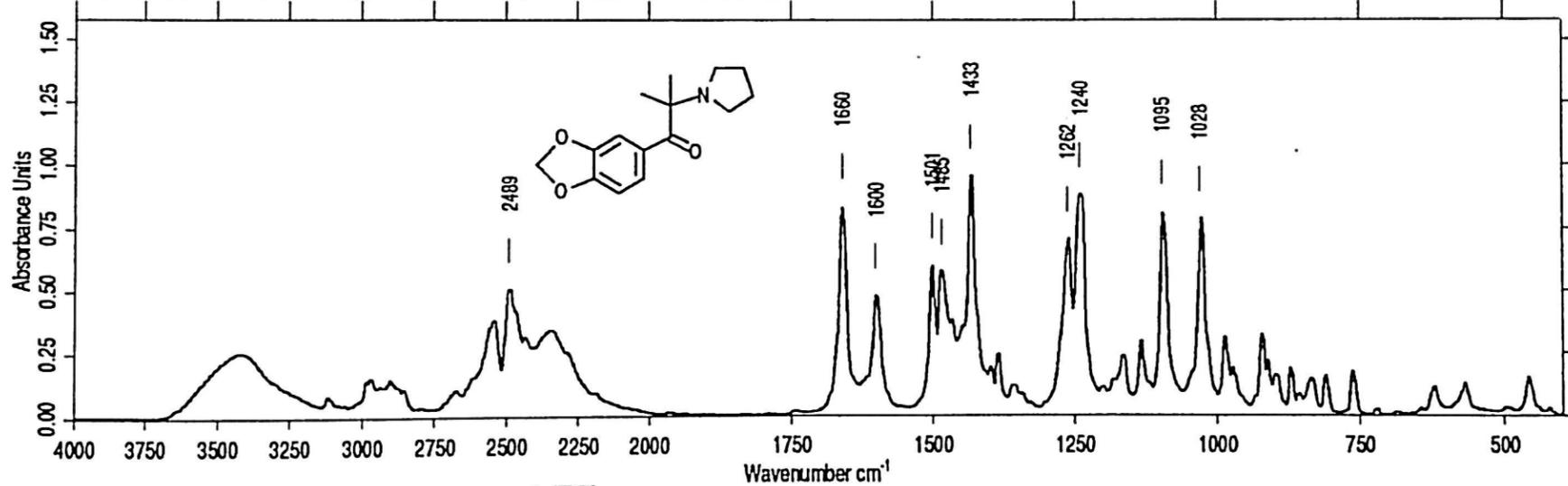
35) 1-Phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)-propanon-1.HCl (PPP)



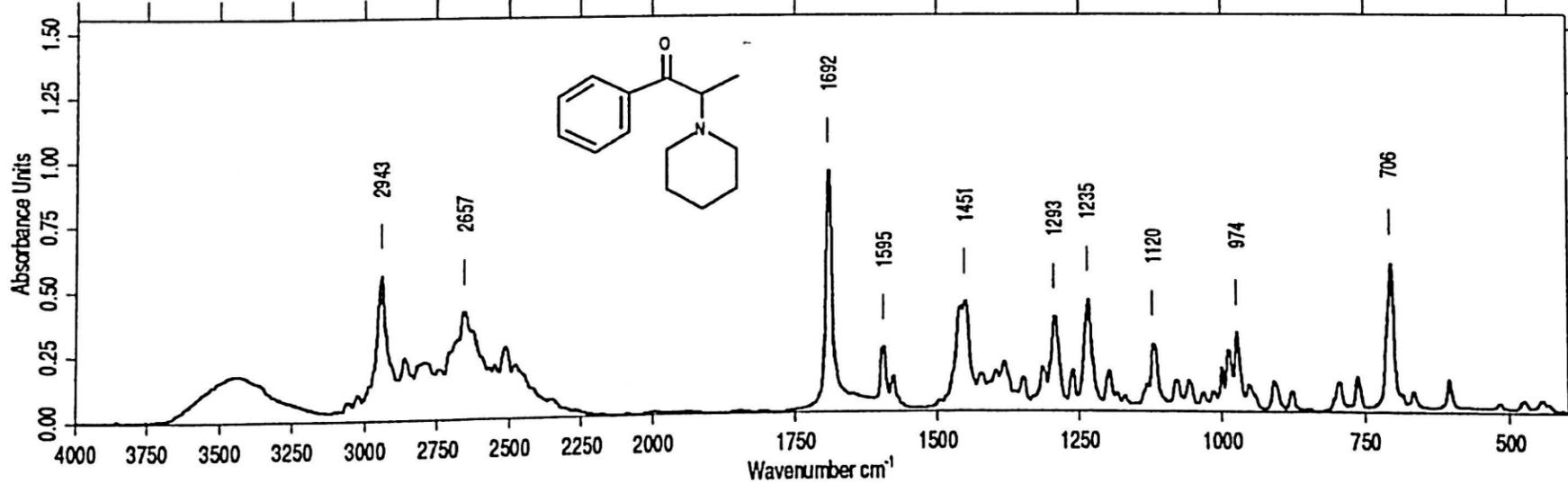
36) 1-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2-(1-pyrrolidinyl)-propanon-1.HCl (MDPPP)



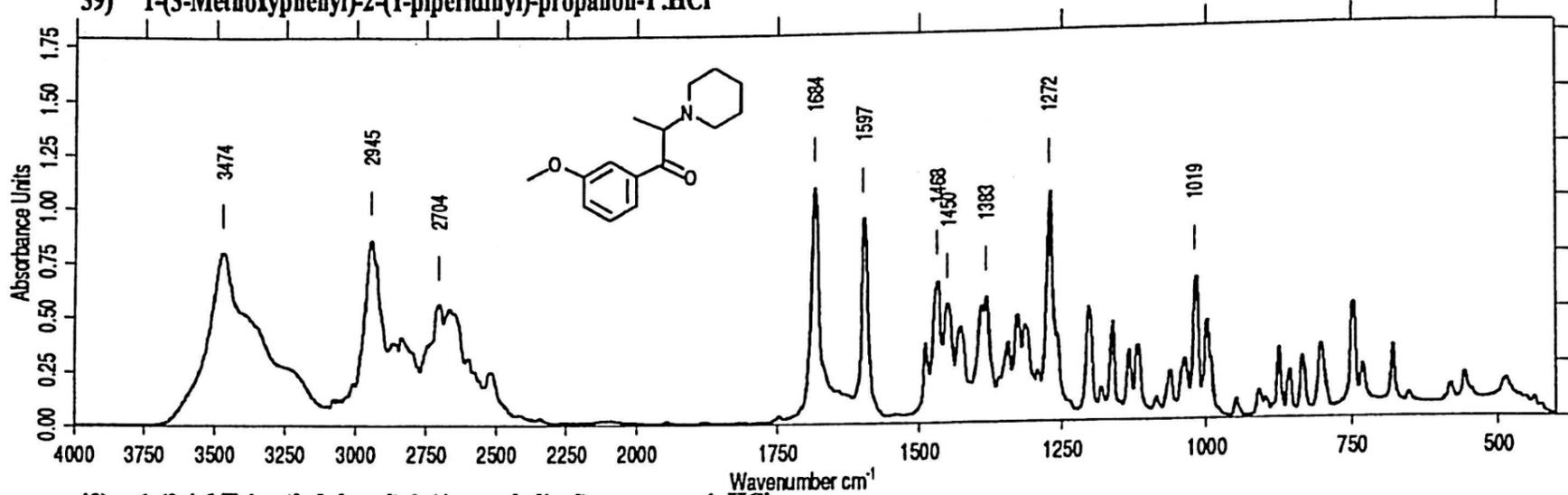
37) 1-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2-methyl-2-(1-pyrrolidinyl)-propanon-1.HCl



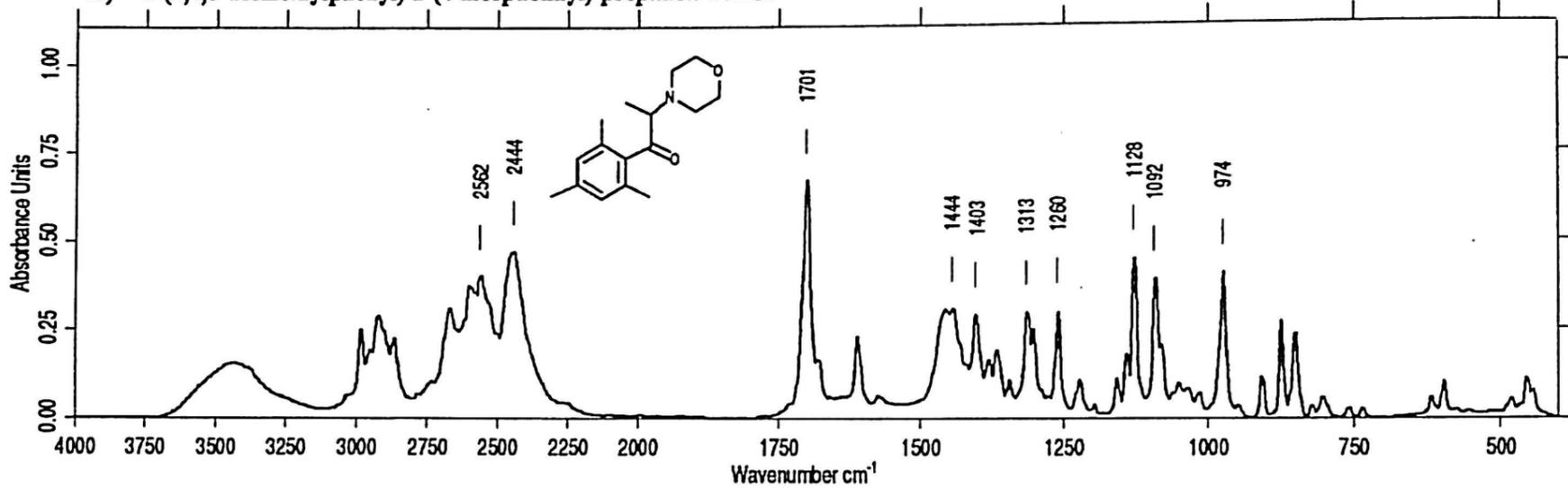
38) 1-Phenyl-2-(1-piperidinyl)-propanon-1.HCl



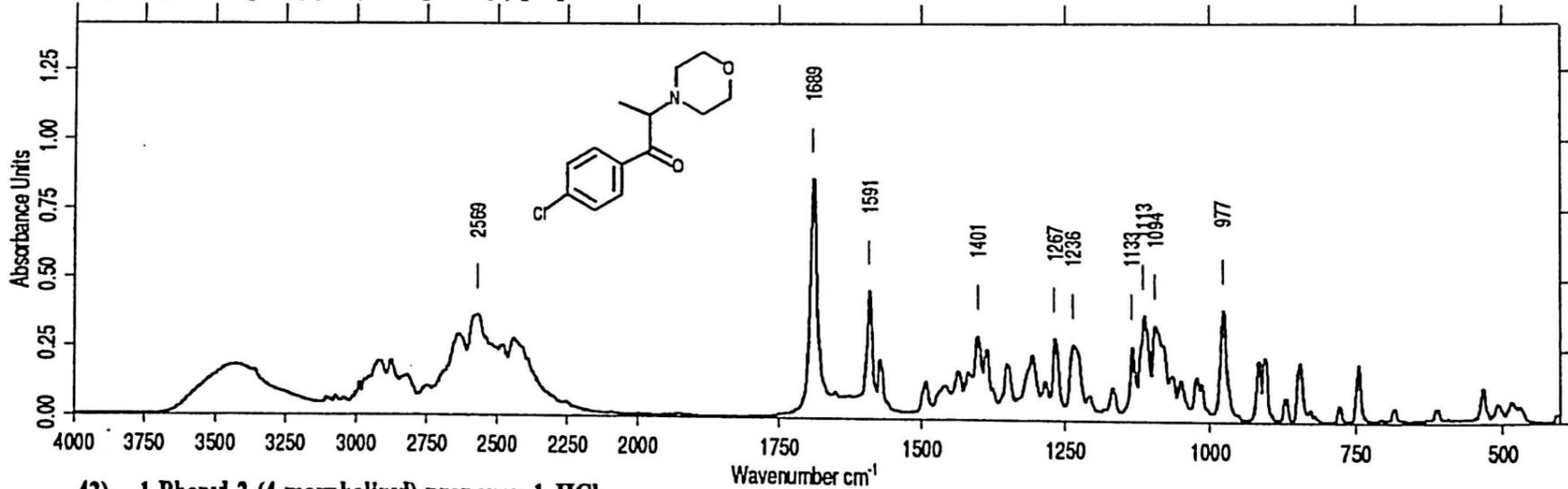
39) 1-(3-Methoxyphenyl)-2-(1-piperidinyl)-propanon-1.HCl



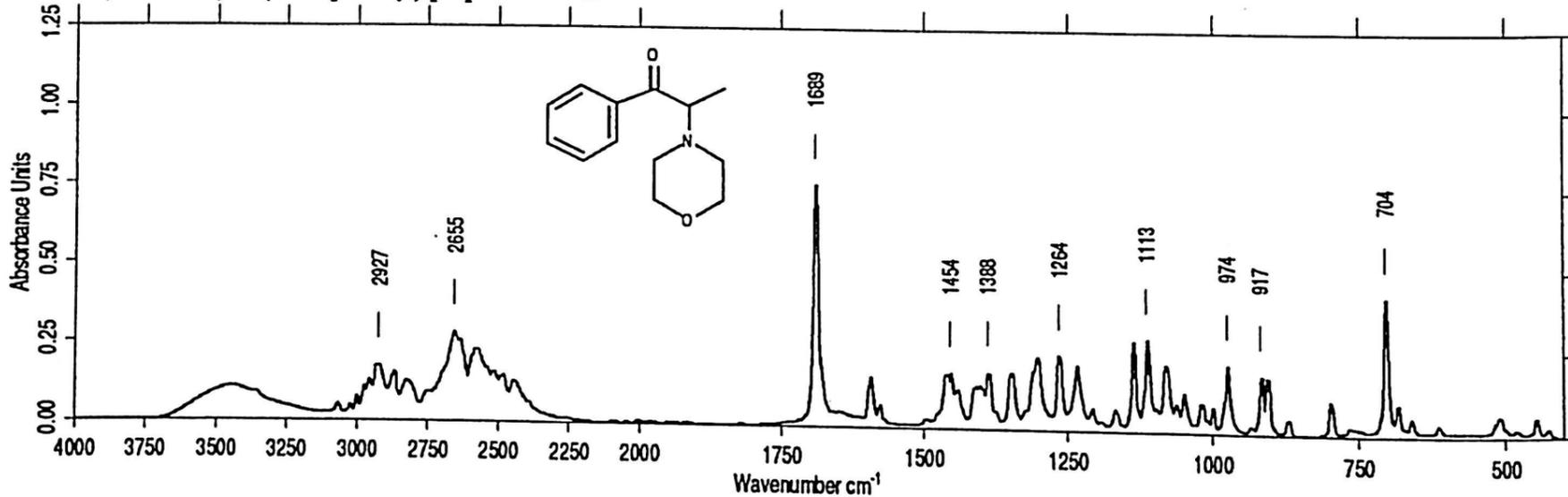
40) 1-(2,4,6-Trimethylphenyl)-2-(4-morpholinyl)-propanon-1.HCl



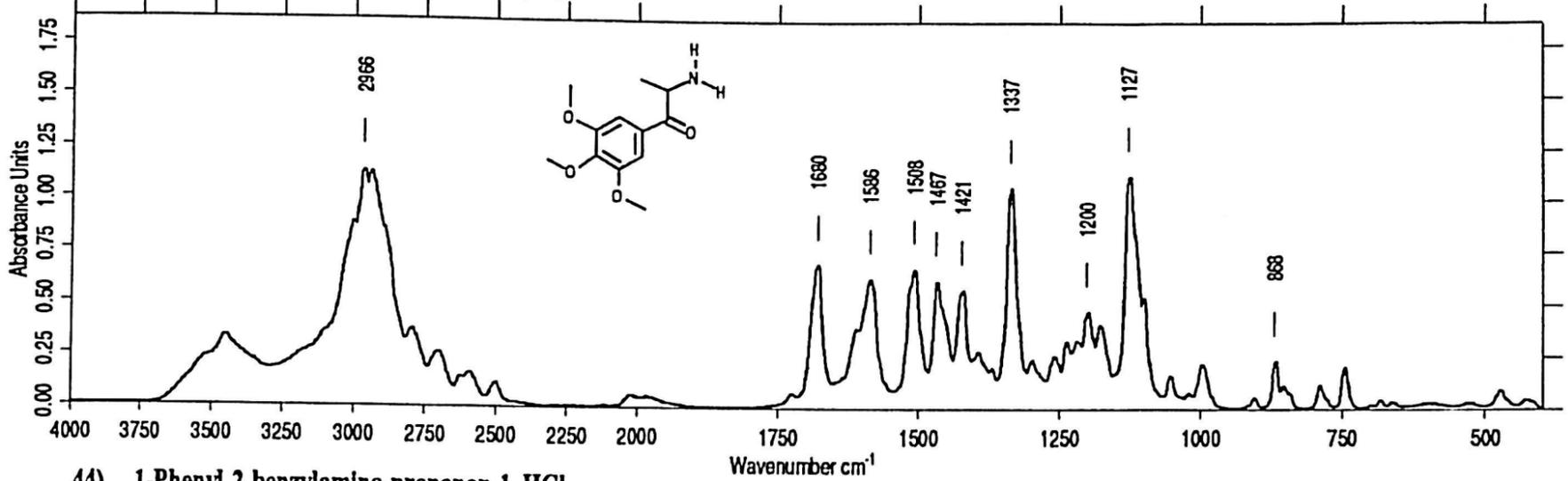
41) 1-(4-Chlorophenyl)-2-(4-morpholinyl)-propanon-1.HCl



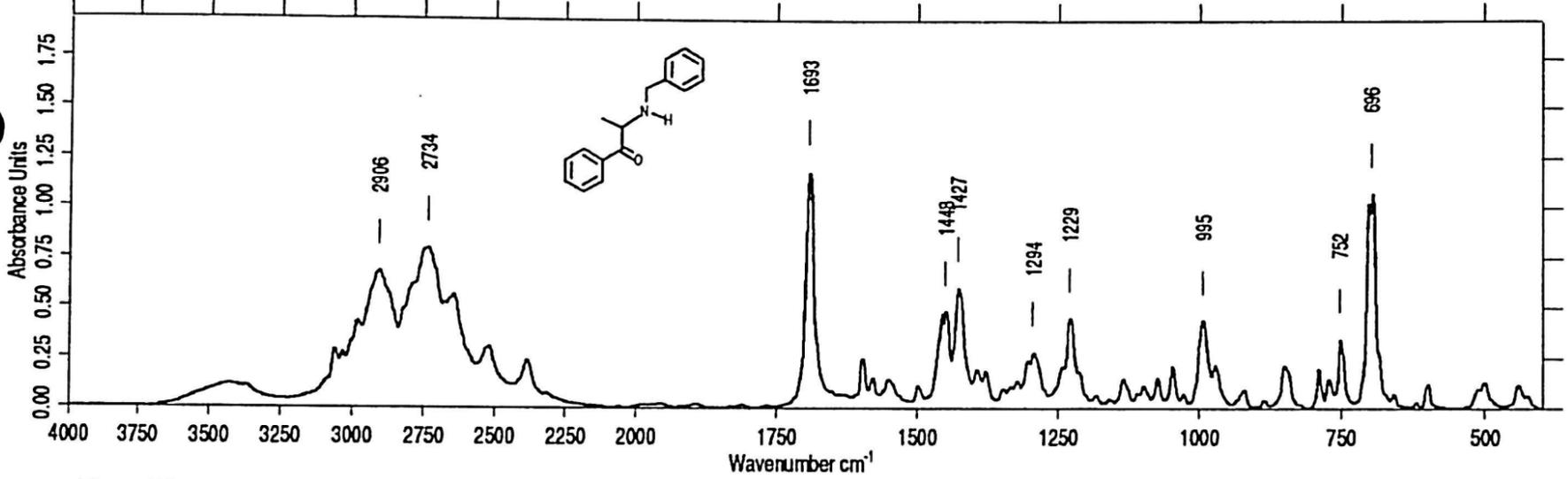
42) 1-Phenyl-2-(4-morpholinyl)-propanon-1.HCl



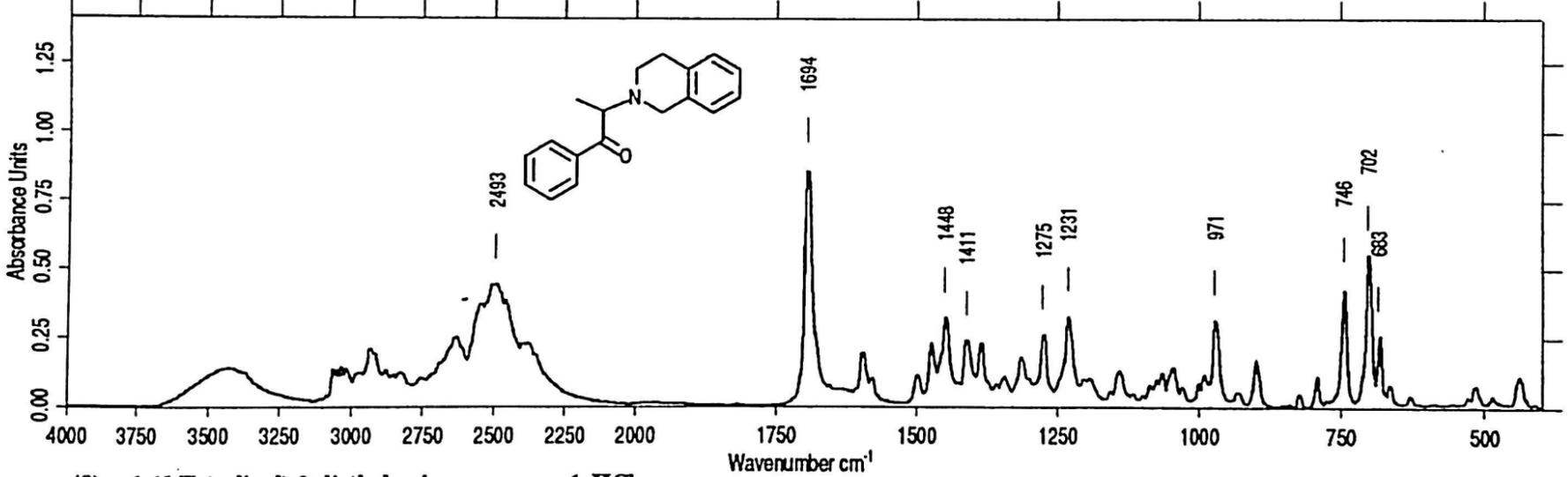
43) 1-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-2-amino-propanon-1 .HCl



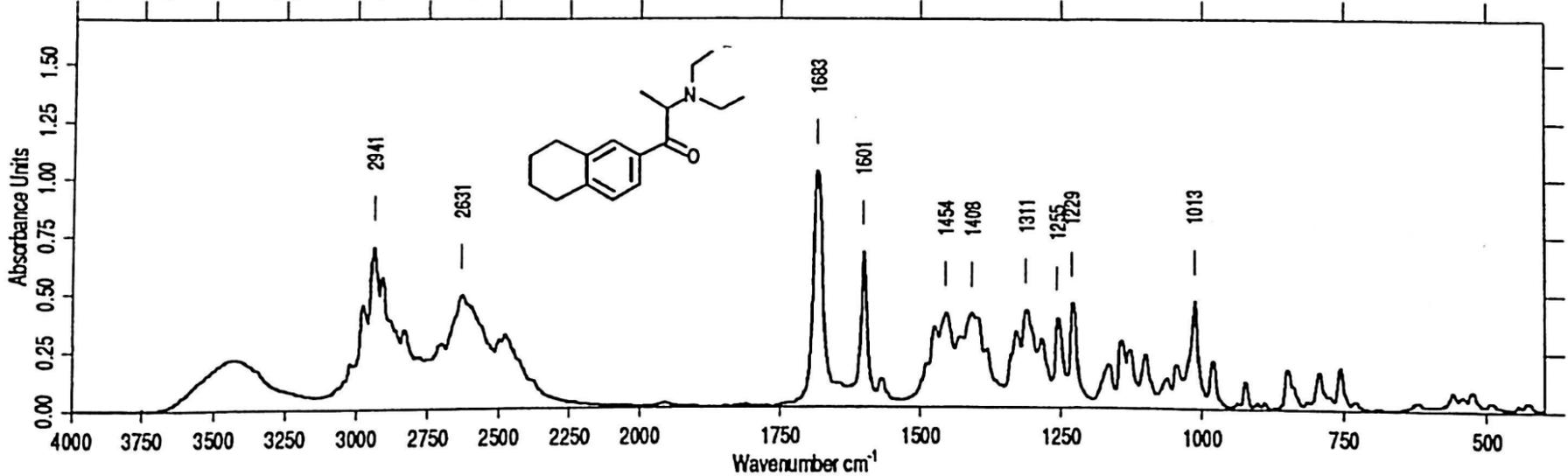
44) 1-Phenyl-2-benzylamino-propanon-1 .HCl



46) 1-Phenyl-2-(2-tetrahydroisochinolyl)-propanon-1 .HCl



48) 1-(6-Tetralinyl)-2-diethylamino-propanon-1 .HCl



## Erstellung einer Massenspektrenbibliothek für die Systematische Toxikologische Analyse mit LC/MS

---

W. Weinmann<sup>1</sup>, A. Wiedemann<sup>1</sup>, M. Svoboda<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup>Institut für Rechtsmedizin, Klinikum der Albert-Ludwigs-Universität, Albertstraße 6, D-79104 Freiburg

<sup>2</sup>Perkin-Elmer Biosystems GmbH, Paul-Ehrlich-Str. 17, D-63225 Langen

### Zusammenfassung

Bei der Elektrospray-Ionisation besteht die Möglichkeit der Fragmentierung von Molekülonen im Bereich zwischen Spraynadel und Analysator, d. h. in der sogenannten „Transport-Region“. Diese Fragmentierung („TRCID,“) kann dazu ausgenutzt werden, neben Molekülonenspektren auch Fragmentationenspektren, ähnlich wie bei der GC/MS mit Elektronenstoßionisation, aufzunehmen. Einflüsse verschiedener Parameter auf die Reproduzierbarkeit des TRCID von Medikamentenwirkstoffen wurden mit drei Perkin-Elmer/Sciex API-MS-Geräten mit „Ionspray,-“ und „Turboionspray,-“ Quellen untersucht. Nach Standardisierung der Spray-Bedingungen wurde eine Spektrenbibliothek mit Molekülonen- und TRCID-Spektren mit unterschiedlichen Fragmentierungsgraden erstellt. Die Massenspektrenbibliothek umfaßt mittlerweile 400 Substanzen und konnte erfolgreich für die Systematische Toxikologische Analyse von Serumproben mit LC/MS eingesetzt werden.

### 1. Einleitung

Elektrospray- oder „Ionspray,-“ Ionisation gehören zu den „weichen,“ Ionisierungsarten, da sie vorwiegend zur Bildung von Quasimolekülonen führen. Durch Anlegen einer Spannung an die Blende, welche als „Orifice-Plate,“ bezeichnet wird (s. Abb. 1), lassen sich mit Perkin-Elmer/Sciex Ionspray-Quellen gezielt Fragmente von Molekülonen erhalten. Diese als „Transport-Region Collision Induced Dissociation, TRCID,“ bezeichnete Fragmentierung ist im Unterschied zum CID in einem Tandem-Massenspektrometer auch mit einem Single-Quadrupol-Massenspektrometer zur Substanzidentifizierung einsetzbar.

### 2. Reproduzierbarkeit der Fragmentationbildung durch TRCID

Mit Hilfe einer Turboionspray-Quelle (s. Abb. 1) und eines im Single-Quadrupol-Modus betriebenen Tripel-Quadrupol-Massenspektrometers (API 365, Perkin-Elmer/Sciex) wurde die Fragmentierung von Molekülonen in der Transport-Region der Ionenquelle (Transport-Region Collision Induced Dissociation, TRCID) untersucht. Mit Hilfe von Haloperidol (s. Abb. 2) als Testsubstanz konnten an verschiedenen Geräten mit Ionspray- oder Turboionspray-Quellen reproduzierbare Fragmentierungsbedingungen erhalten werden. Diese Experimente stellten die Grundlage zur Erstellung einer Massenspektrenbibliothek von Drogen und Medikamenten dar.

### 3. Aufbau einer Ionspray-TRCID-Massenspektrenbibliothek

Die Aufnahme von Bibliotheksspektren erfolgte mit HPLC/DAD/MS-Kopplung mit drei unterschiedlichen Orifice-Spannungen; dies läßt sich durch eine Schleife von drei Scanexperimenten realisieren, indem von Scan zu Scan zwischen den Orifice-Spannungen gewechselt wird. Dadurch können praktisch simultan Molekülonen- und Fragmentationenspektren einer Substanz aufgenommen werden. Die Spektrenbibliothek umfaßt mittlerweile Spektren von 400 Substanzen, welche mit positiver oder negativer Ionisation gemessen wurden. Die Bibliothek wird laufend erweitert und wird ab Januar 1999 in einer ersten Auflage verfügbar sein [3].

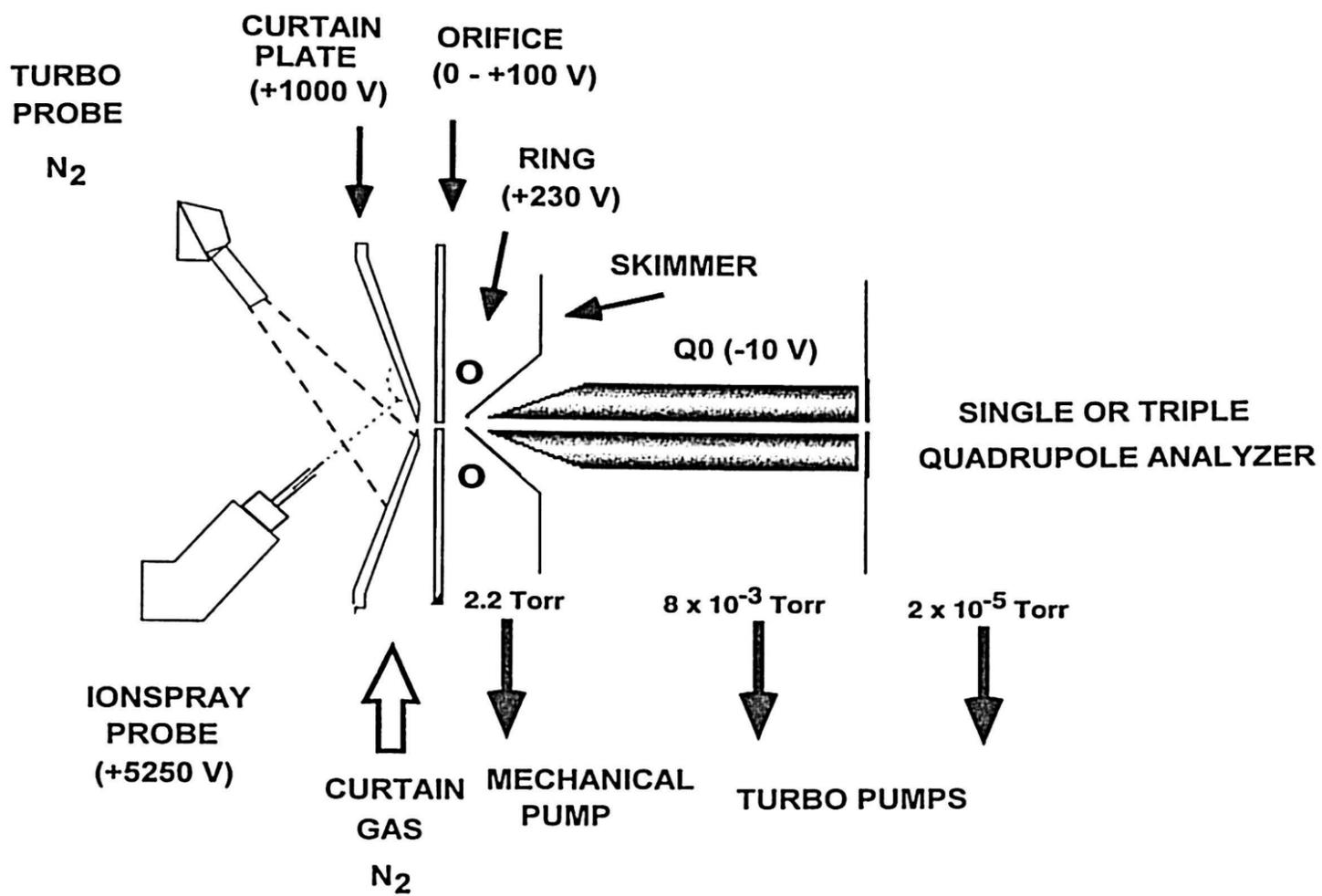


Abb. 1. Schematischer Aufbau einer Turboionspray-Quelle eines Perkin-Elmer/Sciex API-MS.

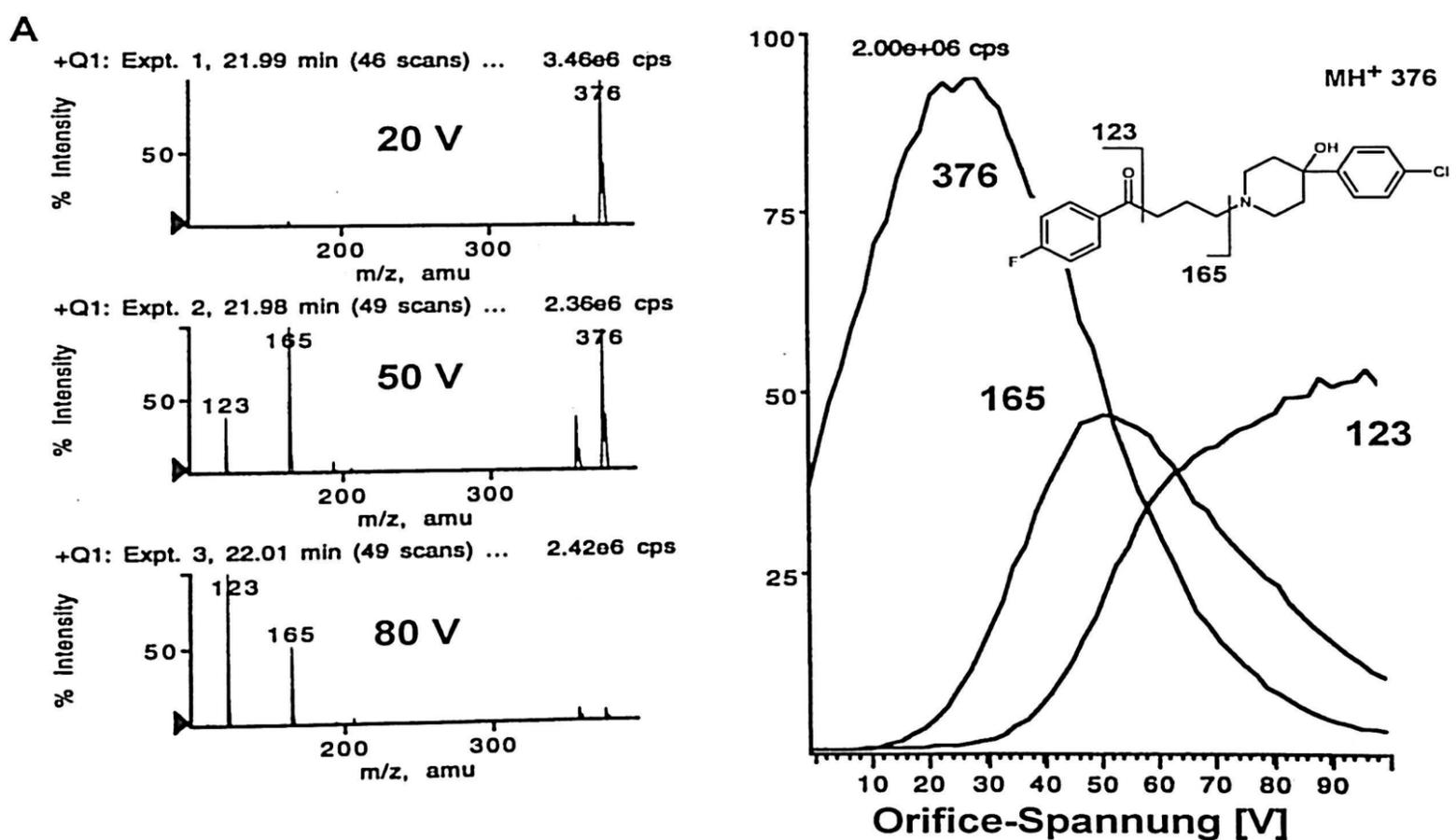
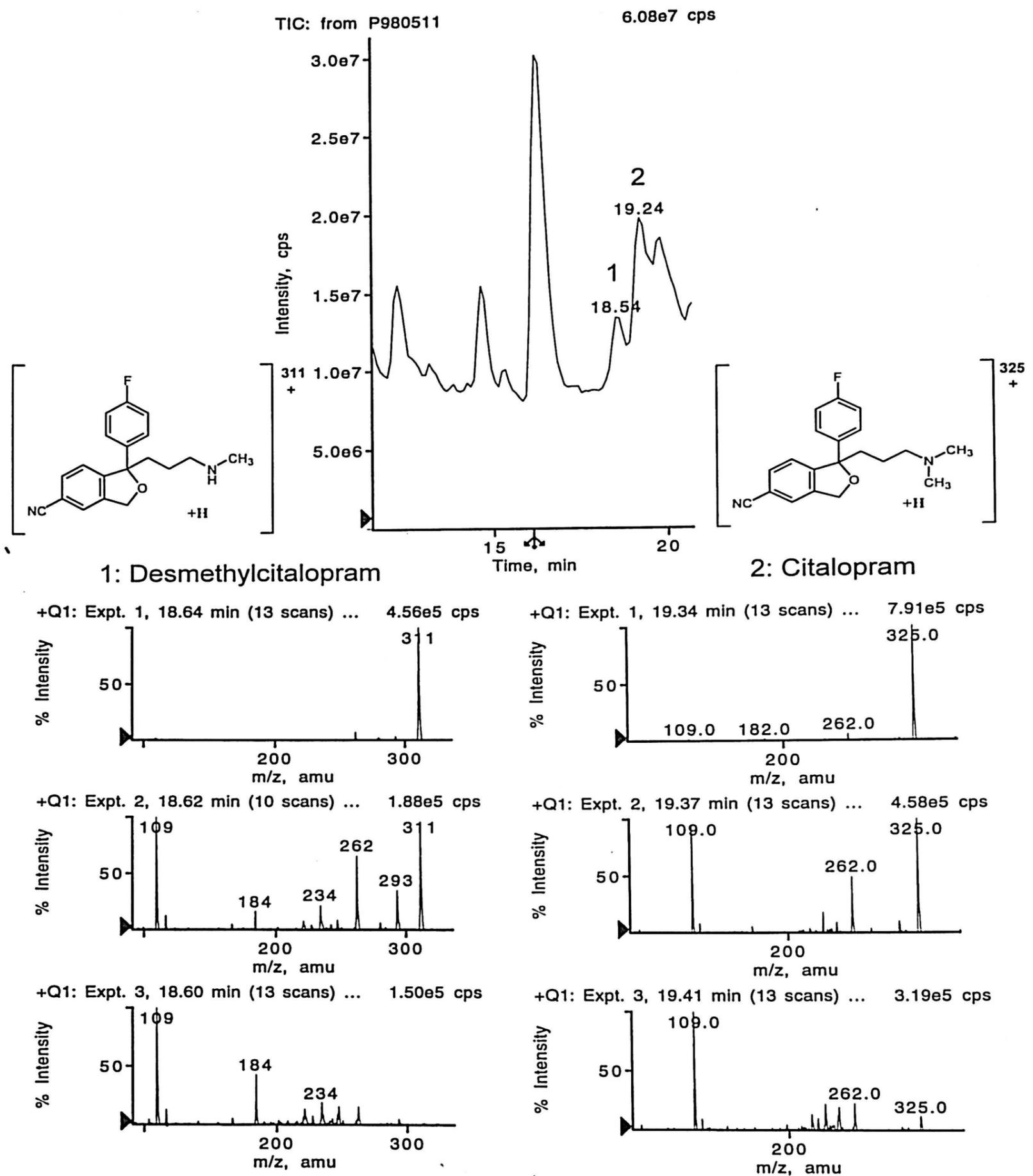


Abb. 2. TRCID-Massenspektren von Haloperidol bei 20, 50 bzw. 80 V Orifice-Spannung (links) und Zerfallskurven von Haloperidol in Abhängigkeit von der Orifice-Spannung (rechts).



**Abb. 3.** LC/TRCID/MS-Analyse des SPE-Extraktes einer Patientenserumprobe. Oben: Totalionenchromatogramm; links unten: TRCID/Massenspektren von Substanzsignal 1 (Norcitalopram); rechts unten: TRCID/Massenspektren von Substanzsignal 2 (Citalopram; Konzentration im Serum: 91 ng/ml, dies entspricht einer absolut injizierten Citalopram-Menge von ca. 18 ng). Die Identifizierung von Citalopram war mit allen drei Spektren mit einer Übereinstimmung mit Bibliotheksspektren von > 90 % möglich.

#### **4. Einbindung der LC/TRCID/MS-Analyse in die Systematische Toxikologische Analyse von Serumproben**

Zur Einbindung in die Systematische Toxikologische Analyse („General-Unknown-Screening,“) wurden sowohl Flüssig/Flüssig-Extraktion (z.B. für Benzodiazepine, Barbiturate, Analgetika) als auch Festphasenextraktionen (SPE) [1] (Antidepressiva, Neuroleptika, Opiate etc.) zur Probenaufarbeitung von Serumproben eingesetzt (siehe auch Abb. 3). Die Entscheidung, ob positive oder negative Ionisierung erforderlich ist, hängt von der Art des Extraktes ab (sauer oder basisch), da saure Substanzen in aller Regel besser oder ausschließlich negativ ionisierbar sind.

Die Zwischenschaltung eines Dioden-Array-Detektors mit der Möglichkeit der UV-Spektrenbibliothekssuche [2] erwies sich in einigen Fällen als hilfreich, insbesondere deshalb, weil sich der Untergrund an ionisierbaren Substanzen und UV-absorbierenden Substanzen in einer Gradienten-HPLC-Analyse deutlich unterscheidet. Es zeigte sich außerdem, daß in einigen Fällen von niedrig dosierten Psychopharmaka bei geringen Konzentrationen nur mit TRCID/MS noch eine eindeutige Substanzidentifizierung möglich war. Entscheidend zur Erreichung der notwendigen Nachweisempfindlichkeit bei Verwendung von RP-C8-Säulen mit 2 mm Durchmesser ( Flußrate 200 - 300 µl/min ohne Split) war die Verwendung des Turbogases, welches eine deutliche Aufkonzentrierung der Probe im Sprayaerosol bewirkt.

#### **5. Danksagung**

Unser Dank gilt dem „Bund gegen Alkohol im Straßenverkehr e.V., Sektion Südbaden,“ und Perkin-Elmer Biosystems GmbH für die Unterstützung dieses Projektes.

#### **Literatur**

- [1] S. Vogt, M. Renz, R. Rickli, Th. Briellmann, W. Weinmann. Automatische Festphasenextraktion zum Nachweis von Drogen und Psychopharmaka aus Blutserum und Vollblut. *Toxichem + Krimtech* 64: 96-101 (1997).
- [2] Pragst F., Erxleben B.-T., Herre S.: UV-Spektren toxischer Verbindungen. Photodiodenarray-UV-Spektrenbibliothek von Medikamentenwirkstoffen, illegalen Drogen, Pestiziden, Umwelttoxinen und anderen Giften. Software und Handbuch. Institut für Rechtsmedizin der Humboldt-Universität, Berlin (1994). Erweiterte Version I/97 (1997).
- [3] W. Weinmann: *Ionspray Mass Spectra of Drugs and Organic Compounds with Varying Degree of Transport-Region CID*. 1. Auflage, in Vorbereitung.

## Personalia

### 1. Runde Geburtstage im Jahre 1999

Folgende Mitglieder der GTFCh feiern im Jahre 1999 runde Geburtstage mit 60 Jahren oder darüber:

**Ltd. Kr. Chem. Dir. a. D. Hans Kummer**

33102 Paderborn, wird am 9. Oktober 75 Jahre alt.

**CTA Marlies Harm**

40629 Düsseldorf, wird am 12. Juli 70 Jahre alt.

**PD Dr. Svetla Balabanova**

89069 Ulm, wird am 19. August 70 Jahre alt.

**Dr. jur. Dipl. Chem. Klaus Krumbach**

Landeskriminalamt Brandenburg, 16352 Basdorf, wird am 24. Januar 65 Jahre alt.

**Dr. rer. nat. Dipl. Chem. Karl-Friedrich Ahrend**

Institut für Rechtsmedizin der Universität Rostock, wird am 14. März 65 Jahre alt.

**Dr. med. Dr. rer. nat. Dipl. Chem. Gerhard Friedrich**

Institut für Rechtsmedizin der Universität Freiburg, wird am 17. März 65 Jahre alt.

**Dir. Dr. pharm. Bent Kaempe**

Institute für Forensische Chemie, Universität Copenhagen, wird am 11. April 65 Jahre alt.

**PD Dr. Wolfgang Duenges**

Institut für Anorg. und Analyt. Chemie der Universität Mainz, wird am 24. April 65 Jahre alt.

**Dr. rer. nat. Hans-Jürgen Wehran**

Institut für Rechtsmedizin der Universität Leipzig, wird am 4. Mai 65 Jahre alt.

**Dr. Ido C. Dijkhuis**

Zentralapotheke des Krankenhauses Den Haag, wird am 11. Mai 65 Jahre alt.

**Ltd. Chem. Dir. Prof. Dr. Reinhold Barchet**

Amt für Umweltschutz Stuttgart, wird am 14. Juli 65 Jahre alt.

**Dr. Ulrich Wollentin**

Amtsgericht Mosbach, wird am 26. Oktober 65 Jahre alt.

**Dr. Chem. Zofia Chlobowska**

Institut für Gerichtliche Expertisen Krakow, wird am 27. Oktober 65 Jahre alt.

**OA. Dr. rer. nat. Agota Lang**

Institut für Gerichtliche Medizin Pecs, wird am 2. Januar 60 Jahre alt.

**Dr. rer. nat. Dipl. Chem. Uwe Käding,**

Institut für Rechtsmedizin der Universität Rostock, wird am 27. Januar 60 Jahre alt.

**Dipl. Chem. Rita Kley**

14169 Berlin, wird am 28. März 60 Jahre alt.

**Prof. Dr. Rokus A. De Zeeuw**

Universitätszentrum für Pharmazie Groningen, wird am 20. April 60 Jahre alt.

**Dr. rer. nat. Werner Backe**

Arzneimitteluntersuchungsinstitut Bremen, wird am 19. Mai 60 Jahre alt.

**Ass. Prof. Dr. phil. Dr. med. Hans-Jürgen Battista**

Institut für Gerichtliche Medizin Innsbruck, wird am 21. Mai **60** Jahre alt.

**Prof. Dr. med. Wolfgang Bonte**

Institut für Rechtsmedizin Düsseldorf, wird am 22. September **60** Jahre alt.

**Dr. rer. nat. Siegfried Nagel**

Apotheke Neuruppin, wird am 25. September **60** Jahre alt.

**Dr. Dipl. Chem. Dieter Helm**

64646 Heppenheim, wird am 4. Oktober **60** Jahre alt.

**Prof. Dr. rer. nat. Manfred R. Möller**

Institut für Rechtsmedizin Homburg/Saar, wird am 4. November **60** Jahre alt.

**Karl Schmidt**

Zentrum für Rechtsmedizin Frankfurt/Main, wird am 27. November **60** Jahre alt.

**Dr. rer. nat. Walter Mennicke**

Landeskriminalamt Stuttgart, wird am 24. Dezember **60** Jahre alt.

## 2. Neue Mitglieder

**Markus Funke**, Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, Rossebeckstr. 4-6, D-30449 Hannover, Tel. 0511-4505 157, Fax: 0511-4505 140.

**Regula Gosteli**, Institut für Rechtsmedizin, Bühlstr. 20, CH-3012 Bern, Tel: +41 031-631 3830, Fax: +41 031-631 8580.

**Erzsébet Jeszensky**, Albert Szent-Györgyi Med. Universität, Abteilung Forensische Medizin, Kossuth Lajos 40, H-6724 Szeged, Ungarn, Tel: +36-62-454 000, Fax: +36-62-454 1264.

**Regula Jungo**, Institut für Rechtsmedizin, Bühlstr. 20, CH-3012 Bern, Tel: +41 031-631 8422, Fax: +41 031-631 8580.

**PhD. Peter Ondra**, Institut für Gerichtsmedizin und Medizinisches Recht, Hnevotinská 3, CZ-77509 Olomouc, Tschechische Republik, Tel: +42-68-5639576, Fax: +42-68-5632966, e-mail: ondra@tunw.upol.cz.

**Dr. rer. nat. Daniel Rentsch**, Institut für Rechtsmedizin der Universität Rostock, St.-Georg-Straße 108a, D-18055 Rostock, Tel. 0381-494 9928, Fax: 0381-494 9934.

**Prof. Dr. Gabor Somogyi**, Institute of Forensic Medicine, University Debrecen, Nagyerdei Krd., PO Box 4012, H-98 Debrecen, Ungarn, Tel. +36-52-430 326, Fax +36-52-416 885, e-mail: gabor@lib.dote.hu.

**Dr. rer. nat. Simone Thiemt**, Landeskriminalamt Bayern, Maillingerstr. 15, D-80633 München, Tel: 089-1212 3247, Fax: 089 1212 3223.

**RNDr. Katerina Zedeníková**, Institut für Gerichtsmedizin und Medizinisches Recht, Hnevotinská 3, CZ-77509 Olomouc, Tschechische Republik, Tel: +42-68-5639576, Fax: +42-68-5632966.

# Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie

Präsident: Prof. Dr. Thomas Daldrup  
Geschäftsstelle der GTFCH: Karl Schmidt  
Landgrabenstraße 74, D-61118 BAD VILBEL

## Antrag auf Mitgliedschaft

Name: ..... Titel: .....

Vorname: ..... Geburtsdatum: .....

*Diesem Antrag ist ein Lichtbild und eine stichpunktartige Angabe meines beruflichen Werdeganges beigelegt.*

Lichtbild

### Dienstanschrift:

Institution: .....

Straße: ..... Postfach: .....

PLZ: ..... Stadt: ..... Land: .....

Telefon: (.....) ..... Fax: .....

E-Mail: .....

**Diese Angaben werden im Mitgliederverzeichnis veröffentlicht!**

### Privatanschrift:

Ich bin damit einverstanden, daß auch die Privatanschrift in dem Mitgliederverzeichnis veröffentlicht wird: ja / nein \*

Straße: ..... Postfach: .....

PLZ: ..... Stadt: ..... Land: .....

Telefon: (.....) ..... Fax: .....

E-Mail: .....

Korrespondenzadresse\*: Dienstanschrift / Privatanschrift

.....  
Ort Datum Unterschrift

*Mitglieder können einzelne Personen und Personengemeinschaften werden. Für die Mitgliedschaft ist der Nachweis einer Tätigkeit im Bereich der toxikologischen und forensischen Chemie bzw. der Nachweis der Unterstützung der Ziele und Zwecke der Gesellschaft erforderlich. Sie kann auch von technischem Personal und von Studenten erworben werden. Kollektivmitglieder können Firmen und Institute werden (§3 der Satzung der GTFCh).*

\* Nichtzutreffendes bitte streichen



