

# Empfehlungen des Arbeitskreises Klinische Toxikologie der Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie (GTFCh) für die toxikologische Analytik im Rahmen der Hirntod-Feststellung

Bearbeitet von J. Hallbach, L. von Meyer und H.H. Maurer

Verabschiedet vom Arbeitskreis Klinische Toxikologie am 12.10.2002

Genehmigt vom Vorstand der GTFCh am 02.12.2002

## 1. Empfehlungen

Es ist nicht Aufgabe der GTFCh, pharmakologisch begründete Entscheidungsgrenzen für die Beurteilung der Konzentrationen von narkotisierenden Substanzen zu definieren. Es ist allerdings erforderlich:

1. die Untergrenzen des therapeutischen Bereiches mit Konzentrationsangaben in mg/L einheitlich zu verwenden,
2. die untere Grenze des Messbereiches darauf zu beziehen,
3. Qualitätskriterien für die Analytik festzulegen.

Die Forderung einer qualitativ spezifischen und quantitativ sicheren Analytik wird nur durch die Verwendung chromatographischer Techniken mit hoher Identifizierungskraft (z.B. HPLC-DAD, LC-MS oder GC-MS) erfüllt. Die eingesetzten Methoden sollen validiert sein. Durch interne und externe Qualitätssicherung soll die Vergleichbarkeit der Ergebnisse erreicht und dokumentiert werden.

Untere Messbereichsgrenzen werden zunächst für die in Tab. 1 genannten Wirkstoffe empfohlen. Dies bedeutet, dass quantitative Werte unter den Messbereichsgrenzen nicht erhoben und befundet werden können. Für die untere Grenze von Konzentrationsangaben (untere Messbereichsgrenze) wird die Hälfte der unteren Grenze des therapeutischen Bereiches empfohlen. Letztere Angaben wurden unter Berücksichtigung mehrerer pharmakologisch/toxikologischer Datensammlungen [1-5] in Tab. 1 zusammengestellt. Bei der Befundmitteilung sollen allgemein anerkannte Kriterien zugrunde gelegt werden [6]. Die Interpretation der Befunde muss durch die für die Hirntoddiagnostik verantwortlichen Ärzte, ggf. gemeinsam mit erfahrenen Toxikologen, vorgenommen werden.

Tabelle 1: Angaben zum therapeutischen Bereich und Messbereich relevanter Wirkstoffe

Wirkstoff	Untere Grenze des therapeutischen Bereiches (mg/L)	Empfohlene untere Messbereichsgrenze (mg/L)
Thiopental	1.0	0.5
Pentobarbital (Thiopental-Metabolit)	1.0	0.5
Phenobarbital	10.0	5.0
Methohexital	0.5	0.25
Midazolam	0.04	0.02
Diazepam	0.2	0.1
Nordazepam (Diazepam-Metabolit)	0.2	0.1

## 2. Begründung

### 2.1. Allgemeines

Der Hirntod wird definiert als Zustand der irreversibel erloschenen Gesamtfunktion des Großhirns, des Kleinhirns und des Hirnstamms. Mit dem Hirntod ist naturwissenschaftlich-medizinisch der Tod des Menschen festgestellt [7].

Die Diagnose des Hirntodes erfordert:

1. die Erfüllung der Voraussetzungen (s. Abschnitt 2.2)
2. die Feststellung der klinischen Symptome: Koma, Hirnstamm-Areflexie und Atemstillstand
3. den Nachweis der Irreversibilität der klinischen Ausfallsymptome

Der Hirntod kann in jeder Intensivstation auch ohne ergänzende apparative Diagnostik festgestellt werden, außer bei Kindern vor Vollendung des 2. Lebensjahres und bei primären infratentoriellen Hirnschädigungen. Wird vom Arzt ein äußeres sicheres Zeichen des Todes festgestellt, so ist damit auch der Hirntod nachgewiesen.

Die "Richtlinien zur Feststellung des Hirntodes" sind in Deutschland nach §16 Abs.1 des Transplantationsgesetzes verbindlich. Sie beschreiben in Absatz 2 wie sich die Bedeutung zentral dämpfender Medikamente für die Ausfallsymptome im Untersuchungszeitraum beurteilen lässt. Dabei werden übereinstimmend mit weiteren Empfehlungen [8, 9] keine die Hirntodfeststellung ausschließenden oder erlaubenden Wirkstoffkonzentrationen genannt oder gar vorgeschrieben, denn bei den zum Hirntod führenden akuten schweren primären oder sekundären Hirnschädigungen gibt es derzeit für die Beurteilung medikamentöser Einflüsse auf bestimmte Befunde keine gesicherten Konzentrations-Wirkungsbeziehungen der meisten zentral dämpfenden Medikamente. Trotzdem ist es klinisch im Rahmen der Abklärung der Voraussetzungen der Hirntodfeststellung sehr hilfreich, wenn toxikologische Untersuchungen nicht nur zum Ausschluss von Intoxikationen, sondern auch nach therapeutischer Anwendung zentral wirksamer Medikamente erfolgen.

### 2.2. Diagnostische Voraussetzungen der Hirntodfeststellung gemäss den Richtlinien der BÄK (Dt. Ärztebl 95, A1861-A1868, 1998)

#### *Voraussetzungen:*

- Vorliegen einer akuten schweren primären oder sekundären Hirnschädigung
- Ausschluss einer **Intoxikation**
- Ausschluss der **dämpfenden Wirkung von Medikamenten**
- Ausschluss einer neuromuskulären Blockade
- Ausschluss einer primären Unterkühlung
- Ausschluss eines Kreislaufschocks
- Ausschluss eines endokrin, metabolisch oder entzündlich bedingten Komats

#### *Einschränkende Voraussetzungen:*

Durch Vorgeschichte und Befund muss sichergestellt sein, dass keiner der obigen Faktoren die Ausfallsymptome zum Untersuchungszeitpunkt erklärt. Die Bedeutung zentral dämpfender Medikamente für die Ausfallsymptome lässt sich beurteilen durch die

- Zuordnung von bisher verabreichten Medikamenten zu den vorher erhobenen Befunden,
- Wirkung von Antidota,
- medikamentös nicht unterdrückbare neurophysiologische Befunde,
- Untersuchung der Hirndurchblutung.

Bei den hier diskutierten Hirnschädigungen gibt es derzeit für die Beurteilung medikamentöser Einflüsse auf bestimmte Befunde keine gesicherten Konzentrations-Wirkungsbeziehungen der meisten zentral dämpfenden Medikamente.

Im Zweifelsfall muss innerhalb der Hirntoddiagnostik ein zerebraler Zirkulationsstillstand nachgewiesen werden.

### 2.3. Bedeutung der toxikologischen Analytik für die Hirntodfeststellung

Nach US-amerikanischer Auffassung entsprechend dem *Uniform Determination of Death Act* kann die Hirntodfeststellung erfolgen, wenn die Konzentrationen der verabreichten narkotisierenden Substanzen unter dem therapeutischen Bereich liegen [10]: *There is a clear difference between severe brain damage and brain death with complete irreversible loss of brain stem function. A more complex problem is the possible confounding of the clinical determination of brain death by metabolites or traces of circulating pharmaceutical agents. Screening tests may be helpful. A clinical diagnosis of brain death should be allowed if drug levels are below the therapeutic range. Or the patient should be observed for a period that is at least four times the elimination half-life.* "Half-life" ist hier als terminale Eliminationshalbwertszeit nach kumulativer Dosierung zu verstehen.

Für toxikologische Untersuchungen vor der Hirntodfeststellung (Klärung der Voraussetzungen) gibt es bisher keine speziellen Richtlinien. Eine Standardisierung der Methoden für die qualitative und quantitative Analyse und Empfehlungen zu den unteren Messbereichsgrenzen sind seitens der Auftraggeber erwünscht als Hilfe bei den Bemühungen um Einheitlichkeit und Glaubhaftigkeit in einer ärztlich schwierigen Lage.

Deshalb wurden die o.g. Empfehlungen für den Bereich der toxikologischen Analytik erarbeitet, die zu einer Vereinheitlichung der analytischen Qualitätskriterien sowie der Befundmitteilung führen sollen.

### 3. Literatur

1. DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft): Orientierende Angaben zu therapeutischen und toxischen Konzentrationen von Arzneimitteln und Giften in Blut, Serum oder Urin. Mitt. XV der Senatskommission für Klinisch-toxikologische Analytik. VCH-Verlagsgesellschaft, Weinheim (1990)
2. Schulz M, Schmoldt A: Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 500 drugs. *Pharmazie* 52, 895-911 (1997)
3. Uges DRA: List of determinations for clinical toxicology and therapeutic drug monitoring. University Hospital Groningen, The Netherlands (1999)
4. Repetto MR, Repetto M: Concentrations in human fluids: 101 drugs affecting the digestive system and metabolism. *Clin Toxicol* 37, 1-8 (1999)
5. Schmoldt A, Renz D, Held T: Cerebral protection by methohexital. Study on dosage and plasma levels in neurosurgical patients. In: Dose-response relationship of drugs. Kuhlmann J, Wingender W (eds). Carl Zuckschwerdt Verlag München, 187-191 (1990)
6. DIN: Allgemeine Laboratoriumsmedizin, Teil 6, Mitteilung von Befunden, DIN 58937-6
7. Richtlinien zur Feststellung des Hirntodes der Bundesärztekammer. *Dt. Ärztebl* 95, A1861-A1868 (1998)

8. Haupt WF, Rudolf J: European brain death codes: a comparison of national guidelines. J Neurol 246, 432-437 (1999)
  9. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie (Deutsche EEG-Gesellschaft) zur Bestimmung des Hirntodes. Klin Neurophysiol 32, 39-41 (2001)
  10. Wijdicks EFM: Current concepts: The diagnosis of brain death. N Engl J Med 344, 1215-1221 (2001)
- 

## **Grenzwertkommission:**

### **Beschluss zu §24a (2) StVG vom 20.11.2002**

In der Meinungsbildung der Grenzwertkommission können die 1997 veröffentlichten Grenzwerte zu den in Anlage des § 24a (2) StVG genannten Analyten aufgrund der Messpraxis und der durchgeführten Ringversuche durch folgende Werte ersetzt werden:

D9-Tetrahydrocannabinol	1 ng/ml
Morphin	10 ng/ml
Bezoylecgonin	75 ng/ml
MDMA	25 ng/ml
MDE	25 ng/ml
Amphetamin	25 ng/ml

Von den Untersuchungslabors ist gemäß den Richtlinien der GTFCh zu verfahren. Es ist durch validierte Methoden unter Beweis zu stellen, dass diese genannten Werte bei Untersuchungen von Blutproben i. S. von § 24a StVG als Nachweisgrenzen (nach DIN) erreicht werden. Messwerte unterhalb der angegebenen Grenzwerte sind nur mitzuteilen, wenn das Labor mit entsprechenden Methoden tiefere Werte als Nachweisgrenzen validiert hat. Dies kann bei anderen Fragestellungen, insbesondere bei Straftatbeständen (z.B. in Beweisverfahren) von Bedeutung sein. Allerdings ist bei tiefer liegenden Messwerten die Annahme eines zeitnahen Konsums zunehmend weniger gerechtfertigt.