

„Krypton“-Konsum als Ursache eines positiven O-Desmethyltramadol-Nachweises im Urin einer Opiatabhängigen in der Entwöhnungstherapie

Torsten Arndt¹, Ulrich Claussen², Brunhilde Güssregen¹, Stefanie Schröfel¹, Birgit Stürzer², Annika Werle¹, Gerald Wolf²

¹Bioscientia, Institut für Medizinische Diagnostik GmbH, Konrad-Adenauer-Straße 17, 55218 Ingelheim; torsten.arndt@bioscientia.de

²Therapeutische Einrichtung Auf der Lenzwiese, Annelsbacher Weg 1, 64739 Hoechst-Hassenroth

1. Einleitung

Am 11. November dieses Jahres wurde im Rahmen unserer analytischen Dienstleistungen für suchttherapeutische Zentren mehrfach eine Nachweismöglichkeit für „Krypton“-Konsum nachgefragt. Eine Internetrecherche führte zu einem Eintrag unter <http://blogs.myspace.com>. Dort wird, unter Bezug auf Angaben aus dem Institut für Rechtsmedizin der Universität Freiburg, O-Desmethyltramadol (neben Coffein) als Hauptwirkstoff der Kräutermischung genannt. Dies wird bestätigt durch Fußnote 17 auf Seite 21 eines EMCDDA-Spice-Themenberichts [1], in der eine Kräutermischung „Krypton“ mit einem Metaboliten des Tramadols als Wirkstoff erwähnt wird. O-Desmethyltramadol ist ein physiologischer, hepatogener Metabolit des Tramadols, der eine 2-4fach stärkere analgetische Wirkung als Tramadol hat [2]. Beide Substanzen sind derzeit im Betäubungsmittelgesetz genannt.

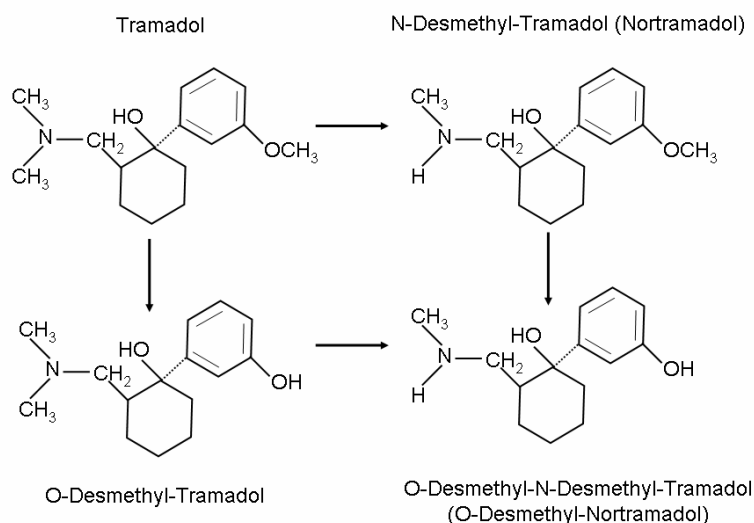


Abb. 1. Strukturformel und Metabolismus von Tramadol (nach [2]).

Ob „Krypton“ eine Parallelentwicklung zu „Spice“-Mischungen ist oder in Reaktion auf die verbesserte „Spice“-Inhaltsstoff-Analytik und –Sanktionierung in den Markt gebracht wurde, bleibt unklar. Der Nachweis eines Opioid-Missbrauchs auf der Basis von Kräutermischungen wie „Krypton“ ist insofern ein Novum, als dass noch keine Fälle in der Fachliteratur beschrieben sind. Im Unterschied hierzu berichten einschlägige Internetseiten recht ausführlich über Anwendung und Wirkweise dieser Kräutermischung, die im Unterschied zu „Spice“ eher nicht geraucht, sondern in Form eines „Teeaufgusses“ getrunken wird.

Wir berichten nachfolgend über einen „Krypton“-Missbrauch durch eine Drogenabhängige in einer suchttherapeutischen Einrichtung und möchten damit auf diese Variante von Kräutermischungen zum Räuchern oder Trinken aufmerksam machen.

2. Anamnese

Patientin

Es handelt sich um eine 33-jährige Opiatabhängige, die nach Buprenorphin-Substitution mit Beikonsum von Heroin, Cocain (Crack) und Benzodiazepinen sowie Alkohol stationär zur Entgiftung in einer Suchtklinik aufgenommen wurde. Anschließend wurde sie zur stationären Entwöhnungsbehandlung in einer Rehabilitationseinrichtung weiter behandelt. Die Aufnahmeuntersuchungen in der Rehabilitationseinrichtung auf Ausscheidung von Amphetaminen, Benzodiazepinen, Cannabis (THC-COOH), Cocainmetabolit (Benzoylecgonin), Methadon, Opiaten und Buprenorphin mit Teststreifen (nal von minden, Regensburg) im Urin waren negativ. Während der Entwöhnungstherapie werden alle 1-2 Wochen (je nach spezifischer Situation der Patienten) Urinkontrollen mit Teststreifen durchgeführt. Diese waren während des 4-monatigen Aufenthaltes der Patientin in der Therapieeinrichtung alle negativ (keine psychoaktiven Substanzen nachweisbar). Nach ca. drei Monaten Therapie zeigte die Patientin ein verändertes klinisches Bild und Verhaltensmuster mit zuletzt insbesondere engen Pupillen, Juckreiz, gesteigertem Antrieb und leichter Euphorie. Die daraufhin veranlassten Testungen auf Opiate und Tramadol/Tramadolmetabolit mit Teststreifen (nal von minden) waren erneut negativ. Der richtungsgebende Hinweis zum verdeckten Konsum von „Krypton“ kam schließlich aus der Patientengruppe selbst: Patienten hatten auf einem Ausgang die Kräutermischung in einem Headshop gekauft und in die Einrichtung eingebracht. Konfrontiert mit den LC-MS/MS- und GC-MS-Analyseergebnissen räumte die Patientin einen „Krypton“-Konsum von 3-4 Aufgüssen in der vergangenen Woche ein.

3. Material und Methoden

3.1. Drogenscreening

Das Drogenscreening erfolgte in der Rehabilitationseinrichtung mit Teststreifen der Firma nal von minden (Regensburg), im Bioscientia Labor mit CEDIA (ThermoFisher Scientific Microgenics). Zur Anwendung kamen die von den Herstellern empfohlenen [3,4] Cut-offs (Tab. 1).

3.2. LC-MS/MS-Multi-Target-Analyse

Probenvorbereitung: 200 µL Urin oder Kalibrator werden in 1,5 mL Probengefäße pipettiert. Anschließend werden in jedes Probengefäß 100 µL der Internen-Standard-Lösung (250 µg/mL) und 200 µL Acetonitril gegeben. Alle Proben werden gemischt und 5 min bei maximaler Drehzahl (13.000 U/min, 16.000 g) zentrifugiert (Galaxy 16 DH, VWR). Vom klaren Überstand werden jeweils 200 µL in die Vertiefungen einer 96-Deep-Well-Mikrotiterplatte (1,2 mL) pipettiert. 10 µL werden durch den Autosampler in das LC-MS/MS-System injiziert. Das Analysenverfahren wurde primär für Tramadol-Bestimmungen in Serum entwickelt, validiert und DIN17025 akkreditiert. Für den vorliegenden Fall wurde dieses Verfahren für Urin modifiziert.

LC: ThermoFinnigan Surveyor MS Pump Plus; 200 µL/min; 50% (v/v) Aqua (0,1% v/v HCOOH), 50% (v/v) Acetonitril (0,1% v/v HCOOH); 4 min Laufzeit; Säule: Thermo BioBasic -18 100x2.1 mm; Säulenofen: 28°C (MayLab MistraSwitch); Probengeber: PAL HTC, Full-Loop-Modus, Überfüllung mit 10µL bei 3µL Probenschleife.

MS/MS: ThermoFisher Scientific Quantum Ultra Triple-Quadrupol-Massenspektrometer; positiver ESI-Modus; Kollisionsgas: Argon; Software: XCALIBUR 2.0.7.

SRM (Kollisionsenergie eV): Tramadol: 264,19→42,278 (30), 264,19→56,208 (20), 264,19→58,228 (20); Tramadol-¹³C₁D₃: 268,21→42,272 (14), 268,21→56,179 (43), 268,21→58,211 (10); O-Desmethyltramadol: 250,17→42,196 (70), 250,17→58,118 (15), 250,17→77,207 (70); N-Desmethyltramadol: 250,17→44,1 (14), 250,17→232,2 (9), 250,17→121,0 (29); Mitragynin [5]: 399→174 (40), 399→226 (40), 399→238 (40).

Tramadol, O- und N-Desmethyltramadol und Tramadol-¹³C₁D₃ lieferte Promochem (Wesel).

4. Ergebnisse

Tabelle 1 fasst die Ergebnisse der Drogenscreenings in der Rehabilitationseinrichtung und im Bioscientia-Labor zusammen.

Tab. 1. Drogenscreeningsergebnisse im Urin einer Opiatabhängigen in der stationären Rehabilitation (Teststreifen nal von minden; CEDIA ThermoFisher Scientific Microgenics; Cut-offs lt. Herstellerangaben in [3,4]).

Urin	Teststreifen (cut-off ng/mL)	CEDIA (cut-off ng/mL)
Amphetamine	negativ (<1000)	negativ (<500)
Barbiturate	nicht getestet	negativ (<200)
Benzodiazepine	negativ (<300)	negativ (<100)
Benzoylcegonin	negativ (<300)	negativ (<150)
Buprenorphin	negativ (<10)	negativ (<5)
EDDP	nicht getestet	negativ (<100)
Ethylglukuronid (EIA)	nicht getestet	negativ (<100)
Methadon	negativ (<300)	nicht getestet
Opiate	negativ (<300)	negativ (<300)
Oxycodon	nicht getestet	negativ (<100)
THC-COOH	negativ (<50)	negativ (<25)
Tramadol	negativ (<100)	nicht getestet
+ O-Desmethyltramadol	negativ (<10000)	nicht getestet
+ N-Desmethyltramadol	negativ (<250)	nicht getestet
Kreatinin	nicht bestimmt	1117 mg/L

Die Multi-Target-Analyse mit LC-MS/MS bzgl. der in Tabelle 1 genannten Drogengruppen verlief negativ (nicht nachweisbar). Tabelle 2 fasst die positiven LC-MS/MS-Analysenergebnisse zusammen. Eine im gleichen Beobachtungszeitraum genommene Blutprobe wurde negativ auf Tramadol getestet (LC-MS/MS < 50 ng/mL, d. h. kleiner als untere analytische Berichtsgrenze).

Tab. 2. Ergebnisse der LC-MS/MS-Multi-Target-Analyse.

Urin	LC-MS/MS
Tramadol	<50 µg/L*
O-Desmethyltramadol	ca. 9,1 mg/L* (ca.8,1 mg/g Kreatinin)
N-Desmethyltramadol	nicht nachweisbar
Mitragynin	nachweisbar**
Coffein	2,9 mg/L (2,6 mg/g Kreatinin)

*bestätigt durch GC-MS in externem Labor
**qualitativ, auf Basis von SRM in [5]

5. Diskussion

Wie die Beiträge zu den „Spice“-Räuchermischungen und deren Inhaltsstoffen in diesem Heft zeigen [1,6,7], ist die Drogenszene weiter erfinderisch und experimentierfreudig. Durch die Dotierung von äußerlich rein pflanzlichen Kräutermischungen mit synthetischen Drogen wird eine Flexibilität in der Galenik von Drogenpräparaten erreicht, die in den nächsten Jahren die Herausforderung für die Drogenanalytik, Suchttherapie und –prävention darstellen könnte.

Während wesentliche Fragen zum „Spice“ noch unbeantwortet sind, z. B.: Warum dauerte es ca. 3 Jahre bis das pharmakologische Prinzip der „Spice“-Mischungen erkannt wurde? Sind die „Spice“-Inhaltsstoffe gesundheitsschädlich? Wer fügt wo und wie die synthetischen Zusatzstoffe den, in ihrer herbalen Zusammensetzung noch immer unklaren, Kräutermischungen bei? [1], tauchen schon neue Fragen zu neuen Präparationen (Kräutermischungen, wie „Krypton“) auf.

Laut Anbieter soll „Krypton“ Kratomblätter und –extrakte enthalten. Hinweise auf die Dotierung mit synthetischen Stoffen, wie z. B. Tramadol(metaboliten) werden nicht gegeben (z. B. www.spiceverkauf.de). Kratom (*Mitragyna speciosa*) ist ein 3-4 m hoher, in Südostasien beheimateter Baum. Eine ausführliche Beschreibung der Blätter und Nebenblätter, die für eine makro- und mikroskopische Untersuchung von „Krypton“-Mischungen interessant sein könnte, findet sich in [8]. *Mitragyna speciosa*-Blätter enthalten eine Vielzahl von Indol- und Oxindol-Alkaloiden (15 nach [8]), u. a. Speciociliatin, das peroral dem Codein ähnliche analgetische und noch stärkere antitussive Wirkungen bei einem Minimum an Nebenwirkungen hat. Mitragynin (Abb. 2) soll nach „Wikipedia“ das Hauptalkaloid der Blätter sein. Es wirkt dem Cocain ähnlich auf das Zentralnervensystem [8].

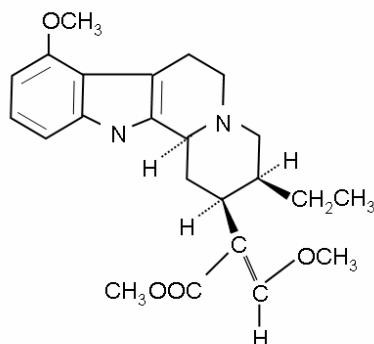


Abb. 2. Strukturformel von Mitragynin (nach Merck Index, 1983)

Überdosierung führt zu Erbrechen, Schwindel, Muskelstarre und -zittern sowie undefinierten Herzsymptomen [8]. Die Blätter von *Mitragyna speciosa* finden in den o. g. Gebieten unter dem Namen „Kratom“ als Opiumersatz Anwendung, angeblich auch zur Abgewöhnung des Opiums [8]. Es ist nicht gesichert, dass „Krypton“ überhaupt Blätter oder natürliche Extrakte von *Mitragyna speciosa* enthält. Angeblich wird der Mischung „50X“ ein Extrakt aus Kratombaumblättern zugesetzt (www.spiceverkauf.de). Tatsächlich konnten wir Mitragynin im Urin unserer Patientin mit einer qualitativen LC-MS/MS-Analyse unter Verwendung der SRM aus [5] nachweisen (Tab. 2). Es ist aber dennoch nicht unwahrscheinlich, dass der Kratombaum vorrangig als Werbeträger für eine vorgeblich rein pflanzliche Räucher Mischung und damit der Vertuschung der wahren Inhaltsstoffe dienen soll.

Nach [2] werden ca. 29% einer oralen Tramaldosis unmetabolisiert innerhalb von 3 Tagen über den Urin ausgeschieden, 17% als N-Desmethyltramadol. Das Fehlen von Tramadol und N-Desmethyltramadol im Urin der Patienten schließt damit eine Tramadol-Einnahme innerhalb der letzten 3 Tage vor Urinabgabe mit hoher Sicherheit aus. Die Präsenz von O-Desmethyltramadol und Mitragynin sprechen dagegen für einen Konsum von „Krypton“ wenige Tage vor der Urinkontrolle. Durch die in Tab. 1 und 2 gezeigten Analyseergebnisse wird schließlich der von der Patientengruppe gegebene Hinweis auf „Krypton“-Missbrauch durch die Patientin bestätigt. Die Präsenz von Mitragynin im Urin der Patientin ist jedoch kein Beleg für die Anwesenheit von Kratombblättern in „Krypton“. Es ist auch denkbar, dass Mitragynin der Mischung zugegeben wird (s. o.), um die Aura einer rein herbalen Mischung zu wahren und vom synthetischen Opioid abzulenken.

Mit „Krypton“ wird aus Sicht der Autoren eine neue Qualitätsstufe der Manipulation vorgeblich harmloser Kräutermischungen erreicht. Während synthetischen Cannabinoiden (bei Ignorierung aller potenziellen gesundheitlichen Risiken) noch eine gewisse Harmlosigkeit unterstellt werden könnte, ist dies bei großen Mengen eines, im Vergleich zu den Opiaten zwar geringer atemsuppressiv wirkenden [2], Opioids wie O-Desmethyltramadol noch weniger akzeptabel. Im beschriebenen Fall wurde die „Krypton“-Mischung von einer langjährigen Opiat-Konsumentin mit einer hohen Toleranzschwelle gegenüber Opiaten/Opioiden und entsprechender Verträglichkeit der Kräuteraufgüsse konsumiert. Für Opiat/Opioid-Unerprobte sollten sich deutlich stärkere Haupt- und Nebenwirkungen einstellen, nicht nur bei extremen Konsumformen wie dem jüngst von Krämer auf dem 8. Expertentreffen Drogenanalytik in Bad Griesbach filmisch gezeigten „Eimerrauchens“ von „Spice“ [9].

„Spice“ und nun auch „Krypton“ machen deutlich: Ein Drogenkonsum außerhalb der gewohnten Muster ist mit Teststreifen oder sonstigen Immunoassays oft nicht nachweisbar. So zeigt lt. aktueller Kreuzreaktivitätenliste der Opiat-CEDIA (ThermoFisher Scientific Microgenics) keine Kreuzreaktivität mit Tramadol, während Angaben zur Kreuzreaktivität mit O-Desmethyltramadol fehlen [10]. Der in der Rehabilitationseinrichtung benutzte Tramadol-Teststreifen (nal von minden) zeigt zwar Kreuzreaktivität mit O-Desmethyltramadol, der Cutoff von 10 mg/L [3] ist jedoch zu hoch. Die Beschränkung auf wenige Vertreter ausgewählter Substanzgruppen, wie z. B. in den neuen Beurteilungskriterien für die Fahreignungsbegutachtung [11] birgt ein steigendes Risiko für falsch-negative Drogenscreening-Befunde.

Wie auch beim „Spice“-Phänomen zeigt sich im beschriebenen Fall die Notwendigkeit einer guten Zusammenarbeit von Drogenanalytik und Suchttherapie, um mit der schnellen Entwicklung neuer und der Zusammenstellung bereits bekannter Substanzen Schritt halten zu können. Wenn Patientinnen und Patienten gezielt Substanzen konsumieren, deren Nachweisbarkeit nicht ohne weiteres gegeben ist, müssen therapeutische Angebote ohne Erfolg bleiben und reduzieren sich eventuell gar auf einen Wettlauf von Konsum und Kontrolle. Nützlich ist hier die klinische Erfahrung, die im geschilderten Fall Wochen vor dem konkreten Nachweis

des Konsums die Anzeige des Problems erbrachte und im weiteren Verlauf die Identifikation der konsumierten Substanz durch die Drogenanalytik anstieß.

In den hier beschriebenen Vorgängen um den Konsum von „Krypton“ offenbart sich ein weiteres Mal eine Grauzone zwischen legalem und illegalem Konsum, beinahe möchte man die Kategorien „noch legal“ oder „halb legal“ dieser traditionellen Einteilung hinzufügen. Während in Internetforen wie z.B. www.eve-rave.ch schon der Gebrauch und die Wirkung von „Krypton“ ausführlich diskutiert wird, fehlen wissenschaftliche Beiträge bisher weitgehend. Es zeigen sich hier Geschwindigkeitsunterschiede zwischen den Akteuren bei der Entwicklung, Information und Verbreitung neuer Präparationen oder Substanzen und Einrichtungen und Verbänden der Suchthilfe wie auch staatlichen Stellen.

6. Schlussfolgerung

Ein pharmakologisches Prinzip der „Krypton“-Kräuter- oder Räuchermischung ist O-Desmethyltramadol. Es ist als neue Zielsubstanz (Target) in der Drogenanalytik im Zusammenhang mit Räucher- und Teemischungen aufzunehmen.

Zukünftig werden nur allgemeine Suchanalysen (Multi-Target-Analysen) und eine noch engere Zusammenarbeit zwischen Drogenanalytik und Suchttherapeuten eine adäquate und damit erfolgreiche Reaktion auf die neuen Drogentrends sein.

7. Danksagung

Die Tramadol- und O-Desmethyltramadol-GC-MS-Vergleichsanalysen wurden von Dipl.-Ing. August Göbel (Medizinisches Labor Bremen) durchgeführt.

8. Literatur

- [1] EMCDDA. Thematic papers. Understanding the „Spice“ phenomenon. www.emcdda.europa.eu. Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung in Toxichem Krimtech 2010;77(1):29-45.
- [2] Baselt RC. Disposition of toxic drugs and chemicals in man. Biomedical Publications, Foster City, California, 2008:1573-1576.
- [3] nal von minden. Drug Screen Tauchtest (single & multi) Package insert 060608.
- [4] ThermoFisher Scientific Microgenics: CEDIA Test instructions. CD-ROM, 2009.
- [5] Lu S, Tran BN, Nelsen JL, Aldous KM. Quantitative analysis of mitragynine in human urine by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J Chromatogr B 2009;877(24):2499-2505.
- [6] Giebelmann R, Riedl KH, Logemann E. Kulturgeschichtliches zu Pflanzen im „Spice“. Toxichem Krimtech 2010;77(1):4-7.
- [7] Westphal F, Junge T, Sönnichsen F, Rösner P, Schäper J. Ein neuer Wirkstoff in SPICE-artigen Kräutermischungen: Charakterisierung von JWH-250, seinen Methyl- und Trimethylsilyl-derivaten. Toxichem Krimtech 2010;77(1):8-22.
- [8] Blaschek W, Ebel S, Hackenthal E, Holzgrabe U, Keller K, Reichling J, Schulz V (Hrsg.). Hagers Enzyklopädie der Arzneistoffe und Drogen. Band 10 (Lyc-Mos), Springer und Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2007:945-946.
- [9] Krämer T. Spice und andere Drogen. 8ter ThermoFisher Scientific Expertenworkshop Neue Aspekte und Entwicklungen in der Drogenanalytik. Bad Griesbach, 2009, CD-ROM.
- [10] ThermoFisher Scientific Microgenics. Drugs of Abuse CEDIA® Cross-Reactivity Performance Guide (Version 2008) mit Cross-Reactivity Supplementary Data CEDIA® (Version April 2008)
- [11] Schubert W, Mattern R (Hrsg.). Beurteilungskriterien – Urteilsbildung in der Medizinisch-Psychologischen Fahreignungsdiagnostik. Kirschbaum Verlag, Bonn, 2009.