

Zur Diskussion

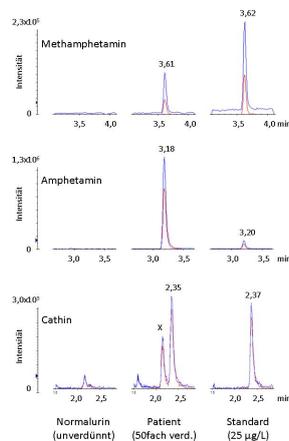
Cathin (Pseudonorephedrin) – ein Amphetamin-Metabolit?

Torsten Arndt und Karsten Stemmerich

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

In unserem klinisch-toxikologischen Labor werden monatlich bis zu 200 Bestätigungsanalysen für 32 (Designer-)Amphetamine in Urin durchgeführt. Zum Einsatz kommt eine nach den Kriterien des College of American Pathologists (CAP) sowie der DIN EN ISO/IEC 17025 akkreditierte LC-MS/MS-Methode unter Verwendung eines Sciex QTRAP 4500 Massenspektrometers. Identifikationskriterien sind die relative Retention, 2 Massenübergänge (MRM) und deren Intensitätsverhältnis jeweils mit Toleranzen gemäß den Vorgaben der GTFCh.

Die von uns positiv getesteten Urine enthielten bisher mehrheitlich Methamphetamin und/oder Amphetamin, wenige MDMA, MDA oder 4-Methylmethcathinon. Beobachtungen, dass in Urinproben mit exzessiver Methamphetamin- und/oder Amphetamin-Ausscheidung oft zusätzlich Norephedrin und Pseudonorephedrin (Cathin) nachweisbar sind, führten zu der Frage, ob Cathin ein bis dato noch unbekannter Amphetamin-Metabolit sein könnte.



Diese Diskussion wurde durch eine Urinprobe eines in der veterinärmedizinischen Notaufnahme behandelten Peruanischen Nackthundwelpen (Perro sin pelo del Perú) mit Verdacht auf eine Amphetamin-Intoxikation belebt. Der Welpen hatte nach Auskunft des Hundehalters akzidentiell vermutlich Crystal Meth aufgenommen (Abb. 1).

Abb. 1. Patient und Ionenchromatogramme von Hundenormalurin, 50fach verdünntem Patienturin und Standard in synthetischer Urinmatrix (Surine). X: Norephedrin, nicht im Kalibrator.

Tatsächlich fanden wir in der 12 Stunden nach der vermutlichen Methamphetamin-Aufnahme gewonnenen Urinprobe des Welpen Amphetamin (22000 µg/L), Methamphetamine (650 µg/L), Cathin (3000 µg/L) und Norephedrin und damit das oben für humane Urinproben erwähnte Analytenspektrum (Abb. 1).

Die Metabolisierung von Methamphetamine zu Amphetamin und dessen β -Hydroxylierungsprodukt Norephedrin ist hinreichend bekannt (Übersichten in [1-4]). Über eine Cathin-Ausscheidung nach Methamphetamine- oder Amphetamin-Aufnahme wurde nach unserer Kenntnis weder für den menschlichen noch für den tierischen Organismus berichtet.

Cathin ist ein Alkaloid des Kathstrauches (*Catha edulis* (Vahl) Forssk. ex Endl.). Es wird zusammen mit dem Hauptalkaloid Cathinon und weiteren Alkaloiden durch langes Kauen aus dem Kathblatt extrahiert und über die Schleimhäute und den Speichel dem Blutkreislauf zugeführt [5,6]. Nach einstündigem Kauen von ca. ¼ der üblichen Kathmenge war Cathinon 22-26 Stunden und Cathin auch noch nach 80 Stunden im menschlichen Urin mit GC-MS nach-

weisbar [5,6]. Nach Toennes und Kauert [5] ist Cathinon, bei Ausschluss eines Beikonsums N-alkylierter Homologe, der spezifischste Marker zum Nachweis eines Kath-Konsums. Das Fehlen von Cathinon in unseren oben erwähnten, Cathin-positiven Urinen aus der humanmedizinischen Toxikologie wäre damit einerseits durch eine zu große Zeitspanne zwischen Kath-Konsum und Urinabgabe zu erklären. Andererseits könnte auch kein Kath-Konsum vorliegen haben, was zumindest im Fall unseres Hundewelpen aufgrund der oben erwähnten hauptsächlich Applikationsform naheliegender ist.

Eine mögliche Erklärung ergibt sich aus der Stereochemie der β -Hydroxylierung von Phenylethylaminen durch die aus dem Katecholamin-Metabolismus bekannte Dopamin- β -Hydroxylase. Für dieses Enzym wird übereinstimmend eine (S)-Stereo-selektivität beschrieben [4,7,8]. Im Fall von Amphetamin wird das S-Enantiomer (D-Amphetamin) β -hydroxyliert, das R-Enantiomer (L-Amphetamin) nur geringfügig oder nicht (Abb. 2).

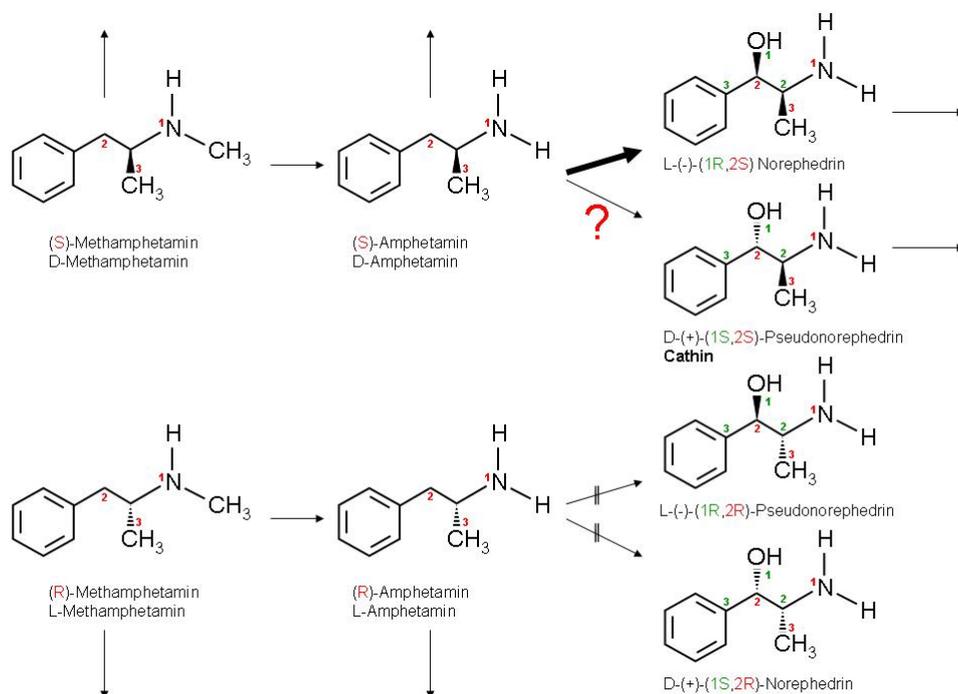


Abb. 2. Metabolismus von Methamphetamin und Amphetamin unter besonderer Berücksichtigung der β -Hydroxylierung durch die (S)-selektive Dopamin- β -Hydroxylase und der mit ihr verbundenen Stereoisomerie der Reaktionsprodukte. \rightarrow kennzeichnen nicht berücksichtigte Metabolisierungswege (nach Angaben in [2-4,7,8]).

Dementsprechend könnten im Urin nach Methamphetamin- oder Amphetamin-Konsum 2 der 4 theoretisch aus der β -Hydroxylierung eines Amphetamin-Racemats resultierenden Stereoisomere vorliegen: L-(-)-(1R,2S)-Norephedrin (Norephedrin) und D-(+)-(1S,2S)-Pseudonorephedrin (Cathin, Norpseudoephedrin) aus der β -Hydroxylierung von (S)-Amphetamin (D-Amphetamin). Die aus der L-Amphetamin- β -Hydroxylierung denkbaren Metabolite L-(-)-(1R,2R)-Pseudonorephedrin und D-(+)-(1S,2R)-Norephedrin würden dagegen nicht oder nur in sehr geringen Mengen ausgeschieden. Möglicherweise waren die in den 50-70er Jahren des vorigen Jahrhunderts zum Studium des Phenylethylamin-Metabolismus eingesetzten Analysetechniken [2,7-13] für den Nachweis von Cathin zu unempfindlich und/oder zu wenig selektiv, um Cathin von seinem Stereoisomer Norephedrin abzutrennen.

Letztlich könnte auch eine Verunreinigung des Methamphetamins mit dem Synthesausgangsstoff (S)-Pseudoephedrin und dessen in vivo Desmethylierung zu Cathin unsere Befunde und die Präsenz von Cathin in Abwesenheit von Cathinon erklären. Ephedrin und

Pseudoephedrin stehen uns derzeit als überwachungspflichtige Grundstoffe für entsprechende Analysen nicht zur Verfügung.

Die Aufklärung des Mechanismus hinter der beobachteten Cathin-Ausscheidung nach Methamphetamin- oder Amphetamin-Konsum und die Beantwortung der Frage, ob die aus der Literatur bekannten speciesabhängigen Unterschiede im Methamphetamin- und Amphetamin-Metabolismus [9,10,12] auch die Bildung von Cathin in Hunden betreffen (was die vlgw. hohe Cathin-Ausscheidung im Urin des Hundewelpen erklären könnte), bleibt aus unserer Sicht in vivo und in vitro Experimenten mit Stereoisomeren von Methamphetamin und Amphetamin vorbehalten. Möglicherweise gibt unser Bericht hierzu einen ersten Anstoß.

Eine ausführliche Darstellung des Falls aus Sicht der Veterinärmedizin wurde eingereicht [14].

Literatur

- [1] Baselt RC. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man. 10th ed., Biomedical Publications, Seal Beach, California, USA, 2014.
- [2] Axelrod J. Metabolism of epinephrine and other sympathomimetic amines. *Physiological Reviews* 1959;39:751-776.
- [3] Musshoff F. Illegal or legitimate use? Precursor compounds to amphetamine and methamphetamine. *Drug Metabolism Reviews* 2015;32:15-44.
- [4] Kraemer T, Maurer HH. Toxicokinetics of amphetamines: metabolism and toxicokinetic data of designer drugs, amphetamine, methamphetamine, and their N-alkyl derivatives. *Therap Drug Monit* 2002;24:277-289.
- [5] Toennes SW, Kauert GF. Excretion and detection of cathinone, cathine, and phenylpropanolamine in urine after khat chewing. *Clin Chem* 2002;48:1715-1719.
- [6] Toennes SW, Harder S, Schramm M, Niess C, Kauert GF. Pharmacokinetics of cathinone, cathine and norephedrine after the chewing of khat leaves. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:125-130.
- [7] Gunne L-M, Galland L. Stereoselective metabolism of amphetamine. *Biochem Pharmacol* 1967;16:1374-1377.
- [8] Taylor KB. Dopamin-β-Hydroxylase. Stereochemical course of the reaction. *J Biol Chem* 1974;249:454-458.
- [9] Dring LG, Smith RL, Williams RT. The metabolic fate of amphetamine in man and other species. *Biochem J* 1970;116:425-435.
- [10] Caldwell J, Dring LG, Williams RT. Metabolism of [¹⁴C]methamphetamine in man, the guinea pig and rat. *Biochem J* 1972;129:11-22.
- [11] Caldwell J, Dring LG, Williams RT. Norephedrine as metabolites of [¹⁴C]amphetamine in urine in man. *Biochem J* 1972;129:23-24.
- [12] Sinsheimer JE, Dring LG, Williams RT. Species differences in the metabolism of norephedrine in man, rabbit and rat. *Biochem J* 1973;136:763-771.
- [13] Sever PS, Caldwell J, Dring LG, Williams RT. The metabolism of amphetamine in dependent subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1973;6:177-180.
- [14] Arndt T, Dick M, Müller MK, Schröfel S, Stemmerich K. Crystal Meth-Intoxikation eines Hundewelpen? – Zur Drogenanalytik in der Veterinärmedizin. *Tierärztl Prax*: eingereicht.

Foto: Müller MK. Klinik für Kleintiere, Universität Leipzig.

Abstract

Background: Clinical toxicological LC-MS/MS analyses for amphetamines in our lab yielded quite frequently cathine in the presence of large amounts of methamphetamine, amphetamine, and norephedrine, but no cathinone. The latter being considered the most specific marker of khat (*Catha edulis* (Vath) Forssk. ex Endl.) use. Most recently, we found a similar excretion pattern in a urine sample from a pup of a Peruvian Hairless dog (Perro sin pelo del Perú) after suspected accidental methamphetamine intake. **Methods:** We used an accredited LC-MS/MS method on a Sciex QTRAP 4500 mass spectrometer for the detection of 32 (designer) amphetamines. Identification criteria were relative retention time, 2 mass transitions, and their intensity ratio. **Results:** The urine, drawn 12 hours after the suspected methamphetamine intake by the pup, contained 22000 µg/L amphetamine, 650 µg/L methamphetamine, large amounts of norephedrine (L-(-)-(1R,1S)-norephedrin), and 3000 µg/L pseudonorephedrine (D-(+)-(1S,2S)-pseudonorephedrin; syn cathine), being a stereoisomer of norephedrine. Norephedrine was not a constituent of the calibrators and thus not quantified. **Discussion:** Urinary excretion of methamphetamine, amphetamine and norephedrine after methamphetamine intake is well known. An excretion of pseudonorephedrine has not been described so far. One explanation could be a co-consumption of khat, but this is most unlikely in the case of the pup and also due to the absence of cathinone in urine only 12 hours after the suspected substance intake. Another explanation could be the formation of norephedrine and pseudonorephedrine from β-hydroxylation of (S)-amphetamine by the stereoselective enzyme dopamine-β-hydroxylase. We wonder whether cathine is a minor metabolite of (S)-amphetamine which has not been detected in the past. Finally, a contamination of the methamphetamine with its basic substances from chemical synthesis, e. g. (S)-pseudoephedrine and its in vivo desmethylation to pseudonorephedrine could explain our findings. We consider in vivo and in vitro experiments with stereoisomers of methamphetamine and amphetamine important to assess whether pseudonorephedrine (cathine) is a naturally occurring metabolite of methamphetamine and amphetamine and whether there are species-specific differences in the underlying metabolic pathways.