

Vom Tüpfeltest zum LC-MS/MS-Messplatz – Forensische Toxikologie an der Justus-Liebig-Universität Gießen

Harald Schütz

ehem. Leiter der Abteilung für Alkoholologie und Toxikologie am Institut für Rechtsmedizin Gießen; Harald.F.Schuetz@forens.med.uni-giessen.de

Es erscheint reizvoll, das Goethe-Wort „*Die Geschichte einer Wissenschaft ist die Wissenschaft selbst*“ auch auf die Entwicklung der Forensischen Toxikologie an der Justus-Liebig-Universität Gießen anzuwenden.

Erst im Herbst 1964 war es möglich, an der Justus Liebig-Universität Gießen einen Lehrstuhl für Gerichtliche Medizin zu errichten. Rechtsmedizinische Themen wurden aber in Gießen bereits wesentlich früher behandelt und auch die Ursprünge der Forensischen Toxikologie lassen sich weit zurückverfolgen: So publizierte der Mediziner Ludwig Heinrich Leo Hilchen (1702-1753) Untersuchungen über Quecksilberintoxikationen. Auch Justus von Liebig (1803-1873) nahm als damals äußerst gefragter Sachverständiger beispielsweise zu den heute eher skurril anmutenden Fragen Stellung, „ob Grünspan beim Kochen mit Soße giftiger würde oder nicht“, „wie viel Strychnin man dem englischen Bier wegen eines Hopfenmangels zusetzen dürfe, um einen bitteren Geschmack zu erzeugen, ohne Leben und Gesundheit der Betroffenen zu gefährden“ oder „ob betrunkene oder sonstige liederliche Personen zur Selbstentzündung am Haupte neigen“.

Mit der Änderung der Lebensformen, insbesondere nach dem letzten Krieg, hatte sich auch die Kriminalität gewandelt. Immer häufiger waren Fälle aufzuklären, bei denen die morphologischen Erfahrungen früherer Generationen wenig nützten. Das Bild des Giftmordes (man denke in diesem Zusammenhang an die E-605-Mordfälle im Jahr 1954) stellte sich vielfach anders dar, als im vergangenen Jahrhundert. Ohne neue chemisch-toxikologische Untersuchungsmethoden war eine befriedigende Aufklärung vieler Todesfälle nicht mehr möglich.

Als der Lehrstuhl für Gerichtliche Medizin an der Justus-Liebig-Universität in Gießen im Herbst 1964 errichtet wurde, standen für den Nachweis von Giften (heute würde man von Fremdstoffen sprechen) nur Methoden zur Verfügung, über die man im Rückblick vielleicht lächeln mag. Man sollte aber nicht vergessen, dass auch mit diesen Verfahren, über Jahrhunderte oder sogar noch länger hinweg, Erkenntnisse gewonnen wurden, die uns auch heute noch trotz der Einfachheit der damaligen Methoden Achtung und Respekt abnötigen.

Denn auch 1964 war man, keinesfalls nur in Gießen, beispielsweise noch auf sogenannte „Tüpfeltests“ zur Detektion von Pflanzengiftstoffen (Alkaloiden) oder Brom (einem damals stark verbreiteten Schlafmittel) angewiesen. Jeder ältere Toxikologe erinnert sich sicher noch an die blumigen Namen der zur Identifizierung benutzten Reagenzien, die nach ihren Entdeckern „Dragendorff“, „Mandelin“, „Mecke“, „Fröhde“, „Marquis“ oder „Pellagrie“ benannt waren oder den Bromidnachweis nach Kisser. Man musste höllisch aufpassen, dass es beim Vorliegen von Fäulniserscheinungen an der Leiche nicht zu sog. „falsch-positiven“ Befunden kam, worunter man den positiven Ausfall der Probe trotz der Abwesenheit des Giftes versteht. Die Kriminalgeschichte (nachzulesen in dem spannenden „Handbuch für Giftmörder“ von Jürgen Thorwald) ist voll von tragischen Justizirrtümern und darauf basierenden Fehlurteilen mit sich häufig anschließenden Exekutionen.

Nicht selten wurde man als Toxikologe in den Sektionssaal gerufen, wenn der Schädel einer Leiche geöffnet wurde, da man glaubte, dass vor allem ein Chemiker über eine so empfind-

liche Spürnase verfügen würde, um beispielsweise seltene Lösungsmittel erkennen und vor allem differenzieren zu können. Es half häufig auch nicht, wenn man beteuerte, dass man wegen eines Schnupfens beim Riechen gehandicapt sei oder möglicherweise zur etwa knapp der Hälfte der Bevölkerung zähle, die wegen eines (tatsächlich existierenden!) genetischen Defektes nicht in der Lage sei Blausäure (Zyankali) zu riechen.





















Test-Nummer Medikament	Erhaltene Testfarben			
I Chlorpromazin				
	mg/die	100–300	300–600	600–900
		+	++	+++
				++++
II Promazin Pecazin				
	mg/die	100–300	300–600	600–900
		+	++	+++
				++++
III Thioridazin				
	mg/die	75–150	150–450	450–800
		+	++	+++
				++++
IV Imipramin				
	mg/die	25–50	50–75	75–150
		+	++	+++
				++++
V Universaltest auf Phenothiazine				
	mg/die	20–70	70–120	120–200
		+	++	+++
				++++
	mg/die	5+	6+	
		400–800	800–2000	

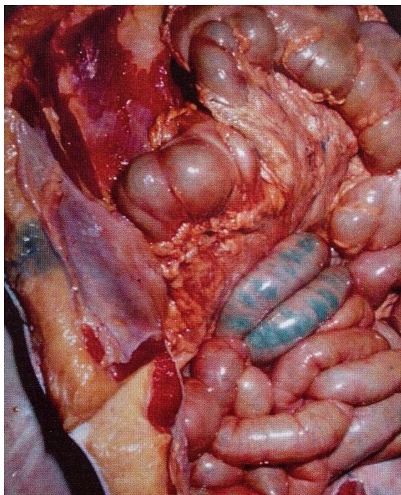
Abb. 1. Farbtabelle zur Auswertung der Reaktionen nach Forrest – ein historisches Beispiel für einen Tüpfeltest.
(nach M. Geldmacher-von Mallinckrodt).

Die Sinne waren daher damals ein wichtiges Werkzeug der forensischen Toxikologen, aber nahezu unglaublich erscheinen durchaus zuverlässig überlieferte Berichte über Rechtsmediziner der vorhergehenden Generation, die meist unter Verzicht auf einen Chemiker (Toxikologen), der damals in vielen Instituten durchaus keine Selbstverständlichkeit war, bereits im Sektionssaal mit fraglichen Tablettenresten eine „Geschmacksprobe“ anstellten, um danach zu entscheiden „Gift oder nicht“. Dieser Test beruhte auf der damals weit verbreiteten, meist zutreffenden Annahme, dass wirksame Gifte (häufig Alkaloide) meist bitter schmecken.

Zum Zeitpunkt der Gründung des Instituts für Rechtsmedizin in Gießen gab es jedoch in den meisten Gerichtsmedizinischen Instituten bereits einen Toxikologen (Chemiker oder Pharmazeut), dessen Stellung, Aufgabe und Reputation aber höchst unterschiedlich ausgeprägt sein konnte. Anlässlich der alljährlichen Kongresse traf man sich und da machte manche Anekdote die Runde. Angeblich gab es ein Institut, das der Toxikologe nur zusammen mit dem Hausmeister und den Reinemachefrauen durch den Seiteneingang betreten durfte. Dies war, wenn es wirklich zutraf, sicher nur ein Einzelfall. Es war damals aber gelegentlich so, dass der Toxikologe selbst bei einer Publikation mit vorwiegend naturwissenschaftlichem Inhalt (wenn überhaupt) nur mit einem Vermerk des Inhalts „für technische Mithilfe danke ich Herrn NN“ bedacht wurde. Ähnliche Situationen sind überliefert, wenn ein Toxikologe bei Gericht auftrat, seinen rein analytischen Befund (z.B. die Höhe einer Blutalkoholkonzentration) in das Verfahren einbrachte und anschließend noch zu Rückrechnungsfragen Stellung nehmen sollte. Nicht selten wurde ein medizinischer Gutachter gefordert, da man die Meinung vertrat, dass eine sog. Rückrechnung oder die Beurteilung eines Nachtrunkes nur von einem Arzt vorgenommen werden könne. Solche und ähnliche Probleme waren schließlich der Hauptgrund dafür, dass 1978 die Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie (GTFCh) mit dem Ziel ins Leben gerufen wurde, die Interessen der Toxikologen wirkungsvoller zu vertreten. Inzwischen besteht längst eine fruchtbare Koexistenz zwischen der GTFCh und der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin (DGRM) und die Mitgliedschaft in beiden Organisationen ist fast zur Regel geworden.

Der Verfasser hatte das Glück, unter vier Institutsleitern „dienen“ zu dürfen, die ausnahmslos einen vertrauensvollen, konstruktiven und fairen Umgang mit den beiden Toxikologen pflegten, von dem alle Seiten profitierten. Reibungsverluste, von denen man gelegentlich aus anderen Instituten hörte, gab es bei uns praktisch nicht.

Um noch einmal auf die damals in den späten 60er-Jahren verfügbaren Arbeitsmittel zurückzukommen: Man musste mit dem auskommen, was verfügbar war und dabei auf Analysenverfahren zurückgreifen (z. B. Sublimieren oder Umkristallisieren), die aus heutiger Sicht steinzeitlich anmuten. Hierzu einige Beispiele: Meist ging es darum, die Giftstoffe aus einer schwierigen Matrix zu isolieren, beispielsweise wenige Milligramm eines Schlafmittels aus einigen Gramm oder sogar Kilogramm Gehirn- oder Lebermasse. Glücklicherweise waren die damals benutzten Medikamente meist viel höher dosiert (z. B. 1000 mg Meprobamat) als die heute eingesetzten modernen Präparate (z. B. 0,25 mg Triazolam). Die damaligen Toxikologen mussten wahre Meister der Extraktionskunst sein und sich zur Isolierung der Komponenten eines Giftgemisches oft ausgeklügelter sog. Trennungsgänge bedienen, die wiederum historische Wurzeln hatten, wie z. B. das Verfahren nach Stas-Otto. Weiterhin waren einfache Techniken gebräuchlich, wie z. B. die Erkennbarkeit aufgrund äußerer Erscheinungen. So zeigt weißer Phosphor (z. B. aus militärischen Restbeständen, die auch heute noch an Küsten angeschwemmt und gelegentlich mit Bernstein verwechselt werden) an der Luft eine hellgrüne Chemolumineszenz, die im abgedunkelten Raum erkennbar ist. Derartige einfache Screeningverfahren waren besonders in Situationen erforderlich, in denen keinerlei analytische Möglichkeiten bestanden, wie beispielsweise anlässlich eines Forschungsaufenthaltes des Verfassers in kleinen Notfall-Laboratorien (Thailand 1978). Verbreitet waren auch Schmelzpunktbestimmungen fester Substanzen mit Hilfe eines Schmelzpunktmikroskops oder der sog. Koflerbank und Biologische Testverfahren, z.B. bei Vergiftungen mit Parathion (E 605). Man benutzte hierzu Zierfische (Guppys), die man dem Wasserdampfdestillat einer fraglichen Giftprobe kurz aussetzte. Eine Verengung der Pupille war typisch für E 605 und einige andere Pestizide. Unser Ehrgeiz bestand aber stets darin, die Tiere sofort nach Abschluss des Tests mit dem Antidot Atropin zu retten. Grundsätzlich mussten alle mit diesen einfachen Methoden gewonnenen Befunde hinsichtlich ihrer Plausibilität überprüft werden, ein Grundsatz, der übrigens auch heute noch gilt!



In einer Sektion bot sich der in Abb. 2 gezeigte Situs. Aus dem auffällig blau gefärbten Abschnitt des Dünndarms vermutete man zunächst eine Vergiftung mit Parathion (E 605), das üblicherweise den Warnfarbstoff Benzidinblau enthält. Diese Verdachtsdiagnose war jedoch nicht plausibel, da sich die fortgeschrittene Darmpassage nicht mit dem rasch wirkenden Gift Parathion vereinbaren lässt. Tatsächlich lag keine Vergiftung vor und der Darminhalt stellte sich als Rotkohl heraus, dessen Farbe wegen deren Indikatoreigenschaft im alkalischen Milieu nach blau umgeschlagen war.

Abb. 2. Historisches Beispiel zur Plausibilitätskontrolle.

Was die Arbeit in den Anfangsjahren des Instituts wesentlich erleichterte war die Bereitschaft der Pharmaindustrie, meist ohne jeglichen Bürokratismus, Arzneimittel für Referenzzwecke, häufig selbst in 100 Grammmengen, kostenlos zur Verfügung zu stellen. So verfügte unser Institut bald über eine Sammlung von weit über 2000 Wirkstoffen (darunter jeweils etwa über 50 Barbiturate und Benzodiazepine) mit denen man hervorragend analytisch arbeiten konnte.

In der Folgezeit ist diese Bereitschaft der pharmazeutischen Industrie leider nahezu zum Erliegen gekommen, was größtenteils auf die Verschärfung der BtM-Gesetzgebung zurückgeht, daneben aber auch mit Umstrukturierungen in den nunmehr zunehmend international vernetzten pharmazeutischen Großkonzernen verbunden ist. Früher hatte man in fast jeder Firma einen Ansprechpartner, zu dem sich oft im Lauf der Jahre ein Vertrauensverhältnis entwickelte und den man um Unterstützung bitten konnte. Nicht selten profitierte damals auch die Industrie, wenn unser Institut im Gegenzug bei der Entwicklung und Etablierung neuer analytischer Verfahren zum Nachweis half.

Es gab noch einen weiteren Unterschied zur heutigen Situation: In der Zeit der Institutsgründung war die Beschaffung vieler Gifte auch für Laien kein Problem. Man konnte in den ortsansässigen Läden praktisch alle hochgiftigen Substanzen für den Pflanzenschutz (z.B. E 605) oder die Schädlingsbekämpfung (z.B. Thallium) erwerben und möglicherweise sogar ein Kind mit dem Kauf beauftragen. Diese Substanzen, die heute unter Verschluss zu halten sind, waren leicht zugänglich, ebenso viele Metallgifte in Galvanisierbetrieben.

Ähnliches traf auf viele Arzneimittel zu, wie z.B. sog. Schlankheitsmittel (Amphetaminderivate u.a.), die ohne Verschreibungspflicht in jeder Apotheke zu erhalten waren. Allerdings war die Auswahl an Suchtstoffen, verglichen mit späteren Jahren, sehr begrenzt. Alkohol und Nikotin waren praktisch die einzigen „legalen Drogen“ und die berüchtigten „Rauschgiftwelten“, wie z.B. Cannabis, LSD, Kokain, Heroin sowie Designerdrogen, erreichten Gießen erst viel später und hatten ihren Ausgangspunkt meist in Kasernen der ortsansässigen ausländischen Streitkräfte. So vergingen praktisch Jahre seit der Gründung des Instituts, bis man die nur aus Lehrbüchern bekannten „stecknadelgroßen Pupillen“ nach Morphinabusus anlässlich einer Sektion im eigenen Institut beobachten konnte. Meist war der Opiatgebrauch auch auf Angehörige der Heilberufe beschränkt, da diese erfahrungsgemäß einen leichteren Zugang zu den entsprechenden Medikamenten bzw. Suchtstoffen haben.

Einem zeitlichen Wechsel war auch die Auswahl der als Suchtstoffe oder Mord- bzw. Suizidgifte benutzten Substanzen unterworfen. Als das Gießener Institut gegründet wurde, standen Chloralhydrat, Barbiturate, Bromcarbamide und Methaqualon im Vordergrund. Stets war aber ein Wechsel in der Häufigkeit der Verwendung einer bestimmten Substanz dann zu erwarten, wenn ein bis dato frei verkäuflicher Wirkstoff der ärztlichen Verordnungspflicht (Rezeptpflicht) unterstellt wurde. Nicht selten beschränkten sich die Arzneimittelhersteller in diesen Fällen darauf, einem neuen Präparat lediglich die Bezeichnung „NEO-“ voranzustellen und so wurden beispielsweise bei vielen Schmerz- und Schlafmitteln praktisch über Nacht die nunmehr „rezeptpflichtigen“ durch „rezeptfreie“ Wirkstoffe ersetzt und diese Strategie wurde nicht selten wiederholt angewandt. Auf Vorhalte gaben die Hersteller häufig an, dass die „Bewerbung“ einer Spezialität mit einem neuen Handelsnamen so hohe Kosten verursachen würde, dass dies unzumutbar sei und mit dem Präfix „NEO-“ o.ä. abgegolten wäre. Wir wurden auf einen solchen Wechsel in der Regel dann aufmerksam, wenn sich die Notfälle in den Intensivstationen des Klinikums beim Wechsel der Inhaltsstoffe, beispielsweise eines Schlafmittels, dadurch häuften, dass das von den meist älteren Patienten gewohnte und häufig auch leider überdosierte Medikament jetzt durch einen neuen Stoff mit anderem Wirkmechanismus ersetzt wurde.

Wenn damals auch die technischen Möglichkeiten, verglichen mit heute, geradezu als dürftig zu bezeichnen waren, so hatten die Anfangsjahre doch einen ganz entschiedenen Vorteil: Dieser bestand darin, dass die Anzahl der Analysen in der Laborroutine sehr überschaubar war und besonders in den Ferienmonaten immer wieder Phasen eintraten, in denen man ungestört forschen konnte. Hier bewahrheitete sich die alte Regel, dass „die Langeweile der Humus ist, auf dem die schöpferischen Gedanken sprießen“. Demgegenüber wird in der Neujahrsbotschaft 2015 des Präsidenten der GTFCh (Prof. Dr. Dr. Tönnes) zu Recht eine ständig zuneh-

mende „Arbeitsverdichtung“ beklagt, die Forschungs- und damit zusammenhängende Publikationsaktivitäten inzwischen ganz erheblich erschwert.

Einen Aufschwung erfuhr die forensische Toxikologie mit der Einführung der chromatographischen Methoden. Zur Erstausrüstung unseres Instituts zählte damals noch die Papierchromatographie (PC) mit ihren großen und unhandlichen Entwicklungstanks, die später als Schirmständer Verwendung fanden. Diese Methode wurde aber bereits in den späten 60er-Jahren durch die wesentlich elegantere und vor allem schnellere Dünnschichtchromatographie (DC) abgelöst, deren wesentlicher Protagonist Egon Stahl aus Saarbrücken war.

Eine weitere Bereicherung erfuhr der Gerätepark durch die Anschaffung leistungsfähiger Fotometer (ZEISS PM Q-II sowie später UNICAM SP 800), mit denen z.B. Kohlenmonoxidvergiftungen rasch erkannt werden und auch hinsichtlich der Arzneistoffe valide Datenbanken etabliert werden konnten. Analoges galt für die Infrarot-Spektroskopie (IR), bei der mit einem Spektralfotometer von PERKIN ELMER früher für nicht möglich gehaltene Nachweissicherheiten bei allerdings gestiegenem Substanzbedarf zu erzielen waren. Der Preis nötigte damals allerdings Respekt ab, denn er entsprach dem Gegenwert eines Porsches. Lange Zeit schmerzlich vermisst wurde ein Massenspektrometer (MS), das erst verhältnismäßig spät angeschafft werden konnte.

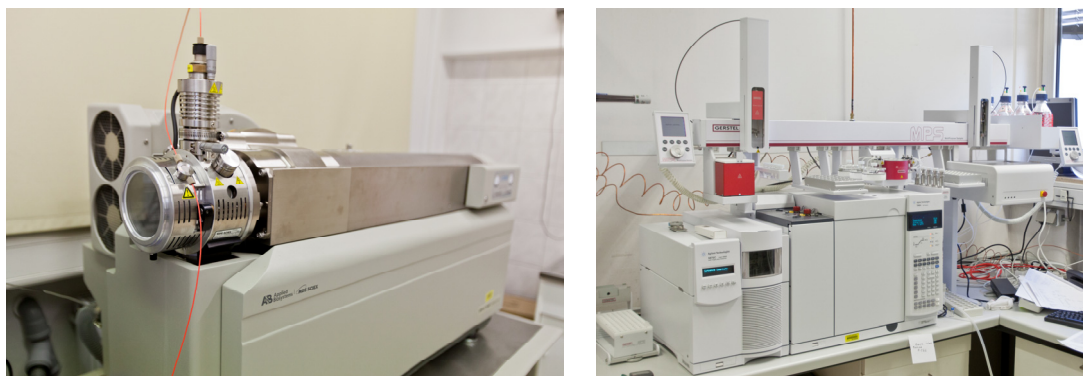


Abb. 3. Moderne Massenspektrometrie-Messplätze am Institut für Rechtsmedizin der Universität Giessen.

Ein besonderer Schwerpunkt lag seit Gründung des Instituts auf der Analytik der Benzodiazepine, einer neuen Klasse von Tranquilizern und Hypnotika, die damals nach der Entdeckung durch Leo H. Sternbach ihren „Siegeszug“ um die Welt antrat und im hiesigen Institut besonders hinsichtlich ihrer Analytik intensiv bearbeitet wurde.

Was dem Verfasser abschließend noch am Herzen liegt ist die Versicherung, dass es in der Forensischen Toxikologie keinesfalls immer nur darum geht, an der Aufklärung von Straftaten oder gar Verbrechen mitzuwirken – dieser Eindruck könnte leicht im Hinblick auf die zahlreichen spektakulären Fälle entstehen –, sondern dass er gemeinsam mit seinem langjährigen toxikologischen Kollegen Dr. Dietrich Post auch bei der häufig lebensrettenden Aufklärung von Vergiftungen im Bereich des Klinikums (Intensivstationen, Kinderklinik u.a.) oder externer Krankenhäuser (häufig während der Nachtstunden) einen Beitrag zur Rettung von Leben leisten konnte.

Ich möchte abschließend versichern, dass ich mich an keinen Tag in meiner fast 50-jährigen Tätigkeit als forensischer Toxikologe in der Rechtsmedizin Gießen erinnern kann, an dem Langeweile aufgekommen wäre, wenn man einmal von der eingangs geschilderten „Gründerzeit“ absieht. Meine Begeisterung für die Forensische Toxikologie führte sogar dazu, dass ich selbst noch viele Jahre im sog. Altersruhestand dem Fach eng verbunden bin, jetzt freilich nicht mehr im Labor sondern als „Schreibtischtäter“.

Die geschilderten Aufgaben wurden auch von den Nachfolgern, Frau Dr. Heike Wollersen, Herrn Dr. Freidoon Erdmann und Herrn Florian Veit, sowie ihren Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern in verantwortungsvoller Weise fortgeführt.

Vor allem konnte auch dank der unermüdlichen Initiative des neuen Institutsleiters (Herrn Prof. Dr. Dr. Reinhard Dettmeyer) die Geräteausstattung beträchtlich erweitert werden, wobei modernste Analysenverfahren zum Einsatz kommen, die allerdings den vorher bereits als hoch empfundenen Kostenrahmen nochmals beträchtlich sprengen. Noch mehr als früher gilt aber der Grundsatz „Gute Analytik kann nicht billig sein“ und auch in der jüngsten Zeit gilt es vielfach von außen erhobenen Einsparungs- und Rationalisierungsstrategien entgegenzutreten, unter denen die Qualität und Validität der Resultate leiden würde, was angesichts der Konsequenzen falscher Befunde sowohl im Rahmen der Krankenversorgung als auch bei forensischen Fragestellungen verhängnisvoll wäre.



Abb. 4. Die Senioren der forensischen Toxikologie im Jubiläumsjahr 2015. V.l.n.r.: PD Dr. Dietrich Post (90), Prof. Dr. Harald Schütz (73) und Dr. Freidoon Erdmann (65)

Die forensische Toxikologie wird auch künftig ein Fach sein, das Wissenschaftler unterschiedlicher Fachrichtungen in seinen Bann zieht und vielfältige Entwicklungsmöglichkeiten bietet. So bleibt der Forensischen Toxikologie in Gießen von ganzem Herzen zu wünschen: „ad multos annos“.

Hinweis: Im Dezember 2015 erschien die Festschrift „50 Jahre Institut für Rechtsmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen“ im Verlag Lehmanns Media in Berlin (ISBN 978-3-86541-785-5). Sie hat einen Umfang von 185 Seiten und enthält Beiträge auch aus anderen Teilgebieten der Rechtsmedizin, weiterhin zahlreiche detaillierte Fallschilderungen.