

Tödliche Intoxikation mit dem Designer-Opioid U-47700

Sabrina Lehmann, Daniela Teifel, Markus Alexander Rothschild,
Hilke Andresen-Streichert

Institut für Rechtsmedizin, Medizinische Fakultät der Universität zu Köln,
Melatengürtel 60/62, 50823 Köln; Sabrina.lehmann@uk-koeln.de

Kurzfassung

Diese Kasuistik beschreibt eine tödliche Intoxikation mit dem potenten Designer-Opioid U-47700. Ein 24-Jahre alter Mann wurde tot auf einer landwirtschaftlichen Nutzfläche aufgefunden. Bei ihm wurde ein Päckchen mit einem weißen Pulver und der Aufschrift „U-47700“ sichergestellt. Es wurde eine Obduktion angeordnet, bei welcher unter anderem Femoralblut, Herzbeutelflüssigkeit und Urin für chemisch-toxikologische Untersuchungen asserviert wurden. Das sichergestellte Pulver und die Körperflüssigkeiten wurden mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS) und Flüssigchromatographie-Tandem/Massenspektrometrie (LC-MS/MS) auf neue psychoaktive Substanzen (NPS) analysiert. Es konnte bestätigt werden, dass es sich bei dem Pulver um die Substanz U-47700 handelt. Zudem konnten folgende Konzentrationen des Opioids semi-quantitativ in den Körperflüssigkeiten bestimmt werden: Femoralblut ca. 1,52 mg/L, Herzbeutelflüssigkeit ca. 0,67 mg/L und Urin ca. 1,35 mg/L. Weiterhin wurden im Femoralblut die Substanzen Venlafaxin, Desmethylvenlafaxin, Trazodon, Nordiazepam, Coffein und Theophyllin nachgewiesen. Todesursächlich war eine akute Intoxikation mit der Substanz U-47700.

1. Einleitung

Zu den Opioiden zählen natürliche (bspw. Morphin, Codein), halb-synthetische (bspw. Hydrocodon, Oxycodon, Diacetylmorphin) oder voll-synthetische Substanzen (bspw. Fentanyl, Sufentanyl), welche an Opioidrezeptoren binden und aufgrund ihrer analgetischen, sedierenden und anxiolytischen Eigenschaften als Arzneimittel eingesetzt werden. Infolge ihrer Rauscheigenschaften werden Opioide häufig auch als Missbrauchsdrogen konsumiert. Um die Nutzung der Wirkstoffe als Missbrauchsdroge zu unterbinden, unterstehen in Deutschland die meisten opioiden Schmerzmittel dem Betäubungsmittelgesetz (BtMG).

Im Zeitraum zwischen 2009 und 2016 wurden auf dem europäischen Drogenmarkt 25 neue synthetische Opioide (NSO) registriert [1]. Dabei wird zwischen zwei Gruppen von NSO unterschieden: Den Fentanylderivaten, wie beispielsweise Acetyl-, Butyryl- oder Furanylfentanyl, sowie den nicht-fentanyl-basierenden NSO, wie z. B. U-47700, U-50488, AH-7921 oder MT-45. Da NSO bei Markteintritt vorerst keinen nationalen und internationalen Regelungen unterliegen, werden sie als legale Alternative zu den betäubungsmittelrechtlich geregelten Opioiden gehandelt. Im Internet werden die Substanzen vor allem unter den Begriffen „*Research Chemicals*“, „*Legal Highs*“ und „*Designer Drogen*“ vermarktet. Aufgrund falscher Beschriftungen (auch in Bezug auf Inhaltsstoffe), mangelnder und ungenauer Konzentrationsangaben sowie fehlender Angaben zu Nebenwirkungen gehen Konsumenten oft ein hohes Risiko beim Konsum der im Internet bestellten Ware ein. Problematisch ist auch der Verkauf von NSO auf dem Schwarzmarkt, da die hochpotenten Substanzen oft als Heroin oder opioide Schmerzmittel (beispielsweise als Oxycodon [2]) angepriesen oder als Verschnittmittel von Heroin genutzt werden [3].

Während beispielsweise eine übliche Dosis Heroin bei der inhalativen Aufnahme 20-35 mg beträgt, wird für 4-Furanylfentanyl bei gleicher Applikationsart nur eine Menge von 0,4-0,8 mg benötigt, um den gewünschten Rauscheffekt zu erzielen [4]. Daher kommt es beim Konsum von NSO sehr oft zu Fällen mit Überdosierungen [5, 6].

NSO werden aufgrund ihrer euphorischen, sedierenden und beruhigenden Wirkungen konsumiert. Das Nebenwirkungsspektrum ist ähnlich dem der in der Medizin verwendeten opioiden Analgetika und äußert sich unter anderem durch Hypotonie, Lungenödem, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen und Juckreiz [5]. Bei zu hohen Dosierungen kann es zur Bradykardie, Atemdepression, Zyanose, Miosis, zum Verlust des Bewusstseins oder Koma, bis zum Todeseintritt kommen. Internationale Beobachtungsstellen (z. B. EMCDDA [1], UNODC [7]) dokumentieren im Zusammenhang mit NSO eine zunehmende Anzahl an schweren Intoxikationen, teils mit Todesfolge.

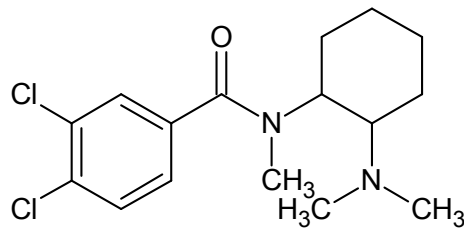


Abb. 1. Strukturformel von U-47700.

Ein wichtiger Vertreter der nicht fentanyl-basierten NSO ist U-47700 (IUPAC-Name: 3,4-Dichloro-N-[2-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-methylbenzamid, Abb. 1). Die Synthese von U-47700 wurde erstmalig im Jahr 1978 durch den Pharmakonzern Upjohn beschrieben [8]. Die Substanz wurde als Analgetikum entwickelt, war allerdings als solches nie zugelassen. Im Oktober 2014 wurde U-47700 erstmals als Missbrauchsdroge auf einem schwedischen Flughafen beschlagnahmt [9]. Seit dem ist die Anzahl an Beschlagnahmungen im europäischen Raum kontinuierlich gestiegen [9, 10]. Das Designer-Opioid ist ebenfalls unter den Straßennamen „U4“, „Fake Morphine“, „Pink“ und „Pinky“ bekannt. U-47700 ist ein potenter Agonist am μ -Opioid-Rezeptor ($K_d = 5.3$ nM), bindet aber ebenfalls an die δ - (keine Angabe der Dissoziationskonstante) und κ - ($K_d = 910$ nM) Opioid-Rezeptoren [11]. Präklinische Studien zeigten, dass U-47700 etwa 7,5-fach potenter als Morphin ist [12]. Die von den Konsumenten als relativ kurz wahrgenommene Wirkdauer sowie der - daraus entstehende - hohe Drang auf eine Nachdosierung der Droge [13] kann das Risiko einer Überdosierung des Opioids verstärken. In der Literatur sind bereits Fälle von Intoxikationen [14-17], teils mit Todesfolge [13, 18], beschrieben. In Deutschland unterliegt U-47700 seit dem 21.06.2017 der Anlage II des Betäubungsmittelgesetzes [19].

Da nur wenige klinische und forensische Laboratorien auf die Analytik von U-47700 ausgelegt sind, sind der Nachweis, das Monitoring, sowie die Kontrolle der Substanz schwierig [9]. Traditionelle immunochemische Vortests sind für U-47700, wie auch für andere NSO, aufgrund der unzureichenden bzw. nicht vorhandenen Kreuzreaktivität ungeeignet. Analytische Methoden zum Nachweis von U-47700 in Körperflüssigkeiten basieren vor allem auf Flüssigchromatographie, gekoppelt mit Tandem-Massenspektrometrie (MS/MS), oder Flugzeit-Massenspektrometrie (ToF-MS) [15-18, 20]. Aufgrund der gleichen Summenformeln ist eine analytische Unterscheidung der beiden Designer-Opioiden U-47700 und AH-7921 (Summenformel: $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O$) anspruchsvoll. Um beide Substanzen zu unterscheiden, empfehlen sich die chromatographische Trennung mit Gradienten sowie die Detektion mit hochauflösender Massenspektrometrie [17].

2. Fallgeschichte und Obduktionsbefunde

Ein 24-Jahre alter Mann wurde tot auf einer landwirtschaftlichen Nutzfläche aufgefunden. In unmittelbarer Nähe des Leichnams befand sich ein Minigrip-Tütchen mit der Aufschrift „U-47700, 3g, For Laboratory Reagent Only; NOT FOR HUMAN CONSUMPTION“. Ein durchgeführter Drogen-Schnelltest der Polizei ergab für das sichergestellte Pulver ein positives Ergebnis für Kokain. Der Verstorbene war psychisch vorerkrankt und litt aufgrund seines BtM-Konsums unter einer paranoiden Schizophrenie. Es war bekannt, dass in der Vergangenheit zwei Suizidversuche scheiterten. Zur Klärung der Todesursache und um ein Fremdverschulden auszuschließen, wurden von der Staatsanwaltschaft eine Obduktion sowie eine chemisch-toxikologische Untersuchung beauftragt. Folgend werden die wesentlichen Befunde der Obduktion zusammengefasst: In den Nasenöffnungen des Verstorbenen befanden sich cremeweiße Anhaftungen; Daumen, Zeige- und Mittelfinger der rechten Hand wiesen Pulverrückstände auf. Die Harnblase des Verstorbenen war prall gefüllt (450 mL). Weiterhin zeigten sich ein ausgeprägtes Hirnödem, ein flüssigkeits- und blutreiches Lungengewebe sowie blutreiche innere Organe (Leber und Niere). In beiden Handbeugen sowie am linken Oberarm außenseitig befanden sich alte sowie neue selbstbeigebrachte Verletzungen, welche gruppiert, uniform und parallel gestellt ausgerichtet waren. Es gab keine Hinweise auf das Einwirken äußerer mechanischer Gewalt, die einen Einfluss auf das Sterbegeschehen hätte haben können.

3. Analytische Messmethoden

3.1 Systematisch-toxikologische Analyse (STA)

Es wurde eine systematisch-toxikologische Analyse (STA) durchgeführt, welche eine immunochemische Untersuchung (für die Matrices Femoralblut (F-Blut) und Urin) sowie ein „general unknown“ HPLC-DAD Screening (für die Matrices F-Blut, Urin und Mageninhalt) umfasste. Die immunochemischen Untersuchungen auf Amphetamine, Benzodiazepine, Kokain, Methadon, Opiate und Cannabinoide erfolgte mit einem enzymatischen Immunoassay (Inspec[®] II, Diagnostik Nord GmbH, Schwerin, Deutschland) an einem TECAN Freedom EVOlyzer[®] 100:2 System (TECAN Group Ltd., Maennedorf, Schweiz).

Das „general unknown“ Screening wurde nach einer basischen Extraktion mit Chlorbutan sowie einer sauren Extraktion mit Trichlormethan der Proben F-Blut, Urin und Mageninhalt durchgeführt. Nach dem Einengen des Lösungsmittels unter Stickstoffstrom wurde der Rückstand im Eluentengemisch (90% 10 mM Phosphatpuffer (A) und 10% Acetonitril (B)) aufgenommen und in ein HPLC-DAD System (Agilent Technologies, 1200 Serie; Santa Clara, CA, USA) injiziert. Die chromatographische Trennung erfolgte an einer Phenomenex[®] Kinetex[®] C18 Säule (Partikelgröße 2.1 x 100 mm; 2.6 µm; Phenomenex; Torrance, CA, USA). Die Analyte wurden im Wellenlängenbereich zwischen 200 nm bis 300 nm gemessen. Für die Evaluierung der Daten wurde eine In-house UV-Spektrum-Datenbank sowie die Datenbank von Pragst *et al.* [21] herangezogen. Die Konzentrationen qualitativ nachgewiesener Substanzen wurden bei Bedarf mittels einer 1-Punkt-Kalibration im Serum semiquantitativ bestimmt.

3.2 Ethanolgehalt

Es erfolgte eine Analyse des Ethanolgehaltes im F-Blut und im Urin. Der Ethanolgehalt wurde jeweils in einer Doppelbestimmung mit zwei verschiedenen Headspace-Gaschromatographen mit Flammenionisationsdetektoren (HS-GC-FID; PerkinElmer Clarus[®] 500 System und PerkinElmer Clarus[®] 580 System; Waltham, MA, USA) ermittelt. Als chromatographische Trennsäulen wurden eine Elite-BAC Kapillarsäule (Länge: 30 m; ID 0.32 mm, df 1.2 µm;

PerkinElmer) sowie eine kundengefertigte gepackte Säule (15% Carbowax 1500, Chromsorb W-NAW support 80/100 mesh 1,8 m, 1/8" OD, 2 mm ID; PerkinElmer) verwendet.

3.3 Bestimmung neuer psychoaktiver Substanzen

Weiterhin wurde das F-Blut des Verstorbenen auf 95 synthetische Stimulanzien mit einer im Haus entwickelten LC-MS/MS-Methode [22] sowie auf 175 synthetische Cannabinoide, inklusive deren Metaboliten (Publikation dieser Methode ist in Anfertigung), untersucht.

3.4 Untersuchung des Feststoffasservates

Das Feststoffasservat wurde chromatographisch mit einem HPLC-DAD- und mit einem GC-MS-System sowie spektroskopisch mit einem Fourier-Transform-Infrarotspektrometer (FTIR-Spektrometer) auf Medikamente sowie Missbrauchsdrogen untersucht. Weiterhin wurde eine gezielte Analyse auf das Designer-Opioid U-47700 durchgeführt. Für die chromatographischen Analysen wurde aus dem Feststoffasservat eine methanolische Lösung U1 mit einer Konzentration von ca. 5 mg/mL hergestellt

Für das HPLC-DAD-Screening wurde die Lösung U1 1:50 in Methanol verdünnt und anschließend an einem Agilent 1100 Series-System (mit automatisierten Probengeber CTC Analytics/LC PAL) analysiert. Die chromatographische Trennung erfolgte mit einer Phenomenex[®] Kinetex[®] C18 Säule (Partikelgröße 2.1 x 100 mm; 2.6 µm). Die Auswertung erfolgte mit einer „in-house“ erstellten Spektrendatenbank auf der Basis der Pragst-Datenbank [21].

Für die GC-MS-Messung wurde die Lösung U1 1:50 verdünnt und jeweils einmal ohne Derivatisierung und einmal nach Derivatisierung untersucht. Zur Derivatisierung wurde die Lösung zunächst unter Stickstoff eingeengt. Der Rückstand wurde in 60 µL Essigsäureanhydrid und 40 µL Pyridin gelöst und für 30 min bei 80 °C derivatisiert. Anschließend wurde die Probe wiederum unter Stickstoff eingeengt. Der Rückstand wurde in 100 µL Ethylacetat gelöst. Die Messungen der beiden rückgelösten Proben (jeweils mit und ohne Derivatisierung) erfolgte an einer GC-MS (Trace GC, DSQ II und Probengeber AS3000 Thermo Finnigan). Als chromatographische Säule wurde eine GC Optima[®] 1MS Accent Säule (30 m x 0,25 µm, Macherey-Nagel, Düren) verwendet. Die Detektion erfolgte im Full-Scan sowie im SIM-Modus. Für die Messung im Full-Scan-Modus wurde ein Bereich von 35 bis 550 m/z ausgewählt. Für die Messung im SIM-Modus wurden die Ionen mit den Massen 84, 125 und 173 selektiert. Zudem wurden folgende GC-MS-Parametereinstellungen genutzt: Injektor: Temperatur 280 °C, Fluss 1 mL/min, Splitless; Gaschromatograph: Gradient: Anfangstemperatur 70°C für 2 min, Endtemperatur 300 °C für 5 min, Temperaturrate: 10 °C/min, Temperaturtransferline 270 °C; Massenspektrometer: Quellen-Temp: 250°C, Startzeit 4 min.

Die Auswertung der Messung im Full-Scan-Modus erfolgte mit dem Programm Xcalibur Qual Browser (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, USA) und dem Programm AMDIS 2.66 Aug 2008 (NIST, Gaithersburg, MD, USA).

Die FTIR-Messung des Feststoff-Asservates erfolgte an einem PerkinElmer UATR Two Spektrometer. Für die Auswertung wurden eine „in-house“ IR-Spektrumbibliothek sowie die Datenbank „SWGDRUG Mass Spectral Library“ verwendet.

3.5 Gezielte Untersuchung der Körperflüssigkeiten auf U-47700

Für die Untersuchung der Pulverhaftung an der Nase des Verstorbenen wurde der mit einem Wattestäbchen genommene Nasenabstrich in 5 mL Methanol gelöst. Nach einem weiteren Verdünnungsschritt in Methanol wurde die Probe mit und ohne Derivatisierung mittels

GC-MS im Full-Scan und im SIM-Modus analysiert (siehe Probenaufarbeitung und GC-MS-Parameter für Analyse Feststoffasservat).

Für die gezielte Analyse auf U-47700 wurden die Proben F-Blut, Herzbeutel­flüssigkeit sowie Urin im alkalischen Medium mit Chlorbutan extrahiert. Nach Einengen der Proben unter Stickstoff wurden die Extrakte in Ethylacetat rückgelöst und ohne weitere Derivatisierung mittels GC-MS im SIM-Modus analysiert. Für die semi-quantitative Konzentrationsermittlung wurde eine Kalibration mit den Konzentrationen 0,1, 1,0 und 10 mg/L (jeweils im Serum und im Urin) hergestellt. Da zum Zeitpunkt der Untersuchungen keine geeignete Referenzsubstanz von U-47700 zur Verfügung stand, wurde das am Tatort beschlagnahmte Feststoffasservat für die Präparation einer externen Kalibration genutzt. Die Auswertung erfolgte unter der Annahme, dass die Reinheit des Feststoffes bei nahezu 100% liegt. Da keine Reinheitsbestimmung des konfiszierten Feststoffes möglich war, sind die ermittelten Konzentrationen in den Körperflüssigkeiten als semiquantitativ anzunehmen.

4. Ergebnisse

Der immunchemische Vortest zeigte für alle drei Körperflüssigkeiten (F-Blut, Herzbeutel­flüssigkeit und Urin) ein positives Ergebnis für Benzodiazepine und ein negatives Ergebnis für Amphetamine, Kokain, Methadon, Cannabinoide und Opiate. Im F-Blut konnten die Wirkstoffe Venlafaxin (ca. 1091 µg/L; sowie dessen Metabolit Desmethylvenlafaxin (ca. 132 µg/L)), Trazodon (ca. 45 µg/L), Nordiazepam (qualitativ nachweisbar, sehr kleines Signal), Coffein (positiv) und Theophyllin (positiv) nachgewiesen werden. Im Urin wurden zusätzlich die Diazepam-Metaboliten Oxazepam und Temazepam detektiert. Im Mageninhalt konnten die Substanzen Venlafaxin, Trazodon, Haloperidol, Nordiazepam, Coffein und Theophyllin analysiert werden.

Tab. 1. Ermittelte U-47700-Konzentrationen in den Körperflüssigkeiten des Verstorbenen.

Körperflüssigkeit	Konzentration [µg/L]
Femoralblut	ca. 1520
Herzbeutel­flüssigkeit	ca. 670
Urin	ca. 1350
Nasenabstrich	positiv

Es wurde weder im F-Blut noch im Urin Ethanol nachgewiesen. In der Herzbeutel­flüssigkeit wurde eine m-Chlorophenylpiperazin (mCPP)-Konzentration von ca. 5,3 µg/L ermittelt.

Der Abgleich mit Spektrendatenbanken erbrachte kein positives Resultat für die mittels IR-Spektroskopie und

HPLC-DAD analysierte Feststoffprobe. Bei der GC-MS-Untersuchung des Feststoffasservates konnten sowohl im Full-Scan-Modus, als auch im SIM-Modus eindeutig U-47700 nachgewiesen werden. In allen untersuchten Körperflüssigkeiten und im Nasenabstrich konnte U-47700 nachgewiesen werden. In der Tabelle 1 werden die in den biologischen Matrices ermittelten U-47700-Konzentrationen gegenübergestellt.

5. Diskussion

Im gegenständlichen Fall konnte im Femoralvenenblut, in der Herzbeutel­flüssigkeit, sowie Urin das Designer-Opioid U-47700 semi-quantitativ nachgewiesen werden. Nach unserem jetzigen Kenntnisstand gibt es drei Arbeitsgruppen, welche über letale Intoxikationen mit dem Opioid U-47700 berichteten:

Mohr *et al.* beschreiben 19 NSO-Intoxikationen mit tödlichem Ausgang, bei welchen in 11 Fällen U-47700, in 3 Fällen Furanylfentanyl und in 5 Fällen eine Kombination von U-47700 und Furanylfentanyl nachgewiesen werden konnten [18]. Die Verstorbenen waren bis auf eine Ausnahme männlich und besaßen ein Durchschnittsalter von 28 Jahren. Die durchschnittliche Konzentration an U-47700 im Blut betrug 253 µg/L (Median 247 µg/L, Spanne 17-490 µg/L). Bei den von Mohr *et al.* beschriebenen Intoxikationen handelte es sich bis auf eine Ausnahme um Mischintoxikationen. Eine weitere tödliche Intoxikation wurde von Elliott *et al.* beschrieben [13]. Sie ermittelten bei einem 27-jährigen Mann eine F-Blut-Konzentration von 1460 µg/L. Weiterhin wiesen sie im F-Blut Quetiapin (<50 µg/L), Amphetamin (<100 µg/L) und Naproxen (<800 µg/L) nach. Dziadosz *et al.* berichteten über die Organverteilung von U-47700 bei zwei Verstorbenen (I und II). [23]. Es konnten folgende Konzentrationen in den Körperflüssigkeiten ermittelt werden: F-Blut: 525 µg/L (I) und 819 µg/L (II), Herzblut: 1347 µg/L (I) und 1043 µg/L (II), Urin: 1393 µg/L (I) und 1848 µg/L (II). Die Konzentrationen in den Geweben Niere, Leber, Lunge und Gehirn lagen bei dem ersten Verstorbenen im Bereich zwischen 0,97 und 4,3 µg/kg und bei dem zweiten Verstorbenen im Bereich zwischen 1,1 und 3,1 µg/kg [23]. Intoxikationen mit U-47700 mit nicht tödlichem Ausgang wurden von Armenian *et al.* ($c_{\text{Serum}}=7,6$ µg/L) [14], Domanski *et al.* ($c_{\text{Urin}}=0,1$ µg/L) [15], Jones *et al.* ($c_{\text{Serum}}=394$ µg/L und $c_{\text{Urin}}=228$ µg/L) [16] und Schneir *et al.* (keine Konzentrationsangaben) [17] publiziert.

Im Vergleich mit den in der Literatur publizierten Daten ist davon auszugehen, dass die in diesem Fall im F-Blut ermittelte U-47700-Konzentration (ca. 1520 µg/L) im letal toxischen Bereich lag. Es muss bei der Ermittlung der Konzentration von U-47700 allerdings berücksichtigt werden, dass aufgrund des Fehlens einer zertifizierten Referenzsubstanz das in dem Tütchen befindliche Pulver verwendet wurde. Da im Internet U-47700 vor allem als Research Chemical in einer hohen Reinheit ($\geq 90\%$) angeboten wird [24-27], erfolgte die Quantifizierung unter der Annahme, dass das Pulver eine Reinheit von 100% besitzt. Aber selbst bei einer Reinheit des Pulvers von nur 50% läge die Konzentration im F-Blut noch deutlich über 500 µg/L und somit – im Vergleich mit Literaturdaten – im letal toxischen Bereich.

Zudem konnte im F-Blut des Verstorbenen das Antidepressivum Venlafaxin sowie dessen aktiver Hauptmetabolit Desmethylvenlafaxin nachgewiesen werden. Die nachgewiesene Konzentration von Venlafaxin liegt an der Grenze zum toxischen Bereich. Allerdings ist hier die postmortale Rückverteilung von Venlafaxin zu berücksichtigen, so dass zum Zeitpunkt des Todes möglicherweise eine niedrigere Konzentration vorgelegen hat. Weiterhin wurde in dem Blut des Verstorbenen mCPP nachgewiesen, welches missbräuchlich als NPS konsumiert werden kann. Im beschriebenen Fall kann davon ausgegangen werden, dass es sich um einen Metaboliten des ebenfalls nachgewiesenen Trazodons handelt [28].

Da der Nasenabstrich positiv auf U-47700 war, ist anzunehmen, dass die Substanz nasal aufgenommen wurde. Andere Möglichkeiten der Applikation sind allerdings nicht auszuschließen. In der Literatur werden ebenfalls die Applikationsformen oral, inhalativ, intravenös, intrarektal oder Kombinationen der verschiedenen Applikationsformen beschrieben [4].

6. Fazit

Die Identifizierung neuer Opioiden in forensischen Fällen stellt mehrere Herausforderungen an die Analytik dar. Die meisten der neuen Designer-Opioiden gehen keine beziehungsweise nur eine geringe Kreuzreaktion mit herkömmlichen Immunoassays ein. So zeigte der Immunoassay im beschriebenen Fall in den untersuchten Körperflüssigkeiten kein positives Ergebnis für Opiate. Selektive und hoch sensitive analytische Messgeräte sind notwendig, um die, teils

nur im unteren µg/L-Bereich vorliegenden, Designer-Opioide nachzuweisen. Weiterhin stehen häufig keine geeigneten Referenzsubstanzen zur Verfügung, wodurch die Ermittlung der Identität sowie der genauen Konzentration erschwert wird. Ein weiteres Problem ist die geringe Datenlage zu Intoxikationen mit Designer-Opioiden im Allgemeinen und mit U-47700 im Besonderen.

7. Danksagung

Wir danken Frau Staatsanwältin Golriez Litterscheid von der Staatsanwaltschaft Aachen für die Genehmigung, den Fall hier darstellen zu dürfen, und Frau Yvonne Weingarten aus unserem Institut für die kompetente Durchführung der chemisch-toxikologischen Analysen.

8. Literaturverzeichnis

- [1] Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht, Europäischer Drogenbericht 2017: Trends und Entwicklungen, Amt für Veröffentlichungen der Europäischen Union, Luxemburg, 2017.
- [2] P. Engel, A Dangerous New Form Of Heroin Is Spreading Across America, Business Insider, Law & Order, <http://www.businessinsider.com/acetyl-fentanyl-spiked-heroin-causing-overdoses-2014-1?IR=T>, (2014). Stand: 03.12.2017.
- [3] A. Amlani, G. McKee, N. Khamis, G. Raghukumar, E. Tsang, J.A. Buxton, Why the FUSS (Fentanyl Urine Screen Study)? A cross-sectional survey to characterize an emerging threat to people who use drugs in British Columbia, Canada, Harm reduction journal, 12 (2015) 54.
- [4] J.B. Zawilka, An expanding world of novel psychoactive substances: opioids, Frontiers in psychiatry, 8 (2017).
- [5] M.P. Prekupec, P.A. Mansky, M.H. Baumann, Misuse of novel synthetic opioids: a deadly new trend, Journal of Addiction Medicine, 11 (2017) 256.
- [6] J.K. O'Donnell, Deaths Involving Fentanyl, Fentanyl Analogs, and U-47700—10 States, July–December 2016, MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report, 66 (2017).
- [7] United Nations Office on Drugs and Crime, November 2016 – UNODC: Deaths associated with use of emerging synthetic opioids, UNODC Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances, <https://www.unodc.org/LSS/Announcement/Details/466aa396-492d-4129-a1bc-f519ecb5d443>, (2016). Stand: 03.12.2017.
- [8] J. Szmuszkowicz, Analgesic n-(2-aminocycloaliphatic)benzamides, The Upjohn Company, 1978.
- [9] P. Nikolaou, M. Katselou, I. Papoutsis, C. Spiliopoulou, S. Athanaselis, U-47700. An old opioid becomes a recent danger, Forensic Toxicol, DOI 10.1007/s11419-016-0347-4 (2017) 1-9.
- [10] U-47700 Critical Review Report. Agenda Item 4.1, World Health Organization. Expert Committee on Drug Dependence. 38 Meeting, Geneva, 2016.
- [11] G. Loew, J. Lawson, L. Toll, G. Frenking, I. Berzetei-Gurske, W. Polgar, Structure activity studies of two classes of beta-amino-amides: the search for kappa-selective opioids, Problems of Drug Dependence (1988) 144.
- [12] B.V. Cheney, J. Szmuszkowicz, R.A. Lahti, D.A. Zichi, Factors affecting binding of trans-N-[2-(methylamino) cyclohexyl] benzamides at the primary morphine receptor, J Med Chem, 28 (1985) 1853-1864.
- [13] S.P. Elliott, S.D. Brandt, C. Smith, The first reported fatality associated with the synthetic opioid 3, 4-dichloro-N-[2-(dimethylamino) cyclohexyl]-N-methylbenzamide (U-47700) and implications for forensic analysis, Drug Test Anal, 8 (2016) 875-879.

- [14] P. Armenian, A. Olson, A. Anaya, A. Kurtz, R. Ruegner, R.R. Gerona, Fentanyl and a novel synthetic opioid U-47700 masquerading as street "Norco" in Central California: a case report, *Ann Emerg Med*, 69 (2017) 87-90.
- [15] K. Domanski, K. Kleinschmidt, J. Schulte, S. Fleming, C. Frazee, A. Menendez, K. Tavakoli, Two cases of intoxication with new synthetic opioid, U-47700, *Clin Toxicol*, 55 (2017) 46-50.
- [16] M.J. Jones, B.S. Hernandez, G.C. Janis, S.J. Stellpflug, A case of U-47700 overdose with laboratory confirmation and metabolite identification, *Clin Toxicol*, 55 (2017) 55-59.
- [17] A. Schneir, I.G. Metushi, C. Sloane, D.J. Benaron, R.L. Fitzgerald, Near death from a novel synthetic opioid labeled U-47700: emergence of a new opioid class, *Clin Toxicol*, 55 (2017) 51-54.
- [18] A.L. Mohr, M. Friscia, D. Papsun, S.L. Kacinko, D. Buzby, B.K. Logan, Analysis of novel synthetic opioids U-47700, U-50488 and furanyl fentanyl by LC-MS/MS in postmortem casework, *J Anal Toxicol*, 40 (2016) 709-717.
- [19] Bundesrepublik Deutschland, Gesetz über den Verkehr mit Betäubungsmitteln, 21. Juni 2017.
- [20] V. Coopman, P. Blanckaert, G. Van Parys, S. Van Calenbergh, J. Cordonnier, A case of acute intoxication due to combined use of fentanyl and 3, 4-dichloro-N-[2-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-methylbenzamide (U-47700), *Forensic Sci Int*, 266 (2016) 68-72.
- [21] F. Pragst, M. Herzler, B.-T. Erxleben, Systematic toxicological analysis by high-performance liquid chromatography with diode array detection (HPLC-DAD), *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 42 (2004) 1325-1340.
- [22] S. Lehmann, T. Kieliba, J. Beike, M. Thevis, K. Mercer-Chalmers-Bender, Determination of 74 new psychoactive substances in serum using automated in-line solid-phase extraction-liquid chromatography-tandem mass spectrometry, *J Chromatogr B*, DOI 10.1016/j.jchromb.2017.09.003 (2017).
- [23] M. Dziadosz, M. Klintschar, J. Teske, Postmortem concentration distribution in fatal cases involving the synthetic opioid U-47700, *Int J Legal Med*, DOI 10.1007/s00414-017-1593-7 (2017).
- [24] Hiersun Biotech Company Limited, U-47700 white powder 90% purity great quality, <http://researchchemicalsbkmdma.quality.chemcyc.com/pz65144fd-u-47700-u-47700-white-powder-90-purity-great-quality.html>, Stand: 03.12.2017.
- [25] Global Sources, High purity U-47700 u47700 U47700 <http://www.globalsources.com/si/AS/LEVAO-MEDICINE/6008852174989/pdtl/High-purity-U-47700-u47700-U47700/1150452054.htm>, Stand: 03.12.2017.
- [26] Bio-Equip, High purity and low price U-47700 cas121348-98-9, <http://www.bio-equip.cn/enshow1equip.asp?equipid=97728&division=1199>, Stand: 03.12.2017.
- [27] Peak-Bio Co, u-47700 u47700 cas:82657-23-6 china supplier high purity <http://www.peakbio-china.com/sale-9575427-u-47700-u47700-cas-82657-23-6-china-supplier-high-purity-skype-email-vivian-peak-bio-com-fuf-maf-bmk.html>, Stand: 03.12.2017.
- [28] S. Rotzinger, J. Fang, G.B. Baker, Trazodone is metabolized to m-Chlorophenylpiperazine by CYP3A4 from human sources, *Drug metabolism and disposition*, 26 (1998) 572-575.