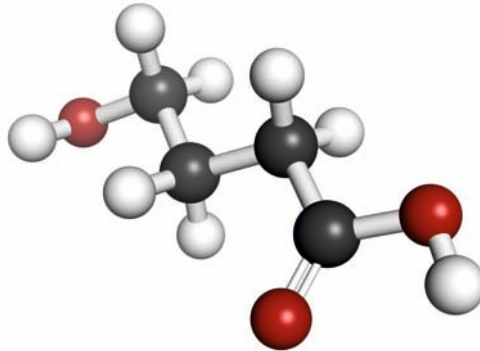


Julia Malin Jansen

Historische Entwicklung der K.o.-Mittel und die
Problematik der Interpretation von Untersuchungsergebnissen unter besonderer Berücksichtigung der
 γ -Hydroxybuttersäure (GHB, „Liquid Ecstasy“)



Inauguraldissertation zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei den Autoren dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung der Autoren oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2015

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Authors or the Publisher.

1st Edition 2015

© 2015 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

**Historische Entwicklung der K.-o.-Mittel
und die Problematik der Interpretation von
Untersuchungsergebnissen unter besonderer
Berücksichtigung der γ -Hydroxybuttersäure
(GHB, „Liquid Ecstasy“)**

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin der
Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Julia Malin Jansen

aus Frankfurt am Main

Gießen 2014

Aus dem Medizinischen Zentrum für Ökologie

Institut für Rechtsmedizin

Direktor: Prof. Dr. Dr. R. Dettmeyer

des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. M.A. Verhoff

Gutachter: Prof. Dr. E. Domann

Tag der Disputation: 05. November 2015

*meinen lieben Eltern
gewidmet*

INHALTSVERZEICHNIS

A	GRUNDLAGEN	8
1	EINLEITUNG	8
2	PROBLEMSTELLUNG	11
3	GESCHICHTE DER KNOCK-OUT-MITTEL	13
	<i>3.1 Alkohol als K.-o.-Mittel</i>	<i>13</i>
	<i>3.2 Chloroform als K.-o.-Mittel</i>	<i>14</i>
	<i>3.3 Psychopharmaka als K.-o.-Mittel</i>	<i>16</i>
4	γ-HYDROXYBUTTERSÄURE / γ-HYDROXYBUTANSÄURE (GHB) ALS K.-O.-MITTEL	19
	<i>4.1 Wichtige Grundlagen zu GHB</i>	<i>19</i>
	<i>4.2 Nachweis von GHB</i>	<i>26</i>
	<i>4.3 GHB-Stabilität nach Lagerung der Proben</i>	<i>29</i>
B	ANALYTIK	30
5	GRUNDLAGEN DER ANGEWENDETEN VERFAHREN	30
	<i>5.1 Gaschromatographie</i>	<i>30</i>
	<i>5.2 Massenspektrometrie</i>	<i>36</i>
	<i>5.3 Koppelung von Gaschromatographie/Massenspektrometrie (GC/MS)</i>	<i>41</i>
	<i>5.4 Extraktionstechniken</i>	<i>42</i>
	<i>5.5 Derivatisierung</i>	<i>42</i>
C	EXPERIMENTELLER PART	43
6	METHODE	43
	<i>6.1 Ziel</i>	<i>43</i>
	<i>6.2 Verwendete Chemikalien</i>	<i>43</i>
	<i>6.3 Geräte</i>	<i>44</i>
	<i>6.4 Parameter</i>	<i>45</i>
	<i>6.5 Erstellen der Internen-Standard-Lösung</i>	<i>45</i>
	<i>6.6 Aufbereitung und Extraktion der Proben</i>	<i>46</i>

	<i>6.7 Derivatisierung der Proben</i>	46
	<i>6.8 Quantifizierung der Probeninhalte</i>	46
	<i>6.9 Validierung der Methode</i>	46
	<i>6.10 Kalibrierung der Methode</i>	47
	<i>6.11 Probleme bei der Aufbereitung, Extraktion und Derivatisierung der Proben</i>	47
7	VERSUCHSAUFBAU ZUR ERMITTLUNG DER LAGERUNGSSTABILITÄT DER ENDOGENEN GHB-KONZENTRATIONEN IN VITALBLUTPROBEN	48
	<i>7.1 Auswahl der zu untersuchenden Blutproben</i>	48
	<i>7.2 Lagerung der Proben</i>	48
	<i>7.3 Aufbereitung und Extraktion der Blutproben</i>	49
	<i>7.4 Derivatisierung der Blutproben</i>	49
	<i>7.5 GC/MS Analyse der derivatisierten Blutproben</i>	50
8	VERSUCHSAUFBAU ZUR ERMITTLUNG DER LAGERUNGSSTABILITÄT DER ENDOGENEN GHB-KONZENTRATIONEN IN POSTMORTALEN BLUTPROBEN	51
	<i>8.1 Auswahl der zu untersuchenden Blutproben</i>	51
	<i>8.2 Lagerung der Proben</i>	51
	<i>8.3 Aufbereitung und Extraktion der Blutproben</i>	51
	<i>8.4 Derivatisierung und Quantifizierung der Blutproben</i>	51
9	VERSUCHSAUFBAU ZUR ERMTTLUNG DER LAGERUNGSSTABILITÄT DER ENDOGENEN GHB-KONZENTRATIONEN IN VITALSERUM- PROBEN	52
	<i>9.1 Auswahl der zu untersuchenden Blutproben</i>	52
	<i>9.2 Aufbereitung und Extraktion der Blutproben</i>	52
	<i>9.3 Derivatisierung und Quantifizierung der Serumproben</i>	52

D	ERGEBNISSE	53
10	ERGEBNISSE DER GC/MS-ANALYSE DER GHB-KONZENTRATIONEN BEI DER VITALBLUTLAGERUNG	53
11	ERGEBNISSE DER GC/MS-ANALYSE DER GHB-KONZENTRATIONEN BEI DER SEKTIONSHERZBLUTLAGERUNG	59
12	ERGEBNISSE DER GC/MS-ANALYSE DER GHB-KONZENTRATIONEN BEI DER VITALSERUMLAGERUNG	65
E	DISKUSSION	67
I	ALKOHOL (ETHANOL)	67
II	CHLOROFORM	71
III	BENZODIAZEPINE	71
IV	ILLEGALE DROGEN	73
V	GHB (γ-HYDROXYBUTTERSÄURE)	74
VI	AUSBLICK	76
F	ZUSAMMENFASSUNG / SUMMARY	79
	LITERATURVERZEICHNIS	81
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	87
	TABELLENVERZEICHNIS	89

ANHANG		90
I	VALIDIERUNGSPROTOKOLL	91
II	VOTUM DER ETHIKKOMMISSION	98
III	DANKSAGUNG	100
IV	ERKLÄRUNG	101

A GRUNDLAGEN

1 EINLEITUNG

In den vergangenen Jahren haben Berichte über sogenannte Knock-out (K.-o.)-Tropfen in den Medien deutlich zugenommen.

Der aus der Kriminalistik stammende Begriff K.-o.-Mittel beschreibt aber nicht eine definierte Substanz, sondern steht für verschiedene Medikamente (Sedativa, Narkotika, Muskelrelaxantien, Alkohol, Antihypertensiva, Psychopharmaka), Drogen wie z.B. GHB und andere, die alle einen narkotisierenden, zentralen Wirkmechanismus besitzen (Beike et al. 2009).

Diese Mittel dienen durch ihre hypnotische und sedierende Wirkung zum einen der Verdeckung von Raubdelikten (Drug-Facilitated-Crimes, DFC), zum anderen der Ermöglichung von Sexualstraftaten (Drug-Facilitated-Sexual-Assault, DFSA), indem sie die jeweiligen Opfer bzw. Zeugen sedieren und diese Handlungen erst ermöglichen (Madea et al. 2009).

Da diese Substanzen der jeweiligen Zielperson unbemerkt in Speisen und Getränke gemischt werden sollen, eignen sich hierzu nicht alle Stoffe gleichermaßen. Kriterien für ein „perfektes“ K.-o.-Mittel sind Geschmacks- und Farbneutralität, am besten flüssige Darreichungsform und eine hohe Konzentration damit es nicht zu einer signifikanten Volumenzunahme der Getränke kommt (Jansen et al. 2007).

Des Weiteren sollte der Wirkbeginn möglichst genau planbar sein, in kurzem zeitlichen Abstand erfolgen und der Wirkverlauf bekannt sein. Eine durch das Medikament induzierte anterograde und retrograde Amnesie ist für den Täter ein weiterer entscheidender „Vorteil“. Je nach zu verdeckender Straftat ist der Grad der erwünschten Sedierung unterschiedlich: Im Rahmen von zu kaschierenden Raubdelikten ist eine komplette Bewusstlosigkeit häufig nicht von Nachteil, weil diese Taten in den meisten Fällen abseits der Öffentlichkeit erfolgen. Bei Sexualstraftaten hingegen ist es für den Täter günstiger, wenn möglichst keine Bewusstlosigkeit erzielt wird, da noch weitere Handlungen mit dem Opfer erfolgen sollen. Wünschenswert ist hier sogar eine zuerst eintretende sexuelle Enthemmung, Euphorisierung, Willenlosigkeit mit dann erst nachfolgender Sedierung (wie z.B. manchmal bei Alkohol oder insbesondere bei γ -Hydroxybuttersäure). Außerdem wird das Opferklientel hierzu meist an öffentlichen Orten betäubt, so dass ein eigenständiges, wenn auch schwankendes Gehen der jeweiligen Person immer diskreter wirkt als ein kompletter Bewusstseinsverlust. Es existieren

jedoch Fallberichte von sehr offensiven Tätern, die ihre Opfer z.B. unter dem Vorwand einer Krankenhausfahrt aus einer Diskothek trugen (Jansen et al. 2007).

Ein weiteres wichtiges Kriterium ist die Bezugsmöglichkeit der Substanz. Ein leicht zu erwerbendes, am besten selbst herzustellendes Mittel ist für den Täter von entscheidendem Vorteil.

Die Verwendung solcher Substanzen ist jedoch keine Neuerung der letzten Jahre, vielmehr hat sich das Medikamentenspektrum, sowie die Häufigkeit, vor allem die der Medienberichte deutlich verändert (Beike et al. 2009). So wurden früher vorwiegend flüchtige Stoffe wie Äther, Chloroform oder Halothan missbraucht (Madea et al. 1999), gefolgt von Fällen mit Sedativa wie z.B. Benzodiazepinen. Die Kasuistiken mit den damals farblosen, geschmacksneutralen und wasserlöslichen Tabletten nahmen in den 1990er Jahren so drastisch zu, dass der Hersteller eines Flunitrazepam-Präparates dieses seither blau einfärbt, so dass es Getränken ebenfalls eine blaue Farbe verleiht, hierin ausklumpt und einen bitteren Geschmack besitzt, um ein unbemerktes Beibringen zu erschweren. Im Ausland und in generischer Variante ist bis heute die ursprüngliche Form erhältlich.

Ab Ende des letzten Jahrzehnts nahmen speziell die Fälle mit „Liquid Ecstasy“, zunächst in den USA später auch in Europa, deutlich zu.

Es gibt jedoch Therapiemethoden in der Medizin, die man aufgrund ihrer Wirkung auch zu den, allerdings nichtmedikamentösen, K.-o.-Mitteln zählen kann. Bis heute Verwendung finden die Elektrokrampftherapie (EKT, Elektrokonvulsionstherapie), sowie die Hypnose. Ein weiteres historisches Beispiel wird durch die „Lehrradierung“ (Abb. 1) von Picat aus dem 18. Jahrhundert veranschaulicht: sie zeigt, wie im berühmten Pariser Spital Salpêtrière die Erregungszustände der Epileptikerin Gabrielle Muller im Rahmen der damaligen Möglichkeiten „gedämpft“ wurden.



Abb. 1: „Lehrradierung“ von Picat aus dem 18. Jahrhundert

Der Bundesgerichtshof hat am 27. Januar 2009 – 4 StR 473/08 = NStZ 2009, 505, 506 beschlossen, dass die Verabreichung von K.-o.-Tropfen strafbar ist und für sich genommen schon den Tatbestand der gefährlichen Körperverletzung nach §§ 223, 224 I Nr.1 und ggf. Nr. 3 StGB erfüllt, nicht jedoch des § 224 I Nr. 2 StGB, da K.-o.-Tropfen weder eine Waffe noch ein gefährliches Werkzeug sind. Um eine Gewaltanwendung im Sinne von § 177 StGB (sexuelle Nötigung, Vergewaltigung) handelt es sich, wenn diese Mittel dem Opfer gegen den eigenen Willen zugeführt werden. In diesem Falle macht sich der Täter nach BGH 3 StR 359/03; Th. Fischer (Kommentar zum Strafgesetzbuch, 55. Aufl., § 177 Rn. 7) der Vergewaltigung nach § 177 Abs. 1 Nr. 1, Abs. II Nr.1 StGB strafbar. Kommt es zwar zu einer freiwilligen Einnahme der K.-o.-Mittel durch das Opfer, ahnt dieses jedoch nicht die hintergründigen sexuellen Absichten des Täters, so kann dieser laut Th. Fischer (Kommentar zum Strafgesetzbuch, 55. Auflage, § 177 Rn. 7) nach §179 StGB (sexueller Missbrauch widerstandsunfähiger Personen) belangt werden.

Ist das höhere Ziel, Wertgegenstände illegal zu entwenden, und führt der Täter zu diesem Zwecke dem Opfer für dieses unwissentlich K.-o.-Tropfen zu, so liegt nach dem BGH-Beschluss vom 27. Januar 2009 – 4 StR 473/08 = NStZ 2009, 505, 506 nicht die Verwendung eines gefährlichen Werkzeugs im Sinne von § 250 II Nr. 1 StGB (Räuberischer Diebstahl) vor, sondern lediglich das Beisichführen eines Mittels, um Widerstand zu verhindern oder zu überwinden (§ 250 I Nr. 1b StGB). Kommt es bei all diesem zu einer lebensbedrohlichen Dosierung für das Opfer, so ist § 250 II Nr. 3b StGB zu gebrauchen. Nach dem Betäubungsmittelgesetz ist zudem allein der unerlaubte Besitz der meisten K.-o.-Mittel für sich genommen schon ein Straftatbestand (§ 29 BtMG in Verbindung mit Anlage III zum BtMG).

2 PROBLEMSTELLUNG

Ziel dieser Arbeit war es zunächst, die Entwicklung der sog. K.-o.-Mittel zu beschreiben und anhand von historischen Berichten sowie Falldokumentationen zu illustrieren. Dabei wurde auch auf zahlreiche Fälle aus dem Institut für Rechtsmedizin der Universität Gießen zurückgegriffen. Diese betreffen hauptsächlich die Substanz γ -Hydroxybuttersäure (GHB, Liquid Ecstasy), wobei anzumerken ist, dass sich die damit verbundenen Fälle im Einzugsgebiet des hiesigen Instituts mit den Landgerichtsbezirken Fulda, Gießen, Limburg und Kassel ereigneten. Demgegenüber wird berichtet, dass K.-o.-Mittel in anderen Regionen wesentlich seltener missbräuchlich eingesetzt werden (Pollak, persönl. Mitteilung. 2011).

Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit liegt aber auf einer Verbindung, die als Medikament, als Droge und, worin sie sich von den meisten anderen Stoffen unterscheidet, als endogene Substanz im menschlichen Körper vorkommt – es handelt sich um γ -Hydroxybuttersäure (GHB).

Die Fälle von K.-o.-Mittel-assoziierten Straftaten, bei denen GHB zum Einsatz kam, haben in den letzten Jahren drastisch zugenommen (EMCDDA 2008).

Insbesondere bei Sexualverbrechen sorgt das Schamgefühl des Opfers und die Angst vor der Unglaubwürdigkeit für ein „Verschleppen“ der Beweise: Opfer gehen häufig erst nach vielen Stunden und manchmal sogar nach Tagen zur Polizei oder an eine Klinik, wo dann erst die entscheidende Asservierung von Körperflüssigkeiten (meistens in Form von Blut- oder Urinproben) erfolgen kann (Glaum et al. 2009). Dieses Verhalten spielt dem jeweiligen Täter, speziell bei Verwendung von GHB, deutlich zu: Reichen bei synthetischen, nicht im menschlichen Körper vorkommenden, Substanzen bereits kleinste Mengen aus, die mit den heute immer empfindlicheren Messgeräten nachgewiesen werden können, um ein exogenes Zuführen zu beweisen, ist dies bei endogenen Verbindungen wie GHB nicht möglich, unter bestimmten Cut-off-Werten zwischen exogen zugeführt und endogen vorhanden unterscheiden zu können. Ein weiteres entscheidendes Problem in der Nachweisbarkeit ist das Fehlen von charakteristischen Zwischenprodukten, da γ -Hydroxybuttersäure relativ schnell nach Einnahme über Succinat durch den Zitronensäurezyklus (Citrat-Zyklus, Krebs-Zyklus) zu Kohlendioxid und Wasser abgebaut wird (Abb. 2), sodass der Nachweis von GHB meist nur bei einer Blutentnahme in den ersten 8 bis 12 Stunden erfolgreich ist.

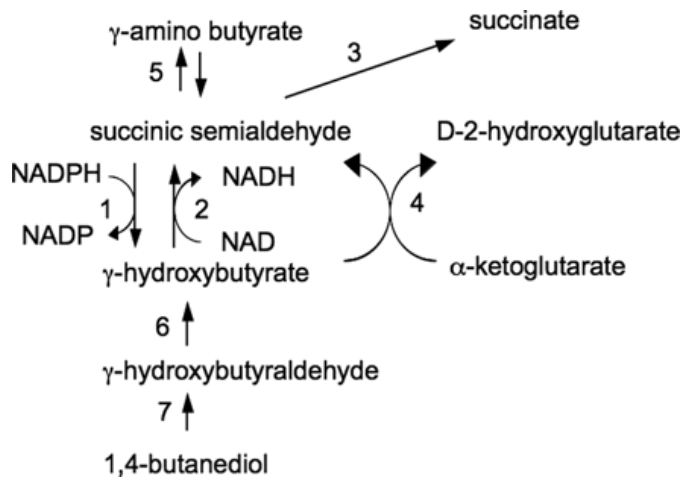


Abb. 2: Abbau von GHB (Ausschnitt aus dem Citrat-Zyklus)

Bei vielen Kasuistiken, bei denen eine schnelle bzw. frühe Blutentnahme erfolgte, erhärtete sich erst im Verlauf der Ermittlungen der Verdacht auf eine unfreiwillige K.-o.-Tropfen-Applikation, so dass man das asservierte Material Tage bis Wochen später auf die vermuteten Inhaltsstoffe untersuchte. Hierbei stellte sich häufig die Frage nach der geeignetsten Lagerungsform für die Blutproben bei so einer empfindlichen Substanz wie GHB. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es daher eine Form der Lagerung der Blutproben herauszufinden, bei der es in vitro zu keiner Zunahme der GHB-Werte über den Cut-off-Wert, also falsch-positiven Ergebnissen, kommt. Als Faktoren, die das Ergebnis der Messwerte der Blutproben beeinflussen könnten, werden

- die Temperatur der Lagerung
- die Lichtverhältnisse
- das Vorhandensein von korpuskulären Bestandteilen

untersucht.

Als Auswahlkriterium für das Untersuchungsmaterial gilt ein physiologischer, also sich im Rahmen endogener Blutkonzentrationen befindender Blutwert von γ -Hydroxybuttersäure.

Es soll zunächst die Geschichte der K.-o.-Mittel dargestellt werden, wobei hier mit dem historisch-mythologischen Part begonnen wird, gefolgt von einem Abschnitt, der im Wesentlichen die synthetischen Arzneimittel der letzten Jahrzehnte beleuchtet und im Anschluss die aktuelle Bedeutung und Verbreitung von γ -Hydroxybuttersäure (GHB / Liquid Ecstasy) sowie zahlreiche forensische Aspekte des Nachweises und der Bewertung der Befunde, welche Gegenstand des Hauptteils dieser Arbeit sind.

3 GESCHICHTE DER KNOCK-OUT-MITTEL

3.1 *Alkohol als K.-o.-Mittel*

Es gibt in der Literatur viele Erzählungen in denen K.-o.-Mittel, in der jeweils für die Zeit typischen Darreichungsform, zum Tragen kommen. So gibt es beispielsweise den Abschnitt in Homers Odyssee, in dem Odysseus mit seinen Begleitern auf Sizilien, der Insel der Kyklopen, ankommt. Sie suchen Schutz in einer der Berghöhlen, nicht wissend, dass dies die Orte der Kyklopen sind, in denen sie nachts ihre Schafe zusammentreiben. Als der Kyklop Polyphem, Sohn des Poseidon, samt Schafen und Ziegen die Höhle betritt, bemerkt er die Menschen in ihr und frisst mehrere von ihnen. Odysseus schenkt ihm starken Wein, der ihn sogleich betrunken einschlafen lässt. Dies nutzt der Protagonist aus und sticht ihm ein glühendes Holzstück in sein Kyklopenauge (Abb. 3). Odysseus und seine Männer können ungesehen fliehen.



Abb. 3: Die Blendung des Kyklopen (Allesandro Alori 1535-1607)

Weitere Anekdoten in denen Alkohol als K.-o.-Mittel Verwendung findet, sind bei Sindbads Reisen zu finden: Als Sindbad auf seiner 5. Reisen einen Greis, den Scheich des Meeres, auf seinen Schultern trägt, weigert sich dieser wieder abzustiegen. Der Seefahrer gibt ihm ebenfalls Wein und kann den betrunkenen alten Mann dann erschlagen.

Eine weiterer antiker Fall findet sich im Alten Testament, als Judith, eine schöne jüdische Witwe, die Stadt Betulia rettet, indem sie ihren assyrischen Belagerer Holofernes zunächst mit Wein betäubt und ihn dann enthauptet (Abb. 4), woraufhin die gesamten assyrischen Soldaten aus der Stadt fliehen.



Abb. 4: Judith enthauptet Holofernes (Artemisia Gentileschi 1612/1613)

3.2 Chloroform als K.-o.-Mittel

Chloroform wurde 1831 erstmals durch den Namensgeber der Gießener Universität, Justus Liebig, hergestellt. Der erste kurative Einsatz erfolgte am 9. November 1847, als eine durch Chloroform narkotisierte Frau schmerzfrei durch den Geburtshelfer James Young Simpson von ihrem Kind entbunden wurde. Dieser nutzte das Mittel ebenfalls zur Erheiterung seiner Gäste auf seinen legendären Dinner-Partys (Abb. 5). Die medizinische Verwendung war zunächst insbesondere durch die Kirche stark umstritten und wurde erst anerkannt als Königin Victoria 1853, zugleich englisches Kirchenoberhaupt, in einer Chloroformnarkose schmerzlos Prinz Leopold gebar.



Abb. 5: Dinnerparty bei James Young Simpson

Chloroform war zunächst über Jahre hinweg der Goldstandard bei den Narkosemitteln, es gilt jedoch wegen seiner Organtoxizität heutzutage als obsolet und wurde durch die modernen Narkotika komplett ersetzt.

Da es aber eine weiterhin leicht zu beschaffene Substanz (Lösungsmittel) ist, kommen bis heute Fälle mit Chloroform als K.-o.-Mittel vor, wie der Fall aus dem Gebiet unseres Instituts (Risse et al. 2001) aus dem Jahr 1994 zeigt:

Zwei 16 und 17 Jahre alte Mädchen stiegen auf ihrem Heimweg von einer Diskothek in das Auto des Täterhepaars, wo ihnen nach kurzer Fahrt chloroformgetränkte Waschlappen vor Mund und Nase gehalten wurden, um an ihnen sadistische Praktiken durchzuführen. In der massenspektrometrischen Untersuchung zeigten sich Konzentrationen von 86 bzw. 115 mg/L Chloroform im Blut, welche laut Baselt (2008) den „fatal cases“ zugeordnet werden können. In der späteren Verhandlung stellte sich heraus, dass das Chloroformnarkosen-typische Exzitationsstadium von dem Täterpaar als Nachlassen der K.-o.-Wirkung missinterpretiert wurde, so dass sie erneut Chloroform, diesmal jedoch in letaler Dosis, applizierten.

Es gibt zahlreiche weitere Fälle in denen Chloroform zur Verdeckung oder Ermöglichung einer Straftat diente, unter anderem sind diese zu finden bei Winkler 1875, Iffland et al. 1983, McGee et al. 1987, Bratzke et al. 1988, Nashelsky et al. 1995 sowie Vendura et al. 1997.

3.3 Psychopharmaka als K.-o.-Mittel

Ab der Mitte des 20. Jahrhunderts fanden die neu synthetisierten Arzneimittel (Psychopharmaka, Neuroleptika und andere) zunehmend Verwendung als K.o.-Mittel. Kurze Zeit später kamen die Benzodiazepine hinzu, welche sowohl in der legalen als auch illegalen Verwendung die anderen Substanzklassen dominierten. So beschreibt Christmann (2003) in seiner Dissertation „Zum Vorkommen von K.-o.-Fällen im Untersuchungsgut des Rechtsmedizinischen Instituts der Universität München in den Jahren 1995–1998“, dass in diesem Zeitraum über 60 % der Fälle alleinig mit Benzodiazepinen begangen wurde und bei 80 % der Fälle sie zumindest beteiligt waren. Andere Substanzen, darunter Alkohol (38 %), hatten eine deutlich geringere Bedeutung.

3.3.1 Nichtbenzodiazepine als K.-o.-Mittel

Mitte der 60er Jahre des vergangenen Jahrhunderts kam es im Hamburger Hafenviertel gehäuft zu Raubdelikten. Man ging zunächst davon aus, dass die Opfer in St. Pauli alkoholisiert waren und ihnen dann ein Schlafmittel zugeführt wurde, um sie zu berauben. Bei einer Razzia fielen dann nach Anis riechende kleine Fläschchen auf, welche in der toxikologischen Untersuchung Methypylon (Noludar®) enthielten. In Kenntnis dessen konnte bei dem folgenden Opfer die Substanz über den sogenannten „St. Pauli-Metabolit“ nachgewiesen werden (Arnold et al. 1969).

Eine weitere bekannte Serie ereignete sich Anfang der 1990er im Münchener Traditionslokal „Donisl“. Hier wurde den Kellnern vorgeworfen, sie hätten bereits alkoholisierten Gästen zusätzlich K.-o.-Tropfen in die Gläser gegeben, damit diese später von kollaborierenden Taschendieben beraubt werden konnten. Diesbezüglich gab es sogar ein schriftliches Geständnis von einem Tatverdächtigen, der sich später suizidierte. Am ehesten war wohl Chloralhydrat oder Haloperidol verwendet worden (von Meyer 2011).

Das Neuroleptikum Clozapin (Leponex®) war bei den beiden nächsten Fallbeispielen relevant:

Auf einer Autobahnraststätte wurde ein ausländischer Gastarbeiter von Landsleuten zu einem gemeinsamen Trunk auf die Heimat überredet, welcher jedoch Clozapin enthielt. Das Opfer wurde im Anschluss wehrlos ausgeraubt und erfror in seinem Sedierungszustand.

In einem anderen Fall verabreichte eine Mutter Clozapin regelmäßig ihrem Säugling, was zu mehreren Krankenhausaufenthalten führte, mit einer seltenen Stoffwechselerkrankung als

Verdachtsdiagnose. Im Alter von zwei Jahren verstarb das Kind und es wurde von einem natürlichen Tod ausgegangen. Erst als die weiteren Kinder der Frau ebenfalls Vergiftungserscheinungen zeigten, kam es zur Exhumierung und dem letztendlichen Nachweis der letalen Clozapinvergiftung (Ahrens et al. 1995)

3.3.2 Benzodiazepine als K.-o.-Mittel

Mitte der 1960er Jahre kam es zur Einführung der Benzodiazepine und der folgenden Dominanz gegenüber wirkungsähnlichen Substanzen sowohl in kurativer als auch krimineller Hinsicht (Sternbach et al. 1971, 1978; Schütz 2009).

Sternbach selbst machte einen Versuch mit 50mg Chlordiazepoxid (Librium®), einer zwar deutlich übertherapeutischen Dosierung, jedoch noch unter der, bei welcher ein starker K.-o.-Effekt zu erwarten wäre. Seine Empfindungen, welche sich mit denen Betroffener decken, sind der folgenden Aufzeichnung (Abb. 6) zu entnehmen.

Jan 27, 1958 Ro 5-0690/1 See 144. One 50mg tablet at 8:30 Slightly soft in the knees 10-11. Appetite not influenced. Cheerful. 1:35. Slightly sleepy 2:50 Sleepy 4:00 Pretty sleepy. 5:30 Slight dizziness 6- No effect 8:30 " "	24. Januar 1958 Ro 5-0690/1 Eine 50 mg Tablette um 08.30 Uhr Etwas weich in den Knien 10-11 Uhr Appetit nicht beeinflusst, vergnügt 13.35 Uhr leicht müde 14.50 Uhr müde 16.00 Uhr wohligh müde 17.30 Uhr leicht schwindlig 18.00 Uhr keine Wirkung 20.30 Uhr keine Wirkung
--	--

Abb. 6: Protokoll Sternbachs während seines ersten Selbstversuchs

Sternbach sei von der Wirkung dieser Substanzklasse so überzeugt gewesen, dass er öffentlichkeitswirksam einem mit Benzodiazepinen sedierten Löwen eine Rose ins Maul gelegt habe (Abb. 7).



Abb. 7: Sternbach und die Benzodiazepine

Es gibt unzählige K.-o.-Mittel-Fälle mit Benzodiazepinen. So berichtete DER SPIEGEL (03/1997) über thailändische Prostituierte, die sich K.-o.-Tropfen (meist Flunitrazepam und Triazolam) um die Brustwarzen schmierten, um so Sextouristen auszurauben. In Kenntnis dessen erscheinen die angeblichen plötzlichen Herztode von männlichen Thailand-Urlaubern möglicherweise in einem anderen Licht.

Aber auch hierzulande gibt es Fälle, bei denen Freiern angebliche Potenzmittel gegeben wurden, welche in Wirklichkeit nur Benzodiazepine enthielten.

Aufgrund der zunehmenden Fälle in Deutschland in den 1990er Jahren erfolgte die Veränderung der Benzodiazepin-Tabletten-Eigenschaften. So wurde eine Blaufärbung vorgenommen und die Tabletten erhielten einen bitteren Beigeschmack, um zumindest das heimliche Beibringen möglichst zu unterbinden.

Die bislang beschriebenen K.-o.-Mittel sind in ihrem Auftreten in der jüngeren Vergangenheit (zumindest im Einzugsbereich der Gießener Rechtsmedizin) von GHB deutlich überholt worden, so dass sich daraus die zentrale Stellung des GHB in der vorliegenden Dissertation begründet.

4 γ -HYDROXYBUTTERSÄURE / γ -HYDROXYBUTANSÄURE (GHB) ALS K.-O.-MITTEL

4.1 Wichtige Grundlagen zu GHB

Erstmalig wurde γ -Hydroxybuttersäure (englisch: γ -hydroxybutyrate) (CAS-Nr.: 591-81-1) 1874 durch Alexander Saytzeff hergestellt. Die pharmakologischen Wirkungen wurden jedoch erst 1960 durch den Pharmakologen Camille Georges Wermuth, sowie den Chirurgen Henri Marie Laborit in Südfrankreich bekannt. Die beiden Forscher tauschten die Aminogruppe der γ -Aminobuttersäure (GABA) durch eine Hydroxylgruppe aus und ermöglichten so dem neuen Molekül GHB die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden (Laborit 1964).

Exogen kann GHB durch die alkalische Hydrolyse von γ -Butyrolacton als Natriumsalz synthetisiert werden. Aber GHB entsteht auch endogen im menschlichen Organismus durch den Abbau von GABA. GHB wird nach oraler Zufuhr nahezu vollständig resorbiert und besitzt einen hohen First-Pass-Effekt. Die Verbindung kann die Blut-Hirn-Schranke überwinden und ebenso die Blut- Plazenta-Schranke (Pallenbach 1999).

Es wird vermutet, dass GHB über den GABA-Rezeptor wirkt. So werden Endorphin-, Serotonin- und Dopaminspiegel beeinflusst (Drasbek und Jensen 2006). Cash et al. 1999 berichten jedoch auch über einen eigenständigen GHB-Rezeptor, der ähnlich der Wirkung des GABA- Rezeptors die Calcium-Permeabilität beeinflusst. Die Metabolisierung erfolgt über den Zitronensäurezyklus, wo es als Zwischenstufe Succinat (Bernsteinsäure) eingeschleust wird und die Produkte Kohlendioxid und Wasser entstehen.

Ein minimaler Teil wird unverändert renal ausgeschieden. Die Halbwertszeit der Ausscheidung beträgt 30 Minuten, Aufnahme und Elimination folgen einer Kinetik 1.- Ordnung und sind somit dosisabhängig (Stein 2003).

GHB kann über Atemdepression tödlich wirken, wobei die mittlere letale Dosis (LD 50) bei der Ratte bei 1,7g/kg KG und beim Hund bei 3,3g/kg KG liegt. Seit dem 01.03.2002 unterliegt γ -Hydroxybuttersäure in Deutschland dem Betäubungsmittelgesetz.

4.1.1 GHB im legalen Gebrauch

Unter dem Handelsnamen Somsanit® ist GHB als Natriumsalz legal zur intravenösen Verabreichung verfügbar. Der Wirkbereich im Serum befindet sich bei 200-300 µg/ml und es hat eine 30-45 minütige Halbwertszeit. Eine Antagonisierung ist durch Physostigmin möglich ab einer Konzentration von 120 µg/ml (Franke et al. 1996). Die Verstoffwechselung erfolgt analog wie die des endogenen GHB zu CO₂, H₂O und ATP (Vickers 1969).

Schon Anfang der 1960er Jahre wurde GHB in der Anästhesie und Intensivmedizin eingesetzt. Vorteilhaft war hier das endogene Vorkommen, sowie die Eigenschaft die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Somsanit® kam häufig in der Klinik in Momenten der mangelnden Energieversorgung der Neuronen (z.B. kataboler Stoffwechselzustand nach Trauma oder Operation) als Narkotikum zum Einsatz. In solchen Situationen waren der einfache Abbauprozess, sowie die Energiegewinnung von Vorteil.

Die Metabolisation beginnt mit der Aufnahme einer äquivalenten Zahl an Protonen, wobei Natriumcarbonat als Stoffwechselprodukt entsteht. Dies führt zu einer Alkalisierung und Pufferung des Säure-Basen-Haushalts, was ebenfalls in der Intensivmedizin von Vorteil ist (Franke et al. 1996).

Ebenso erwähnenswert ist die mangelnde Toleranzentwicklung unter der GHB-Therapie, so dass es auch bei längeren Intensivaufenthalten nicht zu einer Anpassung der Dosis bezogen auf die Narkosetiefe kommen muss. Simultan verabreichte Benzodiazepine führen allerdings durch die synergistische Wirkung am GABA-Benzodiazepin-Rezeptorkomplex zu einer Minderung des Atemantriebs und Erlöschen der Schutzreflexe (Franke et al. 1996).

Trotz der erwähnten Vorteile ist Somsanit® auf Grund des relevanten Nebenwirkungsprofils (z.B. Myoklonien, Erbrechen, schlechte Steuerbarkeit) im klinischen Alltag in den Hintergrund gedrängt worden (Kam und Yoong 1998, Okun et al. 2001, Tunnicliff 1997). In Deutschland ist es nur noch eine Rarität in der Anästhesie und Intensivmedizin, in den USA ist es gänzlich vom Markt genommen.

Bei der Narkolepsie hingegen wird ein therapeutischer Einsatz bis heute verfolgt.

Bezeichnend für diese intrinsische Dyssomnie ist eine Störung im Schlaf-Wach-Rhythmus mit den Symptomen, die durch die veränderten REM- und Non-REM-Stadien entstehen. Zu nennen sind hier fraktionierter Nachtschlaf, Tagesschläfrigkeit und Kataplexie. Diese müssen zur Diagnosestellung sechs Monate bestehen.

Als weiteres Diagnosekriterium dient der polysomnographische Befund, der das veränderte Auftreten von REM-Phasen anzeigt. Die Prävalenz liegt bei 26-50/100.000 (www.dng.org), wobei von einer hohen Dunkelziffer ausgegangen werden muss.

Da die Ursache der Narkolepsie nach wie vor nicht geklärt werden konnte, ist die Therapie rein symptomatisch ausgelegt. Neben dem heutigen Goldstandard, den Antidepressiva, kommt GHB in Form von Somsanit® zum Einsatz. Hier ist eine tägliche orale Therapie mit Somsanit 20 % von 2-6 g vorgesehen (Mayer und Kotterba 2001). Langzeitstudien liegen bislang nur für die Antidepressiva-Therapie vor. Bei Patienten mit dieser Erkrankung unter einer Somsanit®- Therapie muss mit erhöhten endogenen GHB-Spiegeln gerechnet werden.

4.1.2 GHB im illegalen Gebrauch

Etwa 20 Jahre nachdem die GHB als Medikament in der Anästhesie zugelassen wurde, begann die zunehmende illegale Nutzung. Zunächst erhielt sie Einzug in die Bodybuilding-Szene Amerikas, da GHB ein anaboler Effekt nachgesagt wurde und sie gleichzeitig das Gewicht verringern sollte (Okun et al. 2001, Li und Stokes 1998).

Im Jahr 1990 wurde GHB zu den Dopingmitteln gezählt und offiziell verboten (Dyer et al. 1990, Nightingale 1991). Zu gleicher Zeit machte sie sich als Clubdroge in England und den USA einen Namen. Aus Marketinggründen nannte man sie „Liquid Ecstasy“ um an den „Erfolg“ der zu der Zeit sehr gängigen Droge Ecstasy (MDMA) anzuknüpfen. Chemisch besteht jedoch keinerlei Ähnlichkeit (Glaum et al. 2009, Beike et al. 2009).

Um die Jahrtausendwende wurde GHB auch in Deutschland populärer. So hörte man zuerst im Ruhrgebiet von GHB und schließlich deutschlandweit. Die schnelle und einfache Herstellung, der günstige Preis und die Annahme, dass die Konsumation nebenwirkungslos sei, beschleunigten die Verbreitung (Pallenbach 1999). Mit der Zeit tauchten mehr und mehr so genannter „Streetnames“ auf unter denen GHB gehandelt wurde: Liquid X, Salty Water, G-Juice u.ä..

Neben der freiwilligen Einnahme als Technodroge machte GHB als Date-Rape-Drug mittels Fremdbeibringung auf sich aufmerksam (Schwartz et al. 2000). Da das in Flüssigkeit gelöste GHB geruchs-, farb- und nahezu geschmacklos ist, kann es leicht durch andere Getränke dem Opfer zugeführt werden. Die zuerst stimulierend-euphorisierende gefolgt von sedierender Wirkung bis hin zur Amnesie eignete sich zum Verdecken von Straftaten (Pallenbach 1999). Etwa eine Viertelstunde nach oraler Zuführung tritt der Wirkungsbeginn ein und erreicht nach ca. 30 Minuten das Wirkmaximum. Je nach eingenommener Menge hält die Wirkung bis zu

drei Stunden an. Bei Zuführung von geringen Mengen (1-2 g) wirkt GHB sexuell stimulierend, anregend, euphorisierend, berauschend und anxiolytisch (Iten et al. 2000). Die therapeutische Breite ist gering, so dass es gerade auch bei Co-Konsumation von Alkohol oder anderen Drogen schnell zur Intoxikation kommen kann, welche sich durch Agitiertheit, Verwirrtheit, Übelkeit bis hin zu starker Sedierung und Atemdepression zeigt (Tab. 1 und 2). Eine anterograde Amnesie wird ebenfalls häufig beobachtet (Couper und Logan 2000).

Einzeldosen von GHB

0,7-2 g p.o.	Euphorie, Entspannung, Anxiolyse, Sedierung
2,5 g p.o.	Myoklonien, Benommenheit, Schwindel, Übelkeit
3-4 g p.o.	Bewusstlosigkeit
>4 g p.o.	Koma, Atemdepression

Tabelle 1: Übersicht von Einzeldosen GHB und deren zu erwartende Wirkung (Beike et al. 2009)

Dauermedikation von GHB

1,4-2,8 g p.o./d	Schlafinduktion
2,5-3 g i.v/d	Narkose
1,7-3,5 g p.o./d	Dämpfung der Entzugssymptomatik bei Heroinmissbrauch
3,5 g p.o./d	Dämpfung der Entzugssymptomatik bei Alkoholabhängigkeit

Tabelle 2: Dosis-Wirkungsverhältnis von GHB (Stein 2003)

Bei wiederholter Einnahme kommt es zur Abhängigkeitsphänomenen und Typ 1-Entzugssymptomaten wie Zittern und Agitiertheit. Auch im Tierversuch konnte eine Substanzabhängigkeit bei Ratten nachgewiesen werden (Stein 2003).

4.1.3 Succinylsemialdehyd-Dehydrogenase-Defizienz

Die Succinylsemialdehyd-Dehydrogenase-Defizienz (SSADH-Defizienz), auch unter dem Namen γ -Hydroxybutyrazidurie; MIM # 271980 bekannt, ist eine sehr seltene autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung. Bei Manifestation wird die Diagnose meist schon in frühester Kindheit aufgrund der schwerwiegenden Symptome, wie psychomotorische Retardierung, Sprachstörung und reduzierter Krampfschwelle, gestellt.

Die Succinylsemialdehyd-Dehydrogenase ist ein Enzym aus dem Metabolismus des zentralen Neurotransmitters GABA, welches Succinylsemialdehyd zu Succinat dehydrogenisiert (Abb. 8). Das Edukt Succinylsemialdehyd fällt bei Defekt oder Mangel des Enzyms vermehrt an und wird in diesem Falle über einen alternativen Weg zu GHB abgebaut, welches nun in hohen Dosen entsteht und aufgrund seiner neuro- und psychopharmakologischen Wirkung für die oben beschriebenen Symptome verantwortlich gemacht werden kann. Elliot et al. (2003) beschreiben, dass bei Patienten mit dieser Erkrankung typischerweise GHB- Spiegel in den Körperflüssigkeiten von über 200 mg/L gemessen werden können. Neben der meist rein symptomatischen Therapie mit Antikonvulsiva, gibt es Therapieversuche mit Vigabatrine, ein Medikament, dass die Gammaaminobuttersäure-Transaminase (GABA-T) hemmt und so die massive Anhäufung von GHB im Körper verhindert. Da diese Patienten von vorne herein mit einem erhöhten GABA-Spiegel belastet sind, führt es zwar in manchen Fällen zu einer Verbesserung, jedoch auch teilweise zu einem Auftreten von neuen Symptomen, was ein deutlicher Kritikpunkt dieser Therapie ist (Sauer 2006). Ursache für diese Erkrankung ist ein Defekt auf Chromosom 6p22.

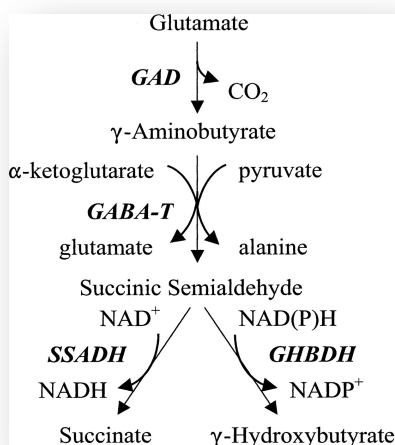


Abb. 8: Alternativer Entstehungsweg von GHB

4.1.4 γ -Aminobuttersäure (GABA)

Das biogene Amin der Glutaminsäure, GABA (Abb.10), ist nach derzeitigem Wissensstand der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter unseres zentralen Nervensystems. Diese nichtproteinogene Aminosäure ist der Transmitter bei ca. einem Drittel aller Synapsen des ZNS und ist hauptsächlich für den Schlaf, aber auch die generelle Beendigung von neuronalen Erregungen verantwortlich. Durch das Enzym Glutamatdecarboxylase entsteht in einer ATP-abhängigen Reaktion aus Glutamat GABA (Abb. 9) (Graefe et al. 2011).

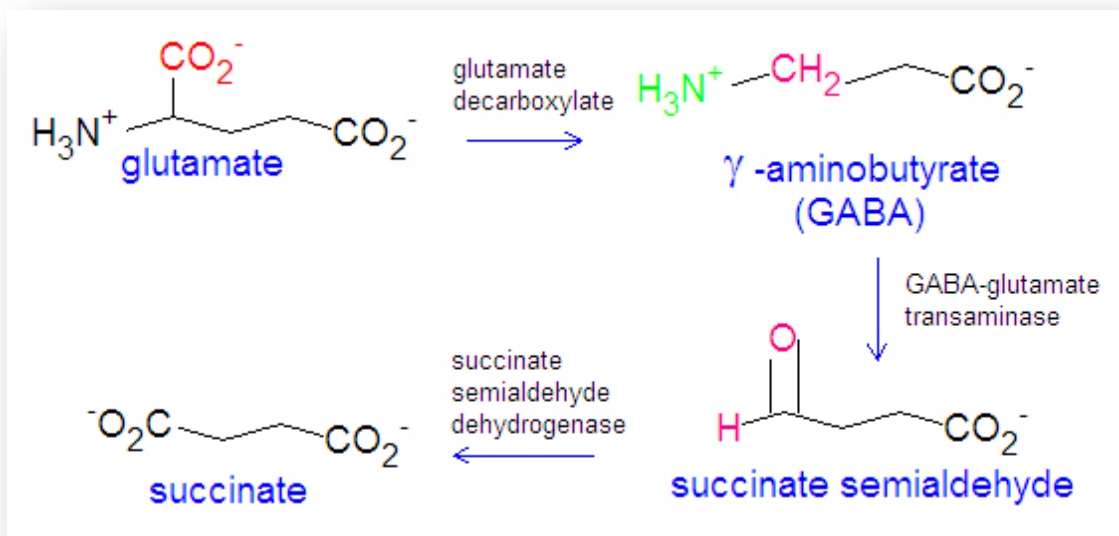


Abb. 9: GABA-Synthese aus Glutamat und Abbau zu Succinat über Semialdehyd

Nach der exozytotischen Freisetzung des Neurotransmitters diffundiert dieser zu den entsprechenden spezifischen GABA-Rezeptoren der postsynaptischen Membran oder kann wieder in die präsynaptische Membran in Vesikel aufgenommen werden, was neben dem enzymatischen Abbau die Wirkung limitiert (Graefe et al. 2011).

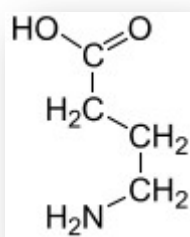


Abb. 10: Strukturformel GABA

Hill und Bowery klassifizierten 1981 die Rezeptoren, an denen das Krampfgift Bicucullin als Antagonist wirken kann, als GABA_A-Rezeptoren; solche an denen das zentrale Muskelrelaxans Baclofen als Agonist wirkt als GABA_B-Rezeptoren (Hill 1981). Die frühere dritte Gruppe der GABA_C-Rezeptoren ist heute nicht mehr gebräuchlich, da diese vielmehr als eine Untergruppe der GABA_A-Rezeptoren angesehen wird.

GABA_A-Rezeptoren

GABA_A-Rezeptoren sind ligandengesteuerte Chloridionenkanäle, die aus fünf verschiedenen transmembranären Untereinheiten bestehen – Heteropentamere (Lüllmann et al. 2004).

Sieben verschiedene Monomer-Bestandteile können miteinander kombiniert werden, wobei die wichtigsten sind (Wang et al. 1999):

- α (mit 6 Untergruppen)
- β (mit 3 Untergruppen)
- γ (mit 3 Untergruppen)

Im ZNS kommen hauptsächlich GABA_A-Rezeptoren mit zwei α -, zwei β -Untereinheiten und einer γ -Untereinheit vor (Graefe et al. 2011). GABA_A-Rezeptoren verfügen außer der GABA-Bindungsstelle noch über weitere Bindungsorte für andere Substanzen, wie Benzodiazepine, Barbiturate und andere. Diese erhöhen allosterisch die GABA-Affinität am Rezeptor.

Der ionotrope GABA_A-Rezeptor ist der wichtigste inhibitorische Rezeptor im ZNS, der insbesondere im Kleinhirn und den Basalganglien durch Hemmung die Motorik kontrolliert. Neben der intracraniellen Regelung erfolgt auch auf spinaler Ebene eine Hemmung der Motoneurone mittels der Renshaw-Zellen (Glycin), welche gerade bei Reflexen von besonderer Bedeutung sind (Silbernagel et al. 2007).

Aber auch die Schlafinduktion wird im Thalamus GABAerg gesteuert, welche sich durch Benzodiazepine und Barbiturate beeinflussen lässt.

Die Aktivierung des GABA-Rezeptors ist durch die entstehenden Effekte potenziell suchtauslösend. Des Weiteren kommt es zur Toleranz bei chronischer Einnahme und demzufolge zu einer Erhöhung der Substanzmenge bis zum Erreichen der Ausgangswirkung (Lüllmann et al. 2006).

GABA_B-Rezeptoren

Der GABA_B-Rezeptor ist ein G-Protein-gekoppelter Rezeptor. Er liegt als Dimer vor. Durch Signaltransduktion kommt es postsynaptisch zu einer Öffnung von ligandengesteuerten Kalium-Kanälen und somit zum IPSP (inhibitorischen postsynaptischen Potential).

Gleichzeitig wird präsynaptisch die Öffnungswahrscheinlichkeit für Calcium-Kanäle reduziert, welches die Transmitter-Exozytose hemmt (Kuriyama et al. 2000). Bettler et al. (2004) beschreiben ein direktes Wirken von GHB an diesem Rezeptor-Subtyp.

GABA_C-Rezeptoren

Der GABA_C-Rezeptor ist ebenfalls ein ionotroper Rezeptor, der jedoch insensitive für Baclofen und Bicucullin ist. Seine Existenz wird immer noch kontrovers diskutiert, da er von einigen Autoren als Untereinheit der GABA_A-Rezeptoren angesehen wird. Pharmaka wie Benzodiazepine und Barbiturate wirken nicht an ihm (Barnard et al. 1998; Bormann 2000).

4.2 Nachweis von GHB

Da GHB eine kleine, für den Körper schnell abzubauen Substanz ist, ist das Zeitfenster, in dem ein analytischer Nachweis gelingt, gering. So ist es im Blut für ca. 8 h und im Urin bei maximal 20 h beschrieben. Opfer eines Verbrechens mit K.-o.-Mitteln wachen oft erst Stunden nach der Einnahme wieder auf. Erschwerend kommt hinzu, dass der typische „Kater“ bei GHB fehlt, der das Opfer an K.-o.-Tropfen denken lassen könnte. Bei GHB ist nämlich der sogenannte „Fast in/Fast out“-Effekt beschrieben, der den Konsumenten „frisch“ wieder erwachen lässt. Doch gerade wenn es zu sexuellen Handlungen gekommen ist, spürt das Opfer dies häufig körperlich, ist aber geplagt von den Selbstzweifeln durch die Erinnerungslücken und die Scham. Bezugspersonen (Eltern) vermuten häufig, wenn das Opfer sich schlussendlich traut, seine Befürchtungen auszusprechen, eine Ausrede für ein spätes Heimkommen.

Diese Faktoren führen meist zu einer späten Asservierung von Beweismaterialien (Abstriche, Blut- und Harnproben, etc.). Die Zeit spielt also für den Täter.

4.2.1 Fehlender analytischer Nachweis

In dem folgenden Fallbeispiel ist beschrieben, dass es manchmal selbst dann, wenn dieses Zeitintervall überschritten ist, noch gelingen kann einen Täter anhand von Indizien zu verurteilen.

Fall 1:

Mitschülerinnen des Opfers fanden im Internet Videos, in denen ihre bewusstlose Freundin zu sehen war, während an ihr makabre, teils sadistische Handlungen praktiziert wurden. Das Mädchen selbst konnte sich an nichts mehr erinnern und das analytische Nachweisfenster war zeitlich längst überschritten. Es wurde trotzdem Anzeige erstattet. Der rechtsmedizinische Sachverständige konnte auf den Videos erkennen, dass das Opfer kaum noch Atembewegungen zeigte und somit stark sediert sein musste. Das Gericht verurteilte die beiden Angeklagten daraufhin auch wegen der Beibringung „einer pharmakologischen Substanz (wahrscheinlich GHB)“.

4.2.2 Interpretation der Messergebnisse

Da GHB ebenfalls eine endogene Substanz ist, die wie oben beschrieben beim Metabolismus von γ -Aminobuttersäure (GABA / CAS-Nr.: 56-12-2) anfällt, ist die Auswertung der Messergebnisse im Vergleich zu anderen K.-o.-Mitteln schwieriger. Bei einem konkreten Messwert muss entschieden werden, ob es sich um endogene oder exogene Konzentrationen handelt. Heutzutage ist der Wert von 4 mg GHB/L als physiologische Konzentration anerkannt (Erdmann et al. 2006, Elliott 2003, Kühnle 2008), manche Autoren beschreiben jedoch Werte deutlich darunter (z.B. 1 mg GHB/L (Steinecke 2007)) oder darüber (z.B. FBI-Grenzwert bei 10 mg GHB/Liter (Schütz et al. 2011)).

Wie wichtig die Kenntnis dieses Sachverhalts ist, zeigt das folgende Fallbeispiel.

Fall 2:

Im Rahmen eines Prozesses wegen einer behaupteten Vergewaltigung wurde beim vermeintlichen Opfer eine GHB-Konzentration nachgewiesen. Diese lag jedoch unter dem (physiologischen) Wert von 4 mg/L. Die Möglichkeit eines endogenen GHB-Wertes war den Ermittlungsbehörden bis zu dem Zeitpunkt der Verhandlung nicht bewusst und nach

Anhörung des toxikologischen Sachverständigen musste der Vorwurf der K.-o.-Mittel-Beibringung fallen gelassen werden.

4.2.3 Rückschlüsse auf die GHB-Konzentration zum Tatzeitpunkt

Wird ein erhöhter (über dem physiologischen Wert liegender) GHB-Wert analytisch nachgewiesen, ist eine einfache Rückrechnung auf den Tatzeitpunkt, wie man sie von der Alkoholanalyse kennt, nicht möglich. Da die Eliminationszeit von GHB so gering ist, würde man unrealistisch hohe Werte erzielen. Hier soll insbesondere auf die Analysen von Jones et al. 2009 hingewiesen werden, die der Elimination von GHB im Blut eine Kinetik 0.-Ordnung statt der bisher vermuteten 1.-Ordnung zurechnen, da die beteiligten Enzyme bei einer Überdosis schnell gesättigt sind und somit mehr ins Gewicht fallen als die Konzentration der Edukte. Des Weiteren sollte bei Rückrechnung auch auf einen Verteilungskoeffizienten von GHB im Gewebe (analog zur Widmark-Formel bei Alkohol) geachtet werden, da sich GHB nicht ausschließlich im Blut befindet (Jones et al. 2009).

4.2.4 Natürliches Vorkommen von GHB in Wein

In den Untersuchungen von Elliot et al. 2005 wurden 50 verschiedene Getränke untersucht und es zeigten sich bei Wein folgende GHB-Konzentrationen:

Rotwein: 4,1 bis 21,4 mg GHB/L

Weißwein: <3 bis 9,6 mg GHB/L

Dieses Hintergrundwissen ist ebenfalls für die Interpretation der Messwerte entscheidend, wie der folgende Fall zeigen soll:

Fall 3:

Eine Studentin nahm ihren abendlichen Begleiter noch auf einen „Absacker“ mit in ihre Wohnung und erwachte erst am nächsten Nachmittag wieder.

Wie in anderen Fällen vertraute sich das Opfer erst nach einiger Zeit ihrer Mutter und ihrer Freundin an, so dass das mögliche analytische Zeitfenster für GHB überschritten war. Der Vater jedoch nahm die noch vorhandenen Weingläser, brachte sie selbstständig zu einem externen pharmakologischen Institut und beauftragte die Analyse. Hier konnten geringe Mengen GHB nachgewiesen werden, worauf die Staatsanwaltschaft sich des Falls annahm.

Im Verlauf der Ermittlungen wurde die Gießener Rechtsmedizin für eine toxikologische Begutachtung herangezogen. Hier zeigte sich jedoch, dass die Messwerte denen eines natürlichen Vorkommens von GHB in Wein entsprachen. Das Verfahren wurde mit Rücksicht auf das vermeintliche Opfer eingestellt.

4.3 GHB-Stabilität nach Lagerung der Proben

Bei der Interpretation von Messwerten muss die Stabilität der zu analysierenden Substanz beachtet werden. In diesem Zusammenhang initiierte der nachfolgend beschriebene Fall aus dem Institut für Rechtsmedizin der Universität Gießen eigene experimentelle Untersuchungen zur Stabilität von GHB in gelagerten Blutproben. Bezüglich der Stabilitätsverhältnisse sei auch auf später publizierte Untersuchungen von Kopp et al. 2007 verwiesen, die unsere Ergebnisse bestätigten und wonach unter bestimmten Lagerungsbedingungen selbst bei initial negativen Proben GHB-Spiegel $> 5 \text{ mg/L}$ möglich sind.

Fall 4:

Im Rahmen der Ermittlungen eines Vergewaltigungsprozesses kam es zu der Untersuchung auf K.-o.-Mittel, welche eine Blutkonzentration von $23,1 \text{ mg GHB/L}$ ergaben. Die Entnahme war mit 16.35 Uhr des Tattages dokumentiert. Bei einem behaupteten Tatzeitpunkt um 4.00 Uhr hätte solch ein hoher Messwert nicht mehr zustande kommen dürfen. Außerdem zeigte das Opfer zum Entnahmezeitpunkt keine psychomotorischen Veränderungen, welche bei einem solchen GHB-Wert zu erwarten wären. Der toxikologische Gutachter zweifelte daher den Messwert an, worauf sich bei Nachfragen in der entsprechenden gynäkologischen Abteilung der Klinik, in der sowohl die Erstuntersuchung als auch die Blutentnahme erfolgte, herausstellte, dass die Probe nicht unverzüglich in die Toxikologie der Rechtsmedizin gelangte, sondern aufgrund der Ferienzeit eine Woche ungekühlt in der Klinik stand. Das Urteil erfolgte somit nur aufgrund der Vergewaltigung, da eine GHB-Beibringung nicht mehr nachgewiesen werden konnte.

B ANALYTIK

5 GRUNDLAGEN DER ANGEWENDETEN VERFAHREN

5.1 Gaschromatographie

Beim Verfahren der Gaschromatographie handelt es sich um eine Auftrennungs- bzw. Reinigungsmethode, bei der die mobile Phase durch ein inertes Gas repräsentiert wird. Für das Verfahren der Gaschromatographie sind folgende Komponenten von Bedeutung (Abb. 11):

1. Eine Trägergasversorgung mit Druckregulierung
2. Ein Injektor zur Probenaufgabe
3. Eine Trennsäule
4. Ein Säulenofen mit Heizsystem zur Temperaturregulation
5. Ein Detektor

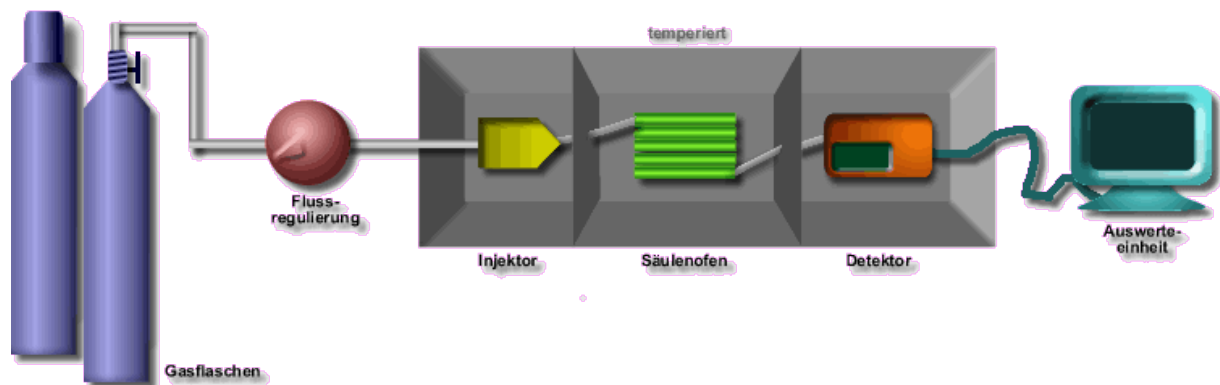


Abb. 11: Allgemeiner Aufbau eines Gaschromatographen

Es ist durch die Trägergasversorgung entweder möglich, eine konstante Strömung bei gleich bleibendem Druckabfall zwischen Beginn und Ende der Trennsäule bei konstanter Temperatur oder aber im temperaturprogrammierten Modus eine konstante Strömung bei zunehmendem Anfangsdruck zu gewährleisten.

Des Weiteren ist eine lineare und nichtlineare Differenzierung der Strömung während der Trennung durch den Zusatz eines Druck- oder Strömungsprogramms spezieller Systeme möglich.

Der Injektor besteht aus einem beheizten Metallblock, der einen Einlass für das Trägergas, eine Trennsäule und eine Verdampfungskammer für die zu untersuchende Probe besitzt. Ein selbstdichtendes Septum grenzt den Injektor mit seinem Unterdruck zur Außenwelt ab und dient gleichzeitig als Einspritzort der Proben, die mit Hilfe einer Mikroliterspritze von Hand oder computergesteuert injiziert werden können. Zu untersuchende Feststoffe müssen demzufolge vor der Analyse in einem geeigneten Lösungsmittel in flüssige Form gebracht werden.

Bei dieser Analysemethode können Verbindungen aus Stoffgemischen aufgetrennt werden. Bedingung an die gesuchte Verbindung ist, dass sie unzersetzt verdampft oder bereits gasförmig ist. Es wird in eine mobile und eine stationäre Phase unterschieden. Als mobile Phase dient ein inertes Gas, wie zum Beispiel Stickstoff, Helium oder seltener verwendet Wasserstoff. Die stationäre Phase kann durch eine Flüssigkeit oder Feststoffe, zum Beispiel polare Verbindungen wie Aluminiumoxid oder Kieselgele und die am meisten benutzte Variante aus amorph-geschmolzenem Siliciumdioxid auf sogenannten „Fused Silica Säulen“, repräsentiert werden. Diese sind auf eine Säule aufgetragen, durch die das Trägergas durchgeleitet wird. Die Stärke und Selektivität der Säulentrennung ist hierbei hauptsächlich von der jeweiligen stationären Phase sowie Säulengeometrie abhängig. Die Säulen selbst bestehen entweder aus einem Quarzglas- oder Metallrohr und können bis zu mehreren hundert Meter lang sein.

Trifft die flüssige Probe auf den beheizten Metallblock, verdampft sie und gelangt nach Vermischung mit dem Trägergas auf die Trennsäule. Hier kommt es zu verschiedenen intermolekularen Interaktionen von Bestandteilen der Probe und der stationären Phase, welche für die jeweiligen Komponenten charakteristisch sind. Es gilt, dass die Retentionszeiten umso länger sind, desto höher die Affinität der mobilen Phase zur stationären und umgekehrt. Diese für die Trennung hauptverantwortliche Säule liegt in einem Ofen, dessen Temperatur, wie oben erwähnt, entweder konstant gehalten oder programmiert verändert werden kann. Der Vorteil dieser langen, geschlängelten Kapillarsäule liegt vor allem in der höheren Trennleistung, aber auch in dem geringeren Raumbedarf aufgrund des niedrigen Durchmessers.

Als gängige Detektoren werden Stickstoff-Phosphor, Flammenionisations- oder massenselektive Detektoren benutzt. Wie bei Zandt et al. (2007) wurden in dieser Arbeit

massenselektive Detektoren verwendet, deren Überlegenheit darin liegt, spezielle Stoffe auch in niedrigen Konzentrationen nachzuweisen (Schomburg 1987).

Bei der Gaschromatographie wird zwischen einer Verteilungs- und einer Adsorptionschromatographie unterschieden. Grundlage erstgenannten Verfahrens ist das Nernstsche Verteilungsgesetz, in dem gilt, dass sich eine Substanz in zwei durch eine Phasengrenze getrennten Lösungen verteilt. Als Maß für diese Verteilung steht der Verteilungskoeffizient K:

$$K = \frac{c_l}{c_g}$$

c_l = Konzentration der Substanz in stationärer Phase (liquid)

c_g = Konzentration der Substanz in mobiler Phase (gas)

Bei der Adsorptionschromatographie kommt es zur Anheftung einer gelösten Substanz an der Phasengrenze des Lösungsmittels zu einem Feststoff. Dies bezeichnet man als Adsorption, die durch Dipol-Dipol, π - π oder van der Waals-Wechselwirkungskräfte zustande kommt. Als Sorbens werden hauptsächlich polare Verbindungen wie Aluminiumoxid oder Kieselgele verwendet.

Faktoren für ein gutes Trennungsergebnis sind neben der Korngröße, die möglichst gleich groß sein sollte, ein kleiner Durchmesser der Poren und ein Feststoff mit größtmöglicher Oberfläche. Durch mehrfaches Wiederholen dieser Anlagerungs- und Abstoßungsvorgänge erzielt man eine feinere Auftrennung. Für eine jede Substanz gibt es ein Gleichgewicht zwischen der stationären und der mobilen Phase, welches nur durch die Bewegung der mobilen Phase disbalanciert wird. Je höher die Affinität eines Stoffes zu der stationären Phase ist, desto weniger kann dieser in der mobilen Phase wandern.

Es besteht also eine Korrelation zwischen der Substanzkonzentration und der Fließgeschwindigkeit dieser Substanz. Demnach nimmt die Geschwindigkeit der Stoffwanderung in der mobilen Phase gegen Ende einer Chromatographie durch die sinkende Konzentration eines Stoffes ab. Martin und Syngé entwickelten 1941 diese Theorie, die auf dem Prinzip der Fraktionierkolonnen basiert. Basis ist hierbei eine Auftrennung der chromatographischen Säule in mehrere Bereiche, die als „theoretische Böden“ bezeichnet werden. Hierunter versteht man ein Säulenstück mit der Trennleistung eines Bodens, welches in Strömungsrichtung angeordnet ist. Die Anzahl der Trennstufen N der Trennordnung wird als Messeinheit für die Trennleistung des Systems angegeben.

$$N = \left(\frac{t_R}{W_h} \right)^2$$

N = Bodenzahl

t_R = Retentionszeit der Substanz (Verweildauer in der Säule)

W_h = Peakbreite in halber Höhe

Der Quotient aus der Länge der Säule L und der Anzahl der theoretischen Trennstufen N gibt die Länge des Säulenabschnittes an, welcher als *height equivalent to a theoretical plate* (HEPT) oder Trennstufenhöhe (Bodenhöhe) H bezeichnet wird.

$$H = \frac{L}{N}$$

L = Länge der Säule

N = Anzahl der theoretischen Böden

Damit ist die Trennstufenhöhe H also ein theoretischer Längenabschnitt, in dem sich zwischen der mobilen und der stationären Phase ein chromatographisches Gleichgewicht eingestellt hat.

Dementsprechend ist die Stärke der Trennleistung eines Systems proportional zu der Anzahl der Trennstufen bzw. Böden.

Eine Fortführung der Theorie der Böden ist gewissermaßen die dynamische Theorie, basierend auf der van-Deemter-Gleichung (Abb. 11). Hierbei werden neben der Trennstufenhöhe H auch Faktoren, die zu einer Zonenverbreiterung führen, beachtet.

$$H = A + \frac{B}{v} + C \cdot v$$

H = Trennstufenhöhe

v = Geschwindigkeit der mobilen Phase

A = Streu-Diffusion [cm]

B = Molekulardiffusion [cm²/sec]

C = Geschwindigkeit der Gleichgewichtseinstellung [sec]

So ist der A-Term unabhängig von der Geschwindigkeit und beschreibt die Verwirbelung und damit unterschiedlichen Wege der einzelnen Moleküle je nach Korngröße des Sorbens. Der B-Term dominiert bei geringen Strömungsgeschwindigkeiten, er beschreibt die sogenannte Longitudinaldiffusion. Wohingegen dies bei hohen Geschwindigkeiten der C-Term macht, welcher hauptsächlich die Trennstufenhöhe bestimmt, da bei hoher Geschwindigkeit die Reaktionszeit mit der stationären Phase abnimmt. Für ein jedes System existiert eine optimale Strömungsgeschwindigkeit (u), bei der die Trennstufenhöhe (H) minimal ist (van Deemter et al. 1956). Das Verhältnis zwischen Trennstufenhöhe H und Strömungsgeschwindigkeit sieht man an der folgenden Grafik (Abb. 12).

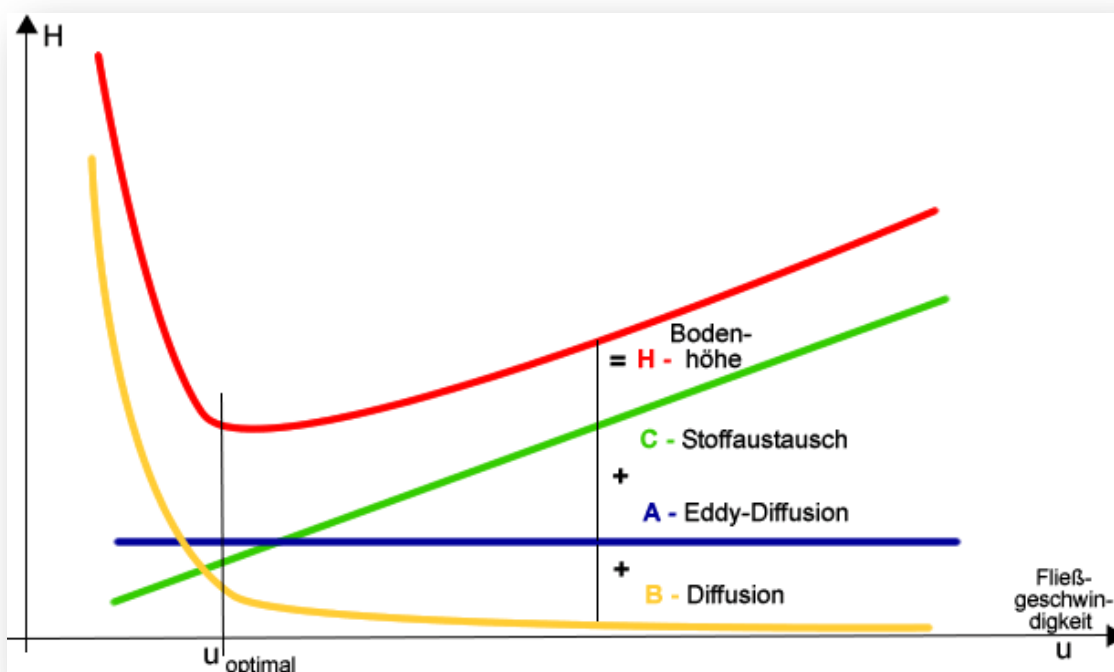


Abb. 12: Van Deemter-Gleichung

5.1.1 Retentionsindizes

Die gaschromatographische Substanzauftrennung hat sich aufgrund ihrer Schnelligkeit und Genauigkeit zu einem der wichtigsten Verfahren der toxikologischen Analytik etabliert. Wegen der ständig wachsenden Anzahl an zu analysierenden Substanzen ist es den einzelnen Laboratorien nicht mehr möglich, alle erforderlichen Daten selbst zu ermitteln. Hier war es notwendig ein einheitliches System zu entwickeln, mit dem diese Analysedaten vergleichbar

und austauschbar gemacht werden konnten, um somit Ergebnisse besser interpretieren zu können.

Als BruttoRetention (Gesamtretention) bezeichnet man die komplette Verweildauer des Analysans sowohl in der mobilen wie auch in der stationären Phase. In der Praxis ist dies die Zeit zwischen der Injektion und dem Peakmaximum der Substanz.

Als Totzeit (Durchflusszeit) bezeichnet man die Zeit der mobilen Phase, diese kann bestimmt werden indem man die Zeit misst, die ein Inertgas, welches keine Wechselwirkungen mit der stationären Phase eingeht, bis zum Erscheinen am Detektor benötigt.

Mit Hilfe der direkten Retentionszeit kann man eine Substanz vorläufig bestimmen, indem man die Brutto-Retentionszeiten einer Referenzsubstanz mit der zu analysierenden Probe vergleicht. Eine Übereinstimmung dieser Zeiten erlaubt jedoch noch keine endgültige Zuordnung, da es Zeitabweichungen von Gerät zu Gerät gibt und außerdem Faktoren wie Trägergeschwindigkeit, Trägergas, Säulenlänge, Säulenfüllung und Säulentemperatur zu Veränderungen der Zeit führen können. Auch ist nicht immer jede Referenzsubstanz verfügbar. Es dient also lediglich einer groben Identifizierung.

Als Nettoretentionszeit t_s (Rückhaltezeit) bezeichnet man die Zeit, in der sich das Analysans in der stationären Phase aufhält. Hierbei gilt:

$$t_s = t_{m+s} - t_m$$

$$t_{m+s} = \text{BruttoRetentionzeit}$$

$$t_s = \text{Totzeit}$$

Um die oben genannten externen beeinflussenden Faktoren auf die BruttoRetentionzeit möglichst zu eliminieren, kann man die Retention der zu analysierenden Substanz als Quotient der Nettoretentionszeit dieser zu der Nettoretentionszeit einer Referenzsubstanz angeben, welches man als relative Retentionen bezeichnet.

$$r(i) = \frac{t_s(i)}{t_s(\beta)}$$

$r(i)$ = relative Retention der Komponente i

$t_s(i)$ = Nettoretentionszeit der Komponente i

$t_s(\beta)$ = Nettoretentionszeit der Bezugssubstanz

Sofern ein Labor die erforderlichen Referenzsubstanzen besitzt, ist diese Methode ein deutlicher Fortschritt gegenüber den rohen Retentionszeiten (Kaltenböck 2008).

5.2 Massenspektrometrie

In diesem Verfahren der Analytik wird aus einer Probe mit der zu untersuchenden Substanz ein gebündelter gasförmiger Ionenstrahl gebildet, dessen Ionen nach dem Verhältnis der jeweiligen Masse zur Ionenladung aufgetrennt werden.

Das Massenspektrometer basiert auf vier Hauptbestandteilen:

dem Einlass: hier wird die Probe zugeführt

der Ionenquelle: hier erfolgt die Ionisierung

dem Analysator: er trennt die Ionen nach ihren Massen

dem Detektor: hier werden die aufgetrennten Ionen gemessen

In einem Massenspektrometer herrscht ein Vakuum, damit es nicht zu einer Streuung mit Luftmolekülen kommt. Die Probenezuführung muss also eine zu untersuchende Probe von dem normalen atmosphärischen Umgebungsdruck in den Unterdruck überführen ohne diesen zu verändern. Hierbei gibt es zwei Methoden des Einlasses, der Direkteinlass und der Gaseinlass. Der Direkteinlass wird vor allem für zähflüssige bis feste Proben verwendet. Mit Hilfe eines Metalltiegels und einer beheizbaren Schubstange können die Substanzen direkt der Ionenquelle zugeführt werden. Hier erfolgt dann anschließend wie oben erwähnt die Verdampfung.

In unseren Versuchen wurde der Gaseinlass verwendet, bei dem mit Hilfe einer Mikroliterspritze flüssige und gasförmige Substanzen durch ein abdichtendes Septum in einen separaten Vakuumbehälter injiziert werden. Eine andere Variante ist das Ausfrieren in einem Glasbehältnis. Bei beiden Formen wird die Probe anschließend in einen weiteren Vorratsraum reinverdampft, der wiederum über ein Loch (Leak) mit der Ionenquelle verbunden ist.

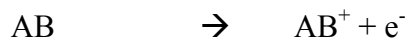
Eine unter einem Druck von 10^{-4} - 10^{-6} Torr stehende Kammer ist die Ionenquelle. Von dem orthogonal zum Probeneinlass stehenden Heizfilament gehen Elektronen mit einer Energie von 70 eV ab. Aus der Probe entstehen durch diesen Elektronenbeschuss positivgeladene Ionen, die durch ein schwach positivgeladenes Feld aus der Ionenquelle eliminiert werden. Der positive Pol (Repeller) des Feldes befindet sich an der Rückseite der Ionenkammer und der negative Pol auf Erdpotential vor der Ionenfokuslinse. Bei der Ionenerzeugung sind vor allem die Elektronenstoß-Ionisation (EI) und die chemische Ionisation (CI) zu nennen.

Bei der Elektronenstoß-Ionisation trifft ein gleich bleibender Molekülstrahl, der im Einlass entsteht, orthogonal auf einen Strahl aus Elektronen. Zwischen Anode und Kathode herrscht eine Potentialdifferenz von 0-300 V, somit variiert auch die Elektronenenergie im Bereich

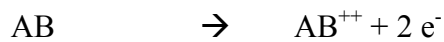
von 0-300 eV. Man versucht jedoch eine Energie von 70 eV zu erreichen, da hier der Gewinn an Ionen unter Elektroneneinfall am ertragreichsten ist.

Die Reaktionen der Elektronen mit der gasförmigen Probe sind in den folgenden Gleichungen dargestellt:

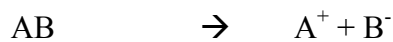
die benötigte Energie zur Elektronenabspaltung kann addiert werden



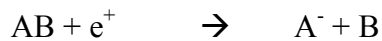
es können zweifach positive Ionen entstehen



es kommt zur Ionenpaarbildung



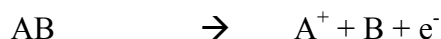
es entstehen negative Ionen



es wird ein Elektron aufgenommen und es entsteht somit ein Anion



es kommt zur Ionisation mit Dissoziation



Moleküle, die in der Ionenquelle nicht ionisiert wurden, werden durch die Vakuumpumpe aus der Quelle entfernt.

Das Analysans wird bei der chemischen Ionisation mit viel Hilfsgas der Ionenquelle zugeführt. Als erstes wird dieses sogenannte Reaktandgas durch den Elektronenstrahl ionisiert, welches dann wiederum durch Wechselwirkungen die eigentlich zu untersuchende Substanz ionisiert. Gebräuchliche Hilfsgase sind hier Isobutan, Methan und weitere Kohlenwasserstoffe, sowie Wasserstoff, Ammoniak, Wasser, Alkohole und weitere. Diese beiden Methoden der Ionisation sind am gebräuchlichsten. Daneben gibt es die Feldionisation, Thermospray, Oberflächenionisation usw. (Budzikiewicz 1992).

Trennt man die jeweiligen Ionen nach ihren Massen auf, so erhält man ein Massenspektrum. Ionen, die aus der Ionenquelle austreten, werden beschleunigt und zu einem Strahl konzentriert. Die Ionengeschwindigkeit ist abhängig von deren Ladung, Masse und der Beschleunigungsspannung, die angelegt wurde.

Für die kinetische Energie der Ionen gilt:

$$E_{\text{kin}} = e \cdot U = \frac{m \cdot v^2}{2}$$

für die Geschwindigkeit:

$$v = \left(\frac{2 \cdot e \cdot U}{m} \right)^{\frac{1}{2}}$$

e = Ladung des Ions [C]

m = Ionenmasse [kg]

U = Beschleunigungsspannung [V]

v = Geschwindigkeit des Ions [m/s]

Ein Linsensystem, welches aus einer Eintritts- und Ionenfokuslinse besteht, bündelt die Ionen auf dem Analysator. Durch die jeweilige Linsenspannung kann bestimmt werden, wie stark die Fokussierung ausfallen soll. Als Quadrupolanalysator bezeichnet man vier quadratisch-positionierte hyperbolisch-geformte Stäbe, die mit einer metallischen Folie überzogen sind und jeweils die gegenüberliegenden Stäbe die gleiche Ladung besitzen. Auf diese Gleichspannung wird eine in der Frequenz variierende Wechselspannung addiert. Durch Ablenkung der einfallenden Ionen kommt es zur Ionentrennung (Abb. 13).

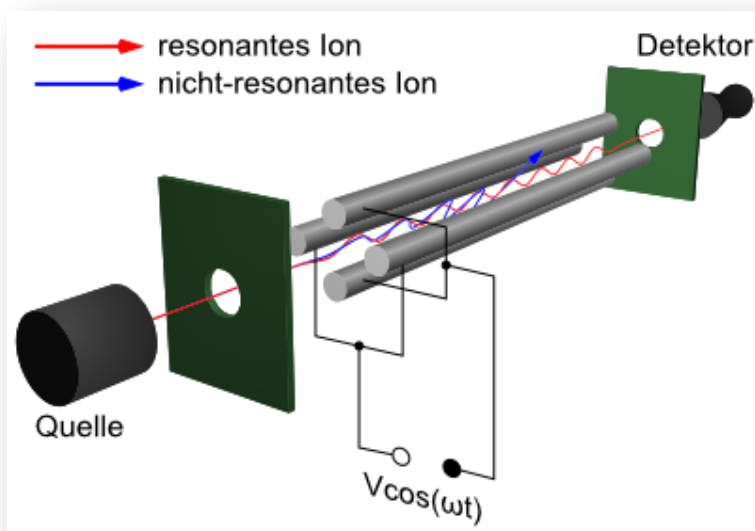


Abb. 13: Prinzip eines Quadrupol-Massenspektrometers

Durch die Wechselspannung werden die positiven Ionen in der positiven Phase zwischen zwei Stäbchen zur Mitte gedrängt und in der negativen Phase an den Rand zu den Stäbchen gezogen. Wie stark die jeweilige Ablenkung ausfällt hängt von der Frequenz, der Spannung und der Masse der einzelnen Ionen ab. Ein simultanes Gleichstromfeld sorgt für eine gleichzeitige Ablenkung der Ionen, ebenfalls zur Mittelachse hin.

Den Quadrupolanalysator können schwere Ionen ungehindert passieren, während leichte Ionen so stark abgelenkt werden, dass sie sich an den Stäbchen entladen und durch die Vakuumpumpe entfernt werden (Abb. 14). Bei einer um π -versetzten Wechselspannung und einer simultanen Gleichspannung, werden schwere Ionen größer einer spezifischen Masse stark an den Rand abgelenkt, hingegen die leichten Ionen durch die positive Phase der Wechselspannung zur Mitte, so dass letztere den Analysator passieren können. So kann man durch ein geeignetes Verhältnis von Wechsel- zu Gleichspannung eine Selektion der den Analysator passierenden Ionen anhand von deren Masse vornehmen.

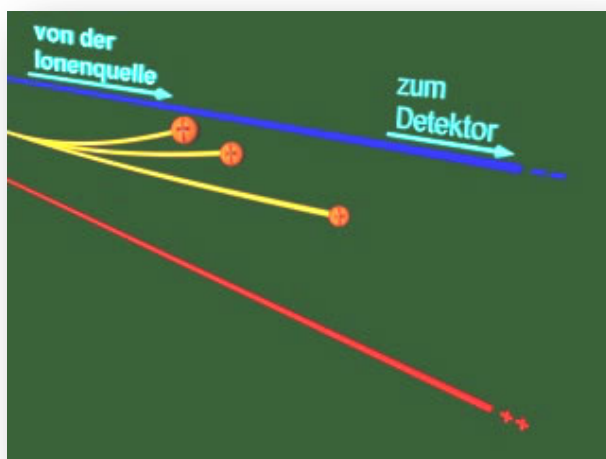


Abb. 14: Funktionsweise eines Quadrupolanalysators

Das Massenspektrum bei einem Quadrupolanalysator ist somit die Summe der in einer bestimmten Zeit registrierten Massen. Dieser Bereich geht von 1000 U bei einfacheren Geräten bis hin zu 2000 U.

Die funktionellen Gruppen wie auch der Gesamtaufbau des Analysans spielen hierbei die entscheidende Rolle (Budzikiewicz 1992).

Bei einem time-of-flight-Massenspektrometer werden die Ionen durch einen Potentialstoß in einen feldfreien Raum beschleunigt und im Anschluss nach ihrer jeweiligen Geschwindigkeit aufgetrennt.

Das ehemals gängige Verfahren der Ionendetektion mittels Photoplatte ist heutzutage durch den Elektromultiplier ersetzt worden.

Man kann den Elektromultiplier theoretisch an jede Stelle des Massenspektrometers setzen und einfach die elektromagnetischen Rahmenbedingungen so abändern, dass Ionen unterschiedlicher Masse auch zu verschiedenen Zeiten auftreten oder einfach mehrere Detektoren nebeneinander anordnen.

Subtrahiert man einem Molekül ein Elektron, so erhält man das jeweilige Radikal (Fragment-Ion) M^+ . Es muss eine Lebensdauer von mehr als 10^{-5} s besitzen, um den Analysator passieren zu können und registriert zu werden. Anhand dieses Molekül-Ions können Rückschlüsse auf die Elementarzusammensetzung und Molekülmasse einer Verbindung getroffen werden. Außerdem benötigt man es zur Gemischanalyse, Isotopenanalyse und zur Ionisierungspotentialbestimmung.

Folgende Kriterien muss ein Molekül-Ion einer Verbindung erfüllen:

- Alle Bruchstücke müssen sinnvolle Massendifferenzen bezogen auf das Molekül-Ion besitzen
- Im Molekül-Ion müssen alle späteren Fragment-Ionen erhalten sein
- Ausgangssubstanz und Reaktionsprodukte müssen in den Molekülmassen konsistent sein (Budzikiewicz 1992)

Wenn die Molekül-Ionen ausreichend Energie besitzen können sie spontan in Bruchstücke durch Bindungsspaltung zerfallen. Meist entstehen hierbei positive Fragment-Ionen und mindestens ein neutrales Bruchstück.

Existieren mehrere Bindungen, wie dies bei mehratomigen Molekülen der Fall ist, können viele verschiedene Radikale entstehen. Diese können dann noch weiter in kleine Ionen zerfallen. Entstehen Fragment-Ionen etwa 10^{-6} s nach der Ionisierung, so sind diese noch in der Ionenquelle und werden ebenfalls noch vom Detektor registriert, sofern sie eine Lebensdauer von größer als 10^{-5} s besitzen (Budzikiewicz 1992).

Als Massenspektrum bezeichnet man die Darstellung der einzelnen Ionenmassen im Verhältnis zu ihrer Intensität. Als Basision (Basispeak) bezeichnet man das intensivste Ion. Dies kann in Form eines Graphen oder einer Tabelle dargestellt werden, wobei man von einem Peak erst ab einer Größe, die das dreifache „Grundrauschen“ überschreitet, spricht.

5.3 Kopplung von Gaschromatograph und Massenspektrometer (GC/MS)

Als Standardmethode der modernen Analytik gilt heute die Kopplung von Gaschromatographen und Massenspektrometern. Hierbei können sowohl Kapillarsäulen wie auch gepackte Säulen gekoppelt werden, wobei bei letztgenannten ein Separator von Nöten ist, der die Trägergasmenge verringert.

Wird zur Datenverarbeitung ein Computer verwendet, können von den entstehenden Fraktionen mehrere Massenspektren erstellt und komplexe Probengemische schnell analysiert werden. Voraussetzung ist allerdings die thermische Stabilität, außer die Derivate sind zweifelsfrei zuzuordnen.

Nachdem der Analysator die Ionen nach ihrem Verhältnis Masse/Ladung aufgetrennt hat, registriert der Detektor mit Hilfe von Elektromultipliern diese. Die Addition aller auf den Detektor auftreffenden Ionen bezeichnet man als Totalionenstrom (TIC), welche in der Einheit Abundance und für jeden einzelnen Massendurchfluss angegeben wird (Budzikiewicz 1992).

Das Massenspektrum und die Retentionszeit dienen letztendlich zur Identifizierung der Substanz. Es gibt verschiedene Möglichkeiten der Messtechniken, zum einen die Detektion kompletter Spektren, den Full Scan. Hierbei erhält man ein Chromatogramm, in welchem die Ionenintensität einer bestimmten Masse in einem gewählten Bereich gegen das jeweilige m/z (Masse/Ladung)-Verhältnis aufgetragen wird. Nun lässt sich anhand einer Referenzbibliothek, der Retentionszeit und dem Retentionsindex die jeweilige Substanz bestimmen.

Zum anderen gibt es eine sehr spezifische Art der Detektion: wenn bereits vorher ein Wissen über die Substanz existiert, kann das Massenspektrometer auf bestimmte Massen und Retentionszeiten selektioniert werden. Diese nennt man Selected Ion Monitoring (SIM)-Detektion (Budzikiewicz 1992). Da die Detektionszeit durch die bekannte Retentionszeit ebenfalls begrenzt ist, ist das entsprechende Massenspektrum übersichtlicher und erleichtert die Erkennung.

5.4 Extraktionstechniken

Bei der flüssig-flüssig-Extraktion, die auf dem Nernst'schen Verteilungsgesetz beruht, wird eine Substanz aus einer flüssigen Phase in eine andere extrahiert. Da der einzige Ort des Stoffaustausches die Phasengrenze ist, muss diese möglichst groß sein, was durch einen Schütteltrichter oder eine benetzte Oberfläche erreicht werden kann.

Die Festphasenextraktion (solid phase extraction/SPE) basiert auf dem Prinzip der Adsorptionschromatographie. Die Extraktion erfolgt durch die spezifische Adsorption des Analysans an einer festen meist mit derivatisierten Kieselgelen beschichteten Oberfläche. Die Oberfläche gibt es in mehreren Ausführungen und kann je nach zu untersuchender Substanz frei gewählt werden (Schomburg 1987).

5.5 Derivatisierung

Ziel des Derivatisierungsschritts ist es, eine polare Substanz durch Kopplung an ihre funktionellen Gruppen in eine möglichst unpolare umzuwandeln. Dies geschieht durch geeignete Reagenzien, die an den polaren Gruppen angreifen und durch ihren unpolaren Rest den Charakter der Ursprungssubstanz beeinflussen. Der Grund für den gewünschten unpolaren Charakter der Probe ist, dass diese Verbindung dann einen geringeren Siedepunkt hat. Dadurch kann die Säulentemperatur reduziert werden, was deren Lebensdauer verlängert und gleichzeitig kommt es seltener zu temperaturbedingter vorzeitiger Zersetzung der Probe. Ein weiterer Vorteil ist die Verbesserung der Trennschärfe, da sich die Peakform verbessert (Schomburg 1987).

Neben der Umwandlung der Polarität kann der Schritt der Derivatisierung auch Substanzen kleinerer Molekülgröße „markieren“ und somit deren Detektion vereinfachen oder gar ermöglichen.

Allerdings bietet die Derivatisierung nicht nur Vorteile: So kommt es nach einer Silicylierung einer Probe zu Ablagerungen auf der Trennsäule, die deren Lebenszeit deutlich verkürzen.

Um diesem etwas vorzubeugen, muss die Säule nach jeder Probe nachgespült, z.B. mit Ethylacetat, und regelmäßig kontrolliert werden.

C EXPERIMENTELLER PART

6 METHODE

6.1 Ziel

Die hier angewendete und im kommenden Teil beschriebene Methode dient der qualitativen und quantitativen Bestimmung von γ -Hydroxybuttersäure (GHB) aus 200 μ l Vollblut oder Serum. Diese präanalytische Methode wurde schon von anderen Autoren angewandt und in ihrer Funktionalität bestätigt (Lora-Tamayo et al. 2003, Villain 2003).

6.2 Verwendete Chemikalien

6.2.1 GHB-Standards

γ -hydroxybutyric Acid (GHB), Sodium Salt (10g, Sigma Aldrich, H 3635)

GHB-D6, Na-Salz, M:132,04 (1 mg/ml in Methanol, Promochem Produkt-Nr.: G-006)

6.2.2 Lösungsmittel und Reagenzien

Leerserum (Medidrug Basis-line S, Art.: 40151)

Methanol (Merck, Art.:1.06009.1000)

Ethylacetat (Merck), Art.:00868.1000

H₂SO₄ (0,1 mol/L)

BSTFA (N,O- bis(Trimethylsilyl)trifluoroacetamid) (1ml in Methanol, Sigma Aldrich T 5634)

6.3 Geräte

Zentrifuge:

Heraeus Megafuge 1.0

Vibrationsmischer:

IKA MS1

Kreisschüttler:

IKA KS 125 basic

Indikatorstäbchen:

(Merck)

Probenaufbereitungssystem:

TCS Metallblockthermostat Barkay

GC/MS:

Gaschromatograph: HP 5890 Series II

Massenspektrometer: HP 5974 A

Säule: HP 5 MS

Length: 12m

I.D.: 0,2 mm

Film: 0,33 µm

Ser.Nr.: US 2381414A (Agilent)

Trärgas: Helium 5.0

6.4 *Parameter*

Gaschromatographische Bedingungen

Gas:	Helium 5.0
Mode:	constant flow
Flow:	1 ml/min
Injection Volume:	2 µl
Purge on:	1.5 min
Injektortemperatur:	250 °C
Transfer Line:	280 °C
Detektortemperatur:	280 °C
Temperaturprogramm	
Initial Temperature:	80 °C
Initial Time:	2 min
Rate:	20 °C/min
Final Temperature:	280 °C
Final Time:	2 min

Massenspektrometrische Bedingungen

Temperatur Ionenquelle:	280, MS Quad. 150 °C
Acquisition:	SIM
Dwell per Ion:	20 msec
Solvent Delay:	4,5 min

6.5 *Erstellen der Internen Standard-Lösung*

Zur Herstellung der GHB-D6-Lösung (100 ng/µl) wurden 100 µl GHB-D6 [6.2.1] ad 900 µl Methanol [6.2.2] gegeben und verrührt. Diese Lösung wurde bis zu ihrem jeweiligen Gebrauch im Kühlschrank gelagert. Es wurde nur eine geringe Menge hergestellt, dass diese jede Woche erneut angemischt werden musste, um keine Lagerungsartefakte zu erzeugen.

6.6 *Aufbereitung und Extraktion der Proben*

Zuerst wurden 200 µl der zu untersuchenden Lösung in ein Reagenzglas pipettiert. Nun kamen 1 ml Ethylacetat und 50 µl H₂SO₄ (0,1 molar) hinzu und die Probe wurde für 2 Minuten auf dem Vibrationsschüttler homogen gemischt und im Anschluss für wiederum 2 Minuten bei 4800 rpm (3900 G) zentrifugiert. Der Überstand wurde in ein neues Reagenzglas pipettiert.

6.7 *Derivatisierung der Proben*

Unter N₂ wurde hiernach das Eluat bis zum vollständigen Trocknen langsam kalt abgedampft und schließlich wurden 30 µl N,O-Bis(trimethylsilyl)trifluoroacetamid BSTFA und 50 µl Ethylacetat in das Reagenzglas gegeben. Die Derivatisierung erfolgte nun bei 85 °C für 30 Minuten.

6.8 *Quantifizierung der Probeninhalte*

Substanz	Retentionszeit	Ion 1	Ion 2	Ion 3
GHB	4,79	233	234	235
GHB-D6	4,76	239	240	241

Tab. 3: Retentionszeiten von GHB und Internen Standard

6.9 *Validierung der Methode*

Die Validierung dieser Methode erfolgte bereits ein Jahr zuvor nach den Richtlinien der Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie (GTFCh) in unserem Institut (Zandt 2007). Die Wiederfindungs- und Grenzwerte sind dem Validierungsprotokoll im Anhang, welches der gleichen Arbeit entstammt, zu entnehmen.

Alle Untersuchungen wurden nach den unter 6.6 und 6.7 dargestellten Aufbereitungs- und Derivatisierungsgrundsätzen durchgeführt.

6.10 Kalibrierung der Methode

Mit Hilfe des Programms B.E.N/Version 2.0 wurde nun aus den Daten die Methode kalibriert (Abb. 16), die als einheitliche Berechnungsgrundlage für die folgenden Bestimmungen der GHB-Konzentrationen diene (Zandt 2007).

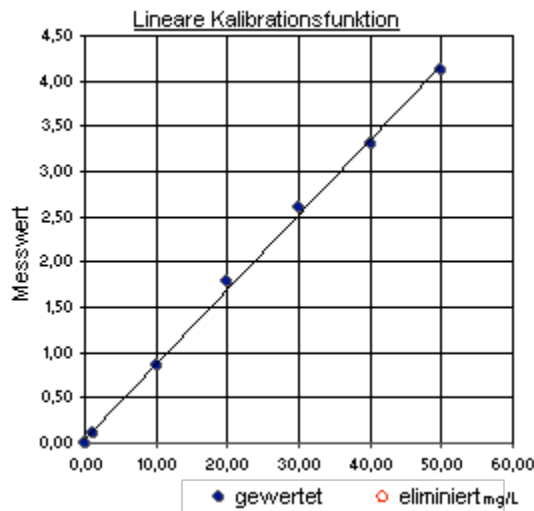


Abb. 15: Kalibrationsfunktion (B.E.N/Version 2.0)

6.11 Probleme bei der Aufbereitung, Extraktion und Derivatisierung der Proben

Trotz der sich mittlerweile auf dem Markt befindlichen GHB-Säulen zur Festphasenextraktion wurde in dieser Untersuchung, wie bereits in der Arbeitsgruppe um Zandt, auf solche verzichtet und sich der konventionellen flüssigen Extraktionsmethode zugewandt. Hier wurde ebenfalls Ethylacetat als das am besten geeignete Lösungsmittel verwendet (Zandt 2007).

Als die entscheidendsten und anfälligsten Teilschritte stellten sich erneut das kalte Abdampfen mit Stickstoff, sowie die anschließende Derivatisierung mit BSTFA heraus. Hier war auf ein langsames, gleichmäßiges kaltes Trocknen der Proben zu achten, sowie im Anschluss auf eine gleichmäßige Temperatur von 95 °C im Derivatisierungssofen.

7 VERSUCHSAUFBAU ZUR ERMITTLUNG DER LAGERUNGS-STABILITÄT DER ENDOGENEN GHB-KONZENTRATION IN VITALBLUTPROBEN

7.1 *Auswahl der zu untersuchenden Blutproben*

Die von uns untersuchten Blutproben zur Ermittlung der Lagerungsstabilität der endogenen GHB-Konzentration beim Menschen stammen von freiwilligen Blutspendern (GHB-Bestimmung aus venösem Vollblut). Das zu Grunde liegende Votum der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Universität Gießen ist im Anhang zu finden.

Bei der Entnahme galt als Ein- bzw. Ausschlusskriterium einzig eine GHB-Konzentration bei Erstmessung unter dem Grenzwert von 4 mg/L für das Vitalblut, weitere Kriterien wie Alter, Geschlecht, Beruf, Herkunft wurden nicht beachtet. Die gesamte Untersuchung der Blutproben erfolgte einfach verblindet: die Analyse und Auswertung der Daten erfolgten ohne Kenntnis von Alter und Geschlecht. So wurden sofort nach Abnahme den Blutproben durch eine Hilfsperson die Nummern von 1-5 zugeteilt. Bei der Untersuchung wurde auf eine Zugabe von gerinnungshemmenden Substanzen verzichtet.

7.2 *Lagerung der Proben*

Die Proben wurden nach Gewinnung sofort in Eppendorf®-Cups portioniert (1 Portion = 500 µl). Diese wurde dann in jeweils sechs Gruppen aufgeteilt, die von nun an den unterschiedlichen Lagerungsbedingungen ausgesetzt waren. Es erfolgte eine Unterscheidung in drei Temperaturgrade: Raumtemperatur (R) ca. 21 °C (Durchschnittswert), Kühlschrank (K) 4 °C und Gefrierschrank (G) –8 °C. Hierbei wurde dann jeweils noch die eine Hälfte lichtdurchlässig (L) gelagert und die andere lichtgeschützt (D), um auch diesen Einflussfaktor zu beobachten (Abb. 17).

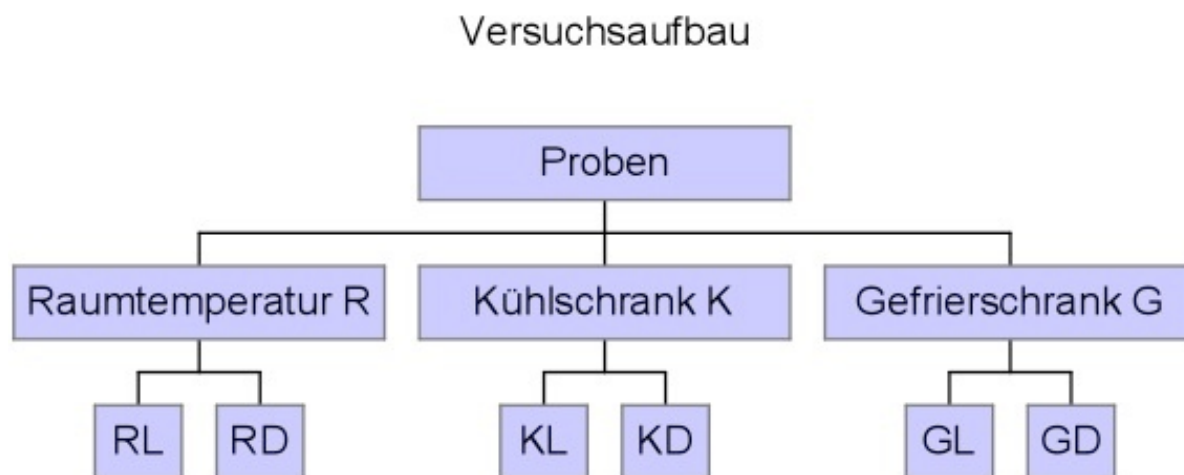


Abb. 16: Versuchsaufbau der Probenlagerung

7.3 *Aufbereitung und Extraktion der Blutproben*

Vor der Analyse wurden die Eppendorf®-Cups mit den prämortalen Blutproben in der Zentrifuge bei 4800 rpm (3900 G) zentrifugiert, um den mittlerweile geronnen Blutkuchen komplett vom Serum zu trennen. Anschließend wurden 200 µl Serum aus den Cups entnommen, in ein Reagenzglas pipettiert und mit 20 µl Internem Standard der Konzentration 100 ng/µl [6.5] versetzt. Um eine gleichmäßige Verteilung des Internen Standards zu erreichen wurde das Reagenzglas ca. 1 Minute auf den Vibrationsmischer gestellt.

Nach Zugabe von 50 µl H₂SO₄ (0,1 molar) und 1 ml Ethylacetat wurde die Probe durchmischt und 2 Minuten bei 4800 rpm (3900 G) zentrifugiert. Der Überstand wurde abpipettiert und dem Derivatisierungsschritt zugeführt.

7.4 *Derivatisierung der Blutproben*

Nach vollständigem kalten Verdampfen des Eluats unter N₂ wurde es in 30 µl BSTFA und 50 µl Ethylacetat aufgenommen. Nun erfolgte die Derivatisierung über 30 Minuten bei 85 °C.

7.5 GC/MS-Analyse der derivatisierten Blutproben

Die SIM-Chromatogramme waren gekennzeichnet durch ein sehr niedriges Grundrauschen, sowie große störpeakfreie Bereiche (Abb. 17). Die jeweiligen Substanzen konnten in allen untersuchten Analysen eindeutig identifiziert werden. Auch die Targetionen (6.8) waren jeweils zu finden.

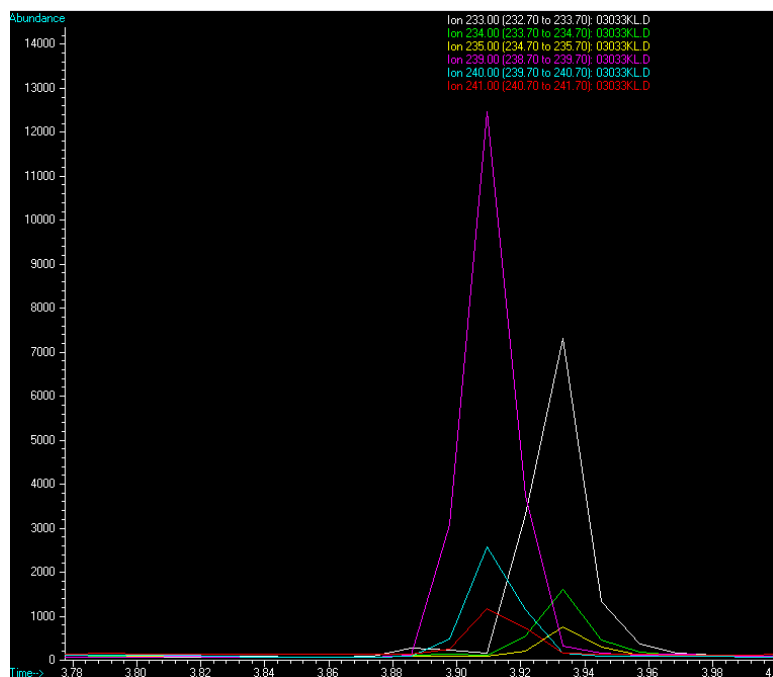


Abb. 17: GC/MS Bild der Analyse

8 VERSUCHSAUFBAU ZUR ERMITTLUNG DER LAGERUNGS-STABILITÄT DER ENDOGENEN GHB-KONZENTRATION IN POSTMORTALEN BLUTPROBEN

8.1 *Auswahl der zu untersuchenden Blutproben*

Die von uns untersuchten Blutproben zur Ermittlung der Lagerungsstabilität der endogenen GHB-Konzentration beim Menschen stammten in diesem Fall von Sektionen aus unserem Haus.

Bei der Entnahme galt als Ein- bzw. Ausschlusskriterium lediglich eine GHB- Konzentration bei Erstmessung unter dem Grenzwert von 130 mg/L für das Sektionsherzblut. Weitere Kriterien wie Alter, Geschlecht, Liegezeit und Todesursache wurden nicht beachtet. Auch hier erfolgte die gesamte Untersuchung der Blutproben einfach verblindet, Analyse und Auswertung der Daten erfolgte ohne weitere Kenntnis von oben genannten Zusatzkriterien. Die Proben liefen bis zur vollständigen Auswertung nur unter ihrer jeweiligen Sektionsnummer. Diese ist eine laufende Nummer, die keine Rückschlüsse auf den Fall bzw. die Person zulässt.

8.2 *Lagerung der Proben*

In 500 µl-Portionen wurden die Proben wieder in Eppendorf-Cups gefüllt und erneut den unter 7.2 genannten Lagerungsbedingungen ausgesetzt.

8.3 *Aufbereitung und Extraktion der Blutproben*

Vor der Analyse wurden auch hier die postmortalen Blutproben in der Zentrifuge bei 4800 rpm (3900 G) zentrifugiert, um die festen Bestandteile von der flüssigen Serum-ähnlichen Komponente (im Folgenden der Einfachheit halber nur „Serum“ genannt) zu trennen. Nun wurden 200 µl dieses Serums wie unter 7.3 aufbereitet und extrahiert.

8.4 *Derivatisierung und Quantifizierung der Blutproben*

Die Derivatisierung und Quantifizierung der Sektionsherzblutproben erfolgte analog zu den Vitalblutproben wie unter 7.4 beschrieben.

9 VERSUCHSAUFBAU ZUR ERMITTLUNG DER LAGERUNGS-STABILITÄT DER ENDOGENEN GHB-KONZENTRATION IN VITALSERUMPROBEN

9.1 *Auswahl der zu untersuchenden Blutproben*

Die untersuchten Serumproben zur Ermittlung der Lagerungsstabilität der endogenen GHB-Konzentration beim Menschen stammten erneut von freiwilligen Blutspendern (Bezugnahme auf das sich im Anhang befindliche Ethikkommissions-Votum).

Bei der Entnahme galten als Ein- bzw. Ausschlusskriterien lediglich eine GHB-Konzentration bei Erstmessung unter dem Grenzwert von 4 mg/L für das Vitalblut. Weiteren bekannten Parametern wie Alter, Geschlecht, Beruf, Herkunft wurden erneut keine Beachtung geschenkt. Die gesamte Untersuchung der Serumproben erfolgte einfach verblindet, und die Proben liefen bis zur Beendigung der Analyse unter „A“ und „B“. Sofort nach der Entnahme wurden die Blutproben bei 4800 rpm (3900 G) zentrifugiert, dann diesmal jeweils 500 µl Serum in Eppendorf-Cups pipettiert und nun ebenfalls zu unter 7.2 genannten Bedingungen gelagert.

9.2 *Aufbereitung und Extraktion der Blutproben*

Vor der jeweiligen Analyse wurden die Cups kurz auf den Vibrationsmischer gestellt. Anschließend wurde aus ihnen 200 µl Serum entnommen, in ein Reagenzglas pipettiert und mit 20 µl Internem Standard der Konzentration 100 ng/µl [6.5] versetzt. Die weitere Aufbereitung erfolgte wie unter 7.3 beschrieben.

9.3 *Derivatisierung und Quantifizierung der Serumproben*

Die Derivatisierung und Quantifizierung der Serumproben erfolgte analog zu den Vitalblutproben wie unter 7.4 beschrieben.

D ERGEBNISSE

10 ERGEBNISSE DER GC/MS-ANALYSE DER GHB-KONZENTRATIONEN BEI DER VITALBLUTLAGERUNG

Die Konzentrationen wurden durch die Verhältnisse der Peakareale von der zu bestimmenden Substanz und dem Internen Standard berechnet. Zur Quantifizierung wurden die Verhältnisse des Target-Ions „GHB“ zu dem Target-Ion „Interner Standard“ benutzt, die übrigen Ionen dienten als Qualifier (+/- -Schwankungen waren zulässig).

Bei den nicht bestimmbaren Proben waren diese so verändert, dass man keine eindeutigen Peaks mehr erkennen konnte und demzufolge eine Berechnung der GHB-Menge nicht erfolgen konnte (<5 %).

Bei den Messergebnissen zeigte sich unter allen Lagerungsbedingungen eine Stabilität in den ersten 4 Wochen (18.01.2006 - 14.02.2006). Hier war in allen sechs Untergruppen, bis auf einzelne „Ausreißer“, kein Messwert über dem Cutoff von 4 mg/L zu verzeichnen. Im Anschluss an diesen Zeitraum kam es in allen Subgruppen vermehrt und ohne erkennbare Systematik zu einem vermehrten Auftreten von falsch positiven Messwerten.

GHB- Konzentrationen während der Lagerung der Blutprobe „I“: 53 Jahre, männlich

	RL	RD	KL	KD	GL	GD
18.01.2006	2,36	2,36	2,36	2,36	2,36	2,36
23.01.2006	2,49	0,79	21,60	0,67	2,12	68,4
27.01.2006	0,43	0,43	1,76	1,76	1,76	2,36
31.01.2006	1,03	0,31	0,06	0,05	1,64	2,73
03.02.2006	2,36	0,67	0,67	0,91	11,56	3,57
07.02.2006	2,12	1,46	2,85	1,52	2,85	1,52
10.02.2006	8,29	2,00	17,97	3,45	7,57	3,09
14.02.2006	3,21	3,21	18,45	3,69	11,44	4,78
20.02.2006	2,49	n.b.	2,00	20,87	n.b.	49,43
24.02.2006	22,08	53,78	33,58	62,37	21,48	77,25
28.02.2006	33,82	38,20	4,40	33,21	1,28	3,69
03.03.2006	11,20	6,60	1,52	2,00	7,69	9,86
07.03.2006	3,45	2,97	4,42	3,09	3,33	6,48
09.03.2006	4,78	8,17	3,94	5,03	5,75	1,76
13.03.2006	32,49	27,04	7,81	22,21	1,52	39,51
16.03.2006	3,33	3,69	16,76	2,85	10,23	n.b.
20.03.2006	n.b.	13,25	n.b.	3,33	8,53	89,47
23.03.2006	2,97	4,54	5,99	3,09	8,17	2,97
28.03.2006	24,50	36,96	5,51	5,39	10,35	2,85

Tab. 4: GHB- Konzentration während der Lagerung der Vitalvollblutprobe „I“
(n.b.= nicht bestimmbar; Messergebnisse in mg/L)

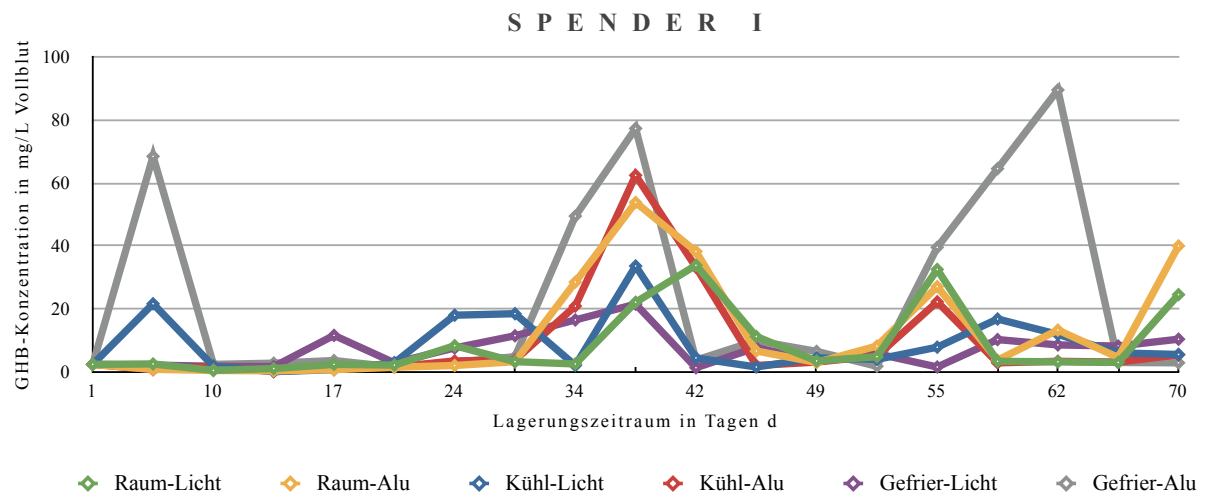


Abb. 18: GHB- Konzentration während der Lagerung der Vitalvollblutprobe „I“

GHB- Konzentrationen während der Lagerung der Blutprobe „II“: 32 Jahre, männlich

	RL	RD	KL	KD	GL	GD
18.01.2006	1,22	1,22	1,22	1,22	1,22	1,22
23.01.2006	0,55	1,28	0,43	0,07	5,63	2,97
27.01.2006	0,43	1,15	0,67	0,31	7,20	0,07
31.01.2006	0,03	0,04	0,02	0,01	5,27	0,19
03.02.2006	0,79	2,40	1,76	0,12	2,73	2,73
07.02.2006	1,64	9,02	6,11	5,27	0,79	8,53
10.02.2006	2,61	0,79	2,00	0,91	3,09	0,55
14.02.2006	3,33	1,64	2,85	2,12	8,05	15,55
20.02.2006	3,82	60,56	1,52	0,91	47,01	n.b.
24.02.2006	15,07	18,82	19,42	30,55	n.b.	13,25
28.02.2006	5,51	15,43	19,79	21,72	11,44	9,74
03.03.2006	4,30	5,15	4,54	3,82	15,07	7,93
07.03.2006	4,09	1,52	1,76	2,24	3,21	5,27
09.03.2006	n.b.	4,30	21,0	2,00	5,15	n.b.
13.03.2006	37,93	35,51	n.b.	36,12	1,88	6,36
16.03.2006	n.b.	4,66	2,85	3,21	10,23	6,48
20.03.2006	n.b.	2,85	5,15	n.b.	71,32	40,23
23.03.2006	8,66	7,57	1,52	4,54	2,12	40,47
28.03.2006	2,61	3,69	3,45	2,24	5,63	1,88

Tab. 5: GHB- Konzentration während der Lagerung der Vitalvollblutprobe „II“
(n.b.= nicht bestimmbar; Messergebnisse in mg/L)

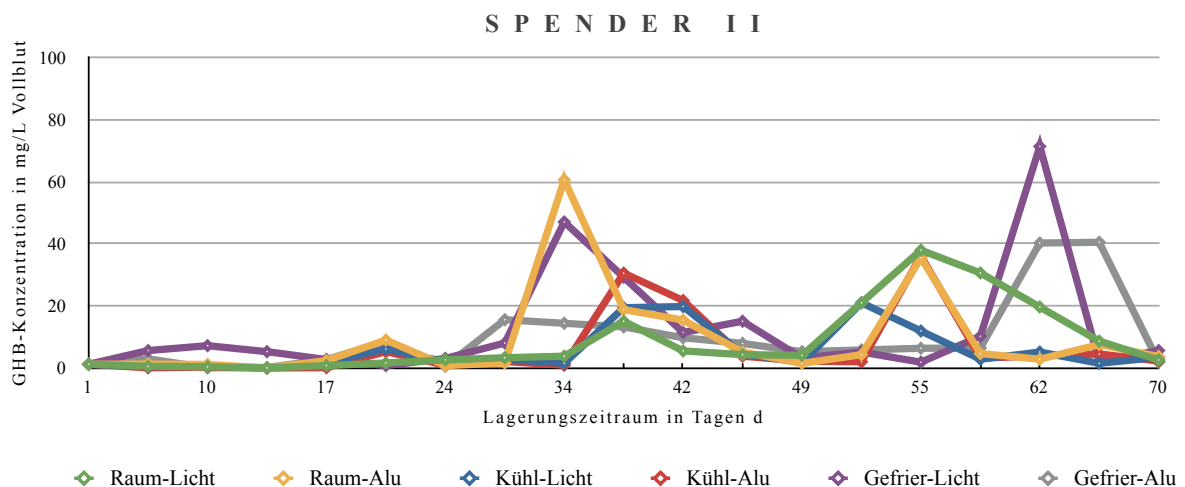


Abb. 19: GHB- Konzentration während der Lagerung der Vitalvollblutprobe „II“

GHB- Konzentrationen während der Lagerung der Blutprobe „III“: 40 Jahre, weiblich

	RL	RD	KL	KD	GL	GD
18.01.2006	2,49	2,49	2,49	2,49	2,49	2,49
23.01.2006	1,03	1,52	2,61	0,91	3,94	6,36
27.01.2006	1,15	0,91	0,67	0,19	8,05	0,04
31.01.2006	0,79	1,03	0,05	0,07	1,15	0,04
03.02.2006	1,15	1,15	1,40	1,28	0,43	n.b.
07.02.2006	1,28	4,78	1,52	0,91	1,03	1,28
10.02.2006	2,85	1,76	1,88	2,49	1,28	2,97
14.02.2006	4,66	3,94	3,21	2,49	3,82	3,69
20.02.2006	2,00	29,34	1,40	2,36	75,44	49,67
24.02.2006	35,39	30,92	98,67	53,54	48,82	76,16
28.02.2006	29,59	49,79	80,28	n.b.	1,03	6,96
03.03.2006	7,57	7,20	7,08	5,75	n.b.	4,18
07.03.2006	3,57	3,94	8,78	2,49	2,73	0,43
09.03.2006	3,82	8,78	n.b.	0,41	2,12	n.b.
13.03.2006	17,73	24,14	14,34	5,99	7,69	25,83
16.03.2006	3,82	4,18	4,42	3,09	19,91	7,32
20.03.2006	5,03	7,57	n.b.	4,54	n.b.	16,28
23.03.2006	25,11	2,73	2,00	3,21	4,30	1,40
28.03.2006	4,90	8,90	4,78	14,70	3,57	4,30

Tab. 6: GHB- Konzentration während der Lagerung der Vitalvollblutprobe „III“

(n.b.= nicht bestimmbar; Messergebnisse in mg/L)

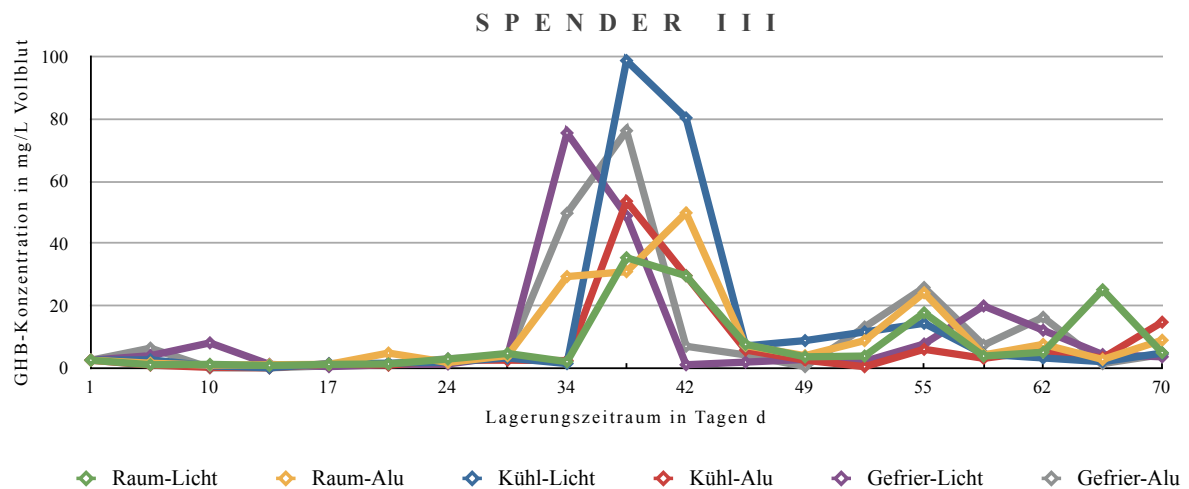


Abb. 20: GHB- Konzentration während der Lagerung der Vitalvollblutprobe „III“

GHB- Konzentrationen während der Lagerung der Blutprobe „IV“: 19 Jahre, weiblich

	RL	RD	KL	KD	GL	GD
18.01.2006	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
23.01.2006	0,26	0,22	0,08	0,09	0,41	0,59
27.01.2006	0,18	0,26	0,08	0,07	0,75	0,51
31.01.2006	0,25	0,19	0,10	0,06	0,16	0,13
03.02.2006	0,19	2,30	0,19	0,18	0,32	0,16
07.02.2006	0,20	0,24	0,17	0,15	0,18	0,41
10.02.2006	0,26	0,23	0,17	0,27	0,12	0,13
14.02.2006	0,48	0,4	0,23	0,35	0,16	0,39
20.02.2006	4,82	15,80	6,58	3,09	10,16	6,23
24.02.2006	7,85	9,60	3,86	2,14	1,84	17,18
28.02.2006	3,95	3,41	2,23	6,1	0,26	0,43
03.03.2006	0,35	0,45	0,31	0,33	1,74	0,36
07.03.2006	0,40	0,41	0,48	0,24	0,27	0,30
09.03.2006	0,32	0,98	1,18	0,34	0,27	0,24
13.03.2006	1,22	1,32	1,88	1,74	0,13	0,16
16.03.2006	0,54	0,26	8,26	0,24	0,25	0,43
20.03.2006	0,68	0,66	0,45	0,25	0,65	0,45
23.03.2006	0,45	5,13	1,20	0,36	0,61	1,06
28.03.2006	0,47	0,51	0,40	0,34	0,15	0,17

Tab. 7: GHB- Konzentration während der Lagerung der Vitalvollblutprobe „IV“
(n.b.= nicht bestimmbar; Messergebnisse in mg/L)

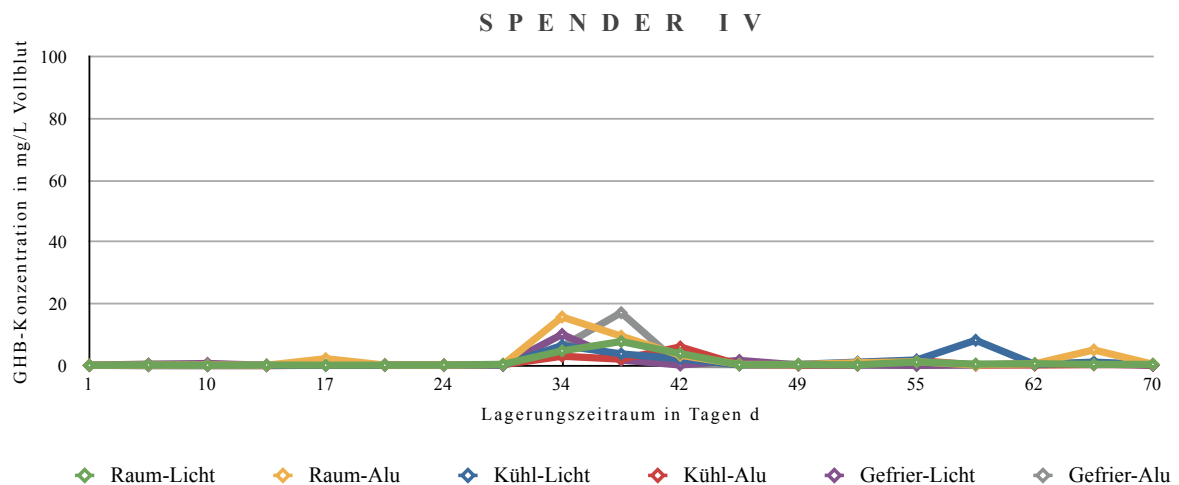


Abb. 21: GHB- Konzentration während der Lagerung der Vitalvollblutprobe „IV“

GHB- Konzentrationen während der Lagerung der Blutprobe „V“: 35 Jahre, männlich

	RL	RD	KL	KD	GL	GD
18.01.2006	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21
23.01.2006	0,22	0,10	0,11	0,09	0,37	1,16
27.01.2006	0,15	0,1	0,11	0,27	0,18	0,06
31.01.2006	0,09	0,12	0,04	0,07	0,10	0,20
03.02.2006	0,14	0,16	0,27	0,16	0,57	0,13
07.02.2006	0,18	0,27	0,31	0,13	0,16	0,23
10.02.2006	0,16	0,58	0,29	0,45	0,13	0,12
14.02.2006	0,28	0,48	0,26	0,34	0,82	0,41
20.02.2006	7,40	3,86	0,31	1,77	9,73	2,91
24.02.2006	3,31	3,06	2,03	8,27	9,50	5,41
28.02.2006	3,56	2,26	1,83	1,82	0,11	0,35
03.03.2006	1,62	0,66	1,81	1,14	0,75	1,34
07.03.2006	0,54	0,38	0,26	0,47	0,27	0,27
09.03.2006	0,64	0,53	1,17	0,53	0,28	0,18
13.03.2006	0,91	0,24	2,74	0,40	0,08	0,09
16.03.2006	0,47	0,46	1,02	0,27	0,32	3,20
20.03.2006	1,17	0,95	0,79	0,36	0,30	2,45
23.03.2006	0,75	0,42	0,48	0,28	0,44	1,33
28.03.2006	2,51	1,48	0,55	0,39	0,79	0,21

Tab. 8: GHB- Konzentration während der Lagerung der Vitalvollblutprobe „V“
(n.b.= nicht bestimmbar; Messergebnisse in mg/L)

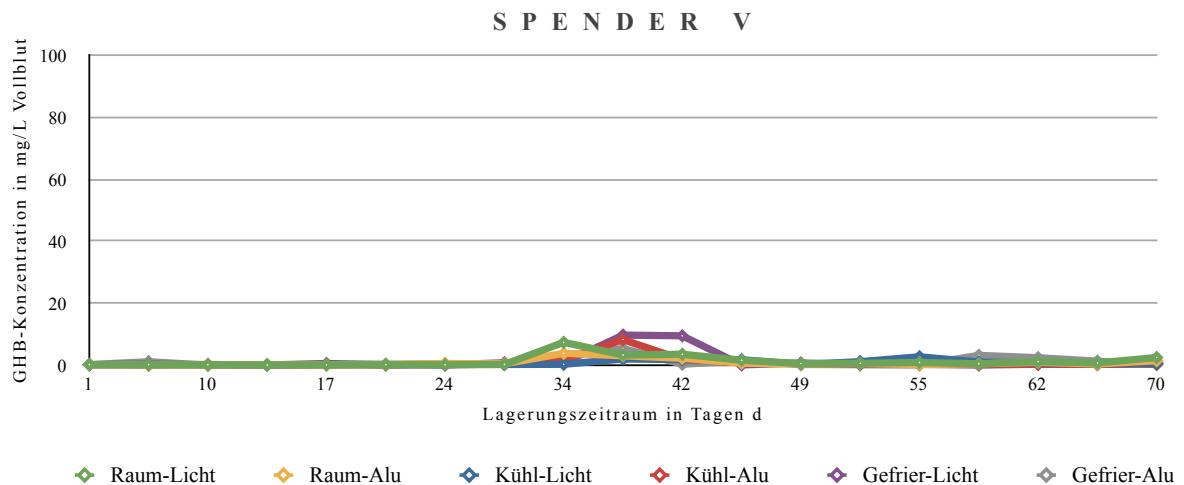


Abb. 22: GHB- Konzentration während der Lagerung der Vitalvollblutprobe „V“

11 ERGEBNISSE DER GC/MS ANALYSE DER GHB-KONZENTRATIONEN BEI DER SEKTIONS-HERZBLUTLAGERUNG

Die GHB-Konzentrationen wurden in dieser Versuchsreihe ebenfalls durch die Verhältnisse der Peakareale der zu bestimmenden Substanz und des Internen Standards berechnet. Die jeweiligen Target-Ionen dienten wieder zur Quantifizierung.

Erneut, wie schon in der vorherigen Reihe der Vitalblutproben, zeigten sich Proben, bei denen keine eindeutigen Peaks mehr analysiert werden konnten. Diese wurde als „nicht bestimmbar“ bezeichnet. In allen fünf Proben stellte sich dieses Phänomen bei der Lagerung bei Raumtemperatur spätestens nach der dritten Messung ein, so dass diese Subgruppe der Sektionsherzblutproben nicht weiter gemessen wurde, um unter anderem die Säule nicht zu gefährden.

In den beiden fortgeführten Reihen kam es ebenfalls zu nicht bestimmaren Einzelproben (>18 %).

Bei den Messergebnissen zeigten sich in den beiden analysierten Untergruppen (Kühlschrank und Gefrierschrank) eine stabile Werte unterhalb des akzeptierten Grenzwertes von 130 mg/L bis zum Ende unserer Messreihe.

GHB- Konzentrationen während der Lagerung der Blutprobe „Sektion 231“:
- 42 Jahre, männlich (Todesursache (TU): Phäochromozytom- V.a. kardiale Dekompensation)

	RL	RD	KL	KD	GL	GD
18.10.2005	29,95	21,72	29,46	36,48	27,04	21,84
21.10.2005	n.b.	n.b.	35,88	38,60	19,73	23,11
25.10.2005	n.b.	n.b.	71,2	n.b.	20,51	n.b.
28.10.2005	Ende	Ende	32,61	31,76	23,41	24,62
01.11.2005	-	-	4,78	36,24	19,54	20,27
04.11.2005	-	-	4,42	38,54	18,82	21,24
08.11.2005	-	-	47,49	n.b.	33,70	20,51
11.11.2005	-	-	46,28	5,39	17,73	19,18
15.11.2005	-	-	n.b.	33,82	18,21	19,42
18.11.2005	-	-	4,30	40,35	17,61	19,91
22.11.2005	-	-	4,54	28,38	17,37	19,79

Tab. 9: GHB- Konzentration während der Lagerung der postmortalen Blutprobe „Se 231“
(n.b.= nicht bestimmbar; Messergebnisse in mg/L)

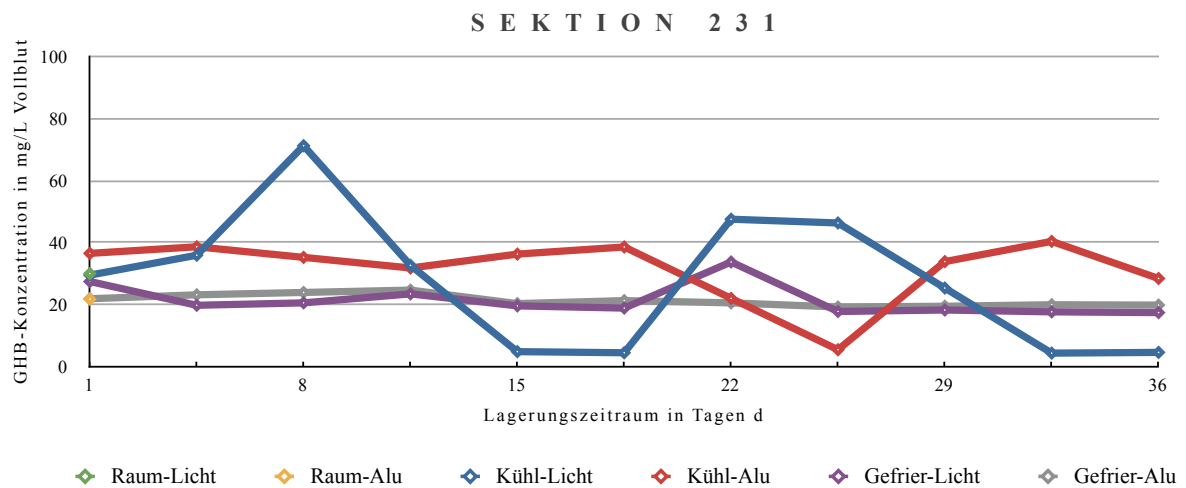


Abb. 23: GHB- Konzentration während der Lagerung der postmortalen Blutprobe „Se 231“

GHB- Konzentrationen während der Lagerung der Blutprobe „Sektion 233“:

- 53 Jahre, männlich (TU: Myocardinfarkt- akuter Herztod)

	RL	RD	KL	KD	GL	GD
18.10.2005	36,60	26,82	13,86	19,18	19,06	26,44
21.10.2005	26,44	19,42	25,54	17,12	11,26	9,99
25.10.2005	n.b.	n.b.	37,21	10,11	13,13	15,07
28.10.2005	Ende	Ende	18,58	37,09	14,95	25,59
01.11.2005			17,24	20,75	12,16	9,86
04.11.2005			n.b.	21,96	12,16	9,99
08.11.2005			25,47	50,88	44,06	9,62
11.11.2005			22,45	28,86	11,07	8,78
15.11.2005			23,78	26,20	31,64	9,99
18.11.2005			24,14	28,25	9,26	9,02
22.11.2005			23,05	32,13	9,26	9,50

Tab. 10: GHB- Konzentration während der Lagerung der postmortalen Blutprobe „Se 233“
(n.b.= nicht bestimmbar; Messergebnisse in mg/L)

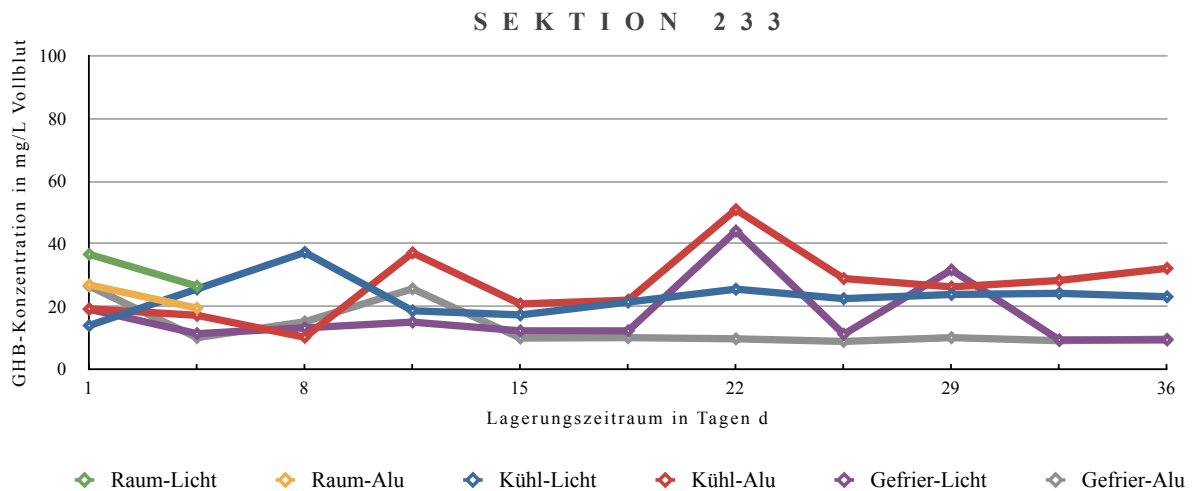


Abb. 24: GHB- Konzentration während der Lagerung der postmortalen Blutprobe „Se 233“

GHB- Konzentrationen während der Lagerung der Blutprobe „Sektion 240“:

- 74 Jahre, männlich (TU: Intoxikation mit Flunitrazepam)

	RL	RD	KL	KD	GL	GD
21.10.2005	16,58	n.b.	13,92	14,95	12,53	10,23
25.10.2005	n.b.	12,41	18,82	n.b.	13,98	n.b.
28.10.2005	Ende	Ende	19,42	17,85	19,06	14,46
01.11.2005			18,94	17,00	12,16	9,74
04.11.2005			n.b.	22,08	9,99	10,59
08.11.2005			2,36	23,17	9,74	10,59
11.11.2005			2,49	26,44	11,07	10,11
15.11.2005			4,18	22,57	10,71	10,59
18.11.2005			4,54	23,74	9,74	9,14
22.11.2005			7,32	21,72	9,86	10,47
25.11.2005			7,81	21,72	9,38	9,02
28.11.2005			9,38	18,70	12,65	9,26
02.12.2005			12,41	17,49	12,28	7,32
05.12.2005			n.b.	16,28	8,66	9,38
08.12.2005			n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
13.12.2005			19,54	16,40	12,41	12,89

Tab. 11: GHB- Konzentration während der Lagerung der postmortalen Blutprobe „Se 240“
(n.b.= nicht bestimmbar; Messergebnisse in mg/L)

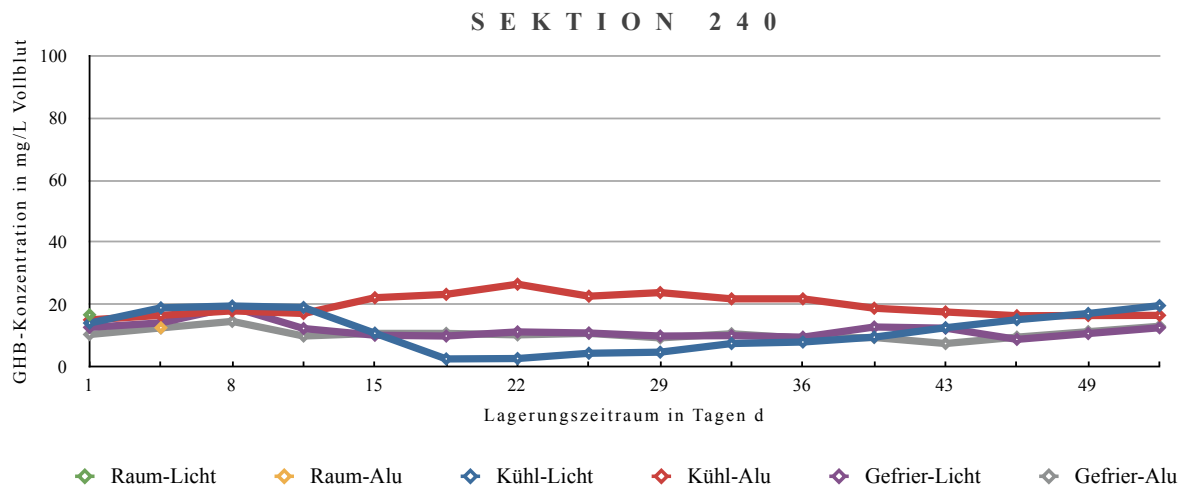


Abb. 25: GHB- Konzentration während der Lagerung der postmortalen Blutprobe „Se 240“

GHB- Konzentrationen während der Lagerung der Blutprobe „Sektion 241“:
- 64 Jahre, weiblich (TU: Herzrhythmusstörungen)

	RL	RD	KL	KD	GL	GD
01.11.2005	24,75	24,02	24,99	24,14	19,79	17,97
04.11.2005	71,81	35,76	32,13	29,46	20,03	n.b.
08.11.2005	Ende	Ende	35,63	39,14	18,33	17,24
11.11.2005			30,07	34,18	18,70	17,61
15.11.2005			n.b.	33,58	22,57	n.b.
18.11.2005			29,22	31,76	18,45	16,52
22.11.2005			14,95	33,46	18,33	17,12
25.11.2005			7,81	21,72	9,38	9,02
28.11.2005			9,38	18,70	12,65	9,26
02.12.2005			12,41	17,49	12,28	7,32
05.12.2005			n.b.	16,28	8,66	9,38
08.12.2005			n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
13.12.2005			19,54	16,40	12,41	12,89
16.12.2005			16,52	14,58	n.b.	n.b.

Tab. 12: GHB- Konzentration während der Lagerung der postmortalen Blutprobe „Se 241“
(n.b.= nicht bestimmbar; Messergebnisse in mg/L)

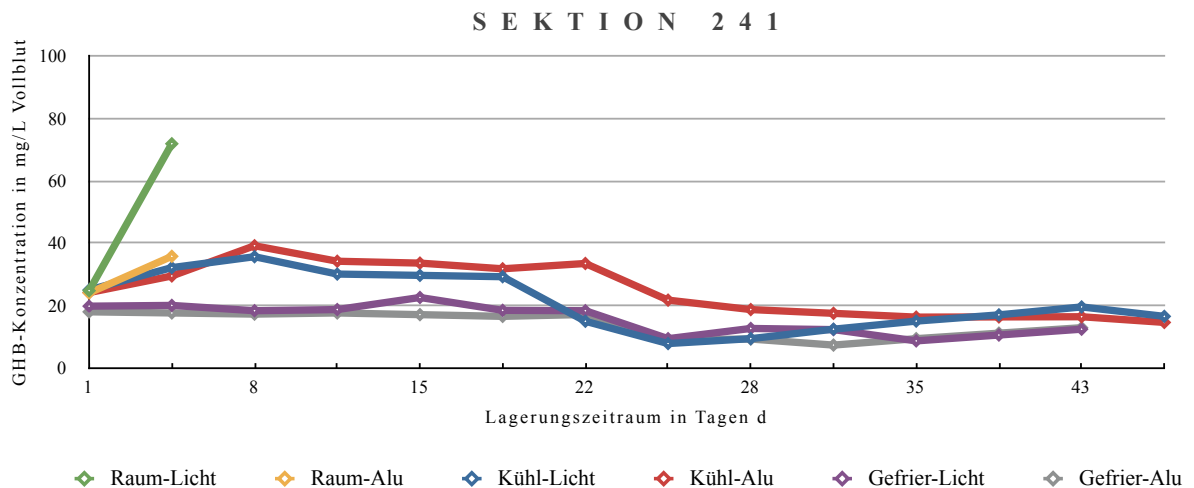


Abb. 26: GHB- Konzentration während der Lagerung der postmortalen Blutprobe „Se 241“

GHB- Konzentrationen während der Lagerung der Blutprobe „Sektion 248“:

- 79 Jahre, weiblich (TU: Rechtsherzversagen)

	RL	RD	KL	KD	GL	GD
04.11.2005	13,01	13,37	15,67	12,16	8,90	7,69
08.11.2005	Ende	Ende	14,46	10,71	7,20	6,60
11.11.2005			12,41	13,13	7,20	6,72
15.11.2005			12,41	11,56	n.b.	18,09
18.11.2005			10,59	10,71	6,96	6,72
22.11.2005			11,20	11,32	7,20	5,51
25.11.2005			28,5	11,8	7,32	6,3
28.11.2005			9,99	12,16	7,32	7,08
02.12.2005			10,11	12,41	8,17	6,6
05.12.2005			7,57	10,11	6,11	6,11
08.12.2005			10,11	11,56	n.b.	7,39
13.12.2005			54,99	13,01	n.b.	8,66

Tab. 13: GHB- Konzentration während der Lagerung der postmortalen Blutprobe „Se 248“
(n.b.= nicht bestimmbar; Messergebnisse in mg/L)

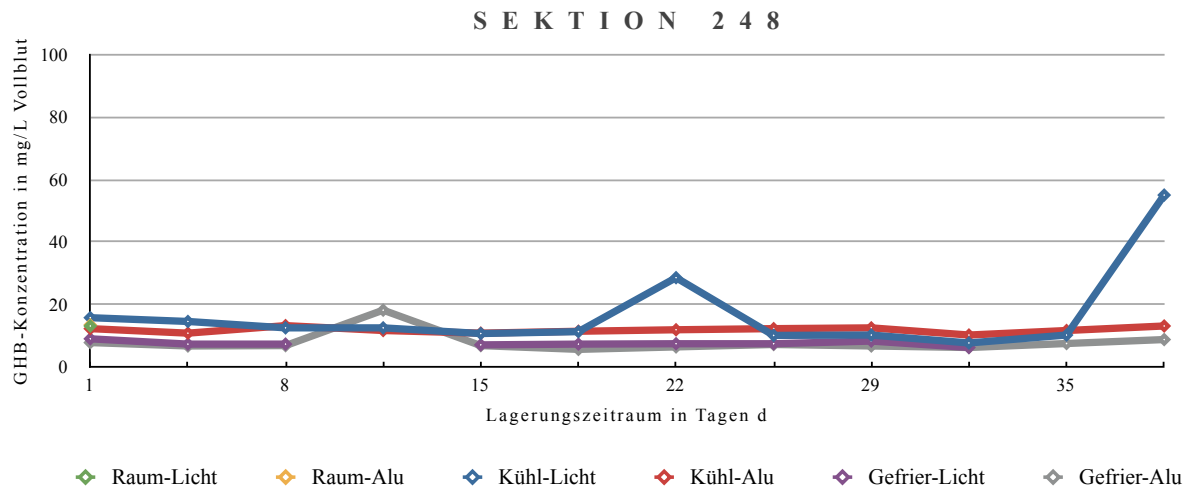


Abb. 27: GHB- Konzentration während der Lagerung der postmortalen Blutprobe „Se 248“

12 ERGEBNISSE DER GC/MS ANALYSE DER GHB-KONZENTRATIONEN BEI VITALSERUMLAGERUNG

Die Konzentrationen wurden wie unter 10 beschrieben durch die Verhältnisse der Peakareale berechnet.

In dieser Versuchsreihe zeigte sich in allen drei Temperaturbereichen eine Stabilität der Messwerte bis zum Ende des Untersuchungszeitraums (4 Monate).

Aufgrund des nichtvorhandenen Lichteinflusses in der Blutproben-Versuchsreihe wurde nun auf diese Subgruppen verzichtet.

GHB- Konzentrationen während der Lagerung der Serumprobe „A“: 35 Jahre, männlich

	R	K	G
28.06.2006	4,12	4,12	4,12
12.07.2006	1,28	0,91	1,15
24.07.2006	2,06	0,43	1,15
31.07.2006	1,03	0,67	0,79
24.10.2006	0,97	1,40	0,37

Tab. 14: GHB- Konzentration während der Lagerung der Vitalserumprobe „A“
(Messergebnisse in mg/L)

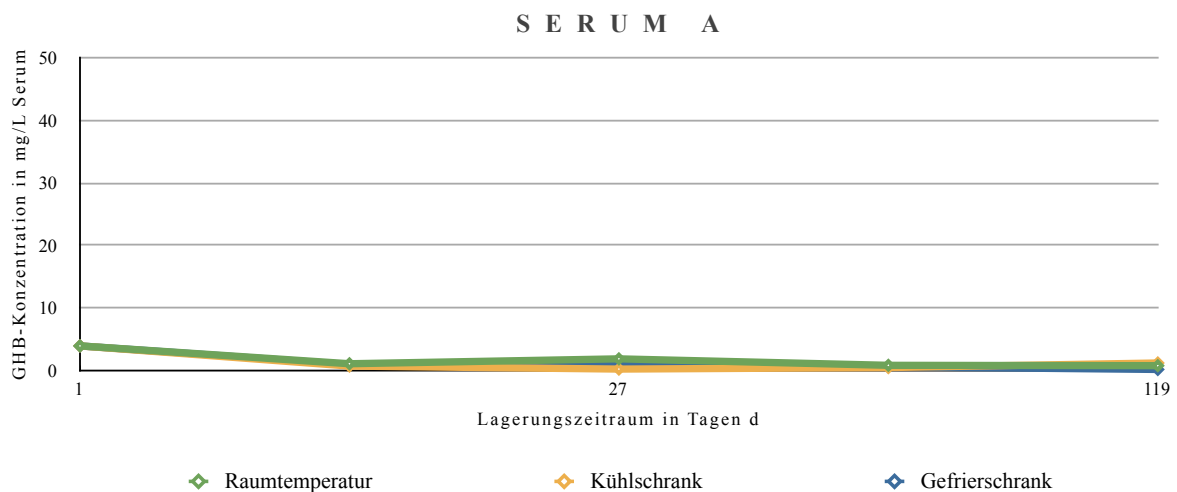


Abb. 28: GHB- Konzentration während der Lagerung der Vitalserumprobe „A“

GHB- Konzentrationen während der Lagerung der Serumprobe „B“:
21 Jahre, weiblich

	R	K	G
28.06.2006	0,06	0,06	0,06
12.07.2006	0,85	1,28	0,79
24.07.2006	1,46	1,94	2,55
31.07.2006	2,97	1,28	0,79
24.10.2006	1,28	0,79	0,67

Tab. 15: GHB- Konzentration während der Lagerung der Vitalserumprobe „B“
(Messergebnisse in mg/L)

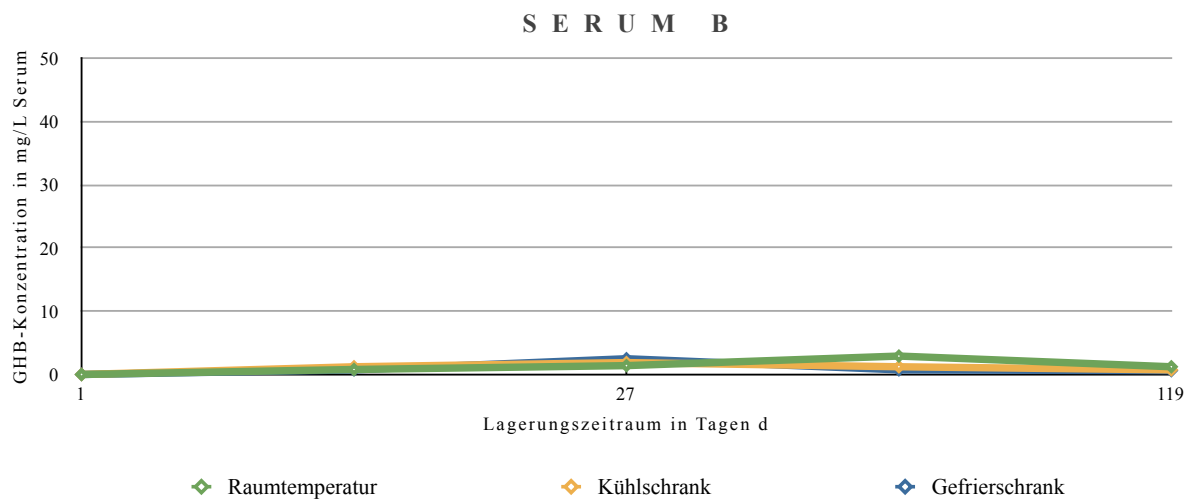


Abb. 29: GHB- Konzentration während der Lagerung der Vitalserumprobe „B“

E DISKUSSION

Es wird im Folgenden zunächst über die jeweilige Eignung der in dieser Arbeit behandelten Fremdstoffe als K.-o.-Mittel und im Anschluss über die Aspekte der Beweissicherung und Nachweisbarkeit diskutiert.

I ALKOHOL (ETHANOL)

Insbesondere wegen der leichten Verfügbarkeit ist der Alkohol schon seit der Mythologie eine häufig verwendete Substanz, um andere Personen zu betäuben. Er war (zu den meisten Zeiten) und ist eine legale und gesellschaftlich akzeptierte Droge, so dass neben der leichten Beschaffung auch die öffentliche Beibringung anderer selten Aufsehen erregt. Gerade bei Flüssigkeiten mit geringerem Alkoholgehalt kommt jedoch das Problem zum Tragen, dass man ein Opfer nicht direkt zwingen kann größere Mengen Alkohol zu trinken, so dass Täter hier den bereits eingetretenen Rauschzustand des Opfers nutzen, um ggf. Zweitsubstanzen zur kompletten Sedierung beizubringen.

In jüngster Zeit sind vor allem Jugendliche durch Alkohol, insbesondere durch sogenannte „Alkopops“ „gefügt“ gemacht worden, da der süße Geschmack die Opfer eher an Softdrinks als an alkoholische Getränke denken lässt. Der Alkoholgehalt liegt jedoch meist über dem gängiger Biersorten.

Als Beispiel lässt sich nach der Widmark- Formel die hierdurch entstehende maximale Blutalkoholkonzentration (BAK) berechnen:

Trinkt ein 30 kg Körpergewicht (KG)- Kind einen Liter eines Alkopop-Getränks mit 6 Vol.-% Alkoholgehalt (48 g Ethanol/ Liter)

$$\frac{48 \text{ g Ethanol}}{30 \text{ kg Körpergewicht} \times 0,7} = 2,3 \text{ ‰ (g Ethanol pro kg Vollblut)}$$

Ein 80 kg schwerer Erwachsener würde bei gleicher Alkopop- Menge nur auf 0,8 ‰ (g Ethanol pro kg Vollblut) kommen.

Wichtig ist bei solchen K.-o.-Mittel-Fällen das schnelle Registrieren einer Alkohol-Beteiligung, wobei Vorsicht geboten ist bei den Merkmalen, die zu einer vorschnellen Schlussfolgerung verleiten:

- Zum einen darf man bei Fehlen eines typischen Alkoholgeruchs nicht eine solche Intoxikation ausschließen, da je nach Art des Getränks ein solcher Geruch mehr oder weniger stark auftritt. So hat zum Beispiel „klarer“ Alkohol wie Korn oder Wodka weniger Potential eine „Alkoholfahne“ zu produzieren als eine gleiche Menge Bier, obwohl der Alkoholgehalt bei erstgenannten Getränken bekanntlich wesentlich höher ist.
- Hinzu kommt, dass Opfer in stärkeren Sedierungszuständen auch flacher atmen können und somit den Alkoholgeruch des Atems nicht typisch präsentieren.
- Nicht zuletzt ist auch der Untersucher nicht unfehlbar, so dass seine Sinne durch andere Umgebungsgerüche oder eine beispielsweise vorhandene Erkältungserkrankung getrübt sein können
- Aber auch vom Verhalten des Opfers darf man sich nicht zu schnell leiten lassen, da verschiedene Faktoren wie Größe, Gewicht, Alter, Erschöpfungszustand, Alkoholgewöhnung oder Unverträglichkeit (Asiaten!) dieses sehr stark mitbeeinflussen.

Die folgende Tabelle gibt einen groben Überblick, bei welchem Promillegehalt Alkohol im Blut im Durchschnitt mit welchem Verhalten bzw. welcher Leistungsminderung zu rechnen ist

BAK [‰]	Alkoholisierungsgrad	Symptome
0 - 0,3	keine	
0,3 - 0,5	nur bei Intoleranz zu erwarten erste ersichtliche Symptome	
0,5 - 1,5	leichte Trunkenheit	vermehrter Rede- und Bewegungsdrang Euphorie, reduzierte Kritikfähigkeit Erste Gleichgewichtsschwächen Abnahme von Konzentration und Aufmerksamkeit Verlangsamte Pupillenreflexe Nystagmus
1,5 - 2,5	mittlere Trunkenheit	stärkere Ausprägung der vorherigen Symptome Erste Sehstörungen und Gangunsicherheiten Stärkere Schwächung der Kritikfähigkeit Distanzlosigkeit
2,5 - 3,5	schwere Trunkenheit	weiterhin stärkere Ausprägung der zuvor genannten Symptome starke Sprachstörungen (Lallen), Verwirrtheit, Orientierungsschwäche beginnende Amnesie
über 3,5	schwerste Trunkenheit	Lebensgefahr!!!, meist Bewußtlosigkeit „alkoholische Narkose“, Reflexlosigkeit, Aspirationsgefahr Zusätzlich Unterkühlungsgefahr

Tab. 16: Stadien der Alkoholwirkung

Diese Symptome sind jedoch nicht alleinig für die Alkohol-Intoxikation reserviert, sondern können ähnlich oder gleich bei anderen Drogen- oder Medikamenteneinflüssen, Stoffwechselentgleisungen (wie zum Beispiel das Koma diabeticum bei Diabetes mellitus), sowie Verletzungen (Hirndruck, intracerebrale Blutungen, Schädel-Hirn-Traumata und andere) vorliegen. Neben einer Bildgebung des Schädels zum Ausschluss dortiger Verletzung kann man insbesondere laborchemisch durch Blutzucker- und Blutalkoholgehalt, sowie bei

Ethanol-Intoxikation durch eine metabolische Azidose durch Hyperlaktatämie bei gleichzeitiger Hypoglykämie, Hyperurikämie und Leberenzymerrhöhung zur Diagnose finden. Sollte nun eine erhöhte Blutalkoholkonzentration gemessen worden sein, so ist wichtig zu wissen, wie hoch diese zu dem Zeitpunkt des jeweiligen Vorfalls gewesen ist. Hierzu nutzt man die Rückrechnung.

Rückrechnung:

Bei der Rückrechnung ist der Höchstwert, Mindestwert und wahrscheinlichste Wert zu unterscheiden.

Der Höchstwert ergibt sich, wenn man von einer maximaler Abbaurate von 0,2-0,3 ‰/h, der Mindestwert wenn man von einer Abbaurate von 0,1 ‰/h ausgeht. Der wahrscheinliche Wert ist mit etwa 0,15 ‰/h dazwischen anzusetzen.

Faktoren, die für diese doch deutlichen Größenunterschiede der einzelnen Werte verantwortlich sind, sind zum einen die verschiedenen Eliminationshalbwertszeiten von Ethanol (2-14 h), zum anderen das unterschiedliche Resorptionsdefizit. Unter diesem, auch Alkoholdefizit genannt, versteht man den Teil des Alkohols, der vom Körper nicht aufgenommen wird. Dies kann sowohl durch magenwandständige Enzyme als auch durch die erste Leberpassage (First-Pass-Effekt) mit direkter Elimination bedingt sein. Dieser Part des Alkohols kann bis zu 30 % ausmachen, in der Regel geht man aber von 10-20 % aus.

Vor Gericht können nun die jeweilig günstigen Extremwerte herangezogen werden. So ist es sinnvoll bei einem Verkehrsdelikt von dem Mindestwert mit maximaler Abbaurate (0,2 ‰/h) und hohem Resorptionsdefizit (30 %) auszugehen. Möchte man hingegen zum Beispiel bei einem Sexualdelikt eine niedrige strafrechtliche Verantwortlichkeit beweisen ist der Maximalwert mit der minimalen Abbaurate von 0,1 ‰/h und einem kleinen Resorptionsdefizit von 10 % von Vorteil. Diese beiden Werte sind jedoch die Extremvarianten, die zwar vor Gericht Verwendung finden, weil sie nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden können, jedoch in der Realität selten vorzufinden sind.

II CHLOROFORM

Die Vorteile von Chloroform als K.-o.- Mittel sind neben der, wie bei Alkohol, leichten Verfügbarkeit auch die schnelle Elimination der Substanz (HWZ ca. 1,5 h) aus dem Körper mit einer entsprechend geringeren Gefahr der Nachweisbarkeit. Der unter 3.2 beschriebene K.-o.- Fall mit Chloroform konnte nur deswegen nachgewiesen werden, da das Zeitfenster des Gaschromatographen auch ohne Verdacht auf Chloroform so groß eingestellt war, dass die auffälligen Peaks entdeckt werden konnten. Meist wird leider aus Wirtschaftlichkeitsgründen das Fenster viel enger gewählt. Gleiche Vorteile bieten natürlich auch andere flüchtige Substanzen wie Äther oder Halothan.

III BENZODIAZEPINE

Die Benzodiazepine zählen auch wegen ihrer leichten Verfügbarkeit zu sehr „beliebten“ K.-o.-Mitteln. Da diese Substanzklasse jedoch so weit verbreitet ist, erfolgt bei jeder toxikologischen Routineanalyse immer auch eine Untersuchung auf Benzodiazepine, so dass diese auch bei nicht sofortigem Verdacht diagnostiziert werden können.

Die Gefahr einer letalen Intoxikation mit Benzodiazepinen allein ist aufgrund der hohen therapeutischen Breite sehr gering. Jedoch werden sie häufig bei Mischintoxikation und hierbei auch mit gefährlicher Wirkverstärkung benutzt.

Durch vor allem die anxiolytische und sedierende Wirkung, aber auch die hypnotische Wirkung kommt es neben der Verwendung bei Fremdpersonen als K.-o.-Mittel zum Missbrauch bzw. als Ersatzmittel für andere Drogen. Gleichzeitig hat die Substanzklasse durch ihre Wirkung Einfluss auf den Täter, da sie je nach Wirkkomponente die Risikobereitschaft erhöhen, gleichzeitig aber auch das Reaktionsvermögen senken können.

Am häufigsten Verwendung findet hier Flunitrazepam (Rohypnol®). Prinzipiell haben alle Benzodiazepine ein ähnliches Wirkspektrum, jedoch in verschiedenen Stärken, welche über sogenannte Äquivalenzdosen miteinander verglichen werden (Tab. 16). Trotzdem eignen sich einzelne Substanzen „besser“ zu illegalen Zwecken. Hierbei ist die Eliminationshalbwertszeit der Substanz entscheidend, da zum einen eine lange Halbwertszeit das Risiko einer erhöhten Nachweisbarkeit birgt, zum anderen aber eine zu kurze Eliminationshalbwertszeit ein für den Konsumenten unangenehmes Rebound-Phänomen auslösen kann, welches natürlich nur bei der illegalen Selbsteinnahme entscheidend ist.

Neben der Eliminationszeit der Substanzen ist auch die ihrer Zwischenprodukte entscheidend, da manche Edukte in sehr langlebige Metabolite abgebaut werden, welche dann ebenfalls eine längere Nachweisbarkeit länger ermöglichen. Rückschlüsse von einzelnen Metaboliten auf die Ursprungssubstanz und durch Kenntnis der Eliminationshalbwertszeit auf den etwaigen Einnahmezeitpunkt sind jedoch nur bedingt möglich, da einige Benzodiazepine über die gleichen Zwischenprodukte abgebaut werden.

Die Nachweisbarkeit von Benzodiazepinen ist demzufolge je nach spezieller Substanz sehr unterschiedlich und kann in Blut und Urin zwischen wenigen Stunden bis einer Woche variieren, in den Haaren (je nach Länge) bis zu Jahren.

Benzodiazepin (z.B. enthalten in:)	Äquivalenzdosis zu 10 mg Diazepam	Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2el}$
Alprazolam (z.B. Tafil®)	1 mg	10 - 25 h
Bromazepam (z.B. Lexotanil®)	3 mg	8 - 20 h
Chlordiazepoxid (z.B. Librium®)	20 mg	5 - 30 h
Clobazam (z.B. Frisium®)	20 mg	10 - 30 h
Clonazepam (z.B. Rivotril®)	2 mg	12 - 60 h
Clorazepat (z.B. Tranxilium®)	20 mg	2 - 5 h [*]
Diazepam (z.B. Valium®)	10 mg	21 - 48 h[*]
Flunitrazepam (z.B. Rohypnol®)	2 mg	9 - 25 h
Flurazepam (z.B. Dalmadorm®)	30 mg	1 - 3 h [*]
Lorazepam (z.B. Tavor®)	2 mg	10 - 20 h
Lormetazepam (z.B. Noctamid®)	1 mg	8 - 17 h
Medazepam (z.B. Rudotel®)	20 mg	1 - 2 h [*]
Midazolam (z.B. Dormicum®)	5 mg	1 - 4 h
Nitrazepam (z.B. Mogadan®)	5 mg	15 - 40 h
Nordazepam (z.B. Tranxilium N®)	20 mg	50 - 90 h
Oxazepam (z.B. Adumbran®)	40 mg	4 - 15 h
Prazepam (z.B. Demetrin®)	20 mg	1 - 3 h [*]
Triazolam (z.B. Halcion®)	1 mg	2 - 5 h
* Halbwertszeit des hauptsächlich für die Wirkung verantwortlichen Stoffwechselprodukts kann beträchtlich höher sein (40 – 90 h und mehr bei Kumulation).		

Tab. 17: Äquivalenzdosen und Halbwertszeiten von Benzodiazepinen, bezogen auf Diazepam (Schütz 1982)

Z- Substanzen

Zaleplon, Zolpidem und Zopiclon werden zu den sogenannten „Z- Substanzen“ zusammengefasst. Sie wirken ähnlich zu den Benzodiazepinen und auch über die gleiche GABA A- Untereinheit. Trotzdem ist ihre Bedeutung als K.-o.-Mittel eher gering.

IV ILLEGALE DROGEN

K.-o.-Fälle mit „harten“ Drogen kommen insbesondere in der entsprechenden Szene vor (Schütz et al. 2011). Da sich hier jedoch eine nennenswerte Anzahl solcher Fälle ereignet, soll auch auf diese Substanzen und ihre wichtigsten Analyseparameter eingegangen werden.

Heroin:

Der wichtigste Marker im Nachweis von Heroin ist das 6-Monoacetylmorphin, welches durch Hydrolyse entsteht. Meist wird es jedoch über das hauptsächliche Produkt Morphin nachgewiesen, welches aber auch andere Entstehungswege hat. Die Dauer des Nachweises ist stark von der aufgenommenen Menge abhängig und reicht von Stunden bis Tagen im Blut, im Harn sogar bis zu mehreren Tagen.

Kokain:

Der Konsum von Kokain wird hauptsächlich über Benzoyllecgonin nachgewiesen. Dies entsteht sowohl intra- als auch extrakorporal aus Kokain. Wieder ist die Nachweisbarkeitsdauer stark von der aufgenommenen Dosis abhängig.

Cannabinoide:

Der Nachweis der Cannabinoide erfolgt zum einen über den Wirkstoff Tetrahydrocannabinol (THC) zum anderen über die inaktive Carbonsäure hiervon (THC-COOH). Der Nachweis über den inaktiven Metaboliten ist je nach Aufnahmemenge zwischen 2-3 Tagen bei einmaligem Konsum bis hin zu mehreren Monaten bei starkem bzw. regelmäßigem Konsum. Grund für diese lange Nachweisbarkeit ist der lipophile Charakter der Carbonsäure, die vom Körper erst sukzessive wieder aus dem Gewebe in das Blut abgegeben wird und somit metabolisiert und eliminiert werden kann.

V GHB (γ -HYDROXYBUTTERSÄURE)

Es ist in dieser Arbeit bereits mehrfach auf die Problematik sowohl des Nachweises als auch der Interpretation der Analysewerte eingegangen worden. Zusammenfassend lässt sich diesbezüglich folgendes festhalten:

Aufgrund der einfachen chemischen Struktur und der daraus resultierenden kurzen Eliminationshalbwertszeit von 0,3–1,0 Stunden ist der Nachweisbarkeitszeitraum auf ein geringes Analyse- Zeitfenster von 8 bis 10 Stunden in Blut- und bis zu 20 Stunden in Urinproben beschränkt.

Die exakte quantitative Bestimmung ist entscheidend, da GHB endogen im Körper vorhanden ist: Werte unter 4 mg/L werden nach aktuellem Stand verschiedener Institute als physiologisch betrachtet. Diese Information ist Messergebnissen, gerade wenn sie an nicht wissenschaftliche Personen weitergegeben werden, immer beizufügen, da es sonst zu folgenschweren Missinterpretationen kommen kann.

Eine weitere wichtige Tatsache bei der Beurteilung von Messergebnissen ist das ebenfalls gering vorhandene GHB in durch alkoholische Gärung entstandenen Getränken, insbesondere Wein. Hier darf nicht direkt von einer exogenen Zuführung von GHB als K.-o.- Tropfen ausgegangen werden.

Lagerungsstabilität

Nicht nur aufgrund der geringen molekularen Größe von γ - Hydroxybuttersäure und dem daraus folgenden schnellen Abbau, sondern auch durch den stets in humanem Blut vorkommenden Anteil, ist der Lagerungsstabilität besondere Aufmerksamkeit zu schenken. An den in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen zur Lagerungsstabilität sieht man deutlich, dass es bei einer Vollblutlagerung bei Raumtemperatur schon nach kürzester Zeit zu enormen in-vitro-Anstiegen der Messwerte kommen kann. Diesen Effekt konnte man sowohl bei prä- als auch postmortalen Blutproben verzeichnen. Für zumindest zwei Wochen war, bis auf wenige Ausreißer, eine stabile Lagerung bei Kühlschranks- und Gefriertemperaturen zu sehen. Hier konnten keine Unterschiede in der Lagerungsstabilität bei den Vitalblut- und Leichenblutproben gemessen werden.

Nach zwei Wochen kam es jedoch selbst hier zu einem deutlichen Anstieg, so dass der jeweilige Cut-off-Wert überschritten wurde. Als mögliche Ursache kommen neben einer bakteriellen Komponente, die Fäulnisprodukte entstehen lässt, welche falschpositive Werte vortäuschen können, insbesondere auch die Hämolyse, die einen in vitro Anstieg der Werte

verursachen kann, in Betracht. Gerade in Bezug auf die praxisorientierte Verarbeitung und Lagerung der jeweiligen Blutproben galt es nun eine Methode zu finden, die länger als die bisher stabilen zwei Wochen der oben beschriebenen Lagerung, konstante Werte liefert, da nicht selten Fragen zu etwaigen K.-o.-Fällen weit nach 14 Tagen nach einer Blutentnahme das Institut erreichen. So erfolgte in der letzten Untersuchungsreihe die Lagerung nach direkter Abzentrifugation des Blutkuchens als Serum. Bei den vorangegangenen Lagerungen erfolgte zwar letztendlich auch die Untersuchung des Serums, jedoch waren während der Lagerung immer alle korpuskulären Bestandteile im Lagerungsgefäß anwesend. Auch hier zeigte sich zwar die Raumtemperaturlagerung als ungeeignet, welches am ehesten auf die auch hier stattfindenden Fäulnisprozesse zurückzuführen ist. Sowohl die Kühlschrank- als auch die Gefrierlagerung hingegen lieferten konstante Werte, welches die Vermutung eines falsch-positiven Wertes durch Hämolyse erhärtete.

Zusammenfassend lässt sich also zur Lagerungsstabilität sagen, dass wir eine Abnahme von Vollblutproben im Serumröhrchen proklamieren. Hier, genauso wie auch bei den postmortalen Blutproben, empfehlen wir die schnellstmögliche Trennung des Blutkuchens vom Serum und dann die Kühlschrank- bzw. am besten Gefrierlagerung. Einflüsse von Licht konnten bei keiner unserer Versuchsreihen verzeichnet werden.

VI AUSBLICK

Nachweis von GHB in Haarproben

Insbesondere wegen der kurzen zeitlichen Nachweisbarkeit in Blut- und Urinproben, wäre eine mögliche Analyse durch Haarproben von enormem Vorteil. Diese zählt bekanntlich in der Diagnostik anderer Substanzen (Medikamente, Drogen, etc.) längst zu den Standarduntersuchungen (Kintz et al. 2003, Mußhoff und Madea 2007, Madea und Mußhoff 2009). Doch die Analyse von Gammahydroxybuttersäure in Haarproben ist aus zwei Gründen aktuell noch nicht valide möglich:

- zum einen ist die schlechte Nachweisbarkeit einer so geringen Menge, wie sie bei einer einmaligen Applikation zugeführt wird, zu nennen;
- zum anderen ist zu erwähnen, dass selbst wenn die Empfindlichkeit eines Gerätes hoch genug sei, so steht man auch hier wieder vor dem bekannten Problem der schlechten Differenzierung zwischen exogen- zugeführten und endogen- vorhandenen GHB- Werten.

Hier bedarf es also in den nächsten Jahren noch einer Steigerung der Empfindlichkeit der Nachweisverfahren und wiederum Untersuchungsreihen zur Etablierung eines Cut-off- Wertes (Goullé et al. 2003, Kintz 2007).

Zunehmende Bedeutung der Prodrugs:

Wichtig ist jedoch auch, auf die beiden verwandten Substanzen γ -Butyrolacton (GBL) und 1,4 Butandiol (BDO) in Zukunft vermehrt zu achten.

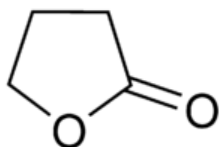


Abb. 30: Strukturformel GBL (γ -Butyrolacton, Butyro-1,4-lacton)

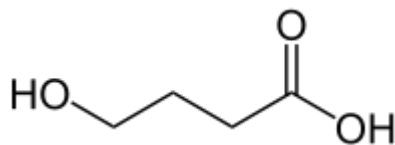


Abb. 31: Strukturformel GHB (Gammahydroxybuttersäure, 4-Hydroxybutansäure, „Liquid Ecstasy“)

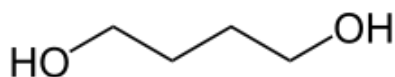


Abb. 32: Strukturformel BDO (1,4 Butandiol, Tetramethylenglycol, Butan-1,4-diol)

Zur Erklärung: Gammahydroxybuttersäure ist bekanntlich seit dem 01. März 2002 in Deutschland dem Betäubungsmittelgesetz unterworfen (Anlage III zu §1 BtMG), was die Beschaffung, den Handel, den Besitz und den Konsum zu nichtmedizinischen Zwecken illegalisiert. GBL und BDO hingegen sind diesem Gesetz (noch) nicht unterworfen.

GBL

GBL wird vor allem als Reinigungsmittel in der Industrie (z.B. Graffiti- und Lackentferner) verwendet (Abb. 30). Der aktuelle jährliche Verbrauch wird auf 1000 Tonnen geschätzt. Gammabutyrolacton ist mühelos via Internet durch schriftliche Versicherung, es nicht als Droge zu verwenden, ohne weitere Nachprüfungen beziehbar. Der Handelspreis für ein 500 ml- Gefäß beträgt ca. 50 €, wobei die durchschnittliche Abgabemenge auf dem Schwarzmarkt meist 5 ml sind.

BDO

BDO ist wie Gammahydroxybuttersäure eine bei Raumtemperatur flüssige, geruch- und geschmacklose, farblose Lösung. Die Verbindung ist ein wichtiger Rohstoff in der Kunststoffindustrie und wird hier in großen Mengen genutzt.

Allein durch den jetzigen Verbrauch durch die Industrie ist die Produktionsmenge von GBL und BDO schwerlich zu kontrollieren. Aber auch die Industrie selbst hat ihre Interessen diese beiden für sie wichtigen Substanzen nicht dem BtMG zu unterwerfen und somit ihre häufige und bisher einfache legale Verwendung als Reinigungsmittel oder Kunststoff-Edukt zu verteuern und zu bürokratisieren.

So unterliegt der Besitz der Substanzen dem Chemikaliengesetz und der Gefahrenstoffverordnung (GefStoffV), welche den Missbrauch zu illegalem Handel, Konsum und die Synthese zu GHB als strafbar deklarieren (Dettmeyer et al. 2011).

Höchstwahrscheinlich werden die beiden Prodrugs Gammabutyrolacton und 1,4-Butandiol in Zukunft Gammahydroxybuttersäure größtenteils vom Markt drängen. Bei der Untersuchung von Körperflüssigkeiten heißt die zu analysierende Zielsubstanz jedoch auch in diesen Fällen „GHB“, da GBL durch die Lactonase und BDO durch die Alkoholdehydrogenase (ADH) und Aldehyddehydrogenase (ALDH) in vivo zu dieser Ausgangssubstanz werden. Anders sieht es jedoch in Nicht- Körperflüssigkeiten aus: Hier entstehen zwar auch in vitro durch Hydrolyse geringe Mengen GHB, der Hauptanteil wird aber auch über längere Zeiträume als die beiden Edukte GBL und BDO vorliegen, so dass eine Analyse hierauf in Flüssigkeitsresten in Trinkgefäßen, Ampullen, Spritzen, etc. in Zukunft obligat ist. Hierzu gibt es bereits mehrere publizierte Nachweismethoden (Merckel et al. 2003, Schläpfer und Bovens 2007, Shearrow et al. 2010, Johansen und Windberg 2011).

Inwiefern es zu einer, wie auch immer gestalteten, staatlichen strengeren Regulierung des Handels mit Gammabutyrolacton und 1,4- Butandiol kommen wird oder ob diese beiden Substanzen einen erneuten „Boom“ des fast perfekten K.-o.- Mittels Gammahydroxybuttersäure bewirken, wird die Zukunft zeigen.



Abb. 33: Beispiel für GBL als Reinigungsmittel

F ZUSAMMENFASSUNG

Die Verwendung von sogenannten Knock-out(K.-o.)-Tropfen ist keine neue Beobachtung der letzten Jahre. Diese sehr heterogene Gruppe verschiedenster Substanzen, welche unter diesem kriminalistischen Sammelbegriff subsumiert sind, werden schon seit Jahrhunderten zur Verdeckung oder Ermöglichung von Straftaten verwendet. Jedoch haben sich das Spektrum der Medikamente, die Häufigkeit und vor allem das mediale Interesse deutlich gewandelt. So nahmen insbesondere Fälle mit γ -Hydroxybuttersäure - GHB (Szenename: „Liquid Ecstasy“) zunächst in den USA, später auch in Europa enorm zu. Die Besonderheit dieser Substanz, welche den Interessenschwerpunkt dieser Arbeit bildet, ist die Tatsache, dass sie neben ihrer Darreichungsform als Droge oder Medikament auch endogen im menschlichen Körper vorkommt und somit immer einer gewissen Interpretation der Messwerte unterliegt. Neben der bekannten Problematik des schnellen Metabolismus, bedingt durch die geringe Größe des Moleküls, wurde sich in dieser Arbeit insbesondere der Frage der Entstehung von falsch-positiven Messwerten verursacht durch verschiedene Lagerungsbedingungen gewidmet. So wurden initial GHB-negative Vollblutproben (Messwerte mit physiologischen endogenen Blutspiegeln) in drei verschiedenen Temperaturbereichen unter Lichteinfluss und -abschirmung gelagert. Hieran schloss sich eine weitere Untersuchungsreihe mit Serumproben an. Nach Aufbereitung und Derivatisierung der einzelnen Proben erfolgte jeweils deren Quantifizierung mittels GC-MS-Analyse unter Zuhilfenahme des Internen Standards für GHB und des Verhältnisses beider Peakareale.

Es zeigte sich eine Stabilität in gefroren-gelagerten Proben (-8°C), insbesondere bei Abwesenheit korpuskulärer Bestandteile. Bei Raumluft gelagerte Vollblutproben zeigten schon nach wenigen Tagen eine enorme Instabilität der Messwerte bis hin zu deutlich falsch-positiven Messergebnissen, sodass von dieser Lagerungsmethode Abstand genommen werden sollte. Zu ähnlichen Ergebnissen wenn auch mit kurzer, aber nicht vorhersehbarer Verzögerung, kam die Lagerung im Kühlschrank. Inwiefern Hämolyse bzw. Fäulnis hier ursächlich sind, bleibt Gegenstand weiterer Untersuchungen. Licht wirkte in keiner Versuchreihe als Einflussfaktor.

SUMMARY

Utilization of knockout agents is not a novel concept. More precisely, this very heterogenic group of substances, subsumed under this criminalistic name has been used for centuries in order to dissemble assaults. What has changed is the eclectic variety of drugs, ubiquitous occurrence and the increasing public interest in detecting crimes involving knockout agents. Recently, cases reporting γ -hydroxybutyric acid- GHB (Liquid Ecstasy) use have accumulated at a high rate. The criminal abuse of this compound seemed to have originated in the USA before it crossed over to Europe. GHB is very special as it is administered exogenously as well as synthesized endogenously. Detection of GHB abuse is therefore subject of interpretation when analyzing sample data.

It is well established that GHB is rapidly metabolized, which is attributed to the molecule's small size. Besides this known difficulty in analyzing, this study focused on a possible causal relationship between storage methodology and false-positives during analysis. For baseline, two groups utilizing GHB-negative whole blood samples (endogenous baseline blood draw) were established. Stored at three different temperature ranges (22°C, 4°C and -8°C), the first half was stored with full exposure to light, while the other group had no exposure to light. A serum sample preparation following the same protocol was then established. Data collected via batch analysis was then quantified via GC-MS-Analysis utilizing the internal standard for GHB and the relationship between both peak areas. Results showed increased stability in values at -8°C storage temperature especially in serum samples. Whole blood samples stored at 22°C showed high data variability including false-positive values. Therefore this method of sample storage is not recommended. To what degree hemolysis influenced data variability at room temperature remains subject to further research. Light showed no effect on samples at either Temperature compared to control.

LITERATURVERZEICHNIS

- Abanades S** et al., Disposition of gamma-hydroxybutyric acid in conventional and nonconventional biologic fluids after single drug administration: issues in methodology and drug monitoring. *Therapeutic drug monitoring*, 2007. 29(1):64-70.
- Ahrens B**, Rochholz G, Sachs HW, Schütz H, Nachweis von Clozapin in Haaren nach etwa einjähriger Liegezeit im Erdgrab. *Arch. Kriminol.*, 1995. 196:138–142.
- Aktories K**, Förstermann U, Hofmann F, Forth W, Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 2004. 9. Auflage. Urban & Fischer.
- Andresen H** et al., Gamma-Hydroxybutyrate in Urine and Serum: Additional Data Supporting Current Cut-Off Recommendations. *Forensic science international*, 2010. 200(1-3):93-99.
- Andresen H**, Stimpfl T, Sprys N, Schnittgerhans T, Liquid ecstasy - a significant drug problem. *Deutsches Ärzteblatt international*, 2008. 105(36):599-603.
- Andresen H**, Aydin BE, Müller A, Iwersen-Bergmann S, An overview of gamma-hydroxybutyric acid: pharmacodynamics, pharmacokinetics, toxic effects, addiction, analytical methods, and interpretation of results. *Drug Test Anal.*, 2011. Mar. doi: 10.1002/dta.254.
- Arnold W**, Grützmaker HF, Die Aufklärung der Noludarzwischenfälle im Hamburger Hafenviertel (St. Pauli) mit Hilfe kombinierter Analysenmethoden. *Dtsch. Z. ges. Gerichtl. Med.*, 1969. 65:44–80.
- Barnard E**, Skolnick P, Olsen R, Mohler H, Sieghart W, Biggio G, Braestrup C, Bateson A, Langer S, International Union of Pharmacology. XV. Subtypes of gamma-aminobutyric acid A receptors: classification on the basis of subunit structure and receptor function. *Pharmacol Rev*, 1998. 50:291-313.
- Baselt RC**, Disposition of Toxic Drugs and Chemicals. Biomedical Publications (Foster City), 2008. 8th edition.
- Beike J**, Loddo CM, Rothschild MA, γ -Hydroxybuttersäure (GHB) als K.O.-Mittel und sexuelle Delinquenz. *Forensische Psychiatrie, Psychologie, Kriminologie*, 2009. 3(4):287-293.
- Beránková K**, Mutnanská K, Balíková M, Gamma-hydroxybutyric acid stability and formation in blood and urine. *Forensic science international*, 2006. 161(2-3):158-62.
- Bettler B**, Kaupmann K, Mosbacher J, Gassmann M, Molecular structure an physiological functions of GABA(B) receptors. *Physiological Reviews*, 2004. 84:835-867.
- Bonnichsen R**, Maehly AC, Poisoning by Volatile Compounds II. Chlorinated Aliphatic Hydrocarbons. *J. Forensic Sci.*, 1966. 11:414–427.
- Bormann J**, The 'ABC' of GABA receptors. *Trends Pharmacol Sci*, 2000. 21:16-19.
- Bratzke H**, Klug E, Medikamentöse Betäubung mit krimineller Anschlußtat. *Arch. Kriminol.*, 1988. 181:33–40
- Breitkreuz KE** et al., A novel gamma-hydroxybutyrate dehydrogenase: identification and expression of an Arabidopsis cDNA and potential role under oxygen deficiency. *The Journal of biological chemistry*, 2003. 278(42):41552-6.
- Brenneisen R**, ElSohly MA, Murphy TP, Passarelli JP, Russmann S, Salamone SJ, Watson DE, Pharmacokinetics and Excretion of Gamma-Hydroxybutyrate (GHB) in healthy subjects. *J. Anal. Tox.*, 2004. 28:625–630.
- Brown SD**, Melton TC, Trends in bioanalytical methods for the determination and quantification of club drugs: 2000-2010. *Biomedical chromatography*, 2011. BMC, 25(1-2):300-21.

LITERATURVERZEICHNIS

- Budzikiewicz H**, Massenspektrometrie – eine Einführung. 3. Auflage. VCH-Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1992.
- Caputo F**, Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for the treatment of alcohol dependence: a call for further understanding. Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire), 2011. 46(1):3.
- Cash CD**, Gobaille S, Kemmel V, Andriamampandry C, Maitre M, Gamma-Hydroxybutyrate Receptor Function Studied by the Modulation of Nitric Oxide Synthase Activity in Rat Frontal Cortex Punches. Biochemical Pharmacology, 1999. Vol 58:1815-1819.
- Christmann J**, Zum Vorkommen von K-O-Fällen im Untersuchungsgut des Rechtsmedizinischen Instituts der Universität München in den Jahren 1995 – 1998. Dissertation, 2003. Ludwig-Maximilian-Universität zu München
- Couper FJ**, Logan BK, Determination of gamma-hydroxybutyrate (GHB) in biological specimens by gas chromatography-mass spectrometry. J Anal Toxicol., 2000. 24:1–7.
- van Deemter JJ**, Zuiderweg FJ, Klinkenberg A, Longitudinal diffusion and resistance to mass transfer as causes of non ideality in chromatography. Chem. Eng Sc., 1956. 5: 271–289.
- Dettmeyer R**, Verhoff MA, Schütz H, Arzneimitteleigenschaft von γ -Butyrolacton. Rechtsmedizin, 2011. 21:62–66.
- Drasbek K**, Jensen JC, Gamma-hydroxybutyrate – a drug of abuse. Acta Neurol Scand, 2006. 114:145–54.
- Dyer JE**, Kreutzer R, Quattrone A, Kizer KW et al., Multistate outbreak of poisonings associated with illicit use of gamma hydroxy butyrate. MMWR Morb Wkly Rep, 1990. 39:861-3.
- Elliott S**, Gamma hydroxybutyric (GHB) concentrations in humans and factors affecting endogenous productions. Forensic Science International, 2003. 133:9–16.
- Elliott S**, Burgess V, The presence of gamma-hydroxybutyric acid (GHB) and gamma-butyrolactone (GBL) in alcoholic and non alcoholic beverages. Forens. Sci. Intern., 2005. 151:289–292.
- Erdmann F**, Zandt D, Auch J, Schütz H, Weiler G, Verhoff MA, Untersuchungen zum Grenzwert zwischen endogener und exogener γ -Hydroxybuttersäure (GHB / Liquid Ecstasy). Arch. Krim., 2006. 217:129–136.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction: EMCDDA Thematic Papers – GHB and its precursor GBL: an emerging trend case study.** 2008.
- Fachinformation Somsanit®** Injektionslösung. Köhler Chemie GmbH Mai 2007.
- Fachinformation Xyrem®** 500mg/ml Lösung zum Einnehmen. UCB Pharma Ltd Dez 2005.
- Franke et al.**, Stellenwert von Gamma-Hydroxybuttersäure zur Sedierung intensiv-therapiepflichtiger Patienten. Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung, 1996. 2.
- Galldiks N et al.**, Symptomvielfalt nach Konsum der Droge Gamma- Hydroxybuttersäure (GHB). Journal of Emergency Medicine, 2011. 21 - 25.
- Glaum J**, Verhoff MA, Schütz H, Liquid Ecstasy (GHB)–Basisinformationen über ein fast „ideales“ K.-o.-Mittel. Der Kriminalist, 2009. 41(5):8–15.
- Goodchild CS**, GABA receptors and benzodiazepines. Br. J. Anaesth, 1993. 71:127-133.
- Goullé JP**, Chèze M, Pépin G, Determination of endogenous levels of GHB in human hair. Are there possibilities for the identification of GHB administration through hair analysis in cases of drug-facilitated sexual assault? J. Anal. Tox., 2003. 27:574-580.
- Graefe KH**, Lutz W, Bönisch H, Pharmakologie und Toxikologie, 2011. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- Heinz TW**, Liquid Ecstasy- die neue Partydroge. Dtsch Arztebl, 1998. 95(49):3119.

LITERATURVERZEICHNIS

- Hill DR**, H-baclofen and H-GABA bind to bicuculline-insensitive GABA_B sites in rat brain, *Nature*, 1981. 290:149-152
- Homer**. Odyssee 9, 105-564
- Iffland R**, Ramme H, Chloroformvergiftung eines jugendlichen Drogenkonsumenten. *Arch. Toxicol.*, 1983. 53:289-295.
- Iten PX**, Oestreich A, Lips R, Brabetz M, Eine neue Droge erreicht die Schweiz: Koma nach Einnahme von Gamma-Hydroxybuttersäure. *Schweiz Med Wochenschr*, 2000. 130:356-61.
- Jansen JM**, Schütz H, Verhoff MA, Liquid Ecstasy (GHB) – ein unheimlich raffiniertes K.-o.-Mittel. *MTA Dialog*, 2007. 8:922-925.
- Johansen SS**, Windberg CN, Simultaneous determination of γ -Hydroxybutyrate (GHB) and its analogues (GBL, 1,4-BD, GVL) in whole blood and urine by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. *J. Anal. Tox.*, 2011. 35:8-14.
- Jones AW**, Eklund A, Kronstrand R, Concentration-Time Profiles of Gamma-Hydroxybutyrate in Blood After Recreational Doses are Best Described by Zero-Order Rather Than First-Order Kinetics. *J. Anal. Tox.*, 2009. 33:332-335.
- Kaltenböck K**, *Chromatographie für Einsteiger*, Weinheim : Wiley-VCH-Verlag, 2008. Weinheim.
- Kam PC**, Yoong FF, Gymma-hydroxybutyric acid: an emerging recreational drug. *Anaesthesia*, 1998. 53:1195-8.
- Karow T**, Lang-Roth R, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 2007. 15. Auflage.
- Kintz P**, Cirimele V, Jamey C, Ludes B, Testing for GHB in hair by GC/MS/MS after a single exposure. Application to document sexual assault. *J. Forens. Sci.*, 2003. 48:195-200.
- Kintz P**, Bioanalytical procedures for detection of chemical agents in hair in the case of drug-facilitated crimes. *Anal. Bioanal. Chem.*, 2007. 388:1467-1474.
- Klinke R**, Silbernagel S, *Lehrbuch der Physiologie*. 4. Auflage. Georg Thieme Verlag, 2003. Stuttgart.
- Kopp A**, Zörntlein S, Becker J, Röhrich J, Urban R, GHB-Konzentrationen in frischen und gelagerten Blutproben. *Rechtsmedizin*, 2007. 17:266.
- Kühnle R**, Besteht Veranlassung, den Entscheidungsgrenzwert zur Differenzierung endo-/exogener GHB-Blutspiegel auf 1 $\mu\text{g/ml}$ abzusenken? *Toxichem u. Krimtech.*, 2008. 75:15.
- Kuriyama K**, Hirouchi M, Kimura H, 2000, Neurochemical and molecular pharmacological aspects of GABA_B – receptor, *Neurosci. Res.*, 2000. 25:1233-1239.
- Laborit H**, Sodium 4 Hydroxybutyrate. *Int J Neuropharmacol*, 1964. 3:433.
- LeBeau MA et al.**, Further evidence of in vitro production of gamma-hydroxybutyrate (GHB) in urine samples. *Forensic science international*, 2007. 169(2-3):152-6.
- Li J**, Stokes SA, Woeckener A, A tale of novel intoxication: a review of the effects of gamma-hydroxybutyric acid with recommendations of management. *Ann Emerg Med*, 1998. 31:729-36.
- Lora-Tamayo C**, Intoxication due to 1,4 - butanediol, *Forensic Sci. Int.*, 2003. 133:256-259.
- Luck B**, Sexualisierte Gewalt: Wie der Verdacht auf "K.-o.-Tropfen" bewiesen werden kann. *Dtsch Arztebl*, 2008. 105(7):318-320.
- Lüllmann H**, Mohr K, Wehling, M, *Pharmakologie und Toxikologie*. 15. Auflage. Georg Thieme Verlag, 2003. Stuttgart.

LITERATURVERZEICHNIS

- Lüllmann** H, Mohr K, Hein L, Taschenatlas Pharmakologie. 5. Auflage. Georg Thieme Verlag, 2004. Stuttgart.
- Lund** LO, Humphries JH, Virtue RW, Sodium gamma hydroxybutyrate: laboratory and clinical studies. *Can Anaesth Soc J*, 1965.12:379-85.
- Lyon** RC et al., Synthesis and catabolism of gamma-hydroxybutyrate in SH-SY5Y human neuroblastoma cells: role of the aldo-keto reductase AKR7A2. *The Journal of biological chemistry*, 2007. 282(36):25986-92.
- Madea** B, Musshoff F, Homicidal poisoning with halothane. *Int J Leg Med*, 1999. 113:47–9.
- Madea** B, Mußhoff F, Haaranalytik – Technik und Interpretation in Medizin und Recht. Deutscher Ärzte-Verlag, 2004.
- Madea** B, Musshoff F, Knock-out drugs: their prevalence, modes of action, and means of detection. *Deutsches Ärzteblatt international*, 2009. 106(20):341-7.
- Maitre** M, The gamma-hydroxybutyrate signalling system In Brain: Organization and functional implications. *Progr Neurobiol*, 1997. 51: 337–61.
- Mayer** G, Kotterba S, Narkolepsie- Diagnose und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt*, 2001. 98(5):249-254.
- McGee** MB, Jejurikar SG, Van Berkomp LC, A Double Homicide as a Result of Chloroform Poisoning. *J. Forens. Sci.*, 1987. 32:1453–1459.
- Merckel** C, Auwärter V, Simmert D, Pragst F, γ -Hydroxybuttersäure (GHB) in notfallmedizinischen Proben: Bestimmung durch HS-SPME/GC-MS und Fallbeispiele. *Toxichem u. Krimtech.*, 2003. 70:93-98.
- Meyer** v L, K.O.-Mittel. *Toxichem u. Krimtech*, 1998. 65:9-10.
- Meyer** v L, pers. Mitteilung, 2011.
- Moriya** F, Hashimoto Y, Site-dependent production of gamma-hydroxybutyric acid in the early postmortem period. *Forensic science international*, 2005. 148(2-3):139-42.
- Mußhoff** F, Madea B, Analytical pitfalls in hair testing. *Anal. Bioanal. Chem.*, 2007. 388:1475–1494
- Nashelsky** MB, Dix JD, Adelstein EH, Homicide Facilitated by Inhalation of Chloroform. *J. Forens. Sci.*, 1995. 40:134–138.
- Németh** Z, Kun B, Demetrovics Z, The involvement of gamma-hydroxybutyrate in reported sexual assaults: a systematic review. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 2010. 24(9):1281-7.
- Nightingale** S, From the Food and Drug Administration (warning about GHB). *J Am Med Assoc.*, 1991. 265:1802.
- Okun** MS, Boothby LA, Bartfield RB, Doering PL, GHB an important pharmacologic and clinical update. *J Pharm Pharm Sci*, 2001. 4:167-75.
- Palatini** P, Tedeschi L, Frison G, Dose-dependent absorption and elimination of gamma-hydroxybutyric acid in healthy volunteers. *European J Clin Pharmacol*, 1993. 45: 353–6.
- Pallenbach** E, Der Horrortrip aus der Plastikflasche. *Dt. Apothekerz.*, 1999. 139. Jahrgang. 43:58-63.
- Riße** M, Erdmann F, Schütz H, Weiler G, Multiple homicides as a result of chloroform poisoning: case report and experimental study. *Forens. Sci. International*, 2001. 124:209–213.
- Roth** RH, Giarman NJ, GBL and GHB—distribution and metabolism. *Biochem Pharmacol*, 1966. 15:1333–1337.
- Roth** RH, Giarman NJ, Conversion in vivo of GABA to GHB in mammalian brain. *Biochem Pharmacol*, 1969. 3:247–250.

LITERATURVERZEICHNIS

- Sauer** SW, Bioenergetik und Biochemie bei zerebralen Organoazidopathien am Beispiel der Glutaryl-CoA-Dehydrogenase-Defizienz und der Succinatsemialdehyd-Dehydrogenase-Defizienz, Heidelberg, Univ., Diss., 2006.
- Schläpfer** M, Bovens M, Nachweis von γ -Hydroxybutyrat (GHB), γ -Butyrolacton (GBL) und 1,4-Butandiol (BD) in Getränken. Toxichem u. Krimtech., 2007. 74:55–58.
- Schomburg** G, Gaschromatographie: Grundlagen, Praxis, Kapillartechnik. 2. Auflage. VHC-Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1987.
- Schütz** H, Benzodiazepines – A Handbook. Basic Data, Analytical Methods, Pharmacokinetics and Comprehensive Literature. Springer-Verlag, 1982. Berlin Heidelberg New York.
- Schütz** H, Benzodiazepines II – A Handbook. Basic Data, Analytical Methods, Pharmacokinetics and Comprehensive Literature. Springer-Verlag, 1989. Berlin Heidelberg New York.
- Schütz** H, Screening von Drogen und Arzneimitteln mit Immunoassays. 3. Auflage. Wiss. Verlagsabteilung, Abbott GmbH, 1999. Wiesbaden.
- Schütz** H, Die Benzodiazepinstory. In: Toxikologie psychisch aktiver Substanzen. Proceedings XVI. Symposium der GTFCh (Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie), 2009. 87–98 Jena
- Schütz** H, Jansen M, Verhoff MA, Dettmeyer R, Vom Alkohol zum Liquid Ecstasy (GHB). Ein Überblick über alte und moderne K.-o.-Mittel. Teil 1: Historische und klassische K.-o.-Mittel. Arch. Kriminol., 2011. 228(3):89.
- Schütz** H, Jansen M, Verhoff MA, Dettmeyer R, Vom Alkohol zum Liquid Ecstasy (GHB). Ein Überblick über alte und moderne K.-o.-Mittel. Teil 2: Benzodiazepine und andere Sedativa / Hypnotika. Arch. Kriminol., 2011. 228(5):145.
- Schütz** H, Jansen M, Verhoff MA, Dettmeyer R, Vom Alkohol zum Liquid Ecstasy (GHB). Ein Überblick über alte und moderne K.-o.-Mittel. Teil 3: γ -Hydroxybuttersäure (GHB / Liquid Ecstasy). Arch. Kriminol., 2011. 228(5):151.
- Schwartz** RH, Milteer R, LeBeau MA, Drug-facilitated sexual assault ('date rape'). South Med J, 2000. 23:141-6.
- Schwerd** W et al., Kurzgefaßtes Lehrbuch der Rechtsmedizin. Deutscher Ärzte Verlag, 1975.
- Schweizerisches Toxikologisches Informationszentrum**, Gammahydroxybutyrat (GHB), Gammabutyrolacton (GBL), 1,4-Butandiol (BD). Factsheet GHB, 2009. 1–7.
- Shearow** A, Huege K, Bogenschütz K, Simultaneous determination of gamma-hydroxybutyric acid (GHB) and gamma-butyrolactone (GBL) in beverages. Deutsche Metrohm GmbH & Co. KG, 2010. Filderstadt.
- Shima** N et al., Urinary endogenous concentrations of GHB and its isomers in healthy humans and diabetics. Forensic science international, 2005. 149(2-3):171-9.
- Silbernagel** S, Despopoulos A, Taschenatlas Physiologie. 7. Auflage. Georg Thieme Verlag, 2007. Stuttgart.
- Stein** LAR et al., A web-based study of gamma hydroxybutyrate (GHB): patterns, experiences, and functions of use. The American journal on addictions / American Academy of Psychiatrists in Alcoholism and Addictions, 2011. 20(1):30-9.
- Stein** M, Stellungnahme zur nicht geringen Menge von Gamma-Hydroxybuttersäure. Toxichem und Krimtech., 2003. 70:87–92.
- Steinecke** H, Beitrag zur Bewertung von γ -Hydroxybuttersäure (GHB) – Konzentrationen im Blut lebender Personen sowie in postmortalen Blutproben. Toxichem u. Krimtech., 2007. 74:150-165.
- Steinecke** H, Es besteht Veranlassung, den Entscheidungswert zur Differenzierung endo- / exogener GHB - Blutspiegel auf 1 g / ml abzusenken ! Toxichem Krimtech., 2008. 75:80-82.

LITERATURVERZEICHNIS

- Steinecke H**, Ein weiterer Beitrag zur Bewertung von γ -Hydroxybuttersäure (GHB) im Blut – Gerichtsentscheid zu einem Verkehrsdelikt. Toxichem Krimtech., 2008. 76(2):124.
- Sternbach LH**, 1,4-Benzodiazepines – Chemistry and some aspects of the structure – activity relationship. Angew. Chem. (int. Ed.), 1971. 10:34–43.
- Sternbach LH**, The benzodiazepine story. Progr. Drug Res., 1978. 22:230–263.
- Tunnicliff G**, Sites of action of gamma-hydroxybutyrate (GHB)- a neuroactive drug with abuse potential. J Toxicol Clin Toxicol, 1997. 35:581-91.
- Vendura K**, Strauch H, Pragst F, Prügel M, Tödliche Chloroformvergiftung mit Anschlußstraftat. Arch. Kriminol., 1997. 198:83–88.
- Vickers MD**, Gammahydroxybutyric acid. Int Anaesthesiol Clin, 1969. 7:75-89.
- Villain M**, Ultra-rapid procedure to test for gamma-hydroxybutyric acid in blood and urine by gas chromatography-mass spectrometry. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2003. 15;792(1):83-7.
- Wang Q**, Han Y, Xue H, Ligands of the GABA_A –Receptor Benzodiazepine Binding Site. CNS Drug Reviews, 1999. 5:125.
- Winkler**, Ueber Chloroformierung zum Zweck der leichteren Verübung von Verbrechen. Vjschr ger. Med., 1875. 23:98–102.
- Zandt D**, Optimiertes Verfahren zum Nachweis und zur Quantifizierung von γ -Hydroxybuttersäure [Gamma-Hydroxybuttersäure] (GHB) in Blutproben : Bestimmung von endogenen und postmortalen GHB-Werten mittels GC-MS-Analyse. Gießen, Univ., Diss., 2007.

Internetadressen:

Deutsche Narkolepsie-Gesellschaft e.V. – www.dng-ev.de

Kongressvorträge:

Jansen M, Erdmann F, Schütz H, Verhoff MA, Weiler G., 2006. Lagerungsstabilität von γ -Hydroxybuttersäure (GHB) in prä- und postmortalen Blutproben. 15. Frühjahrstagung der Region Nord der DGRM, 09.-10.06.2006, Dresden

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abbildung 1** (S. 10): „Lehrradierung“ von Picat aus dem 18. Jahrhundert
- Abbildung 2** (S. 12): „Abbau von GHB“ aus Lyon RC et al., Synthesis and catabolism of gamma-hydroxybutyrate in SH-SY5Y human neuroblastoma cells: role of the aldo-keto reductase AKR7A2. The Journal of biological chemistry, 2007.282(36):25986-92.
- Abbildung 3** (S. 13): Die Blendung des Kyklopen (Gemälde von Alessandro Alori 1535 – 1607)
- Abbildung 4** (S. 14): Judith enthauptet Holofernes (Gemälde von Artemisia Gentileschi 1612 / 1613)
- Abbildung 5** (S. 15): Dinnerparty bei James Young Simpson in Edinburgh (zeitgenössische Karikatur, 1874)
- Abbildung 6** (S. 17): Protokoll von Leo Hendrik Sternbach während seines ersten Selbstversuchs mit 50 mg Chlordiazepoxid (Librium®) (Sternbach, persönliche Mitteilung)
- Abbildung 7** (S. 18): Sternbach und die Benzodiazepine (Copyright STERN / Wandrey)
- Abbildung 8** (S. 23): „Alternativer Entstehungsweg von GHB“ aus Breitzkreuz KE et al., A novel gamma-hydroxybutyrate dehydrogenase: identification and expression of an Arabidopsis cDNA and potential role under oxygen deficiency. The Journal of biological chemistry, 2003. 278(42):41552-6.
- Abbildung 9** (S. 24): Synthesis of GABA from glutamate and degradation to succinate via the semialdehyde, Copyright © David E. Volk; David E. Volk
- Abbildung 10** (S. 24): Strukturformel GABA, www.chemgapedia.de
- Abbildung 11** (S. 30): Allgemeiner Aufbau eines Gaschromatographen, www.chemgapedia.de
- Abbildung 12** (S. 34): Van Deemter- Gleichung, www.chemgapedia.de
- Abbildung 13** (S. 38): Prinzip eines Quadrupol- Massenspektrometers, <http://lp.uni-goettingen.de/get/image/6428>
- Abbildung 14** (S. 39): Funktionsweise eines Quadrupolanalysators, www.chemgapedia.de
- Abbildung 15** (S. 47): Kalibrationsfunktion (B.E.N/Version 2.0), Zandt Dissertation, 2007
- Abbildung 16** (S. 49): Versuchsaufbau der Probenlagerung
- Abbildung 17** (S. 50): GC/MS Bild der Analyse, Bildschirmfotographie unseres Labor-PC

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abbildung 18** (S. 54): GHB- Konzentration während der Lagerung der Vitalvollblutprobe „I“: 53 Jahre, männlich
- Abbildung 19** (S. 55): GHB- Konzentration während der Lagerung der Vitalvollblutprobe „II“: 32 Jahre, männlich
- Abbildung 20** (S. 56): GHB- Konzentration während der Lagerung der Vitalvollblutprobe „III“ : 40 Jahre, weiblich
- Abbildung 21** (S. 57): GHB- Konzentration während der Lagerung der Vitalvollblutprobe „IV“: 19 Jahre, weiblich
- Abbildung 22** (S. 58): GHB- Konzentration während der Lagerung der Vitalvollblutprobe „V“ : 35 Jahre, männlich
- Abbildung 23** (S. 59): GHB- Konzentration während der Lagerung der postmortalen Blutprobe „Se 231“: 42 Jahre, männlich
- Abbildung 24** (S. 60): GHB- Konzentration während der Lagerung der postmortalen Blutprobe „Se 233“: 53 Jahre, männlich
- Abbildung 25** (S. 61): GHB- Konzentration während der Lagerung der postmortalen Blutprobe „Se 240“: 74 Jahre, männlich
- Abbildung 26** (S. 62): GHB- Konzentration während der Lagerung der postmortalen Blutprobe „Se 241“: 64 Jahre, weiblich
- Abbildung 27** (S. 63): GHB- Konzentration während der Lagerung der postmortalen Blutprobe „Se 248“: 79 Jahre, weiblich
- Abbildung 28** (S. 64): GHB- Konzentration während der Lagerung der Vitalserumprobe „A“: 35 Jahre, männlich
- Abbildung 29** (S. 65): GHB- Konzentration während der Lagerung der Vitalserumprobe „B“ 21 Jahre, weiblich
- Abbildung 30** (S. 75): Strukturformel GBL (γ -Butyrolacton, Butyro-1,4-lacton), www.wikipedia.de, Artikel: „ γ -Butyrolacton“
- Abbildung 31** (S. 76): Strukturformel GHB (4-Hydroxybutansäure, „Liquid Ecstasy“), www.wikipedia.de, Artikel: „4-Hydroxybutansäure“
- Abbildung 32** (S. 76): Strukturformel BDO (1,4-Butandiol, Tetramethylenglycol, Butan-1,4-diol), www.wikipedia.de, Artikel: „1,4-Butandiol“
- Abbildung 33** (S. 77): Beispiel für GBL als Reinigungsmittel
[HTTP://CMC.SUPERHOST.PL/MAGIC/ZDJECIA/SAMPLEMAGIC.JPG](http://CMC.SUPERHOST.PL/MAGIC/ZDJECIA/SAMPLEMAGIC.JPG)

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1 (S. 22):	Übersicht von Einzeldosen GHB und deren zu erwartende Wirkung nach Beike et al, 2009
Tabelle 2 (S. 22):	Dosis-Wirkungsverhältnis von GHB nach Stein et al, 2003
Tabelle 3 (S. 46):	Retentionszeiten und Targetionen von GHB und dem internen Standard, Zandt , Dissertation, 2007
Tabelle 4 (S. 54):	GHB- Konzentration während der Lagerung der Vitalvollblutprobe „V“: 53 Jahre, männlich
Tabelle 5 (S. 55):	GHB- Konzentration während der Lagerung der Vitalvollblutprobe „V“: 32 Jahre, männlich
Tabelle 6 (S. 56):	GHB- Konzentration während der Lagerung der Vitalvollblutprobe „V“: 40 Jahre, weiblich
Tabelle 7 (S. 57):	GHB- Konzentration während der Lagerung der Vitalvollblutprobe „V“: 19 Jahre, weiblich
Tabelle 8 (S. 58):	GHB- Konzentration während der Lagerung der Vitalvollblutprobe „V“: 35 Jahre, männlich
Tabelle 9 (S. 59):	GHB- Konzentration während der Lagerung der postmortalen Blutprobe „Se 231“: 42 Jahre, männlich
Tabelle 10 (S. 60):	GHB- Konzentration während der Lagerung der postmortalen Blutprobe „Se 233“: 53 Jahre, männlich
Tabelle 11 (S. 61):	GHB- Konzentration während der Lagerung der postmortalen Blutprobe „Se 240“: 74 Jahre, männlich
Tabelle 12 (S. 62):	GHB- Konzentration während der Lagerung der postmortalen Blutprobe „Se 241“: 64 Jahre, weiblich
Tabelle 13 (S. 63):	GHB- Konzentration während der Lagerung der postmortalen Blutprobe „Se 248“: 79 Jahre, weiblich
Tabelle 14 (S. 64):	GHB- Konzentration während der Lagerung der Vitalserumprobe „A“: 35 Jahre, männlich
Tabelle 15 (S. 65):	GHB- Konzentration während der Lagerung der Vitalserumprobe „B“: 21 Jahre, weiblich
Tabelle 16 (S. 68):	Stadien der Alkoholwirkung (mod. nach Schwerd)
Tabelle 17 (S. 71):	Äquivalenzdosen und Eliminationshalbwertszeiten wichtiger Benzodiazepinderivate nach Schütz H, Benzodiazepines-A Handbook, Basic Data, Analytical Methods, Pharmacokinetics and Comprehensive Literature. Springer-Verlag, 1982. Berlin Heidelberg New York

Anhang

I VALIDIERUNGSPROTOKOLL

Das vorliegende Validierungsprotokoll wurde mit dem Programm Valistat 1.0 erstellt.

Validierungsprotokoll

Titel	GHB-Konzentration
ID-Code	Zandt

Angaben zur Methode

Kurzbezeichnung der Methode (ggf. Nr. der SOP)	GHB-Nachweis im Vollblut mittels GC/MS Derivatisierung: Silylierung Target:m/z 233 Qualifier1:m/z 234 Qualifier2:m/z 235
Anwendungsgebiet	BTM-Verstoß
Arbeitsbereich	0 bis 50 mg/L
Analyt	γ -Hydroxy-Butyrat
Weitere bestimmbare Analyte	

Verantwortlichkeiten

Leiter der Validierung	Daniel Zandt, Dr. Erdmann
Beteiligte Mitarbeiter	
Bearbeitungszeitraum	1.1.2004 bis 1.7.2004
Methode gültig erklärt am	1.8.2004
Methode ungültig erklärt am	entfällt
Zusammenfassung und Bewertung	

Inhaltsverzeichnis

1. Arbeitsbereich und Kalibrationsmodell

- A. Target
 - A.1 Prüfung auf Varianzhomogenität (F-Test)
 - A.2 Prüfung auf Linearität (Mandel-Test)

- B. Qualifier
 - B.1 Prüfung auf Varianzhomogenität (F-Test)
 - B.2 Prüfung auf Linearität (Mandel-Test)

2. Genauigkeit

- A. Niedrige Konzentration (QC1)
 - A.1. Wiederholpräzision
 - A.2. Laborpräzision
 - A.3. Richtigkeit
- B. Mittlere Konzentration (QC2)
 - B.1. Wiederholpräzision
 - B.2. Laborpräzision
 - B.3. Richtigkeit

C. Hohe Konzentration (QC3)

- C.1. Wiederholpräzision
- C.2. Laborpräzision
- C.3. Richtigkeit

3. Grenzwerte

- 3.1. Bestimmung der Nachweisgrenze (schwaches Ion)
- 3.2. Bestimmung der Bestimmungsgrenze (intensives Ion)

4. Wiederfindung

- 5.1. Bestimmung der Wiederfindung für niedrige Konzentration
- 5.1. Bestimmung der Wiederfindung für hohe Konzentration

1. Arbeitsbereich und Kalibrationsmodell

A. Target

	Leerwert	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	0,00	1,00	5,00	10,00	20,00	30,00	40,00	50,00		
1	0,006	0,09	0,50	0,84	1,76	2,62	3,31	4,10		
2	0,007	0,10	0,51	0,86	1,77	2,65	3,38	4,22		
3	0,02	0,10	0,51	0,85	1,76	2,63	3,35	4,12		
4	0,03	0,12	0,52	0,86	1,79	2,62	3,35	4,23		
5	0,009	0,10	0,50	0,88	1,77	2,68	3,26	4,23		
6	0,02	0,10	0,50	0,84	1,77	2,60	3,21	4,06		
7										
8										
9										
10										

Mittelwert	0,02	0,10	0,51	0,86	1,77	2,63	3,31	4,16		
SD	0,009543	0,009832	0,008165	0,015166	0,010954	0,028048	0,064187	0,075631		
Varianz	0,000091	0,000097	0,000067	0,00023	0,00012	0,000787	0,00412	0,00572		
Werte	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00		

ANHANG

Grubbs-Test auf Straggler (Signifikanz: 95%)

Extremwert	0,03	0,12	0,52	0,88	1,79	2,68	3,21	4,06		
Prüfwert	1,54	1,86	1,63	1,65	1,83	1,66	1,56	1,32		
Tabellenwert	1,82	1,82	1,82	1,82	1,82	1,82	1,82	1,82		
Straggler?	nein	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein		

Grubbs-Test auf Ausreißer (Signifikanz: 99%)

Tabellenwert	1,94	1,94	1,94	1,94	1,94	1,94	1,94	1,94		
Ausreisser?	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein		

F-Test auf Varianzhomogenität (Signifikanz: 99%)

Kalibrator 1 und 6

Prüfwert	59,17
Tabellenwert	10,97
gegeben?	Nein

Mandel-F-Test auf Linearität (Signifikanz: 99%)

Prüfwert	Voraussetzungen nicht erfüllt !
Tabellenwert	Bitte Bereich einschränken
gegeben?	oder gewichtete Regression !

B. Qualifier

	Leerwert	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	0,00	1,00	5,00	10,00	20,00	30,00	40,00	50,00		
1	0,008	0,083	0,49	0,83	1,71	2,57	3,25	4,00		
2	0,007	0,11	0,51	0,85	1,71	2,60	3,28	4,10		
3	0,02	0,10	0,51	0,83	1,73	2,58	3,29	4,06		
4	0,03	0,12	0,52	0,86	1,76	2,52	3,28	4,11		
5	0,01	0,09	0,49	0,89	1,73	2,59	3,18	4,18		
6	0,02	0,10	0,49	0,82	1,71	2,55	3,19	4,00		
7										
8										
9										
10										

Mittelwert	0,02	0,10	0,50	0,85	1,73	2,57	3,25	4,08		
SD	0,009042	0,013323	0,013292	0,02582	0,019748	0,029269	0,048477	0,069785		
Varianz	0,000082	0,000178	0,000177	0,000667	0,00039	0,000857	0,00235	0,00487		
Werte	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00		

Grubbs-Test auf Straggler (Signifikanz: 95%)

Extremwert	0,03	0,12	0,52	0,89	1,76	2,52	3,18	4,18		
Prüfwert	1,57	1,46	1,38	1,68	1,77	1,65	1,34	1,50		
Tabellenwert	1,82	1,82	1,82	1,82	1,82	1,82	1,82	1,82		
Straggler?	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein		

ANHANG

Grubbs-Test auf Ausreißer (Signifikanz: 99%)

Tabellenwert	1,94	1,94	1,94	1,94	1,94	1,94	1,94	1,94		
Ausreisser?	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein		

F-Test auf Varianzhomogenität (Signifikanz: 99%)

Mandel-F-Test auf Linearität (Signifikanz: 99%)

Kalibrator 1 und 6

Prüfwert	
Tabellenwert	10,97
Homogen?	Nein

Prüfwert	Voraussetzungen nicht erfüllt !
Tabellenwert	Bitte Bereich einschränken
Linear?	oder gewichtete Regression !

2.

Genauigkeit

A. Niedrige

Konzentration

1,00 mg/L

(QC1):

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	Tag 8
1	0,801	1,09	1,19	0,92	0,90	0,92	1,08	1,11
2	0,896	0,98	1,02	1,18	1,03	1,00	1,10	0,79
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								

Mittelwert	0,8485	1,035	1,105	1,05	0,965	0,96	1,09	0,95
SD	-15,15	3,50	10,50	5,00	-3,50	-4,00	9,00	-5,00
Varianz	0,067175	0,077782	0,120208	0,183848	0,091924	0,056569	0,014142	0,226274
RSD, %	7,92	7,52	10,88	17,51	9,53	5,89	1,30	23,82

Kenndaten		Wiederholpräzision		Laborpräzision		Richtigkeit	
MW (ges.)	1,000	SD	0,123	SD	0,123	Abw.	0,000
SD	0,122	RSD, %	12,34	RSD, %	12,34	Bias, %	0,04
RSD, %	12,22						

ANHANG

C. Hohe Konzentration (QC3): 50,00 mg/L

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	Tag 8
1	49,61	54,25	52,68	57,50	54,30	51,76	49,92	51,96
2	51,23	50,07	50,29	51,30	50,21	50,03	51,22	56,14
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								

Mittelwert	50,42	52,16	51,485	54,40	52,255	50,895	50,57	54,05
SD	0,84	4,32	2,97	8,80	4,51	1,79	1,14	8,10
Varianz	1,145513	2,955706	1,689985	4,384062	2,892067	1,223295	0,919239	2,955706
RSD, %	2,27	5,67	3,28	8,06	5,53	2,40	1,82	5,47

	Kenndaten		Wiederholpräzision		Laborpräzision		Richtigkeit
MW (ges.)	52,03	SD	2,54	SD	2,54	Abw.	2,03
SD	2,36	RSD, %	4,88	RSD, %	4,88	Bias, %	4,06
RSD, %	4,54						

3. Grenzwerte (DIN 32645)

	Ion		
	Kalibrator	Target	Qualifier
	mg/L	arearatio	arearatio
1	0,00	0,015333	0,015833
2	1,00	0,101667	0,1005
3	5,00	0,506667	0,501667
4	10,00	0,855	0,846667
5	20,00	1,77	1,725
6	30,00	2,633333	2,568333
7	40,00	3,31	3,245
8	50,00	4,16	4,075
9			
10			
Wertepaare		8	8
Messungen		6	6
Signifikanz		99,0	90,0
k-Wert		3	3

Ausreisser-F-Test

Kalibrator Nr.

Prüfwert

Kritischer-Wert

Ausreisser?

Ion
Target Qualifier

6	6
4,9400	4,4600
16,2500	4,0600
nein	ja

Linearitäts-Mandel-Test

Prüfwert

Kritischer-Wert

Linear?

4,3800	4,4800
16,2500	4,0600
ja	nein

Grenzwerte

Alpha-Fehler

Ergebnisunsicherheit

1	10	%
33,33	33,33	%

Nachweisgrenze

Erfassungsgrenze

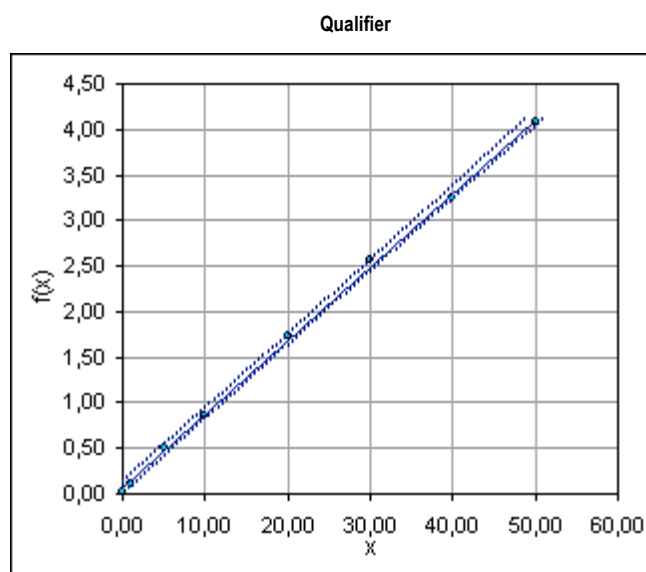
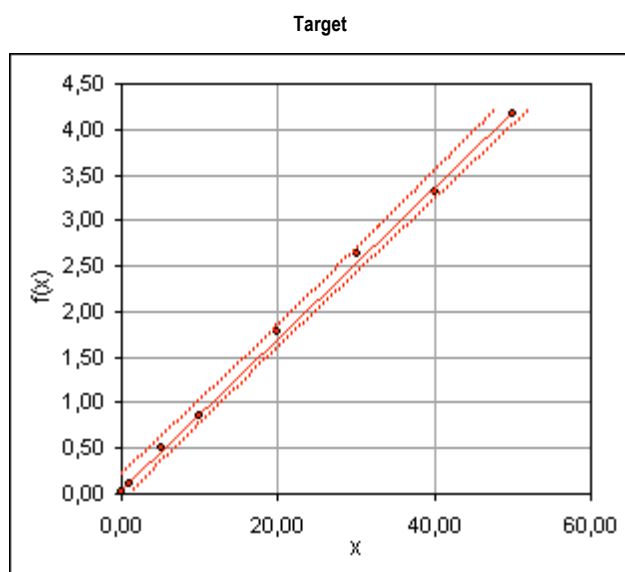
Bestimmungsgrenze

Bestimmungsgrenze

1,5307	0,6442
3,0615	1,2883
5,0151	2,4145
4,9844	2,4982

(Näherung)

(exakt)



Lineare Funktionen

und

Vertrauensbereiche

$$f(x) = a \cdot x + b$$

$$a = 0,08278 \pm 0,0045$$

$$b = 0,05483 \pm 0,1182$$

Vertrauensbereich

$$a_{\min} = 0,08728 \quad b_{\min} = 0,17303$$

$$a_{\max} = 0,07828 \quad b_{\max} = -0,06337$$

$$f(x) = a \cdot x + b$$

$$a = 0,08098 \pm 0,00212$$

$$b = 0,05564 \pm 0,05567$$

Vertrauensbereich

$$a_{\min} = 0,08310 \quad b_{\min} = 0,11131$$

$$a_{\max} = 0,07886 \quad b_{\max} = -0,00003$$

5. Wiederfindung

Konzentration: 1,0 Mg/L

(niedrig)

	Lösemittel	Matrix
1	0,116	15000,0
2	0,144	0,043
3	0,104	0,043
4	0,101	0,038
5	0,101	0,04
6	0,103	0,041
7		
8		
9		
10		

Mittelwert	0,1115	0,04117
SD	0,0169	0,0019
Varianz	0,00029	0,00
Anzahl der Werte	6	6

Wiederfindung, %	36,92
SD, %	4,11

Konzentration: 50,0 mg/L

(hoch)

	Lösemittel	Matrix
1	4,17	1,68
2	4,16	1,68
3	4,28	1,76
4	4,35	1,73
5	4,4	1,68
6	4,43	1,72
7		
8		
9		
10		

Mittelwert	4,29833	1,70833
SD	0,1151	0,0337
Varianz	0,013	0,001
Anzahl der Werte	6	6

Wiederfindung, %	39,74
SD, %	1,08

II VOTUM DER ETHIKKOMMISSION

JUSTUS-LIEBIG-

UNIVERSITÄT
GIESSEN

FACHBEREICH 11



Medizin

DEKANAT

ETHIK-KOMMISSION
am Fachbereich MedizinEthik-Kommission, Gaffkystr. 11c, D-35385 GießenHerrn
Prof. Dr. rer. nat. H. Schütz
Institut für Rechtsmedizin
Frankfurter Str. 58

35385 Gießen

Vorsitz: Prof. Dr. Drs. h.c. K. Federlin
Gaffkystr. 11c
D-35385 Gießen
Tel.: (0641)99-47660/42470Gießen, den 2. März 2004
Az.: Prof.Fed./Erb**Unser Zeichen: 23/04**
Sitzung am: 19.02.2004**Titel:** Ermittlung von Normalwerten für Gammahydroxybuttersäure im Blut bzw. Serum.Es handelt sich um eine Erstbegutachtung für den Leiter der Klinischen Prüfung (LKP)
Es handelt sich um eine Anschlussbegutachtung

Eingesandte Unterlagen:

- ☐ Vorbegutachtung(en) durch andere Ethik-Kommissionen
- ☒ Formalisierter Antrag
- ☒ Ausführliche Darstellung des Vorhabens (Studienprotokoll, Version vom ...)
- ☐ Investigators Brochure, Version
- ☐ Amendment, Version ...
- ☐ Patienten/Probanden-Information, Version vom ...
- ☐ Einwilligungserklärung der Patienten/Probanden, Version vom ...
- ☐ Nachweis der Versicherung
- ☐ Police vom
- ☐ Abteilungsleiter-Haftpflicht-Versicherung
- ☐ Andere Versicherungen (z.B. Wegeversicherung), Police vom ...

Der Antrag wurde unter ethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und rechtlichen Gesichtspunkten geprüft. Soweit betreffend, wurde **das auf Seite 2 wiedergegebene Protokoll** unter Berücksichtigung des Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community (ICH-GCP) erstellt. Es bezieht sich auf die vorgelegte Fassung des Antrags.

Forderungen der Ethik-Kommission, soweit darin aufgeführt, wurden inzwischen erfüllt.

Sie stimmt dem Vorhaben zu.

Sie stimmt dem Vorhaben unter Auflagen zu (siehe S. 2).

Sie stimmt dem Vorhaben nicht zu (siehe S. 2).

Die Ethik-Kommission erwartet, daß ihr bis 31.12.04 ohne Aufforderung ein kurzer Bericht auf beigefügtem (roten) Formblatt übermittelt wird. Er soll mitteilen, ob das Ziel der Studie erreicht wurde, ob ethische, medizinisch-wissenschaftliche oder rechtliche Probleme aufgetreten sind, und ob das Ergebnis publiziert ist/wird. Unabhängig davon ist die Ethik-Kommission über alle Änderungen des Prüfplans zu unterrichten. Ihr sind alle schweren unerwünschten Wirkungen mitzuteilen, soweit sie im Bereich der Zuständigkeit dieser Ethik-Kommission aufgetreten sind. Bei überregionalen Studien sind sie auch dem LKP mitzuteilen.

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters der klinischen Prüfung und der an der Prüfung teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethik-Kommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Auszug aus dem Protokoll der Kommissionsitzung vom 19.02.2004:

Für den Antragsteller informiert Herr Prof. Weiler die Kommission. Ziel ist die Ermittlung von Normalwerten für Gammahydroxybuttersäure (GHB), deren Konzentration im gesunden Organismus nicht genau bekannt ist. Entsprechende Normalwerte sind jedoch erforderlich, um in der forensischen Medizin den Nachweis von artifiziell zugeführter GHB zu ermöglichen. GHB oder "Liquid-Ecstasy" wird missbräuchlich als sog. k.o.-Mittel benutzt. Die Erfassung von Normalwerten soll aus Blutrestmaterial der Blutbank erfolgen, welches für klinische Zwecke nicht benötigt wird, sondern entsorgt werden muss. Für die Studie kann das für ähnliche Zwecke erarbeitete Formular mit Patienteninformationen im Rahmen einer Blutspende benutzt werden. Die Kommission stimmt dem Vorhaben zu.

(Ende)



(Prof. Dr. Drs. h.c. K. Federlin)

Die Namen der bei dieser Sitzung anwesenden Mitglieder sind durch Unterstreichung hervorgehoben.

Mitglieder: Frau Dr. Blütters-Sawatzki (Pädiatrie); Dr. Bödeker (Informatik); Prof. Breithaupt (Klinische Pharmakologie); Herr Brumhard (Pharmazie); Prof. Federlin, Vorsitzender (Innere Medizin); Prof. Schapp (Bürgerliches Recht); Prof. Schmidt (Pharmakologie); Prof. Schwemme, stv. Vorsitzender (Chirurgie); Prof. Weiler (Rechtsmedizin).

Vertreter: Prof. Dudeck (Informatik); Dr. Gödicke (Bürgerliches Recht); Frau Prof. Kemkes-Matthes (Innere Medizin); Frau Kreckel (Pharmazie); Prof. Künzel (Gynäkologie); Prof. Lasch (Innere Medizin); Dr. Repp (Pharmakologie), PD Dr. Rißé (Rechtsmedizin).

III DANKSAGUNG

Mein Dank gilt allen, die mich auf meinem Weg zur Dissertation unterstützt haben und allen, die zum Gelingen meiner Arbeit beigetragen haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Harald Schütz, Herrn Prof. Dr. Marcel A. Verhoff und meinem technischen Betreuer Herrn Dr. Freidoon Erdmann, die mich in allen Bereichen sehr kompetent, freundlich und geduldig unterstützt haben und stets für meine fachlichen Fragen und persönlichen Anliegen erreichbar waren.

Mein persönlicher und großer Dank gilt Herrn Marco Becker, Herrn Markus Schwinn, Herrn Kai Edler, Frau Nathalie Schliwa und Frau Wiebke Czech, welche mich mit großer Geduld, zuerst im Laborgeschehen angelernt und auch im Laufe meiner Arbeit stets sehr fürsorglich und kompetent unterstützt haben.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Frau Nicole Graf und Herrn Manfred Benner, welche mich über den gesamten Zeitraum immer wieder mit Proben aus den Sektionen versorgt haben.

Mein Dank gilt außerdem Herrn Prof. Dr. Thomas Riepert, der das „Entree“ zu dieser Arbeit schuf und ohne den ich wahrscheinlich nie zu dieser Dissertation gekommen wäre.

Bedanken möchte ich mich ebenfalls bei Herrn Prof. Dr. G. Weiler und Herrn Prof. Dr. Dr. R. Dettmeyer, die mir die Möglichkeit des praktischen Untersuchens der Fragestellung an ihrem Institut gaben.

Widmen möchte ich diese Arbeit meinen lieben Eltern Angelika und Klaus Jansen, die mich zu jeder Zeit durch ihr Vertrauen und ihren Stolz unterstützt haben und mir so über Hürden hinweggeholfen haben, deren Bewältigung ich mir selbst nicht zugetraut hätte.

IV ERKLÄRUNG

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift



mit ein selbstständ. Obern.
-15 ungar. und bosn. 1814-
ufig und gehörte 1797-1805 und 1814-
K. Nach dem Erdbeben von 1979
tern Abb. S. 2528.

K.-o.-Tropfen, umgangsspr
Mischungen (z. B. Schlafmittel
aufgrund ihres potenzierend
dämpfend auf das Zentralnerv
in krimineller Absicht, z. B.
engesetzt. Robert



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6214-9



9 783835 196214 9