

**Kritische Untersuchungen zur Bedeutung der
Bestätigungsanalyse bei Drogen-Immunoassays
und zu Risiken von Sparmaßnahmen
beim Drogenscreening**

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

**vorgelegt von Eva Sabine Magiera
aus Iserlohn**

Gießen 2008

Aus dem Medizinischen Zentrum für Ökologie

Institut für Rechtsmedizin

**Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Standort Gießen**

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. jur R. Dettmeyer

Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. H. Schütz

Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Bernd Hartmann

Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. jur R. Dettmeyer

Tag der Disputation: 03.12.2009

Inhaltsverzeichnis		Seite
1.1	Einleitung und Problemstellung	5
A)	<u>Theoretischer Teil</u>	8
2.	Bedeutung der Drogen und wichtige Eigenschaften einzelner Substanzgruppen	8
2.1.	Amphetamine	8
2.2.	Benzodiazepine	11
2.3.	Cannabinoide	13
2.4.	Kokain	16
2.5.	Opiate	19
3.	Analytische Grundlagen	22
3.1	Das Untersuchungsmaterial	22
3.1.1	Urin	22
3.1.2	Blut / Serum	23
3.1.3	Mageninhalt und Magenspülflüssigkeit	23
3.1.4	Pulver, Tabletten, Lösungen u.a.	23
3.1.5	Speichel / Schweiß	24
3.1.6	Haare	24
3.1.7	Auswahl des Untersuchungsmaterials	24
3.2	Probenvorbereitung (Präanalytik)	25
3.2.1	Flüssig-flüssig-Extraktion	25
3.2.2	Extrelut®-Säulen-Extraktion	25
3.2.3	Festphasenextraktion (Solid-Phase-Extraction / SPE)	25
3.2.4	Derivatisierung	25
3.3	Verfälschungs- und Manipulationsmöglichkeiten	26
3.4	Immunoassays	28
3.4.1	Grundlagen	28
3.4.2	Markierungs- und Detektionsmethoden	29
3.4.3	Der Radioimmunoassay (RIA)	29
3.4.4	Der Fluoreszenz-Polarisations-Immunoassay (FPIA)	30
3.4.5	Der Enzym-Immunoassay (EIA)	31
3.4.6	Der Cloned-Enzyme-Donor-Immunoassay (CEDIA)	32

3.4.7	Teststäbchen / Testkassetten	32
3.5	Gaschromatographie	33
3.6	Massenspektrometrie	35
B)	<u>Apparativer Teil</u>	37
4.0	Parameter und Durchführung der Messungen mit Immunoassays	37
4.0.1	Der Cut-Off-Wert	37
4.0.2	Kreuzreaktivität und Spezifität	38
4.1	Parameter und Durchführung der Messungen mittels Gaschromatographie / Massenspektrometrie (GC/MS)	39
C)	<u>Ergebnisse und Diskussion</u>	40
5.0	Fehlerhafter Ausschluß von Fremdstoffen aufgrund alleiniger Anwendung von Immunoassays	40
5.1	Falsch-negative Immunoassays (geringe Sensitivität)	41
5.2	Falsch-positive Immunoassays (geringe Spezifität)	41
5.3	Falsch interpretierte Immunoassays	42
5.4	Risiken von Sparmaßnahmen beim Drogenscreening	44
5.4.1	Strategie 1: Verzicht auf Drogentests	45
5.4.2	Strategie 2: Beschränkung des Untersuchungsauftrags	48
5.4.3	Strategie 3: Einführung von Rastern	49
5.4.4	Strategie 4: Poolpraktiken	50
5.5	Fehlerhafte Bestätigungsanalytik und ihre Auswirkungen	51
5.6	Notwendigkeit der Bestätigungsanalyse	54
6.	Technische Daten zu den immunchemischen Testsystemen	56
7.	Literatur	65
8.	Lebenslauf	71
9.	Dank	72
10.	Erklärung	73
11.	Glossar	74
12.	Verzeichnis der Abbildungen	75
13.	Verzeichnis der Tabellen	76
14.	Zusammenfassung und Abstract	77

1. Einleitung und Problemstellung

Der jährlich veröffentlichte Rauschgiftjahresbericht (Polizeiliche Kriminalstatistik) für die Bundesrepublik Deutschland des Bundeskriminalamtes belegt eine stetige Zunahme sowohl bei den allgemeinen Rauschgiftdelikten (Beschaffung und Handel) als auch bei den Konsumdelikten [34].

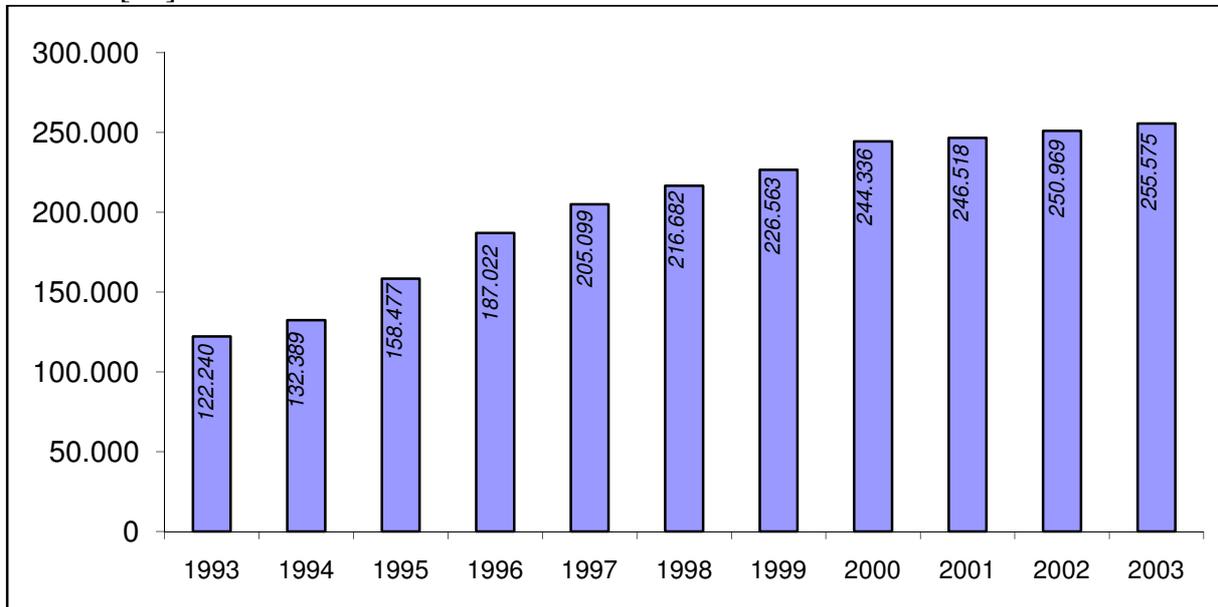


Abbildung 1: Entwicklung der Rauschgiftdelikte in der Bundesrepublik Deutschland (1993 – 2003) (Quelle: Polizeiliche Kriminalstatistik [34])

	Gesamtkriminalität		Rauschgiftdelikte		Anteil der Rauschgift- delikte an der Gesamt- kriminalität in %
	Total	Steigerung in %	Total	Steigerung in %	
1993	6750613		122240		1,81
1994	6537748	-3,2	132389	8,3	2,02
1995	6668717	2,0	158477	19,7	2,38
1996	6647598	-0,3	187022	18,0	2,81
1997	6586165	-0,9	205099	9,7	3,11
1998	6456996	-2,0	216682	5,6	3,36
1999	6302316	-2,4	226563	4,6	3,59
2000	6264723	-0,6	244336	7,8	3,90
2001	6363865	1,6	246518	0,9	3,87
2002	6507394	2,3	250969	1,8	3,86
2003	6572135	1,0	255575	1,8	3,89

Abbildung 2: Entwicklung der Rauschgiftdelikte im Verhältnis zur Gesamtkriminalität (1993 – 2003) (Quelle: Polizeiliche Kriminalstatistik [34])

Dieser Tendenz wollen alle verantwortlichen Stellen mit intensiver Beratung, aber auch mit verschärften Kontrollmaßnahmen und verstärkter Prävention begegnen. Insbesondere im forensisch-kriminalistischen Bereich ist in diesem Zusammenhang ein valider analytischer Nachweis unumgänglich, da frühere Aussagen und Geständnisse häufig im Verlauf von Gerichtsverfahren widerrufen werden, was wiederum einen reinen Indizienprozess zur Konsequenz hat, wobei die Beweislast bei den Ermittlungsbehörden liegt.

In der forensischen Toxikologie werden im Rahmen des Screenings und Nachweises von Drogen und anderen Fremdstoffen vor allem Blut, Serum und Urin als Untersuchungsmaterialien verwendet. Diese müssen allerdings in engem zeitlichem Zusammenhang mit der vollzogenen Straftat gewonnen (asserviert) werden, da sonst vor allem Metabolisierungs- und Eliminierungsvorgänge einen Nachweis der Droge verhindern können.

Das Zeitfenster, in dem eine Blut- bzw. Urinentnahme durchgeführt werden muss, erstreckt sich je nach Drogenart und Untersuchungsmaterial von wenigen Stunden bis zu einigen Tagen. Längere Zeitabschnitte können hinsichtlich einer Fremdstoffaufnahme allerdings mit Hilfe der Haaranalytik (s. 3.1.6) rekonstruiert werden.

Zur Erkennung und zum Nachweis von Drogen und anderen Fremdstoffen in Körperflüssigkeiten wurden früher hauptsächlich chromatographische und spektroskopische Methoden eingesetzt [2,6,7,16,17,19,20,25,29,33,37,48,50]. Inzwischen vollzog sich jedoch vor allem auf dem Gebiet der Suchanalyse (Screening) ein grundlegender Wandel, denn immunchemische Methoden (z.B. AMIA, ADx, AxSym, CEDIA, Drug-Screen, ELISA, EMIT, FRONTLINE, GLORIA, Imx, LIA, MTP, RIA, TDxFlx, TRIAGE) belegen weltweit nunmehr den ersten Platz unter den toxikologischen Screeningverfahren.

Immunoassays eignen sich vor allem zur orientierenden Erkennung von Drogen und Medikamenten, wenn man entweder unter Zeitdruck arbeiten muss (z.B. im Rahmen der Notfallanalytik) oder über keine teuren und bedienungsaufwändigen Analysengeräte, wie z.B. die Gaschromatographie / Massenspektrometrie (GC/MS) oder die Hochdruckflüssigkeitschromatographie / Massenspektrometrie (LC/MS), verfügt. Arbeitet man aber nur mit Immunoassays, so besteht ständig die Gefahr „falsch-positiver“ oder „falsch-negativer“ Testergebnisse, auf die im Rahmen dieser Arbeit näher eingegangen wird.

Ausführliche Literatur zum Thema „Immunoassays“ s. [10,14,25,27,42,43,49].

Besondere Bedeutung kommt folgenden Problemen und Fragestellungen zu, die sich aus der unmittelbaren klinisch- und forensisch-toxikologischen Laborpraxis ergaben und Gegenstand der vorliegenden Arbeit sind:

- **Fehlerhafter Ausschluß von Fremdstoffen aufgrund alleiniger Anwendung von Immunoassays**
- **Falsch-negative Immunoassays**
- **Falsch-positive Immunoassays**
- **Falsch interpretierte Immunoassays**
- **Risiken von Sparmaßnahmen beim Drogenscreening**
- **Fehlerhafte Bestätigungsanalytik und ihre Auswirkungen**
- **Notwendigkeit der Bestätigungsanalyse**

Zunächst sollen jedoch einige wichtige Fremdstoffklassen hinsichtlich Vorkommen, Entwicklung, Wirkung, Metabolismus sowie Ausscheidung beschrieben werden. Weiterhin wird auf präanalytische Probleme und analytische Grundlagen (Untersuchungsmaterial, Probenvorbereitung, Verfälschungs- und Manipulationsmöglichkeiten, Immunoassays, Gaschromatographie und Massenspektrometrie) eingegangen.

Im weiteren Teil der Arbeit werden kritische Untersuchungen zur Notwendigkeit der Bestätigungsanalyse von immunchemischen Screeningbefunden und Risiken von Sparmaßnahmen der unterschiedlichsten Art beschrieben und interpretiert.

A) Theoretischer Teil

2. Bedeutung der Drogen und wichtige Eigenschaften einzelner Substanzgruppen

Seit vielen Jahrhunderten nutzen Menschen psychotrope Substanzen um sich zu berauschen. Hinweise auf Drogengebrauch (Haschisch, Opiate und Nikotin) findet man bereits in Gewebeproben ägyptischer Mumien im Zeitraum 1.100 bis 400 vor Christus (Frohn [12]). Die Gründe für den Gebrauch der Rauschmittel sind vielseitig. Von großer Bedeutung ist die Sehnsucht der Menschen nach Euphorie und wenigstens vorübergehender Flucht vor Sorgen und Problemen des Alltags. Insbesondere bei jüngeren Menschen spielen beim Drogenkonsum auch der Wunsch „erwachsen zu wirken“ sowie die größere Akzeptanz in Gruppen Gleichaltriger und letztendlich schlicht Neugier auf das Unbekannte eine Rolle (Wanke [57]).

Die Drogen werden unterteilt in legale und illegale Drogen. Zu den legalen Drogen zählen Alkohol, Nikotin, Koffein und Medikamente, wobei man an dieser Stelle sagen muss, dass bei den Medikamenten die Grenzen zwischen Legalität und Illegalität teilweise fließend sind. So werden Betäubungsmittel oder Amphetamine zum Beispiel legal verordnet, andererseits sind bei diesen Substanzen auch häufig Missbräuche zu beobachten. Zu den illegalen Drogen zählt man Cannabis, Kokain, Heroin, LSD, Designerdrogen (z.B. Ecstasy) und andere Substanzen. Wegen der großen Bedeutung als „Ausweichdrogen“ und Substitutionshilfen wurden auch Benzodiazepine in die vorliegende Arbeit aufgenommen.

Die wichtigsten Eigenschaften sollen nachfolgend zusammengestellt werden:

2.1 Amphetamine [5,8,13,24,30,31,32]

Amphetamin, Dextroamphetamin und Methamphetamin werden als *Amphetamine* bezeichnet. Sie wurden 1932, im Sinn von synthetischen Ephedrin–Analogen, als Bronchodilatoren und zur Abschwellung der Nasenschleimhäute bei Erkältungen eingeführt. Während der folgenden 20 - 30 Jahre wurde Amphetamin auch als Medikament zur Appetitzügelung sowie zur Behandlung leichter Depressionen eingesetzt. Wegen seiner Fähigkeit die Stimmung anzuregen und die Ausdauer zu erhöhen, wurde beim Amphetamin die Gefahr der Abhängigkeitsentstehung zwar erkannt, jedoch wurde in den meisten Fällen der therapeutische Nutzen als weitaus höher eingestuft. Die verbreitete Verwendung von Amphetamin als Suchtmittel in den 60er und 70er Jahren führte zu einer strengen gesetzlichen Überwachung der Anwendung

von Amphetaminen und Methamphetaminen. In Deutschland war Meth-amphetamin bis 1988 unter dem Handelsnamen *Pervitin* erhältlich. Strukturverwandte Verbindungen werden in begrenztem Umfang weiterhin zur Behandlung einiger Krankheiten (z.B. der Narkolepsie) therapeutisch eingesetzt. Methylphenidat (*Ritalin*) und Fenetyllin (*Captagon*) wurden zeitweise als Amphetaminderivate missbraucht. Beide Substanzen unterliegen heute dem Betäubungsmittelgesetz, was eine einfache Rezeptverordnung unmöglich macht, entsprechend hat sich der Missbrauch verringert. Obwohl die chemische Struktur dem natürlich vorkommenden Halluzinogen Meskalin sehr ähnlich ist, sind die Wirkungseigenschaften völlig unterschiedlich. Auch zeigen Amphetaminderivate wie MDMA (Methylenedioxyamphetamin), MDA (Methylenedioxyamphetamin) und MDEA (Methylenedioxyethyl-amphetamin) chemische Ähnlichkeiten mit Amphetamin, ihre Wirkungen sind jedoch eindeutig anders als die der Amphetamine und der Halluzinogene. Die heute auf dem Markt zu findenden „Designer“-Amphetamine sind illegal aus strukturell und pharmakologisch ähnlichen Substanzen hergestellt, haben aber keine anerkannte medizinische Verwendung. Zu den „Designer“-Amphetaminen und Amphetamin-Analogen gehören unter anderem folgende Substanzen:

- **Ephedrin** wird zur Behandlung leichter Asthmaanfälle eingesetzt. Zusätzlich hat dieses eine schleimhautabschwellende Wirkung und wird in Nasensprays sowie oralen „Erkältungsmitteln“ eingesetzt.
- **MDA** (Love pill, love drug, speed for lovers) ist ein halluzinogenes Amphetaminderivat ohne jeglichen medizinischen Nutzen. Es wird meist oral appliziert, evtl. auch intravenös. Die übliche Dosis beträgt 50 bis 150 mg.
- **MDMA** (Ecstasy, Adam, XTC, Ecsta, love pills) hat eine euphorische Wirkung und erleichtert soziale Kontakte, wird jedoch nicht als halluzinogen eingestuft. MDMA hat keinen medizinischen Nutzen. Es wird wie MDA oral appliziert, evtl. auch i.v. verabreicht. Die übliche Dosis beträgt ebenfalls 50 bis 150 mg.
- **MDEA** (Eva, Eve) wird als Ersatz für MDMA propagiert. Die Wirkung ist ähnlich wie beim MDMA, jedoch weniger stark. Applikationsart und Dosierung siehe MDA.
- **Pseudoephedrin** hat ebenfalls ähnliche Wirkungen wie Ephedrin, jedoch einen geringeren Herz- und ZNS-stimulierenden Effekt. Es wird vorwiegend in „Erkältungsmitteln“ verwendet und zwar sowohl allein als auch in Kombination mit Antihistaminika und/oder Analgetika. Es wird oral appliziert, z.T. auch i.v., seltener aber inhaliert.

- Bei gelegentlicher Einnahme findet man Dosierungen von 5 – 20 mg, nach einer Toleranzentwicklung jedoch bis zu 2 g/d (Extremfall: 5 g/d).

Wirkung

Amphetamine wirken wegen ihrer chemischen und pharmakologischen Ähnlichkeit mit den Catecholaminen (Adrenalin und Noradrenalin) auf das ZNS.

Die erwünschte Wirkung von abhängigen Personen ist meist die Erzielung von Wohlgefühl und Euphorie, Erhöhung des Wachzustandes, gesteigerte Initiative und Selbstvertrauen, sowie bessere Konzentrationsfähigkeit und Appetithemmung.

Schwach toxische Wirkungen von Amphetamin und Methamphetamin umfassen Rötungen, Palpationen, sowie Erhöhungen der Pulsfrequenz und des Blutdrucks.

Schwerwiegendere Wirkungen sind Extrasystolen, Herzblock sowie Angina pectoris.

Auf das ZNS wirken Amphetamine folgendermaßen: Ruhelosigkeit, Schwindel, Zittern, hyperaktive Reflexe, Geschwätzigkeit, Anspannung, Irritierbarkeit, Schwäche, Schlaflosigkeit und Fieber. Weiterhin können auch Verwirrtheit, Angriffslust, erhöhte Libido, Angst, Delirium, paranoide Halluzinationen, Panikzustände bis hin zu selbstmörderischen oder mörderischen Tendenzen auftreten, dies vor allem bei gemütskranken Personen. Auf diese Stimulation folgen dann meist Müdigkeit und Depression.

Metabolismus und Ausscheidung

In der Leber werden die Amphetamine durch Hydroxylierung des Benzolrings, Demethylierung, Desaminierung und Konjugation mit Glukuronsäure metabolisiert. Ein wesentlicher Teil wird jedoch, pH-abhängig, unverändert im Urin ausgeschieden. Im sauren Urin erfolgt eine rasche Ausscheidung und im alkalischen eine eher langsame Elimination.

Im Urin erscheinen Amphetamin und Methamphetamin innerhalb von 20 Minuten nach Einnahme. Methamphetamin wird zu 44% unverändert, 6 - 20 % als Amphetamin und 10% als 4-Hydroxymethamphetamin ausgeschieden.

Zur Nachweisbarkeitsdauer siehe Tab. 1.

Substanz	Nachweisbarkeit im Urin	Nachweisbarkeit im Serum
Amphetamine	Ca. 1 – 2 Tage	ca. 6 Stunden

Tabelle 1: Nachweisbarkeitsdauer der Amphetamine

2.2 Benzodiazepine [8,13,30,31,38,39,41]

Die *Benzodiazepine* sind therapeutisch in vielfältiger Weise genutzte Wirkstoffe und untereinander chemisch eng verwandt. Sie wurden ursprünglich entwickelt, um die toxischen Barbiturate mit ihren starken Nebenwirkungen als Schlaf- und Beruhigungsmittel zu ersetzen.

Benzodiazepine werden hauptsächlich als Beruhigungsmittel (*Tranquilizer*) und Schlafmittel (*Hypnotika*) eingesetzt. Sie verfügen aber auch über antikonvulsive und zentral muskelrelaxierende Eigenschaften. Die meisten Benzodiazepine leiten sich von Diazepam (bekanntester Markenname: *Valium*) und dessen Metaboliten ab. Sie unterscheiden sich im Wesentlichen in der Wirkungsdauer und der Zeit bis zum Wirkungseintritt.

Bis vor wenigen Jahren gehörten die Benzodiazepine zu den meist verordneten Arzneimitteln. Das Problem der Benzodiazepindaueranwendung besteht in der hohen Gefahr der Abhängigkeit.

Aufgrund der relativ langen Halbwertszeit der Benzodiazepine (z.B. bei Diazepam ca. 35 Stunden, bei dessen Hauptmetaboliten Nordiazepam bis zu 200 Stunden!) besteht bei mehrmals aufeinanderfolgender Einnahme die Gefahr, dass der Wirkstoff im Körper kumuliert. Selbst wenn der Konsument keine Wirkung mehr wahrnimmt, kann sich noch eine nicht unerhebliche Konzentration im Körper befinden.

Auch wenn lebensbedrohliche Überdosierungen mit Benzodiazepinen **allein** eher selten auftreten, ist der intravenöse Gebrauch oder der Einsatz von Benzodiazepinen in Verbindung mit Opiaten sehr riskant. Häufig wird von Abhängigen das Vielfache der normalen therapeutischen Dosis, bei gleichzeitigem Gebrauch von Benzodiazepinen und anderen auf das ZNS wirkenden Substanzen, wie Alkohol oder Opiaten, appliziert. Hierbei besteht die Gefahr einer additiven bis stark potenzierenden Wirkung, die zu Todesfällen führen kann.

In der Drogenszene sind Benzodiazepine äußerst begehrt, weil sie ein kostengünstiger Heroinersatz (sog. Downer) und leicht zu erwerben sind.

Ein geradezu „berüchtigtes“ Benzodiazepin ist *Rohypnol* (Wirkstoff: *Flunitrazepam*), das oft für Verbrechen missbraucht wird. Es löst sich nämlich sehr schnell in Flüssigkeiten auf, so dass es häufig zur Betäubung von Opfern (z.B. bei Sexualdelikten) benutzt wird (sog. K.O.-Tropfen).

Wirkung

Die Wirkung tritt nach etwa 15 Minuten bis Stunden, abhängig vom Wirkstoff und der Applikationsform, ein. Die Dauer und Intensität der Wirkung ist je nach Medikament und Dosis

unterschiedlich. Den Unterschied in der Wirkung macht oft nur die Dosierung aus, so dass kleinere Dosen entspannend und hohe einschläfernd wirken.

Metabolismus und Ausscheidung

Die Benzodiazepine werden im Körper in der Weise verstoffwechselt, dass im Sinn einer Phase-1-Reaktion meist eine funktionelle Gruppe (z.B. eine OH-Gruppe) eingeführt oder durch die Desalkylierung von Aminogruppen oder Reduktion von NO_2 zu NH_2 biotransformiert wird. Dabei bleiben die Metaboliten meist ebenfalls aktiv, unterscheiden sich aber in ihrer Pharmakokinetik und -dynamik.

So können beispielsweise aus Diazepam (z.B. *Valium*) die gleichfalls im Handel vertriebenen Wirkstoffe Oxazepam (z.B. *Adumbran* und *Praxiten*), Temazepam (z.B. *Planum*) und Nordiazepam (z.B. *Tranxilium N*) entstehen. Bei der Befundung ist somit zu beachten, dass sich identische Stoffwechselprodukte aus verschiedenen Wirkstoffen bilden können (z.B. auch Nordiazepam aus Chlordiazepoxid (z.B. *Librium*), Clorazepat (z.B. *Tranxilium*), Ketazolam (z.B. *Contamex*), Medazepam (z.B. *Nobrium*) und Prazepam (z.B. *Demetrin*)). Hydroxylierte Benzodiazepine (Lorazepam (z.B. *Tavor*), Lormetazepam (z.B. *Noctamid*) Oxazepam (z.B. *Adumbran* und *Praxiten*) und Temazepam (z.B. *Planum*)) werden weiterhin im Verlauf einer Phase-2-Reaktion z.B. mit Glukuronsäure und/oder Schwefelsäure zu pharmakodynamisch inaktiven Metaboliten umgewandelt.

Die Nachweisbarkeitsdauer im Urin für die „klassischen“ Benzodiazepine (z.B. Diazepam und Oxazepam) liegt bei ca. 3 Tagen je nach therapeutischer Dosierung. Verwendet man allerdings sehr sensitive Nachweisverfahren, kann man sie noch ca. 1 Woche später nachweisen. Benzodiazepine mit langer Halbwertszeit der Metabolite (z.B. Norflurazepam) sind häufig mehrere Tage bis Wochen im Harn auffindbar. Hingegen beträgt die Nachweisdauer im Serum für die Benzodiazepine mehrere Stunden bis wenige Tage. Dabei ist zu beachten, dass diese stark mit der verabreichten Dosis und der verwendeten Messmethodik korreliert.

Zur Wirkungsdauer von Benzodiazepinen s. Tab.2.

kurze Halbwertszeit	Mittlere Halbwertszeit	lange Halbwertszeit
< 12 Stunden	12 bis 24 Stunden	> 24 Stunden
Temazepam Triazolam Oxazepam Lormetazepam	Lorazepam Flunitrazepam	Diazepam Nitrazepam Flurazepam Chlordiazepoxid

Tabelle 2: Wirkungsdauer von Benzodiazepinderivaten (Dilling u.a., 1994)

2.3 Cannabinoide [8,12,13,30,31]

Cannabinoide sind psychoaktive Substanzen, die aus der Hanfpflanze gewonnen werden. Die Hanfpflanzen *Cannabis indica* oder *Cannabis sativa* werden schon seit mindestens 7000 v. Chr. benutzt bzw. auch kultiviert. Man vermutet, dass die Pflanze aus Zentralasien stammt. Sie bildet in allen Teilen -außer in den Wurzeln und Samen- ein Harz, dessen chemische Zusammensetzung über 30 unterschiedliche Cannabinoide enthält. Die Substanz *Delta- 9- Tetrahydrocannabinol (THC)* erzeugt die eigentliche psychoaktive Wirkung.

Bei den Chinesen wurde Cannabis jahrtausendlang als homöopathisches Heilmittel geschätzt. Erst um 1850 wurden die Wirkstoffe der Cannabispflanze erstmals untersucht.

Durch die vorherrschende Orientfaszination und die damit verbundenen Reiselust kam gleichzeitig der Haschischgebrauch als Genussmittel nach Europa. Allerdings erfolgte die weltweite Verbreitung dieser Pflanze damals in erster Linie aufgrund der praktischen Nutzung von Hanffasern in der Industrie, z.B. bei der Herstellung von Schiffstauen. Kurioserweise wurden 1762 amerikanische Bauern bestraft, wenn sie Cannabis **nicht** anbauten. Sogar der Stoff der ersten amerikanischen Nationalflagge war aus Hanf hergestellt. Erst später, 1910 bis 1930, breitete sich das Rauchen von Cannabis aus, nunmehr in der Form von Marihuana. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass **Marihuana** aus der Hanfblüte gewonnen wird und weniger stark wirksam ist als **Haschisch**, welches aus abgeschabten Harzen besteht.

Als allmählich immer mehr Abhängigkeiten erkannt wurden, illegalisierte man Cannabis 1937 per Gesetz zum Narkotikum. Dadurch wurde bereits der Besitz von kleinsten Mengen mit bis zu vierzig Jahren (!) Freiheitsentzug bestraft. 1961 versuchte man von den USA aus, diese Sanktionierung weltweit zu etablieren. Selbst in Deutschland gibt es noch erhebliche Unterschiede in der juristischen Eindeutigkeit. Der Begriff „nicht geringe Menge“ entscheidet strafrechtlich, mit welcher „Härte“ bestraft wird, und schwankt beispielsweise zwischen weniger als einem Gramm in Bayern bis zu 30 Gramm in Schleswig-Holstein. Generell ist die allgemeine straf- und bußgeldrechtliche Bewertung von Cannabis in Europa sehr unterschiedlich. So ist es in Skandinavien und Großbritannien generell verboten. In Deutschland geht man mit dem Thema eher liberal um, während Cannabis in Holland sogar toleriert wird. Cannabis ist mit Abstand die am weitesten verbreitete illegale Droge und wird ausgiebig in allen sozialen Schichten angeboten und erworben. Laut einigen Schätzungen haben 25% aller 18-jährigen in Deutschland mindestens ein Mal in ihrem Leben Cannabis konsumiert. Momentan ist in Europa und den USA ein orales synthetisches THC-Präparat zur Behandlung von Anorexie (Ma-

gersucht) und Emesis (Erbrechen) bei Krebskranken zugelassen. Außerdem werden auch das Glaukom, Multiple Sklerose sowie cerebrale Paresen damit therapiert.

Die wichtigsten Cannabinoidformen:

- **Haschisch** ist ein von der Hanfpflanze abgesondertes Harz, das meist zu Platten gepresst, seltener pulverförmig ist. Die Farbe ist sehr unterschiedlich. Der THC-Gehalt liegt häufig zwischen etwa 2 und 10%.
- **Marihuana** sind luftgetrocknete Blatt-, Blüten- sowie Stängelteile der Cannabispflanze. Der THC-Gehalt liegt häufig zwischen etwa 0,5 bis 7%.
- **Haschischöl** ist ein dickflüssiges Cannabiskonzentrat. Daher kann es beispielsweise leicht in Campingflaschen illegal eingeführt werden. Der THC-Gehalt liegt häufig zwischen etwa 10 und 30%, evtl. auch höher.

Wirkung

Cannabis wird fast ausschließlich geraucht (meist mit Tabak gemischt als „joint“) oder seltener als Gebäck gegessen. Pro Zigarette nimmt man ca. 5 bis 40 mg THC auf, während die orale Dosis bei ca. 1 bis 20 mg THC liegt.

Im illegalen Handel befindet sich hauptsächlich das gepresste Harz als Hasch(isch). Seltener werden die getrockneten Blüten und Pflanzenspitzen als Marihuana angeboten und nur vereinzelt wird konzentriertes Cannabisöl gehandelt. Durch die Inhalation wird ein rascher Rauschzustand erreicht. Die zum Rauchen benötigten Instrumente und Hilfsmittel (wie z.B. „Bongs“ (Bambusrohrpfeifen), „Chillums“ (indische Rohrpfefen), Wasserpfeifen etc.) sind in zahlreichen Läden erhältlich.

Als fettlösliche Substanz kann Cannabis in Backfett zubereitet oral aufgenommen werden (sog. „spacecakes“). Hierfür sind größere Mengen notwendig, jedoch wird meist ein stärkeres und verzerrteres Rauscherleben erzeugt. Die psychoaktiv wirksame THC-Dosis beträgt etwa 15 bis 20 mg. Theoretisch liegt die tödliche orale Dosis 6000-fach höher, es sind jedoch bisher keine eindeutigen Todesfälle bekannt. THC ist ein relativ mildes Halluzinogen. Die Wirkung ist eher durch euphorische Stimmungsänderungen und leichte Wahrnehmungsveränderungen als durch „Ich-Störungen“, Halluzinationen und formale Denkstörungen geprägt.

Am Anfang des Rausches wird meist ein ausgeprägtes Wohlbefinden neben körperlicher Entspannung mit gesteigerter Sexualität empfunden. Gelegentlich werden ein starkes Glücksgefühl, seltener Verstimmtheit wahrgenommen. Die bildliche Vorstellungskraft wird verstärkt, ebenfalls erfolgt eine räumliche Aufspaltung der Schallquellen, was wiederum zu einem inten-

siveren Musikempfinden in Text und Klängen führt. Weiterhin wird oftmals eine Zeitverlängerung empfunden. Außerdem wird das logische Denken beeinflusst, so dass beispielsweise der Beginn einer Unterhaltung vergessen werden kann; weiterhin fallen konzentriertes Lesen und sogar übliche Gesellschaftsspiele schwer.

Der Cannabisrausch tritt praktisch sofort nach dem Rauchen von Marihuana oder Haschisch ein, erreicht innerhalb einer halben Stunde den Höhepunkt und dauert ca. 3 Stunden. Hingegen dauert beim oral aufgenommen Cannabis der Wirkungseintritt eine halbe bis eine Stunde, verläuft weiterhin wellenartig und endet nach ca. 6 – 8 Stunden.

Bei chronischem Cannabis-Konsum kann es besonders bei jüngeren Konsumenten zum sogenannten „amotivational syndrome“ mit vermehrter Passivität, Apathie, Verlust der Leistungsfähigkeit, Willensschwäche, Unfähigkeit, Frustrationen zu ertragen und einem sozialem Rückzug auf sich selbst kommen.

Hingegen sei ein „gelegentlicher“ Konsum von Marihuana und Haschisch vergleichsweise harmlos bei Erwachsenen mit gefestigter Psyche und sozialer Stabilität. Bei Jugendlichen, die sich noch in der Entwicklung befinden und bei neurotisch disponierten Erwachsenen kann der gelegentliche Konsum jedoch zu Dauerkonsum und dem damit verbundenen problematischen „amotivationalen Syndrom“ führen.

Außerdem verdichtet sich der Verdacht, dass Cannabis -wie Alkohol- im physiologischen und psychologischen Sinne suchtbildend wirken kann.

Metabolismus und Ausscheidung

THC wird rasch im Organismus verstoffwechselt, wobei als Endprodukt THC-Carbonsäure (THC-COOH) entsteht. Zunächst baut sich rasch ein hoher THC-Blutspiegel auf, der aber bald wieder abfällt, da sich THC rasch verteilt. In einer weiteren Phase erfolgt eine Depotbildung im schwächer durchbluteten Fettgewebe, da THC lipophil (fettlöslich) ist. Danach wird THC aus diesen Depots langsam wieder freigegeben, was zu einer längeren Nachweisbarkeit im Urin führt.

Orientierungswerte für die Nachweisdauer im Harn bzw. Blut/Serum sind in Tab. 3 enthalten.

Substanz	Eliminationsdauer	Nachweisbarkeit im Urin	Nachweisbarkeit im Serum
THC	ca. 14 – 38 Stunden (<i>Durchschnittswert 25 Stunden</i>), während Verteilungsphase von ca. 3 – 5 Stunden	wird verstoffwechselt, daher kaum im Urin nachweisbar	ca. 5 Stunden
THC-Carbonsäure	ca. 25 – 37 Stunden	noch Wochen bis Monate (bei chronischem Konsum)	mehrere Tage bis (extrem) 25 Tage

Tabelle 3: Ausscheidungsdauer und Nachweisbarkeitsdauer der Cannabinoide in Harn und Serum.

2.4 Kokain [3,4,8,13,18,30,31]

Kokain wird aus den Blättern des Kokastrauches *Erythroxylon coca* (Huanaco-Kokasorte) und *Erythroxylon novogranatensis* (Trujillo-Kokasorte) gewonnen. Die Inkas in Peru bauten den Kokastrauch schon seit mindestens 2500 v. Chr. als Kulturpflanze an. Während der Eroberung Südamerikas hatten die Spanier die Wirkung dieser Pflanze erst angezweifelt. Sie wurden aber eines besseren belehrt als sie sahen, dass die peruanischen Indianer ihre schwere körperliche Arbeit in den Minen ohne das Kauen von Kokablättern nicht durchstehen konnten. Hierbei werden auch noch heute die Blätter zerkleinert, mit einer Prise Kalkpulver vermischt und nach dem Kauen zwischen den Zähnen und der Wange ein paar Stunden lang aufbewahrt oder gelutscht. Neuere Erkenntnisse weisen darauf hin, dass diese Kaumischung kaum stimulierende Alkaloide sondern eher Substanzen freisetzt, die das Sauerstoffdefizit in hohen Lagen und den Glukosespiegel positiv beeinflussen. Durch das Kokablätterkauen soll es nicht möglich sein, eine psychoaktive Dosis Kokain zu absorbieren. Die stimulierende und leistungsfördernde Wirkung des Kokakauens muss somit durch andere Wirkprinzipien erklärt werden. Selbst die ursprüngliche Coca-Cola war ein Gemisch eines aus der Coca-Pflanze gewonnenen Sirups, angereichert mit Koffein, das gut gegen Kopfschmerzen wirkte (Coca-Cola = *Coca* (Kokain) und *Cola* (Koffein aus der Cola-Pflanze)). Erst 1903 musste der Hersteller wegen Gesetzesänderungen in den USA den Wirkstoff Kokain aus dem „Erfrischungsgetränk“ wieder entfernen. Selbst Sigmund Freud empfahl Kokain bei Zuständen körperlicher und geistiger Erschöpfung und bei Melancholie, sowie Alkohol- und Morphinabhängigkeit. Der Begründer der Psychoa-

analyse wurde rasch selbst von Kokain abhängig und empfahl die Substanz Patienten und Bekannten gegen allerlei Leiden und Sorgen.

Als allerdings der Kokainmissbrauch 1914 ein zunehmendes Problem darstellte, wurde die Substanz zur illegalen Droge erklärt. Sie blieb jedoch vor allem in den USA besonders beliebt. Aufgrund der schmerzstillenden Wirkung wird Kokain heutzutage noch ausnahmsweise in einzelnen Ländern als Anästhetikum vor allem in der Zahnmedizin, Ophthalmologie, Gynäkologie und Chirurgie eingesetzt.

Kokain wird aus Stabilitätsgründen meist als Hydrochlorid-Salz („Schnee“) gehandelt oder gedealt.

Crack, die freie Base von Kokain, erhält man, indem man aus dem häufig verunreinigten Kokain den Salzanteil und viele der „Verschnittsubstanzen“ chemisch entfernt. Im Niederschlag bilden sich Kokain-Klumpen, die in kleinere Stücke zerbrochen werden. Das Endprodukt ist wasserunlöslich. Aus diesem Grund ist auch das Rauchen die einzige Konsummöglichkeit. Crack ist deshalb so gefährlich, weil es in Sekunden das Gehirn erreicht und die pharmakologischen Wirkungen der Droge verstärkt. Der Ausdruck „Crack“ bezieht sich auf das knackende Geräusch, das beim Rauchen entsteht. Für das Crackrauchen benötigt man besondere Pfeifen, um nicht heißes Crack in die Lunge zu inhalieren.

Eine andere Einnahmeform des Kokains, ist das intranasale Schnupfen (*Sniefen*) des kristallinen Pulvers durch ein Rohr. Hierbei wird das Pulver auf einer glatten Oberfläche als Linie gehäuft und anschließend durch ein Saugrohr ins Nasenloch eingeführt. Durch Zuhalten des einen Nasenloches wird das Kokain durch tiefes und langes Ansaugen in die obere Nasenhöhle inhaliert.

Man kann das Kokain auch intravenös oder subkutan spritzen, wobei der Rausch schneller und intensiver erlebt wird, aber auch schneller abklingt als beim Sniefen.

Kokain kann weiterhin über die Schleimhäute absorbiert werden, z.B. durch Einreiben von Mund- oder Genitalschleimhäuten. Dies scheint jedoch seltener der Fall zu sein.

Wirkung

Physiologisch wirkt Kokain vor allem auf die Nerven. Es betäubt die Ganglien und macht sie unempfindlicher gegen Reize, was seinen Einsatz in der Lokalanästhesie begründet. Weitere körperliche Wirkungen erinnern an eine Schilddrüsenüberfunktion oder Atropinvergiftung, wie z.B. Pupillenerweiterung, Hervortreten der Augäpfel, Pulsbeschleunigung sowie verstärk-

te Darmbewegungen. Schwächere Dosen erregen das ZNS, es kann dadurch zu typischen Kokain-Halluzinationen wie Hautkribbeln (das durch Flöhe, Spinnen oder andere Tierchen hervorgerufen scheint) kommen.

Auch das Gefühl leistungsfähiger, stärker und intelligenter zu sein wird meist empfunden. Alltägliche Probleme treten in den Hintergrund. Der Kokainberauschte fühlt sich weniger gehemmt, ist ansteckend enthusiastisch und direkter im Umgang. Ebenfalls tritt eine erhöhte Libido ein.

Die psychischen Wirkungen sind beim Beginn des Konsums überwiegend unangenehm, es wird u.a. über intensive Angstzustände mit Illusionen und Halluzinationen berichtet. Erst nach längerem Gebrauch, der auch zu einer körperlichen Abhängigkeit führen kann, wird der Rausch als Genuss empfunden. Auffällig sind dabei ein erhöhter Bewegungsdrang und die Neigung zu einen unaufhörlichen Redeschwall, verbunden mit stark herabgesetzter Selbstkritik. Nach Abklingen der Wirkung (häufig bereits nach einer Stunde) folgt ein „starker Kater“ mit abgespannten, missmutigen und schläfrigen Gefühlen, ähnlich denen einer Depression.

Folgende *vier Stadien der Kokain-Abhängigkeit* können beobachtet werden:

1. der akute Kokain-Rausch
2. die chronische Wirkung, häufig mit dauernden Schädigungen des Nervensystems
3. Delirien mit Halluzinationen, Euphorie oder Verfolgungsideen
4. der Kokain-Wahnsinn (Intoxikationspsychose), wobei das Bewusstsein getrübt ist, die Umwelt wahnhaft verzerrt wahrgenommen wird und eine starke motorische Unruhe zu Tötlichkeiten führen kann.

Metabolismus und Ausscheidung

Kokain wird im Körper schnell verstoffwechselt. Es entstehen Benzoyllecgonin (inaktiv) und Methylecgonin (Ecgoninmethylester, ebenfalls inaktiv) neben wenig Ecgonin und Norkokain. Beim Drogenscreening und analytischen Nachweis wird zum großen Teil das Stoffwechselprodukt Benzoyllecgonin erfasst.

Zur Nachweisbarkeitsdauer von Kokain und Benzoyllecgonin s. Tab. 4

Substanz	Eliminationsdauer	Nachweisbarkeit im Urin	Nachweisbarkeit im Serum
Kokain	ca. 42 – 90 Minuten	ca. 6 – 12 Stunden (nach exzessiven Konsum bis zu etwa 2 Wochen)	ca. 6 Stunden
Benzoyllecgonin	ca. 5 – 7 Stunden	ca. 3 Tage (nach exzessivem Konsum auch länger)	mehrere Tage

Tabelle 4: Nachweisbarkeitsdauer von Kokain und Benzoyllecgonin

2.5 Opiate [8,13,15,23,30,31]

Die *Opiate* sind eine Gruppe von Wirkstoffen des Schlafmohns (botanischer Name: *Papaver somniferum*). Dazu gehören Rohopium, Morphin, Heroin und Codein.

Die wichtigsten Opiatarten:

- **Rhopium** ist der eingetrocknete Milchsafte der Samenkapseln des Mohns. Dieser enthält ca. 25 bekannte Wirkstoffe .
- Das wichtigste dieser Alkaloide ist das **Morphin** mit einem Anteil von etwa 10%. Die chemisch reinste Form des Morphins ist das **Morphium**.
- Das **Heroin** oder auch *Diacetylmorphin* ist das Diacetylderivat des Morphins. Es entsteht durch die chemische Reaktion von Morphin und Essigsäureanhydrid. Dieser synthetisch illegal hergestellte Stoff ist das am häufigsten missbräuchlich verwendete Opiat.
- **Codein** ist der Monomethylester des Morphins und kommt natürlich im getrockneten Milchsafte des Schlafmohns vor. Es ist vor allem in bestimmten verschreibungspflichtigen Hustensäften vorhanden, um den Hustenreiz zu lindern.

Morphin ist im Urin nach Konsum von Heroin, Morphin, Codein oder Samen des Schlafmohns (deren Opiatgehalt häufig hoch genug ist, um zu einem positiven Urinanalyseergebnis führen zu können) nachweisbar. Nach meist intravenöser oder intranasaler Zufuhr wird Heroin zu 6-Mono-Acetylmorphin (6-MAM) und anschließend zu Morphin abgebaut. Der Nachweis von 6-MAM im Urin ist daher ein sicherer Beweis für eine Heroinapplikation, da 6-MAM nur aus Heroin entstehen kann!

Wirkung

Die pharmakodynamische Wirkung der Opiate besteht vor allem in der Schmerzlinderung. Opiumraucher geraten in einen Dämmerzustand zwischen Schlafen und Wachen.

Wesentlich intensivere Wirkungen treten bei Morphin und Heroin auf, wenn diese direkt unter die Haut, in den Muskel oder intravenös injiziert werden. Opiatkonsumenten schildern die Wirkung als Abfolge von einem sogenannten „Flash“ (Blitz), einer kurzfristigen Euphorie und dem szenebekanntem „Feeling“, einem etwas länger anhaltenden Glücksgefühl. Bei chronischem Konsum wird ein körperlicher Abbau sichtbar: fahles Aussehen, Auszehrung, Schweißausbrüche, Magen-Darm-Störungen, Hautausschläge und Spritzenabszesse, weiterhin Angina-pectoris-Anfälle.

In den letzten Jahren sind dazu noch Infektionskrankheiten, wie z.B. Hepatitis C und HIV gekommen, die im Wesentlichen auf verunreinigte Fixerutensilien zurückgehen.

Metabolismus und Ausscheidung

Codein wird teilweise unverändert ausgeschieden, im Organismus aber auch zu Norcodein und Morphin verstoffwechselt. Dihydrocodein wird ebenfalls zu einem großen Teil unverändert ausgeschieden, daneben aber auch zu Nordihydrocodein, Dihydromorphin und Nordihydromorphin metabolisiert.

Heroin wird im Organismus schnell in 6-MAM überführt und dann im wesentlichen zu Morphin verstoffwechselt. Ein Morphinnachweis im Urin muss daher keinesfalls zwangsläufig auf eine Heroingabe zurückgehen, da Morphin z.B. auch im Rahmen der Codeinbiotransformation und einigen anderen Opiatbiotransformationen (z.B. Benzylmorphin, Ethylmorphin) entsteht. Hingegen ist der Nachweis von 6-MAM ein sicherer Beweis für eine Heroinapplikation. Morphin wird teilweise unverändert ausgeschieden. Im Körper erfolgt außerdem eine Umwandlung zu Morphinkonjugaten. Auch hierbei ist ein Morphinnachweis im Urin nicht zwingend beweisend für eine Heroinaufnahme.

Die Nachweisbarkeitsdauer einiger Opiate ist in Tab. 5 zusammengestellt.

Substanz	Eliminationsdauer	Nachweisbarkeit im Urin	Nachweisbarkeit im Serum
Codein	2 – 4 Stunden	2 – 3 Tage	mehrere Stunden bis wenige Tage (dosisabhängig)
Morphin	2 – 3 Stunden	2 – 3 Tage	mehrere Stunden bis wenige Tage (dosisabhängig)
Heroin	<i>Heroin</i> → <i>6-MAM</i> ca. 2 – 9 Minuten <i>6-MAM</i> → <i>Morphin</i> ca. 40 Minuten	2 – 3 Tage	mehrere Stunden bis wenige Tage (dosisabhängig)

Tabelle 5: Nachweisbarkeitsdauer der Opiate

3. Analytische Grundlagen

3.1 Das Untersuchungsmaterial [43 / S. 35 ff.]

Bei den Untersuchungsmaterialien für die Drogenanalytik kann man prinzipiell zwei Gruppen unterscheiden:

- Die *klassischen* Untersuchungsmaterialien, wie Harn, Blut bzw. Serum, aber auch Mageninhalt, Magenspülflüssigkeit sowie Pulver, Tabletten, Lösungen und andere Zubereitungen.
- Die sogenannten *alternativen* Untersuchungsmaterialien, zu denen Speichel, Schweiß und Haare gehören.

3.1.1 Urin

Die wichtigste Rolle als Untersuchungsmaterial spielt der Urin. Hauptgründe hierfür sind zum einen, dass darin meist höhere Konzentrationen von Substanzen als in anderen Körperflüssigkeiten vorliegen und diese somit zeitlich länger nachgewiesen werden können. Weiterhin bilden ausgeprägte Metabolitenmuster oft zusätzliche Identifizierungshilfen. Schließlich kann Harn einfach gewonnen werden und auch die analytischen Aufarbeitungsverfahren sind einfacher als bei Blut.

Nachteile können allerdings darin bestehen, dass beispielsweise kurze Zeit nach der erstmaligen Aufnahme eines Stoffes im Harn noch kein Nachweis möglich ist, obwohl schon deutlich feststellbare Blutspiegel vorliegen. Auf diese Weise besteht die Gefahr, dass man eine „frische“ Vergiftung übersieht.

Ein wesentliches Problem bei der Drogendiagnostik im Urin sind auch die tageszeitlichen Konzentrationsschwankungen, denen die Elimination im Harn unterliegt. Dies stellt ebenfalls eine Ursache für Fehlinterpretationen von Befunden dar.

In diesem Zusammenhang hat sich die Methode bewährt, simultan den Urinkreatininwert zu bestimmen und diesen mit der aktuellen Drogenkonzentration in Beziehung zu setzen:

$$Q = \frac{C_{\text{Drogen}} [\text{ng/ml}]}{C_{\text{Urinkreatinin}} [\text{ng/ml}]}$$

mit: C_{Drogen} = aktuelle Drogenkonzentration im Urin

$C_{\text{Urinkreatinin}}$ = aktuelle Kreatininkonzentration im Urin.

Dadurch erhält man einen dimensionslosen Wert, der, auf die Ausscheidungskinetik bezogen, eine wesentlich validere Beurteilungsgrundlage darstellt.

Wichtig ist auch noch, dass bei der Asservierung von Urin keine besonderen Techniken und äußeren Parameter beachtet werden müssen, d.h. man benötigt beispielsweise keinen Mittelstrahlurin. Weiterhin ist auch die Nahrungsaufnahme relativ irrelevant und man muss den Harn auch nicht mit bestimmten Zusätzen, wie etwa Säuren, versetzen. Alter, Geschlecht, Körpergewicht und Körpergröße sind für das analytische Resultat ebenfalls kaum bedeutsam. In Einzelfällen können derartige Daten jedoch zur Befundinterpretation mit herangezogen werden. Beispielsweise kann es bei der Interpretation von Cannabinoidwerten u.U. relevant sein, ob ein Patient adipös ist oder nicht. THC lagert sich nämlich ins Fettgewebe ein und wird dementsprechend bei fettleibigen Personen langsamer ausgeschieden, was wiederum einen unmittelbaren Einfluss auf die Nachweisbarkeitsdauer hat.

3.1.2 Blut / Serum

Blut und Serum bieten den Vorteil, dass im Gegensatz zu Harn der aktuelle Wirkstoffspiegel angezeigt wird. So ist beispielsweise die Blutalkoholkonzentration im Gesetz verankert, während die Urinalkoholkonzentration nur eine vergleichsweise geringe Rolle spielt.

3.1.3 Mageninhalt und Magenspülflüssigkeit

Diese Materialien sind wichtig, um zum einen die Art eines Giftstoffes rasch zu ermitteln und andererseits einen Überblick hinsichtlich der noch nicht resorbierten Menge zu erhalten. Ist dies der Fall, so kann man weitere Maßnahmen zur Giftentfernung einleiten.

3.1.4 Pulver, Tabletten, Lösungen u.a.

Auch diese Materialien liefern wichtige und rasche Hinweise auf eine vermutete Vergiftung. Sie vermögen jedoch die Untersuchung von Körperflüssigkeiten nicht zu ersetzen, da sie ja grundsätzlich auch von einer anderen Person herkommen können, die sich beispielsweise in derselben Wohnung aufhält.

3.1.5 Speichel / Schweiß

Der analytische Wert dieser Materialien liegt zwischen dem von Harn und Blut. Speichel und Schweiß sind wesentlich bequemer zu gewinnen als Blut und spiegeln die wirksame Konzentration besser wider als Harn. Moderne Tests auf der Basis von Speichel und Schweiß sind seit einiger Zeit in der Erprobung und inzwischen auch marktreif.

3.1.6 Haare

Fremdstoffe kann man im Blut einige Stunden bis wenige Tage und im Urin mehrere Tage bis wenige Wochen (Cannabinoide) nachweisen. Danach befindet man sich außerhalb des diagnostischen Fensters. Haare mit einer durchschnittlichen monatlichen Wachstumsgeschwindigkeit von 10 bis 12 mm bieten jedoch darüber hinaus die Möglichkeit der Überprüfung längerer Zeiträume, wenn man die relevanten Abschnitte untersucht.

Bei der Probenahme sind jedoch einige Dinge zu beachten, wie z.B., dass beim Entnehmen und Verpacken der Haare keinerlei Rauschmittel in unmittelbarer Nähe liegen und somit evtl. eine Kontamination stattfindet. Die Probe sollte außerdem an den Hinterhauptshöckern des Probanden entnommen sein und etwa bleistift- bis kleinfingerdick sein.

Weiterhin sollten sich die Haare nach der Entnahme nicht ineinander verschieben und das kopfnahе Ende muss eindeutig gekennzeichnet sein, um später eine eindeutige zeitliche Zuordnung zu gewährleisten. Schließlich sollte die Haarprobe in Aluminiumfolie verpackt und mit einem Tesafilm auf Papier fixiert werden. Selbstverständlich müssen die Personalien dokumentiert werden, um eine eindeutige Zuordnung der Haarprobe zum Probanden zu gewährleisten [43].

3.1.7. Auswahl des Untersuchungsmaterials

Die Auswahl des geeigneten Untersuchungsmaterials hat sich nach den oben näher beschriebenen Kriterien zu richten. Meist wird Urin für orientierende Screeningtests bevorzugt. Um den Schweregrad einer Intoxikation oder erste Therapieerfolge einzustufen, bietet dagegen die Untersuchung von Blut oder Serum bessere Voraussetzungen.

Die Haaranalyse erfordert einen erheblichen apparativen Aufwand und verursacht wesentlich höhere Kosten. Sie wird vor allem unter forensischen Aspekten eingesetzt.

3.2 Probenvorbereitung (Präanalytik)

3.2.1 Flüssig-Flüssig-Extraktion

Unter einer Flüssig-Flüssig-Extraktion versteht man die möglichst selektive Überführung einer Substanz aus einer flüssigen Phase in eine andere. Die physikalisch-chemische Grundlage ist hierbei der Nernst'sche Verteilungssatz. Da der Stoffaustausch nur an der Phasengrenze möglich ist, muss diese möglichst groß sein. Bei der Flüssig-Flüssig-Extraktion wird diese durch Mischung in einem Schütteltrichter oder mit Hilfe einer großen benetzten Oberfläche erreicht (z.B. Extrelut[®]-Extraktion).

3.2.2 Extrelut[®]-Säulen-Extraktion

Das Extrelut[®]-Verfahren dient zur Extraktion lipophiler Substanzen aus wässrigen Lösungen. Es beruht auf dem Prinzip der Flüssig-Flüssig-Extraktion. Der Stoffaustausch findet hier an der Oberfläche eines weitporigen Kieselgels statt, das sich bei der Applikation der wässrigen Probenlösung mit dieser vollsaugt und so als inertes Trägermaterial mit großer Oberfläche dient. Die anschließende Extraktion erfolgt mit einem organischen Lösungsmittel, das mit dem wässrigen Kieselgel in Wechselwirkung tritt.

3.2.3 Festphasenextraktion (Solid-Phase-Extraction / SPE)

Im Gegensatz zur Flüssig-Flüssig-Extraktion findet bei der Festphasenextraktion eine möglichst selektive Adsorption des oder der Analyten an einer festen und sehr großen Oberfläche statt. Das Sorbensmaterial kann auf den jeweiligen Analyten abgestimmt werden. Es sind unpolare, polare sowie Ionenaustausch- und Mischphasen erhältlich, die zum größten Teil aus entsprechend derivatisierten Kieselgelen hergestellt werden. Die Handhabung des Verfahrens gleicht dem einer Säulenchromatographie, jedoch liegt hier als physikalisch-chemisches Prinzip die Adsorptionschromatographie zugrunde.

3.2.4 Derivatisierung

Mit Hilfe von Derivatisierungsreagentien werden z.B. polare Gruppen eines Analyten in unpolare umgewandelt. Unpolare Verbindungen besitzen dabei häufig einen wesentlich niedrigeren Siedepunkt. Dies wirkt sich bei der gaschromatographischen Analyse insofern vorteilhaft aus, als die Gefahr einer thermischen Zersetzung des Analyten geringer ist. Zudem kann die Säulentemperatur erniedrigt werden, wodurch das Säulenbluten verringert wird. Die Abnahme der

Polarität verbessert die Peakform und vermindert ein Peaktailing, was sich günstig auf die Trennschärfe auswirkt (Schomburg [37]).

Ferner ist eine Derivatisierung mit einer Erhöhung der Molekülmassen verbunden. Dies ist bei der Analyse von Substanzen aus komplexen Gemischen bei der GC/MS-Analyse von Vorteil, da man in Massenbereiche gelangt, die außerhalb denen der Matrixmoleküle liegen. Man erreicht so eine spezifischere Detektion.

3.3 Verfälschungs- und Manipulationsmöglichkeiten

[43 (S.45 ff),52]

Im Hinblick auf die Konsequenzen eines positiven Drogentests wird häufig versucht das Ergebnis zu manipulieren, wobei die Vortäuschung von Drogenfreiheit im Vordergrund steht. Die Gefahr der Manipulation ist bei unerwarteten Polizeikontrollen kaum gegeben. Kann sich ein Proband jedoch durch Einbestellung zum Drogentest auf dieses Ereignis einstellen, so wird häufig versucht, die eigene Urinprobe durch Zugabe von Flüssigkeit zu verdünnen oder durch die Aufnahme großer Trinkmengen eine erhöhte Diurese zu erreichen. Diese Strategien stellen somit darauf ab, die Nachweisgrenze des betreffenden Verfahrens zu unterschreiten.

Es existieren aber inzwischen auch chemische Mittel, die nach Zugabe zum Harn die nachzuweisende Substanz zerstören oder maskieren.

Harnproben sollten daher unter strenger Aufsicht gewonnen werden und in den dazu benutzten Räumlichkeiten dürfen sich keine „Manipulationsmittel“, wie z.B. Wasser, Toilettenreiniger sowie Handwasch- oder Desinfektionsmittel befinden. Dabei sollte man sich an der nachstehenden Tabelle der Normalwerte orientieren.

Um der Manipulation einer Urinprobe präventiv entgegen zu wirken, sollte möglichst folgende Parameter des frischgelassenen Harns kontrolliert und eingehalten werden:

Normalwerte für Harnproben (aus [43])	
Parameter	Normalbefund
Temperatur	32 bis 38 °C (innerhalb 4 min)
pH-Wert	4,5 bis 7,5
Kreatinin	s.u.
Relative Dichte	1,007 bis 1,035 kg/L
Farbe, Geruch, Schaum und Niederschläge beachten, auffälliges Verhalten des Probanden beobachten	

Tabelle 6: Normalwerte für Harnproben

Bezüglich des Kreatiningehaltes, der zur Überprüfung der Manipulation von Harnproben häufig herangezogen wird, sollte man allerdings vorsichtig sein: Die meisten Referenzwerte beziehen sich nämlich auf 24–Stunden–Sammelurine und sind somit keinesfalls auf die Spontanurine zu übertragen. Gerade Urinproben von Personen mit geringer Muskelmasse, zu denen auch viele unterernährte Drogenabhängige zählen, weisen oft auch ohne Verdünnungsmanipulation niedrige Kreatininwerte auf.

Ein niedriger Kreatininwert kann demnach nicht unbedingt als Beweis für eine Probenmanipulation dienen.

Besteht allerdings der Verdacht einer Manipulation oder treten Auswertungsprobleme bei immunchemischen Tests durch Störeffekte auf, deren Ursache in Erkrankungen der Eliminationsorgane Leber und Nieren zu suchen ist, haben sich in der Praxis folgende Strategien bewährt:

- Untersuchung einer ergänzenden Harnprobe, bei der es sich allerdings nicht um Morgenurin handeln sollte, da bei diesem Untersuchungsmaterial Störungen besonders oft auftreten.
- Beim Vorliegen einer Trübung (Streueffekte!) sollte die Probe zentrifugiert werden.
- Versagen die beiden erstgenannten Maßnahmen, so kann man die Probe nach Einstellen eines geeigneten pH-Wertes (alkalisch bei basischen Substanzen bzw. sauer bei Stoffen mit saurem Charakter) mit einem organischen Lösungsmittel (z.B. Ether oder Chloroform) extrahieren, den organischen Extrakt eindampfen und mit Testpuffer aufnehmen. Die immunchemische Messung erfolgt dann mit dieser Lösung.
- In besonders schwierigen Fällen bleibt nur die Möglichkeit, das Untersuchungsmaterial mit Hilfe anderer Verfahren (z.B. GC-MS oder LC-MS) zu untersuchen und auf Immunoassays zu verzichten.

Neben den Manipulationsmöglichkeiten durch den Probanden sind aber auch die Störungsmöglichkeiten durch die immunchemischen Tests selbst zu beachten. So ergeben sich hier oft Probleme der Kreuzreaktivitäten mit strukturähnlichen Substanzen, die dann nur in einer speziellen Bestätigungsanalyse differenziert werden können. Manche Metabolite wirken in diesen Testen auch positiv, obwohl der Patient überhaupt keine Fremdstoffe erneut eingenommen hat.

Zu beachten ist weiterhin, dass die immunchemischen Screeningverfahren hinsichtlich einer bestimmten Substanz oder Substanzgruppe lediglich ein qualitatives oder allenfalls halbquantitatives Resultat liefern.

3.4 Immunoassays [10,14,25,27,42,43 (S. 3 ff.),49]

3.4.1 Grundlagen

Zur Beschreibung der Grundlagen von Immunoassays und verwandten Tests wird auf Material aus der Monographie „Screening von Drogen und Arzneimitteln mit Immunoassays“ [43] unseres Arbeitskreises zurückgegriffen.

Grundlage der immunchemischen Verfahren ist die *Antigen–Antikörper–Reaktion*.

Antikörper (engl. antibodies), sind die Reaktion des Immunsystems auf das Eindringen körperfremder Substanzen in den Organismus. Der Organismus bildet sie, um körperfremde Substanzen zu binden und wirkungsmäßig zu eliminieren. Zur Bildung von Antikörper kann es jedoch nur dann kommen, wenn das eingedrungene Molekül eine bestimmte Mindestgröße besitzt, die etwa 5000 Dalton beträgt. Somit reagiert der Organismus per se nur bei hochmolekularen Substanzen mit der Bildung von Antikörpern. Solche Stoffe nennt man *Antigene* (engl. „*antibody–generating*“).

Wichtig für den Einsatz im Rahmen eines Drogenscreening ist es, dass Antikörper auch außerhalb eines lebenden Organismus in der Lage sind, Antigene spezifisch zu binden. Die modernen Tests verwenden meist *monoklonale Antikörper*, die in speziellen Zellkulturen produziert werden.

Viele Analyte besitzen jedoch nicht die erforderliche Mindestgröße sondern sind eher niedermolekular. Bei der Erzeugung von Antikörpern gegen diese Substanzen, zu denen beispielsweise die meisten Medikamente und Drogen gehören, setzt man große Trägermoleküle (z.B. *Bovine Serum Albumin, BSA*) ein, an die diese Substanzen gekoppelt werden, um im speziellen Versuchstier immunogen zu wirken. Wichtige Konsequenz für die immunchemische Drogenanalytik: Sind die Antikörper erst einmal gebildet, reagieren sie auch auf die niedermolekularen Substanzen allein, die man *Haptene* nennt.

Die praktische Durchführung eines immunchemischen Nachweises kann dabei sehr unterschiedlich sein. Häufig benutzt man die sogenannten kompetitiven Immunoassays, bei denen Antigene im Untersuchungsmaterial mit markierten Antigenen aus dem Reagenz um eine limitierte Menge Antikörper konkurrieren (Abb.3).

3.4.2 Markierungs- und Detektionsmethoden

Die einzelnen Immunoassays verfügen über unterschiedliche Arten der Markierung des Antigens. Im klinisch-chemischen und forensisch-toxikologischen Bereich werden meist Radioimmunoassays (RIA), Enzymimmunoassays (EIA), Fluoreszenz-Polarisations-Immunoassays (FPIA) sowie Cloned-Enzyme-Donor-Immunoassays (CEDIA) eingesetzt.

Inzwischen gibt es auch zahlreiche visuell zu bewertende Tests, die Antigene enthalten, welche an kolloide Goldpartikel konjugiert sind.

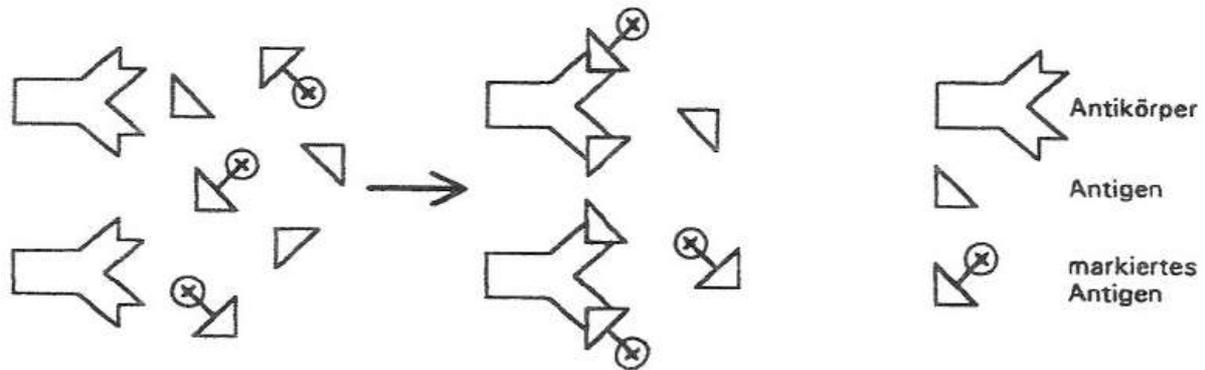


Abbildung 3: Prinzip des kompetitiven Immunoassays (Blanke et al. [43])

Der Ablauf der kompetitiven Immunoassays lässt sich folgendermaßen beschreiben: Sind nur wenig Antigene in der zu bestimmenden Probe vorhanden, so werden viele markierte Antigene gebunden, da die Antigen-Antikörper-Komplexbildung eine Gleichgewichtsreaktion ist. Dementsprechend bleibt nur eine geringe Zahl markierter Antigene frei in der Lösung.

Zur eigentlichen Messung kann man grundsätzlich entweder die Menge an gebundenen oder den Anteil an freiem markiertem Antigen bestimmen, um mit Hilfe von Eichkurven oder anderen Kalibrierfunktionen die Konzentration in der Probe zu ermitteln.

Abhängig vom gewählten Markierungs- oder Messverfahren kann jedoch ein Trennschritt erforderlich sein oder nicht. Muss man gebundene und freie Antigene trennen, so handelt es sich um einen *heterogenen Immunoassay*, während beim *homogenen Immunoassay* keine Trennung nötig ist. Dadurch wird die Praktikabilität der Methode insbesondere im Routinedurchsatz mit vielen Proben beträchtlich erhöht.

3.4.3 Der Radioimmunoassay (RIA)

Beim RIA ist das Antigen radioaktiv markiert. In diesem Fall müssen die Antigen-Antikörper-Komplexe von freien Antigenen durch Zentrifugieren oder Abfiltrieren getrennt

werden (heterogener Assay). Ist die Trennung erfolgt, so kann die Radioaktivität in Form der Gamma-Strahlung mit geeigneten Messgeräten bestimmt werden, wobei grundsätzlich entweder der freien oder der gebundene Anteil markierter Antigene erfasst wird. So gelingt es, Rückschlüsse auf die Menge an Antigen und damit die Konzentration im Untersuchungsmaterial zu ziehen, wobei die Kalibrationsgraphen allerdings häufig nicht linear verlaufen. Es existieren jedoch rechnergestützte Algorithmen zur Auswertung. Radioimmunoassays zeichnen sich durch ihre hohe Empfindlichkeit aus. Nachteile sind dagegen in gewissen Schwierigkeiten bei der Phasentrennung und insbesondere bei der Entsorgung radioaktiver Materialien zu sehen. Dies ist auch der Grund dafür, dass radioimmunologische Verfahren zunehmend von nichtradioaktiven Methoden abgelöst werden.

3.4.4 Der Fluoreszenz-Polarisations-Immunoassay (FPIA)

Der FPIA benutzt eine fluoreszierende Substanz (z.B. Fluorescein) als Marker. Im Verlauf der Messung wird das Gemisch aus Antikörpern, Antigenen aus der Probe und beispielsweise an Fluorescein gebundenen Antigenen polarisiertem Licht ausgesetzt. Dieses Licht wird vom Fluorescein absorbiert und als spezifisches Fluoreszenzlicht wieder abgegeben. Dabei ist der Polarisationsgrad des Fluoreszenzlichtes gerade umgekehrt proportional zur Rotationsgeschwindigkeit des fluoreszierenden Moleküls. Ist das Fluorescein-markierte Antigen gebunden, so rotiert das so entstandene wesentlich größere Molekül wegen seiner höheren Trägheit langsamer, was zu einem hohen Polarisationsgrad führt (Abb. 4).

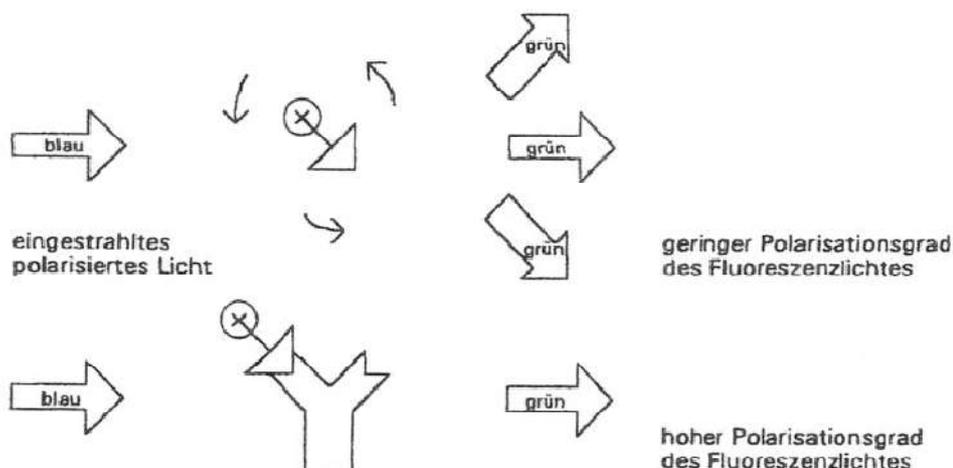


Abbildung 4: Prinzip des Fluoreszenz-Polarisations-Immunoassays (Blanke et al. [43])

Bei diesem Verfahren handelt es sich um einen kompetitiven Assay. Daher konkurrieren Fluorescein-markierte Antigene mit nicht markierten Antigenen aus der Probe um die in beschränkter Zahl vorhandenen Antikörper-Bindungsstellen, und die beobachtete Fluoreszenz-polarisation liegt zwischen dem Wert für vollständig gebundenes und vollständig freies Fluorescein-markiertes Antigen. Zur Bestimmung der Konzentration des Antigens in der Probe ermittelt man die Polarisationswerte von Kalibrierungsstandards. Die erhaltenen Kalibrationskurven dienen dann der quantitativen Bestimmung unbekannter Konzentrationen im Untersuchungsmaterial. Man muss jedoch unbedingt beachten, dass es gerade beim FPIA, durch Matrixeffekte bedingt, zu „falsch-positiven“ Resultaten (s. Abschnitt 5.2) kommen kann, wenn sehr niedrige Konzentrationen vorliegen.

3.4.5 Der Enzym-Immunoassay (EIA)

Bei diesem Messprinzip dienen Enzyme als Markierungsreagenzien. Es konkurrieren Antigene aus der Probe mit Enzym-markierten Antigenen um ein limitiertes Angebot an Bindungsstellen der Antikörper.

Grundsätzlich existieren zwei Varianten: Das EMIT- und das ELISA-Verfahren:

Der EMIT-Test (*Enzyme Multiplied Immunoassay Technique*) zählt zu den homogenen Testverfahren und erfordert keinen aufwändigen Trennschritt zwischen ungebundenen und Antikörper-gebundenen Enzymen, da das an das Antigen assoziierte Enzym durch Komplexbildung mit dem Antikörper seine Aktivität weitgehend verliert. Die freien Enzym-markierten Antigene hingegen katalysieren eine Reaktion, die die Lichtabsorptionseigenschaften der Lösung verändert (z.B. $\text{NAD}^+ + \text{H}^+ + 2\text{e} \rightarrow \text{NADH}$). Diese Farbänderung der Lösung wird photometrisch erfasst und ist proportional der Konzentration an Antigen in der Probe. Je mehr Antigen in der Probe vorhanden ist, desto mehr ungebundenes Enzym-markiertes Antigen steht zur Katalyse zur Verfügung. Durch Vergleich des Messsignals der Probe mit einem „Cut-off-Kalibrator“ bekannter Konzentration ist eine bequeme Positiv/Negativ-Entscheidung möglich.

Bei den ELISA-Varianten (*Enzyme-Linked-Immuno-Sorbent-Assay*) handelt es sich um heterogene Assays. Hier sind alle Enzyme aktiv, gleichgültig ob sie mit Antikörpern komplexiert sind oder nicht. Daher müssen die freien Enzym-markierten von den gebundenen Antigenen abgetrennt werden. Da die Antikörper insolubilisiert, d.h. auf einem festen Trägermaterial aufgebracht sind, lassen sich die ungebundenen Antigene der Probe und die ungebundenen Enzym-markierten Antigene einfach wegspülen. Es muss aber beachtet werden, dass die Farb-reaktion umgekehrt proportional der Menge an Antigen in der Probe ist.

3.4.6 Der Cloned-Enzyme-Donor-Immunoassay (CEDIA)

Beim CEDIA (Cloned-Enzym-Donor-Immuno-Assay) handelt es sich um einen homogenen Enzym-Immunoassay, bei dem die rekombinante DNA-Technik eingesetzt wird. Grundlage des CEDIA-Tests ist das Enzym β -Galaktosidase, welches gentechnologisch in zwei inaktive Fragmente gespalten wird. Nach Zugabe des ersten Fragments (Enzymdonor) zu einer Lösung mit dem zweiten Fragment (Enzymakzeptor) rekombinieren die beiden Komponenten spontan zu einem intakten Enzym, das im Test ein Substrat spaltet, dessen Farbänderung spektralphotometrisch gemessen wird. Vergleichbar mit anderen immunchemischen Tests konkurriert das freie Antigen in der Probe mit dem an ein inaktives Fragment (Enzymdonor) gekoppelten Antigen um den Antikörper. Der Komplex, der aus einer Enzymdonor-Antigen-Antikörper-Verbindung besteht, ist nun nicht mehr in der Lage, die Rekombination der inaktiven Fragmente durchzuführen. Auswerteprinzip: Die gebildete Menge an β -Galaktosidase korreliert mit den in der Probe vorhandenen freien Antigenen (z.B. Drogen aus Patientenproben).

3.4.7 Teststäbchen / Testkassetten

Eine relativ neue Entwicklung zur Erfassung von Drogen im Urin sind Teststäbchen auf immunchemischer Basis, die ähnlich wie die seit langem bekannten Teststäbchen auf Glucose im Urin zu handhaben sind.

Sie sind für verschiedene Drogenklassen von unterschiedlichen Firmen erhältlich und basieren alle auf einem ähnlichen Prinzip.

Bei der *TOX/SeeTM / InstaCheck Drogenschnelltestkassette* kommt die GLORIA-Technologie (Gold-Labelled-Optical-read-Rapid-Immuno Assay) zum Einsatz.

Der TOX/SeeTM / InstaCheck Drogenschnelltest ist ein einstufiger Immunoassay, in dem chemisch markierte Drogen (Drogen-Protein-Konjugate) mit im Urin vorhandenen Drogen um begrenzte Antikörperbindungsstellen konkurrieren. Die Testkassette enthält Membranstreifen, die mit Drogen-Protein-Konjugat im Bereich der Testbanden beschichtet sind. Die an kolloidale Goldpartikel konjugierten Drogenantikörper befinden sich an einem Ende der Membran. Bei der Zugabe von Urin wandern die farbigen, goldgelabelten Antikörper gemeinsam mit der Probe aufwärts bis zu den immobilisierten Drogen-Protein-Konjugaten im Bereich der Testbanden.

Bei Abwesenheit von Drogen in der Probe bilden die farbigen goldgelabelten Antikörper mit den Drogen-Protein-Konjugaten sichtbare Banden aufgrund der Bildung eines Antikörper-Drogen-Konjugates. Deshalb erscheint eine farbige Bande im Bereich der Testzone, wenn der Urin negativ auf die untersuchte Droge ist. Enthält der Urin eine Droge, konkurriert diese

Droge bzw. deren Metabolit vollständig mit dem Drogen–Protein–Konjugat in der Testzone um die begrenzten Antikörperbindungsstellen.

Dadurch kommt es nicht zu einer Reaktion der goldgelabelten Antikörper mit dem Drogen–Protein–Konjugat in der Testzone und aufgrund dessen zu keiner Farbreaktion. Deshalb zeigt die **Abwesenheit** einer farbigen Bande ein positives Ergebnis an. Anhand einer Kontrollbande, die farbige erscheint, kann weiterhin überprüft werden, ob die Testkassette richtig funktioniert.

3.5 Gaschromatographie [6,7,17,20,25,33,37,48,50]

Für die Gaschromatographie werden folgende Systeme benötigt:

1. Die Trägergasversorgung mit der dazugehörigen Druckregeleinrichtung
2. Ein Einspritzsystem (Injektor) zur Probenaufgabe
3. Die Trennsäule
4. Ein Säulenofen sowie ein Heizsystem zur Temperaturregulation
5. Der Detektor

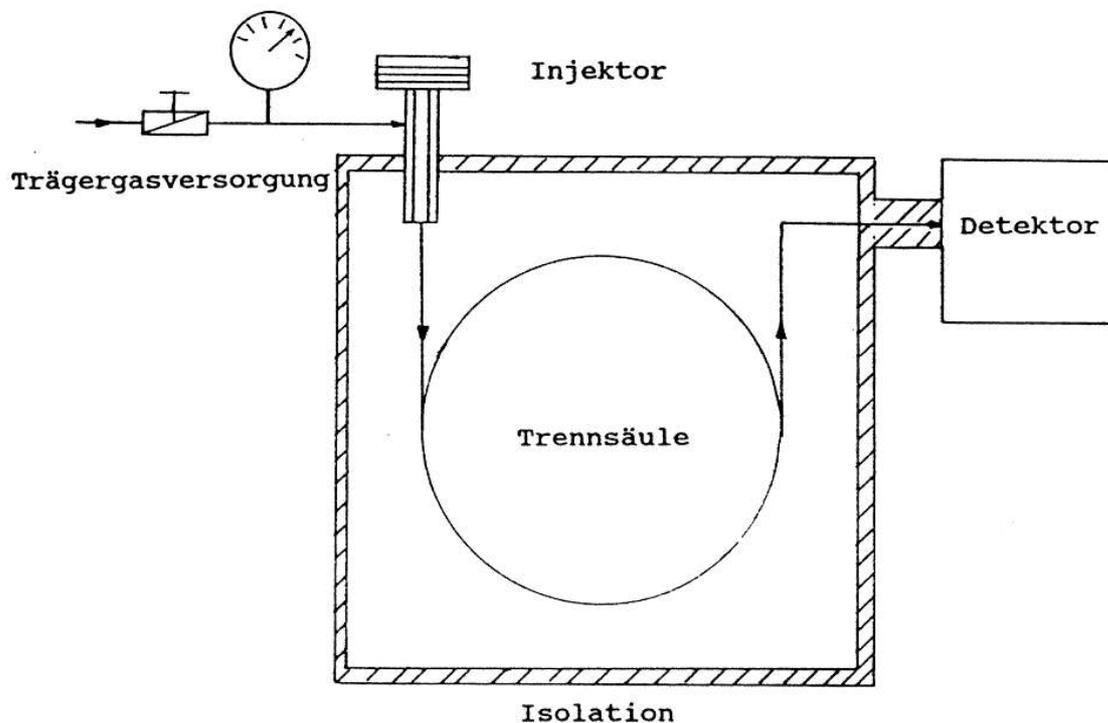


Abbildung 5: Schematischer Aufbau eines Gaschromatographen (aus [16])

Bei der Gaschromatographie unterscheidet man prinzipiell zwischen der Gas/Fest- und der meist angewandten Gas/Flüssig-Chromatographie. Die mobile Phase ist in beiden Fällen ein inerte Trägergasstrom (N_2 , H_2 oder He). Stationäre Phase ist ein poröser, adsorptiver Feststoff (Aktivkohle, Kieselgel u.a.) oder eine hochsiedende und hochvisköse Trennflüssigkeit (Siliconöl, Paraffine, polymere Ether und Ester). Die Trennsäule befindet sich in einem sog. Säulenofen und wird meist auf eine Temperatur zwischen 70 und 250 °C aufgeheizt. Häufig wird der Trenneffekt durch Ablauf eines Temperaturprogramms unterstützt. Bei sog. gepackten Säulen ist die Trennflüssigkeit (stationäre Phase) auf ein inertes anorganisches Trägermaterial aufgebracht, bei Kapillarsäulen als dünne Schicht auf der Innenwand einer Kapillare (meist flexibles Quarzglas). Trennleistung und Empfindlichkeit sind sehr hoch. Im Chromatogramm können zahlreiche schmale Peaks nebeneinander eindeutig, d.h. durch Rückkehr des Signals zur Basislinie, voneinander getrennt werden.

Die Durchführung der GC/MS erfolgt in mehreren Schritten. Das zu trennende Stoffgemisch muss zuerst in ein organisches Lösungsmittel(-gemisch) überführt werden. Hierzu wird meistens eine Flüssig/Flüssig- oder Festphasenextraktion durchgeführt. Wenn quantitative Untersuchungen geplant sind, muss allen Proben, Kalibratoren und Kontrollproben ein geeigneter interner Standard in gleicher Menge zugesetzt werden. Im Injektor, der Einspritzeinheit des Gaschromatographen, wird das Gemisch bei hoher Temperatur verdampft und vom Trägergasstrom an der stationären Phase entlanggeführt, wo es der Trennung unterliegt.

Detektoren am Säulenende liefern ein Signal, das der ankommenden Substanzmenge proportional ist. Gebräuchliche Detektoren sind der Flammenionisationsdetektor (FID), der massenspezifische Detektor (MSD) oder der Stickstoff-Phosphordetektor (NPD).

Substanzcharakteristisch in der Gaschromatographie ist die sog. Retentionszeit, d.h. die Zeit, die ein Stoff zum Durchwandern der Trennsäule benötigt.

Man muss bei chromatographischen Trennungen immer zwischen der Peakzuordnung, d.h. der Identifizierung der gefundenen Substanz, und der quantitativen Auswertung unterscheiden.

Die Peakidentifizierung erfolgt über sog. Retentionsindizes durch Vergleich mit Standards von bekannter Retentionszeit. Dies ist vergleichbar mit dem korrigierten R_f -Wert bei der Dünnschichtchromatographie. Zur quantitativen Auswertung ist meist ein interner Standard notwendig, da die Extraktionsausbeute der zu untersuchenden Substanzen kaum vollständig sein wird. Vor der Extraktion wird der Probe, dem Kalibrationsstandardgemisch und den mituntersuchten Kontrollproben eine definierte Menge einer Substanz, die den Probensubstanzen strukturell ähnlich ist, aber nicht in der Probe selbst vorkommt, zugesetzt.

Nach Durchführung der Analyse wird die gefundene Menge der Probensubstanzen entsprechend der Wiederfindung der internen Standardsubstanz folgendermaßen korrigiert:

- Messung des internen Standards ohne Probenvorbereitung (Lauf 2)
- Messung des Probengemisches mit internem Standard nach Extraktion und anderen Probenvorbereitungsschritten (Lauf 1)
- Berechnung:

$$\text{korr. MS (Probe)} = \frac{\text{MS(Probe)} \times \text{MS(interner Standard}_{\text{Lauf 1}})}{\text{MS(interner Standard}_{\text{Lauf 2}})}$$

mit: korr. MS = Korrigiertes Mess-Signal
 MS = Mess-Signal.

3.6 Massenspektrometrie [2,16,17,19,20,25,29,33,48,50]

Die Gaschromatographie alleine zeichnet sich durch eine hohe Trennleistung aus. Wird sie außerdem mit der Massenspektrometrie als GC-MS-System gekoppelt, so kommt eine sehr sichere Peak- und somit auch Substanzidentifizierung hinzu. Die Analyte werden im Massenspektrometer ionisiert und in für das jeweilige Molekül charakteristische kleinere Bruchstücke, genauer Fragmentationen, zerlegt. Statistisch gesehen sind die Mengenverhältnisse der Fragmentierungsprodukte sehr gut reproduzierbar. Als Informationen können dem Massenspektrum zumeist die Molekülmasse und über spezifische Fragmente Informationen zur Molekülstruktur oder Identität entnommen werden. Die Ionisierung erfolgt mittels Elektrodenstoßionisation durch Beschuss mit schnellen Elektronen oder durch abgewandelte Techniken. Im Massenanalysator werden die Ionen nach ihrem Masse-Ladungsverhältnis selektiert und mit dem Sekundärelektronenvervielfacher registriert. In der Praxis werden selten Massenspektren direkt interpretiert, sondern man arbeitet hier mit Sammlungen von Vergleichsspektren in Form elektronischer Bibliotheken, an denen man die Werte abgleicht.

Hierbei unterscheidet man zwei Arbeitsweisen. Erstens den *Full SCAN Mode* (FSM), wobei kontinuierlich komplette Massenspektren in einem zuvor festgelegten Massenbereich aufgezeichnet werden. Dieses Verfahren wird meistens für die qualitative Analyse eingesetzt. Zwei-

tens das *Single/Multi Ion Monitoring* (SIM, MIM). Dabei werden nur wenige Massen analysiert, wodurch die Geräte eine deutlich höhere Sensitivität erlangen. Dieses Verfahren wird in erster Linie für die Quantifizierung benutzt.

Aufbau eines Quadrupol-Massenspektrometers

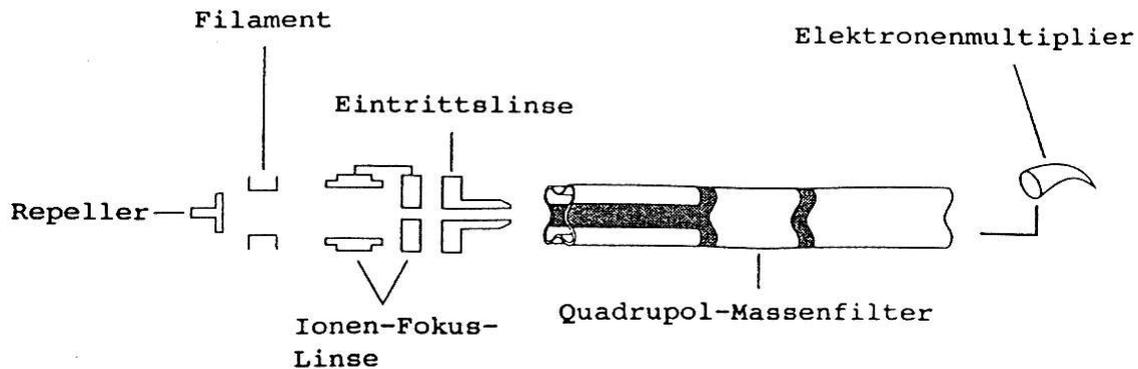


Abbildung 6: Schematischer Aufbau eines Quadrupol-Massenspektrometers (aus [16])

Die Ionenquelle besteht aus einer Kammer, die unter einem Druck von 10^{-4} bis 10^{-6} Torr steht. Der Probeneinlass und das Heizfilament sind senkrecht zueinander angebracht. Die Energie der von dem Filament emittierten Elektronen beträgt nach einer Übereinkunft meist 70 eV, um vergleichbare Spektren zu erhalten. Die durch den Elektronenbeschuss erzeugten positiv geladenen Ionen der Probe werden durch Anlegen eines schwachen positiven Feldes an der Ionisierungsregion aus der Ionenquelle entfernt. Der positive Pol befindet sich an der Rückseite der Ionisierungskammer und wird Repeller genannt. Der negative Pol liegt auf Erdpotential und ist vor der Ionenfokuslinse angebracht. Die aus der Ionenquelle beschleunigten Ionen werden mit Hilfe eines Linsensystems auf den Analysator fokussiert. Das Linsensystem besteht aus der Ionenfokus- und der Eintrittslinse. Durch Änderung der angelegten Linsenspannung kann der Fokus justiert werden.

Der Quadrupolanalysator besteht aus vier hyperbolisch geformten Stäben, die im Quadrat angeordnet sind. Sie sind mit einer elektrisch leitenden Folie überzogen. Die Iontrennung erfolgt durch Ablenkung der eintretenden Ionen mit Hilfe überlagerter Gleich- und Wechselstromfelder.

Ein Massenspektrum setzt sich also bei einem Quadrupolanalysator aus der Addition der in kurzer Zeit nacheinander registrierten einzelnen Massen zusammen.

Der Massenbereich endet bei aufwändigen Quadrupolgeräten meist bei 2000 u. Einfachere Geräte können Massen bis 1000 u erfassen.

Die Auflistung der einzelnen Ionenmassen gegen ihre jeweilige Intensität wird als Massenspektrum bezeichnet. Das intensivste Ion nennt man Basision oder Basispeak; häufig werden alle Ionenintensitäten auf die des Basispeaks bezogen. Die Darstellung kann in Form einer Graphik (Spektrum) oder einer Tabelle (Listing) erfolgen.

B) Apparativer Teil

5.0 Parameter und Durchführung der Messungen mit Immunoassays [43]

Im Hinblick auf den enormen Probanddurchsatz können Screeninganalysen kaum noch manuell durchgeführt werden. Daher werden industriell gefertigte vollautomatische Messplätze zur Verfügung gestellt, die auch große Probenzahlen nach entsprechender Kalibration und Programmierung vollautomatisch bearbeiten.

Bei der Auswertung und Interpretation immunchemischer Messergebnisse müssen jedoch stets grundsätzliche Überlegungen angestellt werden, um zu validen Testresultaten zu gelangen.

Dies setzt die Kenntnis einiger für die Auswertung wichtiger Begriffe voraus:

- Cut-off-Wert
- Kreuzreaktivität
- Spezifität

4.0.1 Der Cut-off-Wert

Der Cut-off-Wert ist nach [43] definiert als eine Zahlengröße, z. B. eine Konzentrationseinheit oder auch dimensionslose Zahl (reading), unterhalb der ein Analysenresultat als „negativ“ angesehen wird, während ein Wert oberhalb des Cut-off die Bewertung „positiv“ erhält. Werte dicht unterhalb des Cut-off können als „grenzwertig negativ“ bezeichnet werden und Werte knapp oberhalb als „grenzwertig positiv“.

Eine Festlegung des Cut-off Wertes sollte die speziellen Fragestellungen des Auftraggebers berücksichtigen. Will dieser beispielsweise nur Personen unmittelbar nach der Verabreichung von Drogen erfassen, so wird man den Wert höher wählen als wenn **jeder** Konsument (auch in der späteren Eliminationsphase) entdeckt werden soll.

Da der Cut-off-Wert meist beträchtlich über der Nachweisgrenze liegt, können auch Werte unterhalb des Cut-off von Interesse sein und auf einen Konsum geringer Mengen oder eine zeitlich länger zurückliegende Aufnahme hindeuten.

Dabei gilt aber grundsätzlich: Je niedriger der Cut-off-Wert liegt, desto geringer ist auch die Konfidenz und umso dringender muss die Bestätigung eines positiven Resultates mit Hilfe anderer Methoden (z.B. GC/MS) gefordert werden. In diesem Zusammenhang sei allerdings darauf hingewiesen, dass grundsätzlich jedes immunchemische Ergebnis mit Hilfe unabhängiger weiterer Analysenverfahren überprüft werden sollte. Typische Cut-off-Werte sind in Tab. 6 wiedergegeben.

Substanz	„üblicher“ Cut-off in ng/ml	TOX/See™ Schnelltest Cut-off in ng/ml	Microgenics CEDIA – DAU eigener laborspezifischer Cut-off in ng/ml
Amphetamine	1000	1000	750
Benzodiazepine	300	300	100
Cannabinoide	50	50	25
Kokain	300	300	100
Opiate	300	300	100

Tabelle 7: Beispiele für Cut-off-Werte

4.0.2 Kreuzreaktivität und Spezifität

Die **Kreuzreaktivität** (KR) eines immunchemischen Tests macht Aussagen über die Fähigkeit des verwendeten Antikörpers mit einer Substanz zu reagieren, die nicht Anlaß zu seiner Bildung war. Es handelt sich hierbei um eine konzentrationsabhängige Größe, die in Prozent angegeben wird und folgendermaßen definiert ist:

$$KR (\%) = \frac{c_M \times 100}{c_T}$$

mit: c_M = gemessene Konzentration

c_T = Konzentration der Testsubstanz.

Die Kreuzreaktivität eines Tests für eine Substanz ist auf strukturelle Ähnlichkeiten zwischen dieser Substanz und dem ursprünglichen Antigen oder auf das Vorkommen einer gemeinsamen antigenen Determinante in beiden Substanzen bezogen. Somit ist die Kreuzreaktivität ein

Maß für die *Spezifität* der Antikörper eines immunchemischen Tests, wobei eine hohe Spezifität mit geringen Kreuzreaktivitäten für andere Substanzen einhergeht.

Während ein Mono-Test (z.B. auf Kokain) grundsätzlich möglichst spezifisch sein soll, ist bei sog. Gruppentests (z.B. auf Opiate oder trizyklische Antidepressiva) eine gewisse Unspezifität sogar von Vorteil, da sonst immer nur wenige Einzelvertreter der Gruppe erfasst würden.

4.1 Parameter und Durchführung der Messungen mittels Gaschromatographie / Massenspektrometrie (GC/MS)

Geräte

Zentrifuge

Heraeus Sepatech Omnifuge 2.0 RS

Vibrationsmischer

Für Einzelproben: IKA KS1

Für Mehrfachproben: IKA KS125 basic

pH-Meter

Pipettierroboter:

Gilson Aspec XL Solid Phase Extraction mit

Spritzenpumpe: Gilson 402 syringe pump

Software: Xtray 3.0

Extraktionssäulen: Solid Phase Extraktionssäule SPE Columns 101, 200 mg, 3 ml,
Fa IST (Best.-Nr.: 101-0020-B)

GC/MS

Gaschromatograph: HP 6890

Massenspektrometer: HP 5973

Software: HP ChemStation G1701BA Version B.01.00

Hardware: HP Kayak XA

Säule: HP-5MS 5 % Phenyl-Methylsiloxane, 30m x 250 µm x 0.25 µm
nominal (HP 19091S-433)

Trägergas: Helium 5.0

Die GC/MS-Messungen wurden im Rahmen der Routineanalytik auf dem dafür optimierten Messplatz des hiesigen Instituts für Rechtsmedizin nach den Regeln der internen und externen Qualitätskontrolle durchgeführt.

C) Ergebnisse und Diskussion

Grundsätzlich lassen sich die Risiken eines immunochemischen Screenings folgenden Kategorien zuordnen [1,36,40,44-47,51,53-55]:

5.0 Fehlerhafter Ausschluß von Fremdstoffen aufgrund alleiniger Anwendung von Immunoassays

Mit immunochemischen Tests werden im Bereich der klinischen Toxikologie meist nur folgende Substanzklassen untersucht:

- Amphetamine
- Barbiturate
- Benzodiazepine
- Cannabinoide
- Carbamazepin
- Kokain
- LSD
- Methadon
- Opiate
- Paracetamol
- Salicylate
- Trizyklische Antidepressiva

Häufig beschränken sich Laboratorien sogar auf eine noch geringere Anzahl von Parametern.

Damit wird aber nur ein geringer Bruchteil der beispielsweise in der ROTEN LISTE [35] enthaltenen toxikologisch relevanten Wirkstoffe abgedeckt. Von Immunoassays nicht erfasst werden beispielsweise:

- Hypnotika (Zolpidem, Zopiclon und zahlreiche andere Hypnotika mit starker Verbreitung und hohem Abhängigkeitspotential),
- Psychopharmaka (Citalopram, Fluoxetin, Haloperidol, Melperon, Paroxetin, Sertralin, Sulpirid u.a.),
- Metallgifte (Arsen, Blei, Lithium, Quecksilber, Thallium u.a.),
- Pestizide (Metasystox, Parathion, Pyrethrine u.a.),
- flüchtige Giftstoffe (Chloroform, Ether, Kohlenmonoxid, Kohlendioxid u.a.).

sowie zahlreiche andere klinisch-toxikologisch hochrelevante Substanzen.

Es muss weiterhin darauf hingewiesen werden, dass viele opiatähnlich wirksame Substanzen, wie z.B.

- Dextropropoxyphen
- Levomethadon
- Nefopam
- Pentazocin
- Pethidin
- Tilidin
- und Tramadol

selbst von **Opiat**-Immunoassays **nicht** erfasst werden, da sie strukturellchemisch mit den eigentlichen Opiaten (z.B. Morphin, Codein, Dihydrocodein, Heroin) nicht verwandt sind [4, 23].

5.1 Falsch-negative Immunoassays (geringe Sensitivität).

Unter „falsch-negativ“ versteht man den negativen Ausfall eines Tests obwohl der betreffende Analyt im Untersuchungsmaterial vorhanden ist. Es wird somit „Drogenfreiheit“ vorgetäuscht. Durch einen „falsch-negativen“ Test wird ein Beschuldigter in der Regel nicht benachteiligt; ein solcher Test kann aber auch dazu führen, dass beispielsweise das Drogenproblem eines Schulbusfahrers nicht rechtzeitig erkannt wird oder im klinischen Bereich dringende Therapiemaßnahmen unterbleiben.

Beispiele: Viele Immunoassays auf Benzodiazepine verlaufen nach der Einnahme toxikologisch und verkehrsmedizinisch hochrelevanter Benzodiazepine wie Bromazepam, Flunitrazepam, Lorazepam, Lormetazepam, Oxazepam, Temazepam und Triazolam oft völlig negativ selbst wenn übertherapeutische Dosen verabreicht wurden. Nach einer präanalytischen enzymatischen Konjugatspaltung, resultieren jedoch stark positive Befunde. Zu validen Screeningresultaten kann man aber auch durch extraktive Anreicherung oder Senkung des Cut-off-Wertes kommen, wie dies speziell bei der Erfassung therapeutischer Dosen von Flunitrazepam empfohlen wird [43].

5.2 Falsch-positive Immunoassays (geringe Spezifität).

Ein permanentes Risiko bei fast allen gebräuchlichen Immunoassays stellen „falsch-positive“ Screeningresultate dar. In diesem Fall werden häufig Substanzen als „positiv“ angezeigt, ob-

wohl sie im Untersuchungsmaterial gar nicht vorhanden sind. Nicht selten wird im Ergebnisbericht sogar ein Zahlenwert ausgedrückt, der eine nicht existierende Konzentration vor-täuscht. Die Konsequenzen können verheerend sein, wenn beispielsweise im forensischen oder klinisch-psychiatrischen Bereich fälschlicherweise ein Rückfall vermutet wird. Häufige Maßnahmen sind dann der Widerruf der Therapie, die Einleitung eines Strafverfahrens, die Rückverlegung vom Maßregelvollzug in die Justizvollzugsanstalt u.a. Verhängnisvoll kann es weiterhin im Rahmen der ärztlichen Versorgung sein, wenn auf der Basis eines „falsch-positiven“ Tests eine Therapie (z.B. Hämo-perfusion oder Antidotgabe) eingeleitet wird, die ihrerseits zu einer Belastung bzw. Schädigung des Patienten führen kann.

Beispiele (nach [43]): Ein häufig verwendeter Immunoassay für LSD liefert nach der Einnahme des Hustenmittels Ambroxol oder des Antidepressivums Sertralin in praktisch allen Fällen ein „falsch-positives“ Ergebnis. Falsch-positive Resultate beim Immunoassay für Amphetaminderivate treten auch nach der Einnahme von Süßstoffen (Cyclamat) oder bereits bei geringen Fäulniserscheinungen auf, wie sie beispielsweise beim längerfristigen Versand von ungekühlten Proben auftreten können. Schließlich werden falsch-positive Ergebnisse bei Opiat-Tests vor allem nach der Einnahme der Psychopharmaka Amitriptylin und Promethazin beobachtet, die häufig zur unterstützenden Therapie von Drogenabhängigen gehören. Besonders verhängnisvoll ist in diesem Zusammenhang eine oft tiefgreifende Störung des Vertrauensverhältnisses Arzt/Patient, wenn etwa der falsche Vorwurf erhoben wird, dass ein Rückfall stattgefunden habe. Schließlich können auch viele Immunoassays auf trizyklische Antidepressiva nach der Gabe von Diphenhydramin und Psychopharmaka aus der Substanzklasse der Phentiazine falsch-positiv ausfallen.

5.3 Falsch interpretierte Immunoassays

Schließlich bieten Immunoassays keine verlässliche Möglichkeit der Differenzierung zwischen einzelnen Wirkstoffen einer Substanzklasse. Verläuft ein Immunoassay auf Opiate beispielsweise positiv, so spricht er, falls es sich nicht um ein falsch-positives Ergebnis handelt, lediglich für das Vorliegen von Opiaten, gestattet jedoch keinerlei Aussagen dahingehend, ob beispielsweise das verschreibungsfähige Codein bzw. Dihydrocodein oder das nicht verkehrsfähige und daher illegale Heroin eingenommen wurde, was beträchtliche Bedeutung für die strafrechtlichen und therapeutischen Konsequenzen haben kann. Die fehlende Möglichkeit der Differenzierung bedeutet insbesondere auch bei den Immunoassays auf Amphetaminderivate, Barbiturate, Benzodiazepine und trizyklische Antidepressiva einen großen Nachteil.

Die gravierenden Auswirkungen eines fehlerhaft interpretierten „falsch-positiven“ Immunoassays lassen sich anhand eines Falles aus der Praxis des hiesigen Instituts für Rechtsmedizin eindrucksvoll dokumentieren [47,53,54]:

Unser Institut erhielt von der Staatsanwaltschaft beim Landgericht L. eine umfangreiche Akte zur Begutachtung, nachdem bereits ein zeit- und kostenaufwändiges Ermittlungsverfahren eingeleitet war.

Fallbericht [53]:

Vorgeschichte: Ein 35-Jähriger klagt über Beschwerden im Oberbauch.

Sein Hausarzt rät zur Untersuchung einer Harnprobe auf Giftstoffe.

Der unkommentierter Befundbericht eines Laborarztes lautet: Opiate im Urin „20 ng/mL“.

Die Konsequenz: Der Staatsanwalt leitet ein Ermittlungsverfahren gegen die Schwägerin wegen des Verdachts der Giftbeibringung und des Verstoßes gegen das BtMG ein, da ja seiner Meinung nach ein konkreter Wert (nämlich „20 ng/mL“) angezeigt worden sei.

Erst nach monatelanger umfangreicher Ermittlungstätigkeit mit hohem Kostenaufwand erfolgt eine valide forensisch-toxikologische Überprüfung des Verdachtes im hiesigen Institut, da noch Reste des Untersuchungsmaterials vorhanden waren.

Das eindeutige Ergebnis der Bestätigungsanalyse mittels Gaschromatographie / Massenspektrometrie: **Keine Opiate oder anderen Giftstoffe nachweisbar.**

Die Erklärung für diesen „falsch-positiven“ immunchemischen Screeningbefund ist einfach:

Wie in Abb. 7 veranschaulicht wird, verläuft der analytisch hauptsächlich auswertbare Teil einer Messung zwischen der unteren Nachweisgrenze, die meist als 3-facher Wert der Standardabweichung des Untergrundes definiert wird, und der oberen Bestimmungsgrenze.

Dazwischen liegen die untere Bestimmungsgrenze und der sog. Cut-off-Wert, der abhängig von den Zielsetzungen des Auftraggebers festgelegt wird. Werte oberhalb des Cut-off-Wertes werden als positiv angesehen, Werte darunter dagegen als negativ.

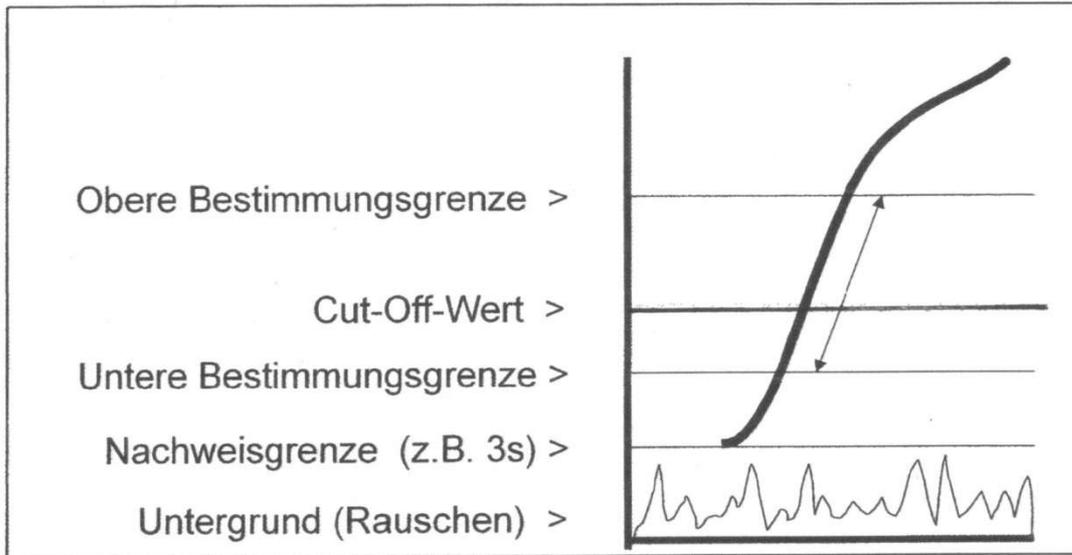


Abbildung 7: Wichtige analytische Kenndaten

Fast jeder Immunoassay zeigt im Bereich des Untergrunds einen konkreten Zahlenwert an, der von den meisten Geräten auch ausgedruckt wird, obwohl er sehr niedrig ist und sogar bei jedem fremdstofffreien „Leerharn“ zu beobachten ist. Im obigen Fall wurde dieser Wert von „20 ng/mL“ jedoch als positiver Nachweis für Opiate interpretiert und vom Labor an den Auftraggeber (Hausarzt) kritik- und vor allem kommentarlos weitergegeben, wodurch der Eindruck entstehen musste, dass Opiate in der angegebenen Größenordnung auch nachgewiesen wurden. Bei dieser Fehlinterpretation handelt es sich leider um keinen Einzelfall, da zahlreiche Laboratorien vor allem aus Kostengründen lediglich Immunoassays zum „Drogennachweis“ einsetzen und die Mitteilung der Ergebnisse nicht selten schematisiert und ohne Erläuterungen übermitteln.

5.4 Risiken von Sparmaßnahmen beim Drogenscreening

Es ist allgemein bekannt, dass die Kosten für immunchemische Screeninguntersuchungen inzwischen einen beträchtlichen Anteil der Laborbudgets ausmachen. Hinzu kommen steigende Preise für die übrige instrumentelle Analytik (z.B. verursacht durch erhöhten Personalbedarf, teure Chemikalien, Wartungsverträge oder sogar Reparaturen) und es ist natürlich unvermeidbar, dass sich der Kostenanstieg auch in den Beträgen niederschlagen muss, die den verschiedenen Auftraggebern, seien es Kliniken oder Ermittlungsbehörden, in Rechnung zu stellen sind.

Dieser auch in jüngster Vergangenheit andauernde bzw. sogar noch gestiegene Kostendruck ist sicher eine Hauptursache für Strategien zur Kostenreduktion. Daneben spielen auch noch Kapazitätsprobleme einzelner Laboratorien eine Rolle, wenn beispielsweise die personelle oder apparative Ausstattung die Grenzen der maximalen Belastbarkeit erreicht oder überschritten haben.

In den folgenden Abschnitten soll die mit den unterschiedlichsten „Sparmaßnahmen“ verbundene Problematik anhand ausgewählter Beispiele (Strategien) aus der Laborroutine des hiesigen Instituts für Rechtsmedizin kritisch betrachtet werden.

5.4.1 Strategie 1: Verzicht auf Drogentests

Zur Reduzierung von Ausgaben im Rahmen ständig schmalerer Budgets, werden von vielen Ermittlungsbehörden häufig Harnproben sichergestellt, über deren forensisch-toxikologische Untersuchung aber erst nach Kenntnis der BAK (Blutalkoholkonzentration) entschieden werden soll. Dies erfolgt jedoch äußerst selten. Wir unterzogen 35 dieser Harnproben vor der Aussendung und vor dem 22. März 1997, dem Änderungsdatum des Strafverfahrensänderungsgesetzes hinsichtlich der Erlaubnis zur Verwendung von „abgelaufenem“ Untersuchungsmaterial für wissenschaftliche Zwecke, einem Screening auf Medikamente und Drogen. Die Ergebnisse zeigten, dass die gerichtlichen Verfahren in vielen Fällen abgeschlossen waren, ohne dass forensisch hochrelevante Ergebnisse der toxikologischen Untersuchung in die Beweiswürdigung mit eingeflossen sind. In Tabelle 7 sind die Screeningresultate der 35 Harnproben zusammengefaßt.

Nachgewiesener Wirkstoff	Zahl der positiven Fälle
Cannabinoide (THC-Carbonsäure)	11
Amphetaminderivate	5
Benzodiazepine (Flunitrazepam u. a.)	5
Kokain (Benzoyllecgonin)	4
Opiate (Morphin)	1
Barbiturate	1
Summe:	27 in 17 von 35 Proben (= 49%)

Tabelle 8: Screeningresultate von 35 Harnproben, für deren Untersuchung kein offizieller Untersuchungsauftrag vorlag

In fast der Hälfte der Proben konnten somit forensisch relevante Fremdstoffe nachgewiesen werden, die bei der Urteilsfindung völlig unberücksichtigt blieben. In einigen Proben waren sogar mehrere Wirksubstanzen feststellbar.

Bei den beiden nachfolgend beschriebenen Fällen (s. Tabellen 9 und 10) waren Mitarbeiter unseres Institutes in der Hauptverhandlung als Sachverständige anwesend. Die Untersuchung der Harn- und Blutproben erfolgten jedoch erst nach Abschluss des Gerichtsverfahrens.

Fall 1: Alter 39 Jahre / männl. Anklage: §§ 142 ¹ , 315 c ² StGB (Strafgesetzbuch)	
Nachgewiesene Wirkstoffe	Ergebnis
Harn: Amphetamine	stark positiv (ADx)
Benzodiazepine	stark positiv (ADx)
Cannabinoide	positiv (ADx)
Kokain (BE)	positiv (ADx)
Blut: BAK	0,50 Promille
Amphetamin	37 ng/mL
MDMA	24 ng/mL
MDA	21 ng/mL
Nordazepam	852 ng/mL
Kokain (BE)	340 ng/mL
THC	unter Nachweisgrenze
THC-COOH	11 ng/mL

Tabelle 9: Übersicht zu Fall 1

Die ärztliche Beurteilung anlässlich der Blutentnahme lautete: „Äußerlich erkennbar „stark/sehr stark“ unter Alkohol-, Drogen- und Medikamenteneinfluss“ stehend und die Einlassung des Angeklagten war: „Keine Erinnerung vorhanden. Wir nahmen Tabletten und tranken Alkohol.“ Die Hauptverhandlung beim Amtsgericht im Fall 1 kann nur als „Stochern im Nebel“ bezeichnet werden, da der Begutachtung auf Wunsch des Richters lediglich die Einlassung des Angeklagten zugrunde gelegt werden sollte. Eine valide Beurteilung der Verkehrstüchtigkeit und vor allem auch der strafrechtlichen Verantwortlichkeit (§§ 21, 20 und 323 a StGB) unterblieb dagegen völlig. Sie wäre im vorliegenden Fall besonders relevant gewesen, da es sich um ein Rückfalldelikt mit Androhung einer hohen Gesamtfreiheitsstrafe handelte. Eine integrative Begutachtung unter Einbeziehung der Medikamente wäre auch für die Frage der vorsätzlichen Handlungsweise wichtig gewesen, die z.B. bei Haftungsfragen versicherungsrechtlich entscheidend sein kann.

¹ Verkehrsunfallflucht

² Verkehrsgefährdung durch Trunkenheit im Verkehr

Auch in der Hauptverhandlung zu Fall 2 wurde eine toxikologische Untersuchung der Asservate trotz dringender Empfehlung nicht in Auftrag gegeben, sondern erst nachträglich durchgeführt (s. Tabelle 10).

Fall 2: Alter 55 Jahre/männl. Anklage: § 315 c StGB ²	
Nachgewiesene Wirkstoffe	Ergebnis
Harn: Trizykl. Antidepressiva GC/MS- Identifizierung	stark positiv (ADx) Trimipramin
Blut: BAK Trimipramin	0,89 Promille 110 ng/mL

Tabelle 10: Übersicht zu Fall 2

Die ärztliche Beurteilung anlässlich der Blutentnahme lautete in diesem Fall: „äußerlich erkennbar „deutlich“ unter Alkohol-, Drogen- und Medikamenteneinfluss“ und die Einlassung des Angeklagten: „Meine Zigarette fiel runter, daraufhin bückte mich und es knallte.“ Dem Urteil wurde lediglich der relativ niedrige Wert der Blutalkoholkonzentration von 0,89 Promille zugrunde gelegt.

Im letzten Fall (Fall 3) dieser Serie wurde sowohl auf toxikologische Untersuchung als auch auf jegliche ergänzende Sachverständigengutachten verzichtet (s. Tabelle 11).

Fall 3: Alter 31 Jahre/männl. Anklage: §§ 315 c ² , 142 ¹ StGB	
Nachgewiesene Wirkstoffe	Ergebnis
Harn: Benzodiazepine Cannabinoide Kokain (BE)	positiv (ADx) grenzwertig (ADx) (22ng Äqu./mL) stark positiv (ADx)
Blut: BAK	0,83 Promille
Nordazepam	660 ng/mL
Kokain (BE)	2 261 ng/mL
THC THC-COOH	unter Nachweisgrenze 8 ng/mL

Tabelle 11: Übersicht zu Fall 3

Die ärztliche Beurteilung anlässlich der Blutentnahme lautete: „äußerlich erkennbar „leicht /deutlich/stark“ unter Alkohol-, Drogen- und Medikamenteneinfluß, Bewusstsein benommen“. Der Ausgang des Verfahrens, insbesondere hinsichtlich der Beurteilung der strafrechtlichen Verantwortlichkeit (Unfallflucht nach § 142 StGB), ist uns nie bekannt geworden.

5.4.2 Strategie 2: Beschränkung des Untersuchungsauftrags

Eine leider ebenfalls häufige Strategie besteht darin, dass Blutproben nur noch auf die Stoffe untersucht werden, die beim vorhergehenden **Harn**screening durch ein positives Ergebnis auffielen. Die langjährigen Erfahrungen des hiesigen Instituts für Rechtsmedizin zeigen zwar, dass im Blut auch meistens nur die Substanzen nachweisbar sind, die bereits beim Harnscreening auffielen. Trotzdem ist in zwar wenigen, u. U. aber besonders spektakulären Fällen damit zu rechnen, dass hauptsächlich in der Resorptionsphase (Absorptionsphase) ein Nachweis im Blut möglich ist, im Harn dagegen noch keine Konzentrationen vorliegen, die einen positiven immunchemischen Screeningtest gewährleisten. Diese Nachweislücken werden bekanntlich als „lag-times“ bezeichnet und liegen außerhalb des „diagnostischen Fensters“.

Tabelle 12 zeigt die Ergebnisse in Form einer Gesamtübersicht.

Im Blut zusätzlich nachgewiesener Wirkstoff	Anzahl der Fälle
Benzodiazepine	4
Kokain (BE)	2
Barbiturate	1
Cannabinoide	1
Opiate	1
Trizykl. Antidepressiva	1
Summe:	10 Fälle
Gesamtzahl der untersuchten Fälle: 83	

Tabelle 12: Diskrepanzen zwischen Blut- und Harnuntersuchung, d.h. Fälle, bei denen im Blut gegenüber Harn zusätzliche Fremdstoffe nachgewiesen wurden

Insgesamt waren somit in etwa 12% der im Rahmen der Untersuchung verfügbaren Fälle im Blut zusätzliche Wirkstoffe nachzuweisen, was deutlich gegen die generelle Einführung der oben näher dargelegten Strategie in die Labororganisation spricht.

Hierzu ein aktueller Fallbericht: Ein 20jähriger Pkw-Fahrer fiel einer Zeugin durch ständig zunehmende Schlangenlinien auf, nachdem er von einem Rastplatz kommend die Bundesautobahn befuhr. Die zunächst in Auftrag gegebene Untersuchung des Harnes führte zum

Nachweis geringer Mengen an THC-Carbonsäure (die nicht zur Erklärung der Ausfälle ausreichen) und die BAK lag im Bereich physiologischer Werte (Normbereich). Eine vom Gericht nachträglich angeordnete Analyse der Restblutprobe führte zum Nachweis von Kokain und dessen Stoffwechsel- bzw. Hydrolyseprodukt Benzoylecgonin. Der Angeklagte räumte ein, auf dem Rastplatz etliche „Nasen gezogen“ und dann während der Fahrt eine ständig stärker werdende Wirkung des Kokains verspürt zu haben, die seine Ausfallerscheinungen zwanglos erklärte.

5.4.3 Strategie 3: Einführung von Rastern

Außerhalb des wegen der strafrechtlichen Konsequenzen besonders sensiblen forensischen Bereichs werden erfahrungsgemäß ebenfalls aus Kosten- und Zeitgründen gelegentlich Raster bei der Auswahl der Untersuchungsparameter angewandt: Dies betrifft nach unseren Erkenntnissen in erster Linie Privatlaboratorien zur Drogenüberwachung, die im Jargon als „Billiganbieter“ bezeichnet werden, da sie wegen der Beschränkung der Laborparameter und einem völligen Verzicht auf absichernde Bestätigungsanalysen kostengünstig Drogenscreening-Verfahren anzubieten in der Lage sind. Beispielsweise wird bei Personen, die das 40. Lebensalter überschritten haben, nicht mehr auf Kokain untersucht. Für einige wichtige Fremdstoffe fanden wir die in Tabelle 13 wiedergegebenen Profile der Altersverteilung.

Altersverteilung bei nachgewiesener Applikation von Fremdstoffen	
Amphetaminderivate	
Altersklasse (Jahre)	Zahl der Fälle
0 – 40	95
40 – 50	4
> 50	1
Benzodiazepine	
Altersklasse (Jahre)	Zahl der Fälle
0 – 40	350
40 – 50	76
> 50	57
Cannabinoide	
Altersklasse (Jahre)	Zahl der Fälle
0 – 40	578
40 – 50	29
> 50	4
Kokain (BE)	
Altersklasse (Jahre)	Zahl der Fälle
0 – 40	213
40 – 50	8
> 50	0

Opiate	
Altersklasse (Jahre)	Zahl der Fälle
0 – 40	261
40 – 50	17
> 50	3

Tabelle 13: Altersverteilung beim Nachweis von Amphetaminderivaten, Benzodiazepinen, Cannabinoiden, Kokain und Opiaten.

Bei den Amphetaminen würden bei einem „Alters cut-off“ von 40 Jahren etwa 5 Prozent und bei 50 Jahren ein Fall unerkannt bleiben.

Hinsichtlich der Altersverteilung bei nachgewiesener Benzodiazepinapplikation kann zunächst nicht überraschen, dass ca. 28% der positiven Fälle die Altersklasse über 40 Jahre und etwa 12% die Altersklasse über 50 Jahre betreffen. Dies gilt auch für andere therapeutisch eingesetzte Wirkstoffe, die häufig gerade im Alter zum Einsatz kommen. Jeglicher „Alters cut-off“ wäre hier also völlig unsinnig und in hohem Maß riskant.

Bei den Cannabinoiden fanden wir in der Altersgruppe über 40 Jahren etwa 5% und jenseits der 50er Altersgrenze immerhin noch 0,6% positive Nachweise. Hier drückt sich möglicherweise aus, dass sich bei manchem „Alt-68er“ der Joint immer noch einer gewissen Beliebtheit erfreut.

Ähnliche Verhältnisse liegen auch bei Kokain vor. Auch hier wäre ein altersmäßig zu enger cut-off riskant, was auch durch die aktuelle Presseberichterstattung hinsichtlich des Kokainabusus einiger älterer Prominenter belegt wird.

In Tabelle 13 wurden die Opiate in toto als Wirkstoffgruppe zusammengestellt. Bei einer differenzierten Betrachtung fällt auf, dass in der Altersgruppe über 40 vor allem die verkehrsfähigen Opiate Codein und Dihydrocodein, meist auch im Protokoll als „Hustenmittel“ bezeichnet, im Vordergrund stehen, während ansonsten der Anteil des illegalen Heroins überwiegt. Schließlich wird kolportiert, dass in anderen Staaten Raster auch hinsichtlich des Geschlechts, der Nationalität und Ethnie definiert werden.

5.4.4 Strategie 4: Poolpraktiken

Weltweit werden inzwischen Poolpraktiken benutzt, die zu einer Einsparung an Kosten und Zeit führen sollen und mathematische Modelle auf der Basis üblicher Positiv-/Negativ-Verteilungsmuster (Ja- / Nein-Entscheidungen) zur Grundlage haben. Dabei werden Mischungen von Proben (pool) unterschiedlicher Herkunft lediglich **einer** Messung unterzogen. Pool-techniken sind im Bereich der rechtsmedizinischen Institute bisher nicht bekannt geworden, sie werden aber in Untersuchungsstellen angewandt, bei denen es um das Screening großer

Probenzahlen auf relativ selten vorkommende Parameter geht, wie einige Presseberichte der jüngeren Vergangenheit zeigen. Pooltechniken werden nach unserer Kenntnis aber auch in Fernost bei der Untersuchung von beschlagnahmten Pulverproben fraglicher Herkunft eingesetzt.

Grundsätzlich ist gegen Pooltechniken nichts einzuwenden, wenn sichergestellt ist, dass die Nachweismethode auch beim eingesetzten „Verdünnungsgrad“ eine einzige positive Probe im Pool noch zuverlässig anzeigt. Dies wäre beispielsweise nicht mehr der Fall, wenn ein „high positiver“ Cannabisharn von etwa 140 ng/mL im „6er Pool“ durch Verdünnen mit drogenfreien und/oder geringer konzentrierten Proben unter den gebräuchlichen Cut-Off von 25 ng/mL „gedrückt“ würde. Allerdings würde im genannten Beispiel beim Einsatz eines hochempfindlichen Radioimmunoassays noch mit einem validen Ergebnis zu rechnen sein.

5.5 Fehlerhafte Bestätigungsanalytik und ihre Auswirkungen

Kasuistik [44]

In diesem Zusammenhang soll über einen Zwischenfall in einer großen psychiatrischen Klinik unseres Einzugsgebietes berichtet werden, in der Patienten im Maßregelvollzug nach dem Konzept „Therapie statt Strafe“ regelmäßig auf Drogen untersucht werden. Dabei wurden in der Anstalt selbst Immunoassays mittels AxSYM (einem Fluoreszenzpolarisationsimmunoassay) durchgeführt und positive Resultate, den Empfehlungen des Herstellers folgend, in einer namhaften privaten Laborarztpraxis kostengünstig „bestätigt“. Es häuften sich Fälle mit positivem Amphetamin-Immunoassay, die lt. Angaben der psychiatrischen Klinik auch fast ausnahmslos vom zweituntersuchenden Laborarzt „zu bestätigen“ waren.

Ein typischer Befundbericht des Zweitlabors ist in Tabelle 14 wiedergegeben.

Bericht des privaten Klin.-Chem. Labors	
Untersuchungsmaterial: Urin	
Ergebnis der „Bestätigungsanalyse“	
<u>Amphetamine</u>	
3,4-Methylen- dioxymethamphetamin (MDMA) und / oder Metamphetamin	negativ
3,4-Methylen- dioxyamphetamin (MDA) und / oder Amphetamin	positiv
Norpseudoephedrin	negativ
Ephedrin	negativ

Tabelle 14: Befundbericht des DC- Bestätigungslabors (Beispiel)

Zunächst vertraute der ärztliche Leiter des Maßregelvollzugs den Ergebnissen der „Bestätigungsanalyse“. Man vermutete, dass ein „schwarzes Schaf“ den anderen Patienten beispielsweise Ecstasy in Speisen oder „unbeaufsichtigte“ Getränke mischen würde. Aber auch die Klinikleitung wurde in zunehmendem Maß misstrauisch, als sich die Klagen stark verunsicherter Patienten häuften und „Anzeige gegen Unbekannt“ erstattet wurde. Nachdem der Gefangenerrat auch noch die Öffentlichkeit (Medien) einschaltete, wurden wir ersucht, die Fälle mit Hilfe eines langjährig bewährten Immunoassays und vor allem der Gaschromatographie/Massenspektrometrie (GC/MS) zu überprüfen.

Die ergänzenden Immunoassays erfolgten mit Hilfe des ADx-Verfahrens (ABBOTT). Zur Bestätigungsanalyse wurden ein GC/MS-Verfahren mit deuterierten Standards und Flüssig-Flüssig-Extraktion herangezogen, das seine Zuverlässigkeit im Rahmen von Ringversuchen der Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie (GTFCh) und der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie (DGKC) langfristig bewiesen hat.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 15 zusammengefasst.

Primärbefund des Kliniklabors	Überprüfung in unserem Institut	
	AxSYM	ADx
367	44	n.m.
512	78	n.m.
603	177	neg.
619	73	n.m.
619	73	n.m.
640	126	n.m.
663	low	n.m.
701	319	neg.
749	613	neg.
754	566	neg.
815	657	neg.
838	low	n.m.
889	247	n.m.
1030	426	neg.
1079	1465	neg.
1314	332	neg.
1374	861	neg.
1439	486	neg.

Tabelle 15: Vergleichende Darstellung von Untersuchungsergebnissen.
n.m. = nicht gemessen, da ADx- Wert unter gängigem Schwellenwert liegt;
neg.= GC / MS- Screening negativ.

Fast alle Amphetamin-Primärtests im psychiatrischen Krankenhaus waren immunochemisch falsch positiv, und zur „Bestätigungsanalyse“ setzte man im Zweitlabor ein billiges und stör-anfälliges DC-Verfahren mit vorgeschalteter saurer Intensivhydrolyse und Ninhydrin als völlig unspezifischem Detektionsmittel ein, das auch bei absolut negativen Kontrollharnen „positive Zuordnungsmöglichkeiten“ ergab, wie vergleichende Untersuchungen mit Harnproben unserer Institutsmitarbeiter zeigten. So konnten praktisch im letzten Augenblick nicht nur tiefgreifende Störungen des Vertrauensverhältnisses Arzt/Patient, sondern auch schwerwiegende Konsequenzen für die Betroffenen, wie beispielsweise Widerruf der Therapie und weitere Sanktionen, vermieden werden.

Die Ursache für die Störung des ursprünglichen eingesetzten Amphetamin-Immunoassays im Sinn von falsch-positiven Befunden sind noch nicht befriedigend abgeklärt. Vermutet werden endogene Stoffe, die möglicherweise mit Stresssituationen oder starkem Tabakkonsum einhergehen sollen. Es sei jedoch ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die beschriebenen falsch-positiven Tests nur beim Amphetamintest (AxSYM) auftraten. Beim Cannabinoid-

Screening konnten alle AxSYM-Resultate über 40 mittels GC/MS bestätigt werden, beim Kokain-Screening (Benzoylecgonin) und Opiat-Screening betrug die Bestätigungsquote ebenfalls nahezu 100%.

5.6 Notwendigkeit der Bestätigungsanalyse

Die Beispiele belegen, dass eine sogenannte Bestätigungsanalyse unverzichtbar ist. Darunter versteht man die Überprüfung der immunchemischen Befunde mit Hilfe von Verfahren, denen ein anderes physikalisch-chemisches Analysenprinzip zugrunde liegt. Dies bedeutet aber zwangsläufig auch, dass ein weiterer Immunoassay grundsätzlich zur Bestätigung nicht geeignet ist! Zur Bestätigung wird hauptsächlich die Gaschromatographie / Massenspektrometrie (GC/MS) herangezogen, neuerdings auch die Hochdruckflüssigkeitschromatographie in Kombination mit der Massenspektrometrie (LC/MS), d.h. Verfahren einer höheren analytischen Hierarchie.

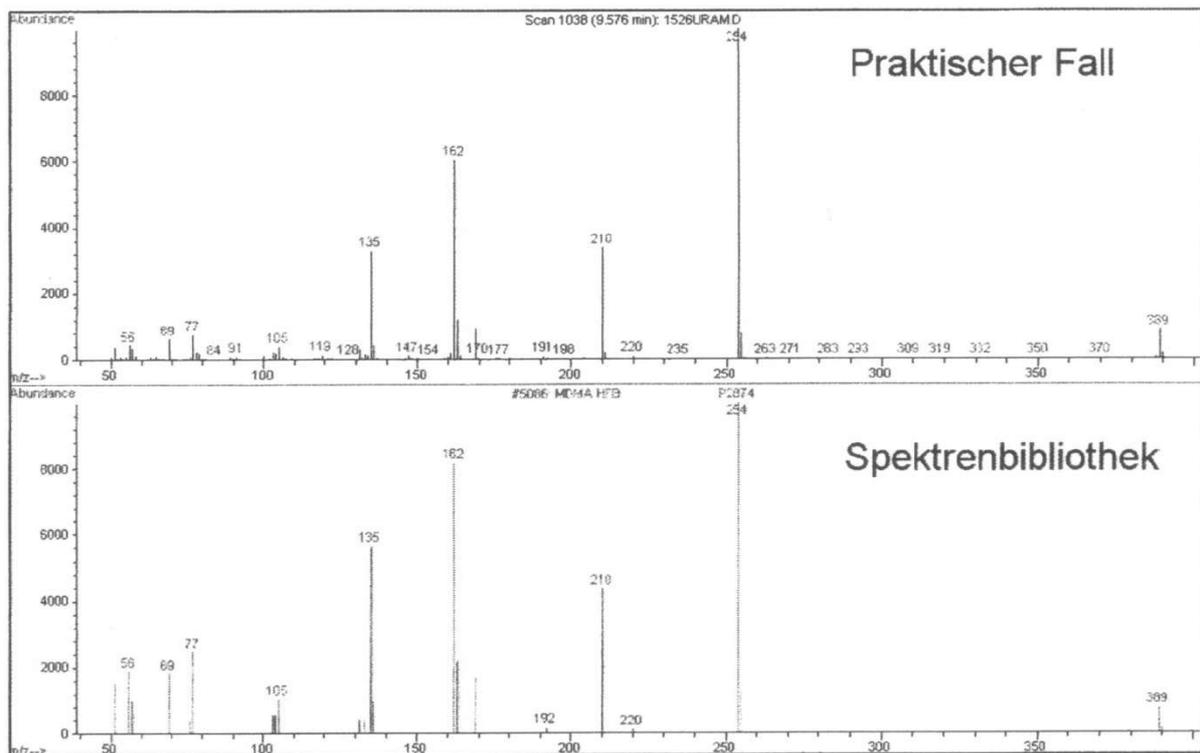


Abbildung 8: Beweissicherer Nachweis mit der Gaschromatographie / Massenspektrometrie (GC/MS)

In Abbildung 8 wird der beweissichere Nachweis der Designerdroge MDMA („Ecstasy“) mit Hilfe der Gaschromatographie / Massenspektrometrie (GC/MS) dokumentiert. Das Massenspektrum des Extraktes aus dem Untersuchungsmaterial eines praktischen Falles (oben) ist

hinsichtlich der Lage und Intensitätsverteilung mit der Referenzsubstanz einer Spektrenbibliothek (unten) identisch. Das obere Spektrum der Probe enthält lediglich noch einige marginale Signale, die Verunreinigungen zuzuordnen sind.

Fazit

Bei der Bewertung eines toxikologischen Analysenergebnisses muss stets die Validität der Methodik kritisch überprüft werden. Wurden nur immunchemische Verfahren (Immunoassays) eingesetzt, so besteht die permanente Gefahr „falsch-positiver“ und „falsch-negativer“ Ergebnisse. Außerdem ist die mit Immunoassays erfassbare Stoffauswahl nur auf wenige Substanzgruppen begrenzt und hinter einem scheinbar negativen immunchemischen Screeningbefund kann sich eine massive Vergiftung mit einer Vielzahl anderer Stoffe verbergen. Eine zweifelsfreie und somit beweissichere Analyse, die im forensischen Bereich inzwischen unverzichtbar ist und von den Verfahrensbeteiligten zu Recht auch konsequent gefordert wird, gelingt nur im Rahmen einer validen Bestätigungsanalyse, vorzugsweise der Massenspektrometrie. Leider steht die zunehmend schwierigere wirtschaftliche Entwicklung dieser notwendigen optimalen Lösung im Weg, was häufig unbefriedigende Kompromisse zwischen Nachweissicherheit und Kosten zur Folge hat.

6. Technische Daten zu den immunchemischen Testsystemen

a) Amphetaminderivate [43], S. 128

Informationen zur Analytik und Interpretation der Ergebnisse

Wichtige Anmerkung: Die hier mitgeteilten spezifischen Daten beziehen sich auf die FPIA-Tests ADx, TDxFLx sowie AxSYM (*Amphetamin/Methamphetamin II*). Aktuelle Daten können den jeweiligen Packungsbeilagen entnommen werden.

Untersuchungsmaterial: Harn

Kalibriersubstanz

ADx, TDxFLx sowie AxSYM: *d*-Amphetamin

Sensitivität (95 % Konfidenz)

ADx, TDxFLx sowie AxSYM: 100 ng/ml

Empfohlener Meßbereich

ADx und TDxFLx

Gebrauchliche Cut-off-Werte: 300 ng/ml
1000 ng/ml (NIDA)

AxSYM

Gebrauchliche Cut-off-Werte: 1000 ng/ml (NIDA)

Normbereich: Drogenfrei

Spezifität / Kreuzreaktivität

Folgende Substanzen zeigten bei den angegebenen Konzentrationen Testergebnisse über der Empfindlichkeit des Assays von 100 ng/ml:

Testsubstanz	Testkonzentration [ng/ml]
l-Amphetamin	3.000
d,l-Amphetamin	1.000
4-Chloramphetamin	1.000
p-Hydroxyamphetamin	10.000
d-Methamphetamin	1.000
l-Methamphetamin	8.000
d,l-Methamphetamin	3.000
DOM	100.000
MDA	3.000
MDE	8.000
MDMA	3.000

BDB und MBDB werden nur kurzfristig und in höheren Konzentrationen erfasst.

Positive und negative Testergebnisse (zit. nach [43], S. 129-130)

Mit **positiven** Testergebnissen ist insbesondere auch zu rechnen nach der Einnahme (*größerer Mengen*) von

- Diphenhydramin
- Doxylamin
- Mebeverin
- Fenfluramin
- Mephentermin
- Methyldopa
- Phentermin
- Propylhexedrin
- Ranitidin
- Ritodrin

Cave: Amphetamin und/oder Methamphetamin können auch aus folgenden Wirkstoffen im Verlauf der Biotransformation entstehen: **Selegilin** (Antiparkinsonmittel) sowie **Fenetyllin** (Psychoanaleptikum) sowie Amfetaminil (Psychoanaleptikum).

Positive Ergebnisse werden auch beobachtet nach

Einnahme von **Cyclamat** (künstlicher Süßstoff)

Ursache: Cyclohexylamin (Metabolit)
sowie Fäulniserscheinungen des Materials

Ursache: Phenylalkylamine (z.B. **Phenylethylamin** durch Decarboxylierung aus Phenylalanin entstanden)

Vermutet wurde auch eine Testbeeinflussung durch die Einnahme größerer Mengen von Nahrungs- und Genussmitteln, die **Tyramin** enthalten (z.B. ausgereiftem Käse, bestimmten Rotweinsorten und Schokolade).

Die Packungsbeilagen der Tests enthalten weiterhin Listen von Substanzen, deren Kreuzreaktivitäten so gering sind, dass sie erst bei höheren Konzentrationen zu falsch-positiven immunchemischen Ergebnissen führen können. Häufig sind aber derartig hohe Konzentrationen erst nach Überdosierungen zu erwarten.

Es häufen sich Hinweise, dass es nach der Applikation von **Tramadol** zu positiven Testergebnissen kommen kann.

In Urinproben können natürlich vorkommende Amphetaminanaloge auftreten, die in der Regel unterhalb der Cut-off-Werte, gelegentlich jedoch auch darüber angezeigt werden.

Eine Bestätigungsanalyse ist daher gerade bei Amphetamintests unverzichtbar!

Falsch negative Testergebnisse: nicht bekannt

b) Benzodiazepine [43], S. 146-148

Informationen zur Analytik und Interpretation der Ergebnisse

Untersuchungsmaterial: Harn

Wichtige Anmerkung: Die hier mitgeteilten spezifischen Daten beziehen sich auf die FPIA-Tests ADx, TDxFLx sowie AxSYM. Aktuelle Daten können den jeweiligen Packungsbeilagen entnommen werden.

Kalibriersubstanz

ADx, TDxFLx sowie AxSYM: *Nordazepam*

Sensitivität (95 % Konfidenz)

ADx, TDxFLx sowie AxSYM: *40 ng/ml*

Empfohlener Meßbereich

ADx und TDxFLx

Gebräuchliche Cut-off-Werte: 50 ng/ml (Flunitrazepam)
200 ng/ml (andere)

AxSYM

Gebräuchliche Cut-off-Werte: 50 ng/ml (Flunitrazepam)
100 ng/ml bzw. 200 ng/ml (aktuelle Empfehlung)

Normbereich: Endogene Benzodiazepine in sehr geringen Konzentrationen nachgewiesen (< Cut-off).

Spezifität / Kreuzreaktivität

Folgende Substanzen zeigten bei den angegebenen Konzentrationen Testergebnisse über der Empfindlichkeit des Assays von 40 ng/ml:

Testsubstanz	Testkonzentration [ng/ml]
<i>Alprazolam</i>	200
<i>Bromazepam</i>	200
<i>Chlordiazepoxid</i>	800
<i>Clobazam</i>	1.000
<i>Clonazepam</i>	200
<i>Demoxepam</i>	400
<i>Desalkylflurazepam</i>	200
<i>Diazepam</i>	200
<i>Estazolam</i>	100
<i>Flunitrazepam</i>	200
<i>Flurazepam</i>	200
<i>N-1-Hydroxyethylflurazepam</i>	200
<i>Lorazepam</i>	200
<i>Lormetazepam</i>	1.000
<i>Medazepam</i>	200
<i>Midazolamhydrochlorid</i>	200

<i>Nimetazepam</i>	100
<i>Nitrazepam</i>	200
<i>Norchlordiazepoxid</i>	800
<i>Oxazepam</i>	200
<i>Prazepam</i>	200
<i>Temazepam</i>	200
<i>Triazolam</i>	200

Die Packungsbeilagen der Tests enthalten weiterhin Listen von Substanzen, deren Kreuzreaktivitäten so gering sind, dass sie erst bei höheren Konzentrationen zu falsch-positiven immunochemischen Ergebnissen führen können. Häufig sind aber derartig hohe Konzentrationen erst nach Überdosierungen zu erwarten.

Positive und negative Testergebnisse (zit. nach [43], S. 147-148)

Mit Kreuzreaktivitäten, die zu Testergebnissen in der Nähe des Cut-off führen können, ist insbesondere zu rechnen nach der Einnahme (*größerer Mengen*) von:

- Flurbiprofen
- Indometacin
- Ketoprofen
- Metamizol
- Metoclopramid
- Oxaprozin
- Tilidin
- Tolmetin
- Tripeleennamin
- Zomepirac

Cave! Fallberichte über falsch-positive Ergebnisse nach Einnahme von Kava-Kava Präparaten konnten nicht bestätigt werden. Nach der Verabreichung therapeutischer Dosen (50 mg standardisierter Kava-Pyrone) zeigte der Test vor und nach enzymatischer Hydrolyse das Ergebnis „low“ an.

Falsch negative Testergebnisse:

Nach der Einnahme 3-hydroxylierter Benzodiazepine, wie z.B. Lorazepam, Lormetazepam, Oxazepam und Temazepam, ist regelmäßig ein negatives immunochemisches Testergebnis zu erwarten, da diese Benzodiazepine als Konjugate mit analytisch nicht relevanten Kreuzreaktivitäten ausgeschieden werden. Problemlösung: Konjugatspaltung (s.u.).

Untersuchungsmaterial: Serum

Wichtige Anmerkung: Die hier mitgeteilten spezifischen Daten beziehen sich auf die FPIA-Tests ADx, TDxFLx sowie AxSYM. Aktuelle Daten können den jeweiligen Packungsbeilagen entnommen werden.

Kalibriersubstanz: ADx und TDxFLx: *Nordazepam*

Sensitivität (95 % Konfidenz):ADx und TDxFLx: *12 ng/ml*

Empfohlener Meßbereich**ADx und TDxFLx**

Gebräuchliche Cut-off-Werte: nicht definiert

Normbereich: Endogene Benzodiazepine in sehr geringen Konzentrationen nachgewiesen (< Cut-off)

Spezifität / Kreuzreaktivität

Folgende Substanzen zeigten bei den angegebenen Konzentrationen Testergebnisse über der Empfindlichkeit des Assays von 12 ng/ml:

Testsubstanz	Testkonzentration [ng/ml]
<i>Alprazolam</i>	25
<i>7-Amino-Clonazepam</i>	75
<i>7-Amino-Nitrazepam</i>	75
<i>Bromazepam</i>	300
<i>Chlordiazepoxid</i>	300
<i>Clobazam</i>	100
<i>Clonazepam</i>	75
<i>Demoxepam</i>	75
<i>Desalkylflurazepam</i>	75
<i>Diazepam</i>	75
<i>Estazolam</i>	1.000
<i>Flunitrazepam</i>	75
<i>Flurazepam</i>	75
<i>Halazepam</i>	75
<i>N-1-Hydroxyethylflurazepam</i>	75
<i>Lorazepam</i>	75
<i>Medazepam</i>	75
<i>Midazolam</i>	100
<i>Nimetazepam</i>	75
<i>Nitrazepam</i>	75
<i>Norchlordiazepoxid</i>	75
<i>Nor-Flunitrazepam</i>	75
<i>Oxazepam</i>	75
<i>Prazepam</i>	25
<i>Temazepam</i>	75
<i>Triazolam</i>	25

Die Packungsbeilagen der Tests enthalten weiterhin Listen von Substanzen, deren Kreuzreaktivitäten so gering sind, dass sie erst bei höheren Konzentrationen zu falsch-positiven immunchemischen Ergebnissen führen können. Häufig sind aber derartig hohe Konzentrationen erst nach Überdosierungen zu erwarten.

c) Cannabinoide [43], S. 166-167

Informationen zur Analytik und Interpretation der Ergebnisse

Wichtige Anmerkung: Die hier mitgeteilten spezifischen Daten beziehen sich auf die FPIA-Tests ADx, TDxFLx sowie AxSYM (Cannabinoide). Aktuelle Daten können den jeweiligen Packungsbeilagen entnommen werden.

Untersuchungsmaterial: Harn

Kalibriersubstanz

ADx, TDxFLx sowie AxSYM: *11-Nor-delta-9-THC-9-carbonsäure*

Sensitivität (95 % Konfidenz)

ADx und TDxFLx: 10 ng/ml

AxSYM: 13 ng/ml

Empfohlener Meßbereich

ADx und TDxFLx

Gebräuchliche Cut-off-Werte: 25 ng/ml
50 ng/ml (NIDA)

AxSYM

Gebräuchliche Cut-off-Werte: 25 ng/ml

Normbereich: Drogenfrei

Positive und negative Testergebnisse (zit. nach [43], S. 166-167)

Spezifität / Kreuzreaktivität

Folgende Substanzen zeigten bei den angegebenen Konzentrationen Testergebnisse über der Empfindlichkeit des Assays von 10 bzw. 13 ng/ml:

	ADx/TDxFLx	AxSYM
<i>11-Nor-delta-8-THC-9-carbonsäure</i>	25	25
<i>11-OH-delta-9-THC (11-Hydroxy-THC)</i>	25	25
<i>8-b-OH-delta-9-THC</i>	25	
<i>8-b-11-diOH-delta-9-THC</i>	25	
<i>Cannabinol</i>	25	25

Falsch negative Testergebnisse: nicht bekannt

d) Kokain [43], S. 175**Informationen zur Analytik und Interpretation der Ergebnisse**

Wichtige Anmerkung: Die hier mitgeteilten spezifischen Daten beziehen sich auf die FPIA-Tests ADx, TDxFLx sowie AxSYM (Kokainmetabolit). Aktuelle Daten können den jeweiligen Packungsbeilagen entnommen werden.

Untersuchungsmaterial: Harn

Kalibriersubstanz

ADx, TDxFLx sowie AxSYM: *Benzoylecgonin*

Sensitivität (95 % Konfidenz)

ADx, TDxFLx und AxSYM: 30 ng/ml

Empfohlener Meßbereich

ADx, TDxFLx und AxSYM:

Gebäuchliche Cut-off-Werte: 300 ng/ml

Normbereich: Drogenfrei

Positive und negative Testergebnisse (zit. nach [43], S. 175)

Spezifität / Kreuzreaktivität

Folgende Substanzen zeigten bei den angegebenen Konzentrationen Testergebnisse über der Empfindlichkeit des Assays von 30 ng/ml:

Testsubstanz	Testkonzentration [ng/ml]	
	ADx/TDxFLx	AxSYM
<i>Ecgonin</i>	10.000	10.000
<i>Ecgoninmethylester</i>	100.000	
<i>Kokain</i>	10.000	10.000

Die Packungsbeilagen der Tests enthalten weiterhin Listen von Substanzen, deren Kreuzreaktivitäten so gering sind, dass sie erst bei höheren Konzentrationen zu falsch-positiven immunchemischen Ergebnissen führen können. Häufig sind aber derartig hohe Konzentrationen erst nach Überdosierungen zu erwarten.

Cave! Die Kreuzreaktivität von Kokain (Muttersubstanz) ist äußerst gering. Daher können auch höhere Kokain-Konzentrationen möglicherweise übersehen werden. Allerdings bilden sich bei der Biotransformation (in vivo) und auch durch in vitro-Hydrolyse so große Mengen an Benzoylecgonin, dass ein immunchemischer Nachweis in der Regel gelingt.

Falsch negative Testergebnisse: nicht bekannt

e) Opiate [43], S. 188-190

Informationen zur Analytik und Interpretation der Ergebnisse

Wichtige Anmerkung: Die hier mitgeteilten spezifischen Daten beziehen sich auf die FPIA-Tests ADx, TDxFLx sowie AxSYM (Opiate). Aktuelle Daten können den jeweiligen Packungsbeilagen entnommen werden.

Untersuchungsmaterial: Harn

Kalibriersubstanz

ADx, TDxFLx sowie AxSYM: *Morphin*

Sensitivität (95 % Konfidenz)

ADx und TDxFLx: 25 ng/ml

AxSYM: 50 ng/ml

Empfohlener Meßbereich

ADx und TDxFLx

Gebräuchliche Cut-off-Werte: 200 ng/ml
300 ng/ml (NIDA)

AxSYM

Gebräuchliche Cut-off-Werte: 300 ng/ml (auch 200 ng/ml)

Normbereich: Drogenfrei

Positive und negative Testergebnisse (zit. nach [43], S. 189-190)

Spezifität / Kreuzreaktivität

Folgende Substanzen zeigten bei den angegebenen Konzentrationen Testergebnisse über der Empfindlichkeit des Assays von 25 bzw. 50 ng/ml:

Testsubstanz	Testkonzentration [ng/ml]	
	ADx/TDxFLx	AxSYM
<i>Codein</i>	50	50
<i>Diacetylmorphin (Heroin)</i>	200	200
<i>Dihydrocodein</i>	200	200
<i>Dihydromorphin</i>	50	100
<i>Ethylmorphin</i>	200	200
<i>Hydrocodon</i>	50	100
<i>Hydromorphon</i>	50	100
<i>Levorphanol</i>	100	100
<i>6-Monoacetylmorphin (6-MAM)</i>	50	50
<i>Morphin-3β-D-glucuronid</i>	50	100
<i>N-Norcodein</i>	1.000	1.000
<i>N-Normorphin</i>	1.000	10.000
<i>Noroxymorphon</i>	100.000	100.000
<i>Oxycodon</i>	200	1.000
<i>Oxymorphon</i>	200	200
<i>Thebain</i>	100	100

Die Packungsbeilagen der Tests enthalten weiterhin Listen von Substanzen, deren Kreuzreaktivitäten so gering sind, dass sie erst bei höheren Konzentrationen zu falsch-positiven immunochemischen Ergebnissen führen können. Häufig sind aber derartig hohe Konzentrationen erst nach Überdosierungen zu erwarten.

Mit falsch-positiven Testergebnisse ist insbesondere zu rechnen nach der Einnahme (*größerer Mengen*) von:

Cyclazocin
Levallorphan
Nalorphin
Picenadol
Promethazin

Weiterhin ergaben sich **Hinweise** auf erhöhte Werte im Opiat-Assay nach der Applikation von **Amitriptylin** und **Carbamazepin**.

In der Packungsbeilage des Präparates Tarivid[®] wird darauf hingewiesen, dass nach Einnahme des Wirkstoffes **Ofloxacin** falsch-positive Ergebnisse bei Opiattests auftreten können.

Nach der Einnahme von **Pholcodin** kann Morphin einige Tage lang im Urin nachgewiesen werden. Es wird jedoch hauptsächlich artefaktisch während der sauren Hydrolyse und nur in Spuren im Verlauf der Biotransformation gebildet.

Falsch negative Testergebnisse: nicht bekannt

7. Literatur

- [1] Aderjan, R., Schütz, H., Käferstein, H., Wilske, J.
Empfehlungen der Kommission „Grenzwertfragen bei Arzneimitteln und Suchtstoffen“ zum Nachweis von Betäubungsmitteln im Blut: Immunologische Messungen von Substanzen im Blut reichen für den Nachweis einer Ordnungswidrigkeit im Sinne des § 24 a StVG nicht aus. Blutalkohol 40, 337–342 (2003)
- [2] Budzikiewicz, H.
Massenspektrometrie – Eine Einführung; 3. erweiterte Auflage.
VCH-Verlagsgesellschaft, Weinheim (2005)
- [3] Caplan, H.C.
Cocaine, abused drugs monograph series,
Abbott Laboratories (1994)
- [4] Caplan, Y.H.
Die Sucht und ihre Stoffe – eine Informationsreihe über die gebräuchlichen Suchtstoffe.
Deutsche Hauptstelle für Sucht; DHS-Faltblattserie Nr.3;
http://www.dhs.de/makeit/cms/cms_upload/dhs/faltblatt_kokain.pdf
(letzter Zugriff am 13.12.2008)
- [5] Coper, H.
Die Sucht und ihre Stoffe – eine Informationsreihe über die gebräuchlichen Suchtstoffe.
Deutsche Hauptstelle für Sucht; DHS-Faltblattserie Nr.8;
http://www.dhs.de/makeit/cms/cms_upload/dhs/amphetamine.pdf
(letzter Zugriff am 13.12.2008)
- [6] De Zeeuw, R.A., Franke, J.P., Maurer, H.H., Pflieger, K.
Gas-Chromatographic Retention Indices of Toxicologically Relevant Substances on Packed or Capillary Columns with Dimethylsilicone Stationary Phases. Third, Revised and Enlarged Edition; Report XVIII of the DFG-Commission for Clinical-Toxicological Analysis / Special Issue of the TIAFT Bulletin;
VHC-Verlagsgesellschaft; Weinheim (1992)
- [7] De Zeeuw, R.A., Franke, J.P., Degel, F., Machbert, G.; Schütz, H., Wijsbeek, J.
Thin-Layer Chromatographic R_f -Values of Toxicologically Relevant Substances on Standardized Systems; Report XVII of the DFG-Commission for Clinical-Toxicological Analysis / Special Issue of the TIAFT Bulletin.
VHC-Verlagsgesellschaft; Weinheim (1992)
- [8] DHS-Faltblattserie; (Deutsche Hauptstelle gegen Suchtgefahren e. V.)
Die Sucht und ihre Stoffe - Eine Informationsreihe über die gebräuchlichen Suchtstoffe.
<http://www.dhs.de/web/infomaterial/broschueren.php>
(letzter Zugriff am 13.12.2008)
- [9] Dölle, W., Müller-Oerlingshausen, B., Schwabe U.
Grundlagen der Arzneimittelwirkung.
Bibliographisches Institut Mannheim (1986)

- [10] Edwards, R. (Ed.).
Immunoassay – Essential Data.
Wiley, Chichester (1996)
- [11] Forster, H.
Die Sucht und ihre Stoffe – eine Informationsreihe über die gebräuchlichen Suchtstoffe,
Deutsche Hauptstelle für Sucht; DHS-Faltblattserie Nr.4;
http://www.dhs.de/makeit/cms/cms_upload/dhs/faltblatt_heroin.pdf
(letzter Zugriff am 13.12.2008)
- [12] Frohn, B.
Schon die alten Ägypter kiffen,
Süddeutsche Zeitung 12. Nov. 1992
- [13] Geschwinde, Th.
Rauschdrogen (Marktformen und Wirkungsweisen), 3. erw. u. überarb. Aufl.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1996).
- [14] Gibitz, H.J., Schütz, H.
unter Mitwirkung von: M.Geldmacher-von Mallinckrodt, R.Aderjan, M.von Clarmann,
T.Daldrup, F.Degel, J.Hallbach, D.Hannak, E.Hausmann, A.N.P. van Heijst, C.Köppel,
W.R.Külpmann, M.Lappenberg-Pelzer, G.Machata, G.Machbert, L.von Meyer,
B.Rießelmann und A.Schuh.
Einfache toxikologische Laboratoriumsuntersuchungen bei akuten Vergiftungen.
Mitteilung XXIII der Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft für
Klinisch-toxikologische Analytik.
VCH-Verlagsgesellschaft, Weinheim (1995)
- [15] Goldberger, B.A.
Opiates, abused drugs monograph series.
Abbott Laboratories (1994)
- [16] Gotta, J.C., Erdmann, F., Risse, M., Schütz, H., Weiler, G.
Nachweis und Quantifizierung von Drogen und anderen Fremdstoffen in Blutspuren auf ver-
schiedenen Trägermaterialien; Rechtsmedizin 10, Suppl.I, 53 (2000)
- [17] Hallbach, J.
Klinische Chemie für den Einstieg.
Thieme, Stuttgart (2001)
- [18] Henderson, L.O., Powell, M.K., Hannon, W.H., Miller, B.B., Martin, M.L., Hanzlick,
R.L., Vroon, D.; Sexson, W.R.
Radioimmunoassay screening of dried blood spot material for benzoylecgonine.
J. Anal. Tox. 17, 42-47 (1993)
- [19] Hesse, M., Meier, H., Zeeh, B.
Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, 2. Auflage.
Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York (1984)

- [20] Hübschmann, H.-J.
Handbuch der GC/MS, 1.Auflage
VCH-Verlagsgesellschaft, Weinheim, New York, Basel, Cambridge, Tokyo (1996)
- [21] Hüllinghorst, R., C. Merfert-Diete, F. Lindemann, (Hrsg.).
Jahrbuch-Sucht 1997.
Neuland-Verlagsgesellschaft, Geesthacht (1997).
- [22] Julien, R.M.
Drogen und Psychopharmaka.
Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg-Berlin-Oxford (1997).
- [23] Käferstein, H., Sticht, G., van Heijst, A.N.P., Geldmacher-von Mallinckrodt, M., Schütz, H., von Meyer, L., Machbert, G., Machata, G., Goenechea, S., Szendrei, K.
Opiatnachweis im Harn.
Mitteilung XXI der Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft für
Klinisch-toxikologische Analytik.
VCH-Verlagsgesellschaft, Weinheim (1993)
- [24] Kovar, K., Rösch, C. Rupp, A., Hermle, L.
Synthetische Suchtstoffe der 2. Generation.
Pharmazie in unserer Zeit, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim (1990)
- [25] Külpmann, W.R. (Hrsg.)
Klinisch-toxikologische Analytik.
Wiley-VCH-Verlag, Weinheim (2002)
- [26] Küttler, T.
Pharmakologie und Toxikologie, Kurzlehrbuch,, 17.Auflage.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1996)
- [27] Law, B. (Ed.).
Immunoassays – A Practical Guide.
Taylor & Francis, London (1996)
- [28] Lindström, B., Ericsson, O., Alvan, G., Rombo, L., Rais, M., Sjökvist, F.
Determination of chloroquine and its desethyl metabolite in whole blood: an application for
samples collected in capillary tubes and dried on filter paper.
Ther. Drug. Monit. 7, 207-210 (1985)
- [29] Mc Lafferty, F.W.
Interpretation of Mass Spectra, Third Edition
University Science Books, Mill Valley California (1980)
- [30] Madea, B., Brinkmann, B.
Handbuch gerichtliche Medizin, Bd. 2.
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York (2003)

[31] Möller, M.R.: Drogen- und Medikamentennachweis bei verkehrsauffälligen Kraftfahrern. Berichte der Bundesanstalt für Straßenwesen „Mensch und Sicherheit“, Heft M 29. Bergisch Gladbach (1994)

[32] Osterloh, J.D., Bell, L.
Amphetamines, abused drugs monograph series.
Abbott Laboratories (1988)

[33] Pflieger, K., Maurer, H.H., Weber, A.
Mass Spectral and GC-Data of Drugs, Poisons, Pesticides, Pollutants and Their Metabolites (Part 1-4),
VCH-Verlagsgesellschaft, Weinheim (2002)

[34] Polizeiliche Kriminalstatistik, Bundeskriminalamt.
Entwicklung der Rauschgiftdelikte in der Bundesrepublik Deutschland, Wiesbaden (2001).
www.bka.de
(letzter Zugriff am 18.12.2008)

[35] Rote Liste®.
ECV – Editio Cantor Verlag,
Aulendorf (2008)

[36] Schade, S., Schütz, H., Weiler, G.
Mathematische Modelle für Poolstrategien.
Arch. Krim. (in abschließender Vorbereitung).

[37] Schomburg, G.
Gaschromatographie: Grundlagen, Praxis, Kapillartechnik, 2. bearbeitete und erweiterte Auflage .
VHC-Verlagsgesellschaft, Weinheim (1987)

[38] Schütz, H.
Benzodiazepines - A Handbook (Vol.1).
Basic Data, Analytical Methods, Pharmacokinetics and Comprehensive Literature.
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York (1982)

[39] Schütz, H.
Benzodiazepines II (A Handbook).
Basic Data, Analytical Methods, Pharmacokinetics and Comprehensive Literature.
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo (1989)

[40] Schütz, H.
Sicheres Drogen-Screening: Fehler schon bei der Wahl des Analysenverfahrens ?
Münch.Med.Wschr. 135, 8-9 (1993)

[41] Schütz, H.
Screening Strategies in Forensic and Clinical Toxicology with Special Regard to Benzodiazepines.
Jpn. J. Forensic Toxicol 14, 98-105 (1996)

- [42] Schütz, H.
Drogenscreening mit Immunoassays.
Pharmazie in unserer Zeit 28, 320-328 (1999)
- [43] Schütz, H.
Screening von Drogen und Arzneimitteln mit Immunoassays.
Wiss. Verlagsabteilung Abbott GmbH, Wiesbaden (1999)
- [44] Schütz, H., Erdmann, F., Magiera, E.S., Weiler, G.
Fehlerhafte Bestätigungsanalytik bei falsch-positiven Immunoassays und ihre Auswirkungen.
Arch.Krim. 35, 93-96 (1998)
- [45] Schütz, H., Erdmann, F., Rochholz, G., Weiler, G.
False Positive and False Negative Immunological Findings – A Permanent Risk of Analytical Pitfalls.
Jpn.J.Forensic Toxicol 18, 14-20 (2000)
- [46] Schütz, H., Erdmann, F., Verhoff, M.A., Weiler, G.
Pitfalls of Toxicological Analysis.
Legal Medicine 5, 6-19 (2003)
- [47] Schütz, H., Erdmann, F., Weiler, G.
Folgen unbestätigter Immunoassays mit mißverständlichem Befundbericht.
Toxichem. + Krimtech. 64, 95 (1997)
- [48] Schütz, H., Gotta, J.C., Erdmann, F., Riße, M., Weiler, G.
Simultaneous Screening and Detection of Drugs in Small Blood Samples and Bloodstains.
Forens.Sci.Int. 126, 191–196 (2002)
- [49] Schütz, H., Rochholz, G., Seno, H., Weiler, G.
Sind dünnschichtchromatographische Screeningmethoden noch zeitgemäß? – Kritischer Vergleich mit immunchemischen Tests.
Pharmazie 49, 213-216 (1994)
- [50] Schütz, H., Weiler, G.
Möglichkeiten der modernen toxikologischen Analytik zur Aufklärung von Todesursachen.
Pathologie 14, 181-187 (1993)
- [51] Schütz, H., Weiler, G.
Risiken nichtbestätigter Drogenanalysen.
Strafverteidiger 19, 452-454 (1999)
- [52] Schütz, H., Weiler, G.
Manipulations- und Verfälschungsmöglichkeiten bei Drogentests mit Harn.
Deutsche Richterzeitung 78, 75-78 (2000)

[53] Schütz, H., Weiler, G., Erdmann, F., Magiera, E.S., Schade, S.
Schwachstellen behördlicher und labororganisatorischer Strategien bei der Erkennung von
Drogen in Körperflüssigkeiten.
76. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin.
Jena, 18.09.1997

[54] Schütz, H., Weiler, G., Erdmann, F., Magiera, E.S.,
Schwachstellen behördlicher und labororganisatorischer Strategien bei der Erkennung von
Drogen in Körperflüssigkeiten.
Abbott Times 8, 22-23 (1998)

[55] Schütz, H., Weiler, G., Erdmann, F., Magiera, E.S., Schade, S.
Risiken von Sparmaßnahmen beim Drogen-Screening.
Blutalkohol 35, 139-144 (1998)

[56] Wanke, K.
Drogen und Alkohol – Ihre Bedeutung für die psychologische Entwicklung bei Jugendlichen,
Z. Allg. Med. 65, 93-97 (1989)

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen
Version der Arbeit entfernt.**

**The curriculum vitae was removed from the
electronic version of the paper.**

9. Dank

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. H. Schütz danken, der mir viel Geduld und Vertrauen entgegengebracht hat und mich in schwierigen Situationen mit seiner Diskussionsbereitschaft und seinen wertvollen Ratschlägen, insbesondere auch bei der Formulierung der juristisch geprägten Abschnitte, motiviert und unterstützt hat.

Herzlicher Dank gebührt auch Herrn Marco Becker, der mich mit seiner technischen Versiertheit, Geduld und konstruktiven Kritik trotz des labormedizinischen Alltags durch wertvolle Anregungen und fundierte Empfehlungen tatkräftig unterstützte.

Bedanken möchte ich mich weiterhin bei Herrn Prof. Dr. G. Weiler und Herrn Prof. Dr. Dr. R. Dettmeyer, die mir die Möglichkeit gaben, die Arbeiten in ihrem Institut durchzuführen.

Mein Dank gilt darüber hinaus allen, die mich im Rahmen des Promotionsverfahrens unterstützt haben.

Last but not least danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Bernd Hartmann für die zahlreichen wertvollen Ratschläge und die konstruktive Kritik im Rahmen der Zweitbegutachtung meiner Arbeit.

10. Erklärung

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten 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.

Wesentliche Ergebnisse der vorliegenden Dissertation wurden im Rahmen des DFG-Projektes „Validität von Immunoassays und chromatographischen sowie spektroskopischen Screeningverfahren“ der Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft für Klinisch-toxikologische Analytik publiziert, deren Arbeitsgruppe „Analytik“ damals von Herrn Prof. Schütz geleitet wurde. Daraus ergaben sich Publikationen des Arbeitskreises mit meiner Ko-Autorenschaft in den im Abschnitt „Literatur“ näher bezeichneten wissenschaftlichen Zeitschriften. Ein Teil der Resultate wurde auch in eine Monographie [43] aufgenommen. Weiterhin stellte ich die wesentlichen Ergebnisse meiner Arbeit in einem Kongressvortrag anlässlich der 76. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin in Jena am 18.09.1997 selbst vor und nahm im Rahmen der sich daran anschließenden Diskussion ausführlich Stellung zu den damit verbundenen Fragen.

11. Glossar

ADx	Produktbezeichnung der Fa. Abbott (Wiesbaden) für einen FPIA
AMIA	Ascent-Multi-Immuno-Assay
AxSYM	Produktbezeichnung der Fa. Abbott (Wiesbaden) für einen FPIA
BAK	Blutalkoholkonzentration
BSA	Bovine Serum Albumin
BtMG	Betäubungsmittelgesetz
CEDIA	Cloned-Enzyme-Donor-Immuno-Assay
DC	Dünnschichtchromatographie
DGKC	Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie
EIA	Enzyme-Immuno-Assay
ELISA	Enzyme-Linked-Immuno-Sorbent-Assay
EMIT	Enzyme-Multiplied-Immunoassay-Technique
FID	Flammenionisationsdetektor
FPIA	Fluorescence-Polarisation-Immuno-Assay
FRONTLINE	Produktbezeichnung der Fa. Boehringer (Mannheim)
FSM	Full Scan Mode
GC	Gaschromatographie
GC/MS	Gaschromatographie-Massenspektrometrie
GLORIA	Gold-Labelled-Optical-Read-Rapid-Immuno-Assay
GTFCh	Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie
HPLC	Hochdruckflüssigkeitschromatographie
Imx	Produktbezeichnung der Fa. Abbott (Wiesbaden) für einen FPIA
LC	Liquid-Chromatography
LC/MS	Flüssigkeitschromatographie-Massenspektrometrie
LIA	Luminescence-Immuno-Assay
MAM	Monoacetylmorphin
MDA	Methylendioxyamphetamin
MDEA	Methylendioxyethylamphetamin
MDMA	Methylendioxymethamphetamin
MIM	Multi Ion Monitoring
MS	Massenspektrometrie
MSD	Massenspezifischer Detektor
MTP	Produktbezeichnung der Fa. Mahsan (Reinbek)
NIDA	National Institute on Drug Abuse
NPD	Stickstoffspezifischer Detektor
RIA	Radio-Immuno-Assay
SIM	Singe Ion Monitoring
StGB	Strafgesetzbuch
TDxFlx	Produktbezeichnung der Fa. Abbott (Wiesbaden) für einen FPIA
TLC	Thin-Layer-Chromatography
TRIAGE	Produktbezeichnung der Fa. Biosite für einen Drogentest
ZNS	Zentralnervensystem

12. Verzeichnis der Abbildungen	Seite
Abbildung 1: Entwicklung der Rauschgiftdelikte in der Bundesrepublik Deutschland (1993 – 2003)	5
Abbildung 2: Entwicklung der Rauschgiftdelikte im Verhältnis zur Gesamtkriminalität (1993 – 2003)	5
Abbildung 3: Prinzip des kompetitiven Immunoassays	29
Abbildung 4: Prinzip des Fluoreszenz-Polarisations-Immunoassays	30
Abbildung 5: Schematischer Aufbau eines Gaschromatographen	33
Abbildung 6: Schematischer Aufbau eines Quadrupol-Massenspektrometers	36
Abbildung 7: Wichtige analytische Kenndaten	44
Abbildung 8: Beweissicherer Nachweis mit der Gaschromatographie / Massenspektrometrie	54

13. Verzeichnis der Tabellen	Seite
Tabelle 1: Nachweisbarkeitsdauer der Amphetamine	10
Tabelle 2: Wirkungsdauer von Benzodiazepinderivaten	12
Tabelle 3: Ausscheidungs- und Nachweisbarkeitsdauer der Cannabinoide in Harn und Serum	16
Tabelle 4: Nachweisbarkeitsdauer von Kokain und Benzoyllecgonin	19
Tabelle 5: Nachweisbarkeitsdauer der Opiate	21
Tabelle 6: Normalwerte für Harnproben	26
Tabelle 7: Beispiele für Cut-off-Werte	38
Tabelle 8 : Screeningresultate von 35 Harnproben, für deren Untersuchung kein offizieller Untersuchungsauftrag vorlag	45
Tabelle 9: Übersicht zu Fall 1	46
Tabelle 10: Übersicht zu Fall 2	47
Tabelle 11: Übersicht zu Fall 3	47
Tabelle 12: Diskrepanzen zwischen Blut- und Harnuntersuchung, d.h. Fälle, bei denen im Blut gegenüber Harn zusätzliche Fremdstoffe nachgewiesen wurden	48
Tabelle 13: Altersverteilung beim Nachweis von Amphetaminderivaten, Benzodiazepinen, Cannabinoiden, Kokain und Opiaten	49
Tabelle 14: Befundbericht des DC- Bestätigungslabors (Beispiel)	51
Tabelle 15: Vergleichende Darstellung von Untersuchungsergebnissen	52

14. Zusammenfassung und Abstract

Zusammenfassung

Zum Drogenscreening werden inzwischen weltweit fast ausschließlich Immunoassays eingesetzt. Diese stellen zweifellos ein wertvolles Verfahren zum Erkennen von legalen und illegalen Fremdstoffen dar, es besteht jedoch ein permanentes Risiko falsch-positiver und falsch-negativer Befunde wenn sie in unkritischer Weise interpretiert und nicht mit validen Methoden (Gaschromatographie / Massenspektrometrie bzw. Hochdruckflüssigkeitschromatographie / Massenspektrometrie) bestätigt werden.

Weiterhin werden Risiken im Zusammenhang mit Sparmaßnahmen (z.B. Einschränkung von Suchparametern, Alters- und Geschlechtsrastern, Poolstrategien u.a. beschrieben und kritisch diskutiert.

Schlüsselwörter

Toxikologisches Screening - Immunoassays - Medikamente - Drogen - Giftstoffe - Risiken – Sparmaßnahmen - Bestätigungsanalyse

Abstract

Nowadays immunoassays are world wide used for the rapid screening of drugs. Despite the fact that they are a highly valuable tool for the test of legal and illicit drugs, there is a non-negligible risk of false positive and false negative findings and many pitfalls must be taken into account when using these tests in an uncritical manner and without valid confirmation procedures (gas-chromatography / mass-spectrometry and high-pressure-liquid-chromatography / mass-spectrometry, resp.).

Beside this risks of austerity measures in connection with drug screening strategies (e.g. restriction of parameters, selection of age- or gender related cut-off lines, pool strategies a.o.) are described and critically discussed.

Keywords

toxicological screening - immunoassays - drugs - illicit drugs - poisons – pitfalls – austerity measures – confirmation analysis