

**Nachweis von Cocainverschnittstoffen
in humanem Lungengewebe und Blut
mittels LC-TOF/MS und
deren toxikologische Relevanz**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Evelyn Pawlik
aus Neuss

Neuss, Januar 2015

aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Referent: Prof. Dr. rer nat Th. Daldrup

Korreferent: Prof. Dr. rer nat P. Proksch

Tag der mündlichen Prüfung: 23.04.2015

Teile der Arbeit wurden beim Journal of Forensic Science International veröffentlicht.

Titel: „Drug-related death: Adulterants from cocaine preparations in lung tissue and blood“.

Autoren: Evelyn Pawlik, Hellmut Mahler, Benno Hartung, Gerd Plässer und Thomas Daldrup.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Cocain - ein kurzer Exkurs	1
1.1.1	Herstellung, Konsumformen, Pharmakokinetik und Wirkung des Cocains	3
1.2	Verschnittstoffe in straßenüblichen Cocainzubereitungen	4
1.2.1	Verschnittstoffe ohne relevante pharmakologische Eigenschaften	4
1.2.2	Die Verwendung von Lokalanästhetika als Verschnittstoffe	5
1.2.3	Die Verwendung von Schmerzmitteln als Verschnittstoffe	5
1.2.4	Die Verwendung von effektverstärkenden Verschnittstoffen	6
1.2.5	Die Verwendung stimulierend wirkender Verschnittstoffe	7
1.3	Anatomie der Lunge - ein kurzer Überblick	8
1.3.1	Aufnahme von Substanzen in die Lunge	9
1.4	Funktionsprinzip der LC-TOF/MS-Analyse	10
2	Zielsetzung	12
3	Material und Methoden	14
3.1	Probenmaterial	14
3.2	Chemikalien, Lösungen, Verbrauchsmaterial	14
3.3	Geräte	15
3.3.1	LC-TOF/MS-System	15
3.3.2	Sonstige Geräte	16
3.4	Vorbereitende Maßnahmen	17
3.5	Histologische Untersuchung	17
3.5.1	Färbetechniken	18
3.5.2	Auswertung der Lungenschnittpräparate	20
3.6	Validierung der angewandten Methoden	20
3.6.1	Festphasen-Extraktion (SPE)	20
3.6.2	Flüssig-Flüssig-Extraktion	21
3.6.3	Kalibration der Verschnittstoffe	21
4	Ergebnisse	22
4.1	Histologische Schnitte des Lungengewebes	22
4.2	Bestimmung von Cocain und Verschnittstoffen in Blut und Lungewebe	23
4.2.1	Kalibration	24
4.2.2	Nachweis- und Bestimmungsgrenze	26

4.3	Bestimmung von Verschnittstoffen in Serum	27
4.3.1	Kalibration	27
4.4	Kasuistiken und Analysenergebnisse	28
4.4.1	Drogentodesfälle	28
4.4.2	Vergleichsfälle	37
5	Diskussion	43
5.1	Postmortem Fälle	43
5.1.1	Histopathologie der Lunge	43
5.1.2	Toxikologie	45
5.1.3	Bewertung der Verschnittstoffe	49
5.1.3.1	Diltiazem	50
5.1.3.2	Phenacetin	51
5.1.3.3	Lidocain	52
5.1.3.4	Levamisol	53
5.1.3.5	Hydroxyzin	55
5.2	Vergleichsfälle	57
5.2.1	Toxikologie	57
5.3	Vergleichende toxikologische Betrachtung	58
5.3.1	Bewertung der Verschnittstoffe	60
5.3.1.1	Diltiazem	60
5.3.1.2	Phenacetin	60
5.3.1.3	Lidocain	61
5.3.1.4	Levamisol	61
5.3.1.5	Hydroxyzin	62
6	Ausblick	64
7	Zusammenfassung/Summary	65
7.1	Deutsche Fassung	65
7.2	English version	66
8	Literatur	68
	Abbildungsverzeichnis	74
	Tabellenverzeichnis	76
	Abkürzungsverzeichnis	78
	Danksagung	81
	Eidesstattliche Erklärung	83

1 Einleitung

Seit jeher nutzt der Mensch pharmakologisch aktive Substanzen mit bewusstseins- und wahrnehmungsverändernden Wirkungen für religiöse bzw. rituelle Zwecke, als Genuss- oder Rauschmittel sowie für medizinische Belange. Obwohl der überwiegende Teil der bekannten psychoaktiv wirksamen Substanzen für den medizinischen Gebrauch entwickelt wurde, werden immer mehr dieser Substanzen zu nicht-medizinischen Zwecken verwendet bzw. missbraucht, da sie z. B. leistungssteigernd wirken, wach halten und zu einem gesteigerten Selbstwertgefühl führen [Julien, 1997]. Der Missbrauch derartiger Substanzen führt bekanntermaßen zu einer Vielzahl toxischer Effekte, die insbesondere das kardiovaskuläre System [Lange & Hillis, 2001], das Gehirn [Brunt *et al.*, 2009] oder die Lunge [Ettinger & Albin, 1989] betreffen und nicht selten letale Komplikationen nach sich ziehen. Vor allem Cocain hat in den letzten Jahren in einigen europäischen Ländern bei jungen Menschen und in einzelnen Szenen (wie z. B. im „Rotlichtmilieu“) enormen Anklang gefunden [EMCDDA, 2007]. Doch nicht nur Cocain selbst führt nach Konsum zu Gesundheitsrisiken, sondern auch die in den Drogenzubereitungen auf dem illegalen Markt enthaltenen Verschnittstoffe [Shannon, 1988].

In Fällen mit tödlichen Intoxikationen, bei denen u. a. Cocainzubereitungen geschnupft, geraucht oder injiziert wurden, wird die todesursächliche Wirkung in der Regel den Drogenwirkstoffen selbst zugeschrieben, während die möglichen Effekte der Verschnitt- oder Zuschlagstoffe dieser Zubereitungen meist unberücksichtigt bleiben [Herre *et al.*, 1999].

1.1 Cocain - ein kurzer Exkurs

Cocain ist neben 15 weiteren bekannten Alkaloiden, zahlreichen Terpenen, Vitaminen und Spurenelementen [Geschwinde, 2003] der Hauptinhaltsstoff des in den Hochlagen Südamerikas (Bolivien, Kolumbien, Peru) wachsenden Rotholzwachses *Erythroxylum coca Lam.* (**Abbildung 1**). Es handelt sich um einen immergrünen Strauch, der eine Höhe von 2,5 m erreicht. Die ovalen bis spatelförmigen 5 - 15 cm langen Blätter enthalten die für den Konsum relevanten Alkaloide (**Abbildung 2**).

Einleitung



Abbildung 1: *Erythroxylum coca* Lam. - junger Strauch (Quelle: infoamazonas.de), Blütenstand (Quelle: commons.wikimedia.org) und Blätter sowie Frucht (Quelle: de.hortipedia.com).

Cocablätter enthalten 0,5 - 1 % Cocain [Julien, 1997]. Bereits die Indianer aus vorchristlicher Zeit kauten Cocablätter zusammen mit einer alkalischen Substanz (z. B. pulverisierter Kalk), wodurch es zur vollständigen Freisetzung des Alkaloids [Schmidbauer & Scheidt, 2003] und damit in erster Linie zu einer mild stimulierenden Rauschwirkung des Cocains kommt [Rivier, 1981]. Somit konnten sie Hunger und Müdigkeit unterdrücken und den Sauerstoffmangel in der Höhenlage ihrer Bergregionen besser ertragen [Turner *et al.*, 1981, Rottman, 1997]. Albert Niemann war es, der den Wirkstoff Cocain erstmals Mitte des 19. Jahrhunderts aus den Cocablättern isolierte [Niemann, 1860], jedoch gibt es Hinweise darauf [Yentis & Vlassakov, 1999], dass dies einem anderen Wissenschaftler bereits fünf Jahre zuvor gelungen sein könnte.

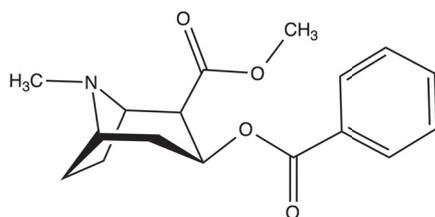


Abbildung 2: Strukturformel des aus den Cocablättern isolierten psychoaktiv wirkenden Alkaloids Cocain, Cocain in der Pulverform mit einer Rasierklinge für das Ziehen von „lines“ (Quelle: emcdda.europa.eu) und Cocain als freie Base („Crack“; Quelle: dea.gov).

In den darauffolgenden Jahren wurde Cocain immer populärer. So kamen mehr und mehr Produkte in den Handel, welche die psychoaktive Substanz Cocain enthielten, darunter Weine, Tees und Kaugummis. Während der Wirkstoffanteil des Cocains in diesen Produkten noch relativ gering gehalten war und die meisten Produkte weitestgehend oral konsumiert wurden, änderte sich dies schlagartig nach den 1890 Jahren. Der Arzneimittelmarkt wurde damals regelrecht mit Medikamenten überschwemmt, die Cocain enthielten. Zudem wurden

Einleitung

spezielle Medikamente entwickelt, die eine direkte Aufnahme des Cocains durch die Nasenschleimhaut ermöglichten. Es begann die Ära der nasalen Cocainaufnahme und es kam zu ersten Intoxikationen und Todesfällen mit Cocain. Bereits die Inkorporation geringer Mengen an Cocain (0,5 - 1 g) kann bei nicht an Cocain gewöhnte Menschen zum Tode führen [Maquardt & Schäfer, 1997]. Erst durch den „Pure Food und Drug Act“ (1906) und den „Harrison Narcotic Act“ (1914) ging der Cocainmissbrauch und damit die Zahl der Cocain-Intoxikationen zurück. Ein halbes Jahrhundert später lebte in der westlichen Welt der Cocain-Konsum erneut auf, da die Substanz leicht zu beschaffen und billiger denn je war [Karch, 1989].

1.1.1 Herstellung, Konsumformen, Pharmakokinetik und Wirkung des Cocains

Für die Herstellung von Straßencocain werden die Cocablätter zerkleinert, in Kerosin eingeweicht und extrahiert. Der so gewonnene Extrakt (die sogenannte Cocapaste) besitzt einen Cocaingehalt von ca. 40 - 80 %. Hieraus wird in mehreren Schritten (fast) reines Cocainhydrochlorid gewonnen, welches meist nach Verschneiden als Pulver in den illegalen Drogenhandel gelangt [Julien, 1997]. Die typischen Konsumformen des Cocains sind neben der oralen Aufnahme (Kauen frischer Cocablätter) die intranasale und die intravenöse Applikation des Cocainhydrochlorids. Eine weitere Konsumform stellt das Rauchen der freien Base („Freebase“ oder „Crack“) oder der getrockneten Cocablätter dar. Je nach Einnahmeform wird das Cocain in der Lunge, den Schleimhäuten oder dem Magen-Darm-Trakt resorbiert [Julien, 1997]. Nach der Aufnahme in den Körper passiert es rasch die Blut-Hirn-Schranke. Im Gehirn entfaltet Cocain seine Effekte dadurch, dass es die Wirkung der Neurotransmitter Noradrenalin, Dopamin und Serotonin verstärkt, indem es deren Wiederaufnahme in die präsynaptische Nervenendigung hemmt. Aufgrund dessen kommt es zu einer Erhöhung der Neurotransmitterkonzentration im synaptischen Spalt und folglich zu einem erhöhten Signalaufkommen [Julien, 1997], was den stimulierenden Effekt des Cocains hervorruft. Es kommt u. a. zu einem positiven Empfinden, einer Antriebs- und Aufmerksamkeitssteigerung, einem gesteigerten Selbstwertgefühl sowie der Verminderung von Appetit und Müdigkeit. Die Cocainwirkung hält jedoch nicht lange an. Der Abbau des Cocains erfolgt relativ schnell ($t_{1/2} = 42 - 90$ min, je nach Aufnahmeform [Iten, 1994]) durch die Carboxylesterase der Leber zum inaktiven Hauptmetaboliten Benzoyllecgonin, welches in weiteren Oxidationsschritten zu m- und p-Hydroxybenzoyllecgonin verstoffwechselt wird. Daneben wird Cocain im Blutplasma

Einleitung

und anderen Organen durch die Butyrylcholinesterase und durch Esterasen der Leber zu dem inaktiven Metaboliten Ecgoninmethylester hydrolysiert. Über einen Nebenstoffwechselweg werden zusätzlich geringe Cocainmengen durch das Cytochrom P450 Enzymsystem (CYP3A4) [Maurer *et al.*, 2006] der Leber in den aktiven Metaboliten Norcocain umgewandelt (Demethylierung), aus dem in weiteren Stoffwechselprozessen u. a. N-Hydroxynorcocain entsteht. Darüber hinaus wird Cocain über einen zweiten Nebenstoffwechselweg zu p- und m-Hydroxycocain hydroxyliert [Kolbrich *et al.*, 2006].

1.2 Verschnittstoffe in straßenüblichen Cocainzubereitungen

Unter einem Streck-, Zuschlags- bzw. Verschnittstoff versteht man in der Regel eine Substanz, mit der durch Beimengung eine illegale Droge „verdünnt“ bzw. „verlängert“ wird. Einer der Hauptgründe für das Verschneiden von Cocain ist die Erhöhung des Gewichts und die damit verbundene Steigerung des Profits [Brunt *et al.*, 2009]. So liegt der Verschnittstoffanteil bei Straßencocain typischerweise zwischen 50 % und 60 %. Des Weiteren kann durch den gezielten Zusatz bestimmter pharmakologisch wirksamer Substanzen die Wirkung der Droge verstärkt bzw. modifiziert werden [Weiner *et al.*, 1998] und somit dem Konsumenten eine höhere Reinheit bzw. Qualität der Droge vorgetäuscht werden. Darüber hinaus werden viele dieser Stoffe jedoch nicht verwendet, um die Wirkung des Cocains nachzuahmen, sondern aus dem einfachen Grund, dass sie zum Zeitpunkt des Verschneidens die am leichtesten verfügbaren, das Cocain wenig verändernden Verschnittstoffe sind („cut of convenience“ [Odeneal *et al.*, 2004]). Cocain wird u. a. mit Substanzen verschnitten, die

- selbst keine relevanten pharmakologisch wirksamen Eigenschaften besitzen (siehe 1.2.1)
- lokalanästhetisch (siehe 1.2.2),
- schmerzlindernd (siehe 1.2.3),
- effektverstärkend (siehe 1.2.4) oder
- stimulierend (siehe 1.2.5) wirken.

1.2.1 Verschnittstoffe ohne relevante pharmakologische Eigenschaften

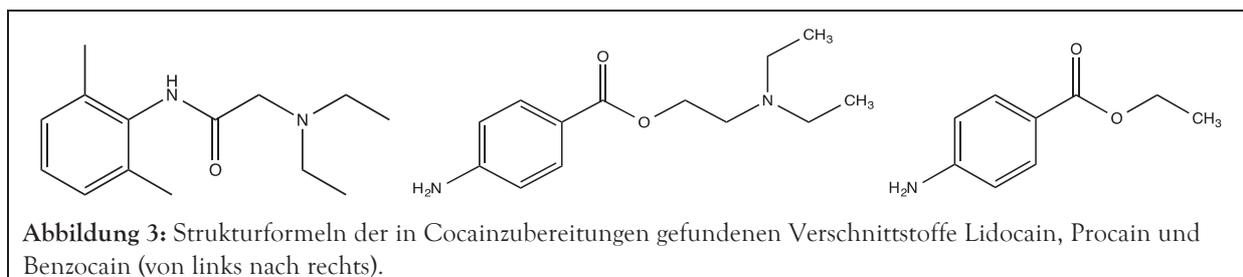
Bei der Auswahl der Verschnittstoffe scheint der Drogenhersteller oder der Drogendealer Substanzen zu bevorzugen, die günstig und einfach zu besorgen sind und möglichst dem Cocain ähnliche Eigenschaften besitzen. Cocain ist in seiner Salzform (Cocainhydrochlorid) relativ gut wasserlöslich. Daher ist es naheliegend, dass u. a. Substanzen verwendet wurden, die selbst gut

Einleitung

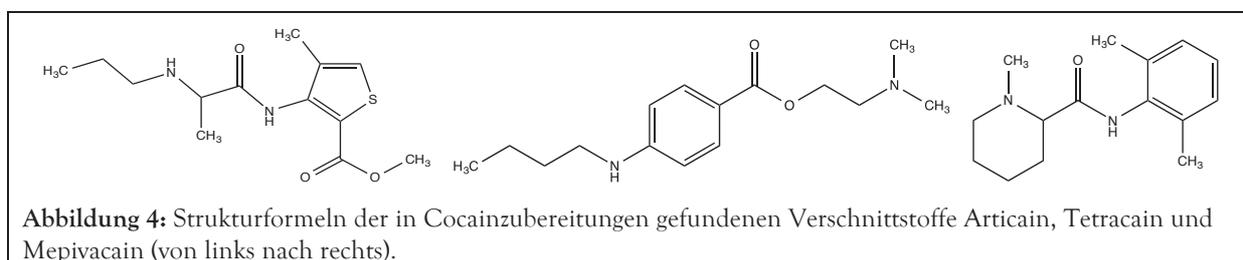
wasserlöslich sind wie z. B. Zucker (Milchzucker, Lactose, Dextrose, Saccharose) und Zuckeralkohole (Mannitol, Inosit etc.). Diese dienten lange Zeit als Hauptverschnittstoffe für kleinere Cocainmengen, die unmittelbar an den Endverbraucher verkauft wurden. Daneben werden dem Cocain auch Talk, Ascorbinsäure oder Magnesiumsulfat zugesetzt. Der Trend hat sich jedoch seit etwa einer Dekade dahingehend geändert, dass Substanzen als Verschnittstoffe verwendet werden, die selbst pharmakologische Eigenschaften aufweisen (siehe nachfolgende Abschnitte).

1.2.2 Die Verwendung von Lokalanästhetika als Verschnittstoffe

Als Grund für die Verwendung von Lokalanästhetika wie z. B. Lidocain, Procain oder Benzocain (**Abbildung 3**) als Verschnittstoff kann vermutet werden, dass sie dem Cocain gleichartige Eigenschaften besitzen.



Diese täuschen dem Konsumenten eine höhere Qualität der Zubereitung vor, da sie die betäubende Wirkung des Cocains z. B. auf der Zunge simulieren [Brunt *et al.*, 2009]. Neben den vorgenannten Lokalanästhetika werden seltener auch Articain, Tetracain und Mepivacain (**Abbildung 4**) in Cocainzubereitungen aufgefunden.



1.2.3 Die Verwendung von Schmerzmitteln als Verschnittstoffe

Der genaue Grund für die Verwendung von Schmerzmitteln wie dem Ibuprofen oder dem Phenacetin (**Abbildung 5**) als Verschnittstoffe in Cocainzubereitungen ist in der Literatur bislang nicht beschrieben; möglicherweise lassen sich durch den Zusatz von Schmerzmitteln manche Nebenwirkungen des Cocains wie z. B. Kopfschmerzen unterdrücken.

Einleitung

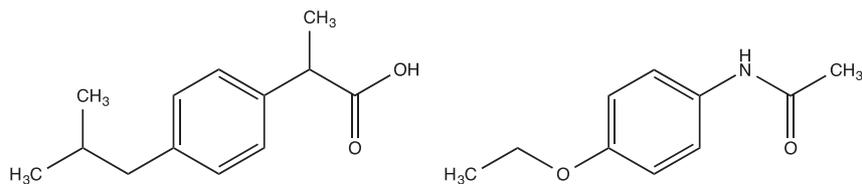


Abbildung 5: Strukturformeln der in Cocainzubereitungen gefundenen Verschnittstoffe Ibuprofen und Phenacetin (von links nach rechts).

Ein anderer Grund für die Verwendung von Phenacetin kann der sein, dass es nicht nur analgetisch, sondern auch mild euphorisierend und z. B. in Kombination mit Coffein u. a. leistungssteigernd wirkt [Drukker *et al.*, 1986]. Neben Ibuprofen und Phenacetin werden auch Paracetamol, Acetylsalicylsäure oder das Anästhetikum Ketamin in Cocainzubereitungen nachgewiesen. Daneben wird auch in Einzelfällen Diacetylmorphin [BKA, 2005] in Cocainzubereitungen aufgefunden. Möglicherweise wird es aufgrund seiner schmerzstillenden Eigenschaft oder seiner euphorisierenden Wirkung dem Cocain zugesetzt (**Abbildung 6**).

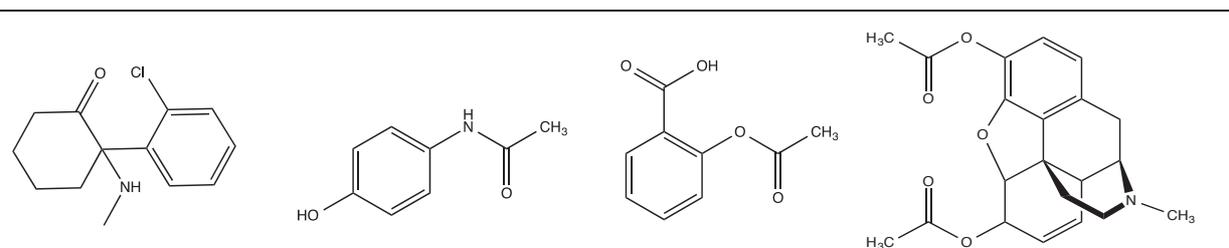


Abbildung 6: Strukturformeln der in Cocainzubereitungen gefundenen Verschnittstoffe Ketamin, Paracetamol, Acetylsalicylsäure und Diacetylmorphin (von links nach rechts).

1.2.4 Die Verwendung von effektverstärkenden Verschnittstoffen

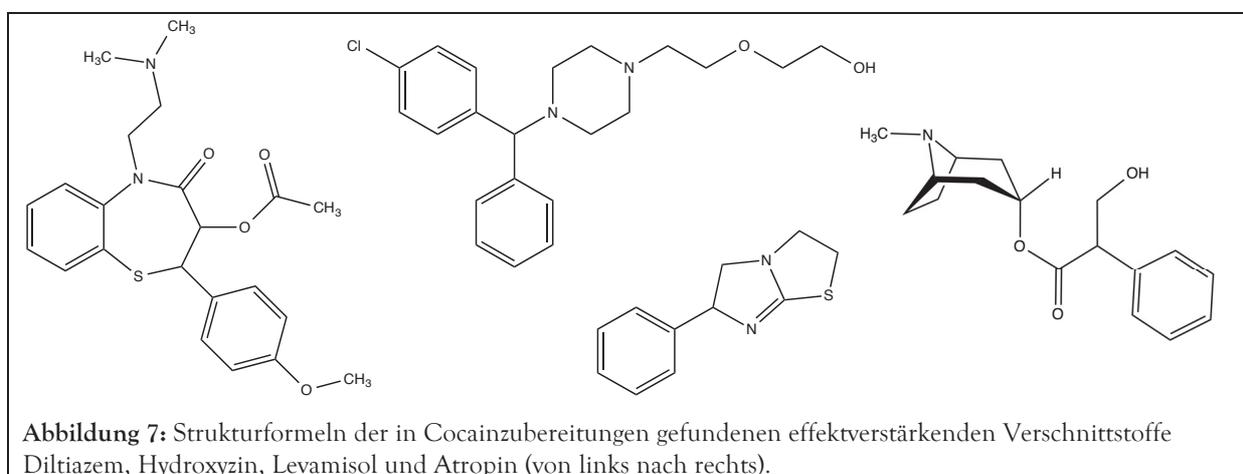
Das Anthelminthikum **Levamisol** (**Abbildung 7**) wird mittlerweile in nahezu jeder Cocainzubereitung aufgefunden. Mögliche Gründe für das Verschneiden von Straßencocain mit Levamisol sind die ähnlichen chemischen Eigenschaften (gleiche Farbe und Textur), der relativ günstige Preis und zumindest in den Regionen, in denen Cocain hergestellt und verschnitten wird, dessen leichte Verfügbarkeit [Auffenberg *et al.*, 2013, Tallarida *et al.*, 2014]. Hinzu kommt, dass Levamisol die nikotineren Acetylcholinrezeptoren aktiviert und die Monooxygenase hemmt. Durch diese beiden Effekte wird die Wirkung von Cocain gesteigert und die Dopamin-Freisetzung erhöht [Tallarida *et al.*, 2014, Larocque & Hoffmann, 2012].

Hydroxyzin (**Abbildung 7**) gehört zur Gruppe der Histamin-H1-Antagonisten. Es wird u. a. als Beruhigungsmittel, Angstlöser sowie als Medikament gegen Durchfall und Erbrechen eingesetzt [Spiehler & Fukumoto, 1984, Johnson, 1982]. Daher wird angenommen, dass das sedierende Hydroxyzin aufgrund seines im Vergleich zum Cocain lang(an)dauernden Effekts

Einleitung

($t_{1/2} = 20,0 \pm 4,1$ h) dem Cocain ($t_{1/2} = 42 - 90$ min, je nach Aufnahmeform [Iten, 1994]) zugemischt wird [Simons *et al.*, 1984]. Möglicherweise kann der Konsument nach Abklingen des akuten Cocain-Rausches schlafen und hat somit das Gefühl, dass Cocain besser vertragen zu können.

Der Calcium-Kanal-Blocker **Diltiazem** (Abbildung 7) gehört zu den Benzothiazepinen und wird u. a. für die Behandlung von kardiovaskulären Krankheiten verwendet [Min & Deshpande, 2004]. Daher wäre es vorstellbar, dass durch die Zugabe von Diltiazem die unerwünschte kardiovaskuläre Nebenwirkung des Cocains minimiert werden soll. Auch dies würde zu einer besseren Verträglichkeit der Zubereitung führen.



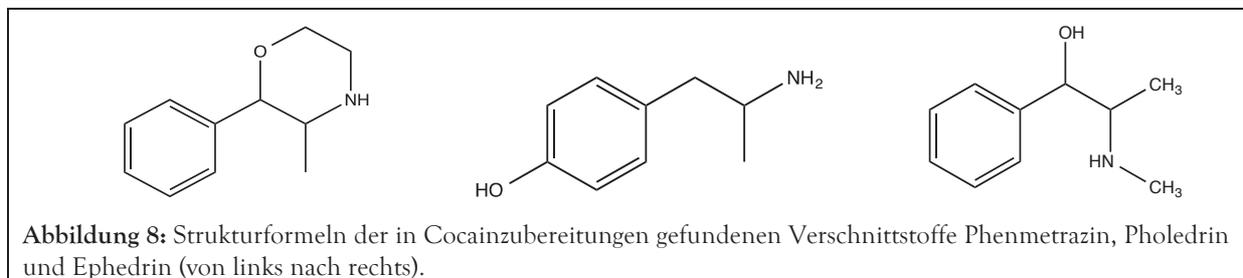
Atropin (Abbildung 7) gehört zu den Tropan-Alkaloiden. Es ist dem Cocain strukturell sehr ähnlich und führt wie dieses u. a. zu einer Weitstellung der Pupillen und einer Erhöhung der Herzfrequenz [Brunt *et al.*, 2009]. Es wird angenommen, dass Atropin dem Cocain beigemischt wird, da es im ZNS, obwohl es an andere Rezeptoren (muskarinerges Acetylcholinrezeptor) bindet, ähnliche Effekte hervorruft. Brunt *et al.* vermuten, dass durch das Zumischen von kleinen Mengen Atropin die Wirkung des Cocains verstärkt werden könnte [Brunt *et al.*, 2009].

1.2.5 Die Verwendung stimulierend wirkender Verschnittstoffe

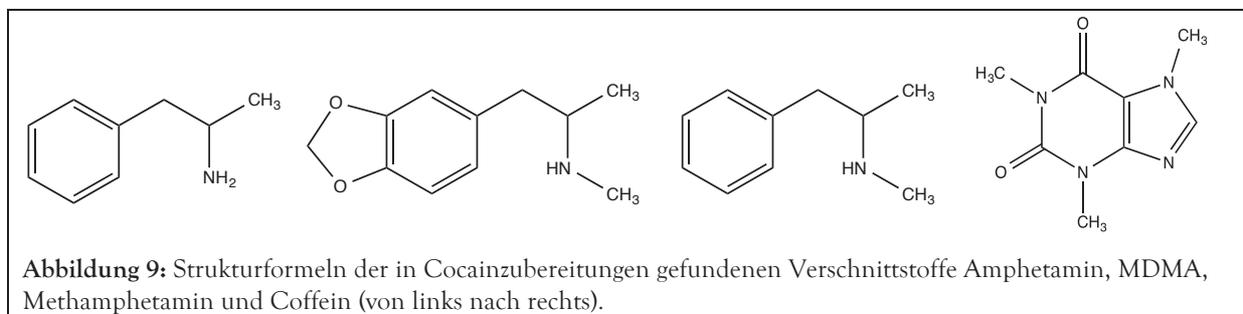
Phenmetrazin aber auch Pholedrin und Ephedrin (Abbildung 8) besitzen eine dem Amphetamin ähnliche Struktur und gehören zur Klasse der Phenylethylamine. Deren stimulierende Wirkung wird u. a. durch die Ausschüttung der Neurotransmitter Dopamin und Norepinephrin aus den präsynaptischen Speichervesikeln erreicht. Dabei gelangen die Neurotransmitter zunächst in den Zellinnenraum der Nervenzelle und werden dann aktiv in

Einleitung

den synaptischen Spalt (extrazellulärer Raum) transportiert [Julien, 1997]. Cocain hemmt die Wiederaufnahme insbesondere von Dopamin in die präsynaptische Nervenendigung, was ebenfalls zu einem erhöhten Dopaminaufkommen im synaptischen Spalt führt. Hierdurch kommt es sowohl durch Cocain als auch durch die Phenylethylamine bei unterschiedlichen Mechanismen zu einer Erhöhung der Neurotransmitterkonzentration im synaptischen Spalt.



Die hier genannten Verschnittstoffe führen u. a. zu einer Erhöhung der Herzfrequenz, Reduktion von Ermüdungserscheinungen und wirken appetitzügelnd. Neben den genannten Stimulanzien lassen sich seltener auch Amphetamin, MDMA und Methamphetamin (Abbildung 9) in Cocainzubereitungen auffinden. Sie wirken ähnlich wie das Pholedrin und das Phenmetrazin. Sehr häufig wird auch Coffein in Cocainzubereitungen gefunden. Neben seiner anregenden Wirkung führt Coffein ähnlich wie Cocain u. a. zu einer Erweiterung der Bronchien.



1.3 Anatomie der Lunge - ein kurzer Überblick

Das menschliche Atmungsorgan – die Lunge – besteht aus einem kleineren linken und einem größeren rechten Lungenflügel, welche durch Furchen in sogenannte Lungenlappen unterteilt sind. Dabei besteht der linke Lungenflügel aus zwei, der rechte aus drei Lungenlappen (Abbildung 10). Diese werden weiter unterteilt in Lungensegmente.

Einleitung

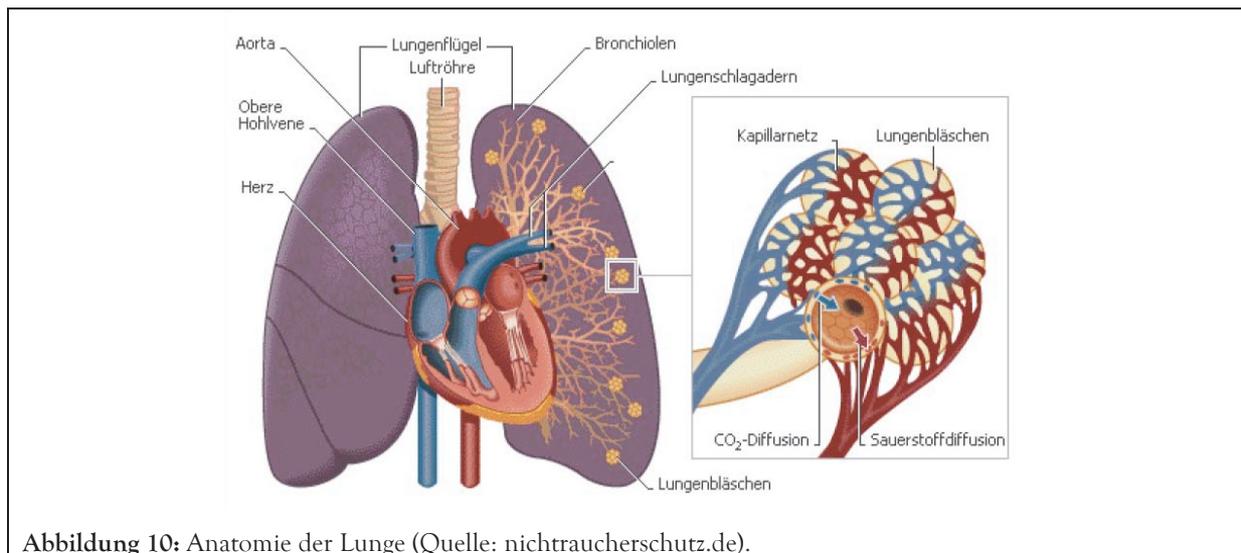


Abbildung 10: Anatomie der Lunge (Quelle: nichtraucher.de).

Durch die Luftröhre gelangt die Luft über die Hauptbronchien in die Lungenflügel und dann über die Bronchien zu den Bronchiolen und schließlich zu den Alveolen, den sogenannten Lungenbläschen, in denen der Gasaustausch stattfindet.

1.3.1 Aufnahme von Substanzen in die Lunge

Die Lunge vermag Substanzen, auch wenn sie nicht inhalativ aufgenommen wurden, zu absorbieren, zu speichern (in den Parenchymzellen [Hollinger, 1993]) und zu metabolisieren [Enna & Schanker, 1972, de Kanter *et al.*, 1999, Boer, 2003]. Weiterhin ist sie das einzige Organ im menschlichen Körper, welches zu 100 % die Auswurfleistung des Herzens und damit verbunden einen hohen Blutfluss empfängt. Ihr Netzwerk aus Gefäßen nimmt 10 - 20 % des Gesamtblutvolumens auf. Fast die Hälfte aller im Körper vorhandenen Endothelzellen sind in der Lunge lokalisiert. Sie enthält darüber hinaus eine große Anzahl von Lipoproteinen [Pounder & Jones, 1990]. Aufgrund dieser Eigenschaften ist es nicht verwunderlich, dass dieses Organ für viele insbesondere toxische Substanzen bevorzugtes Angriffsziel ist und die Zahl arzneimittel-induzierter Lungenkrankheiten stetig ansteigt; so sind z. B. mittlerweile viele Verbindungen bekannt, die ein Lungenödem verursachen [Hollinger, 1993].

In den 1960er Jahren wurde festgestellt, dass die Lunge in der Lage ist, endogene Substanzen aus dem Blut der pulmonalen Arterie aufzunehmen und damit teilweise aus dem Kreislauf zu eliminieren. Die Aufnahme einer Substanz durch die Lunge scheint dabei von Faktoren wie z. B. dem molekularen Gewicht der Substanz oder dem pH-Wert des Blutes abhängig zu sein. So kann bei einem normalen im physiologischen Bereich liegenden pH-Wert des Blutes ein weitaus größerer Anteil einer basischen Verbindung aufgenommen werden, als

Einleitung

bei sauren pH-Werten, da diese Verbindung dann in ihrem apolaren und damit lipophileren Zustand vorliegt. Weiterhin kann die Aufnahme in die Lunge bzw. die Bindung dieser Substanzen an z. B. Proteine oder Phospholipide in Gegenwart anderer basischer Substanzen kompetitiv gehemmt werden. Für die Aufnahme einer Substanz in die Lunge spielt es keine Rolle, ob eine Insuffizienz oder Mangelversorgung mit Sauerstoff vorliegt [Boer, 2003].

Welche Bedeutung in diesem Zusammenhang die durch die Lunge aufgenommenen Verschnittstoffe aus Cocainzubereitungen haben, ist bislang nicht vollständig geklärt. Bekannt ist aber u. a., dass insbesondere basische Amine mit einem pKs-Wert > 8 wie die in Cocainzubereitungen enthaltenen Verschnittstoffe Lidocain oder Ketamin bevorzugt aufgenommen und unterschiedlich stark an Lipide oder Proteine gebunden werden [Boer, 2003].

1.4 Funktionsprinzip der LC-TOF/MS-Analyse

In einem toxikologisch-analytischen Labor ist die Effizienz chromatographischer Trennverfahren von enormer Bedeutung, da meist sehr komplexe Proben wie Körperflüssigkeiten oder Gewebe-Extrakte analysiert werden müssen. Die Identifizierung von Verbindungen muss dabei oft im Spurenbereich erfolgen. Hierzu ist es zunächst erforderlich, nach chromatographischer Trennung (mittels GC oder LC) Massen- und Vergleichsspektren anhand geeigneter Standards zu erstellen. Es ist notwendig, eine benutzerspezifische Substanz-Bibliothek zu erzeugen, die Informationen über die Retentionszeit und die Molekül- sowie spektralen Eigenschaften der zu identifizierenden Substanzen enthält.

Für die Identifizierung hat sich die Kopplung eines HPLC-Gerätes (high performance liquid chromatography) mit einem Quadrupol-Massenspektrometer oder mit einem Time-of-flight/Massenspektrometer (TOF/MS) als geeignet erwiesen, wobei sich mit letzterer Technik eine hohe Auflösung der Signale erreichen lässt. Bei Routinemessungen genügt oft die einstufige TOF/MS, wodurch die Verbindungen mit einer Massenauflösung zwischen 12000 und 20000 ($m/\Delta m$) als $[M+H]^+$ -Ion angezeigt werden.

Werden zusätzliche Informationen z. B. über die Struktur einer Verbindung benötigt, kann dies durch die Kopplung eines Quadrupol (Q)-Massenspektrometers mit einem TOF/MS und durch die Erzeugung von Tochterionenspektren realisiert werden. Unter Zuhilfenahme der Auswertesoftware lassen sich hiermit die genauen empirischen Formeln unbekannter

Einleitung

Substanzen entschlüsseln [Ferre & Thurmann, 2003]. Im nachfolgenden ist das Funktionsschema eines derartigen Q-TOF/MS-Gerätes dargestellt (Abbildung 11).

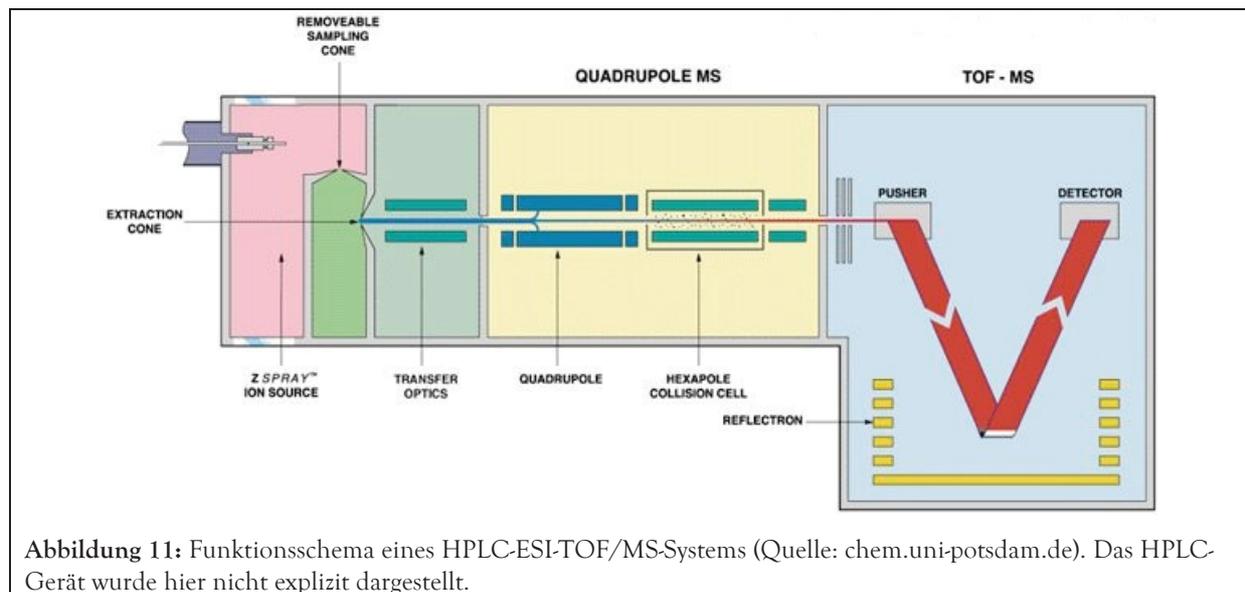


Abbildung 11: Funktionsschema eines HPLC-ESI-TOF/MS-Systems (Quelle: chem.uni-potsdam.de). Das HPLC-Gerät wurde hier nicht explizit dargestellt.

Das Eluat gelangt am Ende der Säule des HPLC-Gerätes durch eine Kapillare, an deren Spitze eine Spannung angelegt ist, in die Ionenquelle. Aufgrund der Spannung kommt es zur Ausbildung eines elektrischen Feldes, welches die Probe durchdringt und die in ihr befindlichen Ionen zur Gegenelektrode bewegt. Durch den an der Spitze der Kapillare entstandenen Überschuss an gleichartig geladenen Ionen, die sich aufgrund ihrer Ladung abstoßen, kommt es zur Ausbildung eines feinen Aerosols bzw. Sprays (ESI: Electrospray-ionisation). Dabei bestimmt die Spannung, welche an die Kapillare angelegt wird, die Ladung der entstandenen Ionen. Die entstandenen Tröpfchen werden fokussiert und gelangen über den Quadrupol in die Kollisionszelle, die eine weitere Fragmentierung der Molekülionen ermöglicht. Sie werden hier für wenige Millisekunden gesammelt, und dann in das „Flight Tube“ (Flugrohr) des TOF/MS entlassen. Dort werden sie in einem elektromagnetischen Feld beschleunigt. Die Bestimmung des Masse-zu-Ladungs-Verhältnisses erfolgt durch die Messung der Flugzeit der Ionen, d. h. es wird die Zeit ermittelt, die ein Ion im Flugrohr benötigt, um zum Detektor zu gelangen. Aus den so erhaltenen Daten werden die Spektren und Chromatogramme generiert.

2 Zielsetzung

In einem forensisch-toxikologischen Labor wird bei der Ermittlung der Todesursache u. a. der Frage nachgegangen, welche pharmakologisch wirksamen Substanzen zu Lebzeiten aufgenommen wurden und ob diese Substanzen ggf. todesursächlich waren. Bei gezielten Untersuchungen gilt es zu klären, ob sich definierte Substanzen in den asservierten Organen und Körperflüssigkeiten identifizieren und quantifizieren lassen. Nicht immer werden hierbei toxische Wirkstoffkonzentrationen in den Probenmaterialien nachgewiesen, was die Beantwortung nach der Frage der Todesursache erschwert. In Fällen, in denen der Konsum einer illegalen Drogenzubereitung angenommen wird, finden die Zusatzstoffe derartiger Zubereitungen meist keine Beachtung, obwohl sie aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften ursächlich oder mitursächlich für ein Intoxikationsgeschehen sein könnten.

Im Rahmen dieser Dissertation sollte daher eine Methode entwickelt und validiert werden, welche die Bestimmung gängiger, typischerweise in Cocainzubereitungen enthaltener Verschnitt- oder Zuschlagsstoffe (**Tabelle 1**) in Körperflüssigkeiten (Herzblut und Schenkelvenenblut) sowie Organen (hier der Lunge) mittels LC-TOF/MS ermöglicht. Die nachstehende Tabelle zeigt die gewählten Verschnittstoffe mit ihren Summenformeln und ihren monoisotopischen Massen $[M+nH]^+$, auf die Blutproben und Lungengewebe untersucht werden sollten.

Darüber hinaus sollten auch Blutproben (hier Serum) von Cocainkonsumenten, die im Rahmen von Ermittlungsverfahren gewonnen wurden, auf die in **Tabelle 1** genannten Verschnittstoffe untersucht werden. Hierbei sollte die Frage beantwortet werden, ob nach Cocainkonsum im Blut ähnlich hohe Verschnittstoffkonzentrationen bei Verstorbenen und lebenden Personen beobachtet werden können. Somit ließen sich möglicherweise Aussagen über die toxikologische Relevanz dieser Verbindungen treffen.

Zielsetzung

Tabelle 1: Typische Verschnittstoffe in Cocainzubereitungen mit ihren Summenformeln und der monoisotopischen Masse als $[M+nH]^+$.

Verschnittstoff	Summenformel	Monoisotopische Masse (m/z) als $[M+nH]^+$
Ketamin	$C_{13}H_{16}ClNO$	238,0993
Paracetamol	$C_8H_9NO_2$	152,0706
Phenacetin	$C_{10}H_{13}NO_2$	180,1019
Levamisol	$C_{11}H_{12}N_2S$	205,0793
Hydroxyzin	$C_{21}H_{27}ClN_2O_2$	375,1833
Diltiazem	$C_{22}H_{26}N_2O_4S$	415,1686
Atropin	$C_{17}H_{23}NO_3$	290,1750
Articain	$C_{13}H_{20}N_2O_3S$	285,1267
Benzocain	$C_9H_{11}NO_2$	166,0862
Lidocain	$C_{14}H_{22}N_2O$	235,1804
Procain	$C_{13}H_{20}N_2O_2$	237,1597
Tetracain	$C_{15}H_{24}N_2O_2$	265,1910
Phenmetrazin	$C_{11}H_{15}NO$	178,1226
Pholedrin	$C_{10}H_{15}NO$	166,1226

Weiterhin sollte untersucht werden, ob die Verschnittstoffe in unterschiedlichen Konzentrationen in der Lunge, dem Herzblut und dem Schenkelvenenblut - möglicherweise bedingt durch den Aufnahmeweg der Drogenzubereitung - vorliegen und ob diese Substanzen postmortal umverteilt werden. Des Weiteren sollte geprüft werden, ob durch die Anfertigung von histologischen Schnitten von Lungengewebe u. a. Gewebeveränderungen beobachtet werden können, die von den in Cocainzubereitungen enthaltenen Verschnittstoffen verursacht wurden.

3 Material und Methoden

Neben der allgemeinen Laborgrundausrüstung und den Standardverfahren, welche in einem akkreditierten forensisch-toxikologischen Labor verwendet werden, sind nachfolgend alle weiteren verwendeten Probenmaterialien, Chemikalien, Geräte und Methoden aufgelistet. Die statistische Auswertung der für die Validierung erhobenen Daten wurde mit dem Programm Valistat (Version 2,0 - Arvecon GmbH, Walldorf) durchgeführt.

3.1 Probenmaterial

Die Probenmaterialien wurden aus dem Obduktionsgut des Instituts für Rechtsmedizin, Universitätsklinikum Düsseldorf bezogen. Es handelt sich dabei um Herzblut (HB), Schenkelvenenblut (SVB), Lungengewebe (LG) sowie Urin, welche routinemäßig bei der Obduktion entnommen wurden. Dabei wurden solche Fälle ausgewählt, die zuvor im Rahmen der forensisch-toxikologischen Untersuchungen positive Testresultate hinsichtlich Cocain ergeben hatten. Die Obduktion und Probenahme erfolgte jeweils zwischen 1 bis 6 Tage nach dem Todeseintritt bzw. nach dem Auffinden der Leiche. Die Materialien wurden bis zur Analyse tiefgefroren bei ca. - 18 °C gelagert. Zur Stabilisierung wurden die Blutproben und das Lungenhomogenat schnellstmöglich mit Natriumfluorid versetzt.

Bei den Serumproben handelt es sich um bereits routinemäßig im Institut für Rechtsmedizin Düsseldorf untersuchte Blutproben, die bedingt durch den Ablauf der vorgegebenen Lagerungszeit ausgesondert werden sollten.

3.2 Chemikalien, Lösungen, Verbrauchsmaterial

- Levamisol, Pholedrin, Ketamin (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim)
- Phenacetin, Hydroxyzin, Tetracain, Procain (Referenzsubstanzen aus dem Landeskriminalamt NRW)
- Diltiazem, Ibuprofen (Referenzsubstanzen aus dem Institut für Rechtsmedizin Düsseldorf)
- Lidocain (Pharma GmbH Stern, Wedel), Benzocain (Fa. Hoechst, Frankfurt am Main), Cocain (Merck, Darmstadt), Paracetamol (v.d.Linde Arzneimittel, Düsseldorf), Atropin

Material und Methoden

(Cerilliant, Paloma Round Rock, Texas), Phenmetrazin (U.S.P.C. Inc. Rockville, MD), Articaïn (EDQM, Strasbourg)

- Cocain-d₃ (1 mg/ml in Acetonitril), Benzoylcegonin-d₃, Methadon-d₆ (je 1 mg/ml in Methanol), 7-Aminoflunitrazpam-d₇, 6-Monoacetylmorphin-d₃ (je 0,1 mg/ml in Acetonitril), Morphin-d₃, Codein-d₃, Dihydrocodein-d₆ (je 0,1 mg/ml in Methanol), (LGC Promochem GmbH, Wesel)
- Stickstoff 5.0 (Linde AG, Pullach)
- Acetonitril (Lichrosolv für die Flüssigkeitschromatographie, gradient grade), 2-Propanol (p. a.), Wasser für die HPLC (Lichrosolv), Methanol, Dichlormethan (je Lichrosolv für die Flüssigkeitschromatographie), Salzsäure (25 %) und (37 % p. a.), Ammoniak (25 % p. a.), Mayers Hämalaunlösung, Eosin G-Lösung (1 %, alkoholisch), Essigsäure (min. 96 % rein), Xylol (p. a.), Entellan, Eisenhämatoxylin nach Weigert A (kristallin), Eisen III-chlorid (wasserfrei zur Synthese), Pararosanilin (Hydrochlorid), Certistain®, Kaliumdisulfit (p. a.), Aktivkohle (Merck/VWR, Darmstadt)
- Formaldehyd-Lösung (4 %) phosphatgepuffert (PanReac AppliChem, Darmstadt)
- Resorcin-Fuchsin nach Weigert und Pikro Fuchsin van Gieson (Chroma/Waldeck GmbH und Co KG, Münster)
- Periodsäure kristallin p. a. (VWR, Darmstadt)
- Ethanol mit 1 % Petrolether vergällt (99 %, 96 % und 70 % v/v), (Apotheke des Universitätsklinikums Düsseldorf)
- Dinatriumhydrogenphosphat, Kaliumdihydrogenphosphat (p. a.), (Merck KGaA, Darmstadt)
- Festphasen-Extraktionssäulen Bond Elut Certify 130 mg, 3 ml (Agilent Technologies, Waldbronn)

3.3 Geräte

3.3.1 LC-TOF/MS-System

Für die quantitativen Analysen von Cocain und den in Cocainzubereitungen enthaltenen Verschnittstoffen sowie für den qualitativen Nachweis von Metaboliten in Lungengewebe, Herz- und Schenkelvenenblut wurde ein LC-System (Modell 1200, Pumpe G1312A binär) der Firma Agilent mit einer YMC-Pack ODS-AQ-Säule (Länge: 150 mm, Durchmesser: 2 mm, Partikelgröße: 3 µm) und ein MS-Gerät (Modell micro QTOFII) der Firma Bruker verwendet.

Material und Methoden

Folgende Parameter wurden eingestellt:

LC

Pumpenlaufzeit:	25 min
Fließmittel :	Wasser mit 0,05 % Ameisensäure, Acetonitril
Flussrate:	0,2 ml/min
Ofentemperatur:	30 °C

Gradient

Zeit [min]	Funktion	Wert
0	Lösemittelmischung	85 : 15 (Wasser/Ameisensäure : Acetonitril)
2	Lösemittelmischung	85 : 15
6	Lösemittelmischung	80 : 20
11	Lösemittelmischung	60 : 40
17	Lösemittelmischung	30 : 70
18	Lösemittelmischung	90 : 10
30	Lösemittelmischung	85 : 15

MS

Modus:	ESI positiv
Druck Nebulizer:	1,6 bar
Temperatur Dry Heater:	180 °C
Scan Start:	50 m/z
Spannung Kapillare:	4500 V
Flussrate Trockengas:	8 l/min
Scan Ende:	1000 m/z
Spannung End Plate Offset:	-500 V
Spannung Detektor TOF:	1952 V

3.3.2 Sonstige Geräte

- RapidTrace SPE Workstation (Biotage AB, Uppsala, Schweden)
- Heizblock (Medax GmbH & Co KG, Neumünster) mit Stickstoff begasbaren Vial-Positionen (Gebr. Liebisch GmbH & Co KG, Bielefeld)
- Ultraschallbad Sonorex RK 102 Transistor (Bandelin electronic, Berlin)

Material und Methoden

- Dilutor Syva (Cavro Scientific Instruments, Sunnyvale, Californien, USA)
- Kühl-Zentrifuge Allegra 21R (Beckman Coulter, Fullerton Californien, USA) mit Rotor F2402 für Eppendorf-Gefäße
- Präpariernadelhalter mit Aluminiumheft, 170 mm lang
- Ultra Turrax (Janke & Kunkel GmbH, IKA-Labortechnik, Staufenheim)
- Mikroskop Dialux 20 (Leitz, Wetzlar)

3.4 Vorbereitende Maßnahmen

Für die Validierung wurden zunächst Lungengewebe von verschiedenen Verstorbenen ohne Hinweise auf einen Cocainkonsum (Negativproben) mit einem Ultra-Turrax homogenisiert und die Homogenate mittels Festphasen- (siehe 3.6.1) und Flüssig-Flüssig-Extraktion (siehe 3.6.2) aufgearbeitet, um zu überprüfen, ob die Gewebe frei von den zu untersuchenden Verschnittstoffen sind. Vollblut wurde in analoger Weise überprüft. Die zu untersuchenden Positivproben wurden im Vorfeld ebenfalls homogenisiert und für die Analysen eingewogen. Des Weiteren wurden Parameter für die Messung mittels LC-TOF/MS soweit optimiert, dass bei der Vielzahl der zu analysierenden Verbindungen Chromatogramme mit ausreichender Signal-Trennung erhalten wurden.

3.5 Histologische Untersuchung

Für die histologischen Untersuchungen der Lunge wurden bei der Obduktion an 5 verschiedenen Stellen Gewebeblöcke (ca. 2 cm³) entnommen und in 4 %ige Formaldehyd-Lösung (phosphatgepuffert) eingelegt. Die Schnitte wurden jeweils aus den Proben der unteren rechten Lungenlappen angefertigt. Die Obduktion und die histologischen Untersuchungen wurden gemäß den rechtsmedizinischen Richtlinien ausgeführt [Brinkmann, 1999]. Nach dem Fixieren in der Formaldehyd-Lösung wurden die Lungengewebeproben entwässert und in Paraffin eingebettet (3.5.1). Als Färbetechniken werden jeweils Hämatoxylin-Eosin und Elastica van Gieson angewendet.

Material und Methoden

3.5.1 Färbetechniken

Hämatoxylin-Eosin (HE) Färbung

1. Dehydrieren des Gewebes:
 - einmal in Ethanol 70 % (v/v),
 - zweimal in Ethanol 96 % (v/v),
 - zweimal in Ethanol 99 % (v/v) und
 - zweimal in Xylol eintauchen
2. Entparaffinieren (jeder Schritt für mind. 2 min) nach Anfertigung der Schnitte:
 - zweimal in Xylol,
 - zweimal in Ethanol 99 % (v/v),
 - zweimal in Ethanol 96 % (v/v) und
 - einmal in Ethanol 70 % (v/v) eintauchen
3. Spülen mit destilliertem Wasser (5 Minuten)
4. Entparaffinierte Schnitte mit Hämatoxylin färben (10 Minuten)
5. Spülen mit Leitungswasser bis das Wasser klar ist
6. Differenzieren in 1 %iger alkoholischer-salzsaurer Lösung (bis 10 Sekunden)
7. Wässern bis zur Blaufärbung (10 Minuten ggf., wiederholen)
8. Gegenfärben mit 1 %iger Eosinlösung + 2 Tropfen Essigsäure (2 Minuten)
9. Spülen mit Leitungswasser
10. Dehydrieren:
 - einmal in Ethanol 70 % (v/v)
 - zweimal in Ethanol 96 % (v/v)
 - zweimal in Ethanol 99 % (v/v) und
 - zweimal in Xylol eintauchen
11. Eindecken in Entellan

Material und Methoden

Elastika-Hämatoxylin van Gieson Färbung

1. Dehydrieren des Gewebes:
 - einmal in Ethanol 70 % (v/v),
 - zweimal in Ethanol 96 % (v/v),
 - zweimal in Ethanol 99 % (v/v) und
 - zweimal in Xylol eintauchen
2. Entparaffinieren (mind. für je 2 Minuten) nach Anfertigung der Schnitte:
 - zweimal in Xylol,
 - zweimal in Ethanol 99 % (v/v) und
 - zweimal in Ethanol 96 % (v/v) eintauchen
3. Einfärben mit der Elastika-Lösung (10 Minuten)
4. Spülen mit Leitungswasser bis das Wasser klar ist
5. Differenzieren in 1 %iger alkoholischer-salzsaurer Lösung bis zur Entfärbung
6. Spülen mit Leitungswasser
7. Färben mit Eisenhämatoxylin-Lösung (nach Weigert, 5 Minuten)
8. Spülen mit Leitungswasser
9. Differenzieren in 1 %iger alkoholischer-salzsaurer Lösung
10. Spülen mit Leitungswasser
11. Wässern bis zur Blaufärbung (10 Minuten)
12. Färbung mit van Gieson-Gemisch (10 Minuten)
13. Spülen mit destilliertem Wasser
14. Dehydrieren:
 - einmal in Ethanol 70 % (v/v),
 - zweimal in Ethanol 96 % (v/v),
 - zweimal in Ethanol 99 % (v/v) und
 - zweimal in Xylol eintauchen
15. Eindecken in Entellan

Material und Methoden

3.5.2 Auswertung der Lungenschnittpräparate

Die Auswertung bzw. Untersuchung der histologischen Schnitte auf Gewebeveränderungen und Fremdkörpergranulome erfolgte an einem Lichtmikroskop (Leitz Dialux 20), welches mit einer Kamera (Leica DFC290 HD) ausgestattet war. Die Visualisierung der histologischen Schnitte erfolgte auf einem Monitor mit der Software Leica Application Suite Version 4.4.0 (Leica Microsystems, Schweiz).

3.6 Validierung der angewandten Methoden

Die Validierung der Methoden war eine Voraussetzung für die Untersuchung der Verschnittstoffe in Lungengewebe, Herzblut und Schenkelvenenblut. Sie erfolgte in Anlehnung an die Richtlinien der GTFCh (Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie) unter Berücksichtigung der Messungen zum Arbeitsbereich, der Tag-zu-Tag-Genauigkeit, der Nachweis- und Bestimmungsgrenzen sowie der Stabilität und der Matrixeffekte.

3.6.1 Festphasen-Extraktion (SPE)

Von dem homogenisierten Material wurden in einem Eppendorf-Reaktionsgefäß:

600 µl Herzblut bzw. Schenkelvenenblut oder 600 mg Lungenhomogenat mit

100 µl Wasser,

20 µl deuteriertem Standard-Mix,

1000 µl Acetonitril und

100 µl Isopropanol versetzt und gemischt.

Das Extraktionsgemisch wurde 10 min bei 14000 rpm und 10 °C zentrifugiert. 750 µl des Überstandes wurden in ein Reagenzglas überführt und mittels automatisierter Festphasenextraktion (Bond Elut Certify, siehe 3.2) aufgearbeitet. Die Aufarbeitung der Lungengewebe erfolgte analog zu der von Körperflüssigkeiten. Abweichend davon wurden die Lungengewebsproben nach dem Mischen 15 min bei Raumtemperatur mit Ultraschall behandelt. Die erhaltenen Extrakte aus der SPE wurden in 1,5 ml Probengeberggefäße überführt, auf einer Heizplatte bei etwa 50 °C bis zur Trockne unter dem Stickstoffstrom eingengt und anschließend in 50 µl eines Wasser/Ameisensäure-Gemisches aufgenommen. 5 µl der Lösung wurden mit dem LC-TOF/MS analysiert. Die Aufarbeitung von Serumproben

Material und Methoden

erfolgte analog zu der Aufarbeitung der Blutproben, wobei anstelle von 600 µl Blut 500 µl Serum ohne Zugabe von 100 µl Wasser eingesetzt wurden.

3.6.2 Flüssig-Flüssig-Extraktion

Von dem homogenisierten Material wurden in einem Eppendorf-Reaktionsgefäß:

600 µl Herzblut, Schenkelvenenblut bzw. Serum oder 600 mg Lungenhomogenat mit
20 µl deuteriertem Standard-Mix,
100 µl Carbonatpuffer pH 8,6 (1,70 Na₂CO₃ + 15,48 g NaHCO₃ ad 200 ml Wasser) und
1000 µl Extraktionsmittel (Dichlormethan/Diethylether 70/30 v/v) versetzt und für 10 min auf
einem Vibrationsmischer gemischt.

Das Extraktionsgemisch wurde 10 min bei 14000 rpm und 10 °C zentrifugiert. Die (untere) organische Phase wurde dadurch gewonnen, dass mit einer Präparationsnadel zunächst ein Belüftungsloch in den Deckel des Extraktionsgefäßes gestochen wurde. Anschließend wurde die Nadel durch ein weiteres Loch im Deckel des Gefäßes senkrecht durch das Reaktionsgefäß geführt und dieses unten durchstoßen. Durch das zeitweise Hochziehen der Nadel konnte der Unterstand in ein 1,5 ml Probengeberggefäß überführt werden. Die erhaltenen Extrakte wurden auf einer Heizplatte bei etwa 50 °C bis zur Trockne unter dem Stickstoffstrom eingengt und anschließend in 50 µl eines Wasser/Ameisensäure-Gemisches aufgenommen. 5 µl der Lösung wurden mit dem LC-TOF/MS analysiert.

3.6.3 Kalibration der Verschnittstoffe

Die Kalibrierung erfolgte durch Zugabe der entsprechenden Verschnittstoffmengen zu Blut, Serum oder Lungenhomogenat nach Festphasen- bzw. nach Flüssig-Flüssig-Extraktion (siehe dazu 3.6.1 und 3.6.2).

4 Ergebnisse

Im Rahmen der Arbeit wurden Gewebe- und Blutproben (HB und SVB) von 11 verstorbenen Drogenkonsumenten und 14 Serumproben von lebenden Cocainkonsumenten (mit Ausnahme von Fall I) untersucht. Nachfolgend werden die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchungen der Lunge, die allgemeinen toxikologischen Analysen zur Todesermittlung im HB, SVB und Urin sowie die quantitativen Analysen der Verschnittstoffe von Blut und Lungengewebe und die dazugehörigen Kasuistiken dargestellt.

4.1 Histologische Schnitte des Lungengewebes

Zur morphologischen Diagnose der Todesursache wurden histologische Schnitte aus dem rechten unteren Lungenlappen der Verstorbenen (Fall 1 - 6, 10 und 11; die Lungenproben aus den Fällen 8 und 9 waren nicht mehr verfügbar) angefertigt und unter Zuhilfenahme diverser Färbetechniken mikroskopisch auf mögliche Gewebeeränderungen untersucht. Der Fokus richtete sich dabei insbesondere auf Gewebeeränderungen oder Einschlüsse von Fremdkörpern, welche durch die in Drogenzubereitungen enthaltenen Verschnittstoffe verursacht worden sein konnten (**Abbildung 12**).

Bei den Untersuchungen konnten stark ausgeprägte Blutstauungen mit unterschiedlich stark ausgebildeten proteinreichen Lungenödemen diagnostiziert werden. Des Weiteren zeigten sich in allen Lungenschnitten, mit Ausnahme von Fall 6, ausgeprägte mikroskopisch kleine Einblutungen sowie zahlreiche eisen-negative Makrophagen. In Fall 6 konnten zudem auch viele eisen-positive Makrophagen festgestellt werden. In zwei der untersuchten Fälle (Fall 6 und 11) ergaben sich Hinweise auf eine Lungenentzündung. Aufgrund fortgeschrittener postmortaler Veränderungen war die Beurteilbarkeit des Lungengewebes in Fall 7 erheblich eingeschränkt (diese Lunge ist in **Abbildung 12** nicht dargestellt).

Ergebnisse

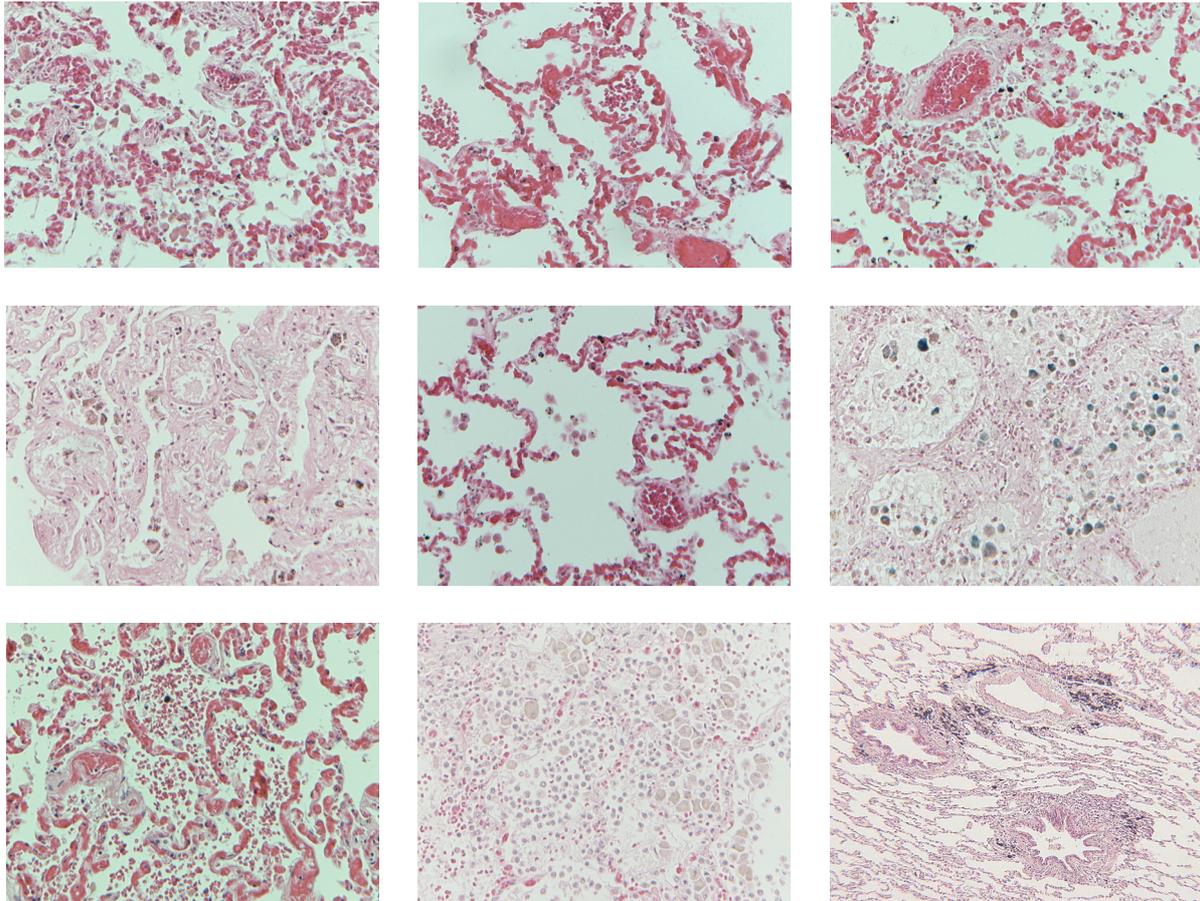


Abbildung 12: Hämatoxylin-Eosin-Färbung der Lungschnitte mit 200-facher Vergrößerung. Erste Reihe von links nach rechts: Fall 1, 2 und 3. Darunter zweite Reihe: Fall 4, 5 und 6 (hier mit Eisenfärbung). In der letzten Reihe Fall 10, Fall 11 und zum Vergleich das Bild einer gesunden Lunge mit Kohlepartikeleinlagerungen (Quelle: histonet2000.de; Präparat Nr. 04C, mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Ilse Vollmar-Hesse). Die Lungengewebe der Fälle 8 und 9 waren nicht mehr verfügbar. Das Lungengewebe des Falles 7 war postmortal so verändert, dass eine Auswertung nicht mehr möglich war. Das Zytoplasma ist in rosa dargestellt, die Zellkerne in blau-violett.

Fremdkörpergranulome, also Einschlüsse von Fremdkörpern, die ggf. durch die aufgenommenen Verschnittstoffe verursacht werden können, konnten in keiner der untersuchten Lungen festgestellt werden.

4.2 Bestimmung von Cocain und Verschnittstoffen in Blut und Lungengewebe

Das LC-TOF/MS-System wurde für die Quantifizierung der Verschnittstoffe für jeden Analyten und jedes Probenmaterial (Blut und Lunge) kalibriert. Mit der Methode ließen sich die Konzentrationen von Levamisol, Hydroxyzin, Diltiazem, Phenacetin, Lidocain, Articain, Procain, Ketamin und Atropin nach Extraktion mittels Festphasen- und der Flüssig-Flüssig-Extraktion bestimmen. Zusätzlich wurde auch die Konzentration von Cocain in den

Ergebnisse

Blutproben sowie im Lungengewebe bestimmt. **Abbildung 13** zeigt ein LC-TOF/MS Chromatogramm des untersuchten Lungengewebes aus Fall 1.

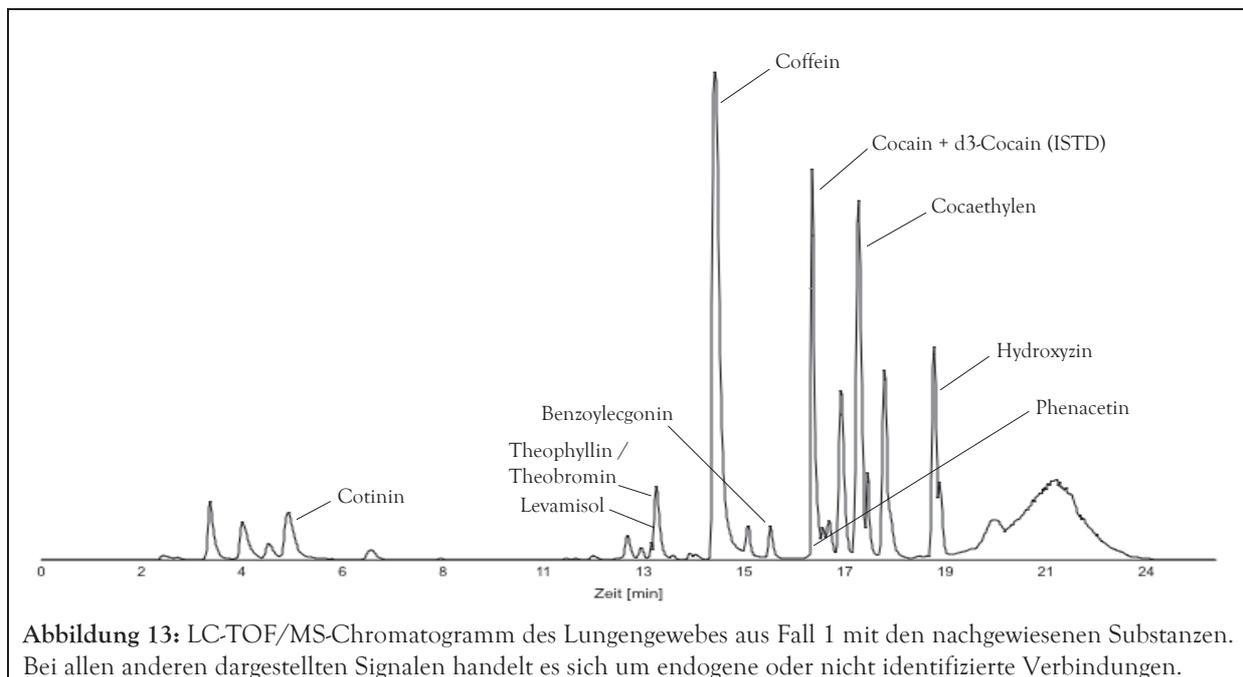
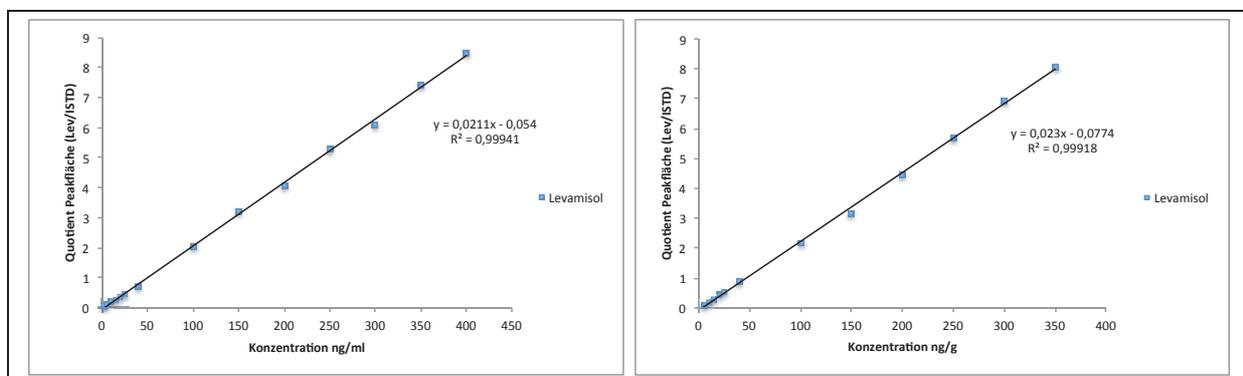


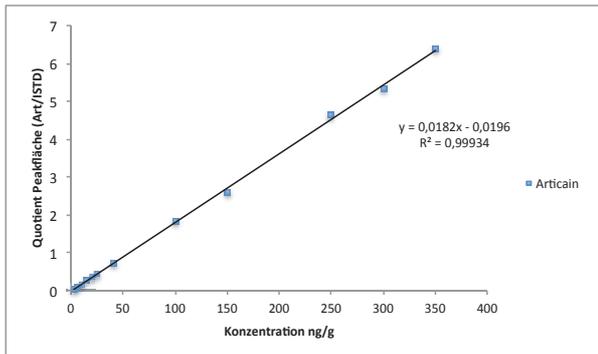
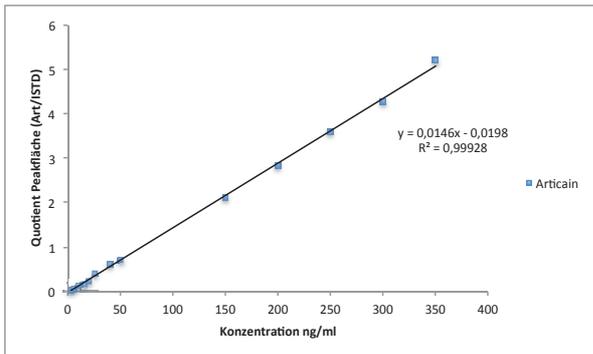
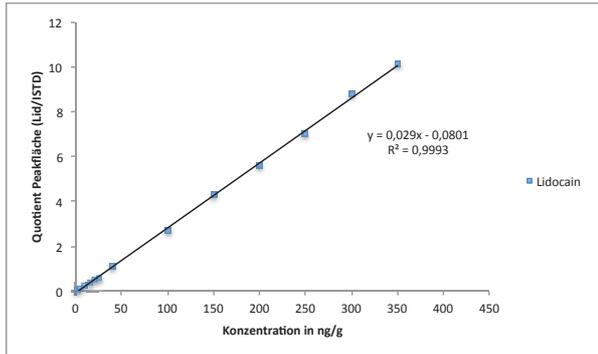
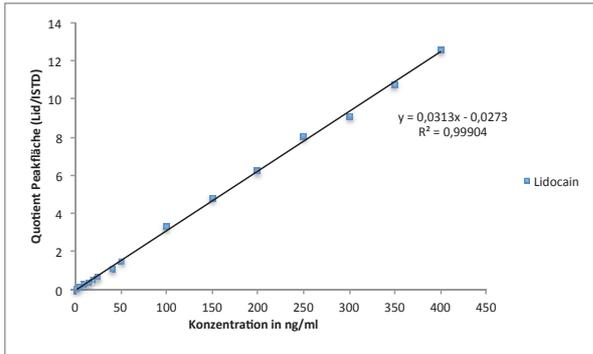
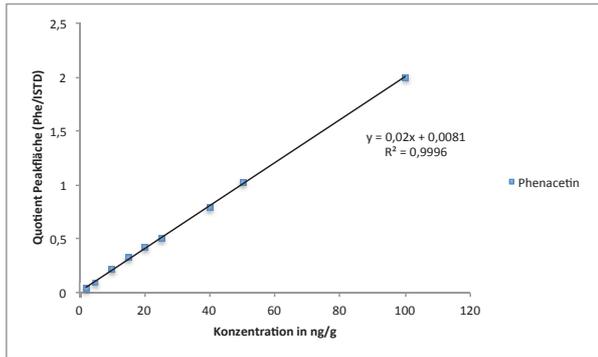
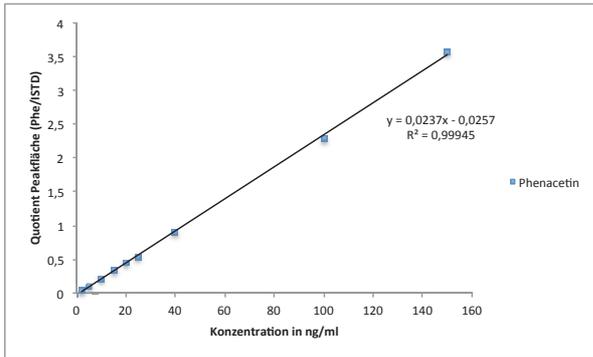
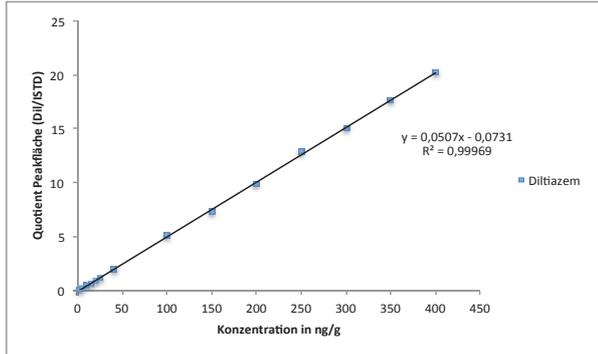
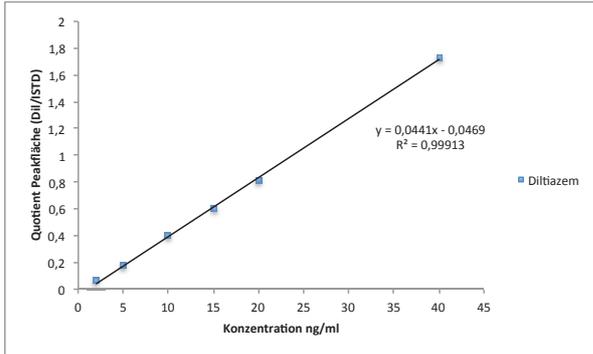
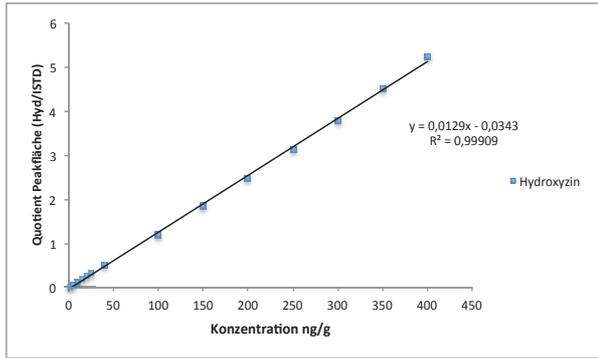
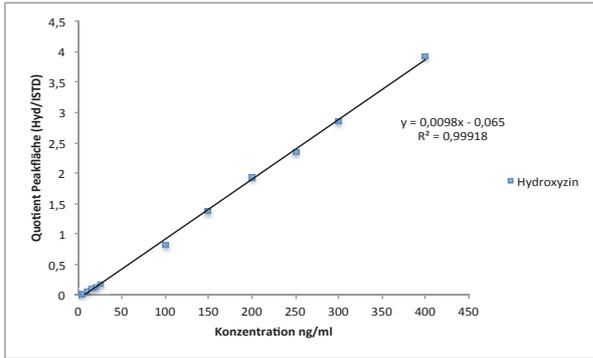
Abbildung 13: LC-TOF/MS-Chromatogramm des Lungengewebes aus Fall 1 mit den nachgewiesenen Substanzen. Bei allen anderen dargestellten Signalen handelt es sich um endogene oder nicht identifizierte Verbindungen.

4.2.1 Kalibration

Für die ausgewählten Matrices (Blut und Lungengewebe) war eine Lösemittelkalibration nicht zulässig. Aufgrund dessen wurden die Kalibrationen nach Extraktion aus Blut und Lungengewebe erstellt. Dafür wurden die Quotienten der Flächen aus den erhaltenen Signalen für den jeweiligen Analyten und dem internen Standard (ISTD) d_3 -Cocain für die jeweiligen Kalibratoren gegen die eingesetzten Konzentrationen der Analyten aufgetragen (**Abbildung 14**). In den nachstehenden Diagrammen sind die Kalibrationsgeraden für Levamisol, Hydroxyzin, Diltiazem, Phenacetin, Lidocain, Articain, Procain, Ketamin, Atropin und Cocain mit ihren Geradengleichungen und Bestimmtheitsmaßen (R^2) wiedergegeben.



Ergebnisse



Ergebnisse

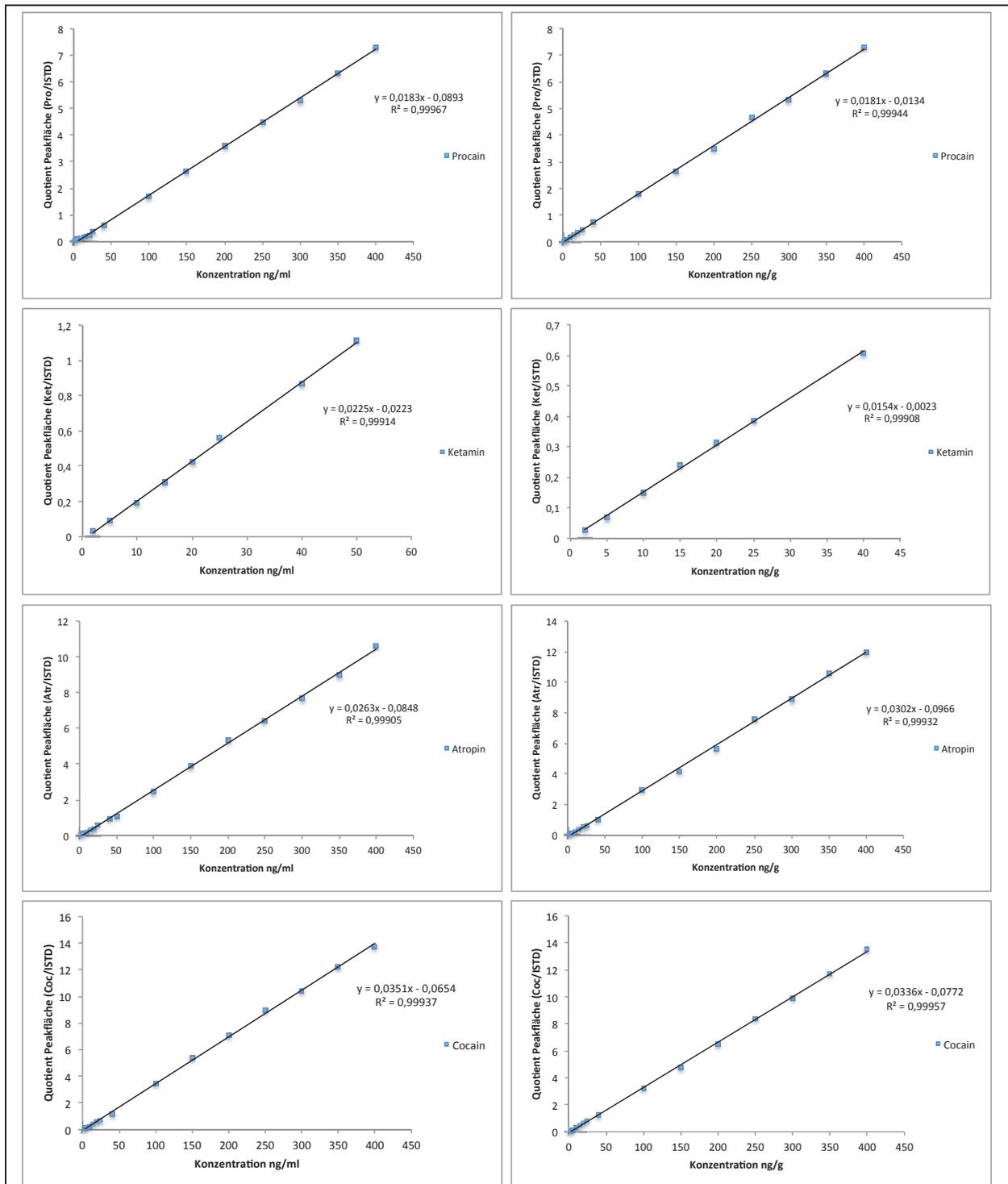


Abbildung 14: Kalibrationsgeraden der Analyten in Blut (linke Spalte) und Lungengewebe (rechte Spalte). Von oben nach unten Levamisol (Lev), Hydroxyzin (Hyd), Diltiazem (Dil), Phenacetin (Phe), Lidocain (Lid), Articain (Art), Procain (Pro), Ketamin (Ket), Atropin (Atr) und Cocain (Coc). Die Geradengleichungen und Bestimmtheitsmaße (R^2) sind jeweils in den Diagrammen angegeben.

4.2.2 Nachweis- und Bestimmungsgrenze

Für die Berechnung der Nachweis- und Bestimmungsgrenzen wurden jeweils fünf Kalibratoren (je nach Substanz für Blut und Lungengewebe im Bereich von 1,6 bis 21 ng/ml

Ergebnisse

bzw. ng/g) angesetzt. Unter Berücksichtigung eines Signifikanzniveaus von 99 % und einem k-Wert von 3 ergeben sich daraus für Phenacetin, Lidocain, Diltiazem, Levamisol, Hydroxyzin, Articain, Procain, Ketamin, Atropin und Cocain die nachstehenden Nachweis- (LoD) und Bestimmungsgrenzen (LoQ). Diese wurden in Anlehnung an die Richtlinien zur Qualitätssicherung der GTFCh errechnet (Tabelle 2).

Tabelle 2: LoD und LoQ von Phenacetin, Lidocain, Diltiazem, Levamisol, Hydroxyzin, Procain, Cocain, Articain, Atropin und Ketamin für die Matrix Blut und Lungengewebe.

Substanz	Blut		Lunge	
	LoD (ng/ml)	LoQ (ng/ml)	LoD (ng/g)	LoQ (ng/g)
Phenacetin	0,73	2,66	0,48	1,80
Lidocain	0,82	2,95	0,80	2,89
Diltiazem	0,76	2,77	0,85	3,06
Levamisol	0,13	0,51	0,90	3,20
Hydroxyzin	0,66	2,38	0,48	1,79
Procain	4,15	13,87	1,59	5,55
Cocain	1,29	4,48	2,38	7,79
Articain	2,48	8,09	2,32	7,91
Atropin	3,86	12,73	1,27	4,39
Ketamin	1,61	5,54	1,95	6,55

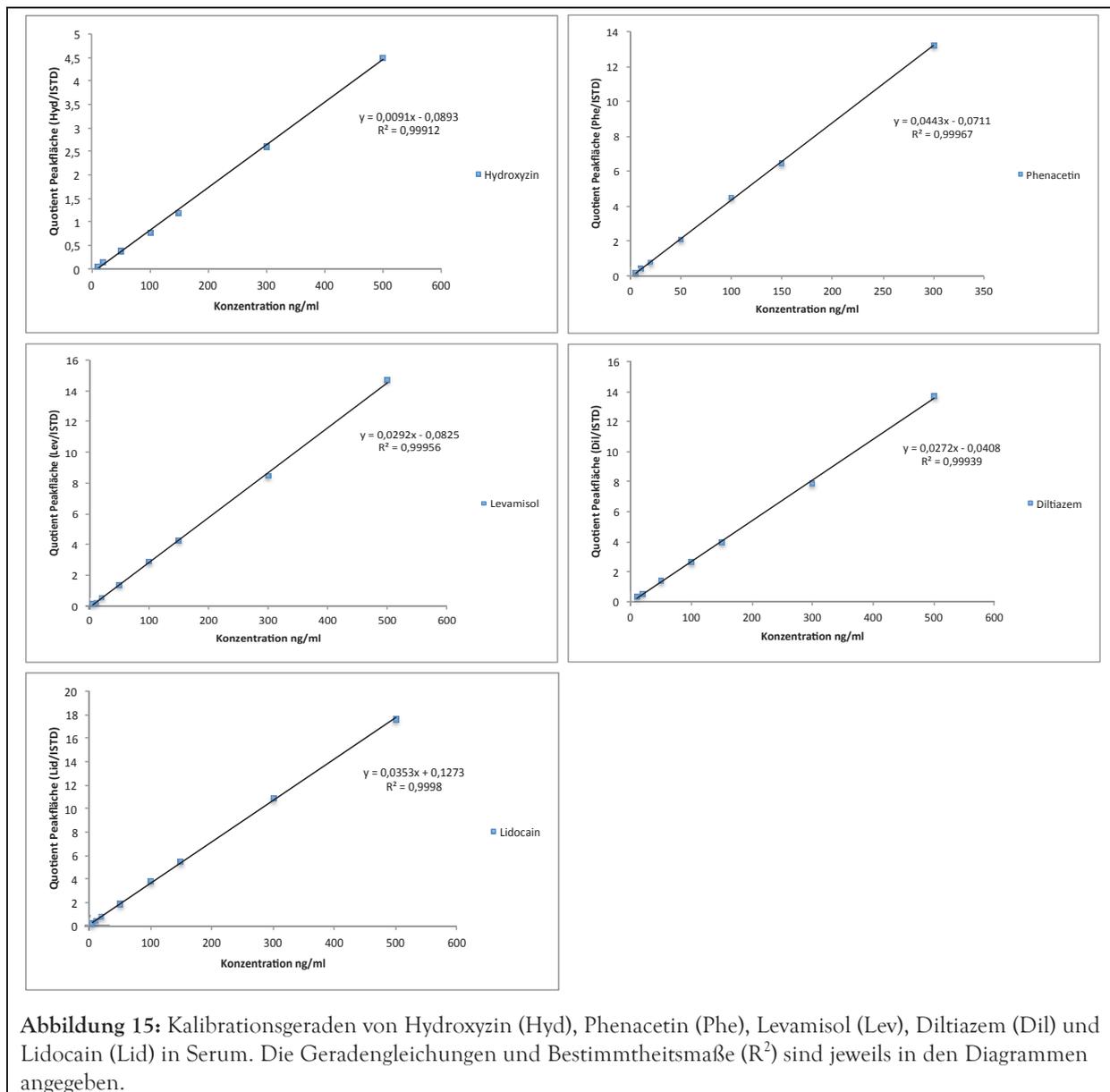
4.3 Bestimmung von Verschnittstoffen in Serum

Zur besseren Beurteilbarkeit der ermittelten Verschnittstoffkonzentrationen bei den 11 Drogentodesfälle (siehe 4.4.1) wurden zum Vergleich 14 Proben von Personen untersucht, bei denen das Serum positiv auf Cocain getestet wurde. Dabei wurden sieben Seren mit einer niedrigen und sieben Seren mit einer hohen Cocain- bzw. Benzoyllecgoninkonzentration ausgewählt und auf die in den Cocainzubereitungen enthaltenen Verschnittstoffe untersucht.

4.3.1 Kalibration

Für die quantitative Bestimmung wurde eine Kalibration nach Extraktion aus mit den Verschnittstoffen aufgestocktem Serum (Leerserum) erstellt. Es wurden die Quotienten der Flächen der erhaltenen Signale für den jeweiligen Verschnittstoff und dem internen Standard (ISTD) d_3 -Cocain gegen die Konzentration des Verschnittstoffes aufgetragen (Abbildung 15). Im den nachstehenden Diagrammen sind die Kalibrationsgeraden für Hydroxyzin, Phenacetin, Levamisol, Diltiazem und Lidocain mit ihren Geradengleichungen und Bestimmtheitsmaßen (R^2) wiedergegeben.

Ergebnisse



4.4 Kasuistiken und Analysenergebnisse

4.4.1 Drogentodesfälle

Im nachfolgenden sind die Kasuistiken und die Ergebnisse der toxikologischen Routineuntersuchungen (in **Tabelle 3** bis **Tabelle 13** sowie bei den Vergleichsfällen unter 4.4.2 mit * markiert) zusammen mit den Ergebnissen der Verschnittstoffquantifizierungen kurz dargestellt. Die Verschnittstoffe, die in keiner der Proben nachgewiesen werden konnten (Articain, Procain, Ketamin und Atropin) sind in den untenstehenden Tabellen nicht aufgeführt.

Ergebnisse

Fall 1

Laut Ermittlungsakte habe sich der 26-Jährige in den Kopf geschossen. Bei den toxikologischen Analysen wurden die nachfolgenden Ergebnisse erhalten (**Tabelle 3**).

Tabelle 3: Analysenergebnisse des untersuchten Herzblutes (HB), Schenkelvenenblutes (SVB) und Lungengewebes (LG) für Fall 1.

Substanzen	Untersuchtes Material		
	HB [ng/ml]	SVB [ng/ml]	LG [ng/g]
Cocain / BE	209 / 509*	49 / pos	749↑ / pos
Codein / Morphin	x / x	x / x	x / x
Levamisol	31	9,5	45
Hydroxyzin	110	3,5	1120↑
Diltiazem	x	x	x
Phenacetin	86	45	81
Lidocain	x	x	x
Alkohol*	1,16 ‰	n.b.	n.b.
Sonstige Substanzen	Cotinin, Theobromin / Theophyllin, Coffein, Cocaethylen		

BE: Benzoylcegonin; pos: positiv; x: nicht nachgewiesen; n.b.: nicht bestimmt; ↑: der Wert liegt oberhalb der Kalibration.
 Durch die Injektion von drei Kalibratoren im höheren Konzentrationsbereich (750 ng/ml, 1000 ng/ml und 1500 ng/ml) konnte die Linearität bestätigt werden. Urin*: Cocain, BE ca. 12000 ng/ml, Alkohol 1,18 ‰

Fall 2

Laut den polizeilichen Ermittlungen hätte der 56-Jährige Drogenkonsument eine „Nase“ Cocain und Heroin gezogen. Kurz nach dem Konsum sei er in sich zusammengesackt und habe geröchelt. Die Reanimationsmaßnahmen seien erfolglos geblieben.

In seinem Rucksack seien 6 Tabletten des Medikaments „Phenylephrin“ gefunden worden. Nach Auskunft seiner Lebensgefährtin habe er zwei Tabletten Viagra eingenommen. Zudem solle er unter Herzproblemen gelitten haben.

Bei der Obduktion seien eine maßgebliche Zunahme der Herzmuskelmasse, eine geringe allgemeine Arteriosklerose sowie ein Lungen- und ein Hirnödem festgestellt worden. Bei den toxikologischen Analysen wurden folgende Ergebnisse erhalten (**Tabelle 4**).

Ergebnisse

Tabelle 4: Analysenergebnisse des untersuchten Herzblutes (HB), Schenkelvenenblutes (SVB), Lungengewebes (LG) und Urins für Fall 2.

Substanzen	Untersuchtes Material		
	HB [ng/ml]	SVB [ng/ml]	LG [ng/g]
Cocain / BE	47 / 226*	Spuren < 0,5 / pos	41 / pos
Codein / Morphin	23 / 195	pos / pos	pos / pos
Levamisol	4,8	8,1	10
Hydroxyzin	x	x	1,1
Diltiazem	x	x	x
Phenacetin	2,0	Spuren ca. 0,9	Spuren ca. 0,7
Lidocain	29	47	31
Alkohol*	n.b.	1,35 ‰	n.b.
Sonstige Substanzen	Sildenafil < 20*, MAM 23*, Paracetamol 490*, Cotinin, Theobromin / Theophyllin, Coffein, Cocaethylen	Cotinin, Theobromin / Theophyllin, Coffein, Cocaethylen, Paracetamol	

BE: Benzoylcegonin; pos: positiv; x: nicht nachgewiesen; n.b.: nicht bestimmt; MAM: 6-Monoacetylmorphin; Urin*: Sildenafil und Metabolit, Heroin, Morphin, Noscapin, Papaverin, Cocain und Metabolite, Cocaethylen, Levamisol, Paracetamol, Doxylamin, Alkohol 1,82 ‰

Fall 3

Laut den polizeilichen Ermittlungen sei der 21-Jährige leblos auf dem Balkon eines Verwandten aufgefunden worden. Um seinen Kopf sei eine Plastiktüte befestigt gewesen, die mit Klebeband am Hals fixiert war. Laut Angaben eines Zeugen habe man die ganze Nacht „kräftig“ Alkohol konsumiert. In der Wohnung des Zeugen sei zudem eine angebrochene Flasche „Poppers“ (bestehen aus Amylnitriten) aufgefunden worden.

Tabelle 5: Analysenergebnisse des untersuchten Herzblutes (HB), Schenkelvenenblutes (SVB), Lungengewebes (LG) und Urins für Fall 3.

Substanzen	Untersuchtes Material		
	HB [ng/ml]	SVB [ng/ml]	LG [ng/g]
Cocain / BE	246 / ca. 800*	151 / pos	464 / pos
Codein / Morphin	x / x	x / x	x / x
Levamisol	1,4	Spuren ca. 0,7	1,9
Hydroxyzin	x	x	4,9
Diltiazem	x	x	x
Phenacetin	1,0	Spuren ca. 0,5	Spuren ca. 0,6
Lidocain	11	10	18
Alkohol*	1,77 ‰	n.b.	n.b.
Sonstige Substanzen	Cotinin, Theobromin / Theophyllin, Coffein, Cocaethylen, Paracetamol		

BE: Benzoylcegonin; pos: positiv; x: nicht nachgewiesen; n.b.: nicht bestimmt; Urin*: Cocain und weitere Metabolite, BE 10000 ng/ml; Levamisol; eine Untersuchung auf Lösemittel („Poppers“) verlief negativ, Alkohol 2,67 ‰

Ergebnisse

Bei der Obduktion seien keine krankhaften Organveränderungen vorgefunden worden. Die Ergebnisse der toxikologischen Untersuchungen sind in **Tabelle 5** aufgelistet.

Fall 4

Die polizeilichen Ermittlungen haben ergeben, dass der 33-Jährige leblos in seiner Wohnung an einem Stromkabel erhängt aufgefunden wurde. Er habe in der letzten Zeit deutlich an Körpergewicht verloren. In seiner stark verschmutzten Wohnung seien diverse Plastiktütchen und BtM-Utensilien (u. a. Spritzen) sowie geringe Mengen an Alkohol und zahlreiche Zigarettenkippen aufgefunden worden. Bei der Obduktion seien an beiden oberen Extremitäten ausgeprägte Punktionsstraßen sowie 3 punktförmige Hautdurchtrennungen mit umgebender Einblutung an der rechten Halsseite festgestellt worden. Die Ergebnisse der toxikologischen Untersuchungen sind in **Tabelle 6** aufgeführt.

Tabelle 6: Analyseergebnisse des untersuchten Herzblutes (HB), Schenkelvenenblutes (SVB) und Lungengewebes (LG) für Fall 4.

Substanzen	Untersuchtes Material	
	HB [ng/ml]	LG [ng/g]
Cocain / BE	Spuren < 1 / 178*	18 / pos
Codein / Morphin	< 2 / 80	pos / pos
Levamisol	Spuren ca. 0,6	8,3
Hydroxyzin	1,1	52
Diltiazem	Spuren ca. 0,2	3,2
Phenacetin	x	x
Lidocain	x	x
Alkohol*	n.b.	n.b.
Sonstige Substanzen	Nikotin, Cotinin, Theobromin / Theophyllin, Coffein, Paracetamol	Cotinin, Theobromin / Theophyllin, Coffein, Paracetamol

BE: Benzoylcongin; pos: positiv; x: nicht nachgewiesen; n.b.: nicht bestimmt

Fall 5

Laut polizeilicher Ermittlungsakte sei der 25-Jährige leblos in einem Gebüsch auf einem Brachland aufgefunden worden. Die durchgeführten Reanimationsmaßnahmen seien erfolglos geblieben. In seiner Jackentasche sei eine angebrochene Tabakpackung aufgefunden worden, in der sich ein Briefchen mit vermutlich Heroin, Ascorbinsäure und Marihuana bzw. Haschisch befand. Zudem seien in seiner Tasche neben Einwegspritzen, Tablettenblister für die Medikamente Diazepam, Chlorprothixen und Ibuprofen sowie ein Flachmann Kräuterschnaps und 2 Flaschen Bier aufgefunden worden. Es habe ermittelt werden können, dass sich der

Ergebnisse

Verstorbene in einem Methadon-Substitutionsprogramm befand und an Hepatitis C erkrankt war. Bei der Obduktion seien punktionsmalartige Hautverletzungen im Bereich der rechten Ellenbeuge, allgemeiner Blut- und Flüssigkeitsreichtum der inneren Organe, ein Hirnödem sowie eine Fettleber mit beginnender Zirrhose festgestellt worden. Die Ergebnisse der toxikologischen Untersuchungen sind in **Tabelle 7** aufgelistet.

Tabelle 7: Analyseergebnisse des untersuchten Herzblutes (HB), Schenkelvenenblutes (SVB), Lungengewebes (LG) und Urins für Fall 5.

Substanzen	Untersuchtes Material		
	HB [ng/ml]	SVB [ng/ml]	LG [ng/g]
Cocain / BE	1,5 / 116*	Spuren < 0,5 / pos	2,5 / pos
Codein / Morphin	1 / 96	x / pos	pos / pos
Levamisol	2,9	Spuren ca. 0,8	8,9
Hydroxyzin	x	x	x
Diltiazem	x	x	Spuren ca. 0,6
Phenacetin	x	x	x
Lidocain	x	x	x
Alkohol*	n.b.	0,63 ‰	n.b.
Sonstige Substanzen	MAM 1*, 7-Aminoflunitrazepam ca. 2*, Diazepam 290*, Chlorprothixen 750*, Methadon 800*, Cotinin, Theobromin / Theophyllin, Coffein, Cocaethylen, EDDP	Cotinin, Theobromin / Theophyllin, Coffein, Methadon, EDDP, Cocaethylen	Diazepam, Cotinin, Theobromin / Theophyllin, EDDP, Coffein, Methadon, Cocaethylen

BE: Benzoylcegonin; pos: positiv; x: nicht nachgewiesen; n.b.: nicht bestimmt; MAM: 6-Monoacetylmorphin; EDDP: 2-Ethylidin-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidin; Urin*: Cocain und Metabolite, Methadon und Metabolite, Morphin, Noscapin, Papaverin, Chlorprothixen, Alkohol 2,64 ‰

Fall 6

Nach den polizeilichen Ermittlungen sei die 43-Jährige leblos in Seitenlage in ihrer Wohnung auf dem Wohnzimmerboden aufgefunden worden. Der Leichnam habe dabei bereits Fäulnismerkmale (Schwarzfärbung) aufgewiesen. Laut Zeugenaussagen habe sie u. a. Heroin konsumiert. Bei der Obduktion seien Zeichen eines erhöhten Hirndrucks, ein mittelgradiges hämorrhagisches Lungenödem, akute Blutstauungen sämtlicher innerer Organe, eine chronische Bauchspeicheldrüsenentzündung, Hautunterblutungen an der linken Ellenbeuge, zahlreiche Narben und alte Injektionsstellen an beiden Unterarmen sowie eine beginnende Leberzirrhose festgestellt worden. **Tabelle 8** zeigt die Ergebnisse der toxikologischen Untersuchungen.

Ergebnisse

Tabelle 8: Analysenergebnisse des untersuchten Herzblutes (HB), Schenkelvenenblutes (SVB), Lungengewebes (LG) und Urins für Fall 6.

Substanzen	Untersuchtes Material		
	HB [ng/ml]	SVB [ng/ml]	LG [ng/g]
Cocain / BE	Spuren < 1 / 100*	Spuren < 0,5 / pos	23 / pos
Codein / Morphin	Spuren < 0,5 / Spuren 2	x / pos	pos / pos
Levamisol	2,5	Spuren ca. 0,8	27
Hydroxyzin	x	x	2,2
Diltiazem	x	x	x
Phenacetin	x	x	x
Lidocain	x	x	x
Alkohol*	n.b.	0,01 ‰	n.b.
Sonstige Substanzen	Diazepam 30*, Nordazepam 200*, Naproxen 420*, 7-Aminoclonazepam 10*, Methadon 380*, Cotinin, Theobromin / Theophyllin, Coffein, EDDP, Paracetamol	Nordazepam, Cotinin, EDDP, Theobromin / Theophyllin, Coffein	Nordazepam, Naproxen, Cotinin, Theobromin / Theophyllin, EDDP, Methadon

BE: Benzoylcongin; pos: positiv; x: nicht nachgewiesen; n.b.: nicht bestimmt; MAM: 6-Monoacetylmorphin; EDDP: 2-Ethylidin-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidin; Urin*: 7-Aminoclonazepam, Cocain, BE, Methadon, Paracetamol, EDDP

Fall 7

Die polizeilichen Ermittlungen ergaben, dass der 34-jährige von seinem Vermieter leblos in der Wohnung aufgefunden wurde.

Tabelle 9: Analysenergebnisse des untersuchten Herzblutes (HB), Schenkelvenenblutes (SVB), Lungengewebes (LG) und Urins für Fall 7.

Substanzen	Untersuchtes Material		
	HB [ng/ml]	SVB [ng/ml]	LG [ng/g]
Cocain / BE	2,6 / 136*	2,8 / pos	4,0 / pos
Codein / Morphin	48 / 396	pos / pos	pos / pos
Levamisol	3,4	9,9	10
Hydroxyzin	9,2	2,6	86
Diltiazem	x	x	x
Phenacetin	x	x	x
Lidocain	x	x	Spuren ca. 0,4
Alkohol*	n.b.	0,05 ‰	n.b.
Sonstige Substanzen	MAM 6*, Noscapin*, Fäulnisamin*, Cotinin, Coffein, Paracetamol	Cotinin, Theobromin / Theophyllin, Coffein, Paracetamol	

BE: Benzoylcongin; pos: positiv; x: nicht nachgewiesen; n.b.: nicht bestimmt; MAM: 6-Monoacetylmorphin; Urin*: Cocain ca. 8500 ng/ml, BE > 30000 ng/ml, Codein ca. 400 ng/ml, Morphin ca. 2700 ng/ml, MAM ca. 700 ng/ml, Noscapin, Nikotin und Metabolit, Levamisol, Hydroxyzin, Paracetamol, Coffein, Fäulnisamin, Alkohol 0,03 ‰

Er habe zwischen Couch und Couchtisch gekniet und eine Spritze in der Hand gehalten. Auf dem Tisch hätten BtM-Utensilien und ein geöffnetes Briefchen, vermutlich mit Heroin, gelegen. Bei der Obduktion seien Punktionsmale an beiden Ellenbeugen, Blutstauungen der

Ergebnisse

inneren Organe sowie ein Hirn- und Lungenödem festgestellt worden. In **Tabelle 9** sind die Analysenergebnisse der toxikologischen Untersuchungen aufgeführt.

Fall 8

Den Ermittlungsunterlagen ist zu entnehmen, dass der 27-Jährige leblos in der Wohnung seiner Lebensgefährtin aufgefunden wurde. Beide hätten sich am Abend dazu entschlossen, am Bahnhof Betäubungsmittel zu erwerben. Dabei wollen sie Heroin sowie etwas Cocain erworben haben. Der Betroffene habe sich Heroin und Cocain mit Wasser verdünnt intravenös gespritzt. Am darauffolgenden Morgen sei es ihm schlecht geworden, er sei „verkrampft“ herumgelaufen und habe sich erbrochen. Er soll angegeben haben, dass er im „Delirium“ sei. Am Nachmittag habe er nicht mehr reagiert.

Tabelle 10: Analysenergebnisse des untersuchten Herzblutes (HB), Schenkelvenenblutes (SVB) und Lungengewebes (LG) für Fall 8.

Substanzen	Untersuchtes Material		
	HB [ng/ml]	SVB [ng/ml]	LG [ng/g]
Cocain / BE	3,1 / 660*	1,8 / pos	23 / pos
Codein / Morphin	41 / 283	pos / pos	pos / pos
Levamisol	5,2	3,1	25
Hydroxyzin	10	7,4	405
Diltiazem	3,7	1,4	11
Phenacetin	x	x	x
Lidocain	x	x	x
Alkohol*	0,01 ‰	n.b.	n.b.
Sonstige Substanzen	MAM < 1*, Cotinin, Theobromin / Theophyllin, Coffein	Cotinin, Theobromin / Theophyllin, Coffein	

BE: Benzoylcegonin; pos: positiv; x: nicht nachgewiesen; n.b.: nicht bestimmt; MAM: 6-Monoacetylmorphin; Urin*: Cocain und Metabolite, Codein, Diltiazem, Levamisol, Hydroxyzin, MAM

Bei der Obduktion seien mehrere frisch erscheinende Gefäßpunktionen an den Unterarmen, unspezifische Organveränderungen mit Blutstauung, Ödembildung und reichlich flüssiges Leichenblut festgestellt worden. In der obenstehenden Tabelle (**Tabelle 10**) sind die Analysenergebnisse der forensisch-toxikologischen Untersuchungen aufgeführt.

Fall 9

Nach den polizeilichen Ermittlungen sei der 32-Jährige leblos im von innen verschlossenen Badezimmer seiner Wohnung aufgefunden worden. Bei Eintreffen des Notarztes habe sich ein Herzstillstand bei bestehender Schnappatmung gezeigt. Die sofort

Ergebnisse

eingeleiteten Reanimationsmaßnahmen seien erfolglos geblieben. Im Badezimmer auf dem Waschbecken habe sich ein Spritzbesteck befunden. Zudem haben sich dort Betäubungsmittel sowie dem Anschein nach mit Blut und Alkohol durchsetztes Erbrochenes befunden. Laut Zeugenaussagen habe der Verstorbene mit einem Zeugen den Abend verbracht und Alkohol getrunken. Dieser habe ihn am nächsten Morgen leblos im Badezimmer vorgefunden.

Tabelle 11: Analysenergebnisse des untersuchten Herzblutes (HB), Schenkelvenenblutes (SVB), Lungengewebes (LG) und Urins für Fall 9.

Substanzen	Untersuchtes Material		
	HB [ng/ml]	SVB [ng/ml]	LG [ng/g]
Cocain / BE	115 / 500*	51 / pos	974↑ / pos
Codein / Morphin	12 / 71	pos / pos	pos / pos
Levamisol	81	56	311
Hydroxyzin	x	x	x
Diltiazem	x	x	x
Phenacetin	x	x	x
Lidocain	x	x	x
Alkohol*	0,59 ‰	n.b.	n.b.
Sonstige Substanzen	THC 5*, 11-OH-THC 6*, THC-COOH 4*, MAM < 1*, Alprazolam*, Cotinin, Theobromin / Theophyllin, Coffein, Cocaethylen, Paracetamol	Cotinin, Theobromin / Theophyllin, Coffein, Cocaethylen	Cotinin, Theobromin / Theophyllin, Coffein, Cocaethylen, Paracetamol

BE: Benzoylcegonin; pos: positiv; x: nicht nachgewiesen; n.b.: nicht bestimmt; ↑: der Wert liegt oberhalb der Kalibration. Durch die Injektion von drei Kalibratoren im höheren Konzentrationsbereich (750 ng/ml, 1000 ng/ml und 1500 ng/ml) konnte die Linearität bestätigt werden; MAM: 6-Monoacetylmorphin; THC: Tetrahydrocannabinol; 11-OH-THC: 11-Hydroxy- Δ^9 -tetrahydrocannabinol; THC-COOH: 11-Nor-9-carboxy- Δ^9 -tetrahydrocannabinol; Urin*: Cocain, BE, Morphin, Levamisol, MAM, Cannabinoide, Cocaethylen, Alkohol 0,52 ‰

Seine Hausärztin habe angegeben, dass der Verstorbene an Hepatitis C erkrankt war und unter erhöhtem Blutdruck gelitten habe. Bei der Obduktion seien Punktionsstellen im Bereich der Ellenbeuge und des linken Handrückens, massive Blutstauungen der großen Organe und vor dem Herzen, eine feuchte Hirnschwellung, Erbrochenes bis in die feinsten Luftwege hinein, eine deutliche Vergrößerung des Herzens mit erheblicher Kammerwandverdickung, eine Vergrößerung von Leber und Milz und eine Arteriosklerose festgestellt worden. In **Tabelle 11** sind die Untersuchungsergebnisse der toxikologischen Analysen aus Herzblut, Schenkelvenenblut, Lunge und Urin aufgelistet.

Fall 10

Der 38-jährige sei leblos in seiner Wohnung über die Toilettenschüssel gebeugt aufgefunden worden. In der Wohnung seien leere Spritzen, ein Teelöffel mit Rußanhaftungen und Filter sowie eine fast volle Packung Doxepin Tabletten 50 mg aufgefunden worden. Die

Ergebnisse

Ermittlungen hätten weiterhin ergeben, dass der Verstorbene sich zeitweise in einem Substitutionsprogramm befunden und dann erneut mit dem Konsum von Heroin begonnen habe.

Tabelle 12: Analysenergebnisse des untersuchten Herzblutes (HB), Schenkelvenenblutes (SVB), Lungengewebes (LG) und Urins für Fall 10.

Substanzen	Untersuchtes Material		
	HB [ng/ml]	SVB [ng/ml]	LG [ng/g]
Cocain / BE	83 / 384*	100	171 / pos
Codein / Morphin	32 / 293	pos / pos	pos / pos
Levamisol	26	13	30
Hydroxyzin	Spuren ca. 0,7	x	9,5
Diltiazem	x	x	Spuren ca. 0,2
Phenacetin	0,8	0,5	1,3
Lidocain	1,0	0,8	1,3
Alkohol*	n.b.	ca. 0,90 ‰	n.b.
Sonstige Substanzen	MAM ca. 0,5*, Diazepam 188*, Nordazepam 58*, Paracetamol ≤ 4000*, Cotinin, Theobromin / Theophyllin, Coffein, Cocaethylen	Nordazepam, Cotinin, Theobromin / Theophyllin, Coffein, Paracetamol, Cocaethylen	Diazepam, Nordazepam, Cotinin, Theobromin / Theophyllin, Coffein, Paracetamol, Cocaethylen

BE: Benzoylcegonin; pos: positiv; x: nicht nachgewiesen; n.b.: nicht bestimmt; MAM: 6-Monoacetylmorphin; Urin*: Cocain und Metabolite, Morphin, Papaverin, Noscapin, MAM, Diazepam und Metabolite, Paracetamol, Nikotin und Metabolit, Coffein, Levamisol, Cocaethylen, Alkohol 1,23 ‰

Bei der Obduktion seien punktionsmalartige Hautverletzungen am rechten Fuß, Hämatome an verschiedenen Körperregionen, Flüssigkeits- und Blutreichum der inneren Organe, ein Hirnödem, eine mäßige Koronar- und Arteriosklerose sowie eine mäßige Zunahme der Herzmuskelmasse festgestellt worden. Bei den toxikologischen Analysen wurden die obenstehenden Ergebnisse erhalten (**Tabelle 12**).

Fall 11

Laut Ermittlungsunterlagen sei der 28-Jährige leblos zusammengesunken auf dem Bett in dem von ihm bewohnten Hotelzimmer aufgefunden worden. Im Badezimmer hätten etliche benutzte „Fixerutensilien“ und auf dem Nachttisch leere Bubbles gelegen. Bei der Obduktion seien eine eingeblutete Punktionsstelle, massive Blutstauung des Gehirns, der Niere und der Leber sowie eine Überblähung der Lunge festgestellt worden. In der nachfolgenden Tabelle (**Tabelle 13**) sind die Ergebnisse, die bei den toxikologischen Untersuchungen erhalten wurden, aufgelistet.

Ergebnisse

Tabelle 13: Analysenergebnisse des untersuchten Herzblutes (HB), Schenkelvenenblutes (SVB), Lungengewebes (LG) und Urins für Fall 11.

Substanzen	Untersuchtes Material		
	HB [ng/ml]	SVB [ng/ml]	LG [ng/g]
Cocain / BE	2,6 / 279*	2,3 / pos	15 / pos
Codein / Morphin	30 / 210	pos / pos	pos / pos
Levamisol	14	8,3	64
Hydroxyzin	x	x	x
Diltiazem	x	x	x
Phenacetin	x	x	x
Lidocain	1,1	1,3	5,0
Alkohol*	n.b.	x	n.b.
Sonstige Substanzen	MAM ca. 2*, Cotinin, Theobromin / Theophyllin, Coffein, Paracetamol	Cotinin, Theobromin / Theophyllin, Coffein, Paracetamol	

BE: Benzoylcegonin; pos: positiv; x: nicht nachgewiesen; n.b.: nicht bestimmt; MAM: 6-Monoacetylmorphin; Urin*: MAM, Morphin, Codein und weitere Opiumalkaloide, Cocain und Metabolite, Levamisol, Lidocain, Paracetamol, Alkohol 0,04 ‰

4.4.2 Vergleichsfälle

Fall A

In dem Protokoll der Polizei seien bei der 42-jährigen Verkehrsteilnehmerin folgende Auffälligkeiten festgehalten worden: Pupillen stark verengt; Pupillenlichtreaktion verzögert; Nystagmus 25 Sekunden, Auslenkung schnell, grobschlägig; Verhalten redselig; Stimmung depressiv; COPD.

Bei der Analyse des Serums wurden folgende Ergebnisse erhalten: **MAM*** 0,2 ng/ml; **Morphin*** 27 ng/ml; **Codein*** 9,6 ng/ml; **Cocain*** 44 ng/ml; **BE*** 1457 ng/ml; **Methadon*** 88 ng/ml; **Levamisol** 44 ng/ml; **Hydroxyzin** in Spuren, ca. 0,7 ng/ml

Fall B

Im Rahmen einer Verkehrskontrolle seien bei dem 39-jährigen folgende Auffälligkeiten festgehalten worden: Bindehäute gerötet; Augen glänzend; Gang schleppend; weinerlich; schläfrig; Sprache verwaschen; Verhalten verlangsamt; distanzlos.

Bei der Analyse des Serums wurden folgende Ergebnisse erhalten: **MAM*** 0,2 ng/ml; **Morphin*** 38 ng/ml; **Codein*** 11 ng/ml; **Cocain*** 189 ng/ml; **BE*** 1917 ng/ml; **Methadon*** 456 ng/ml; **THC-COOH*** 3,4 ng/ml; **Lidocain** in Spuren, ca. 1,2 ng/ml; **Phenacetin** in Spuren, < 0,5 ng/ml; **Diltiazem** 6,3 ng/ml; **Levamisol** 9,2 ng/ml; **Hydroxyzin** 3,6 ng/ml

Ergebnisse

Fall C

Der 37-Jährige sei den Beamten aufgefallen, da er die zulässige Höchstgeschwindigkeit um mindestens 21 km/h überschritten hätte. Ein Drogenvortest sei positiv auf Amphetamin und Cannabinoide verlaufen. Darüber hinaus wurden folgende Auffälligkeiten festgestellt: linke Pupille vergrößert (angeblich wegen Augen-OP), rechte Pupille stecknadelgroß; Verhalten abweisend; reagiert mit Verzögerung, unsicheres Aussteigen.

Bei der Analyse des Serums wurden folgende Ergebnisse erhalten: **Morphin*** 11 ng/ml; **Codein*** 2 ng/ml; **Cocain*** 134 ng/ml; **BE*** 2361 ng/ml; **Levamisol** 3,6 ng/ml

Fall D

Der 43-Jährige sei angehalten worden, nachdem er beim Abbiegen in den Gegenverkehr geraten sei. Seine Pupillen seien verengt (ca. 3 mm) gewesen und hätten nicht auf Lichtreizung reagiert. Zudem habe er gerötete und wässrige Bindehäute gehabt. Bei der Durchsuchung des PKW und Beifahrers seien u. a. eine größere Menge Heroin gefunden worden. Darüber hinaus seien folgende Auffälligkeiten bei ihm festgestellt worden: Gang geradeaus schwankend; Kehrtwendung nach vorherigem Gang unsicher; Finger-Finger- und Finger-Nase-Test unsicher; redselig.

Bei der Analyse des Serums wurden folgende Ergebnisse erhalten: **Morphin*** 16 ng/ml; **Codein*** 2,1 ng/ml; **Cocain*** 207 ng/ml; **BE*** 2070 ng/ml; **Lidocain** in Spuren, < 0,5 ng/ml; **Phenacetin** 17 ng/ml; **Levamisol** 223 ng/ml

Fall E

Der 21-Jährige sei den Beamten aufgefallen, da er längere Zeit vor einer Grünlicht zeigenden Lichtzeichenanlage gestanden habe. Darüber hinaus seien die Bindehäute gerötet und die Pupillen stark erweitert gewesen.

Bei der Analyse des Serums wurden folgende Ergebnisse erhalten: **Morphin*** 2,8 ng/ml; **Cocain*** 108 ng/ml; **BE*** 903 ng/ml; **Lidocain** 9,8 ng/ml; **Phenacetin** 17 ng/ml; **Levamisol** 3,5 ng/ml

Ergebnisse

Fall F

Die 46-Jährige sei zunächst Polizeibeamten, dadurch aufgefallen, dass sie einen Teil einer Verkehrsinsel überfahren habe. Zu diesem Zeitpunkt sei sie nicht angehalten worden, habe aber kurz darauf einen Unfall verursacht, bei dem sie ungebremst auf ein an einer Lichtzeichenanlage wartendes Fahrzeug aufgefahren sei. Auf die Polizeibeamten habe sie einen völlig betrunkenen bzw. unter dem Einfluss berauschender Mittel oder starker Medikamente stehenden Eindruck gemacht. Sie habe stark benommen gewirkt und zusammenhanglose Angaben gemacht, die nichts mit dem Unfall zu tun gehabt hätten. Ihre Sprache sei verwaschen gewesen; teilweise habe sie gelallt und deutlich verlangsamt gesprochen. Ihr Gang sei unsicher und schwankend gewesen. Teilweise habe sie im Stehen einzuschlafen gedroht. Sie würde sich in einem Methadonprogramm befinden. Darüber hinaus seien bei ihr folgende Auffälligkeiten festgestellt worden: Augen glänzend; Nystagmus grobschlägig; Gang geradeaus torkelnd; Kehrtwendung nach vorherigem Gang unsicher; Finger-Finger- und Finger-Nase-Test unsicher; Denkablauf verworren; Verhalten distanzlos, aggressiv, verlangsamt; Stimmung stumpf; Störung der Orientierung an den Vorfall; Bewusstsein verwirrt; Schädel-Hirn-Trauma.

Bei der Analyse des Serums wurden folgende Ergebnisse erhalten: **Morphin*** 3,3 ng/ml; **Codein*** 2 ng/ml; **Cocain*** 134 ng/ml; **BE*** 1545 ng/ml; **Methadon*** 210 ng/ml; **Lorazepam*** 52 ng/ml; **Phenacetin** in Spuren, < 0,5 ng/ml; **Levamisol** 71 ng/ml

Fall G

Die 22-Jährige sei Opfer mehrerer Straftaten (u. a. gefährliche Körperverletzung und sexuelle Nötigung) geworden.

Bei der Analyse des Serums wurden folgende Ergebnisse erhalten: **Morphin*** 2,6 ng/ml; **Cocain*** 108 ng/ml; **BE*** 1583 ng/ml; **Methadon*** 280 ng/ml; **Phenacetin** in Spuren, < 0,5 ng/ml; **Levamisol** 232 ng/ml

Fall H

Bei dem 25-Jährigen seien im Rahmen der Polizeikontrolle folgende Auffälligkeiten festgestellt worden: Pupillen stark verengt; Pupillenlichtreaktion verzögert; Nystagmus

Ergebnisse

1 Sekunde, Auslenkung langsam, feinschlägig; Gang geradeaus schleppend; Sprache verwaschen; Verhalten verlangsamt.

Bei der Analyse des Serums wurden folgende Ergebnisse erhalten: **Morphin*** 7,7 ng/ml; **Codein*** 1,4 ng/ml; **Cocain*** 4,6 ng/ml; **BE*** 281 ng/ml; **Levamisol** 3,4 ng/ml

Fall I

Der 42-Jährige sei verstorben. Einzelheiten zum Vorfall sind hier nicht bekannt.

Bei der Analyse des aus dem Venenblut gewonnenen Serums wurden folgende Ergebnisse erhalten: **MAM*** 4,4 ng/ml; **Morphin*** 62 ng/ml; **Codein*** 12 ng/ml; **Cocain*** 1 ng/ml; **BE*** 451 ng/ml; **Methadon*** 227 ng/ml; **THC*** 3,6 ng/ml, **11-OH-THC*** 1,1 ng/ml, **THC-COOH*** 57 ng/ml; **7-Aminoflunitrazepam*** 53 ng/ml; **Diazepam*** 2855 ng/ml; **Nordazepam*** 1307 ng/ml; **Oxazepam*** 47 ng/ml, **Temazepam*** 66 ng/ml; **Levamisol** 22 ng/ml, **BAK*** 0,48‰

Fall J

Bei einer Verkehrskontrolle hätten die erweiterten Pupillen des 20-Jährigen kaum auf Lichteinfall reagiert. Ein Drogenvortest sei positiv auf Cannabinoide verlaufen. Als weitere Auffälligkeiten seien festgestellt worden: Finger-Finger-Prüfung unsicher; Aggressivität.

Bei der Analyse des Serums wurden folgende Ergebnisse erhalten: **Morphin*** 22 ng/ml; **Codein*** 3 ng/ml; **Cocain*** 2,3 ng/ml; **BE*** 332 ng/ml; **THC-COOH*** 0,6 ng/ml; **Levamisol** 3,4 ng/ml

Fall K

Bei einer Kontrolle sei festgestellt worden, dass der 32-Jährige gerötete Bindehäute und stark verengte Pupillen hatte, die stark verzögert auf Lichteinfall reagierten. Er habe angegeben, im Methadonprogramm zu sein. Ein Drogenvortest sei positiv auf Cocain und Opiate verlaufen. Darüber hinaus seien folgende Auffälligkeiten festgestellt worden: Verhalten aggressiv, redselig, verwirrt, unruhig.

Bei der Analyse des Serums wurden folgende Ergebnisse erhalten: **MAM*** 2,2 ng/ml; **Morphin*** 42 ng/ml; **Codein*** 7,6 ng/ml; **BE*** 125 ng/ml; **Phenacetin** in Spuren, < 1 ng/ml; **Levamisol** 1,1 ng/ml; **Hydroxyzin** 2,6 g/ml

Ergebnisse

Fall L

Bei dem 33-Jährigen seien im Rahmen einer Verkehrskontrolle folgende Auffälligkeiten festgehalten worden: Pupillen stark verengt; Pupillenlichtreaktion fehlend; Verhalten verlangsamt; Stimmung euphorisch.

Bei der Analyse des Serums wurden folgende Ergebnisse erhalten: **MAM*** 4 ng/ml; **Morphin*** 43 ng/ml; **Codein*** 10 ng/ml; **Cocain*** 7 ng/ml; **BE*** 276 ng/ml; **Methadon*** 179 ng/ml; **THC-COOH*** 30 ng/ml; **Levamisol** 11 ng/ml

Fall M

Der 25-Jährige habe angehalten werden sollen, nachdem er in Schlangenlinien gefahren sei. Den Anhalteaufforderungen der Beamten sei er nicht nachgekommen und habe versucht, sich einer Kontrolle durch Flucht zu entziehen. Während der Flucht habe er mehrfach Rotlicht von Lichtzeichenanlagen missachtet, sei mit deutlich überhöhter Geschwindigkeit gefahren und ins Schleudern geraten. Ein Alco-Test habe einen Wert von 0,42 mg/l ergeben. Darüber hinaus seien folgende Auffälligkeiten bei ihm festgestellt worden: Bindehäute gerötet; Pupillen stark verengt; Pupillenlichtreaktion fehlend; Gang schwankend; Kehrtwendung nach vorherigem Gang unsicher; Sprache verwaschen; Verhalten unruhig, redselig.

Bei der Analyse des Serums wurden folgende Ergebnisse erhalten: **Morphin*** 9,2 ng/ml; **Codein*** 1,6 ng/ml; **Cocain*** 32 ng/ml; **BE*** 235 ng/ml; **Levamisol** in Spuren, ca. 0,5 ng/ml, **BAK** 0,89 ‰

Fall N

Der 29-Jährige habe zwecks allgemeiner Verkehrskontrolle angehalten werden sollen. Während der Nachfahrt sei den Polizeibeamten aufgefallen, dass er 5 - 6 Schlenker um ca. einen Meter gemacht habe. Nachdem er auf den linken Fahrstreifen gefahren sei, habe die Polizei versucht, rechts neben das Fahrzeug zu gelangen, um ihm von dort aus Anhaltezeichen zu geben. Er sei jedoch plötzlich und unerwartet auf den rechten Fahrstreifen zurückgefahren, wobei es nur deswegen nicht zu einem Zusammenstoß gekommen sei, weil der Polizeibeamte eine Notbremsung gemacht habe. Ein Drogenvortest sei positiv auf Cocain, Cannabis und Opiate verlaufen.

Ergebnisse

Darüber hinaus seien folgende Auffälligkeiten bei ihm festgestellt worden: Pupillenlichtreaktion verzögert; Nystagmus 30 Sekunden mit grobschlägiger, schneller Auslenkung; Gang geradeaus schwankend, torkelnd; Kehrtwendung nach vorherigem Gang unsicher; Finger-Finger- und Finger-Nase-Prüfung unsicher; Denkablauf sprunghaft; Verhalten verlangsamt; Stimmung stumpf.

Bei der Analyse des Serums wurden folgende Ergebnisse erhalten: **Morphin*** 19 ng/ml; **Codein*** 4,8 ng/ml; **BE*** 133 ng/ml; **Methadon*** 23 ng/ml; **THC*** 1,9 ng/ml, **11-OH-THC*** 1,0 ng/ml, **THC-COOH*** 61 ng/ml; **Levamisol** 9,3 ng/ml

5 Diskussion

Für die forensisch-toxikologischen Untersuchungen wurden insgesamt 11 Drogentodesfälle untersucht, bei denen Lungengewebe, Herzblut und Schenkelvenenblut vorhanden waren. Lediglich in einem Fall (Fall 4) war kein SVB verfügbar. In **Tabelle 3** bis **Tabelle 13** sind alle bei den Untersuchungen erfassten Verschnittstoffe und Arzneimittel bzw. deren Konzentrationen aufgeführt. Zusätzlich wurden teilweise einzelne vom Labor des Institutes für Rechtsmedizin routinemäßig erhobenen Befunde aus Blut und Urin aufgelistet. Die unter Punkt 4.4.1 beschriebenen Kasuistiken stellen Todesart und -ursache kurz dar. In drei der beschriebenen Todesfälle (Fall 1, 3 und 4) handelte es sich um Suizide unter Drogeneinfluss, bei den anderen 8 Fällen (Fall 2 und die Fälle 5 - 11) hingegen um sonstige Drogentodesfälle. Zum Vergleich wurden Serumproben von insgesamt 14 Personen aus dem Untersuchungsgut des Instituts für Rechtsmedizin herangezogen, bei denen ein positiver Cocainbefund erhalten wurde. Dabei handelt es sich um 13 Verkehrsteilnehmer, von denen einer verstorben war. In einem Fall handelt es sich um ein Opfer einer Gewalttat. Die Analyseergebnisse sind unter 4.4.2 dargestellt. Zusätzlich sind dort die Kasuistiken bzw. die Auffälligkeiten und Ausfallerscheinungen, welche die Personen gezeigt hatten, aufgeführt.

5.1 Postmortem Fälle

5.1.1 Histopathologie der Lunge

Durch den Missbrauch von Drogen wie Cocain kommt es zu einer Vielzahl an toxischen Effekten, die u. a. auch die Lunge betreffen. Werden illegale Drogenzubereitungen direkt über die Atemwege oder indirekt über den Blutkreislauf in die Lunge aufgenommen, können verschiedene morphologische Veränderungen in diversen Lungenkompartimenten auftreten. Diese werden nicht nur von der Droge selbst beeinflusst, sondern auch von den weiteren Inhaltsstoffen illegaler Drogenzubereitungen. Es kann erwartet werden, dass die Lunge, die diesen Stoffen unter Umständen direkt ausgesetzt wird, dabei stärker geschädigt wird als andere Organe [Witschi, 1990].

Weiterhin sind Veränderungen, die in der Lunge auftreten können, dosisabhängig und werden durch die Art und die Häufigkeit der Drogenaufnahme beeinflusst [Tomashefski &

Diskussion

Felo, 2004]. Cocain ruft Veränderungen der Atemwege (z. B. Asthma, ggf. auch Tumorbildung), des Parenchyms (z. B. Lungenödeme, Blutungen oder alveolare Schäden), der Gefäße (arterielle mediale Hypertrophie) und des Rippenfells (z. B. Barotrauma) hervor. In allen der unter 4.1 dargestellten Schnitten konnten Lungen-Einblutungen festgestellt werden. Derartige Einblutungen treten meist als Komplikation bzw. Nebenwirkung beim Rauchen von Cocain auf [Tomashefski & Felo, 2004], wohingegen das Rauchen von Heroin oder Marihuana nicht zu diesen Effekten führt. Allerdings ist bei acht der hier beschriebenen Fälle (4 - 11) anzunehmen, dass die Drogenaufnahme zumindest teilweise durch Injektion erfolgte, wofür das Auffinden von Punktionsmalen im Rahmen der Obduktion spricht. In Fall 2 wurde Cocain nasal aufgenommen und in zwei Fällen (1 und 3) war der Aufnahmeweg unbekannt, so dass eine Inhalation bzw. das Rauchen von Cocain nicht vollkommen ausgeschlossen werden kann. Jedoch ließ sich weder in der Lunge noch im Herz- oder im Schenkelvenenblut das typischerweise beim Cocainrauchen auftretenden Pyrolyseprodukt Methylecgonidin bzw. dessen Metabolit Ecgonidin [Shannon, 1988] nachweisen. Folglich ist davon auszugehen, dass nicht nur beim Cocainrauchen derartige Lungeneinblutungen hervorgerufen werden. Auch mit Levamisol verschnittene Cocainzubereitungen können gleichartige Lungenhämorrhagien verursachen (was das Auffinden von eisen-negativen, d. h. frischen Verletzungen der Lunge und eisen-positiven Makrophagen, d. h. älteren Verletzungen der Lunge, erklärt) und zu Lungenembolien führen [Larocque & Hoffmann, 2012]. Diese konnten in den hier beschriebenen Fällen nicht beobachtet werden. Darüber hinaus kann der Levamisol-Metabolit Aminorex eine pulmonale Hypertonie hervorrufen [Hollinger, 1993]. Weiterhin zeigten alle Lungen starke Blutstauungen mit unterschiedlich stark ausgeprägten, proteinreichen (blutgefüllten) Lungenödemem. Hier ist allerdings nicht klar, ob die Ödeme alleine auf den Missbrauch von Cocain zurückzuführen sind, da auch Heroin und Amphetamin zu Lungenödemem führen können. Zusätzlich lassen sich Lungenödeme nach Eintritt des Todes als Folge u. a. von Herzversagen beobachten. Daneben ist auch von Phenacetin [Boyd, 1954] und Lidocain [Laffon *et. al.*, 2002] bekannt, dass sie Lungenödeme hervorrufen können. Aber auch durch Hydroxyzin [Spiehler & Fukumoto, 1984] und Diltiazem [Moriya & Hashimoto, 2004] kann es zu Epithelzellveränderungen der Lunge kommen. In zwei untersuchten histologischen Schnitten (Fall 6 und Fall 11) konnten darüber hinaus noch Entzündungen der Lunge festgestellt werden. Das Auftreten dieser Entzündungen lässt sich jedoch nicht spezifisch auf eine Substanz zurückführen, da dieses Krankheitsbild meist als Komplikation einer

Diskussion

Infektion durch Bakterien oder Viren hervorgerufen wird. Allerdings kann die chronische Einnahme von Levamisol zu einer kontinuierlichen Reduktion der weißen Blutkörperchen und damit verbunden auch zu einer Erhöhung der Infektionsgefahr führen. Es lässt sich daher nicht klären, ob es sich bei den histopathologischen Befunden der Lunge um cocain- oder verschnittstoffinduzierte Gewebeveränderungen handelt. Unzweifelhaft ist jedoch, dass durch derartige Veränderungen letale Komplikationen auftreten können, da der ungestörte Sauerstoffaustausch in der Lunge nicht mehr gewährleistet ist.

5.1.2 Toxikologie

In allen untersuchten Proben konnten einige der typischerweise in Cocain- oder Heroinzubereitungen gefundenen Verschnittstoffe wie Coffein, Paracetamol, Levamisol, Hydroxyzin, Diltiazem, Phenacetin und Lidocain identifiziert werden. Weiterhin konnten in allen Fällen Cocain und dessen Metabolite, in 9 Fällen Heroin und in einem Fall THC und seine Metabolite (Fall 9) nachgewiesen werden (**Tabelle 3** bis **Tabelle 13**). Ein zusätzlicher Alkoholkonsum konnte in 6 Fällen (Fall 1 - 3, 5 und 9 - 10) bewiesen werden.

Darüber hinaus wurden Methadon, Diazepam, Nordazepam, Cotinin, Theobromin / Theophyllin, Noscapin, Papaverin, Sildenafil, Naproxen, 7-Aminoflunitrazepam, Chlorprothixen und 7-Aminoclonazepam in einigen der Proben aufgefunden. Neben den genannten Substanzen ließen sich verschiedene Metabolite von Levamisol, Diltiazem, Lidocain (z. B. das toxische Ethylglycinylylidid [Herre *et al.*, 1999]) und Hydroxyzin in den Proben detektieren (diese wurden in **Tabelle 3** bis **Tabelle 13** nicht aufgeführt). Alle weiteren in einzelnen Cocainzubereitungen enthaltenen und pharmakologisch wirksamen Verschnittstoffe wie Procain, Benzocain, Tetracain, Pholedrin, Ketamin, Atropin, Phenmetrazin und Articain konnten in keiner der untersuchten Proben aufgefunden werden.

Laut polizeilichem Bericht bzw. Obduktionsprotokoll wurden die Drogen entweder injiziert (Fälle 4 - 11) oder nasal (Fall 2) aufgenommen. Lediglich in zwei Fällen (Fall 1 und 3) war der Drogenaufnahmeweg unbekannt (siehe Kasuistiken unter Punkt 4.4.1). Die Verschnittstoffe und alle weiteren genannten Substanzen konnten in HB, SVB, LG und Urin nachgewiesen werden. Die ermittelten Konzentrationen der jeweiligen Verschnittstoffe in HB, SVB und LG wurden für die entsprechenden Fälle einander gegenüber gestellt (**Abbildung 16** bis **Abbildung 20**).

Diskussion

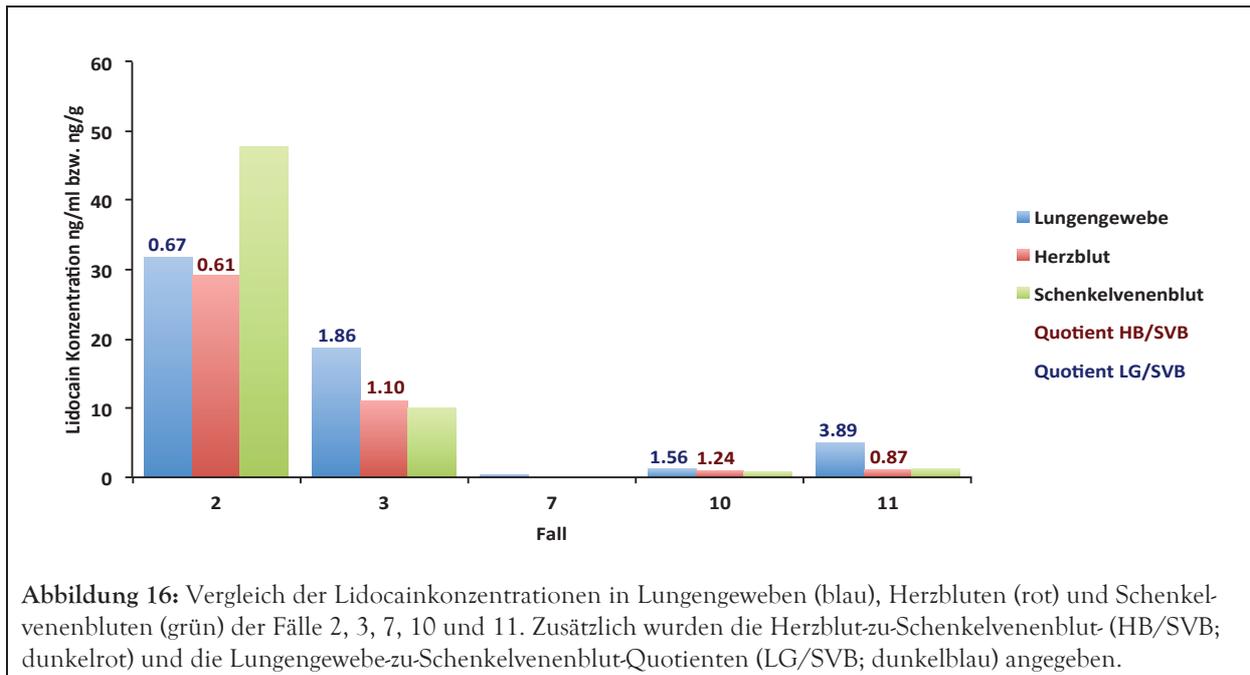


Abbildung 16: Vergleich der Lidocainkonzentrationen in Lungengeweben (blau), Herzbluten (rot) und Schenkelvenenbluten (grün) der Fälle 2, 3, 7, 10 und 11. Zusätzlich wurden die Herzblut-zu-Schenkelvenenblut- (HB/SVB; dunkelrot) und die Lungengewebe-zu-Schenkelvenenblut-Quotienten (LG/SVB; dunkelblau) angegeben.

Die Verschnittstoffkonzentrationen lagen dabei in einem Bereich von unter 1 ng/ml im HB bzw. SVB bis zu sehr hohen Werten wie 309 ng/g im LG für Levamisol, von unter 1 ng/ml im HB bis 1128 ng/g im LG für Hydroxyzin, von unter 0,5 ng/ml für HB und LG bis zu 11 ng/g im LG für Diltiazem, von unter 0,5 ng/ml im SVB bis zu 87 ng/ml im HB für Phenacetin und von unter 0,5 ng/g im LG bis zu 46 ng/ml im SVB für Lidocain.

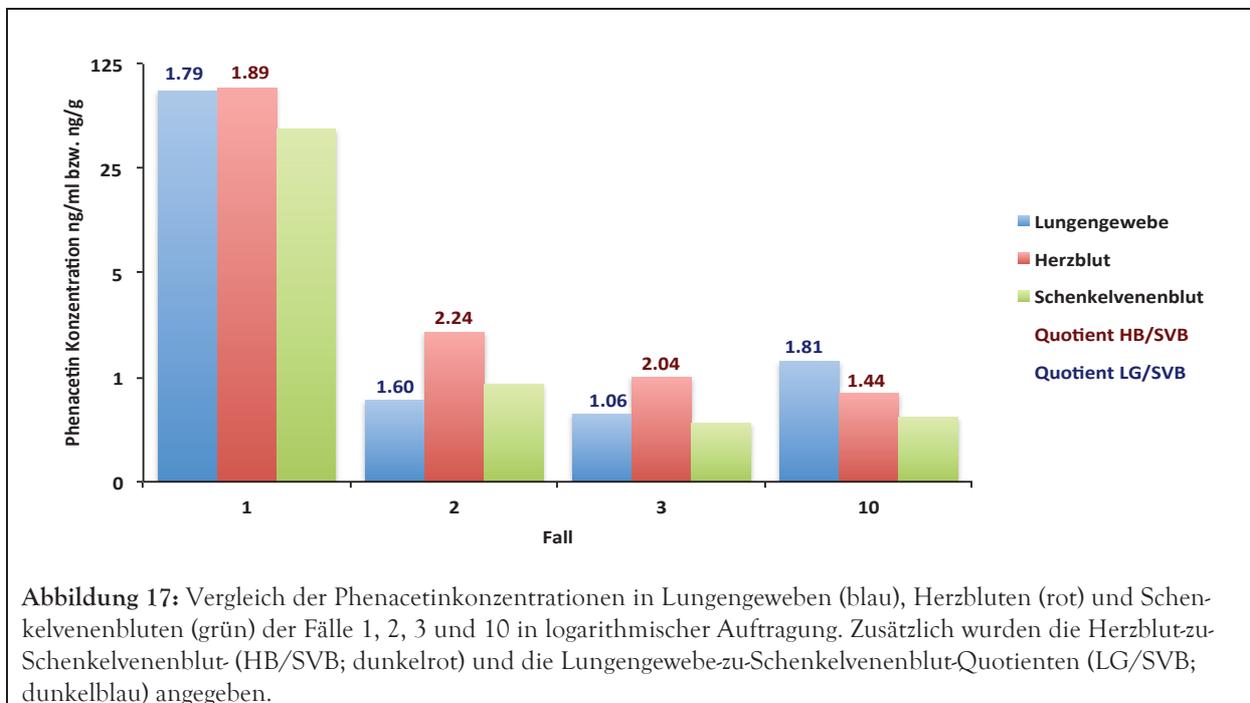


Abbildung 17: Vergleich der Phenacetinkonzentrationen in Lungengeweben (blau), Herzbluten (rot) und Schenkelvenenbluten (grün) der Fälle 1, 2, 3 und 10 in logarithmischer Auftragung. Zusätzlich wurden die Herzblut-zu-Schenkelvenenblut- (HB/SVB; dunkelrot) und die Lungengewebe-zu-Schenkelvenenblut-Quotienten (LG/SVB; dunkelblau) angegeben.

Es zeigt sich, dass die Konzentrationen der Verschnittstoffe in der Lunge (blau) überwiegend höher sind, als in den parallel dazu untersuchten Blutproben (rot und grün). In

Diskussion

den Fällen, in denen Phenacetin nachgewiesen werden konnte, waren die Konzentrationen mit Ausnahme von Fall 10 im HB jeweils höher als im LG und im SVB.

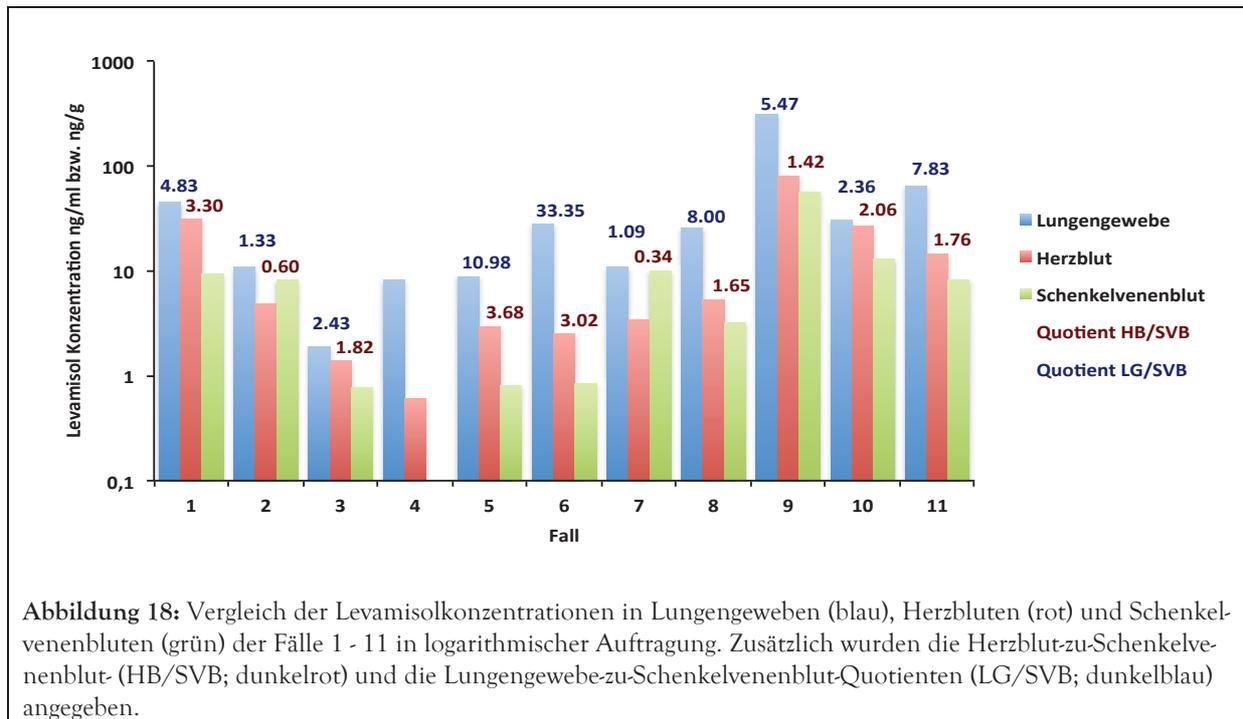


Abbildung 18: Vergleich der Levamisolkonzentrationen in Lungengewebe (blau), Herzbluten (rot) und Schenkelvenenbluten (grün) der Fälle 1 - 11 in logarithmischer Auftragung. Zusätzlich wurden die Herzblut-zu-Schenkelvenenblut-Quotienten (HB/SVB; dunkelrot) und die Lungengewebe-zu-Schenkelvenenblut-Quotienten (LG/SVB; dunkelblau) angegeben.

Zur Beantwortung der Frage, ob die Stoffe postmortal umverteilt werden und wenn ja, in welchem Ausmaß wurden aus den ermittelten Verschnittstoffkonzentrationen die Quotienten von HB zu SVB (HB/SVB; dunkelrot) und von LG zu SVB (LG/SVB; dunkelblau) gebildet (Tabelle 14); diese sind ebenfalls in den Diagrammen dargestellt (Abbildung 16 bis Abbildung 20).

Tabelle 14: HB/SVB- und LG/SVB- Quotienten für Levamisol, Hydroxyzin, Diltiazem, Phenacetin und Lidocain.

Fall	Levamisol Quotient		Hydroxyzin Quotient		Diltiazem Quotient		Phenacetin Quotient		Lidocain Quotient	
	HB/SVB	LG/SVB	HB/SVB	LG/SVB	HB/SVB	LG/SVB	HB/SVB	LG/SVB	HB/SVB	LG/SVB
1	3,30	4,83	31,39	316,9	x	x	1,89	1,79	x	x
2	0,60	1,33	x	x	x	x	2,24	1,60	0,61	0,67
3	1,82	2,43	x	x	x	x	2,04	1,06	1,10	1,86
4	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
5	3,68	10,98	x	x	x	x	x	x	x	x
6	3,02	33,35	x	x	x	x	x	x	x	x
7	0,34	1,09	3,58	33,58	x	x	x	x	x	x
8	1,65	8,00	1,47	54,83	2,74	8,62	x	x	x	x
9	1,42	5,47	x	x	x	x	x	x	x	x
10	2,06	2,36	x	x	x	x	1,44	1,81	1,24	1,56
11	1,76	7,83	x	x	x	x	x	x	0,87	3,89

Herzblut (HB): zentrales Blut; Schenkelvenenblut (SVB): peripheres Blut; LG: Lungengewebe; x: nicht vorhanden

Diskussion

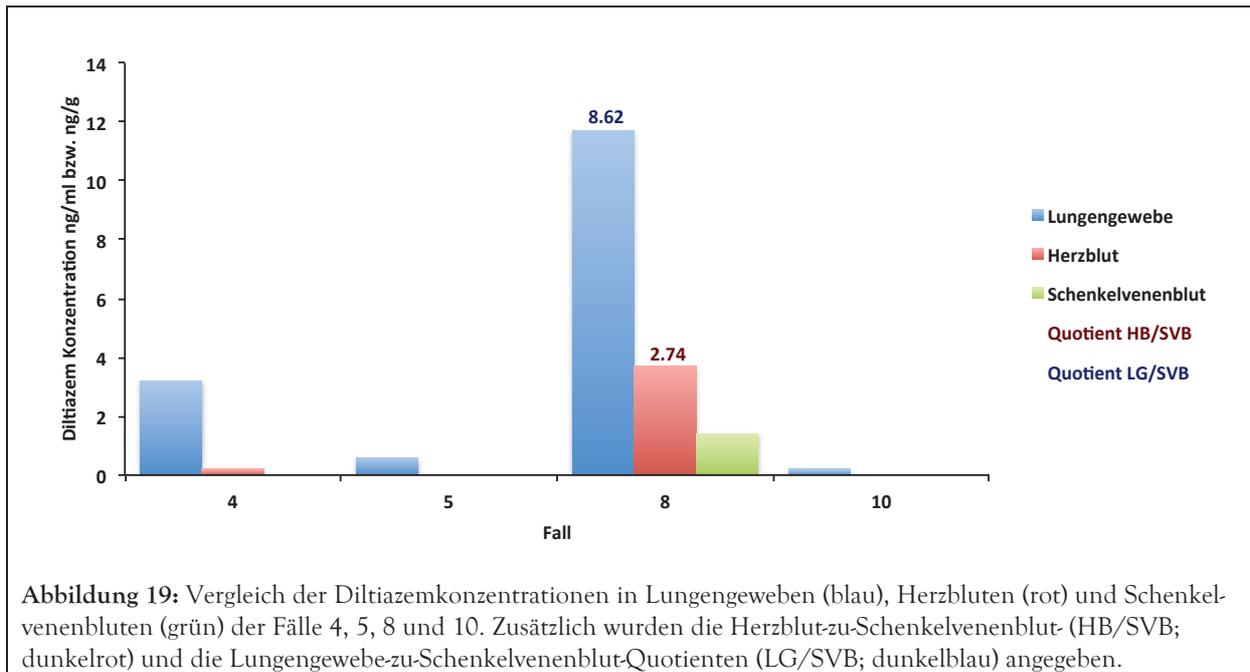


Abbildung 19: Vergleich der Diltiazemkonzentrationen in Lungengeweben (blau), Herzbluten (rot) und Schenkelvenenbluten (grün) der Fälle 4, 5, 8 und 10. Zusätzlich wurden die Herzblut-zu-Schenkelvenenblut- (HB/SVB; dunkelrot) und die Lungengewebe-zu-Schenkelvenenblut-Quotienten (LG/SVB; dunkelblau) angegeben.

Für alle Verschnittstoffe lagen die HB/SVB-Verhältnisse zwischen 0,3 und 3,6 (Tabelle 14 mit Ausnahme von Fall 1; hier lag das HB/SVB-Verhältnis für Hydroxyzin bei ca. 31). Die LG/SVB-Quotienten lagen mehrheitlich über den HB/SVB-Quotienten. Phenacetin verhielt sich teilweise anders; in den Fällen 1, 2 und 3 lagen die LG/SVB-Quotienten unter den HB/SVB-Quotienten.

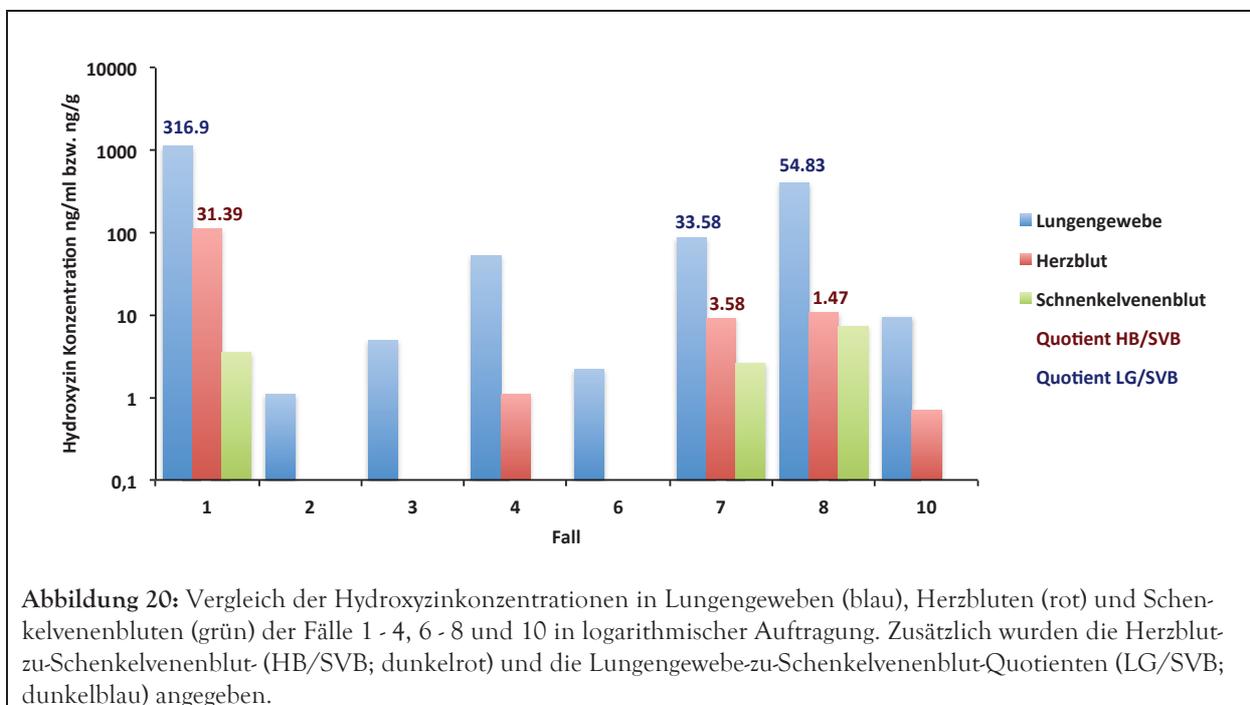


Abbildung 20: Vergleich der Hydroxyzinkonzentrationen in Lungengeweben (blau), Herzbluten (rot) und Schenkelvenenbluten (grün) der Fälle 1 - 4, 6 - 8 und 10 in logarithmischer Auftragung. Zusätzlich wurden die Herzblut-zu-Schenkelvenenblut- (HB/SVB; dunkelrot) und die Lungengewebe-zu-Schenkelvenenblut-Quotienten (LG/SVB; dunkelblau) angegeben.

Der höchste LG/SVB-Quotient für das Hydroxyzin wies im Fall 1 einen Wert von 316,9 auf. Die HB/SVB- wie auch die LG/SVB-Quotienten differieren für das Levamisol sehr stark.

Diskussion

Diese liegen zwischen 0,3 und 3,6 (HB/SVB) sowie zwischen 1,0 und 33,3 (LG/SVB). Die HB/SVB- und LG/SVB-Quotienten sind, mit einer Ausnahme (Fall 11; HB/SVB 0,8 und LG/SVB 3,8) für das Lidocain relativ identisch. Die HB/SVB- bzw. die LB/SVB-Quotienten werden unter 5.3.1 für die jeweiligen Substanzen näher diskutiert.

5.1.3 Bewertung der Verschnittstoffe

Cocain ist eine der weltweit am häufigsten missbrauchten Drogen, dies, obwohl die erheblichen toxischen Effekte, die beim Missbrauch von Cocain auftreten können, allgemein bekannt sein dürften [Michaud *et al.*, 2014]. Neben der Droge selbst können Verschnittstoffe, die typischerweise einen Anteil von 50 % bis 60 % von Cocainzubereitungen ausmachen [BKA, 2005], zu einer Verstärkung der toxischen Eigenschaften des Cocains führen oder selbst toxische Wirkungen hervorrufen [Brunt *et al.*, 2009]. Vor allem nach einem exzessiven Cocainmissbrauch [Iten, 1994] kann es zu stark erhöhten Blutkonzentrationen der Verschnittstoffe kommen, aber auch bei einer Aufnahme geringerer Cocainmengen können die ansonsten für medizinische Zwecke genutzten Verschnittstoffe wirksame Blutkonzentrationen erreichen. Zu den am häufigsten in Cocainzubereitungen aufgefundenen Verschnittstoffen zählen u. a. Phenacetin, Lidocain, Levamisol, Hydroxyzin und Diltiazem. Daneben wurden u. a. noch Procain, Atropin, Ketamin und Articain aufgefunden. Letztere wurden in den im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Blutproben bzw. Lungengeweben jedoch in keinem Fall nachgewiesen und sollen deshalb hier nicht weiter diskutiert werden.

Der Großteil der als Verschnittstoffe verwendeten Substanzen findet Anwendung im human- und tiermedizinischen Bereich und wird dort überwiegend oral appliziert. Es gibt nur wenige Informationen darüber, welche Wirkungen auftreten können, wenn diese Substanzen über andere Aufnahmewege, hier insbesondere durch Rauchen / Inhalieren oder „Sniefen“ der Droge in den Körper gelangen. Auch ist kaum bekannt, welchen Einfluss sie auf die Kinetik und Wirkung von Cocain selbst haben. Es ist davon auszugehen, dass derartige Substanzen intrinsisch wirken und gegebenenfalls Einfluss auf die Resorption, die Distribution, den Metabolismus und die Kinetik des Cocains nehmen.

In einer Arbeit von Brunt *et al.* wird von Konsumenten berichtet, die nach dem Konsum von Cocainzubereitungen, die mit Phenacetin, Hydroxyzin bzw. Diltiazem verschnitten waren, über mehr Nebenwirkungen klagten, als bei Verwendung von Cocainzubereitungen, die

Diskussion

derartige Substanzen nicht enthielten [Brunt *et al.*, 2009]. Es sollte daher im Rahmen dieser Arbeit auch geprüft werden, welchen Grund es neben der Profitsteigerung dafür geben könnte, Cocainzubereitungen mit den entsprechenden Substanzen zu verscheiden bzw. welche toxikologische Relevanz diese Verschnittstoffe haben.

5.1.3.1 Diltiazem

Der Calciumkanalblocker Diltiazem gehört zu den Benzothiazepinen und wird zur Behandlung von Herz-Kreislaufkrankungen [Min & Deshpande, 2004] wie z. B. Bluthochdruck oder Angina pectoris [Romano *et al.*, 2002] eingesetzt. Es wird daher angenommen, dass durch den Zusatz von Diltiazem als Verschnittstoff zu Cocainzubereitungen die kardiovaskuläre Wirkung des Cocains reduziert werden kann. Ansah *et al.* hatten zunächst ebenfalls angenommen, dass eine Schutzwirkung des Diltiazems, bei Gabe einer tödlichen Cocaindosis an Ratten auftritt [Ansah *et al.*, 1993]. Laut einer Studie von Derlet und Albertson ist allerdings das Gegenteil der Fall. Die Autoren fanden heraus, dass der toxische Effekt des Cocains von einer bestimmten Diltiazemdosis an verstärkt wird [Derlet & Albertson, 1989]. Auch Ansah *et al.* konnten zeigen, dass Diltiazem die toxische Wirkung des Cocains potenzieren kann [Ansah *et al.*, 1993].

In der vorliegenden Arbeit konnte Diltiazem in vier Fällen nachgewiesen werden. Die höchsten Konzentrationen fanden sich im LG (**Abbildung 19**). Dieses Ergebnis bestätigt die Arbeit von Moriya und Hashimoto [Moriya & Hashimoto, 2004]. Sie fanden heraus, dass Diltiazem in der Lunge akkumuliert und nach Eintreten des Todes zügig über das Lungenvenenblut in die linke Herzkammer umverteilt wird. Die ermittelten Verhältnisse der Konzentrationen von Diltiazem in Fall 8 lagen bei 2,7 (HB/SVB-Quotient) und 8,6 (LG/SVB-Quotient) und zeigen, dass diese Substanz postmortal umverteilt wird. Substanzen neigen eher dann dazu, postmortal umverteilt zu werden, wenn sie einen hohen HB/SVB-Quotienten (> 1) aufweisen [Leikin & Watson, 2003].

Die Diltiazemkonzentrationen, die in den hier untersuchten Proben ermittelt werden konnten (das Maximum lag im LG bei 11 ng/g) liegen, im Verhältnis zu den Konzentrationen, die nach Aufnahme von therapeutischen Diltiazemdosen erreicht werden, um den Faktor sechs und mehr niedriger (ca. 65 ng/ml nach einer einmaligen Einnahme von 90 mg Diltiazem retard; nach einer Langzeiteinnahme wurden Blutkonzentrationen von ca. 200 ng/ml erreicht [Wiese *et al.*, 1988]). Die in den hier beschriebenen Fällen zusammen mit Cocain aufge-

Diskussion

nommenen Mengen an Diltiazem dürften nicht ausreichend sein, um die kardiovaskuläre Wirkung des Cocains zu potenzieren. Allerdings können selbst kleinere Diltiazemkonzentrationen zu unerwünschten Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel oder Bauchschmerzen führen, wobei die Nebenwirkungen nach einer einmaligen Diltiazem-Einnahme von Patient zu Patient variieren können [Zelis & Kinney, 1982]. Weiterhin kann eine Diltiazem-Einnahme dazu führen, dass der zum Erregungsleitungssystem gehörende AV-Knoten (Atrioventrikularknoten) am Herzen blockiert wird [Smith *et al.*, 1983], wodurch es ggf. zu Herzrhythmusstörungen kommen kann. Daher ist nicht auszuschließen, dass die kombinierte Einnahme von Cocain in Verbindung mit geringeren Mengen Diltiazem lebensbedrohliche Komplikationen auslösen kann.

5.1.3.2 Phenacetin

Das Analgetikum Phenacetin gehört zu den Paracetamolderivaten [Pufal *et al.*, 2000], welche bei regelmäßiger Einnahme zu erhöhter Morbidität und Mortalität aufgrund von Herz-Kreislauf- oder Nierenerkrankungen führen kann [Dubach *et al.*, 1991]. Bei hohen Plasmakonzentrationen (ab ca. 0,8 µg/ml) soll es toxische Effekte zeigen [Regenthal *et al.*, 1999]. Als Folge von Überdosierungen kann es neben Verwirrheitszuständen, Kopfschmerzen, Benommenheit, Ataxie und Lethargie [Boyd, 1954, Feinstein *et al.*, 2000] auch zu einer Methämoglobinämie kommen [Peters *et al.*, 1999]. Weiterhin kann es nach dem Absetzen zu Entzugserscheinungen wie Schlafstörungen, depressiven Verstimmungen, Delir oder Halluzinationen führen [Kielholz, 1958, Feinstein *et al.*, 2000]. Aufgrund seiner leicht euphorisierenden Wirkung wird es insbesondere in Kombination mit Coffein missbraucht, weil es zu einem „überadditiven“ Effekt kommt [Drukker *et al.*, 1986]. Die psychoaktiven Wirkungen dürften der wesentlichste Grund sein, weshalb es als Verschnittstoff in Cocainzubereitungen verbreitet ist. Ein weiterer Grund könnte sein, dass das Phenacetin aufgrund seines schmerzlindernden Charakters einige Nebenwirkungen des Cocains wie z. B. Kopfschmerzen lindern kann.

Phenacetin konnte in dieser Studie bei vier Fällen nachgewiesen werden. Dabei war in drei Fällen die Phenacetinkonzentration im HB höher als im LG und im SVB (**Abbildung 17**). Lediglich in einem Fall (Fall 10) war dies umgekehrt. Eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Konzentrationen in den Proben könnte in Anlehnung an die Ergebnisse von Hilberg *et al.* [Hilberg *et al.*, 1999] sein, dass Phenacetin analog zu seinem Metaboliten Paracetamol nach dem Tod im Körper umverteilt wird, da beide ein ähnliches Ver-

Diskussion

teilungsvolumen (1,0 bis 2,1 l/kg [Raaflaub & Dubach, 1975]) besitzen. Die HB/SVB- und LG/SVB-Quotienten waren nahezu identisch und lagen in den genannten Fällen zwischen 1,0 und 2,2, was dafür sprechen würde, dass Phenacetin nicht in der Lunge angereichert wird bzw. sich postmortal ein Gleichgewicht zwischen dem Organ und dem Blut im Herzen einstellt. Die hier bestimmten Phenacetinkonzentrationen lagen weitestgehend im Spurenbereich ($\leq 0,5$ ng/ml). Nur in einem Fall (Fall 1) wurden 86 ng/ml im HB ermittelt. Obwohl auch diese Phenacetinkonzentration weit unter der therapeutischen Plasmakonzentration von 1 - 20 $\mu\text{g/ml}$ [Regenthal *et al.*, 1999] liegt, kann nicht ausgeschlossen werden, dass das Phenacetin die kardiovaskuläre Wirkung des Cocains verstärkt hat. Die bei regelmäßigem (hochdosiertem) Gebrauch von Phenacetin beschriebenen Herz-Kreislaufkrankungen und Nierenschäden [Dubach *et al.*, 1991], dürften bei einer Aufnahme als Verschnittstoff jedoch keine Rolle spielen. Allerdings können nach einer schnellen Aufnahme von feinen Phenacetinsuspensionen kurzzeitig beträchtliche Phenacetin-Plasmakonzentrationen erreicht werden [Feinstein *et al.*, 2000]. In Cocainzubereitungen liegt Phenacetin als feines Pulver vor. Möglicherweise spielt hier der Aufnahmeweg des Cocains und damit verbunden der des Phenacetins eine entscheidende Rolle, da durch nasale Aufnahme oder durch Injektion vor allem bei Drogenexzessen relativ schnell hohe Plasmakonzentrationen erreicht werden können, die ggf. in Kombination mit Cocain lebensbedrohliche Zustände hervorrufen können.

5.1.3.3 Lidocain

Lidocain ist ein in der Medizin weit verbreitetes Lokalanästhetikum. Aufgrund seines cocainähnlichen Wirkungsspektrums findet es deshalb sehr häufig als Verschnittstoff in Cocainzubereitungen Verwendung. Es erhöht die betäubende Wirkung des Cocains und suggeriert damit dem Konsumenten beim Geschmackstest auf der Zunge eine höhere Cocainqualität [Auffenberg *et al.*, 2013]. Des Weiteren wirkt es euphorisierend. Probanden waren in einer Studie nicht in der Lage, zwischen der lidocain- und der cocaininduzierten Euphorie zu unterscheiden [Laposata & Mayo, 1993]. Die Anwendung von Lidocain ist nicht ungefährlich, da es zu einer Reihe von Nebenwirkungen, u. a. Atemdepression (möglicherweise als Folge einer induzierten Methämoglobinämie [Kwok *et al.*, 2008], Hypotonie und Bradykardie [Lee *et al.*, 2003] sowie anhaltenden psychischen Auffälligkeiten wie z. B. Depressionen oder Psychosen [Dyke *et al.*, 1979, Brosh-Nissimov *et al.*, 2004] führen kann.

Diskussion

Lidocain konnte in 5 Fällen nachgewiesen werden (**Abbildung 16**), wobei in Fall 2 Lidocain während der Reanimationsmaßnahme verabreicht wurde. Lediglich in diesem Fall wurde eine höhere Lidocainkonzentration in SVB als im HB und LG beobachtet, während in allen anderen Fällen die Lidocainkonzentration im LG höher war als in den untersuchten Blutproben. Diese Ergebnisse korrelieren mit den Angaben, dass Lidocain sehr schnell in gut durchblutete Gewebe wie die Lunge verteilt wird [Centini *et al.*, 2007]. Experimente an Ratten haben gezeigt, dass Lidocaindosen von 30 - 40 mg/kg nicht krampf-induzierend wirken oder zum Tode führen, aber die toxische Wirkung von Cocain erhöhen können [Derlet *et al.*, 1991]. In den hier dargestellten Fällen (4.4.1) variieren die Lidocainkonzentrationen von Spuren bis hin zu 48 ng/ml im Blut (Fall 2). Im Fall 2 wurde auch die höchste Lidocainkonzentration im SVB nachgewiesen. In den Fällen, bei denen das Lidocain über die Drogenzubereitung aufgenommen wurde, konnte die höchste Konzentration in der Lunge (18 ng/g) beobachtet werden. Die HB/SVB- und die LG/SVB-Quotienten waren dabei, mit Ausnahme von Fall 11 (HB/SVB 0,87, LG/SVB 3,89) vergleichbar und lagen zwischen 0,61 und 3,89. Dabei würden nur die HB/SVB-Quotienten der Fälle 3 und 10 (1,10 und 1,24) dafür sprechen, dass Lidocain postmortal umverteilt wurde; während die HB/SVB-Quotienten der Fälle 2 und 11 gegen eine nennenswerte Umverteilung sprechen.

Die hier aufgenommenen Lidocainmengen scheinen alle weit unter den Mengen zu liegen, ab denen beim Menschen sicher toxische Effekte erwartet werden können. Allerdings gibt es nur eine unscharfe Korrelation zwischen der Lidocainkonzentration im Serum und den auftretenden Nebenwirkungen. Bei Plasmakonzentrationen deutlich über 5 µg/ml können Nebenwirkungen wie u. a. Desorientiertheit, Atemdepression, Zittern, Krämpfe oder Hypotonie in wenigen Minuten auftreten [Mofenso *et al.*, 1983, Kwok *et al.*, 2008]. Andere Autoren haben toxische Effekte beim Menschen erst oberhalb von 8000 ng/ml beobachtet [Centini *et al.*, 2007, Shannon, 1988, Regenthal *et al.*, 1999]. Es ist also nicht auszuschließen, dass es bei einer kombinierten Aufnahme hoher Cocain- und Lidocainmengen, vor allem wenn weitere Verschnittstoffe in der aufgenommenen Cocainzubereitung enthalten sind, zu lebensbedrohlichen Komplikationen kommen kann.

5.1.3.4 Levamisol

Das Imidazothiazolderivat Levamisol wurde ursprünglich als Arzneimittel zur Behandlung von Wurminfektionen (Anthelmintikum) bei Tieren und Menschen verwendet. Später wurde

Diskussion

es dann als entzündungshemmendes Mittel und für die Behandlung verschiedener Krebsarten eingesetzt [Hess *et al.*, 2013, Larocque & Hoffmann, 2012]. In den frühen 2000er Jahren trat die Substanz immer mehr in das Visier forensischer Wissenschaftler in Deutschland, da sie in fast jeder Cocainzubereitung aufgefunden werden konnte. Lange war nicht bekannt, weshalb Cocainzubereitungen mit Levamisol verschnitten wurden, zumal eine Vielzahl von schweren Nebenwirkungen bekannt ist. So führt es unter anderem zu entzündlichen Gefäßerkrankungen der Haut, einer reversiblen multifokalen entzündlichen Leukenzephalopathie (mit Lethargie, Ataxie, Gedächtnisverlust und anderen Effekten [Auffenberg *et al.*, 2013]), Leukopenie sowie Agranulozytose (einem Mangel an Leukozyten im Blut), Lungenblutungen und Lungenembolien und vielen anderen Symptomen wie Arthritis, koronaren Herzerkrankungen [Michaud *et al.*, 2014], Fieber [Auffenberg *et al.*, 2013] und Kreislaufkollaps [Hsu, 1980]. Ein primärer Grund für das Verschnitten von Cocain mit Levamisol könnte sein, dass es eine ähnliche Farbe und Textur wie das Cocain besitzt, überall verfügbar ist und in den Regionen, in denen Cocain produziert bzw. verschnitten wird, relativ günstig erworben werden kann [Tallarida *et al.*, 2014, Auffenberg *et al.*, 2013]. Dies legt nahe, dass ein Verschnittstoff möglicherweise durch die Drogenlieferanten als geeignet eingestuft und dann verwendet wird, wenn es diese genannten Voraussetzungen erfüllt. Möglich ist auch, dass Menschen, welche diesen Stoff z. B. zur Therapie oder aus der Not heraus nehmen, weil sie kein Cocain auftreiben konnten, über dessen Wirkung berichtet haben. Es ist bekannt, dass in den Erzeugerländern gerade im Umfeld der Drogenmafia hohe Raten an abhängigen Personen leben, die ihre Erkenntnisse leicht an die Lieferanten weitergeben können. Offenbar finden hier unfreiwillige „Feldstudien“ statt, bei denen die Cocainabhängigen ihre Erfahrungen an die Drogenmafia weitergeben. Auch eine Reihe pharmakologischer Ansätze können erklären, warum Cocain mit Levamisol gestreckt wird. So wird angenommen, dass Levamisol die nikotineren Acetylcholinrezeptoren aktiviert und zusätzlich die Monoaminoxidase hemmt. Durch diese beiden Effekte wird folglich die Wirkung des Cocains verstärkt, und es kommt zu einer vermehrten Dopaminausschüttung. Zusätzlich soll es auch zu einer erhöhten Freisetzung von endogenen Opioiden führen [Larocque & Hoffmann, 2012, Tallarida *et al.*, 2014]. Aufgrund dessen vermag es das empfundene „High“-Gefühl des Cocains zu verbessern [Michaud *et al.*, 2014]. Darüber hinaus verringert Levamisol den Abbau des Cocains zu seinen inaktiven Metaboliten, indem es die Cholinesterase hemmt, was zu einer erhöhten und verlängerten Cocain-Verfügbarkeit im Körper führt [Auffenberg *et al.*, 2013, Tallarida *et al.*,

Diskussion

2014]. Des Weiteren wird Levamisol im menschlichen Körper zu Aminorex, einer amphetaminähnlich wirkenden Substanz verstoffwechselt, die in der Medizin lange Zeit als Appetitzügler eingesetzt wurde [Karch *et al.*, 2012, Hofmaier *et al.*, 2013, Hess *et al.*, 2013]. Auch dies mag beim Konsumenten zu der Erkenntnis führen, besonders wirksames Cocain erworben zu haben.

Levamisol konnte in allen untersuchten Proben nachgewiesen werden (**Abbildung 18**), was dafür spricht, dass alle konsumierten Cocainzubereitungen mit Levamisol verschnitten waren. Dabei waren die Levamisolkonzentrationen jeweils im LG höher als im HB und im SVB und lagen in einem Bereich von unter 1 ng/ml im HB bis hin zu 311 ng/g im LG. Ob Levamisol nach dem Eintreten des Todes nennenswert umverteilt wird, wurde bislang nicht beschrieben. Die hier vorliegenden Analyseergebnisse deuten aber darauf hin, dass Levamisol postmortal umverteilt wird, da lediglich in zwei Fällen (2 und 7) die Levamisolkonzentration im SVB höher war als im Herzblut. Diese Tatsache wird auch durch die ermittelten HB/SVB- und LG/SVB-Quotienten gestützt. Diese differieren sehr stark. Die HB/SVB-Quotienten liegen zwischen 0,3 - 3,6, während die LG/SVB-Quotienten zwischen 1,0 - 33,3 liegen. Aufgrund seiner toxischen Eigenschaften besteht die Möglichkeit, dass Levamisol eine todesursächliche Rolle spielt, da es die atemdepressive Wirkung des Cocains [Benyamin *et al.*, 2008] und seine Effekte auf das kardiovaskuläre System (z. B. eosinophile koronare Entzündungen) potenzieren kann [Michaud *et al.*, 2014].

5.1.3.5 Hydroxyzin

Hydroxyzin gehört zur Gruppe der H1-Histamin-Antagonisten und wird u. a. als Beruhigungs- und bronchienerweiterndes Mittel, gegen Übelkeit und Erbrechen und zur Behandlung von körperlichen und geistigen Erkrankungen sowie zur prä- und postoperativen Sedierung verwendet [Spiehler & Fukumoto, 1984, Johnson, 1982]. Es scheint, dass Hydroxyzin nur in geringem Ausmaß postmortal umverteilt wird [Pélissier-Alicot *et al.*, 2003, Leikin & Watson, 2003, McIntyre *et al.*, 2013]. Dies konnte auch durch die vorliegende Arbeit bestätigt werden. So wurde in allen untersuchten Lungen eine höhere Hydroxyzinkonzentration beobachtet als in den HB und SVB (**Abbildung 20**). Die hier ermittelten Verhältnisse von HB zu SVB und LG zu SVB zeigen, dass sich die hohen Hydroxyzinkonzentrationen im LG nur in geringem Ausmaß im HB wiederfinden lassen. Die HB/SVB-Quotienten lagen bei den hier untersuchten Fällen bei 31,3, 3,5 und 1,4 und die LG/SVB-Quotienten bei 316,9, 33,5 und

Diskussion

54,8. Die Quotienten sprechen dafür, dass es zu einer moderaten postmortalen Umverteilung von Hydroxyzin kommt. Die hier ermittelten LG/SVB-Verhältnisse sind dabei sogar noch höher als die Verhältnisse, die Johnson (10,6 [Johnson, 1982]) sowie Spiehler und Fukumoto (14,5 [Spiehler & Fukumoto, 1984]) für Leber zu Blut bei fatalen Hydroxyzinüberdosierungen ermittelt haben. Möglicherweise lag auch bei den in dieser Studie beschriebenen Personen (Fälle 1, 7 und 8), die eine höhere Hydroxyzinmenge aufgenommen hatten, eine akute Hydroxyzinwirkung bzw. -überdosierung vor.

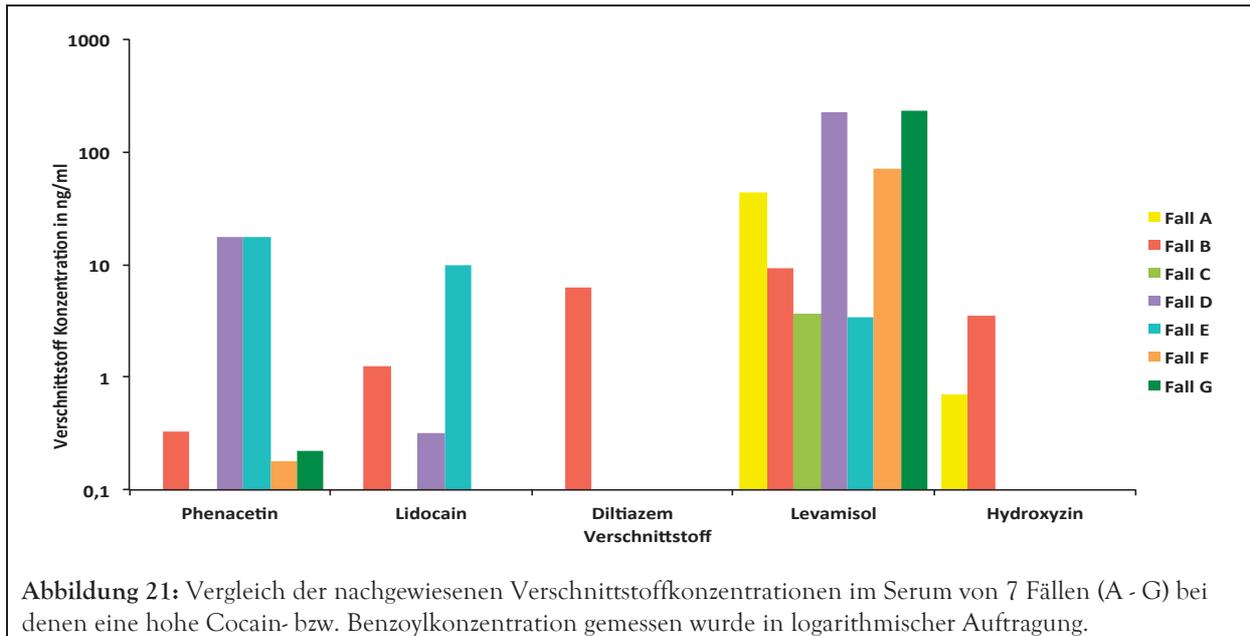
Hydroxyzin ließ sich in 8 Fällen nachweisen, wobei die höchsten Konzentrationen im LG, insbesondere in Fall 1 (**Abbildung 20**), aufgefunden wurden. In der Arbeit von Brunt *et al.* heißt es, dass Hydroxyzin aufgrund seiner Nebenwirkungen wie z. B. Schläfrigkeit und Schwindelanfällen zu Halluzinationen führen kann [Brunt *et al.*, 2009]. Außerdem wirkt es anxiolytisch, was insbesondere bei der Bewertung der Befunde der Suizidfälle (Fall 1, 3 und 4) thematisiert werden müsste. Ein möglicher Grund für das Verschneiden von Cocainzubereitungen mit Hydroxyzin ist auf seine langandauernde sedierende Wirkung zurückführbar ($t_{1/2} = 20.0 \pm 4.1$ h) [Simons *et al.*, 1984]. Wird Cocain zusammen mit Hydroxyzin konsumiert, so lässt die stimulierende Wirkung des Cocains aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit deutlich schneller nach als die sedierende Wirkung des Hydroxyzins. Am Ende wirkt nur noch das Hydroxyzin, so dass dem Konsumenten bei einer hydroxyzinhaltigen Cocainzubereitung das Gefühl vermittelt wird, dass er selbst nach dem Konsum von Cocain schlafen kann. Ein weiterer Grund könnte der sein, dass durch das Verschneiden von Cocainzubereitungen mit Hydroxyzin das Missbrauchspotential gesteigert wird, da die kombinierte Einnahme von Cocain mit Hydroxyzin einen synergetischen Verstärkungseffekt hat. Wang und Woolverton konnten diesen Effekt in einer Studie mit Rhesusaffen zeigen, denen sie eine Mischung aus Cocain und Diphenhydramin (ebenfalls ein H1-Antihistaminikum) im Verhältnis 1:1 gaben [Wang & Woolverton, 2007]. Es kann angenommen werden, dass dieses auch für Hydroxyzin zutrifft. Auch dies könnte ein Beleg dafür sein, dass im Drogenmarkt mittlerweile offenkundig ein Wissen über Wirkungen herrscht, das sich der medizinischen Forschung noch nicht völlig erschlossen hat.

Diskussion

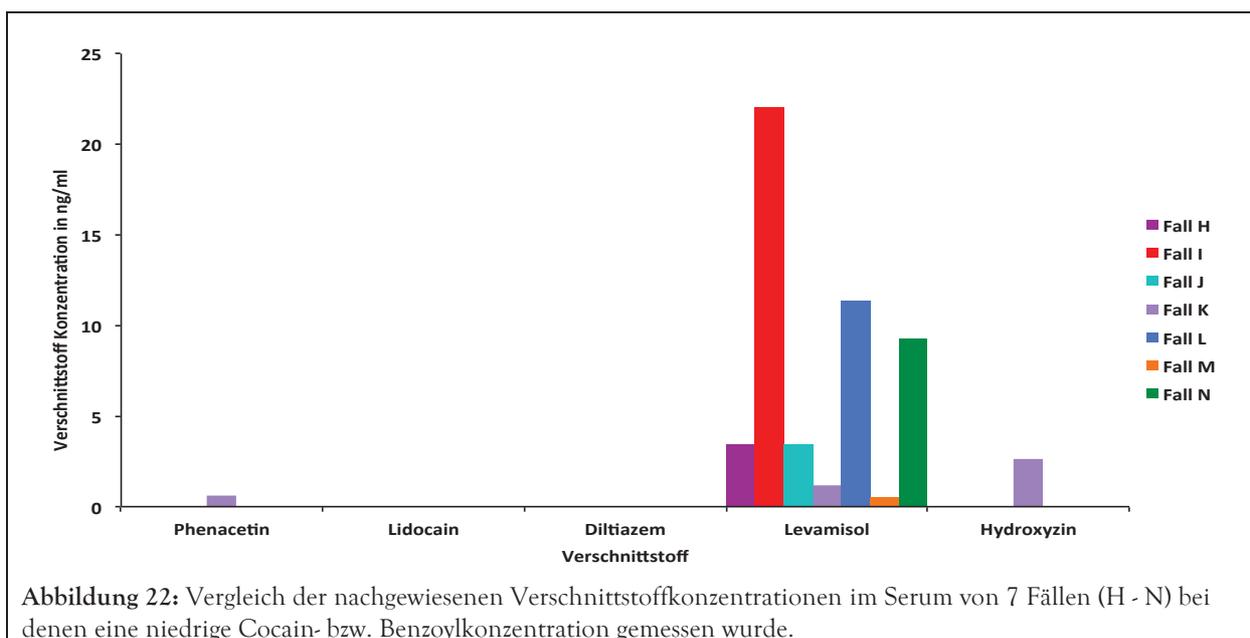
5.2 Vergleichsfälle

5.2.1 Toxikologie

In allen hier untersuchten Seren konnten Verschnittstoffe nachgewiesen werden. Dabei wurden in sechs Fällen Phenacetin (B, D - G und K), in drei Fällen Lidocain (B, D und E), in einem Fall Diltiazem (B), in drei Fällen Hydroxyzin (A, B und K) und in allen Fällen Levamisol (Abbildung 21 und Abbildung 22) aufgefunden.



Daneben konnte in allen Fällen Cocain, sein Metabolit Benzoylcegonin und ein Heroinkonsum nachgewiesen werden.



Diskussion

Darüber hinaus wurden zusätzlich in 7 Fällen Methadon, in 5 Fällen THC und seine Metabolite sowie in zwei Fällen Alkohol, in einzelnen Fällen Diazepam, Nordazepam, Oxazepam, Temazepam, Lorazepam und 7-Aminoflunitrazepam detektiert. Die nachgewiesenen Verschnittstoffe lagen in Konzentrationen unterhalb von 0,5 ng/ml bis maximal 17 ng/ml beim Phenacetin, bis 9 ng/ml beim Lidocain, bis 3 ng/ml beim Hydroxyzin und bis 230 ng/ml beim Levamisol vor. Diltiazem wurde lediglich in einer Probe in einer Konzentration von 6 ng/ml (Fall B) aufgefunden.

5.3 Vergleichende toxikologische Betrachtung

Die toxische Wirkung, die von den Verschnittstoffen in Cocainzubereitungen ausgeht, ist bislang unzureichend geklärt. Insbesondere deren Wechselwirkungen untereinander und mit Cocain sind weitgehend unbekannt. Vor allem Phenacetin, Hydroxyzin und Diltiazem sollen laut Brunt *et al.* gehäuft zu Nebenwirkungen bei Konsumenten führen [Brunt *et al.*, 2009].

Tabelle 15: Analysenergebnisse der Seren (Fälle A - N).

Fall	Substanz								
	Coc/BE [ng/ml]*	Cod/Mor [ng/ml]*	Meth [ng/ml]*	Lid [ng/ml]	Phe [ng/ml]	Dil [ng/ml]	Hyd [ng/ml]	Lev [ng/ml]	Sonstige [ng/ml]*
A	44/1457	9,6/27	88	x	x	x	ca. 0,7	44	MAM 0,2
B	189/1917	11/38	456	ca. 1,2	< 0,5	6,3	3,6	9,2	MAM 0,2, THC-COOH 3,4
C	134/2361	2/11	x	x	x	x	x	3,6	x
D	207/2070	2,1/16	x	< 0,5	17	x	x	223	x
E	108/903	x/2,8	x	9,8	17	x	x	3,5	x
F	134/1545	2/3,3	210	x	< 0,5	x	x	71	Lorazepam 52
G	108/1583	x/2,6	280	x	< 0,5	x	x	232	x
H	4,6/281	1,4/7,7	x	x	x	x	x	3,4	x
I	1/451	12/62	227	x	x	x	x	22	MAM 4,4, THC 3,6, 11-OH-THC 1,1, THC-COOH 57, 7-A-Flu 53, Diaz 2855, Nor 1307, Oxa 47, Tem 66, BAK 0,48‰
J	2,3/332	3/22	x	x	x	x	x	3,4	THC-COOH 0,6
K	x/125	7,6/42	x	x	< 1	x	2,6	1,1	MAM 2,2
L	7/276	10/43	179	x	x	x	x	11	MAM 4, THC-COOH 30
M	32/235	1,6/9,2	x	x	x	x	x	ca. 0,5	BAK 0,89‰
N	x/133	4,8/19	23	x	x	x	x	9,3	THC 1,9, 11-OH-THC 1,0, THC-COOH 61

Coc: Cocain; BE: Benzoylcegonin; Cod: Codein; Mor: Morphin; Meth: Methadon; Lid: Lidocain; Phe: Phenacetin; Dil: Diltiazem; Hyd: Hydroxyzin; Lev: Levamisol; x: nicht nachgewiesen; *: Ergebnisse aus der Routineuntersuchung; MAM: 6-Monoacetylmorphin; THC: Δ^9 -Tetrahydrocannabinol; 11-OH-THC: 11-Hydroxy- Δ^9 -tetrahydrocannabinol; THC-COOH: 11-Nor-9-carboxy- Δ^9 -tetrahydrocannabinol; 7-A-Flu: 7-Aminoflunitrazepam; Diaz: Diazepam; Nor: Nordazepam; Oxa: Oxazepam; Tem: Temazepam; BAK: Blutalkoholkonzentration

Diskussion

Für die vergleichende toxikologische Bewertung wurden die in Serum (Tabelle 15) und Herzblut (Tabelle 16) erhobenen Analysenergebnisse miteinander verglichen, da nicht für alle Fälle Schenkelvenenblut zur Verfügung stand. Es wurden Serumproben von Cocainkonsumenten, welche neben Cocain auch andere berauschende Mittel zu sich genommen hatten, auf mögliche Verschnittstoffe untersucht und diese quantifiziert. Anhand dieses Vergleiches werden mögliche Einflüsse dieser Stoffe auf die Todesursache diskutiert, obwohl sich postmortale Blutkonzentrationen aus diversen Gründen nur sehr bedingt mit denen von lebenden Personen vergleichen lassen.

Tabelle 16: Analysenergebnisse der Herzblutproben (Fälle 1 - 11).

Fall	Substanz								
	Coc/BE [ng/ml]*	Cod/Mor [ng/ml]*	Meth [ng/ml]*	Lid [ng/ml]	Phe [ng/ml]	Dil [ng/ml]	Hyd [ng/ml]	Lev [ng/ml]	Sonstige [ng/ml]*
1	209/509	x/x	x	x	86	x	110	31	Coti, Theob / Theoph, Cof, Cocaeth
2	47/226	23/195	x	29	2,0	x	x	4,8	Sild < 20*, MAM 23*, Par 490*, Coti, Cocaeth, Theob / Theoph, Cof
3	246/800	x/x	x	11	1,0	x	x	1,4	Coti, Theob / Theoph, Par, Cof, Cocaeth
4	< 1/178	2/80	x	x	x	ca. 0,2	1,1	ca. 0,6	Nik, Coti, Cof, Par, Theob / Theoph
5	1,5/116	1/96	800	x	x	x	x	2,9	MAM 1*, 7-A-Flu 2*, Diaz 290*, Chlorpro 750*, Theob / Theoph, Cof, Coti
6	< 1/100	< 0,5/2	380	x	x	x	x	2,5	Diaz 30*, Nor 200*, Napro 420*, 7-A-Clon 10*, Coti, Cof, Par, Theob / Theoph
7	2,6/136	48/396	x	x	x	x	9,2	3,4	MAM 6*, Nosc*, Coti, Fäulnisamin*, Cof, Par*
8	3,1/660	41/283	x	x	x	3,7	10	5,2	MAM < 1*, Coti, Cof, Theob / Theoph
9	115/500	12/71	x	x	x	x	x	81	THC 5*, 11-OH-THC 6*, THC-COOH 4*, MAM < 1*, Theob / Theoph, Par*, Alpraz*, Cot, Cof, Cocaeth
10	83/384	32/293	x	1,0	0,8	x	ca. 0,7	26	MAM 0,5*, Diaz 188*, Nor 58*, Par ≤ 4000*, Coti, Cof, Cocaeth, Theob / Theoph
11	2,6/279	30/210	x	1,1	x	x	x	14	MAM 2*, Coti, Cof, Par, Theob / Theoph

Coc: Cocain; BE: Benzoylcegonin; Mor: Morphin; Cod: Codein; Meth: Methadon; Lid: Lidocain; Phe: Phenacetin, Dil: Diltiazem; Hyd: Hydroxyzin; Lev: Levamisol; *: Ergebnisse aus der Routineuntersuchung; x: nicht nachgewiesen; Coti: Cotinin; Theob: Theobromin; Theoph: Theophyllin; Cof: Coffein; Cocaeth: Cocaethylen; Sil: Sildenafil; MAM: 6-Monoacetylmorphin; Par: Paracetamol; Nik: Nikotin; 7-A-Flu: 7-Aminoflunitrazepam; Diaz: Diazepam; Chlorpro: Chlorprothixen; Nor: Nordazepam; Napro: Naproxen; 7-A-Clon: 7-Aminoclonazepam; Nosc: Noscain; THC: Δ^9 -Tetrahydrocannabinol; 11-OH-THC: 11-Hydroxy- Δ^9 -tetrahydrocannabinol; THC-COOH: 11-Nor-9-carboxy- Δ^9 -tetrahydrocannabinol; Alpraz: Alprazolam

Diskussion

5.3.1 Bewertung der Verschnittstoffe

5.3.1.1 Diltiazem

Diltiazem wurde in drei der hier untersuchten Fälle, davon zweimal im HB (Fall 4 und 8) und einmal im Serum (Fall B) nachgewiesen. Dabei war die detektierte Diltiazemkonzentration im Fall B (6,3 ng/ml) nahezu doppelt so hoch wie in Fall 8 (3,7 ng/ml). In Fall 4 wurden lediglich Spuren an Diltiazem im Blut aufgefunden. Calciumkanalblocker wie das Diltiazem sind in der Lage, die Durchblutung im Gehirn zu verbessern und damit u. a. die Aufnahme von Cocain in das Gehirn zu erhöhen [Derlet & Albertson, 1989]. Dementsprechend dürfte die Cocainkonzentration und insbesondere die Anflutungsgeschwindigkeit im Gehirn in Gegenwart von Diltiazem höher sein. Es wird vermutet, dass es verstärkt zu Verwirrheitszuständen oder Halluzinationen kommt [Punukollu *et. al.*, 2003]; hierzu würden auch die in Fall 8 beobachteten Symptome passen. Dessen Symptomatik würde sich z. B. durch einen gestörten Elektrolythaushalt im Gehirn, hervorgerufen durch Diltiazem, erklären lassen; im Gehirn befindet sich außerdem der größte Anteil an Calciumkanal-Antagonist-Bindungsstellen [Rowbotham *et. al.*, 1987]. Bei der Person in Fall B ließen sich neben Ausfallerscheinungen wie einer verwaschenen Aussprache und einem schleppenden Gang keine stärkergradigen Auffälligkeiten feststellen, obwohl die ermittelte Diltiazemkonzentration im Serum annähernd doppelt so hoch war wie im HB in Fall 8 und fast 30 mal so hoch wie in Fall 4 und zudem zum Teil hohe Drogenkonzentrationen im Serum nachgewiesen werden konnten. Unter Umständen wurde die Wirkung die durch Diltiazem hervorgerufen werden kann, durch die dämpfende Wirkung anderer Drogen überdeckt.

5.3.1.2 Phenacetin

Phenacetin wurde in 10 Fällen, davon sechsmal in den Serumproben (Fall B, D, E - G und K) und viermal in den Herzblutproben (Fall 1 - 3 und 10) aufgefunden. Die ermittelten Konzentrationen lagen weitestgehend im Spurenbereich zwischen < 0,5 ng/ml und 2 ng/ml. Lediglich in drei Fällen wurden höhere Konzentrationen (Fall 1 ca. 86 ng/ml und Fall D und E ca. 17 ng/ml) nachgewiesen. Welche Nebenwirkungen durch die kombinierte Einnahme von Phenacetin und Cocain auftreten können, lässt sich nur schwer sagen, zumal in zwei Fällen (1 und 3) ein Suizid begangen wurde. Es traten zwar in den Fällen 2 und 10 durchaus Nebenwirkungen wie Übelkeit (Fall 10; er sei gebeugt über einer Toilettenschüssel aufgefunden worden) und Atemnot (Fall 2; er sei zusammengesackt und habe nur noch geröchelt) auf, diese

Diskussion

sind aber zu unspezifisch, um sie unmittelbar auf das im HB nachgewiesene Phenacetin zurückzuführen. Wahrscheinlicher ist vielmehr, dass diese Symptome durch Heroin oder Alkohol hervorgerufen worden sind. Ähnlich sieht es bei den Fällen D, E, F und K aus. Hier wurden u. a. Auffälligkeiten im Fahrverhalten und der Fahrweise aber auch Verhaltensauffälligkeiten wie Verwirrheitszustände festgestellt. Solche Ausfallerscheinungen können durch Phenacetin, aber auch durch andere Substanzen wie Morphin, Cocain oder Benzodiazepine hervorgerufen werden.

5.3.1.3 Lidocain

Lidocain wurde in 7 Fällen nachgewiesen, davon viermal im HB (Fall 2, 3, 10 und 11) und dreimal im Serum (Fall B, D und E). In zwei Fällen (2 und 3) lagen die ermittelten Lidocainkonzentrationen über denen im Serum. Ansonsten konnte mit Ausnahme von Fall E (9,8 ng/ml) Lidocain nur im Spurenbereich zwischen $< 0,5$ ng/ml und 1,2 ng/ml detektiert werden. Wie auch im Falle des Phenacetins lassen sich nur schwer Aussagen darüber treffen, welche Nebenwirkungen auftreten können, wenn Lidocain zusammen mit Cocain aufgenommen wird, zumal in Fall 2 das Lidocain während der Reanimationsmaßnahmen verabreicht wurde und in Fall 3 ein Suizid begangen wurde. In den beschriebenen Fällen B, D und E ließen sich zwar durchaus Nebenwirkungen bzw. Auffälligkeiten und Ausfallerscheinungen (wie z. B. verwaschene Sprache, schleppender Gang und andere) nachweisen, allerdings können diese auch auf die Einnahme bzw. den Konsum von Morphin, Cocain und anderer Substanzen zurückgeführt werden. Im Fall 11 könnte das Lidocain begünstigend auf das atemdepressive Geschehen gewirkt haben. Hier wurde bei der Obduktion eine Überblähung der Lunge (möglicherweise als Folge eines Lungenemphysems) festgestellt. Cocain in hoher Konzentration und Heroin führen zu einer Atemdepression, Lidocain hingegen kann z. B. als kurzzeitiger Hustenunterdrücker bei Menschen mit COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung) fungieren [Chong *et al.*, 2005]. Demnach könnte Lidocain die atemdepressive Wirkung des Heroins bzw. Cocains verstärkt haben.

5.3.1.4 Levamisol

Auffällig ist, dass in Analogie zu den untersuchten HB, in allen der unter 4.4.2 untersuchten Seren Levamisol nachgewiesen werden konnte. Auch wurden mit einer Ausnahme im Verhältnis ähnliche hohe Konzentrationen in den Blutproben nachgewiesen (Fall D; hier lag eine deutlich höhere Konzentration von ca. 223 ng/ml vor). Demnach sollte

Diskussion

davon ausgegangen werden, dass Levamisol in Kombination mit anderen berauschenden Mitteln wie Cocain bei einmaliger oder gelegentlicher Aufnahme nicht unmittelbar eine toxikologische Relevanz besitzt. Bei einer chronischen Aufnahme dürfte dies jedoch nicht gänzlich auszuschließen sein, da Levamisol dann u. a. zu einer kontinuierlichen Reduktion der weißen Blutkörperchen und damit zu einer Erhöhung der Infektionsgefahr führen könnte. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass Levamisol im Körper zu Aminorex verstoffwechselt wird, welches bei chronischer Einnahme in Kombination mit Cocain – wie es bei Cocainkonsumenten häufig der Fall ist – zu einem Anstieg des Blutdrucks im Lungenkreislauf führt [Karch *et al.*, 2012]. Die Folge sind u. a. eine eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit, Müdigkeit [Lee *et al.*, 2012] und Ödeme.

5.3.1.5 Hydroxyzin

Hydroxyzin wurde in 8 Fällen, davon dreimal im Serum (Fall A, B und K) und fünfmal im HB (Fall 1, 4, 7, 8 und 10) nachgewiesen. In drei Fällen (1, 7 und 8) lagen die ermittelten Hydroxyzinkonzentrationen in den HB deutlich über denen im Serum. Molina und Hargrove haben die Hypothese aufgestellt, dass die kombinierte Einnahme von Cocain mit Antihistaminika zu einer erhöhten Toxizität von Cocain führt. Diese Annahme belegten sie damit, dass bei Todesfällen die nachgewiesenen Cocain- und Benzyolecgoninkonzentrationen bei Anwesenheit von Antihistaminika im Mittel geringer sind als bei alleiniger Cocainaufnahme [Molina & Hargrove, 2011]. Dieser Hypothese widersprechen die hier erhaltenen Ergebnisse nicht, da in hydroxyzinpositiven Fällen neben hohen (Fall 1) auch niedrige Cocain- und Benzoylconinkonzentrationen (Fall 7) nachgewiesen wurden.

Sowohl Cocain als auch H1-Antihistaminika beeinflussen die Freisetzung von Dopamin aus den Nervenzellen im Gehirn und besitzen einen synergetischen Effekt beim Rhesusaffen. Weiterhin sprechen die Ergebnisse von Wang & Woolverton dafür, dass die kombinierte Einnahme von Cocain mit H1-Antihistaminika zu einem erheblich erhöhten Missbrauchspotential bei Rhesusaffen führt [Wang & Woolverton, 2007]. Demnach würde Hydroxyzin zu einer Erhöhung des Dopaminspiegels führen und damit die Toxizität und die Letalität, die vom Straßencocain ausgeht, über das Maß des reinen Cocains hinaus erweitern, indem es das ZNS zusätzlich stimuliert und bei Überdosierung auch zu Krämpfen bis hin zum Tod führen kann [Molina & Hargrove, 2011].

Diskussion

In Fall 8 ließ sich eine solche Symptomatik beobachten, obwohl hier nur eine relativ geringe Menge an Hydroxyzin (ca. 10 ng/ml) im HB nachgewiesen werden konnte. Dem Verstorbenen sei vor seinem Ableben schlecht gewesen, er sei verkrampft umher gelaufen und hätte sich wie im „Delirium“ gefühlt. Demnach scheint es nicht gänzlich auszuschließen zu sein, dass selbst geringe Hydroxyzinkonzentrationen derartige Effekte auslösen können. Bei den Fällen 1 und 4 handelt es sich um Suizide. Es ist zu hinterfragen, ob durch die kombinierte Aufnahme des angstlösenden Hydroxyzins und der stimulierenden Substanz Cocain – in Analogie zu den antriebssteigernden Anxiolytika (z. B. Desipramin) – die Tendenz zur Suizidalität verstärkt wird.

In den Fällen A, B und K konnten keine stärkergradigen Auffälligkeiten beobachtet werden. Eventuell war die Dosis in diesen Fällen so gering, dass keine Wirkung von Hydroxyzin ausgegangen ist. Möglicherweise reagieren auch einzelne Personen deutlich empfindlicher als andere auf die toxische Wirkung der Kombination aus Hydroxyzin und Cocain.

6 Ausblick

In Rahmen dieser Dissertation konnten mit einem eigens hierfür entwickelten Untersuchungsverfahren einige der in Cocainzubereitungen enthaltenen Verschnittstoffe (Hydroxyzin, Diltiazem, Lidocain, Phenacetin und Levamisol) in Serum, Herzblut, Schenkelvenenblut und Lungengewebe bestimmt werden. Dabei zeigte sich, dass die Verschnittstoffkonzentrationen in der Lunge überwiegend höher waren als im Blut.

Damit Fragen hinsichtlich der Todesursache nach Drogenkonsum besser beantwortet werden können, sollten die Verschnittstoffe grundsätzlich mit berücksichtigt werden. Die Analyse von Verschnittstoffen darf nicht nur auf die Lunge und das Blut beschränkt werden. Brunt *et al.* berichten in ihrer Studie von Drogenkonsumenten, die nach dem Konsum von bestimmten verschnittenen Cocainzubereitungen, im Vergleich zu unverschnittenem Cocain über mehr Nebenwirkungen geklagt hätten [Brunt *et al.*, 2009]. Daher wäre es sinnvoll, in einer weiteren Studie u. a. das Gehirn von Drogentoten auf Verschnittstoffe zu untersuchen, um festzustellen, ob sich diese Stoffe in diesem Organ anreichern und entsprechend wirksam werden könnten.

7 Zusammenfassung/Summary

7.1 Deutsche Fassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Verfahren zum quantitativen Nachweis von Cocain und den in Cocainzubereitungen enthaltenen Verschnittstoffen (Levamisol, Hydroxyzin, Diltiazem, Phenacetin, Lidocain, Articain, Procain, Ketamin und Atropin) in Serum, Herzblut, Schenkelvenenblut und Lungengewebe entwickelt und dann vollständig für Vollblut und Lungengewebe validiert. Für die genannten Verschnittstoffe konnten dabei die nachfolgenden Nachweis- und Bestimmungsgrenzen (LoD und LoQ) berechnet werden (**Tabelle 17**).

Tabelle 17: Nachweis- (LoD) und Bestimmungsgrenzen (LoQ) für Phenacetin, Lidocain, Diltiazem, Levamisol, Hydroxyzin, Procain, Cocain, Articain, Atropin und Ketamin in Blut und Lungengewebe.

Substanz	Blut		Lungengewebe	
	LoD (ng/ml)	LoQ (ng/ml)	LoD (ng/g)	LoQ (ng/g)
Phenacetin	0,73	2,66	0,48	1,80
Lidocain	0,82	2,95	0,80	2,89
Diltiazem	0,76	2,77	0,85	3,06
Levamisol	0,13	0,51	0,90	3,20
Hydroxyzin	0,66	2,38	0,48	1,79
Procain	4,15	13,87	1,59	5,55
Cocain	1,29	4,48	2,38	7,79
Articain	2,48	8,09	2,32	7,91
Atropin	3,86	12,73	1,27	4,39
Ketamin	1,61	5,54	1,95	6,55

Diese Verfahren wurden sodann eingesetzt, um diese Stoffe in Blut und Lungengewebe zu bestimmen. In den nach Festphasen- und Flüssig-Flüssig-Extraktion erhaltenen Extrakten konnten die typischerweise in Cocainzubereitungen enthaltenen Verschnittstoffe Hydroxyzin (11 Fälle), Diltiazem (5 Fälle), Lidocain (8 Fälle), Phenacetin (10 Fälle) und Levamisol (25 Fälle) in Serum, Herzblut (HB), Schenkelvenenblut (SVB) und Lungengewebe (LG) detektiert werden.

Dabei zeigte sich, dass die ermittelten Verschnittstoffkonzentrationen in den untersuchten Lungengeweben überwiegend höher waren als in den Herz- und Schenkelvenenbluten. Demnach stellt das Lungengewebe ein geeignetes Organ dar, um diese Substanzen zu bestimmen.

Weiterhin konnte die toxikologische Relevanz der Verschnittstoffe sowie deren postmortale Umverteilung durch Vergleich der Serumproben mit den Herzblutproben der

Zusammenfassung/Summary

Verstorbenen gezeigt werden. Die kombinierte Einnahme von Cocain mit mehreren Verschnittstoffen ist problematisch, da sie die kardiovaskuläre Toxizität und die atemdepressive Wirkung des Cocains verstärken können. Besonders Hydroxyzin und Levamisol scheinen dabei von Bedeutung zu sein.

Durch die Berechnung der HB/SVB- und LG/SVB-Quotienten konnte der Grad der postmortalen Umverteilungen ermittelt werden. So werden Levamisol, Diltiazem, Phenacetin und Lidocain offenkundig kaum bis moderat und Hydroxyzin moderat postmortal umverteilt.

Zusätzlich wurden histologische Lungenschnitte angefertigt. Deren Untersuchungen brachten nicht die erhofften Resultate hinsichtlich des Auffindens von Fremdkörpergranulomen. Allerdings ist zu erwarten, dass die hier nachgewiesenen Verschnittstoffe in Analogie zum Cocain Schädigungen der Lunge verursachen und damit den Todeseintritt begünstigen können.

7.2 English version

In the present work a technique for the quantification of cocaine and its adulterants (levamisole, hydroxyzine, diltiazem, phenacetin, lidocaine, articaïne, procaine, ketamine, and atropine) has been developed for serum, heart blood (HB), femoral vein blood (SVB), and lung tissue (LG) and validated for whole blood and lung tissue. The limits of detection (LoD) and limits of quantification (LoQ) for the mentioned adulterants were calculated (Table 18).

Table 18: Limits of detection (LoD) and of quantification (LoQ) for phenacetin, lidocaine, diltiazem, levamisole, hydroxyzine, procaine, cocaine, articaïne, atropine, and ketamine for blood and lung tissue.

Substance	Blood		Lung tissue	
	LoD (ng/ml)	LoQ (ng/ml)	LoD (ng/g)	LoQ (ng/g)
Phenacetin	0.73	2.66	0.48	1.80
Lidocaine	0.82	2.95	0.80	2.89
Diltiazem	0.76	2.77	0.85	3.06
Levamisole	0.13	0.51	0.90	3.20
Hydroxyzine	0.66	2.38	0.48	1.79
Procaine	4.15	13.87	1.59	5.55
Cocaine	1.29	4.48	2.38	7.79
Articaïne	2.48	8.09	2.32	7.91
Atropine	3.86	12.73	1.27	4.39
Ketamine	1.61	5.54	1.95	6.55

The method was applied to determine cocaine and its adulterants in blood as well as in lung tissue in cases of drug related death. The extracts obtained by solid phase and liquid/liquid extraction contained some of the typically used cutting agents of cocaine such as

Zusammenfassung/Summary

hydroxyzine (11 cases), diltiazem (5 cases), lidocaine (8 cases), phenacetin (10 cases) and levamisole (25 cases). Additionally, cocaine was detected in each sample.

The concentrations of the adulterants were almost higher in lung tissue than in blood. Thus, regarding the clarification of causes of death after drug misuse, lung tissue represents a suitable organ for the determination of these substances. Adulterants have a toxicological relevance, notably in combination with cocaine, as they may increase both the cardiovascular toxicity and respiratory depression effects of cocaine. Especially hydroxyzine and levamisole seem to be of importance.

The degree of postmortem redistribution could be estimated by calculating the HB/SVB and LG/SVB ratios. While levamisole, diltiazem, phenacetin and lidocaine were redistributed to a rather degree, hydroxyzine was redistributed to a moderate degree after death.

The histology of the lung tissues did not lead to the expected results, regarding foreign body granulomas. However, the adulterants probably resemble cocaine by triggering lung injuries such as haemorrhage or pulmonary edema.

8 Literatur

- Ansah T-A., L. H. Wade and D. C. Shockley, 1993: Effects of calcium channel entry blockers on cocaine and amphetamine-induced motor activities and toxicities. *Life Science*, **53**, 1947-1956.
- Auffenberg C., L. Rosenthal and N. Dresner, 2013: Levamisole: A common cocaine adulterant with life-threatening side effects. *Psychosomatics*, **54**, 590-593.
- Benyamin R., A. M. Trescot, S. Datta, R. M. Buenaventura, R. Adlaka, N. Sehgal, S. E. Glaser and R. Vallejo, 2008: Opioid complications and side effects. *Pain Physician*, **11**, 105-120.
- BKA, 2005: Bundeslagebild Rauschgift 2004 Bundesrepublik Deutschland. 1-89.
- Boer F., 2003: Drug handling by the lung. *British Journal of Anaesthesia*, **91**, 50-60.
- Boyd E. M., 1959: The acute oral toxicity of phenacetin. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **1**, 240-249.
- Brinkmann B., Committee of Ministers, Council of Europe, 1999: Harmonisation of medico-legal autopsy rules. *International Journal of Legal Medicine*, **113**, 1-14.
- Brosh-Nissimov T., M. Ingbir, I. Weintal, M. Fried and R. Porat, 2004: Central nervous system toxicity following topical skin application of lidocaine. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **60**, 683-684.
- Brunt T. M., S. Rigter, J. Hoek, N. Vogels, P. van Dijk and R. J. M. Niesink, 2009: An analysis of cocaine powder in The Netherlands: content and health hazards due to adulterants. *Addiction*, **104**, 798-805.
- Centini F., C. Fiore, I. Riezzo, R. Rossi and V. Fineschi, 2007: Suicide due to oral ingestion of lidocaine: a case report and review of the literature. *Forensic Science International*, **171**, 57-62.
- Chong C-F., C-C. Chen, H-P. Ma, Y-C. Wu, Y-C. Chen and T-L. Wang, 2005: Comparison of lidocaine and bronchodilator inhalation treatments for cough suppression in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Emergency Medicine Journal*, **22**, 429-432.
- Derlet R. W. and T. E. Albertson, 1989: Potentiation of cocaine toxicity with calcium channel blockers. *The American Journal of Emergency Medicine*, **7**, 464-468.
- Derlet R. W., T. E. Albertson and R. S. Tharratt, 1991: Lidocaine potentiation of cocaine toxicity. *Annals of Emergency Medicine*, **20**, 135-138.
- Drukker W., A. Schwarz and J. L. Vanherweghem, 1986: Analgesic nephropathy: an underestimated cause of end-stage renal disease. *The International Journal of Artificial Organs*, **9**, 219-246.

Literatur

- Dubach C. U., B. Rosner and T. Stürmer, 1991: An epidemiologic study of abuse of analgesic drugs. Effects of phenacetin and salicylate on mortality and cardiovascular morbidity (1968 to 1987). *New England Journal of Medicine*, **324**, 155-160.
- van Dyke C., P. Jatlow, J. Ungerer, P. Barash and R. Byck, 1979: Cocaine and lidocaine have similar psychological effects after intranasal application. *Life Sciences*, **24**, 271-274.
- EMCDDA; Selected issue 2007: Cocaine and crack cocaine: A growing public health issue. *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*, 1-32.
- Enna S. J. and L. S. Schanker, 1972: Absorption of drugs from the rat lung. *American Journal of Physiology*, **223**, 1227-1231.
- Ettinger N. A. and A. Albin, 1989: A Review of the respiratory effects of smoking cocaine. *The American Journal of Medicine*, **87**, 664-668.
- Feinstein A. R., L. A. J. Heinemann, D. Dalessio, J. M. Fox, J. Golstein, G. Haag, D. Ladewig and C. P. O'Brien, 2000: Do caffeine-containing analgesics promote dependence? A review and evaluation. *Clinical Pharmacology Therapeutics*, **68**, 457-467.
- Ferrer I. and E. M. Thurman, 2003: Liquid chromatography/time-of-flight/mass spectrometry (LC/TOF/MS) for the analysis of emerging contaminants. *Trends in Analytical Chemistry*, **22**, 750-756.
- Herre S., F. Pragst, B. Rießelmann, S. Roscher, J. Tenczer and E. Klug, 1999: Zur toxikologischen Bewertung der Lokalanästhetika Lidocain und Tetracain bei Drogentodesfällen. *Rechtsmedizin Springer Verlag*, **9**, 174-183.
- Hess C., N. Ritke, S. Broecker, B. Madea and F. Musshoff, 2013: Metabolism of levamisole and kinetics of levamisole and aminorex in urine by means of LC-QTOF-HRMS and LC-QqQ-MS. *Analytical Bioanalytical Chemistry*, **405**, 4077-4088.
- Hilberg T., Å. Ripel, L. Slørdal, A. Bjørneboe and J. Mørland, 1999: The extent of postmortem drug redistribution in a rat model. *Journal of Forensic Sciences*, **44**, 956-962.
- Hofmaier T., A. Luf, A. Seddik, T. Stockner, M. Holy, M. Freissmuth, G. F. Ecker, R. Schmidt, H. H. Sitte and O. Kudlacek 2014: Aminorex, a metabolite of the cocaine adulterant levamisole, exerts amphetamine like actions at monoamine transporters. *Neurochemistry International*, **73**, 32-41.
- Hollinger M., 1993: Drug-induced lung toxicity. *International Journal of Toxicology*, **12**, 31-47.
- Hsu W. H., 1980: Toxicity and drug interactions of levamisole. *Journal of American Veterinary Medical Association*, **176**, 1166-1169.
- Iten P., 1994: Fahren unter Drogen- oder Medikamenteneinfluss. Forensische Interpretation und Begutachtung. Institut für Rechtsmedizin der Universität Zürich. Rosch-Buch Hallstadt.
- Johnson G. R., 1982: A fatal case involving hydroxyzine. *Journal of Analytical Toxicology*, **6**, 69-70.
- Julien R. M., 1997: Drogen und Psychopharmaka. Spektrum Akademischer Verlag, 7. Auflage.

Literatur

- de Kanter R., P. Olinga, M. H. de Jager, M. T. Merema, D. K. F. Meijer and G. M. M. Groothuis, 1999: Organ slices as an in vitro test system for drug metabolism in human liver, lung and kidney. *Toxicology in Vitro*, **13**, 737-744.
- Karch S. B., 1989: The history of cocaine toxicity. *Human Pathology*, **20**, 1037-1039.
- Karch S. B., F. Mari, V. Bartolini and E. Bertol, 2012: Aminorex poisoning in cocaine abusers. *International Journal of Cardiology*, **158**, 344-346.
- Kielholz P., 1958: Abusus und Sucht mit phenacetinhaltigen Kombinationspräparaten. *Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften*, **14**, 168-171.
- Kolbrich E. A., A. J. Barnes, D. A. Gorelick, S. J. Boxd, E. J. Cone and M. A. Huestis, 2006: Major and minor metabolites of cocaine in human plasma following controlled subcutaneous cocaine administration. *Journal of Analytical Toxicology*, **30**, 501-510.
- Kwok S., J. L. Fischer and J. D. Rogers, 2008: Benzocaine and lidocaine induced methemoglobinemia after bronchoscopy: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, **2**, 1-4.
- Laffon M., C. Jayr, P. Barbry, Y. Wang, H. G. Folkesson, J. F. Pittet, C. Clerici and M. A. Matthay, 2002: Lidocaine induces a reversible decrease in alveolar epithelial fluid clearance in rats. *Anesthesiology*, **96**, 392-399.
- Lange, R. A. and D. Hillis, 2001: Cardiovascular complications of cocaine use. *The New England Journal of Medicine*, **345**, 351-358.
- Laposata E. A. and G. L. Mayo, 1993: A review of pulmonary pathology and mechanisms associated with inhalation of freebase cocaine ("crack"). *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology*, **14**, 1-9.
- Larocque A. and S. R. Hoffman, 2012: Levamisole in cocaine: Unexpected news from an old acquaintance. *Clinical Toxicology*, **50**, 231-241.
- Lee K. C., B. Ladizinski and D. G. Federmanc 2012: Complications associated with use of levamisole-contaminated cocaine: An emerging public health challenge. *Mayo Clinic Proceedings*, **87**, 581-586.
- Lee S-K., S-Y. Lee, S-W. In, H-K. Choi, M-A. Lim, K-H. Chung and H-S. Chung, 2003: Lidocaine intoxication: Two fatal cases. *Archives of Pharmacal Research*, **26**, 317-320.
- Leikin J. B. and W. A. Watson, 2003: Post-mortem toxicology: What the dead can and cannot tell us. *Journal of Toxicology*, **41**, 47-56.
- Maquardt H. und Schäfer S. G. 1994: *Lehrbuch der Toxikologie*. Wissenschaftsverlag Mannheim.
- Maurer H. H., C. Sauer and D. S. Theobald, 2006: Toxicokinetics of drugs of abuse: Current knowledge of the isoenzymes involved in the human metabolism of tetrahydrocannabinol, cocaine, heroin, morphine, and codeine. *Therapeutic Drug Monitoring*, **28**, 447-453.

Literatur

- McIntyre I. M., P. Mallett, A. Trochta and J. Morhaime, 2013: Hydroxyzine distribution in postmortem cases and potential for redistribution. *Forensic Science International*, **231**, 28-33.
- Michaud K., S. Grabherr, K. Shiferaw, F. Doenz, M. Augsburger and P. Mangin, 2014: Acute coronary syndroms after levamisol-adulterated cocaine abuse. *Journal of Forensic and Legal Medicine*, **21**, 48-52.
- Min L. and K. Deshpande, 2004: Diltiazem overdose haemodynamic response to hyperinsulinaemia-euglycaemia therapy: A case report. *Critical Care and Resuscitation*, **6**, 28-30.
- Mofenson H. C., T. R. Caraccio, H. Miller and J. Greenher, 1983: Lidocaine toxicity from topical mucosal application: with a review of the clinical pharmacology. *Clinical Pediatrics*, **22**, 190-192.
- Molina D. K. and V. M. Hargrove, 2011: Fatal Cocaine Interactions: A review of cocaine-related deaths in bexar county, texas. *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology*, **32**, 71-77.
- Moriya F. and Y. Hashimoto, 2004: Redistribution of diltiazem in the early postmortem period. *Journal of Analytical Toxicology*, **28**, 269-271.
- Neves O. and B. Nunes, 2008: Adulterants found in mixtures of illegal psychoactive drugs. *Blatt der Hochschule für Gesundheitswissenschaften*, **5**, 208-218.
- Niemann A., 1860: Über eine neue organische Base in den Cocablättern. *Archiv der Pharmazie*, **153**, 291-308.
- Odeneal II N. G., J. F. Casale and H. L. Wojno, 2004: Hydroxyzine: An analytical profile. *Microgram Journal*, **2**, 17-21.
- Pélissier-Alicot A-L., J-M. Gaulier, P. Champsaur and P. Marquat, 2003: Mechanisms underlying postmortem redistribution of drugs: A review. *Journal of Analytical Toxicology*, **27**, 533-544.
- Peters M. J., H. Morishima, J. M. Ward, C. J. Coakley, S. Kimura and F. J. Gonzalez, 1999: Role of CYP1A2 in the toxicity of long-term phenacetin feeding in mice. *Toxicological Sciences*, **50**, 82-89.
- Pounder D. J. and G. R. Jones, 1990: Post-Mortem drug redistribution - A toxicological nightmare. *Forensic Science International*, **45**, 253-263.
- Pufal E., M. Sykutera, G. Rochholz, H. W. Schütz, K. Sliwka and H.-J. Kaatsch, 2000: Determination of paracetamol (acetaminophen) in different body fluids and organ samples after solid-phase extraction using HPLC and an immunological method. *Fresenius' Journal of Analytical Chemistry*, **367**, 596-599.
- Punukollu G., R. M. Gowda, I. A. Khan and O. M. Dogan, 2003: Delayed presentation of calcium channel antagonist overdose. *American Journal of Therapeutics*, **10**, 132-134.

Literatur

- Raaflaub J. and U. C. Dubach, 1975: On the pharmacokinetics of phenacetin in man. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **8**, 261-265.
- Regenthal R., M. Krueger, C. Koeppel and R. Preiss, 1999: Drug levels: Therapeutic and toxic serum/plasma concentrations of common drugs. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, **15**, 529-544.
- Rivier L., 1981: Analysis of alkaloids in leaves of cultivated *Erythroxylum* and characterization of alkaline substances used during coca chewing. *Journal of Ethnopharmacology*, **3**, 313-335.
- Romano G., N. Barbera, C. Rossitto and G. Spadaro, 2002: Lethal diltiazem poisoning. *Journal of Analytical Toxicology*, **26**, 374 - 377.
- Rottman A.: *Erythroxylum - The coca plant ethnobotanical leaflets southern illinois university*, (www.ethnoleaflets.com/leaflets/coca.htm).
- Rowbotham M. C., W. D. Hooker, J. Mendelson and R. T. Jones, 1987: Cocaine-calcium channel antagonist interactions. *Psychopharmacology*, **93**, 152-154.
- Schmidbauer W. and J. von Scheidt, 2003: *Handbuch der Rauschdrogen. Nymphenburger in der F. A. Herbig Verlagsbuchhandlung GmbH*, 11. ergänzte und erweiterte Neuauflage.
- Shannon M., 1988: Clinical toxicity of cocaine adulterants. *Annals of Emergency Medicine*, **17**, 1243-1247.
- Shimomura E. T., G. D. Hodge and B. D. Paul, 2001: Examination of postmortem fluids and tissues for the presence of methylecgonidine. Ecgonidine, cocaine, and benzoylecgonine using solid-phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry. *Clinical Chemistry*, **47**, 1040-1047.
- Simons F. E. R., K. J. Simons and E. M. Frith, 1984: The pharmacokinetics and antihistaminic of the H₁ receptor antagonist hydroxyzine. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **73**, 69-75.
- Smith M. S., C. P. Verghese, D. G. Shand and E. L. C. Pritchett, 1983: Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of diltiazem. *American Journal of Cardiology*, **51**, 1369-1374.
- Spiehler V. R. and R. I. Fukumoto, 1984: Another fatal case involving hydroxyzine. *Journal of Analytical Toxicology*, **6**, 242-243.
- Tallarida C. S., E. Egan, G. D. Alejo, R. Raffa, R. J. Tallarida and S. M. Rawls 2014: Levamisole and cocaine synergism: A prevalent adulterant enhances cocaine's action in vivo. *Neuropharmacology*, **79**, 590-595.
- Tomashefski J. F. and J. A. Felo, 2004: The pulmonary pathology of illicit drug and substance abuse. *Current Diagnostic Pathology*, **10**, 413-426.
- Turner C. E., C. Y. Ma and M. A. Elsohly, 1981: Constituents of *Erythroxylum coca*. II. Gas-chromatographic analysis of cocaine and other alkaloids in coca leaves. *Journal of Ethnopharmacology*, **3**, 293-298.

Literatur

- Wang Z. and W. L. Woolverton, 2007: Self-administration of cocaine-antihistamine combination Super-additive reinforcing effects. *European Journal of Pharmacology*, **557**, 159-160.
- Wang Z. and W. L. Woolverton, 2009: Super-additive interaction of reinforcing effects of cocaine and H1-antihistamines in rhesus monkeys. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **91**, 590-595.
- Weiner A. L., M. J. Bayer, C. A. McKay, M. DeMeo and E. Starr, 1998: Anticholinergic poisoning with adulterated intranasal cocaine. *The American Journal of Emergency Medicine*, **16**, 517-520.
- Wiese J., E. Klug, V. Schneider, J. Tenczer and K-H. Beyer, 1988: Tödliche Diltiazemvergiftung. *Zeitschrift für Rechtsmedizin*, **100**, 271-276.
- Witschi H., 1990: Responses of the lung to toxic injury. *Environmental Health Perspectives*, **85**, 5-13.
- Yentis S. M. and K. V. Vlassakov, 1999: Vassily von Anrep, forgotten pioneer of regional anesthesia. *Anesthesiology*, **90**, 890-895.
- Zelis R. F. and E. L. Kinney, 1982: The pharmacokinetics of diltiazem in healthy american men. *American Journal of Cardiology*, **49**, 529-532.

Verzeichnisse

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Erythroxylum coca Lam. - junger Strauch (Quelle: infoamazonas.de), Blütenstand (Quelle: commons.wikimedia.org) und Blätter sowie Frucht (Quelle: de.hortipedia.com). 2
- Abbildung 2:** Strukturformel des aus den Cocablättern isolierten psychoaktiv wirkenden Alkaloids Cocain, Cocain in der Pulverform mit einer Rasierklinge für das Ziehen von „lines“ (Quelle: emcdda.europa.eu) und Cocain als freie Base („Crack“; Quelle: dea.gov). 2
- Abbildung 3:** Strukturformeln der in Cocainzubereitungen gefundenen Verschnittstoffe Lidocain, Procain und Benzocain (von links nach rechts). 5
- Abbildung 4:** Strukturformeln der in Cocainzubereitungen gefundenen Verschnittstoffe Articain, Tetracain und Mepivacain (von links nach rechts). 5
- Abbildung 5:** Strukturformeln der in Cocainzubereitungen gefundenen Verschnittstoffe Ibuprofen und Phenacetin (von links nach rechts). 6
- Abbildung 6:** Strukturformeln der in Cocainzubereitungen gefundenen Verschnittstoffe Ketamin, Paracetamol, Acetylsalicylsäure und Diacetylmorphin (von links nach rechts). 6
- Abbildung 7:** Strukturformeln der in Cocainzubereitungen gefundenen effektverstärkenden Verschnittstoffe Diltiazem, Hydroxyzin, Levamisol und Atropin (von links nach rechts). 7
- Abbildung 8:** Strukturformeln der in Cocainzubereitungen gefundenen Verschnittstoffe Phenmetrazin, Pholedrin und Ephedrin (von links nach rechts). 8
- Abbildung 9:** Strukturformeln der in Cocainzubereitungen gefundenen Verschnittstoffe Amphetamin, MDMA, Methamphetamin und Coffein (von links nach rechts). 8
- Abbildung 10:** Anatomie der Lunge (Quelle: nichtraucherschutz.de). 9
- Abbildung 11:** Funktionsschema eines HPLC-ESI-TOF/MS-Systems (Quelle: chem.unipotsdam.de). Das HPLC-Gerät wurde hier nicht explizit dargestellt. 11
- Abbildung 12:** Hämatoxylin-Eosin-Färbung der Lungenschnitte mit 200-facher Vergrößerung. Erste Reihe von links nach rechts: Fall 1, 2 und 3. Darunter zweite Reihe: Fall 4, 5 und 6 (hier mit Eisenfärbung). In der letzten Reihe Fall 10, Fall 11 und zum Vergleich das Bild einer gesunden Lunge mit Kohlepartikeleinlagerungen (Quelle: histonet2000.de; Präparat Nr. 04C, mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Ilse Vollmar-Hesse). Die Lungengewebe der Fälle 8 und 9 waren nicht mehr verfügbar. Das Lungengewebe des Falles 7 war postmortal so verändert, dass eine Auswertung nicht mehr möglich war. Das Zytoplasma ist in rosa dargestellt, die Zellkerne in blau-violett. 23
- Abbildung 13:** LC-TOF/MS-Chromatogramm des Lungengewebes aus Fall 1 mit den nachgewiesenen Substanzen. Bei allen anderen dargestellten Signalen handelt es sich um endogene oder nicht identifizierte Verbindungen. 24

Verzeichnisse

- Abbildung 14:** Kalibrationsgeraden der Analyten in Blut (linke Spalte) und Lungengewebe (rechte Spalte). Von oben nach unten Levamisol (Lev), Hydroxyzin (Hyd), Diltiazem (Dil), Phenacetin (Phe), Lidocain (Lid), Articain (Art), Procain (Pro), Ketamin (Ket), Atropin (Atr) und Cocain (Coc). Die Geradengleichungen und Bestimmtheitsmaße (R^2) sind jeweils in den Diagrammen angegeben. 26
- Abbildung 15:** Kalibrationsgeraden von Hydroxyzin (Hyd), Phenacetin (Phe), Levamisol (Lev), Diltiazem (Dil) und Lidocain (Lid) in Serum. Die Geradengleichungen und Bestimmtheitsmaße (R^2) sind jeweils in den Diagrammen angegeben. 28
- Abbildung 16:** Vergleich der Lidocainkonzentrationen in Lungengeweben (blau), Herzbluten (rot) und Schenkelvenenbluten (grün) der Fälle 2, 3, 7, 10 und 11. Zusätzlich wurden die Herzblut-zu-Schenkelvenenblut- (HB/SVB; dunkelrot) und die Lungengewebe-zu-Schenkelvenenblut-Quotienten (LG/SVB; dunkelblau) angegeben. 46
- Abbildung 17:** Vergleich der Phenacetinkonzentrationen in Lungengeweben (blau), Herzbluten (rot) und Schenkelvenenbluten (grün) der Fälle 1, 2, 3 und 10 in logarithmischer Auftragung. Zusätzlich wurden die Herzblut-zu-Schenkelvenenblut- (HB/SVB; dunkelrot) und die Lungengewebe-zu-Schenkelvenenblut-Quotienten (LG/SVB; dunkelblau) angegeben. 46
- Abbildung 18:** Vergleich der Levamisolkonzentrationen in Lungengeweben (blau), Herzbluten (rot) und Schenkelvenenbluten (grün) der Fälle 1 - 11 in logarithmischer Auftragung. Zusätzlich wurden die Herzblut-zu-Schenkelvenenblut- (HB/SVB; dunkelrot) und die Lungengewebe-zu-Schenkelvenenblut-Quotienten (LG/SVB; dunkelblau) angegeben. 47
- Abbildung 19:** Vergleich der Diltiazemkonzentrationen in Lungengeweben (blau), Herzbluten (rot) und Schenkelvenenbluten (grün) der Fälle 4, 5, 8 und 10. Zusätzlich wurden die Herzblut-zu-Schenkelvenenblut- (HB/SVB; dunkelrot) und die Lungengewebe-zu-Schenkelvenenblut-Quotienten (LG/SVB; dunkelblau) angegeben. 48
- Abbildung 20:** Vergleich der Hydroxyzinkonzentrationen in Lungengeweben (blau), Herzbluten (rot) und Schenkelvenenbluten (grün) der Fälle 1 - 4, 6 - 8 und 10 in logarithmischer Auftragung. Zusätzlich wurden die Herzblut-zu-Schenkelvenenblut- (HB/SVB; dunkelrot) und die Lungengewebe-zu-Schenkelvenenblut-Quotienten (LG/SVB; dunkelblau) angegeben. 48
- Abbildung 21:** Vergleich der nachgewiesenen Verschnittstoffkonzentrationen im Serum von 7 Fällen (A - G) bei denen eine hohe Cocain- bzw. Benzoylkonzentration gemessen wurde in logarithmischer Auftragung. 57
- Abbildung 22:** Vergleich der nachgewiesenen Verschnittstoffkonzentrationen im Serum von 7 Fällen (H - N) bei denen eine niedrige Cocain- bzw. Benzoylkonzentration gemessen wurde. 57

Verzeichnisse

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Typische Verschnittstoffe in Cocainzubereitungen mit ihren Summenformeln und der monoisotopischen Masse als $[M+nH]^+$.	13
Tabelle 2: LoD und LoQ von Phenacetin, Lidocain, Diltiazem, Levamisol, Hydroxyzin, Procain, Cocain, Articain, Atropin und Ketamin für die Matrix Blut und Lungengewebe.	27
Tabelle 3: Analysenergebnisse des untersuchten Herzblutes (HB), Schenkelvenenblutes (SVB) und Lungengewebes (LG) für Fall 1.	29
Tabelle 4: Analysenergebnisse des untersuchten Herzblutes (HB), Schenkelvenenblutes (SVB), Lungengewebes (LG) und Urins für Fall 2.	30
Tabelle 5: Analysenergebnisse des untersuchten Herzblutes (HB), Schenkelvenenblutes (SVB), Lungengewebes (LG) und Urins für Fall 3.	30
Tabelle 6: Analysenergebnisse des untersuchten Herzblutes (HB), Schenkelvenenblutes (SVB) und Lungengewebes (LG) für Fall 4.	31
Tabelle 7: Analysenergebnisse des untersuchten Herzblutes (HB), Schenkelvenenblutes (SVB), Lungengewebes (LG) und Urins für Fall 5.	32
Tabelle 8: Analysenergebnisse des untersuchten Herzblutes (HB), Schenkelvenenblutes (SVB), Lungengewebes (LG) und Urins für Fall 6.	33
Tabelle 9: Analysenergebnisse des untersuchten Herzblutes (HB), Schenkelvenenblutes (SVB), Lungengewebes (LG) und Urins für Fall 7.	33
Tabelle 10: Analysenergebnisse des untersuchten Herzblutes (HB), Schenkelvenenblutes (SVB) und Lungengewebes (LG) für Fall 8.	34
Tabelle 11: Analysenergebnisse des untersuchten Herzblutes (HB), Schenkelvenenblutes (SVB), Lungengewebes (LG) und Urins für Fall 9.	35
Tabelle 12: Analysenergebnisse des untersuchten Herzblutes (HB), Schenkelvenenblutes (SVB), Lungengewebes (LG) und Urins für Fall 10.	36
Tabelle 13: Analysenergebnisse des untersuchten Herzblutes (HB), Schenkelvenenblutes (SVB), Lungengewebes (LG) und Urins für Fall 11.	37
Tabelle 14: HB/SVB- und LG/SVB- Quotienten für Levamisol, Hydroxyzin, Diltiazem, Phenacetin und Lidocain.	47
Tabelle 15: Analysenergebnisse der Seren (Fälle A - N).	58
Tabelle 16: Analysenergebnisse der Herzblutproben (Fälle 1 - 11).	59

Verzeichnisse

Tabelle 17: Nachweis- (LoD) und Bestimmungsgrenzen (LoQ) für Phenacetin, Lidocain, Diltiazem, Levamisol, Hydroxyzin, Procain, Cocain, Articain, Atropin und Ketamin in Blut und Lungengewebe. 65

Table 18: Limits of detection (LoD) and of quantification (LoQ) for phenacetin, lidocaine, diltiazem, levamisole, hydroxyzine, procaine, cocaine, articaine, atropine, and ketamine for blood and lung tissue. 66

Verzeichnisse

Abkürzungsverzeichnis

Alpraz	Alprazolam
7-A-Clon	7-Aminoclonazepam
7-A-Flu	7-Aminoflunitrazepam
Art	Articain
Atr	Atropin
AV-Knoten	Atrioventrikularknoten
BAK	Blutalkoholkonzentration
BE	Benzoylecgonin
BtM	Betäubungsmittel
Chlorpro	Chlorprothixen
Coc	Cocain
Cocaeth	Cocaethylen
Cod	Codein
Cof	Coffein
COPD	chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
Coti	Cotinin
Diaz	Diazepam
Dil	Diltiazem
EDDP	2-Ethylidin-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidin
ESI	Elektrosprayionisation
GC	gas chromatography (Gaschromatographie)
GTFCh	Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie
HB	Herzblut
HPLC	high performance liquid chromatography (Hochleistungsflüssigkeitschromatographie)
Hyd	Hydroxyzin
ISTD	interner Standard
Ket	Ketamin
LC	liquid chromatographie (Flüssigkeitschromatographie)
Lev	Levamisol

Verzeichnisse

LG	Lungengewebe
Lid	Lidocain
LoD	limit of detection (Nachweisgrenze)
LoQ	limit of quantification (Bestimmungsgrenze)
MAM	6-Monoacetylmorphin
Meth	Methadon
mmu	milli mass unit
Mor	Morphin
MS	mass spectrometry (Massenspektrometrie)
m/z	Masse / Ladungs-Verhältnis
Napro	Naproxen
n.b.	nicht bestimmt
Nik	Nikotin
Nor	Nordazepam
Nosc	Noscapin
Oxa	Oxazepam
p. a.	pro analysi
Par	Paracetamol
Phe	Phenacetin
pos	positiv
Pro	Procain
Sild	Sildenafil
SVB	Schenkelvenenblut
Q	Quadrupol
rpm	revolutions per minute (Umdrehung pro Minute)
$t_{1/2}$	Halbwertszeit
Tem	Temazepam
THC	Δ^9 -Tetrahydrocannabinol
11-OH-THC	11-Hydroxy- Δ^9 -tetrahydrocannabinol
THC-COOH	11-Nor-9-carboxy- Δ^9 -tetrahydrocannabinol
Theob	Theobromin
Theoph	Theophyllin

Verzeichnisse

TOF	time-of-flight
v/v	volume per volume (Volumenprozent)
x	nicht nachgewiesen
ZNS	zentrales Nervensystem

Danksagung

Ich möchte Herrn Prof. Dr. rer. nat. Th. Daldrup für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit zur praktischen Durchführung der analytischen Methoden in der forensisch-toxikologischen Abteilung des Instituts für Rechtsmedizin der Universität Düsseldorf danken.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Dr. rer. nat. H. Mahler vom Landeskriminalamt in Düsseldorf u. a. für die Co-Betreuung, das Engagement, die fachliche Beratung, die wertvollen Ratschläge und Hinweise, die Begleitung, die immerwährende Geduld, das humorvolle Arbeitsklima, die morgendlichen und abendlichen diskussionsreichen Fahrten von zu Hause zum Amt und zurück ☺ bedanken.

Bei Herrn Dr. rer. nat. D. Seinsche vom Landeskriminalamt in Düsseldorf möchte ich mich für die Realisierung der Arbeit hinsichtlich der Bereitstellung von Geräten bzw. der Messzeit bedanken.

Darüber hinaus möchte ich bei Prof. Dr. rer. nat. P. Proksch für die unterstützende Aufgabe des Mentors bedanken.

Dann möchte ich mich natürlich ganz besonders bei Gerd bedanken. Also danke lieber Gerd für die Bewältigung aller organisatorischen Angelegenheiten, aller Hilfestellungen bezüglich der Messungen am LC-TOF/MS, aller mathematischen Denkanstöße ☺ (du weißt was ich meine), für alle sinnvollen und nicht sinnvollen Gespräche, alle Mittagspausen in sämtlichen Imbisstuben rund um die Völklingerstraße und für alles was ich vergessen habe zu erwähnen.

Weiterhin danke ich Detlef, Reiner, Irmgard, Linda, Marina und allen weiteren Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Abteilung 51.2 bis.... für das nette Arbeitsklima, die Hilfsbereitschaft, die Bewältigung aller softwaretechnischen Probleme, alle Gespräche und Diskussionen.

Meinem Kräuter-Monk Oli danke ich für die Hilfe bei der Planung der Methoden-Validierung (was war noch mal der Arbeitsbereich?), die Hilfe bei der Nachvollziehbarkeit meiner

Berechnungen zur Validierung, für die aufmunternden Worte, wenn mal wieder alles schief zu gehen drohte, für die Hilfe bei allen computertechnischen Problemen, für die Geduld, die Erklärungen zur Z-DNA und die lustige Zeit.

Benno und Blazenska möchte ich für die Hilfestellungen bei den histologischen Schnitten der Lungen und für die zahlreichen Ratschläge danken.

Bei Anja bedanke ich mich für die Bewältigung aller organisatorischen Probleme, die aufmunternden Worte, für die netten Gespräche und für die netten kleinen „Mitbringsel“ aus den Mittagspausen ☺. Bei Bernd für die aufbauenden Worte und die ständigen abendlichen Fahrten zu meinem Auto auf dem Unigelände, wenn es mal wieder viel zu spät im Institut geworden ist. Bei Annette für die netten kleinen Gesten. Bei allen weiteren Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern aus dem Institut für Rechtsmedizin bedanke ich mich für das Verständnis bei der Benutzung der Geräte bzw. für die eingeräumte Zeit und für das nette Arbeitsklima und die tollen Gespräche.

Danken möchte ich natürlich auch meiner Familie, auch wenn ihr in all den Jahren nicht so ganz verstanden habt, wo ich mich gerade aufhalte (ihr wisst was ich meine) und was ich den ganzen Tag so mache. Ich bin auf jeden Fall jetzt damit fertig. Also danke Mama, Papa, Kathi, Josua und Marek für die jahrelange Geduld, die Unterstützung in allen Lebenslagen und während der gesamten Zeit meines Studiums.

Last but not least möchte ich natürlich insbesondere noch meinem Freund Daniel danken. Danke, dass du in all den Jahren zu mir gestanden hast, mich unterstützt und meine immer wechselnden Stimmungsschwankungen ertragen hast. Danke, danke, danke. Jetzt habe ich/haben wir es endlich geschafft.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit mit dem Thema

*Nachweis von Cocainverschnittstoffen in humanem Lungengewebe und Blut mittels LC-TOF/MS
und deren toxikologische Relevanz*

selbstständig verfasst habe und keine anderen als die hier angegebenen Hilfsmittel verwendet und Zitate als diese kenntlich gemacht habe.

Die Dissertation wurde bislang an keiner anderen Fakultät und keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass keine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades vorliegt.

Datum

Unterschrift