

Drogenanalytik im Wandel

Aktuelle Trends und Herausforderungen

Prof. Dr. Volker Auwärter, Dr. Merja Neukamm, Institut für Rechtsmedizin, Universitätsklinikum Freiburg



Die große Anzahl neuartiger Drogen erfordert hochsensitive, alternative Nachweisverfahren.

Die Untersuchung biologischer Proben zur Detektion eines Konsums berauschender Mittel spielt für klinische und forensische Fragestellungen eine wichtige Rolle (Tab. 1). In der Klinik stehen die Abklärung akuter Intoxikationen und die Überwachung der Drogenabstinenz – beispielsweise im Kontext einer Opioidsubstitution – im Vordergrund. Im forensischen Bereich kommt der Abstinenzkontrolle die größte Bedeutung zu. Das analytische Spektrum hier ist umfangreich und muss laufend mit den Entwicklungen auf dem Drogenmarkt Schritt halten. Die Anforderungen an die Nachweisverfahren sind enorm hoch – insbesondere für die Abstinenzkontrolle, wo geringste Substanzkonzentrationen aufzuspiüren sind. Als Folge der großen Anzahl neuartiger Drogen müssen etablierte Nachweismethoden zunehmend durch alternative analytische Verfahren ergänzt bzw. ersetzt werden. Der Beitrag liefert einen umfassenden Einblick in die Herausforderungen einer modernen Drogentestung.

Drogenanalytik in Klinik und Forensik

Die forensisch-toxikologische Analytik stützt sich in der Regel auf zwei Verfahren mit unterschiedlichen physikalisch-chemischen Messprinzipien. Diese müssen konkordante Ergebnisse liefern. Hintergrund sind die sehr hohen Anforderungen hinsichtlich Nachweissicherheit („Gerichtsverwertbarkeit“) und Sensitivität der Methoden. Die strengen Qualitätsanforderungen sind in spezifischen Richtlinien festgehalten (RiLi GTFCh, s. Glossar).

Die Analytik erfolgt meist in zwei Schritten

- Immunchemisches Screening: Fehlen konkrete Hinweise auf die eingenommenen Substanzen, erfolgt im ersten Schritt meist ein schnelles, automatisiertes immunchemisches Screening auf die am weitesten verbreiteten Rauschmittel (Amphetaminderivate, Kokain, Opiate, Cannabis) und auf Arzneistoffe, wie Benzodiazepine und Methadon.

Hierbei lassen sich Kreuzreaktivitäten der Antikörper für chemisch-strukturell ähnlich aufgebaute Substrate nutzen, um qualitative Hinweise (positiv/negativ) auf vorliegende Substanzklassen zu gewinnen.

- Massenspektrometrische Bestätigungsanalyse: Im zweiten Schritt wird auf die Einzelstoffe der positiven Substanzklassen geprüft. Hierfür kommen ausschließlich massenspektrometrische Methoden nach chromatographischer Trennung zum Einsatz, wie z. B. GC-MS oder LC-MS/MS (s. Glossar). Diese liefern – insbesondere bei der Analyse von Serumproben – präzise Substanzkonzentrationen und ermöglichen eine Bewertung in Bezug auf gesetzliche Grenzwerte, z. B. beim folgenlosen Fahren unter Einfluss von berauschenden Mitteln oder bei Fragestellungen zur Fahrtüchtigkeit oder Schuldfähigkeit.



*Klinische Drogenanalytik :
notfallmäßige Abklärung akuter
Intoxikationen.*

*Forensische Drogenanalytik:
Konsum- bzw.
Abstinenzkontrolle.*

Beim *klinischen* Drogenscreening geht es um die notfallmedizinische Abklärung akuter Drogenintoxikationen. Diese Diagnostik ist Fundament einer ggf. lebensrettenden Behandlung, dementsprechend liegt der Fokus auf schneller Analytik im Serum mit relativ hohen Cut-offs. Eine exakte Quantifizierung kann im Normalfall unterbleiben.

Auch bei den Parametern bestehen Unterschiede: Während sich die Analytik im klinischen Kontext (Tab. 1) meist auf die klassischen illegalen Drogen wie Amphetaminderivate, Kokain, Opiate und Cannabis beschränkt, muss die Forensik ein weit größeres Substanzspektrum abdecken. Dieses umfasst zusätzlich zentralwirksame Arzneistoffe (z. B. Antikonvulsiva, Psychopharmaka) und Drogen wie Gammahydroxybuttersäure (GHB) oder Halluzinogene (LSD, Psilocin).

Neue Drogen – neue Anforderungen

In den letzten Jahren sind Justizvollzug sowie forensisch-psychiatrische und suchtmittelmedizinische Einrichtungen zunehmend mit den sogenannten "neuen psychoaktiven Stoffen" (NPS, s. Glossar) konfrontiert. Auch

für das Drogenscreening ist dies eine besondere Herausforderung, weil NPS mit anti-körperbasierten Verfahren nicht oder nur unzureichend detektiert werden können.¹

Während für chemisch-strukturell von Amphetamin oder MDMA (s. Glossar) abgeleitete Stoffe teilweise Kreuzreaktivität zu klassischen immunchemischen Tests besteht und einige Tests für Cathinonderivate (s. Glossar) kommerziell verfügbar sind, bereitet der Nachweis synthetischer Cannabinoide besonders große Probleme. Dies liegt an der hohen Variabilität der chemischen Strukturen sowie der durch die hohe Potenz der Substanzen bedingte, niedrige Wirkstoff-

konzentration. Zum Nachweis eines Konsums müssen daher hier neue Wege beschritten werden. In Frage kommen Assays, die auf einer Bindung an Cannabinoidrezeptoren beruhen oder auch zellbasierte Ansätze, die eine agonistische Aktivität an den Zielrezeptoren in ein Messsignal umwandeln.² Bisher sind solche Methoden jedoch nicht für den routinemäßigen Einsatz geeignet.

Abstinenzkontrolle aus Urin

Grundsätzlich lässt sich ein Drogenkonsum aus unterschiedlichen biologischen Proben nachweisen. Je nach Fragestellung und Zielsubstanz kommen z. B. Blut (Serum), Urin oder Haare in Betracht.

Klinik	Forensik
<ul style="list-style-type: none"> • Abklärung einer akuten Drogenintoxikation • Monitoring Substitutionstherapie • Abstinenzkontrolle potentieller Transplantatempfänger • Arbeitsmedizinische Fragestellungen 	<ul style="list-style-type: none"> • Feststellung des Konsums illegaler Drogen • Drogenkonsum im Kontext von Straftaten oder anderen Gerichtsverfahren (z. B. Familiengericht) • Abstinenzkontrolle bei Fahreignungsbegutachtung • Workplace drug testing – gezielte Drogenkontrolle bei Berufsgruppen mit Sicherheitsaufgaben • <i>Post-mortem</i>-Toxikologie zur Klärung der Todesursache

Tab. 1: **Indikationen zur Drogenanalytik**

Die forensische Analytik muss die Anforderungen der Gerichtsverwertbarkeit erfüllen.



Für Fragestellungen zur Abstinenz ist Urin das bevorzugte Untersuchungsmaterial, da – sofern auch Metaboliten berücksichtigt werden – mit einer gegenüber Blut deutlich längeren Nachweisbarkeit eines Konsums zu rechnen ist. Die Metabolitenanalytik ist insbesondere für Cannabinoide (sowohl für synthetische als auch für den Cannabishauptwirkstoff THC, s. Glossar) und Kokain erforderlich.

An Urinscreenings für die Fahreignungsbeurteilung sind besonders hohe Anforderungen zu stellen. Im Rahmen von Abstinenzkontrollprogrammen werden die Probanden von der Prüfstelle telefonisch aufgefordert, am selben Tag oder spätestens am Folgetag zu einer Urinabgabe zu erscheinen.

Die anschließenden Laboruntersuchungen müssen sich streng nach den „Beurteilungskriterien zur Fahreignungsdiagnostik“ richten.³ Eine wichtige Voraussetzung dabei ist, dass die eingesetzten Analyseverfahren deutlich niedrigere Konzentrationen der Zielanalyte sicher erfassen, als das bei klinischen Untersuchungen üblich ist.

Der Konsum von Drogen oder Alkohol ist im Regelfall – je nach Menge und Nachweisempfindlichkeit des Verfahrens – mehrere Stunden bis einige Tage in Urinproben nachweisbar. Nach Aufnahme steigt die Konzentration der jeweiligen Stoffe auf ein Maximum und fällt dann kontinuierlich ab. Screening und Bestätigungsanalyse (s. o.) sollten empfindlich genug sein, um auch

einen einige Tage zurückliegenden Konsum sicher zu erfassen.

Zur Urteilsbildung in der medizinisch-psychologischen Fahreignungsdiagnostik² wurden bei den quantitativen Methoden für die Zielanalyte verbindliche „Mindestanforderungen an die Bestimmungsgrenzen für chromatographische, identifizierende Verfahren“ festgelegt (Tab. 2). Für Screeningverfahren (immunchemische oder andere) ist im Rahmen einer Validierung die Einhaltung dieser „Mindestanforderungen“ nachzuweisen. Die Richtlinien der GTFCh sehen vor, authentische Proben mit niedrigen Konzentrationen im Grenzbereich (Tab. 2) zu untersuchen. Dabei darf bei dem jeweils gewählten Cut-off maximal eine von zehn Proben im Screeningverfahren *falsch* negativ ausfallen. Positive Resultate müssen in jedem Fall bestätigt werden, somit identifiziert die anschließende Bestätigungsanalyse *falsch* positive Screeningergebnisse als richtig negativ und ermöglicht einen korrekten Befund.

Wie soll der Cut-off-Wert im Rahmen einer Validierung von Screeningverfahren sinnvoll festgelegt werden? Eine Spezifität von 100 % wäre zur Vermeidung zusätzlicher (entbehrlicher) Bestätigungsanalysen zwar wünschenswert, ist aber für viele Analytgruppen praktisch nicht erreichbar. Der

Substanz	Bestimmungsgrenze
Cannabinoide (THC-COOH nach Hydrolyse)	10 ng/ml
Opiate (Morphin, Codein nach Hydrolyse)	25 ng/ml
Kokain (Benzoyllecgonin)	30 ng/ml
Amphetaminderivate (Amphetamin, Methamphetamin, MDMA, MDEA, MDA)	50 ng/ml
Benzodiazepine (Nordiazepam, Oxazepam, Hydroxy-Alprazolam, Hydroxy-Bromazepam, 7-Aminoflunitrazepam, Lorazepam)	50 ng/ml
Ethylglucuronid (EtG): Nicht-oxidatives Abbauprodukt von Ethanol, das als Konsummarker mit verlängerter Nachweisbarkeit eingesetzt wird	100 ng/ml

Tab. 2: **Mindestanforderung an die Bestimmungsgrenzen für die Urinanalytik im Rahmen von Abstinenzkontrollen zur Fahreignungsdiagnostik**

Fokus sollte klar auf einer hohen Sensitivität liegen, da (falsch) negative Befunde keine Bestätigung mehr erhalten und ein vorangegangener Drogen- oder Alkoholkonsum dementsprechend unerkant bliebe. Auch bei Alkohol- oder Drogenscreenings, die zur Überwachung der Abstinenz potentieller Transplantatempfänger erfolgen, sind hohe Nachweisempfindlichkeiten sinnvoll. Demgegenüber sind beim „Workplace drug testing“, das bei Berufsgruppen zur Anwendung kommt, bei denen die *akute* Beeinträchtigung der Arbeitnehmer ein Sicherheitsrisiko darstellt oder andere Personen gefährdet, weniger empfindliche Verfahren vertretbar.

Häufig werden für immunchemische Screeningverfahren vom Hersteller evaluierte Kits mit angegebener Präzision, Richtigkeit und Kreuzreaktivität eingesetzt. Für den Alkoholparameter Ethylglucuronid (EtG) sowie die Cannabinoide, Opiate und das Kokain sind in der Regel Cut-offs verfügbar, die Urinproben mit grenzwertigen Analytkonzentrationen sicher identifizieren, ohne falsch positive Befunde zu erzeugen. Bei Amphetaminderivaten, Benzodiazepinen und dem Methadonmetaboliten EDDP (s. Glossar) ist dagegen aufgrund möglicher Kreuzreaktionen mit endogenen Stoffen von geringeren Spezifitäten auszugehen. Bei diesen Analyten wird es daher immer zu einem teilweise erheblichen Anteil *falsch* positiver Befunde kommen, die erst durch die Bestätigungsanalyse aufgedeckt werden.

Diese Erkenntnisse wurden in einer aktuellen Publikation für KIMS-Immunoassays (s. Glossar) auf dem cobas c 501 Analyzer (Roche Diagnostics) bestätigt: Für alle Analyten – mit Ausnahme EDDP – wurde eine 100%ige Sensitivität erreicht.⁴ Die *falsch* positive Rate lag für alle Analytengruppen unter 8 %, lediglich für Amphetaminderivate bei 39 % und für Benzodiazepine bei 22 %. Diese geringeren Spezifitäten bei niedrigen Cut-offs liegen in der Natur der Sache, da

ein und derselbe Test diverse Analytderivate erkennen soll und endogene Komponenten Kreuzreaktivitäten verursachen.

Alkoholscreening aus Haaren

Der Nachweis einer Alkoholaufnahme über den Parameter EtG kann in Urinproben erfolgen, als Abstinenzbeleg werden aber auch entsprechende Haaranalysen anerkannt. Untersucht wird hierbei ein Abschnitt von 3 cm, gemessen ab der Kopfhaut. Während bereits die Zufuhr sehr geringer Alkoholmengen zur Ausscheidung relevanter EtG-Mengen und damit einem positiven Nachweis führen kann (Mindestanforderungen an die Bestimmungsgrenze nach CTU-Kriterien: 100 ng/ml) lässt sich in Haarproben auch nach moderatem Konsum häufig kein EtG nachweisen. Die Entscheidungsgrenze beträgt hier 7 pg/mg, niedrigere Werte werden nicht als Widerspruch zu einem Alkoholkonsum gewertet. Dem gegenüber sprechen Konzentrationen von ≥ 30 pg EtG/mg für einen chronisch erhöhten Alkoholkonsum von mehr als 60 g Ethanol pro Tag. In der forensischen Praxis können solche Ergebnisse beispielsweise als Beleg für das Vorliegen einer Alkoholtoleranz herangezogen werden.

Fazit

Immunchemische Assays liefern im klassischen Drogenspektrum wertvolle Unterstützung zur Beantwortung vieler klinischer und forensischer Fragestellungen. Andererseits verändern sich „Modetrends“ auf dem Drogenmarkt und damit die nachzuweisenden Substanzen rasch und permanent. Neue immunchemische Screeningtests müssen somit „retrospektiv“ entwickelt sowie – um die strengen Anforderungen zu erfüllen – aufwändig evaluiert werden und können daher mit den Marktgegebenheiten nicht immer Schritt halten. Aus diesem Grund werden massenspektrometrische Screeningverfahren in Klinik und Forensik künftig verstärkt zum Einsatz kommen.

Glossar

GTFCh: Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie

GC-MS: Gaschromatographie-Massenspektrometrie

LC-MS/MS: Liquid-Chromatographie-Massenspektrometrie/Massenspektrometrie (Liquid-Chromatographie mit Tandem Massenspektrometrie)

NPS („Designerdrogen“): Neue psychoaktive Substanzen, wie z. B. Methylenedioxypropylvaleron (MDPV), „Kräutermischungen“, „Badesalze“

MDMA (3,4-Methylenedioxy-N-methylamphetamin): Umgangssprachlich auch „Ecstasy“ (Pillen) oder „Molly“ (Pulver)

Cathinonderivate: strukturell von dem stimulierenden Amphetaminderivat Cathinon abgeleitete Stoffe wie Mephedron (NPS) oder Bupropion (ein Antidepressivum)

THC: Δ^9 -Tetrahydrocannabinol

EDDP: 2-Ethylidin-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidin

KIMS-Assay: Kinetic interaction of microparticles in solution assay

Literatur

- 1 Franz F et al: Clin Chem Lab Med (2017); 55(9):1375–1384
- 2 Cannaert A et al: Analytical Chemistry (2017); 89(17):9527–9536
- 3 Schubert W, Mattern R (Hrsg.): Beurteilungskriterien – Urteilsbildung in der medizinisch-psychologischen Fahreignungsdiagnostik. Kirschbaum Verlag, Bonn (2008)
- 4 Neukamm M et al: Drug Testing and Analysis (2017); 9(8):1217–1223

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. rer. nat. Dipl.-Chem. Volker Auwärter
Laborleiter Forensische Toxikologie
Institut für Rechtsmedizin
Forensische Toxikologie
Universitätsklinikum Freiburg
Albertstr. 9
79104 Freiburg
volker.auwaerter@uniklinik-freiburg.de