

"Maßregelvollzug und Sucht" – Zwangsheilung oder heilender Zwang?

LWL-Klinik Dortmund, 18. Mai 2017

Neue und alte Drogen – Nachweisproblematik und Bedeutung im klinischen Alltag

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

volker.auwaerter@uniklinik-freiburg.de

Alkoholkonsummarker

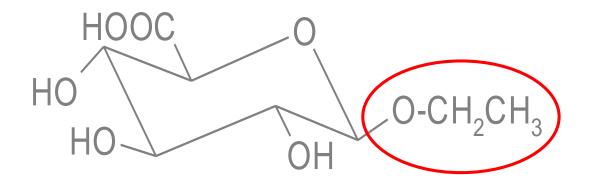
Indirekte Alkoholkonsummarker

- γ-Glutamyltransferase (γ-GT)
- Carbohydrate Deficient Transferrin (CDT)
- Mittleres korpuskuläres Erythrocytenvolumen (MCV)
- Methanol

Direkte Alkoholkonsummarker

- Ethanol
- Ethylglucuronid (EtG)
- Ethylsulfat (EtS)
- Phosphatidylethanol (PEth)





- Spezifisches Abbauprodukt des Ethanolstoffwechsels
- Entstehung durch Konjugation von aktivierter Glukuronsäure mit Ethanol
- In vielen Körperflüssigkeiten und Geweben nachweisbar
- Für forensische Zwecke vor allem Bestimmung in Urin und Haarproben



- Verstoffwechselungsanteil des aufgenommenen Ethanols:
 0,02-0,04 %
- Uridindiphosphatglukuronosyltransferase mit großen interindividuellen Unterschieden
- Bei einigen Individuen (bisherige Datenlage < 10 %)
 fehlende Ausscheidung von EtG im Urin



- Maximalwerte im Serum 0,5-3,5 h nach dem Gipfelpunkt der Blutalkoholkonzentrationen
- linearer Abfall der EtG-Werte im Serum bis zum Abschluss des Ethanolabbaus, danach exponentielle Elimination
- Nachweis von EtG im Urin frühestens ca. 1 h nach Trinkbeginn, Maximalwerte 5-7 h nach Trinkbeginn
- Dauer der Nachweisbarkeit in Serum und Urin abhängig von der konsumierten Alkoholmenge
- im Urin bis ca. 100 Stunden detektierbar (Konsummenge!)
- Abstinenznachweis durch Haaranalyse über die "kopfhautnahen 3 cm" zulässig (Aussage für ca. 3 Monate)



Nachweis in Haarproben:

- Weniger sensitiv als in Urin oder Serum
- Bei abschnittsweiser Aufarbeitung Nachvollziehbarkeit des Trinkverhaltens im Zeitverlauf möglich
- EtG-Konzentrationen > 7 pg/mg Haar sprechen gegen strikte Abstinenz
- EtG-Werte < 30 pg/mg Haar bei sozialem Trinkverhalten
- Kein Zusammenhang mit der Haarfarbe
- Unterschiedliche Einlagerung von EtG in Kopf- und Körperbehaarung (v. a. Schamhaar)



Abstinenzkontrolle:

- Psychiatrische Alkoholentwöhnungstherapien
- Vor Transplantationen
- Medizinisch-psychologische Fahreignungsdiagnostik
- "Workplace-Monitoring"-Programme

Grenzwert Urin: 100 ng/ml



Spezifität:

- Zunächst mit 100 % angenommen
- Beobachtung von "falsch-positivem" EtG-Nachweis bei gleichzeitigem Vorliegen von Glukuronidase-positiven Mikroorganismen sowie Zucker im Urin
- Ergebnis des Urintests abhängig von der aufgenommenen Ethanolmenge und dem verstrichenen Zeitintervall (Sensitivität -> kurzfristige Einbestellung erforderlich, Stabilität)
- Positive EtG-Werte ohne bewussten Alkoholkonsum bei unbeabsichtigter Aufnahme kleiner und kleinster Ethanolmengen



Versteckter Alkohol:

- Lebensmittel
 - "Alkoholfreies" Bier
 - Fruchtsäfte
 - Kefir
 - Ketchup, Saucen
 - Sauerkraut, Rotkohl
 - Obstsalat, Desserts
 - Marzipan, Süßigkeiten
 - Marmelade
- Arzneimittel
- Hygieneprodukte (Haut / Schleimhaut)
 - Mundwässer
 - Desinfektionsmittel
 - Körperlotion
- Inhalative Aufnahme

Aufklärung der Probanden unerlässlich



EtG in Urin

Vorteile

Keine invasive Probennahme Geeignetes Nachweisfenster Hohe Spezifität Einfache Analyse Sensitiver Nachweis

Nachteile

Falsch-positive Proben

- unbeabsichtigte Aufnahme kleinster Ethanolmengen
- Harnwegsinfekt

Falsch-negative Proben

- bakterieller Abbau
- bei einigen Individuen verminderte Bildung/Ausscheidung von EtG



EtS $O_{N}O$ H_3C O_NO O

- Spezifisches Abbauprodukt des Ethanolstoffwechsels
- Entstehung durch Konjugation von aktiviertem Sulfat mit Ethanol
- Verstoffwechselungsanteil des aufgenommenen Ethanols ca. 0,02 %
- Katalyse durch Sulfotransferasen mit genetischen Polymorphismus



EtS

- Nachweis von EtS im Urin bereits 1 h nach Beginn der Alkoholaufnahme
- Maximalwerte im Urin innerhalb der ersten 4 h nach Trinkbeginn
- Dauer der Nachweisbarkeit im Urin abhängig von der konsumierten Alkoholmenge
- Experimentell EtS im Urin bis 36 h nach dem Trinkereignis (49 g Ethanol) detektierbar



EtS

- Im Rahmen von Stabilitätsuntersuchungen kein Abbau beobachtet (bei 4°C über 26 Tage, bei Raumtemperatur über 20 Tage)
- EtS in bakterienversetzten Urinproben stabil
- Abbau lediglich unter in-vitro-Bedingungen mit hohen Bakteriendichten ("manometric respiratory test")
- -> Zusätzliche Bestimmung von EtS bei EtG-Monitoring zur Erhöhung der Testsicherheit sinnvoll



Vergleich EtG-EtS

- In 92,5 % der Marker-positiven Proben Detektion von EtG und EtS (lineare Korrelation)
- In 4,3 % der Marker-positiven Proben nur Nachweis von EtG
- In 3,2 % der Marker-positiven Proben nur Nachweis von EtS
- Immunchemische Nachweisverfahren bislang nur für EtG, nicht für EtS



Neue psychoaktive Stoffe

<u>Designerdroge</u>

- Wirksamkeit als Rauschmittel
- synthetisch hergestellt
- erhalten durch (geringfügige) chemische Modifizierung einer Leitstruktur
- Leitstrukturen: bekannte Drogenwirkstoffe
- bewusste Umgehung BtM-rechtlicher Vorschriften

"Legal High"

- Rauschdroge
- Nicht von Drogengesetzen erfasst (NpSG!)
- synthetisch oder natürlich

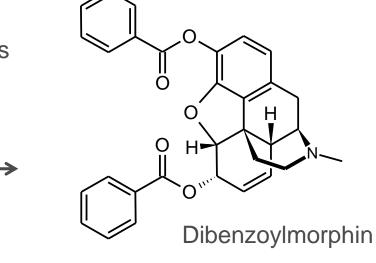
"Research Chemical"

- Wirkstoff mit chemischer Bezeichnung
- Meist als Reinsubstanz in Pulverform erhältlich
- "Codebezeichnung"

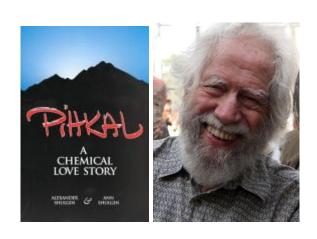


Designerdrogen

1925: Internationales Verbot



Amphetamin



Phenethylamine (z.B. DOM)

Rechtliche Einordnung

BtMG:

BtM sind nur Stoffe, die in den Anlagen I-III aufgeführt sind.

Nur Einzelsubstanzen!

-> Designerdrogen



AMG:

Arzneimittelbegriff:

1. Anwendung am/im Körper



EuGH

oder

pharmakol. Wirkung / Diagnostikum (Funktionsarzneimittel)

Abgrenzung zu Lebensmitteln, Kosmetika, Tabakerzeugnissen, Biozid-Produkten und Futtermitteln



Rechtliche Einordnung

NpSG:

Neue psychoaktive Stoffe werden in der Anlage zum Gesetz anhand chemischstruktureller Merkmale definiert

- 1. Von 2-Phenethylamin abgeleitete Stoffe
- 2. Cannabimimetika/synthetische Cannabinoide

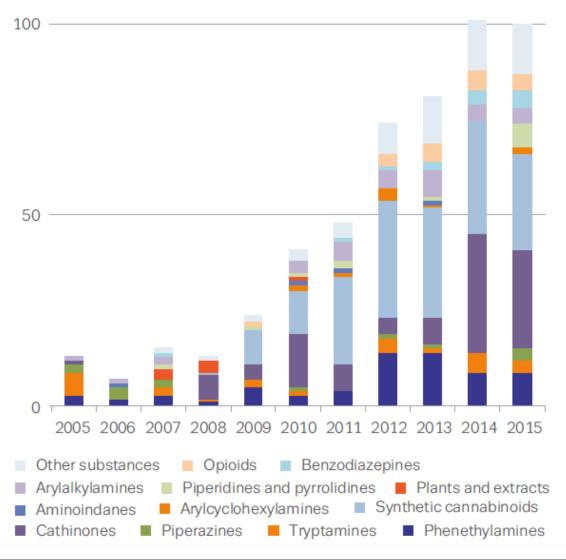
Definition von Stoffgruppen

-> Herstellung "Designerdrogen" erheblich erschwert Vom BtMG abweichende Strafbestimmungen



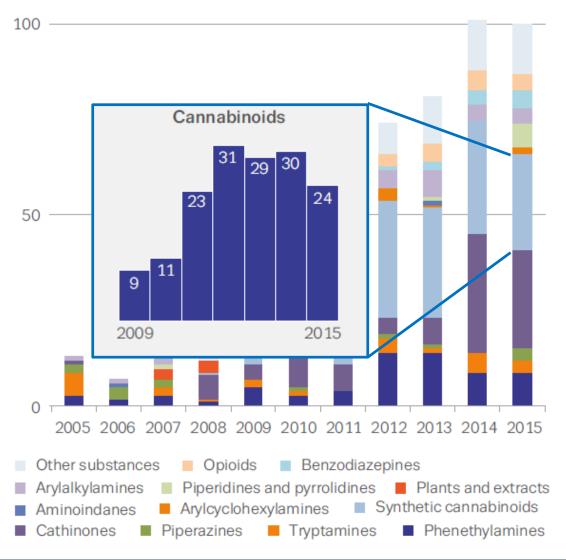


Neue Drogen: www.emcdda.europe.org





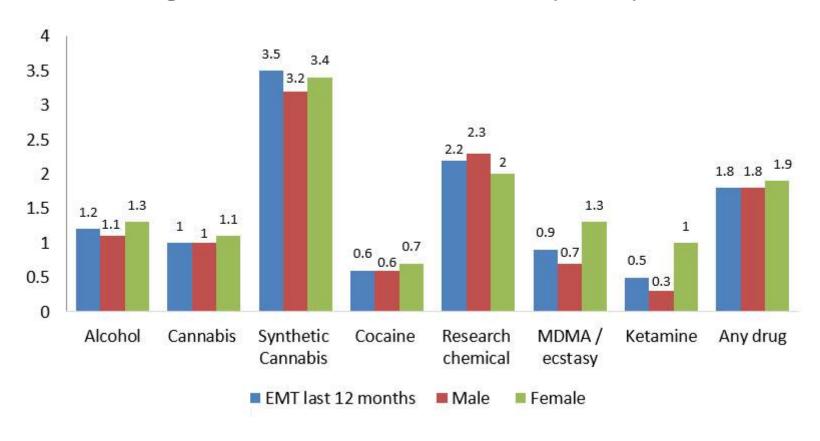
Neue Drogen: www.emcdda.europe.org





Notaufnahmen (Global Drug Survey)

What % of people had sought emergency medical treatment following the use of drugs/alcohol in the last 12 months? (Global)





Synthetische Cannabinoide

Geschichte

Suche nach neuen **Analgetika** (Pfizer, Winthrop)

SAR-Forschung John W. Huffman (JWH) und Alexandros Makriyannis (AM)

1980er



Zunehmende Verbreitung von ,Spice' als legale Alternative zu **Cannabis** 2008



AKB-48 AB-PINACA

EG-018

~2004

Erstes ,Spice' Produkt auf dem Markt

12/2008

CP-47,497 und JWH-018 in ,Spice' Produkten identifiziert

"Spice"

2011 **EU-Projekt**

Indazol-Strukturen **AKB-48**

2012

2013

2009)



Valinamid-Strukturen (Pfizer-Patent **AB-PINACA**

Carbazol-Strukturen **EG-018**

2015

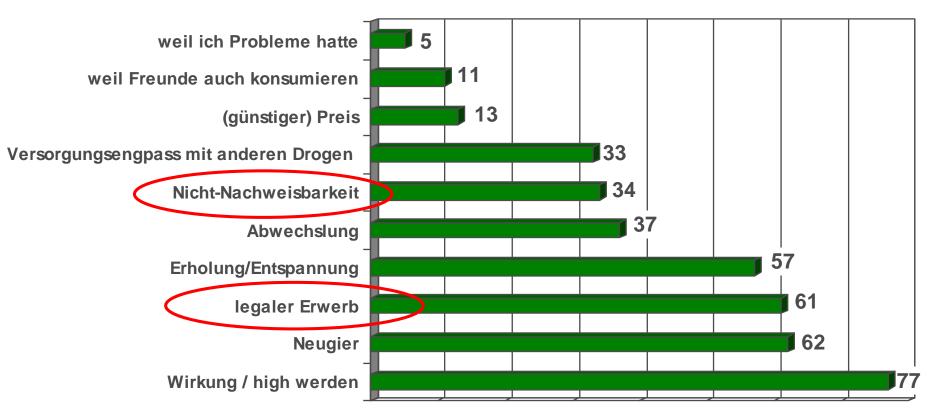
Verbreitung von Räuchermischungen

- Anteil der 15-18-Jährigen im Raum Frankfurt, die bereits SPICE-Produkte konsumiert haben bei ca. 5-7 %
- 6,25 % zufällig ausgewählter "MPU"-Urine, die negativ auf THC-COOH getestet wurden, waren positiv auf SC
- Positivraten in forensisch-psychiatrischen Einrichtungen: bis zu > 80 %, in JVAs ebenfalls sehr hoch
- In einigen Ländern weniger Probleme (Ursachen hierfür?)



Online-Umfrage: Konsummotivation (%) erfahrener User (n = 860)

"wichtig/ sehr wichtig"





Online-Umfrage

Typologie "Legal-High"-Konsumenten

- Probierkonsumenten (die größte Gruppe)
- Substituierer (substituieren illegale Drogen durch "Legal Highs")
- "Kiffer 2.0" (Cannabis und "Spice" abwechselnd + relativ oft)
- "Spezialisten" ("Psychonauten", Fokus auf "Research Chemicals")
- "Omnivores" (nehmen alles was gerade verfügbar ist)

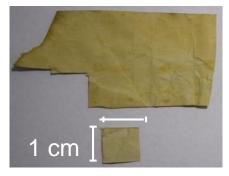


Synthetische Cannabinoide im Justizvollzug und forensisch-psychiatrischen Einrichtungen

Hohe Verfügbarkeit

- Reinsubstanzen sind extrem billig und legal über Internetshops erhältlich
- Leicht einzuschmuggeln (Drogenhunde reagieren nicht, extrem potente Drogen -> kleine Mengen erforderlich)

	AB-FUBINACA	
Minimum	31 mg/g	0,28 mg/cm ²
Maximum	53 mg/g	0,48 mg/cm ²
Mittelwert	42 mg/g	0,38 mg/cm ²
Median	42 mg/g	0,38 mg/cm ²
SD	4,5 mg/g	0,04 mg/cm ²







Wirkung synthetischer Cannabinoide

- Wirken am gleichen Rezeptorsystem wie THC und Endocannabinoide (->,,Cannabimimetika"), direkt oder indirekt
- Binden meist mit hoher Affinität an den CB₁-Rezeptor (hohe Potenz)
- Viele Wirkstoffe wirken als volle Agonisten am CB₁-Rezeptor (starker Maximaleffekt bei hoher Dosierung)





Akute Toxizität synthetischer Cannabinoide

Addiction 2013 108(3):534-544

Addiction



RESEARCH REPORT

doi:10.1111/j.1360-0443.2012.04078.x

Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids: clinical and laboratory findings

Maren Hermanns-Clausen¹*, Stefan Kneisel²*, Bela Szabo³ & Volker Auwärter²

Poisons Information Center Freiburg, University Medical Center Freiburg, Freiburg, Germany, Institute of Forensic Medicine, University Medical Center Freiburg, Freiburg, Germany² and Institute of Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology, University of Freiburg, Freiburg, Germany³



Akute Toxizität synthetischer Cannabinoide

Meist ähnliche Symptomatik wie nach Cannabiskonsum

- "Rote Augen"-Effekt
- Sedierung/Verlangsamung
- Panikattacken/psychotisches Erleben
- Herzrasen
- reduzierte Merkfähigkeit

Zusätzlich auftretende Symptome (hohe Dosis)

- Generalisierte Krampfanfälle
- Hypokaliämie
- Hypertonie
- Übelkeit/heftiges Erbrechen
- Extreme Unruhe, aggressives Verhalten
- Koma
- Relativ schnelle Toleranzentwicklung



Drogennachweis: Immunoassays

Vor- und Nachteile

- Relativ einfache Handhabung
- Kostengünstig
- Spezifität / Sensitivität (binäre Klassifikation mit "Cut-off" = Kompromisslösung)

Besonders problematisch:

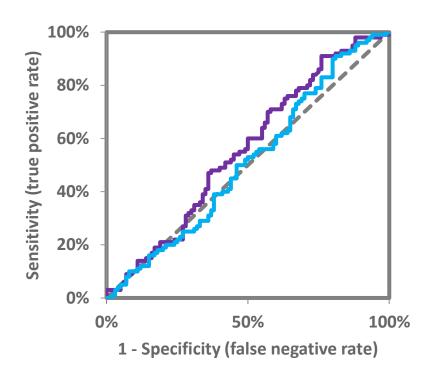
- Amphetamine (biogene Amine)
- Benzodiazepine (Potenz, Strukturvielfalt, Glucuronide)
- Synthetische Cannabinoide, "Badesalze" (Cathinonderivate, Piperazine)



Synthetische Cannabinoide – Immunoassay

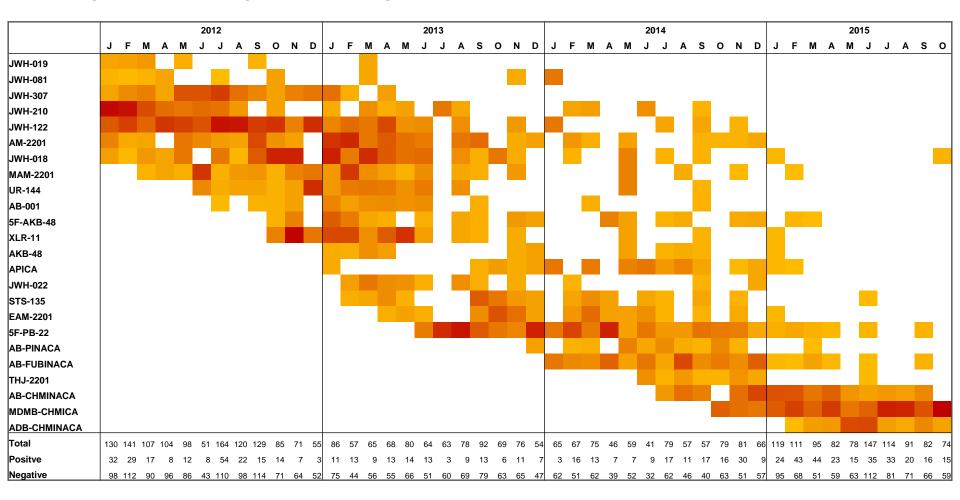
IA vs. LC-MS/MS

		LC-MS/MS Bestätigung	
		Positiv	Negativ
IA	Positiv	1,0 %	0,5 %
	Negativ	49,0 %	49,5 %



Authentische Serumproben 2012 - 2015

Häufigkeitsverteilung positiver Ergebnisse







Urinanalyse auf synthetische Cannabinoide: LC-MS/MS als beweissicheres Verfahren



Analyse von Urinproben: Metabolite

- In Urinproben müssen Metabolite analysiert werden
 - -> Metabolismus muss aufgeklärt werden

Hoher Zeitaufwand, komplexe Methodenentwicklung



Befundinterpretation

Erneuter Konsum?

- Änderung des Substanzprofils
- Konzentrationssprünge

Passiv-Aufnahme?

- Konzentrationshöhe
- Vergleich mit konsumierenden "Kollegen"

Welche Substanz wurde konsumiert?

JWH-018 -> HO-JWH-073

AM-2201 -> HO-JWH-018

Immer den Einzelfall betrachten!



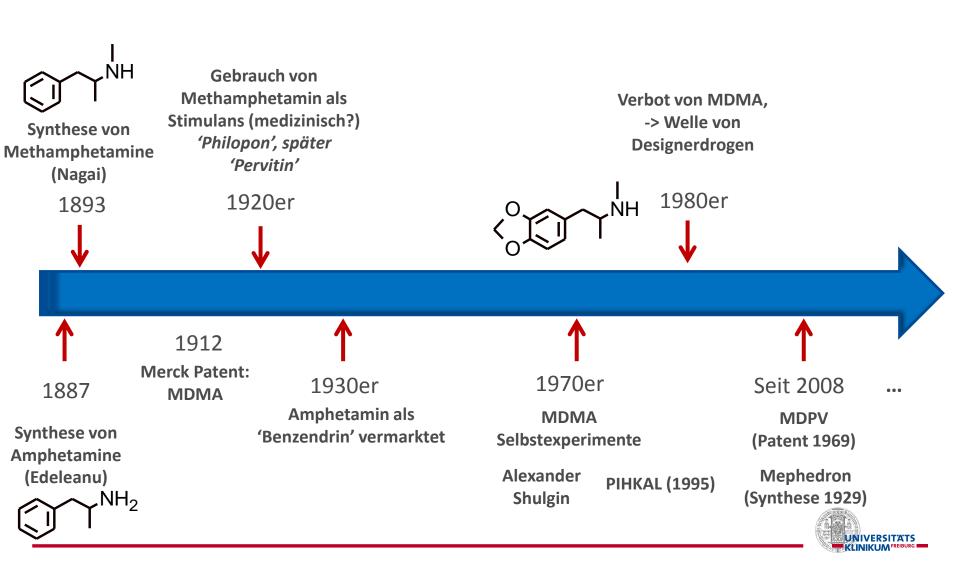




Designerstimulanzien

Geschichte

Phenethylamines



Designer-Stimulanzien

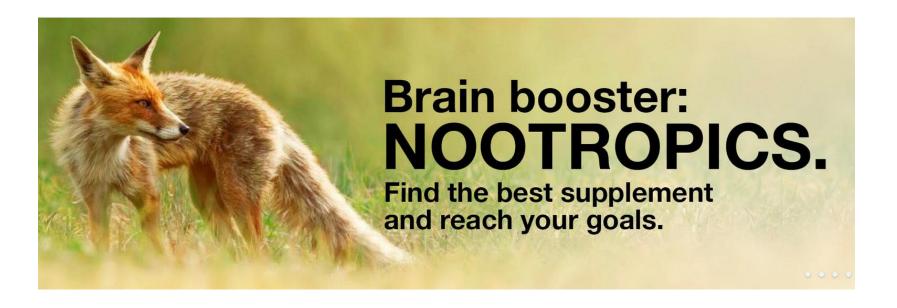
- Spielen bisher in Deutschland keine allzu große Rolle
- Zum Teil massive Probleme in anderen Ländern
 (z.B. UK Mephedron, Norwegen PMMA, Finnland α-PVP)

Populäre Vertreter aus der Gruppe der Cathinone:

aber z.B. auch: Bupropion, Amfepramon



"Smart Drugs" - Psychostimulanzien/Neuroenhancer









Smart drugs – Psychostimulanzien/Neuroenhancer

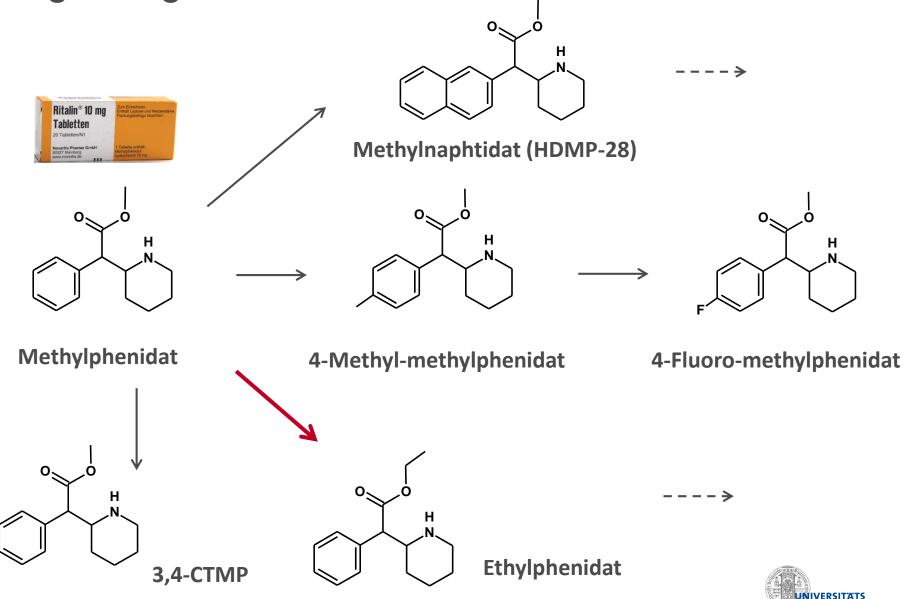
- Steigerung
 - des Antriebs
 - der Aufmerksamkeit
 - der Denkleistung
- Reduktion von Müdigkeit und Appetit







Drug Design: Phenidate



Smart drugs



Werbung:

"You get C1 as legal speed in a bag with 1 gram. Enough for every party in top shape!"

4-Methyl-methylphenidat

Analyse:

Benzocain + 4-Methyl-methylphenidate



Wirkung von Stimulanzien

- Führen direkt und/oder indirekt zu einer Erhöhung der Neurotransmitter Noradrenalin, Serotonin und/oder Dopamin im synaptischen Spalt
- Je nach Ausprägung Wirkungen ähnlich zu Amphetamin, Ecstasy oder starken Halluzinogenen
- Teilweise extrem hohe Potenz (MDPV, N-BOMe's) oder verzögerter Wirkungseintritt/Drang "nachzulegen"



Akute Toxizität Stimulanzien

Meist ähnliche Symptomatik wie nach Amphetaminoder MDMA-Konsum

- Tachykardie, Palpitationen, Hypertonie, **Hyperthermie**
- Schwindel, Kopfschmerzen
- Unruhe, Rededrang
- stark vergrößerte Pupillen
- Aggressives Verhalten, Gewalttätigkeit
- Angstzustände/Psychosen
- Schlaflosigkeit
- Krampfanfälle

Zusätzlich auftretende Symptome

- Erhöhte Rate psychiatrischer Komplikationen (?)



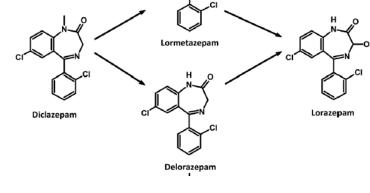
Nachweis von Stimulanzien

- LC-MS/MS
- Untersuchungsmatrix Urin gut geeignet (Serum für klinische Fragestellungen)
- Ständige Aktualisierung erforderlich (hohe Dynamik)
- Immunoassays problematisch (Strukturvielfalt)



Designer-Benzodiazepine

cı C



Research article

Diclazepam

Diazepam

Drug Testing and Analysis

Received: 18 November 2013

Revised: 24 January 2014

Accepted: 27 January 2014

Published online in Wiley Online Library

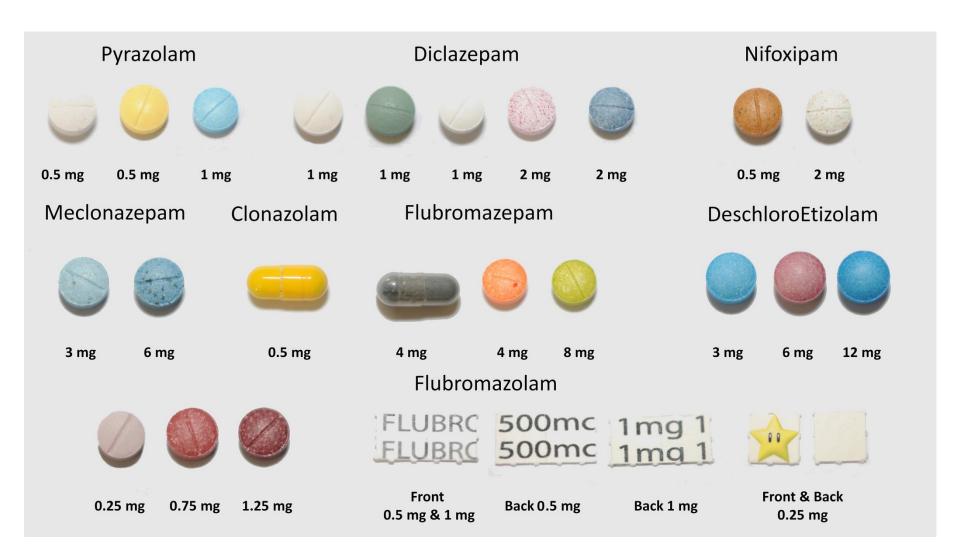
(www.drugtestinganalysis.com) DOI 10.1002/dta.1628

Characterization of the designer benzodiazepine diclazepam and preliminary data on its metabolism and pharmacokinetics

Bjoern Moosmann, a,b Philippe Bisel and Volker Auwärter **

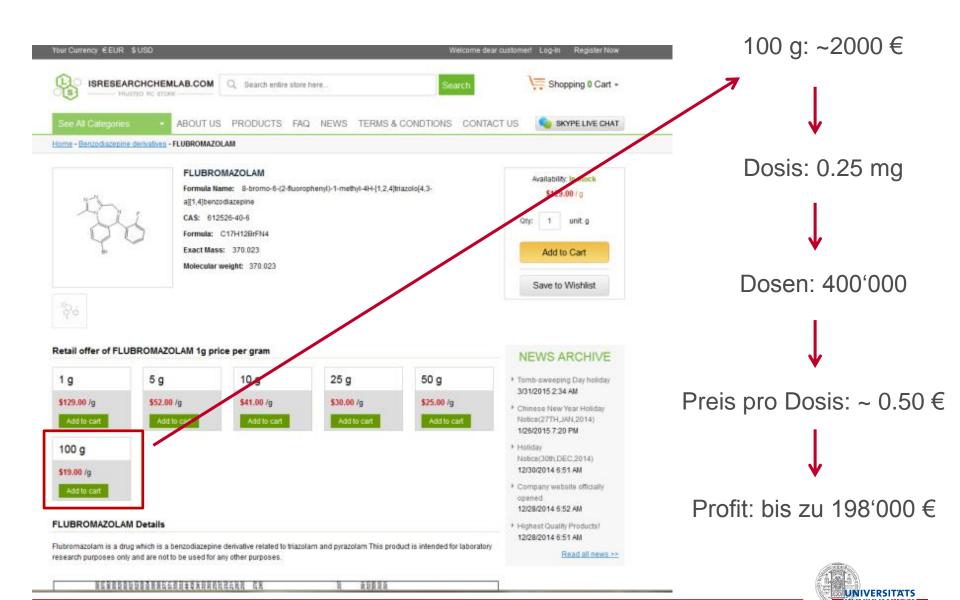


Designer-Benzodiazepine





Designer-Benzodiazepine



Nachweis von Designer-Benzodiazepinen

- LC-MS/MS
- Untersuchungsmatrix Urin gut geeignet (Serum für klinische Fragestellungen)
- Immunoassays funktionieren relativ gut (hohe strukturelle Ähnlichkeit der Stoffe)
- Ständige Aktualisierung der LC-MS/MS-Methode zwingend erforderlich, da sonst bei (richtig) positivem Immunoassay ein negatives Ergebnis erhalten werden kann (!)



Sonstige Substanzen

Opioide & Fentanylderivate



z.B. Furanyl-fentanyl Nasenspray (0,4 mg pro Hub)







Sonstige Substanzen

Opioide & Fentanylderivate

Correspondence case report

Drug Testing and Analysis

Received: 27 March 2016

Revised: 30 March 2016

Accepted: 31 March 2016

Published online in Wiley Online Library

(www.drugtestinganalysis.com) DOI 10.1002/dta.1984

The first reported fatality associated with the synthetic opioid 3,4-dichloro-*N*-[2-(dimethylamino) cyclohexyl]-*N*-methylbenzamide (U-47700) and implications for forensic analysis

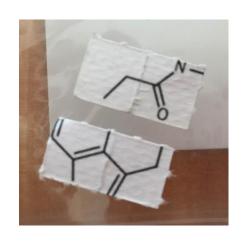
Simon P. Elliott, a* Simon D. Brandt and Christopher Smith



Sonstige Subtanzen

LSD Analoga

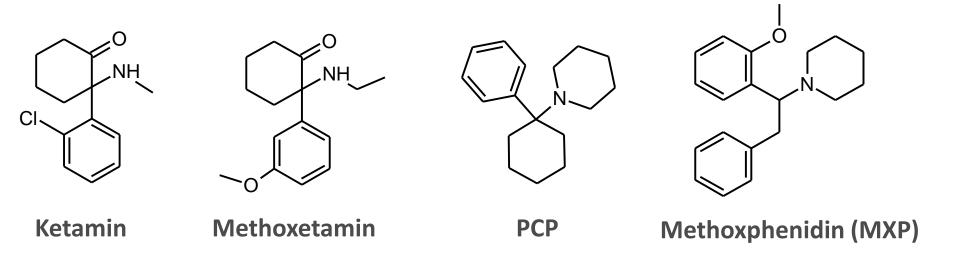
z.B. 1P-LSD





Sonstige Subtanzen

Ketaminderivate / Dissoziativa





Sonstige Subtanzen

Kokain-Analoga

Kokain

RTI-111

WIN 35,428



Zusammenfassung NPS

- Synthetische Cannabinoide werden häufig als "nicht nachweisbare" Alternative zu Cannabis genutzt (hohe Verfügbarkeit, niedriger Preis)
- SC sind gefährlicher als Cannabis
- Neue Stimulanzien, Designer-Opioide und Designer-Benzodiazepine sind "auf dem Vormarsch"… (NpSG?)
- Einsatz analytischer Methoden wirkt präventiv, diese müssen aber auf dem aktuellen Stand sein
- Hohe Marktdynamik, daher systematisches Marktmonitoring und schnelle Anpassung der Methoden unumgänglich – aber sehr aufwändig
- Befundinterpretation kann schwierig sein (niedrige Konzentrationen, Umverteilung, Metabolismus ...)
- Immunchemische Tests mit wenigen Ausnahmen ungeeignet für sicheren Nachweis/Ausschluss eines Konsums "neuer" Drogen

