

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Hamburg
Direktor Prof. Dr. Klaus Püschel

**Vergleich von Opiatkonzentrationen in den Haaren bei
Hamburger Drogentodesfällen von 1990-1992 mit denen
von 2000-2002**

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Kristiin Lahmer

aus Reinbek

Hamburg 2006

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 31.10.2006

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. A. Schmoldt
Prüfungsausschuss: 2. Gutachter: Prof. Dr. R. Thomasius
Prüfungsausschuss: 3. Gutachter: Prof. Dr. K. Püschel

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1.	Drogen.....	1
1.1.1.	Geschichtlicher Abriss und Gewinnung der Opiate.....	1
1.1.2.	Inhaltsstoffe des Rohopiums.....	2
1.1.3.	Pharmakologie der Opioide.....	3
1.1.4.	Pharmakokinetik des Heroins.....	4
1.1.5.	Die Pharmakologie und Pharmakokinetik von Codein und DHC	5
1.1.6.	Opioidabhängigkeit und Intoxikation.....	7
1.1.7.	Substitution: Entwicklung und Problematik.....	9
1.2.	Haare.....	12
1.2.1.	Anatomie und Funktion der Haare.....	12
1.2.2.	Wachstumsphasen und –rate der Haare.....	15
1.2.3.	Möglichkeiten der Inkorporation von Drogen in den Haarfollikel.....	16
1.2.3.1.	Das Pigmentsystem des Haarfollikels und dessen Anteil an der Bindung von Drogenmetaboliten.....	19
1.2.4.	Der Nachweis von Heroinabhängigkeit anhand von Haarproben.	20
1.2.5.	Haaranalyse versus Urinanalyse.....	21
1.3.	Verschiedene Methoden der Haaranalyse.....	21
1.3.1.	Radio-Immuno-Assay (RIA).....	21
1.3.2.	Gaschromatographie-Massenspektrometer (GC/MS).....	22
2	Fragestellung.....	23
3	Material und Methoden.....	24
3.1.	Material.....	24
3.1.1.	Geräte.....	24
3.1.2.	Chemikalien.....	24
3.1.3.	Pufferlösung.....	25
3.1.4.	Referenzsubstanzen.....	25
3.1.5.	Extraktionssäulen.....	25
3.1.6.	Verbrauchsmaterialien.....	25
3.1.7.	Gase.....	25
3.2.	Methoden.....	26

Inhaltsverzeichnis

3.2.1. Gewinnung des Probenmaterials und Vorbereitung zur Extraktion.....	26
3.2.2. Probenaufbereitung.....	26
3.2.3. Extraktion der Opiate.....	26
3.2.4. Modifikation bei der Aufarbeitung.....	27
3.2.5. Durchführung der Analyse auf Opiate mittels GC/MS.....	27
3.2.6. Auswertung.....	28
3.2.7. Validierung der Methode.....	29
3.2.7.1. Bestimmung der Nachweisgrenzen.....	29
3.2.7.2. Intraassay.....	29
3.2.7.3. Interassay.....	30
3.2.7.4. Wiederfindung.....	30
3.3. Statistik.....	30
4 Ergebnisse.....	31
4.1. Vergleich der Konzentrationen der konsumierten Opiode zwischen den Proben der Jahre 1990-1992 und den Proben von 2000- 2002.....	31
4.2. Vergleich der Opiatkonzentrationen bei den nach Geschlecht spezifizierten Proben.....	33
4.2.1. Opiatkonzentrationen bei den Männern.....	33
4.2.2. Opiatkonzentrationen bei den Frauen.....	35
4.2.3. Vergleich der Opiatkonzentrationen bei den Männern zu denjenigen der Frauen.....	36
4.3. Vergleich der Opiatkonzentrationen bei nach Alter spezifizierten Proben.....	38
4.3.1. Opiatkonzentrationen bei den unter 25-jährigen Konsumenten... 38	
4.3.2. Opiatkonzentrationen bei den 25-29-jährigen Konsumenten.....	40
4.3.3. Opiatkonzentrationen bei den 30-34-jährigen Konsumenten.....	41
4.3.4. Opiatkonzentrationen bei den über 35-jährigen Konsumenten....	42
4.3.5. Zusammenfassung der analysierten Opiatkonzentrationen bei den verschiedenen Altersgruppen.....	44
4.4. Vergleich der Opiatkonzentrationen der nur intravenös Konsumierenden und der nicht intravenös Konsumierenden.....	45
5 Diskussion.....	49
5.1. Bewertung der gewählten Analysenmethode	49
5.1.1. Das Probenmaterial.....	49

Inhaltsverzeichnis

5.1.2. Warum erfolgt kein direkter Heroinnachweis?.....	50
5.1.3. Bisherige Untersuchungen zur Korrelation der Opiatdosis zur Opiatkonzentration in den Haaren.....	50
5.2. Bewertung der Ergebnisse der Opiatkonzentrationen der Jahre 1990-1992 (Gruppe I) und 2000-2002 (Gruppe II) in Hinblick auf die Straßenheroinqualität, die Konsumgewohnheiten, das Alter und Geschlecht der Abhängigen, sowie die Konsumart.....	51
5.3. Bewertung der Konzentrationen an Codein und Dihydrocodein.....	54
6 Zusammenfassung.....	55
7 Anhang.....	56
7.1. Analytische Grenzwerte.....	56
7.2. Linearität.....	56
7.3. Präzision.....	56
7.4. Wiederfindung.....	61
8 Literatur.....	63
9 Danksagung.....	78
10 Lebenslauf.....	79
11 Erklärung.....	80

Abkürzungsverzeichnis

ADH	antidiuretisches Hormon, Vasopressin
DAM	Diacetylmorphin = Heroin
DHC	Dihydrocodein
GC/MS	Gaschromatographie/Massenspektrometrie
GTFCh	Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie
IF	Intermediat Filamente
IFAP	Intermediat Filament-assoziierte Proteine
ISTD	interner Standard
LAAM	Levo- α -Methylmethadol
LKA	Landeskriminalamt
LSD	D-Lysergsäurediethylamid
LTH	lipotropes Hormon, Lipotropin
MAM	6- Monoacetylmorphin
PCM	Paracetamol
PFP	2,2,3,3,3-Pentafluoro-1-propanol
PFPA	Pentafluorpropionsäureanhydrid
RIA	Radio-Immuno-Assay

1 Einleitung

1.1. Drogen

Nach heute üblichem Sprachgebrauch sind Drogen berauschend wirkende Substanzen, die wegen ihrer Gesundheit gefährdenden Wirkungen der potentiellen Suchtgefahr dem Betäubungsmittelgesetz unterstellt sind. Die eigentliche Bedeutung des Begriffs Drogen, nämlich getrocknete Teile definierter Pflanzen (z.B. Pfefferminzblätter, Kamillenblüten, Baldrianwurzel) zur (volks-)medizinischen Behandlung und Prophylaxe definierter Krankheiten, ist einer Verballhornisierung gewichen. Dies ist die Folge einer falschen Übersetzung des englischen Wortes drugs (=Arzneimittel) bzw. drugs of abuse (=Rauschgift).

1.1.1. Geschichtlicher Abriss und Gewinnung der Opiate

Die Hauptanbauggebiete des Schlafmohns (*Papaver somniferum*) sind das „goldene Dreieck“ (Burma, Laos, Thailand) und der „goldene Halbmond“ (Afghanistan, Pakistan). *Papaver somniferum* wird seit 3000 Jahren zur Gewinnung von Opium angepflanzt und seitdem medizinisch verwendet. Seit 1541 wurde es als Laudanum und als Medikament gegen Schmerzen, die Ruhr und Husten, sowie zur Sedation, aber auch zu anderen medizinischen Zwecken genutzt. Im ausgehenden Mittelalter waren die toxischen Wirkungen der Überdosierungen bereits bekannt, weswegen Opium medizinisch lange Zeit in Verruf kam. 1803 wurde von Desrosne erstmals über sein „Opiumsalm“ (Mischung von Morphin und Narcotin) berichtet. Sertürner gelang es 1806 aus Opium Morphin in Reinsubstanz zu isolieren. Hernach wurde es neben der Anwendung als Analgetikum auch als Rauschmittel mit Suchtpotential bekannt. 1874 stellte Wright Diacetylmorphin durch Acetylierung von Morphin her (es gehört zu den ersten halbsynthetischen Opioiden).

Die Firma Bayer brachte es 1898 unter dem Namen „Heroin“ auf den Markt (SEIDENBERG et al 1998, FREYE 2002). Das Heroin sollte als Ersatz für das abhängig machende Morphin dienen und dessen Suchtpotential und Entzugssymptomatik unterdrücken. Erst später wurde dessen noch höheres Suchtpotential entdeckt. Angeboten wurde Heroin u.a. als Hustenmittel für Kinder, als starkes Schmerzmittel, sowie zur Anwendung bei Darmkoliken von Säuglingen, bei Multipler Sklerose, als Medikament gegen Asthma, sowie bei Epilepsie und Schizophrenie. Ab 1912 wurde Heroin

Einleitung

rezeptpflichtig und ab 1929 dem Opiumgesetz (heute Betäubungsmittelgesetz) unterstellt (Harrison Narcotic Act). Die Produktion stellte Bayer schließlich 1931 ein.

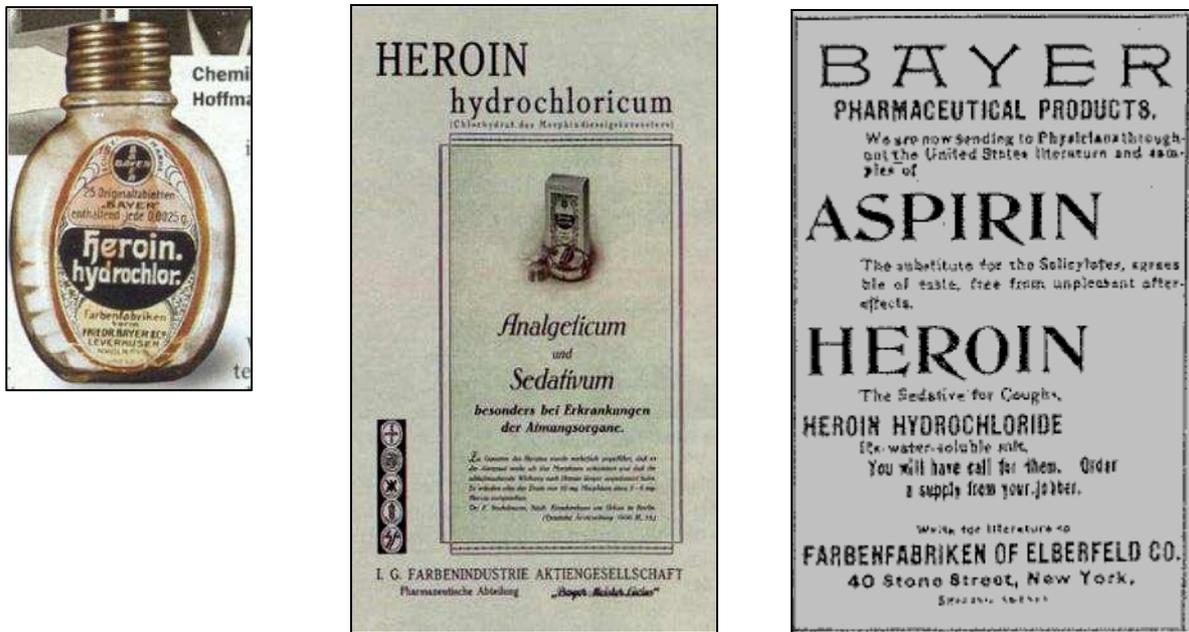


Abbildung 1: Flakon für Herointabletten und Werbeanzeigen für Heroin von Bayer

Der Missbrauch von Heroin hat weltweit zu den größten Problemen der Drogenabhängigkeit geführt. Keine andere Droge führt so stark zu Abhängigkeit. Deshalb wurde Heroin dem Betäubungsmittelgesetz unterstellt. Herstellung, Handel und medizinische Anwendung sind verboten. Ausgangsprodukt für die Synthese ist das Morphin, das Hauptalkaloid des Opiums. Opium stellt den eingetrockneten Milchsaft des Schlafmohns dar, der durch das Anritzen der unreifen Fruchtkapseln austritt. Pharmazeutisches Opium ist auf einen Morphingehalt von 10 Gew.% eingestellt.

1.1.2. Inhaltsstoffe des Rohopiums

Es gibt circa 40 Opiumalkaloide, die man nach ihrer chemischen Struktur in die Morphinalkaloide und in die Benzyltetrahydroisochinolinalkaloide einteilt. Zu den wichtigsten gehören das Morphin (10-17%), Codein (0,7-4%), Thebain (0,5%-2%), Noscapin (2-9%) und Papaverin (0,5-1%). Die übrigen Alkaloide haben im Rohopium nur einen Anteil von unter 0,1%. Die Alkaloide sind vor allem an Meconsäure oder andere organische Säuren wie Wein-, Zitronen-, Äpfel-, Bernstein- und Milchsäure gebunden. Weitere Bestandteile des Rohopiums sind Kautschuk, Pektin und Harze.

1.1.3. Pharmakologie der Opioide

Als Opioide werden alle Substanzen bezeichnet, die eine morphinanalogue Wirkung besitzen. Sie wirken genauso wie die im Körper produzierten endogenen opioiden Peptide (Endorphine und Enkephaline). Sowohl die endogenen opioiden Peptide, als auch die exogen zugeführten Opioide wirken auf spezifische Rezeptoren des Nervensystems.

Man unterscheidet verschiedene Typen von Opiatrezeptoren:

- μ -Rezeptoren (vermitteln die Auslösung von Euphorie und Abhängigkeitsentwicklung, sowie supraspinaler und spinaler Analgesie, Atemlähmung, Sedierung, Miosis und Hemmung der Magen-Darm- Peristaltik)
- δ -Rezeptoren (Erzeugung von Euphorie, sowie supraspinaler und spinaler Analgesie)
- λ -Rezeptoren (Auslösung von Dysphorie, spinaler Analgesie und Sedierung)

Die Opioidrezeptoren gehören zur Gruppe der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren.

Die analgetisch wirksamen Opioide, die hauptsächlich von den Abhängigen genutzt werden, wirken überwiegend über die μ -Rezeptoren (RIHS-MIDDEL et al 1996, JULIEN 1997, SEIDENBERG et al 1998). Von MATTHES et al wurde 1996 bei knock out-Mäusen mit fehlendem μ -Rezeptor-Gen nachgewiesen, dass bei ihnen keine Abhängigkeit entsteht. Außerdem vermitteln die δ - und λ -Rezeptoren keine biologische Wirkung, wenn der μ -Rezeptor fehlt. Besonders ausgeprägt ist die Wirkung der Opioide an den spinalen Schmerzbahnen, wo die Ausschüttung des Neurotransmitters Substanz P in den Synapsen der Interneurone und aufsteigenden Neuronen gehemmt wird und somit die analgesierende Wirkung der auf die λ -Rezeptoren wirkenden Opioide erklärbar wird. Im mesolimbischen Belohnungssystem des Gehirns, in der nigrostratalen Bahn, im Hippocampus, in der Amygdala und im Hypothalamus findet sich eine besonders hohe Dichte der μ -Opioidrezeptoren.

Zusätzlich zu den analgetischen Wirkungen betreffen weitere Wirkungen lt. MILHORN (1990) und MUTSCHLER (1996)

- das ZNS
 - Sedierung und Hemmung des Atemzentrums, da im medullären Atemzentrum die Reaktion auf einen ansteigende Kohlendioxidgehalt im Blut verringert wird
 - Auftreten einer Euphorie mit Unterdrückung von Ängsten und Stress
 - schlaffördernde Wirkung der Opioide
 - Hemmung des Hustenzentrums (antitussive Wirkung von Opioiden)

Einleitung

- Übelkeit und bei erstmaliger Anwendung Erbrechen (Chemorezeptor-Triggerzone)
- das Auge
 - Miosis, ausgelöst über den Edinger- Westphal- Kern
- das Herz- Kreislaufsystem
 - periphere Vasodilatation
 - reduzierter peripherer Widerstand
 - Hemmung des Barorezeptorenreflexbogens der Medulla oblongata
- den Respirationstrakt
 - geringere Tiefe der Atmung
 - geringere Atemfrequenz
- den Gastrointestinaltrakt
 - spastische Obstipation und Gallenkoliken infolge einer Tonuserhöhung der Schließmuskeln und Hemmung der Propulsion
- den Urogenitaltrakt
 - Erschlaffung der Blasenmuskulatur und Behinderung der Entleerung der Blase
 - Tonuszunahme des Schließmuskels
- das endokrine System
 - LH wird vermindert freigesetzt
 - ADH, LTH und STH werden vermehrt freigesetzt
- die Haut
 - Juckreiz infolge einer Histaminfreisetzung

1.1.4. Pharmakokinetik des Heroins

Die gleichen Wirkungen wie Morphin besitzt auch Heroin und die meisten der vollsynthetischen Opiode. Wegen der hohen Lipophilie flutet die Wirkung des Heroins jedoch wesentlich schneller an und ist wesentlich stärker wirksam. Heroin ist nur parenteral wirksam, da es bereits im Gastrointestinaltrakt zu Morphin hydrolysiert und glucuronidiert wird.

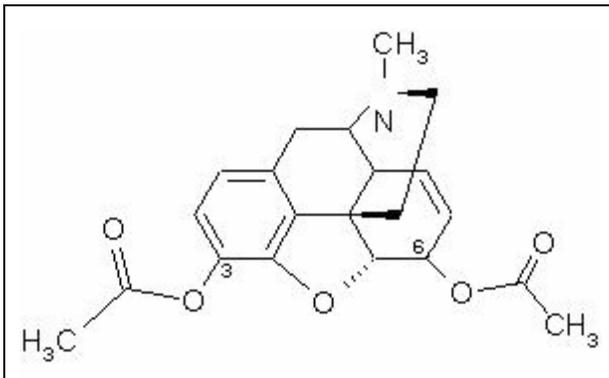


Abbildung 2: Heroin

Nach i.v.-Injektion wird Heroin rasch zu 6-Monoacetylmorphin (MAM) ($t/2=6-10$ min) und danach zu Morphin ($t/2=20-30$ min) hydrolysiert. Die Eliminationszeit des Morphins wird mit circa 3 Stunden angegeben. Es wird glucuronidiert zu ca. 70-80% Morphin-3-Glucuronid und Morphin-6-Glucuronid (zu ca. 20%). Das 6-Glucuronid ist ebenfalls analgetisch wirksam. Die Glucuronide unterliegen z.T. einem enterohepatischen Kreislauf. Die Ausscheidung der Konjugate erfolgt renal und zu circa 10% biliär (MUTSCHLER 1996, SEIDENBERG et al 1998).

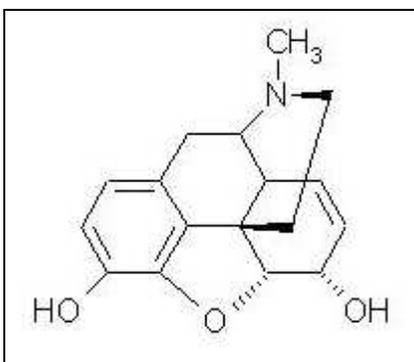


Abbildung 3: Morphin

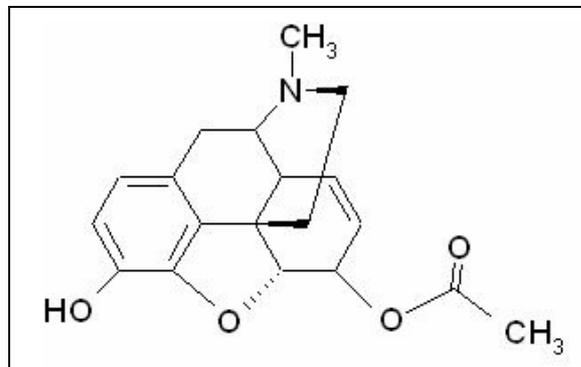


Abbildung 4: MAM

1.1.5. Die Pharmakologie und Pharmakokinetik von Codein und DHC

Codein und DHC sind zwei jeweils medikamentös eingesetzte Opiode, die als Antitussiva und Analgetika eingesetzt werden. In der Suchtmedizin haben diese beiden Opiode als Ersatzstoffe Heroinbedeutung erlangt. Im begrenzten Rahmen- wenn Methadon als Substitutionsmedikament wegen Unverträglichkeit nicht verwendet werden kann, werden diese Opiode auch zur Substitutionstherapie eingesetzt.

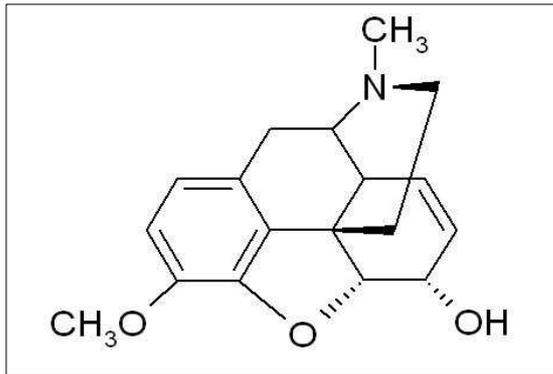


Abbildung 5: Codein

Sie besitzen nur 1/6 bis 1/10 der Potenz des Morphins. Ihre Wirkung dauert circa 4-6 Stunden an, wobei DHC jedoch dreifach stärker analgetisch wirksam ist als Codein (MUTSCHLER 1996). Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 3- 4 Stunden. Codein und DHC werden in Form von Tabletten oder als Lösung eingenommen, möglich ist auch eine Injektion (MILHORN 1990).

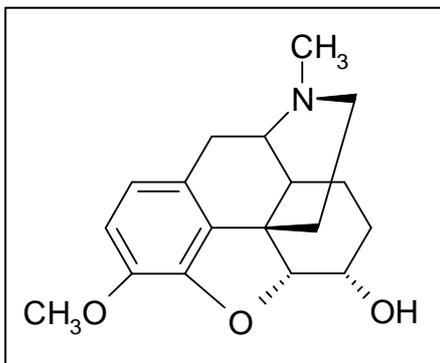


Abbildung 6: DHC

DHC wird enteral gut resorbiert (90%). Es unterliegt einem ausgeprägten first-pass-Effekt in der Leber, so dass nur circa 20% an Substanz biologisch verfügbar bleiben (GÖLZ 1995). Es wird in der Leber neben anderen teilweise aktiven Metaboliten zu Dihydromorphin umgewandelt, das ein hohes Suchtpotential aufweist. DHC wird in der Substitutionsbehandlung dem Codein vorgezogen, da seine Metaboliten im Urin deutlich als nicht von Heroin stammend identifiziert werden können. Für Codein ist dies nicht möglich, so dass nur schlecht eine Kontrolle auf Beigebrauch durchgeführt werden kann (SONNTAG 1995).

Codein und DHC besitzen nur eine geringe Affinität zum μ -Rezeptor und werden erst durch deren Metabolisierung wirksam. Durch Demethylierung werden sie zu circa 10% Morphin metabolisiert, welches die hauptsächlich wirksame Form darstellt (SEIDENBERG et al 1998). Daher haben Codein/DHC ein scheinbar niedrigeres Suchtpotential (FRIEBEM et al 1991). Allerdings erhöhen Missbraucher die Dosis bis zum euphorisierenden Effekt, so dass auch hier ein hohes Suchtpotential vorliegt. Die Sucht nach dem euphorisierenden Effekt ist der primäre Grund zum Missbrauch, aber auch der potenzierende Effekt mit anderen suchterzeugenden Mitteln wie Alkohol ist hervorzuheben (NOWAK et al 1994). Codein wurde Mitte der 70er Jahre in der BRD als Substitutionsmedikament in die Opioid-Erhaltungstherapie eingeführt. Sowohl Codein als auch DHC werden in den untersuchten Haarproben in unveränderter Form nachgewiesen.

1.1.6. Opioidabhängigkeit und Intoxikation

Nach der WHO- Definition ist Sucht (oder Abhängigkeit) ein Zustand periodischen oder Verlangens nach wiederholter Zufuhr einer Droge. Die Abhängigkeitstypen unterscheiden sich je nach Drogenart (z.B. Opiat-, Barbiturat- und Morphintyp).

Die Drogenabhängigkeit lässt sich nach FREYE (2002) charakterisieren durch folgende Trias:

- *Toleranzentwicklung*: d.h. durch Anpassung und Gewöhnung des Organismus an das Opioid muss die Dosis regelmäßig erhöht werden, um einen gleichen Effekt zu erreichen. Man kann drei Entstehungsmechanismen zur Toleranz voneinander differenzieren:
 1. Eine Induktion der metabolisierenden Enzyme in der Leber, weshalb eine schnellere Metabolisierung des Wirkstoffes erfolgt und höhere Dosierungen zur Erhaltung des Wirkstoffspiegels im Blut benötigt werden. Dieser Mechanismus spielt bei den Opiaten jedoch keine Rolle
 2. Eine Abnahme der Empfindlichkeit der Opioidrezeptoren bzw. eine Verminderung der rezeptorvermittelten Signaltransduktion, so dass eine höhere Dosis zur gleichstarken Stimulierung notwendig wird
 3. eine Konditionierung und Verhaltenssensitivierung erzeugen eine erlernte Toleranz gegenüber den Opioidwirkungen
- *Psychische Abhängigkeit*: hierbei besteht das Bedürfnis eine Droge wiederholt bzw. regelmäßig einzunehmen, um das bei der Einnahme erzeugt Lustgefühl zu erhalten.

Einleitung

- *Physische Abhängigkeit* bedeutet, dass bei Nichteinnahme einer Droge körperliche Entzugssymptome wie z.B. Dysphorie, Schwitzen, Tremor, Mydriasis, Übelkeit und Erbrechen auftreten

Ein hohes Abhängigkeitspotential liegt bei Substanzen vor, die starke μ -Rezeptor-Agonisten sind. Diese fluten wie beispielsweise das Heroin schnell im ZNS an und werden mit kurzer Halbwertszeit eliminiert (NOWAK et al 1994). Eine reine Abhängigkeit von Codein oder DHC ist nach FRIEBEM et al (1991) nur selten, da es nur sehr geringfügig euphorisierend wirkt, dies muss allerdings auch in Zusammenhang mit der Dosierung betrachtet werden. Bei der Abhängigkeit von Opioiden werden die chronische und auch die akute Opioidintoxikation beobachtet. Bei einer regelmäßigen Opioidzufuhr werden im Rahmen einer *chronischen Opioidintoxikation* Entzugssymptome bei dem Abhängigen beobachtet. Diese variieren je nach Art, Dosis und Häufigkeit der Einnahme. Körperliche Schäden sind nicht bedingt durch die Opioidaufnahme an sich, sondern sekundär durch die mangelnde Hygiene, Spritzeninfektionen und schlechte Ernährung.

Eine *akute Opioidintoxikation* liegt vor, wenn der Konsument, mit der Intention einen „Flash“ zu erreichen, eine Überdosierung vornimmt. Gekennzeichnet ist die akute Intoxikation durch Atemdepression, Koma und Miosis. Die Hauptmerkmale einer schweren Opioidintoxikation sind das Koma und ein Lungenödem. Der Tod nach einer akuten Intoxikation resultiert immer aus einer Atemdepression, woraus eine Hypoxie entsteht, die zum Herz- Kreislaufstillstand führt. Todesursache können auch Komplikationen wie Bronchopneumonie und Schock sein (FREYE 2002). Im Jahr 2002 dominieren bei den Intoxikationen die Opiate, wohingegen Methadon als Todesursache eine eher abnehmende Bedeutung hat. Dieser Rückgang der Todesfälle wird zurückgeführt auf die verbesserten Substitutionsangebote und Konsumbedingungen, auf die niedrigeren Schwankungsbreiten im Reinheitsgehalt des Straßenheroins, sowie eine gute Notfallintervention (HEINEMANN et al 2002). Eine Dosiseinschätzung für Heroin ist schwer möglich, da das auf der Straße angebotene Heroin auf dem Weg vom Großdealer zum Straßendealer mehrfach gestreckt wird. Hierzu wird Chinin, Stärke und Milchzucker benutzt. Manchmal wird auch Talkumpulver eingesetzt, was aufgrund seiner Unlöslichkeit in der Blutbahn zu Mikroembolien in der Lungenstrombahn führen kann und daher als sehr gefährlich anzusehen ist (MILHORN 1990, PÜSCHEL et al 1993). In Hamburg werden als Streckmittel hauptsächlich Coffein und PCM genutzt.

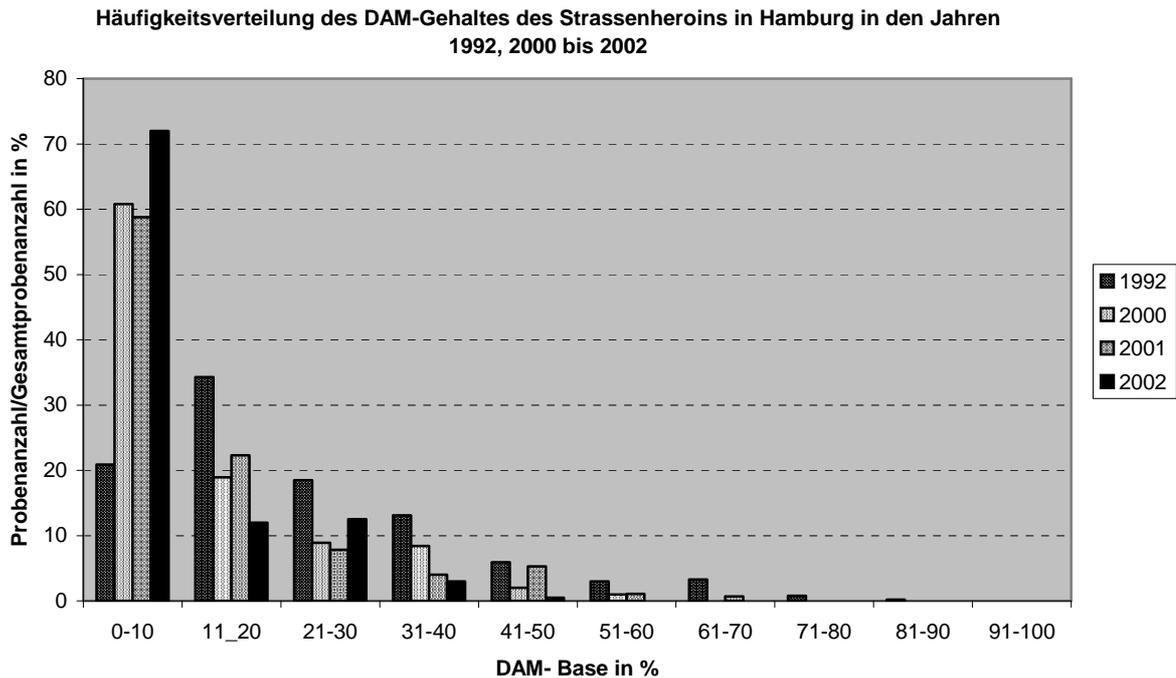


Abbildung 7: DAM- Gehalte des Straßenheroins in den Jahren 1992, 2000- 2002

1992 enthielt das Straßenheroin in Hamburg zum überwiegenden Teil 11- 20% DAM, dieses entspricht 34,3% der analysierten Proben. Im Gegensatz dazu entspricht der Reinheitsgehalt in den Jahren 2000 bis 2002 hauptsächlich 0- 10% DAM. Im Jahr 2000 waren es 60,8% der analysierten Proben, 2001 58,8% und 2002 72% der Proben (HEINEMANN 2002). Der höchste Reinheitsgrad lag 1992 bei einem DAM-Gehalt von 90% bei 2% der Proben vor. Schon 2000 lag das Gehalt an DAM in Straßenheroin bei maximal 60% und 2001 bei 50%. Feststellbar ist eine starke Abnahme des mittleren Reinheitsgehaltes in der untersuchten Dekade von durchschnittlich 11-20% DAM Anfang der neunziger Jahre auf circa 0-10% in 2000 (LKA Hamburg 2003).

1.1.7. Substitution: Entwicklung und Problematik

Durch die Substitution mit den in Deutschland erlaubten Drogenersatzstoffen wie Methadon (wird entweder als Levomethadon [L-Polamidon[®]] oder als racemisches Gemisch angeboten), Buprenorphine, LAAM, Codein und DHC sollen die unmittelbaren negativen physischen, psychischen und sozialen Schäden des Heroinkonsums gemildert werden. Anzumerken ist, dass LAAM in Deutschland wegen der starken Nebenwirkungen nicht mehr genutzt wird. Außerdem wird seit Anfang 2002 auch eine

Einleitung

Heroinerhaltungstherapie erprobt (GERLACH 2002). Das Ziel einer Substitutionstherapie ist es, eine gesellschaftliche Integration durch die Verbesserung des gesundheitlichen Zustandes die Vermittlung von Arbeit und Wohnung zu ermöglichen.

Seit Beginn der HIV-Infektionen in der Drogenszene ab 1982 wurden Methadonprogramme mit L-Polamidon[®] gestartet. Dadurch sollte die Behandlungsfähigkeit des Abhängigen gesichert werden. In Hamburg startete dieses Programm 1988 (VERTHEIN et al 1998). Die Indikation zur Substitution wurde erweitert von medizinisch begründeten Anlässen (nach SONNTAG 1995 sind darunter lebensbedrohliche Zustände während des Entzuges, schwere konsumierende Erkrankungen, starke Schmerzzustände, eine AIDS-Erkrankung, Schwangerschaft, Geburt und die Zeit bis zu 6 Wochen danach, zu verstehen) hin zur HIV-Prophylaxe und Entkriminalisierung. Die gesundheitliche Situation verbesserte sich bei Non-HIV- Patienten bei $\frac{3}{4}$ der Substituierten, bei HIV-Infizierten bei der Hälfte.

Erst 1992 erfolgte eine Gesetzesänderung in Deutschland, die die Substitutionsbehandlung offiziell anerkannte und regelte. Ausschlaggebend war, wie schon genannt, die wachsende Ausbreitung des HI-Virus, die gesundheitliche und soziale Verelendung der Abhängigen und steigende Kriminalitätsraten. In Deutschland spielte die Substitution mit DHC eine große Rolle im Gegensatz zum internationalen Standardmedikament, dem Methadon. Dieses rührt daher, dass Methadon als Substitut lange verboten war. Außerdem erfolgte eine starke Selektion der Süchtigen für eine Methadontherapie, so dass es fast nur bei lebensbedrohlichem gesundheitlichem Zustand eingesetzt wurde. Daher griffen die Ärzte vermehrt auf DHC und Codein als Substitutionsmittel zurück (GERLACH 2002). Seit 1992 wurde die DHC- Substitution aufgrund ihres Behandlungsprofils stärker kritisiert und Methadon wurde verbreiteter angewendet (VERTHEIN et al 1998). DHC untersteht nicht dem BtMG und muss mehrmals am Tag eingenommen werden. Zur Substitution sind vier Tagesdosen notwendig (GÖLZ 1995). So kann diese Substitution weniger kontrolliert durchgeführt werden und die Gefahr des Dealens besteht (NOWAK et al 1994). Welche dieser beiden Stoffe zur Substitution zu präferieren ist, kann nicht generell entschieden werden. Die pharmakologischen Eigenschaften des Codein/DHC unterliegen denen des Methadons/Levomethadons (kürzere Halbwertszeit, schwächere substituierende Wirkung und andere Nebenwirkungen). Diese Eigenschaften sind jedoch nicht vorrangig bei der Wahl des Substitutionsmittels, sondern das Durchbrechen des circulus vitiosus der Drogenabhängigkeit durch den Konsumenten (VERTHEIN et al 1996, 1998). Bei Unverträglichkeiten gegen eine der Substanzen ist sie gut durch die andere ersetzbar

Einleitung

(GÖLZ 1995). 1998 änderte sich das Betäubungsmittelrecht insofern, dass Codein- oder DHC-substituierte Abhängige auf Methadon umgestellt werden mussten. Bis 1994 war gesetzlich nur eine Verschreibung von Levomethadon erlaubt, dann erfolgte jedoch ein Umschwenken auf das racemische Methadon, welches preislich günstiger ist und weniger Nebenwirkungen aufweisen soll. Laut WEBER et al (2000) wurde die Umstellung von den Patienten zum Großteil akzeptiert. Die Methadonverschreibungspraxis ist auch abhängig vom Wohnort des Abhängigen. Im Norden Deutschlands und in den großen Städten wird versucht eine möglichst große Anzahl von Süchtigen zu erreichen, wohingegen in südlichen Regionen eine Behandlung erst unter strengen Auswahlkriterien begonnen werden darf (KRAUSZ et al 1998). Man muss dazu anmerken, dass sich in den drei großen Städte Hamburg, Bremen und Berlin 28% aller deutschen Methadonpatienten befinden, aber nur 9% der deutschen Gesamtbevölkerung dort wohnen (VERTHEIN et al 1998).

Im strukturierten Rahmen des Hamburger Substitutionsprogramms ist ein obligatorischer Bestandteil die Sozialtherapie und die Psychotherapie. Problematisch ist der Beigebrauch zur Kompensation des Problemdruckes. Viele Abhängige konsumierten gelegentlich Heroin, andere Drogen wie Kokain, Amphetamine und Cannabis werden regelmäßig genommen (VERTHEIN et al 1998). Der Beigebrauch sinkt nur schrittweise in den ersten Monaten der Therapie auf 30% im ersten Jahr und stabilisiert sich auf einem niedrigen Niveau von 20% (exclusive Cannabis) nach zwei Jahren Substitutionszeit (VERTHEIN et al 1995). 20% der an einem Suchtprogramm teilnehmenden Patienten in Hamburg werden laut WINKLER (1996) ambulant behandelt. Bis 1995 ist eine starke Ausweitung der Methadonabgabe zu verzeichnen, was erkennbar ist an dem vermehrten Nachweis von Methadon bei Drogentoten (bei 20% aller Drogentoten war Methadon im Blut nachweisbar). Seit Anfang 1996 sinken die Zulassungszahlen zu einer Substitutionstherapie (HEINEMANN et al 1998, PÜSCHEL 1996). Im Jahr 2000 sind circa 3000 Abhängige in Hamburg in Behandlung, das sind circa $\frac{1}{3}$ der geschätzten Zahl der Opiatabhängigen in dieser Region (HEINEMANN et al 2000). Spezifisch für Hamburg ist auch eine Ausgabe des Methadons durch Apotheken (KRAUSZ et al 1998). Die Gesamtzahl der Süchtigen in Deutschland, die an Drogensubstitutionsprogrammen teilnahmen, stieg von 1000 im Jahr 1990 auf 55 000 in 2001. Nach Schätzungen der Bundesregierung befinden sich momentan 30-50 % aller Heroinabhängigen in einer ambulanten oder stationären Suchtbehandlung. Aktuell wird meist Methadon verschrieben, welches im Jahr 2001 von 40000-45000 Süchtigen genommen wurde, 5000 Patienten wurden mit Codein/DHC substituiert und 5000 mit Buprenorphin. Codein und DHC büßten im

Gegensatz zu 1998, wo noch 25000-30000 Patienten damit therapiert wurden, stark an Bedeutung ein (GERLACH 2002). Als effektive Behandlung für stark Opiatabhängige bietet sich eine Heroinvergabe an, da weiterhin das Hochgefühl nach der Injektion und das Spritzenritual selbst beibehalten wird. Die mentale Stabilität und das soziale Verhalten (Kriminalitätsrate) der Süchtigen verbessert sich. Auch die Selbstmordrate, als wichtigste nicht-natürliche Ursache des Todes bei HIV-positiven Abhängigen, verringert sich (PÜSCHEL et al 1995, PERNEGGER et al 1998, MINO et al 1999). Eine Therapie der Heroinabhängigkeit ist die Abgabe von Heroin nicht.

1.2. Haare

1.2.1. Anatomie und Funktion der Haare

Haare sind Hautanhangsgebilde der Haut und somit auch untrennbar mit dem Aufbau der Haut und deren Funktion verbunden. Sie sind pigmentierte Keratinfäden mit einem komplexen Aufbau. Die Funktion der Haare beim Menschen ist der Schutz der Kopfhaut vor mechanischer und thermischer Belastung und Schutz der Augen durch Wimpern und Augenbrauen. Unbehaart sind nur die Handflächen und die Fußsohlen (FRITSCH 1998).

Ein Haarfollikel besteht aus dem Haarschaft, der aus der Hautoberfläche herausragt, der Haarwurzel, die in der Haut liegt, den Wurzelscheiden, dem bindegewebigen Haarbalg, der dazugehörigen Talgdrüse (Fettung des Haares und der Hautoberfläche) und dem M. arrector pili (s. Abbildung 7). Somit wird die Gesamtstruktur des epidermalen Anhanggebildes, das die Haarfasern bildet, Haarfollikel genannt. Die Haarfollikel sind regelmäßig hexagonal angeordnet. Sie liegen in einer Tiefe von 3- 4 mm unter der Haut (HARKEY 1993). Die Gesamtzahl der Follikel beim Menschen beträgt ungefähr 5 Millionen, wovon circa 100 000 auf die Kopfhaut entfallen (FRITSCH 1998, RASSNER 2002). Der obere Anteil des Haarfollikels ist erweitert und bildet das Infundibulum, dort münden die Talg- bzw. die apokrine Drüse. Der mittlere Abschnitt erstreckt sich bis zum Bulbus. Der tiefste Anteil bildet den Haarbulbus und sitzt der Papille auf.

Jeder Haarfollikel besitzt in der Papille einen Gefäßplexus.

Einleitung

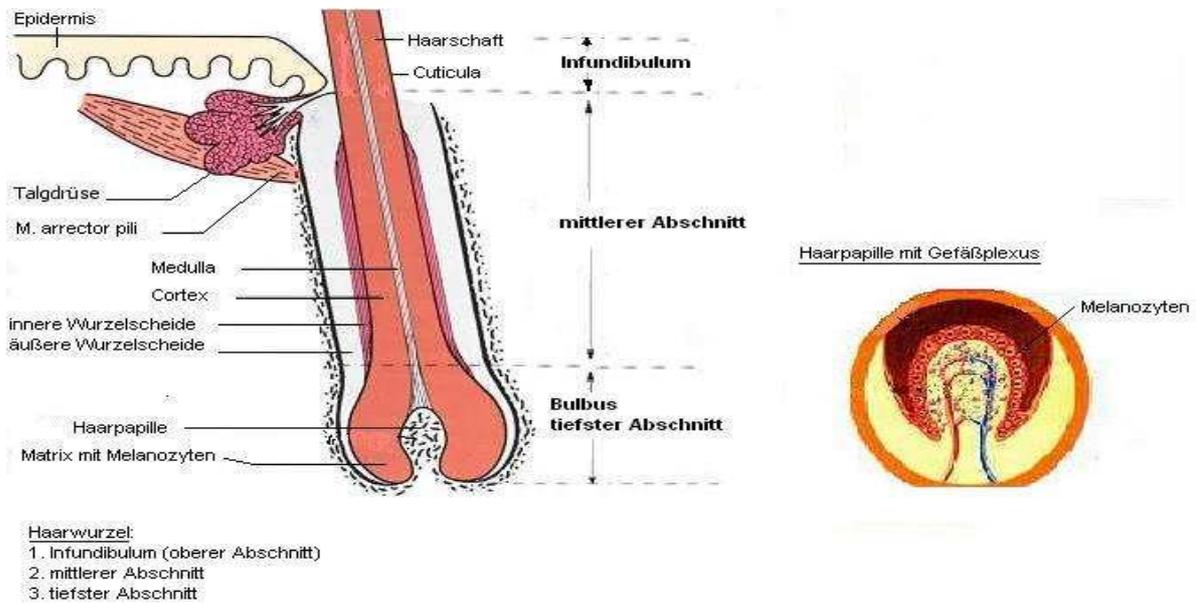


Abbildung 8: Haarfollikel

Der Haarschaft besteht aus keratinisierten Zellen, die aus dem Follikel herausgewachsen sind. Aufgebaut ist er aus dem *Kortex* (kompakte Hornzellen mit Fibrillen aus Keratinfilamenten und Melanosomen [PARAKKAL et al 1964]) mit einer zentralen *Medulla* (avitale große polygonale Zellen). Nach außen ist der Haarschaft von der *Kutikula* (dachziegelartig angeordnete Hornzellen) umgeben. Diese Komponenten differenzieren sich aus den Matrixzellen. Sobald die Kortex- Zellen aus der Bulbusregion zur Keratinisierungszone wandern, nehmen sie Melaningranula auf. Je weiter sie in Richtung Epidermis gelangen, desto mehr nehmen die in der Zelle liegenden Keratinfilamente an Größe und Breite zu. Die Hauptdifferenzierungsprodukte sind die Intermediärfilamente (IF), welche eingebettet in spezielle Proteine (IFAP) sind (PÖTSCH 1996). Das Auftreten einer Medulla variiert je nach dem Durchmesser des Haares. Haar negroiden und asiatischen Ursprungs besitzt meist eine größere Medulla als das der Kaukasier. Die Kutikulazellen nehmen eine Schutzfunktion für die Zellen im Inneren des Haarfadens ein (PÖTSCH 1996).

Die Haarwurzel besteht aus dem Bulbus, der Haarpapille und dem Haarbalg. Der *Bulbus* ist aufgebaut aus einem glockenförmigen epithelialen Anteil, der *Matrix* (undifferenzierte Keratinozyten und Melanozyten), die sich um die *Papille* (dermaler Anteil mit Fibroblasten, welche den Haarzyklus induzieren) wölbt (JUNG et al 2003). Die

Einleitung

Zellmembranen der Matrixzellen, die direkt am Apex der Papille liegen, sind dem zirkulären Blut, der Lymphe und extrazellulären Flüssigkeiten ausgesetzt. Sie sind somit die Bezugsquelle für die Ernährung des Haarfollikels und auch die im Blut zirkulierenden Drogenmoleküle müssen diese Membranen passieren (PÖTSCH et al 1997d). Die Melanozyten bilden die Melaningranula. Sie bestehen aus einer Proteinmatrix, in die Melaninpolymere eingelagert worden sind. Das Melanin wird in den Melanosomen der Melanozyten aus Tyrosin synthetisiert (INGS 1984). Sie sind verantwortlich für die Haarpigmentation. Daher erscheint das Haar bei wenigen oder fehlenden Granula grau oder weiß (PÖTSCH 1996). Im kaukasischen Haar sind die wenigsten und kleinsten Melaningranula vorhanden. Die Melanosomen werden von den Melanozyten freigesetzt und in die Keratinozyten aufgenommen (PÖTSCH 1996; PÖTSCH et al 1996b, 1997). Man kann drei verschiedenen Haarmelanintypen voneinander unterscheiden:

- Eumelanin als entscheidender Faktor für die Melaninbindung (vorliegend bei braunem oder schwarzem Haar) (PÖTSCH et al 1997)
- Pheomelanin (bei den hellen Haarfarben)
- Erythromelanin, welches chemisch weniger resistent ist (liegt bei rotem Haar vor)

Die Wurzelscheide setzt sich zusammen aus der *Kutikula*, der *inneren Haarwurzelscheide* mit Huxley- und Henle-Schicht (es liegt keine Verbindung zur Epidermis vor, sie löst sich unterhalb des Infundibulums auf und ist nur in der Anagenphase vorhanden) und der *äußeren Haarwurzelscheide*, welche mehrschichtig sein kann. Die innere Wurzelscheide hat im Gegensatz zur äußeren Wurzelscheide keine Verbindung zur Epidermis. Sie ist nur in der Anagenphase vorhanden und löst sich dann unterhalb des Infundibulums auf. Die äußere Haarwurzelscheide hingegen ist ein permanenter Strukturanteil des Haarfollikels.

Zwischen der äußeren Wurzelscheide und dem umgebenen Gewebe befindet sich eine hyaline Membran. Sie besteht aus einer Basallamina und 2 Schichten von geordneten Kollagenfilamenten (PARAKKAL 1969). Das untersuchte Terminalhaar besteht hauptsächlich aus filamentärem Keratin. Bei der Geburt ist es sowohl an der Kopfhaut, als auch an den Brauen und Wimpern vorhanden. Nach der Pubertät wird es beim Mann an Thorax, Rumpf und Schultern gebildet und macht 90% der Behaarung aus, bei Frauen nur circa 35% (RASSNER 2002).

1.2.2. Wachstumsphasen und -rate der Haare

Der Zyklus eines Haares besteht aus 3 Phasen: der Anagen-, Katagen- und Telogenphase. Die Zyklusdauer des Kopfhaares beträgt circa 3 bis 5 Jahre (RASSNER 2002). Haare aus anderen Körperregionen wie Augenbrauen, Hand, Ohr, Brust, Arm- und Bein haben eine kürzere Zyklusdauer. Nach SAITOH et al (1970) beträgt diese 4-7 Monate.

Die Anagenphase beginnt mit der Aktivierung von Stammzellen (undifferenzierte und pluripotente Matrixzellen) aus der äußeren Haarwurzelscheide. Diese wachsen dann mit der Papille in die Tiefe. Der Follikel steckt in dieser Phase tief in der Epidermis. Nun lagert die Papille extrazelluläre Matrix an. Daraufhin wird eine neue Matrix, neue Haarwurzelscheiden und der Kortex gebildet. Die Matrixzellen im zentralen Anteil des Haarfollikels werden zu Medullazellen, die um diese herum differenzierenden Zellen werden zu den Zellen des Kortex (PARAKKAL 1964). 85-90% aller Follikel befinden sich in der Wachstumsphase. Bei der Bildung der Haare differenzieren sich die Keratinozyten der Matrix je nach ihrer Lage in die Haarwurzelscheiden oder in den Haarschaft, verhornen dort und bilden den Haarfaden. Die Keratinisierung der Kortexzellen dauert circa 3–4 Tage und verläuft auf einer Strecke von 1200 bis 1500 μm . Die Melanozyten bilden in dieser Phase Ramifikationen mit Melaningranula aus (PÖTSCH 1996). Die Anagenphase kann laut ORFANOS (1979) 6-10 Jahre oder noch mehr umfassen; SACHS (1995) geht von 4 bis 6 Jahren aus.

Die Katagenphase wird eingeleitet mit der Beendigung der Melanogenese in den Melanozyten des Bulbus, d.h. die Matrixzellen und das letzte Stück Haar bleiben unpigmentiert. Dann schrumpft die Papille und in den Matrixzellen nimmt die mitotische Aktivität ab bis keine Mitosen mehr stattfinden. Die Glockenform des Haarbulbus wird zu der eines Rundkolbens. Die hyaline Membran faltet sich und resorbiert dann wie die innere Wurzelscheide unterhalb des Infundibulums (PARAKKAL 1969). Außerdem nimmt die Keratinozytenanzahl der Matrix ab durch deren terminale Differenzierung und Apoptose (es erfolgt eine Autolyse der Zelle durch saure Hydrolase [PARAKKAL 1970]). Das Kolbenhaar wandert unter Mitziehen der äußeren Wurzelscheide nach außen. Das Wachstum setzt nicht plötzlich aus, sondern ebbt langsam ab bis zum kompletten Stillstand (SAITOH et al 1970). Die Verankerung des Haares ist dann nur noch locker und die Telogenphase beginnt. Die Dauer der Katagenphase beträgt etwa 14 bis 21 Tage.

In der Telogenphase löst sich die Verankerung des Haares im Follikel und es fällt aus. Der physiologische Haarausfall beträgt 60 bis 100 Kopfhaare pro Tag. Die Follikel sind nur noch ca. $\frac{1}{2}$ bis $\frac{1}{3}$ so lang wie in der anagenen Phase (ORFANOS 1979, PARAKKAL 1970).

Diese drei Phasen verlaufen asynchron, d.h. beim Menschen geschieht dieses kontinuierlich unauffällig. Dieser Umstand bedeutet für eine in einen Haarabschnitt aufgenommene Substanz, dass sie nach dem Einbau und Wachstum des Haarbüschels in unterschiedlichen Abständen zur Kopfhaut gefunden wird. Aus diesem Grund sollten Probeentnahmen aus Regionen erfolgen, die vorher rasiert wurden (SACHS 1995). BALABANOVA et al (1994) und STRANO- ROSSI et al (1995) messen diesem Ergebnis entsprechend bedeutend höhere Drogenkonzentrationen im Haaransatz als in den Haarspitzen. Der individuelle Wachstumslängenbereich anagener Haare unterliegt erheblichen Schwankungsbreiten. MANGIN et al (1993) geht aus von einem Kopfhhaarwachstum von 0,39 bis 0,44 mm/Tag, KRONSTRAND et al (1998) von 9 bis 12 mm/Monat. Bei 85% der von PÖTSCH et al (1996a) untersuchten Kopfhhaarproben liegt eine Wachstumslänge von 9 bis 13 mm/28 Tagen vor, das bedeutet eine Wachstumszunahme von 0,32 bis 0,46 mm/ Tag. Festgelegt wurde auch folgendes Wachstumsfenster für Haare: 6,5–7,3 mm bis zu 18–22 mm/Monat. Die größte Variationsbreite bezüglich der Wachstumsrate der Haare liegt bei Kaukasiern vor (PÖTSCH et al 1996b). Neu gebildete Haare benötigen bis zu 3 Wochen um die Epidermis zu erreichen. D.h., dass das an der Hautoberfläche erscheinende Haar vor 4 Wochen gebildet wurde (PÖTSCH 1996). Die höchsten Opiatkonzentrationen werden von BALABANOVA et al (1989), KINTZ et al (1992) und MANGIN et al (1993) im Schamhaar, gefolgt von Kopf- und Achselhaar gefunden. Erklärt wird dieses mit einer geringeren Wachstumsrate und damit einhergehenden vermehrt eingebauten Substanzmenge pro Längeneinheit. Hinzu kommt ein möglicher Einbau von Fremdschubstanzen, welche aus Schweiß oder aus mit hohen Konzentrationen verunreinigtem Urin stammen. Armhaar enthält laut CONE et al (1993) ähnliche Fremdstoffkonzentrationen wie das Kopfhhaar, es werden keine signifikant höheren Ergebnisse gefunden trotz geringerer Wachstumsrate.

1.2.3. Möglichkeiten der Inkorporation von Drogen in den Haarfollikel

Fremdstoffe können auf unterschiedliche Art und Weise in das Haar gelangen, die wiederum ein Unterschied in der Art der Bindung und Lokalisation des Stoffes bedingen. Die Aufnahme von Drogen wird nach NAKAHARA et al (1995) und PÖTSCH et al (1997d) bestimmt durch deren Lipophilie als Schlüsselfaktor des Inkorporationsmechanismus, durch deren Melaninaffinität und Membranpermeabilität. Prinzipiell kann eine Substanz in den anagen Haarfollikel folgendermaßen aufgenommen werden:

Einleitung

1. Über den Blutweg im Rahmen einer passiven Diffusion entlang des Konzentrationsgradienten und über das Lymphsystem der Haut (PÖTSCH et al 1997d). Dies ist der endogene Aufnahmeweg. (RABINOWITZ et al 1976)
2. Über eine Diffusion von der Hautoberfläche in den Follikel und durch direkte Stoffübertragung auf das Haar im Rahmen des exogenen Aufnahmeweges. (HENDERSON 1993)
3. Möglich ist auch eine Aufnahme in das keratinisierte Haar durch Diffusion aus Hautabsonderungen (Emulsionsfilm der Haut)/Hautantragungen, wie beispielsweise apokriner-/Talg- oder Schweißdrüsensekretion. Diese Aufnahme wird als endogen- exogener Aufnahmeweg bezeichnet. (HARKEY et al 1991, HARKEY 1993, HENDERSON 1993, PÖTSCH et al 1997b)

Somit ist die genaue Herkunft, wegen der endogen- exogenen Aufnahmemöglichkeit von Drogenmolekülen, nicht genau bestimmbar und der Metabolitennachweis in der Haarprobe nicht unbedingt beweisend für einen aktiven Konsum. Man geht davon aus, dass hauptsächlich die Moleküle, die während der Keratinisation in die Kortex- Zellen eingebaut werden, die analytischen Ergebnisse dominieren und insbesondere die oben genannte Möglichkeit 2 keine Rolle spielt (BAUMGARTNER et al 1993, PÖTSCH et al 1996b). Dem entspricht auch das Multi- Kompartment- Modell von CHITTLEBOROUGH et al (1980), welches 1993 von HENDERSON erweitert und modifiziert wurde. Wie aus Abbildung 9 ersichtlich gelangen die Substanzen aus dem Körper über verschiedene Pools in das Haar:

- Aus dem Blutkreislauf während der Bildung des Haares
- Aus dem Sekret der Schweiß-, Talg- und apokrinen Drüsen nach der Bildung des Haares
- Aus der externen Umgebung nach Keratinisierung und Auftauchen des Haares aus der Haut (STRANO- ROSSI et al 1995, ROMANO et al 2003). SKOPP et al (1996) wiesen durch Diffusionsversuche nach, dass Opiate von der Faseroberfläche des Haares in das Innere penetrieren können.

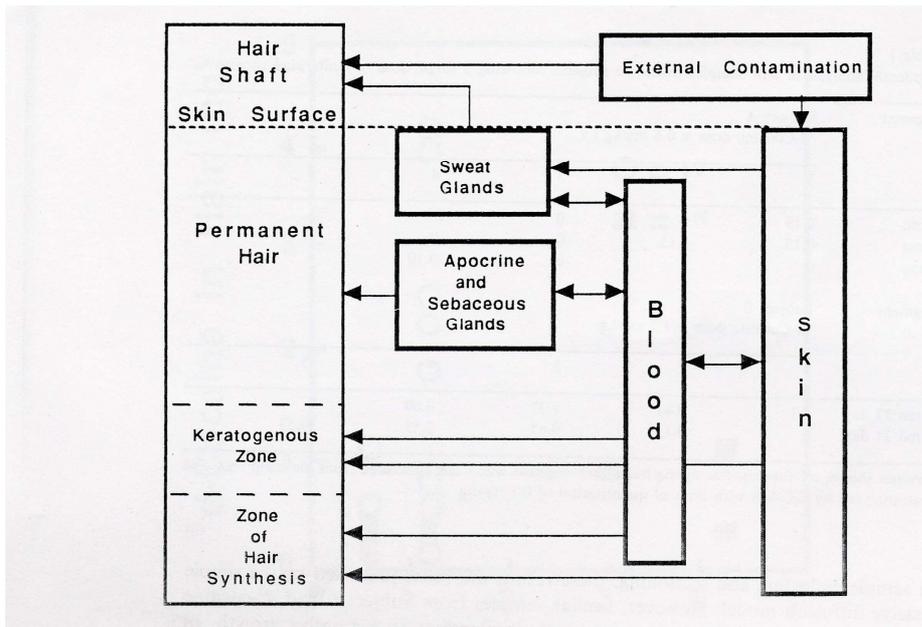


Abbildung 9: Das multi-compartment-model nach HENDERSON (1993)

Die perifollikulären Kapillaren sind vor allem im Bereich der Haarpapille gefenstert, wodurch der Stoffaustausch erheblich erleichtert wird. Denn der Bulbus benötigt eine reichliche Nährstoffzufuhr (ORFANOS 1979). Allgemein kann man sagen, dass die in den Haarsegmenten vorhandenen Wirkstoffkonzentrationen eine chronologisch gespeicherte Information über die Belastung des Organismus mit einer Substanz sind. Über die Blutversorgung der Papille werden Drogen und Medikamente aus dem Blut in die noch nicht keratinisierten Zonen der Haarwurzel eingebaut (v.a. durch hochaffine Anlagerung an Melanin), so dass später ein Nachweis der vormaligen Belastung mit der Droge möglich ist (HENDERSON 1993; PÖTSCH et al 1996a, 1996c). Nach Abschluss der Differenzierung bzw. Keratinisierung sind die Zellen abgeschnitten von der systemischen Zirkulation und können keine Drogenmoleküle mehr abgeben. Die Wirkstoffkonzentrationen im Haar repräsentieren den vormaligen Drogengebrauch, wohingegen die Blutkonzentration nur den momentanen Missbrauch aufzeigt (MANGIN et al 1993). Die Membranen der Blutgefäße sind besonders durchlässig für nicht proteingebundene, undissoziierte, lipophile Stoffe. Entscheidend für die passierenden Drogen sind deren Molekülgröße und -gestalt, sowie die Plasma- Protein- Bindung (PÖTSCH 1996; PÖTSCH et al 1996b, 1997d). Polare Moleküle können die Lipidmembran kaum durchqueren. Ungeladene Drogen dissoziieren innerhalb der Zelle entsprechend ihres pKa- Wertes. Die pH- Abhängigkeit von Dissoziation und Lipidlöslichkeit resultiert in einer ungleichen Verteilung der Drogenmoleküle in den Zellkompartimenten je nach deren pH- Werten. Illegale Drogen

sind fast immer schwach basische Substanzen, die eine hohe Affinität zum Melanin und Keratin des Haares aufweisen (PÖTSCH et al 1998). Die Fixation an Keratin und Melanin der abgestorbenen Zellen verhindert weitgehend eine axiale Diffusion des gebundenen Fremdstoffes (Droge) im Haar. Die sauren Metabolite, also insbesondere die Glucuronide von z.B. Morphin sind zu polar und zu groß um in das Haar zu permeieren bzw. haben keine Affinität zum Keratin und Melanin.

1.2.3.1. Das Pigmentsystem des Haarfollikels und dessen Anteil an der Bindung von Drogenmolekülen

Die Matrixzellen wandern in der Anagenphase aus den unteren Haarwurzelregionen und nehmen Melaningranula auf. Es folgt dann eine Dehydratisierung, Differenzierung und Keratinisierung der Zellen. Bei der Dehydratisierung der Zellen verschwinden alle zytoplasmatischen Organellen, so dass auf diesem Wege auch die intrazellulären Drogen eliminiert werden können. Die Zelldehydratation führt auch zu einem veränderten Konzentrationsgradienten für die Drogenmoleküle, so dass sie sich nach außen bewegen. Nach biochemischen Überlegungen muss die Lokalisation von Pharmaka und Drogen im Zellmembranenkomplex, den Interzellularräumen, an den Haarproteinen (IF/ IFAP) oder an den Melaningranula sein. Dem Zell- Membranen- Komplex (CMC) wird die hierbei die größte Bedeutung für die Drogeneinlagerung eingeräumt (PÖTSCH et al 1996c, 1997d).

Die Melanozyten wandern während der Wachstumsphasen der Haare nicht. Sie produzieren Melaningranula im ER und im Trans- Golgi- Apparat. Ihr intrazellulärer pH-Wert beträgt pH 3 bis 5. Das bedeutet, dass bevorzugt basische Substanzen, wie oben erläutert, angelagert werden. So liegt ein permanenter Konzentrationsgradient für Drogenmoleküle mit hoher Melaninaffinität vor. Der Influx in die Melanozyten ist also höher als der in eine Matrix-Zelle (PÖTSCH et al 1997d). Da die Melanozyten am Apex der Papilla einen nahen Kontakt zur Blutversorgung haben, erfolgt eine Interaktion bestimmter Drogen mit Melaninpolymeren und Melaningranula. Die Aufnahme von Drogensubstanzen mit hoher Melaninaffinität in pigmentiertes Haar ist somit deutlich höher als in unpigmentiertes Haar (PÖTSCH et al 1997e). Der höchste Drogengehalt wird stets im schwarzen Haar analysiert, nicht pigmentierte Haare zeigen die niedrigsten Konzentrationen. Daher wurden signifikant höhere Drogenkonzentrationen bei der ethnischen Gruppe der Afrikaner aufgefunden als bei den Kaukasiern (CONE et al 1993, PÖTSCH et al 1997).

Die Bindung eines Drogenmoleküls an das Melanin ist unabhängig von dessen pH oder Ladung. Die Bindung wird vielmehr deshalb eingegangen, weil der aromatische Komplex des Melanins ein π -Elektronendonator ist. Das Melanin verhält sich somit wie ein stabiles freies Radikal. Basische Komponenten zeigen die höchste Affinität zu Melanin aufgrund elektrostatischer Kräfte (primärer Haftmechanismus). (INGS 1984)

1.2.4. Der Nachweis von Heroinabhängigkeit anhand von Haarproben

Die Unterscheidung von Heroinsüchtigen zu solchen, die anderen Opioidalkaloiden ausgesetzt waren, kann getroffen werden, indem das Haar auf MAM analysiert wird.

Das Vorhandensein von MAM als hauptsächlicher Analyt im Haar wird erklärt durch eine die apokrine Drüsen-, Talgdrüsen- und Schweißdrüsensekretion beinhaltende Drogeninkorporation und beweist eine Heroineinnahme. (CONE et al 1993; KINTZ et al 1995a, 1995b) Außerdem wurde Acetylcodein als Marker für den illegalen Heroinkonsum untersucht, aufgrund geringer Konzentrationen und fehlender Detektion in 50% der Proben die als MAM- positiv getestet wurden, wird dieser Stoff in den Haaren nicht analysiert (KINTZ et al 1998a, O'NEAL et al 1998). In Haaren nachgewiesenes Morphin kann stammen aus Heroin-, Morphinkonsum, sowie Codeinabusus und aus codeinhaltigen Schmerzmitteln. Dieses konnte 1980 KLUG in menschlichen Kopfharen nachweisen und somit einen längeren Konsum an suchterzeugenden Substanzen daraus folgern. Auf Heroinabusus kann jedoch erst geschlossen werden, wenn eine simultane Detektion von Morphin und MAM erfolgt ist (KINTZ 1989). Geringe Mengen an Morphin im Körper können aus einer Demethylierung von Codein stammen oder aus illegal konsumiertem Heroin mit Acetylcodein als Verunreinigung. Das verschriebene Heroin einer Heroin-Substitutionstherapie enthält dieses nicht (CONE et al 2002). Ist der Morphinlevel deutlich höher als der des Codeins ist ein Heroin- oder Morphinabusus sehr wahrscheinlich (SACHS et al 1989). Opiumalkaloide sind auch in Mohnsamen vorhanden, so dass nach deren Konsum Morphin und Codein gefunden werden kann (dies ist problematisch bei einem Drogenscreening). Man sollte daher auch auf die typischen klinischen Zeichen der Drogensucht, wie z.B. Einstichstellen achten. MAM, als einziger Metabolit des Heroins wird in Mohnsamen nicht gefunden. Die Aufnahme von Morphin oder Codein führt nicht zu einer Bildung von MAM oder Heroin, da Morphin in vivo nicht acetyliert wird. Der Nachweis von MAM kann aus einer internen oder einer externen Aufnahme von Heroin und/oder MAM resultieren. Falsch positive Haartests können durch eine Kontamination des

Haares von außen, beispielsweise bei der gemeinsamen Benutzung von Kämmen /Bürsten oder bei der Beschlagnahmung von Drogen durch die Polizei, entstehen (GOLDBERGER et al 1991). Außerdem vertreten BALABANOVA et al (1994) die Theorie, dass eine Konzentrationsabnahme auch durch einen nichtmetabolischen Abbau erfolgen könnte, sowie auch die Art der Markverteilung eine Rolle spielen könnte oder die Porosität der Haare nach Färbung.

1.2.5. Haaranalyse versus Urinanalyse

Die Urinanalyse dient dem Nachweis von Drogenkonsum in einem Zeitfenster von Stunden bis Tage und die Haaranalyse der Konsumgewohnheiten über einen langen Zeitraum (Monate bis Jahre). Somit können sich bei dem Nachweis von Drogenmissbrauch beide Methoden ergänzen. Die Haaranalyse ist dabei weniger anfällig gegenüber Manipulationen wie beispielsweise der temporären Abstinenz, evasiven Verfahren und Manipulationen bei der Abgabe des Urins durch den Konsumenten (BAUMGARTNER et al 1993). Große Vorteile der Haaranalyse bestehen auch darin, dass eine Analyse verschiedener Haarabschnitte durchgeführt werden kann und die Abnahme der Probe vom Infektionsrisiko und dem Aufwand her gering ist. Mit dieser Methode wird aufgrund des größeren Detektionsfensters eine höhere Rate von Drogenabhängigen identifiziert. (KINTZ 1996) Die Überwachung der Compliance bei Substitutionstherapien und das individuelle Konsummuster können so untersucht werden. (BAUMGARTNER et al 1989, STRANO-ROSSI et al 1994; KINTZ et al 1992, 1995b). Durch die multisektionale Analyse von Haarsegmenten ergibt sich eine gute Korrelation zwischen der Verteilung der Drogensubstanz entlang des Haarschaftes und der Drogengeschichte. Ausnahmen, bei denen keine Korrelation der Werte vorliegen, werden erklärt mit dem Multi-Kompartiment- Modell (s. Abbildung 9) (NAKAHARA et al 1992).

1.3. Verschiedene Methoden der Haaranalyse

1.3.1. Radio- Immuno- Assay (RIA)

Erstmals wurden Heroin und Morphin 1978 durch RIA detektiert. Bei dieser Methode werden Antikörper als Analyt extrahierende Reagens genutzt. Es ist möglich quantitative Bestimmungen kleiner Substanzmengen wie beispielsweise Arzneimittel durchzuführen. RIA ist sensibler bei der Analyse von Haaren als bei der von Urin (BAUMGARTNER et al

1989, 1993; Roche Lexikon Medizin 2003). RIA ist generell nicht spezifisch für einen einzigen Analyten, sondern ist empfindlich auf Drogen einer Gruppe, z.B. Morphin und Morphinmetaboliten. Es erfolgen signifikante Kreuzreaktionen mit anderen Opiaten wie Codein, DHC, Hydrocone, Hydromorphone, MAM. Diese Substanzen kann das GC/MS hingegen parallel differenziert detektieren (SACHS et al 1989 und 1993, KINTZ et al 1995b, STRANO- ROSSI et al 1995, CONE et al 2002). Diese Methode liefert nur brauchbare Werte bei einer Drogeninkorporation von über 1µg/g als klares Zeichen für einen Heroinabusus, wohingegen mit dem GC/MS auch niedrigere Konzentrationen sicher gemessen werden können (SACHS et al 1989).

1.3.2. Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC/MS)

Mit dem Gaschromatographen werden sehr komplexe Gemische und chemisch ähnliche Substanzen aufgetrennt, und die Einzelkomponenten mit Hilfe des Massenspektrometers identifiziert. Die Quantifizierung der Analyten erfolgt durch Zugabe eines internen Standards in Form deuterierter Analoga der Hauptmetaboliten. Diese Methode verspricht somit eine ausreichende Sensivität und Spezifität bei der Messung von Drogen. Das heißt, die Reproduzierbarkeit der Untersuchungsergebnisse und die Widerfindung sind akzeptabel. Problematisch erscheint nur, dass eine passive externe Kontamination der Haarprobe nicht ausgeschlossen werden kann. Daher muss vor der Extraktion eine Waschprozedur erfolgen (WANG et al 1994, KALASINSKY et al 1992). Das GC/MS wurde seit Mitte der achtziger Jahre eingesetzt, um auch vor Gericht eine Akzeptanz der Ergebnisse zu erlangen (KINTZ et al 1995b).

2 Fragestellung

Nach den Jahren hoher Zahlen an Drogentodesfällen 1990- 1992 fielen die Zahlen der tödlichen Intoxikationen in den folgenden Jahren Jahr für Jahr ab. Hierfür wurden in Hamburg besonders die Maßnahmen zur Substitution mit Methadon und der Harm reduction, sowie die Einrichtung von Drogenkonsum- Räumen verantwortlich gemacht. Von Seiten der Drogenfahndung und auch der kriminaltechnischen Untersuchungsstellen fiel auf, dass die Qualität des Straßenheroins schlechter wurde, so dass die Gefahr einer akzidentellen Intoxikation abnehmen sollte.

Hinsichtlich des chronischen Heroinabusus konnte ein Rückgang der tatsächlich „regelmäßig“ zugeführten Heroinmenge angenommen werden und damit auch die Schwere der chronischen Opiatintoxikation. Diese Hypothese sollte überprüft werden.

Zur Untersuchung dieser Frage können aus Konzentrationsmessungen in Blut, Urin oder üblichen Geweben praktisch keine sinnvollen Informationen abgeleitet werden, da wegen der kurzen Halbwertszeit des Heroins und seiner Metaboliten keine repräsentativen Wirkspiegel ablesbar sind. Eine Ausnahme bilden hingegen die Haare. Sie bilden für die Opiate ein tiefes, praktisch irreversibles, nicht sättigbares Kompartiment, in dem sich ein Teil der gesamten Konsummenge eines Zeitabschnittes akkumuliert.

Die Hypothese kann somit überprüft werden, indem die Haare der Drogentoten der Jahre 1990- 1992 und die des Zeitraumes 2000- 2002 untersucht und verglichen werden.

3 Material und Methoden

3.1. Material

3.1.1. Geräte

- GC MSD Hewlett Packard
 - Gaschromatograph Hewlett Packard 5890 Series II
 - Gaschromatographische Kapillarsäule HP- 5 MS belegt mit 5%-Phenylmethylpolysiloxan, 0,25 µm Filmdicke, 30m Länge, 0,25 mm Innendurchmesser
 - Massenspektrometer 5972 Hewlett Packard
- Kugelmühle Typ MM 2000, Retsch GmbH Haan
 - Mahlbecher aus Stahl mit Achatinnenauskleidung, 4 ml Volumen, Retsch GmbH Haan
 - Achatkugeln, Retsch GmbH Haan
- Zentrifuge Rotanta/TC, Hettich
- Ultraschallbad Bandelin Sonorex
- Eindampfeinheit VLM eva2

Und weitere standardmäßig vorhandene Laborgeräte

3.1.2. Chemikalien

- Aceton, Merck
- Ammoniaklösung 25%, Merck
- Aqua dest., Hitachi
- Dichlormethan, Merck
- Essigsäure 0,1 mol/l, Merck
- Ethylacetat, J.T. Baker
- Methanol, Merck
- NaOH 1 mol/l, Merck
- 2,2,3,3-Pentafluoro-1-propanol 97% (PFP), Aldrich

- Pentafluorpropionsäureanhydrid (PFPA), Perbio
- 2-Propanol, Merck

3.1.3. Pufferlösung

- Certify-Puffer, pH=7,65
 - gesättigte KH_2PO_4 -Lösung (18g auf 100 ml H_2O); pH-Einstellung erfolgt mit NaOH (1 molar) auf pH=7,65

3.1.4. Referenzsubstanzen

- Morphin, Cerilliant TM
- Morphin- d_3 , Cerilliant TM
- 6-Monoacetylmorphin, Cerilliant TM
- 6-Monoacetylmorphin- d_3 , Cerilliant TM
- Codein, Cerilliant TM
- Codein- d_3 , Cerilliant TM
- Dihydrocodein, Cerilliant TM

3.1.5. Extraktionssäulen

- Bond-Elut-Certify-Säulen, 3 ml, Varian

3.1.6. Verbrauchsmaterialien

- Chromacol-Gefäße, 1ml Volumen, Varian
- Autosamplerfläschen, Varian
- Inserts 0,1 ml, Varian

3.1.7. Gase

- Stickstoff (99,99%), Linde
- Helium (99,99%), Linde

3.2. Methoden

Die Aufarbeitung und Messung der Proben erfolgt nach einer in diesem Labor etablierten Methode (IWERSEN et al. 1998). Es wurden einige Modifikationen an der Originalmethode vorgenommen, welche unter 3.2.4. erläutert werden.

3.2.1. Gewinnung des Probenmaterials und Vorbereitung zur Extraktion

Von den vorhandenen Haarproben wurden jeweils die drei jüngsten Zentimeter entnommen, um den Drogenkonsum eines möglichst definierten Zeitraumes messen zu können. Dieser zu untersuchende Abschnitt wurde nacheinander mit Aqua dest., Aceton und Dichlormethan gewaschen. Die getrockneten Haare wurden anschließend mit Hilfe einer Schere in circa 3-4 mm kleine Stücke geschnitten und in der Kugelmühle 15 min zermahlen.

3.2.2. Probenaufbereitung

Von den so vorbereiteten Haarproben wurden jeweils 50 mg abgewogen und in ein spitzkonisches Zentrifugenröhrchen gegeben. Das Haarpulver wurde mit je 200 ng deuterierten Standards (Morphin-d₃, MAM-d₃, Codein-d₃) und 2 ml Aqua dest. versehen und für 3 Stunden in das Ultraschallbad gegeben. Dann erfolgte eine Zentrifugation und der Überstand wurde abgenommen. Danach wurden erneut 2 ml Aqua dest. zu dem Haarsediment pipettiert und eine erneute Extraktion im Ultraschallbad für 3 Stunden, sowie eine Zentrifugation vorgenommen. Die beiden Überstände wurden vereinigt, gekühlt und mit 500µl Certify- Puffers auf pH=7,65 gebracht.

3.2.3. Extraktion der Opiate

Die Opiate wurden mittels Bond-Elut-Certify-Säulen extrahiert.

Dazu wurden die Säulen zunächst mit 0,5 ml 2-Propanol, dann mit 3 ml Methanol und 3 ml Aqua dest. konditioniert. Der klare Überstand der erneut zentrifugierten Proben wurde dann auf die Säulen gegeben. Danach wurden die Säulen mit 2 ml Aqua dest., 1ml Essigsäure und 2 ml Methanol eluiert, um Verunreinigungen zu entfernen. Dann wurden die Säulen unter maximalem Vakuum getrocknet.

Die Elution der Opiate erfolgte mit einer Lösung aus Dichlormethan/2-Propanol/Ammoniaklösung im Verhältnis 78:20:2. Das Eluat wurde unter N₂ bei 40 bis 45°C in Chromacol-Gefäßen eingetrocknet.

Für die Derivatisierung wurden die Proben in 50µl PFPA und 25 µl PFP aufgenommen und mit N₂ überschichtet. Danach erfolgte die Inkubation bei 400W für 3,5 min in der Mikrowelle. Nach der Abkühlung der Proben werden diese mit N₂ zu Trocknung eingengt und mit 70µl Ethylacetat aufgenommen. Diese Lösung wurde in die Inserts der Autosamplerfläschen überführt.

3.2.4. Modifikationen bei der Aufarbeitung

Die Konditionierung der Säulen wurde nicht nur mit Methanol und Aqua dest. durchgeführt, sondern zusätzlich noch mit 2-Propanol. Durch diesen zusätzlichen Schritt wurden bessere Ergebnisse hinsichtlich der Absorption der Analyten im Säulenmaterial erreicht.

Es wurde für das Waschen der Säulen kein 0,1 mol/l Acetatpuffer (pH=4) benutzt, sondern stattdessen 0,1 mol/l Essigsäure. Dieses Vorgehen ergab qualitativ gleiche Ergebnisse.

Für die Inkubation bei der Derivatisierung der Proben wurde kein Wärmeblock (15 min bei 60°C) genutzt, sondern eine Mikrowelle (3,5 min bei 400W). So kann eine erhebliche Zeitersparnis bei besserer Durchwärmung der Proben erreichen werden.

3.2.5. Durchführung der Analyse auf Opiate mittels GC/ MS

Mittels eines Probengebers wurde jeweils 1µl der Proben in den Gaschromatographen injiziert. Das Trägergas Helium durchläuft die Säule mit einer Fließrate von 1 ml/min. Untersucht wird der Extrakt im Full-Scan-Modus. So können ggf. auch andere Fremdstoffe miterfasst werden.

Material und Methoden

GC- Bedingungen:

Injektionsart	splitless
Injektor-Temperatur	250°C
Transferline-Temperatur	280°C
Temperaturprogramm	die Initialtemperatur beträgt 100°C für 1 min, dann eine Temperaturerhöhung von 20°C/min auf 240°C, danach erfolgt eine Temperaturerhöhung von 10°C/min auf 280°C, gehalten für 5 min
Analysendauer	14,5 min

MS- Bedingungen:

Solvent-Delay	4 min
---------------	-------

Zur Quantifizierung der Massen wurden folgende Peaks genutzt:

Ionen	Massen/Ladung (m/z)	Qualifier
PFP-Morphin	414	577
PFP-Morphin-d ₃	417	580
PFP- MAM	414	473
PFP-MAM-d ₃	417	476
PFP-Codein	445	282
PFP-Codein-d ₃	448	285
PFP-DHC	447	284

3.2.6. Auswertung

Die Fläche unter dem Peak ist der Konzentration der entsprechenden Komponenten der Mischung proportional. Um die Peakflächenverhältnisse zu bestimmen, muss die Fläche unter dem Peak des Chromatogrammes integriert werden. Anhand folgender Formel ist dann die Masse des gesuchten Moleküls zu bestimmen:

$$\frac{\text{Interner Standard [ng]} \times \text{Area Analyt}}{\text{Faktor} \times \text{Area Interner Standard} \times \text{Masse des Haares [mg]}} = \frac{\text{Masse Analyt [ng]}}{\text{mg Haar}}$$

Als interner Standard wurden die deuterierten Substanzen Morphin-d₃, MAM-d₃, Codein-d₃ genutzt. Bestimmt wurden Morphin mit Hilfe des Morphin-d₃, MAM mit MAM-d₃, sowie

Codein und DHC mit Codein-d₃. Die Berechnung des Faktors erfolgt aus den jeweils pro 17 Proben mitgelaufenen 2 dotierten Kontrollen.

3.2.7. Validierung der Methode

Mit der Validierung der oben beschriebenen Methode soll bestätigt werden, dass gerade diese den speziellen Anforderungen zur Bestimmung von Morphin, MAM, Codein und DHC aus Haaren genügt. Dazu wurden die Nachweisgrenze, Bestimmungsgrenze, Intra- und Interassay, sowie die Wiederfindung ermittelt. Die Werte für den Intra-, Interassay und die Wiederfindung sind in tabellarischer und graphischer Form unter Kapitel 7 (Anhang) zu finden.

3.2.7.1. Bestimmung der Nachweisgrenzen

Die Nachweisgrenze ist die kleinste nachweisbare Menge eines Analyten, die signifikant vom Grundrauschen abweicht. Definiert als Nachweisgrenze wird der Messwert, der 3-fach höher liegt als das Grundrauschen, d.h. das Signal-Rausch-Verhältnis muss 3:1 betragen.

Zur Bestimmung der Nachweisgrenze wurden 12 Proben nach oben beschriebener Methode aufgearbeitet. Hierzu wurde Leerhaar benutzt, welches mit 20ng, 40ng, 60ng, 80ng, 100ng, 120ng, 140ng, 160ng, 180ng, 200ng, 220ng und 240ng Reinsubstanz gespikt wurde, zusätzlich zu den 200ng ISTD je Probe.

Die **Nachweisgrenze für Morphin** liegt bei **0,179µg/g**, für **MAM** bei **0,187µg/g**, für **Codein** bei **0,14µg/g** und für **DHC** bei **0,322µg/g**.

Die Bestimmungsgrenze für einen Analyten wird als das 3-fache der Nachweisgrenze definiert.

3.2.7.2. Intraassay

Beim Intraassay wird die Reproduzierbarkeit innerhalb einer Probenserie überprüft.

Zunächst wurde eine Kalibrationskurve erstellt, für die jeweils Leerhaare 2x mit 50ng, 2x mit 250ng und 2x mit 1000ng Reinsubstanz gespikt wurden, dazu kommt 200ng ISTD je Probe. Für die Überprüfung der Reproduzierbarkeit innerhalb der Serie wurden 21 Proben mit Reinsubstanz-gespikten Leerhaar nach der bekannten Methode aufgearbeitet. Es

wurden folgende Konzentrationen gewählt: 4x 50ng/ml, 4x 100ng/ml, 4x 250ng/ml, 4x 500ng/ml, 4x1000ng/ml und eine 0-Kontrolle (nur versetzt mit den deuterierten Standards).

3.2.7.3. Interassay

Beim Interassay wird die Reproduzierbarkeit von Ergebnissen in aufeinander folgenden Probenreihen untersucht. Dazu werden Proben, die mit gleichen Mengen an Reinsubstanz versetzt sind, an 4 aufeinander folgenden Tagen aufgearbeitet. Für die Messreihen wurden an den Tagen jeweils 6x eine 0-Kontrolle, 6x 50ng/ml, 6x 500ng/ml und 6x 1000ng/ml aufgearbeitet und gemessen.

3.2.7.4. Wiederfindung

Wiederfindung ist grundsätzlich beschrieben als Maß für die Richtigkeit einer angewendeten Methode. In diesem Fall soll ermittelt werden, in welchem Maße Verluste bei der Aufarbeitung entstehen. Dazu wurden 12 Leerhaarproben mit aufsteigenden Konzentrationen Reinsubstanz (4x 100ng/ml, 4x 500ng/ml und 4x 1000ng/ml) gespikt und aufgearbeitet, außerdem lief jeweils noch eine 0- Kontrolle mit. Die Aufarbeitung erfolgt jedoch ohne ISTD, dieser wurde erst vor der Derivatisierung hinzugefügt, um mögliche Verluste des ISTD direkt bei der Probenaufarbeitung zu vermeiden. Gleichzeitig wurden noch je 2 Ansätze ohne Leerhaar mit Reinsubstanzkonzentrationen von 100ng/ml, 500ng/ml und 1000ng/ml derivatisiert und gemessen. Dann wurde der Quotient zwischen der Aufarbeitung mit Leerhaar und den Ansätzen mit Reinsubstanz gebildet.

3.3. Statistik

Zur statistischen Auswertung wurde das Softwarepaket SPSS eingesetzt.

4 Ergebnisse

Die insgesamt 267 analysierten Proben wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Zusammengefasst wurden jeweils die Proben aus den Jahren 1990 bis 1992 als Gruppe I und die Proben aus 2000 bis 2002 als Gruppe II. Diese duale Unterteilung bleibt im gesamten Ergebnisteil bestehen.

Im Laufe des untersuchten Zeitraumes hat sich die Qualität des Straßenheroins erheblich verschlechtert. Anhand der von der Polizei sichergestellten Proben ist der Gehalt an Heroin von etwa 10- 30% auf circa 2- 5% (selten 10%) gesunken. Außerdem sank auch die absolute Zahl der gestorbenen Opiatkonsumenten von 218 auf 49 ab, von denen eine Haarprobe zur Analyse gewonnen werden konnte. Deshalb sind die Gruppengrößen sehr unterschiedlich, ein Nachteil für die statistische Auswertung. Die Medianwerte für das Gesamtmorphin (Summe aus Morphin und MAM) liegen für die Gruppe II sogar etwas höher als für die Gruppe I. Beim Codein kann nicht unterschieden werden, ob die Konzentrationen auf dem Missbrauch von Codein beruhen oder das Codein auf der Verunreinigung des Straßenheroins beruht, wahrscheinlich aus beiden. Beim Dihydrocodein (DHC) hat die Verfügbarkeit im Laufe des 10-Jahreszeitraumes deutlich abgenommen, da es praktisch nicht mehr verordnet wurde. Dies drückt sich auch darin aus, dass die Gruppe I noch 119 von 218 Opiatkonsumenten, während es in Gruppe II nur noch 9 von 49 nachgewiesen werden konnte. Bezogen auf den Medianwert sank die DHC-Konzentration von 3,05 auf 1,39 µg/g. Insgesamt sind die Streuungen der Werte innerhalb der Gruppen enorm hoch.

4.1. Vergleich der Konzentrationen der konsumierten Opioide zwischen den Proben der Jahre 1990-1992 und den Proben von 2000-2002

Bei einem Vergleich der Mittelwerte unabhängig von Geschlecht, Alter, Konsumart, Todesart und -ursache an inkorporiertem Morphin, MAM, Gesamtmorphin und Codein sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen feststellbar (s. Abb. 10, 11 und Tabelle 1, 2). Die Menge an analysiertem Morphin ist in Gruppe I um das 0,73fache geringer als in Gruppe II. In Gruppe I ist bei den Gesamtmorphinwerten das 1,1fache der Menge der Gruppe II zu finden. Die mittlere Haarkonzentration an DHC ist in Gruppe I 2,12x so hoch wie in Gruppe II.

Ergebnisse

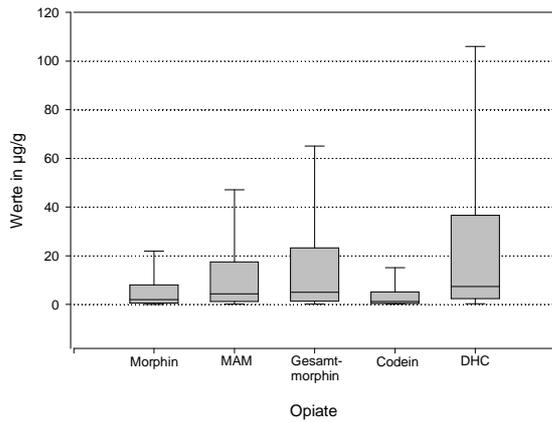


Abbildung 10: Boxplots der Opiatkonz. der Gruppe I (1990-1992)

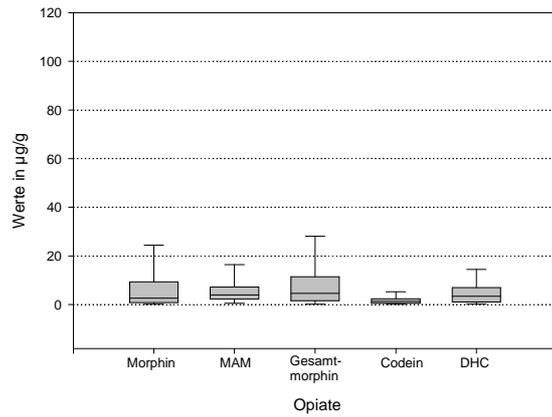


Abbildung 11: Boxplots der Opiatkonz. der Gruppe II (2000-2002)

Gruppe I				
	N	MW mit Standardabweichung des MW	Medianwert	Streubereich
Morphin in µg/g		1,96 ± 0,26	0,72	0,09-21,89
MAM in µg/g		4,35 ± 0,64	1,53	0,2-47,15
Gesamtmorphin in µg/g	191	5,01 ± 0,67	1,65	0,18-65,06
Codein in µg/g	109	1,17 ± 1,77	0,59	0,14-15,06
DHC in µg/g	119	7,32 ± 1,24	3,05	0,33-105,99

Tabelle 1: Darstellung der mittleren Konzentrationen (MW) der Opiate mit Standardabweichung des Mittelwertes (SEM), Medianwert und Streubereich (Gruppe I), Gesamtmorphin ist die Summe aus Morphin und MAM

Ergebnisse

Gruppe II				
	N	MW mit Standard- abweichung des MW	Medianwert	Streubereich
Morphin in $\mu\text{g/g}$		$2,66 \pm 0,62$	0,98	0,18-24,4
MAM in $\mu\text{g/g}$		$4,22 \pm 0,85$	2,85	0,52-16,5
Gesamtmorphin in $\mu\text{g/g}$	49	$4,56 \pm 0,85$	2,09	0,18-28,1
Codein in $\mu\text{g/g}$	20	$1,3 \pm 0,32$	0,75	0,16-5,32
DHC in $\mu\text{g/g}$	9	$3,45 \pm 1,53$	1,39	0,36-14,5

Tabelle 2: Darstellung der mittleren Konzentrationen (MW) der Opiate mit Standardabweichung des Mittelwertes (SEM), Medianwert und Streubereich (Gruppe II), Gesamtmorphin ist die Summe aus Morphin und MAM

4.2. Vergleich der Opiatkonzentrationen bei den nach Geschlecht spezifizierten Proben

Die oben genannten Gruppen wurden nun unterteilt nach dem Geschlecht. Verglichen wurden die 218 von Männern stammenden Proben und die 49 von Frauen stammenden Proben unter- und miteinander, mit der Frage, ob sich hier markante Unterschiede darstellen lassen.

4.2.1. Opiatkonzentrationen bei den Männern

Bei den Männern ist die Haarmorphinkonzentration in der Gruppe I um das 1,63fache geringer als in der zweiten. Auch die nachgewiesenen Mengen an MAM, das Gesamtmorphin und Codein sind in der Gruppe I geringer, ohne jedoch signifikante Differenzniveaus zu erreichen. Im Gegensatz dazu konnte wie bereits unter 4.1. dargestellt, DHC in Gruppe I mit einem 3,09x höheren Mittelwert als in Gruppe II nachgewiesen werden. Allerdings ist die Anzahl N in Gruppe II wesentlich geringer (s. Abbildung 12, 13 und Tabelle 3 und 4).

Ergebnisse

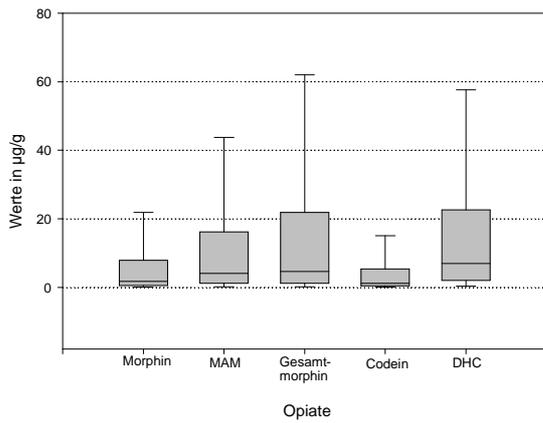


Abbildung 12: Boxplots der Opiatkonz. der Männer (Gruppe I)

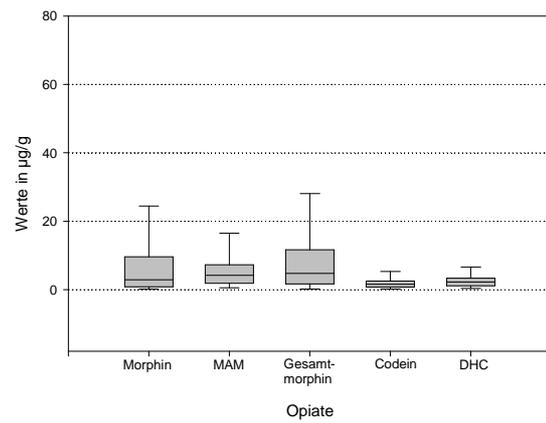


Abbildung 13: Boxplots der Opiatkonz. der Männer (Gruppe II)

Gruppe I				
	N	MW mit Standardabweichung des MW	Medianwert	Streubereich
Morphin in µg/g		1,76 ± 0,28	0,675	0,09–21,89
MAM in µg/g		4,05 ± 0,66	1,49	0,2–43,79
Gesamtmorphin in µg/g	153	4,6 ± 0,69	1,53	0,18–62,08
Codein in µg/g	85	1,25 ± 0,23	0,59	0,14–15,06
DHC in µg/g	93	6,99 ± 1,14	2,61	0,33–57,56

Tabelle 3: Darstellung der mittleren Opiatkonzentrationen (MW) bei den Männern mit Standardabweichung des Mittelwertes (SEM), Medianwert und Streubereich (Gruppe I), Gesamtmorphin ist die Summe aus Morphin und MAM

Ergebnisse

Gruppe II				
	N	MW mit Standardabweichung des MW	Medianwert	Streubereich
Morphin in $\mu\text{g/g}$		$2,86 \pm 0,72$	1,035	0,18–24,4
MAM in $\mu\text{g/g}$		$4,22 \pm 0,96$	2,3	0,52–16,5
Gesamtmorphin in $\mu\text{g/g}$	42	$4,77 \pm 0,96$	2,175	0,18–28,1
Codein in $\mu\text{g/g}$	15	$1,58 \pm 0,41$	0,9	0,16–5,32
DHC in $\mu\text{g/g}$	7	$2,26 \pm 0,84$	1,39	0,36–6,6

Tabelle 4: Darstellung der mittleren Opiatkonzentrationen (MW) bei den Männern mit Standardabweichung des Mittelwertes (SEM), Medianwert und Streubereich (Gruppe II), Gesamtmorphin ist die Summe aus Morphin und MAM

4.2.2. Opiatkonzentrationen bei den Frauen

Bei den Frauen der Gruppe I wurden bei jeder Substanz höhere Haarkonzentrationen nachgewiesen. Der Morphin- und MAMwert sind jeweils um das 1,32fache, Codein um das 1,92fache, Gesamtmorphin um das 2,04fache und DHC um das 1,11fache höher im Vergleich zur Gruppe II. Allerdings ist die Gruppengröße insbesondere bei der Gruppe II sehr gering, so dass der Boxplot (Abb. 15) einen scheinbar engen Streubereich vortäuscht. Mittel- und Medianwerte lassen einen deutlichen Rückgang der Gesamtmorphinkonzentrationen erkennen (s. Abbildung 14, 15 und Tabelle 5 und 6).

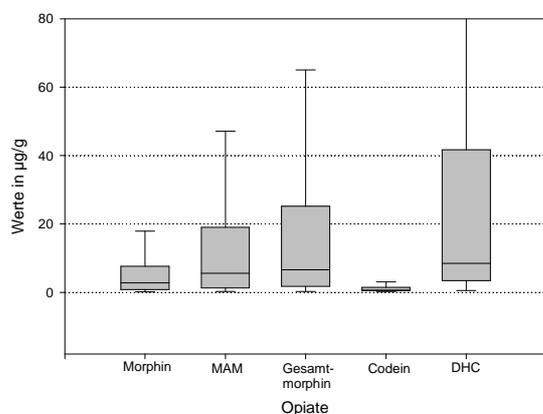


Abbildung 14: Boxplots der Opiatkonz. der Frauen (Gruppe I)

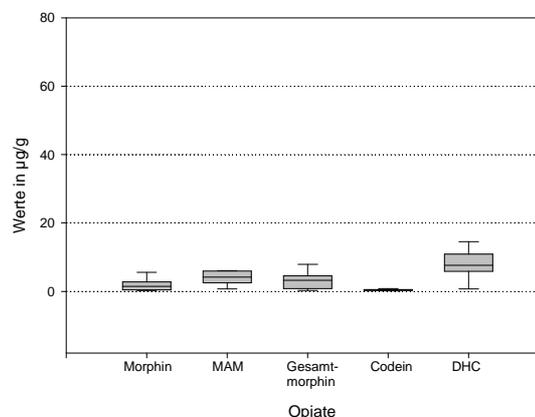


Abbildung 15: Boxplots der Opiatkonz. der Frauen (Gruppe II)

Ergebnisse

Gruppe I				
	N	MW mit Standardabweichung des MW	Medianwert	Streubereich
Morphin in $\mu\text{g/g}$		$2,79 \pm 0,73$	1,01	0,19–17,91
MAM in $\mu\text{g/g}$		$5,56 \pm 1,79$	1,6	0,27–47,15
Gesamtmorphin in $\mu\text{g/g}$	38	$6,66 \pm 1,93$	2,25	0,25–65,06
Codein in $\mu\text{g/g}$	24	$0,89 \pm 0,11$	0,645	0,23–3,11
DHC in $\mu\text{g/g}$	26	$8,49 \pm 3,96$	4,47	0,52–105,99

Tabelle 5: Darstellung der mittleren Opiatkonzentrationen (MW) bei den Frauen mit Standardabweichung des Mittelwertes (SEM), Medianwert und Streubereich (Gruppe I), Gesamtmorphin ist die Summe aus Morphin und MAM

Gruppe II				
	N	MW mit Standardabweichung des MW	Medianwert	Streubereich
Morphin in $\mu\text{g/g}$		$1,47 \pm 1,38$	0,5	0,25–5,54
MAM in $\mu\text{g/g}$		Einzelwerte: 0,7; 5,9; 6	5,9	0,7–6
Gesamtmorphin in $\mu\text{g/g}$	7	$3,27 \pm 1,3$	0,95	0,28–7,9
Codein in $\mu\text{g/g}$	5	$0,46 \pm 0,11$	0,5	0,17–0,78
DHC in $\mu\text{g/g}$	2	Einzelwerte: 0,73; 14,5		0,73–14,5

Tabelle 6: Darstellung der mittleren Opiatkonzentrationen (MW) bei den Frauen mit Standardabweichung des Mittelwertes (SEM), Medianwert und Streubereich (Gruppe II), Gesamtmorphin ist die Summe aus Morphin und MAM

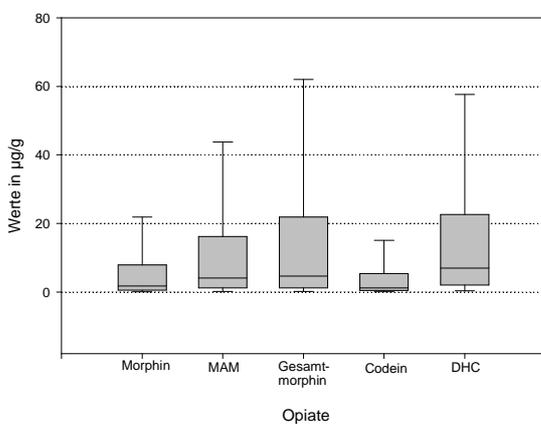
4.2.3. Vergleich der Opiatkonzentrationen bei den Männern zu denjenigen der Frauen

- Morphin: es liegen bei Männern niedrigere und bei Frauen höhere Opiatmittelwerte in der Gruppe I vor

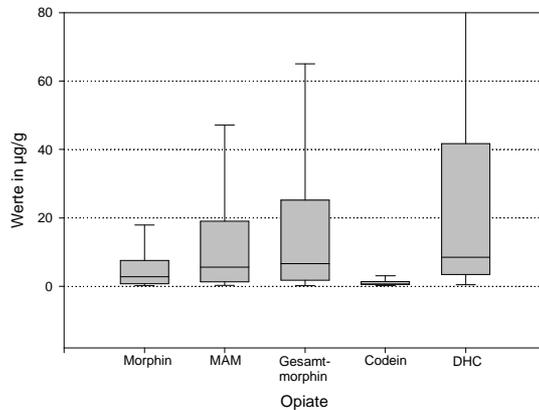
Ergebnisse

- MAM: die beiden Geschlechter unterscheiden sich bei den mittleren MAM-Konzentrationen insofern, dass bei den Männern in der Gruppe I der niedrigere Wert vorliegt und bei den Frauen in der Gruppe II
- Gesamtmorphin: wie bei den Morphinwerten liegen bei den Männern der Gruppe I und bei den Frauen in der Gruppe II die geringeren Mengen vor
- Codein: die Codeinkonzentrationen sind bei den Männern in Gruppe II höher, bei den Frauen hingegen in der Gruppe I
- DHC: die DHC-Mittelwerte sind bei beiden Geschlechtern deutlich höher in Gruppe I

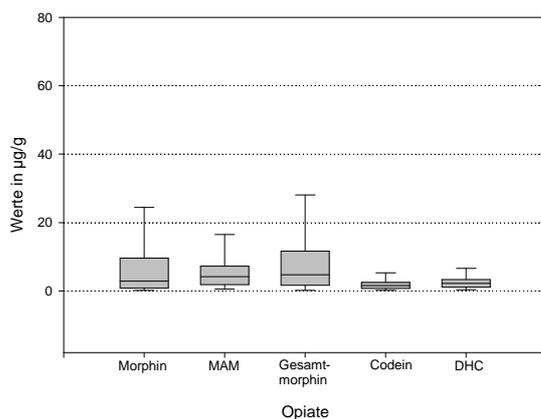
Zum direkten graphischen Vergleich der Boxplots sind die Abb. 12-15 (s. oben) hier nebeneinander gestellt.



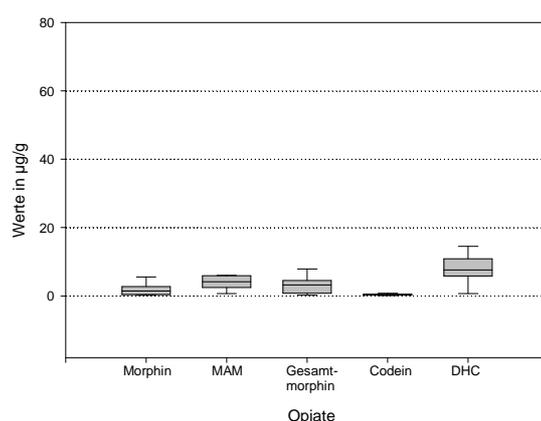
Boxplots der Opiatkonz. der Männer (Gruppe I)



Boxplots der Opiatkonz. der Frauen (Gruppe I)



Boxplots der Opiatkonz. der Männer (Gruppe II)



Boxplots der Opiatkonz. der Frauen (Gruppe II)

4.3. Vergleich der Opiatkonzentrationen bei nach Alter spezifizierten Proben

Das Alter der Drogentoten war in dem Beobachtungszeitraum deutlich angestiegen. „Safer use“-Projekte und längere Überlebenszeiten der erfahrenen Konsumenten können hierzu beigetragen haben. Es war zu prüfen, ob mit höherem Alter auch der Konsum langsam angestiegen war.

Es wurde nach folgende Altersgruppen differenziert:

- a) die unter 25-Jährigen (Gesamtprobenanzahl: 77)
- b) die 25-29-Jährigen (Gesamtprobenanzahl: 62)
- c) die 30-34-Jährigen (Gesamtprobenanzahl: 58)
- d) die über 35-Jährigen (Gesamtprobenanzahl: 70)

4.3.1. Opiatkonzentrationen bei den unter 25-jährigen Konsumenten

Die Mittelwerte der Morphinkonzentration in der Gruppe I lagen beim Gesamtmorphin bei $4,19 \pm 0,67 \mu\text{g/g}$ und damit etwas niedriger als in dem Gesamtkollektiv (s. Abb. 16,17 und Tabelle 7,8).

Die Codein- bzw. DHC-Werte sind nicht miteinander vergleichbar, da diese Substanzen 2000-2002 in keiner Probe dieser Altersklasse auftauchten. Die Gruppe II ist zahlenmäßig so gering, dass keine Vergleich mit Gruppe II möglich ist (s. Abbildung 16, 17 und Tabelle 7 und 8).

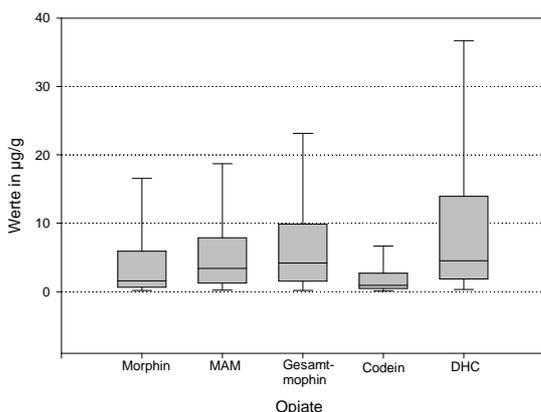


Abbildung 16: Boxplots der Opiatkonz. der <25- Jährigen (Gruppe I)

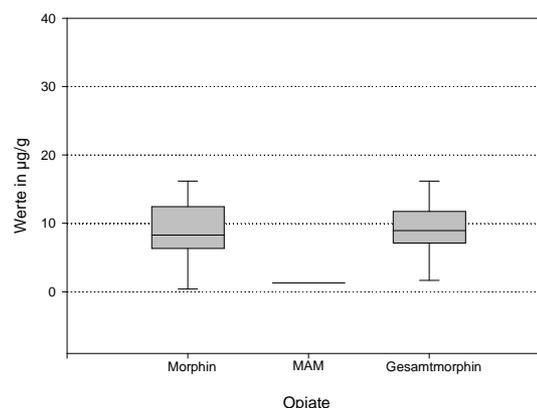


Abbildung 17: Boxplots der Opiatkonz. der <25- Jährigen (Gruppe II)

Ergebnisse

Gruppe I				
	N	MW mit Standard- abweichung des MW	Medianwert	Streubereich
Morphin in $\mu\text{g/g}$		$1,57 \pm 0,29$	0,81	0,18–16,56
MAM in $\mu\text{g/g}$		$3,4 \pm 0,58$	1,61	0,24–18,73
Gesamtmorphin in $\mu\text{g/g}$	67	$4,19 \pm 0,67$	1,95	0,21–23,13
Codein in $\mu\text{g/g}$	38	$0,93 \pm 0,23$	0,6	0,14–6,68
DHC in $\mu\text{g/g}$	41	$4,52 \pm 1,04$	2,35	0,33–36,67

Tabelle 7: Darstellung der mittleren Opiatkonzentrationen (MW) bei den <25-Jährigen mit Standardabweichung des Mittelwertes (SEM), Medianwert und Streubereich (Gruppe I), Gesamtmorphin ist die Summe aus Morphin und MAM

Gruppe II				
	N	MW mit Standard- abweichung des MW	Medianwert	Streubereich
Morphin in $\mu\text{g/g}$		Einzelwerte: 0,39; 16,2		0,39– 16,2
MAM in $\mu\text{g/g}$		Einzelwert: 1,29		
Gesamtmorphin in $\mu\text{g/g}$	2	Einzelwerte: 1,68; 16,2		1,68–16,2
Codein in $\mu\text{g/g}$				
DHC in $\mu\text{g/g}$				

Tabelle 8: Darstellung der mittleren Opiatkonzentrationen (MW) bei den <25- Jährigen mit Standardabweichung des Mittelwertes (SEM), Medianwert und Streubereich (Gruppe II), Gesamtmorphin ist die Summe aus Morphin und MAM

4.3.2. Opiatkonzentrationen bei den 25-29-jährigen Konsumenten

Bei der Gruppe I liegen die Konzentrationen für Morphin, MAM, das Gesamtmorphin und Codein jeweils deutlich höher als in der Gruppe II.

Auch hier lassen sich für die übrigen Werte keine Vergleiche mit der Gruppe II wegen zu kleiner Fallzahlen anstellen (s. Abbildung 18, 19 und Tabelle 9 und 10).

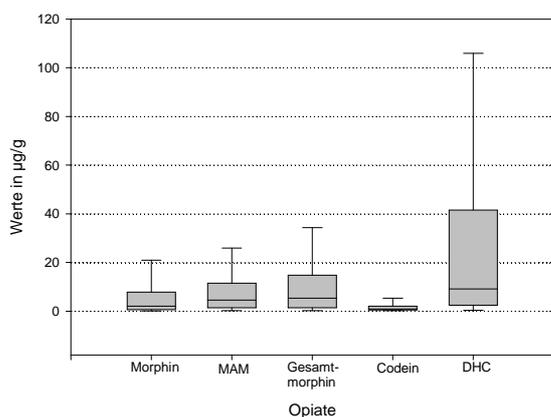


Abbildung 18: Boxplots der Opiatkonz. der 25-29-Jährigen (Gruppe I)

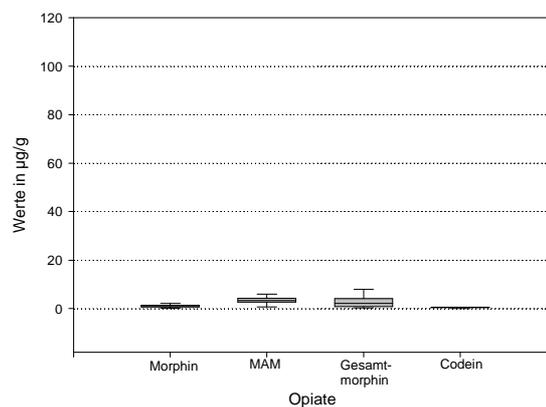


Abbildung 19: Boxplots der Opiatkonz. der 25-29-Jährigen (Gruppe II)

Gruppe I				
	N	MW mit Standardabweichung des MW	Medianwert	Streubereich
Morphin in µg/g		2,08 ± 0,53	0,8	0,09–20,97
MAM in µg/g		4,61 ± 0,19	1,735	0,23–26,93
Gesamtmorphin in µg/g	48	5,41 ± 1,2	1,88	0,18–34,32
Codein in µg/g	31	0,84 ± 0,18	0,58	0,14–5,4
DHC in µg/g	35	9,2 ± 3,38	3,22	0,33–105,99

Tabelle 9: Darstellung der mittleren Opiatkonzentrationen (MW) bei den 25-29-Jährigen mit Standardabweichung des Mittelwertes (SEM), Medianwert und Streubereich (Gruppe I), Gesamtmorphin ist die Summe aus Morphin und MAM

Ergebnisse

Gruppe II				
	N	MW mit Standardabweichung des MW	Medianwert	Streubereich
Morphin in $\mu\text{g/g}$		$1,05 \pm 0,34$	0,795	0,25–2,09
MAM in $\mu\text{g/g}$		$3,3 \pm 2,6$	3,3	0,7–5,9
Gesamtmorphin in $\mu\text{g/g}$	6	$2,15 \pm 1,18$	1,02	0,36–7,9
Codein in $\mu\text{g/g}$	2	Einzelwerte: 0,5; 0,61		0,5–0,61
DHC in $\mu\text{g/g}$				

Tabelle 10: Darstellung der mittleren Opiatkonzentrationen (MW) bei den 25-29-Jährigen mit Standardabweichung des Mittelwertes (SEM), Medianwert und Streubereich (Gruppe II), Gesamtmorphin ist die Summe aus Morphin und MAM

4.3.3. Opiatkonzentrationen bei den 30-34-jährigen Konsumenten

Die Werte für Morphin differieren im Vergleich der beiden Gruppen nur unwesentlich. Für die MAM-Konzentration wurde in Gruppe I ein 1,26x höherer Wert als in Gruppe II ermittelt, so dass die Gesamtmorphinkonzentration in Gruppe I deutlich höher liegt. Die Codeinkonzentrationen sind gering und deuten nicht auf einen Codein-Beikonsum hin (s. Abbildung 20, 21 und Tabelle 11 und 12).

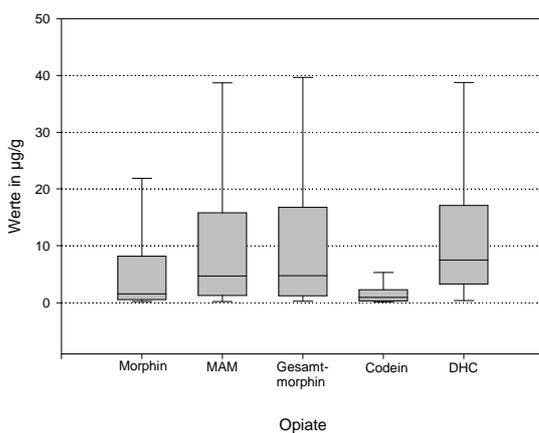


Abbildung 20: Boxplots der Opiatkonz. der 30-34-Jährigen (Gruppe I)

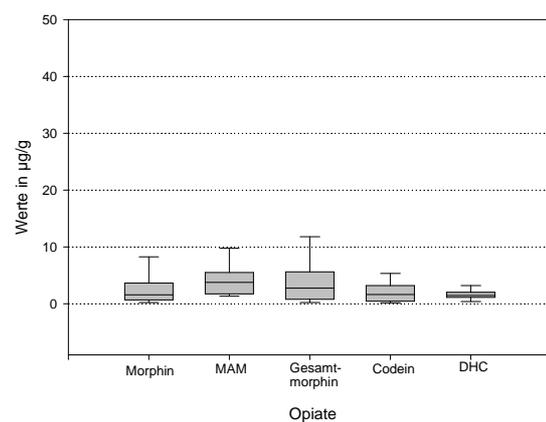


Abbildung 21: Boxplots der Opiatkonz. der 30-34-Jährigen (Gruppe II)

Ergebnisse

Gruppe I				
	N	MW mit Standard- abweichung des MW	Medianwert	Streubereich
Morphin in $\mu\text{g/g}$		$1,57 \pm 0,59$	0,62	0,18–21,89
MAM in $\mu\text{g/g}$		$4,71 \pm 1,54$	1,585	0,2–38,7
Gesamtmorphin in $\mu\text{g/g}$	40	$4,75 \pm 1,45$	1,555	0,25–39,64
Codein in $\mu\text{g/g}$	19	$0,93 \pm 0,29$	0,35	0,15–5,28
DHC in $\mu\text{g/g}$	23	$7,47 \pm 2,06$	4,31	0,35–38,77

Tabelle 11: Darstellung der mittleren Opiatkonzentrationen (MW) bei den 30-34-Jährigen mit Standardabweichung des Mittelwertes (SEM), Medianwert und Streubereich (Gruppe I), Gesamtmorphin ist die Summe aus Morphin und MAM

Gruppe II				
	N	MW mit Standard- abweichung des MW	Medianwert	Streubereich
Morphin in $\mu\text{g/g}$		$1,58 \pm 0,59$	0,82	0,2–8,24
MAM in $\mu\text{g/g}$		$3,73 \pm 2,04$	1,875	1,36–9,8
Gesamtmorphin in $\mu\text{g/g}$	13	$2,73 \pm 0,98$	0,98	0,2–11,8
Codein in $\mu\text{g/g}$	4	$1,64 \pm 1,24$	0,54	0,17–5,32
DHC in $\mu\text{g/g}$	3	Einzelwerte: 0,36; 1,39; 3,2	1,39	0,36–3,2

Tabelle 12: Darstellung der mittleren Opiatkonzentrationen (MW) bei den 30-34-Jährigen mit Standardabweichung des Mittelwertes (SEM), Medianwert und Streubereich (Gruppe II), Gesamtmorphin ist die Summe aus Morphin und MAM

4.3.4. Opiatkonzentrationen bei den über 35-jährigen Konsumenten

Die Mittelwerte bei den Konzentrationen für Morphin, MAM und das Gesamtmorphin liegen bei beiden Gruppen relativ dicht beieinander, wobei jedoch in Gruppe I im Mittel etwas höhere Mittel- und Medianwerte vorliegen (die Morphinkonzentration ist um 3,22%, MAM um 20,27% und das Gesamtmorphin um 12,38% höher). Der Codeinmittelwert der

Ergebnisse

Gruppe I ist um das 1,77fache höher und der des DHC um das 2,2fache höher als in der Gruppe II (s. Abbildung 22, 23 und Tabelle 13 und 14).

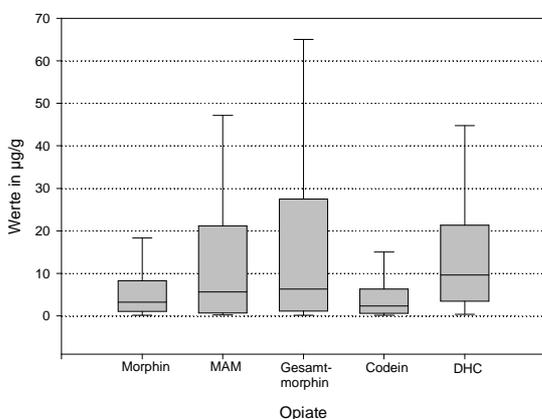


Abbildung 22: Boxplots der Opiatkonz. bei den >35-Jährigen (Gruppe I)

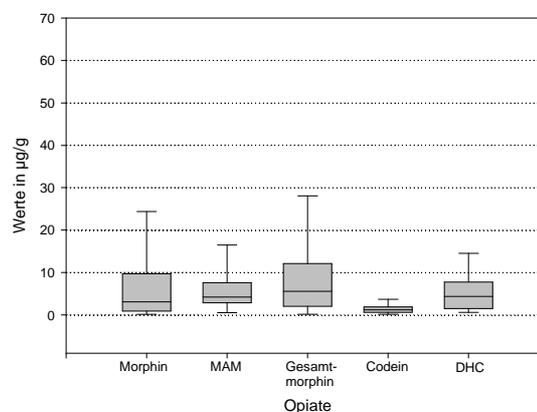


Abbildung 23: Boxplots der Opiatkonz. bei den >35-Jährigen (Gruppe II)

Gruppe I				
	N	MW mit Standardabweichung des MW	Medianwert	Streubereich
Morphin in µg/g		3,21 ± 0,95	1,37	0,18–18,29
MAM in µg/g		5,61 ± 2,51	0,83	0,21–47,15
Gesamtmorphin in µg/g	36	6,3 ± 2,49	1,41	0,18–65,06
Codein in µg/g	21	2,32 ± 0,74	0,79	0,16–15,06
DHC in µg/g	20	9,59 ± 3,48	4,5	0,4-44,78

Tabelle 13: Darstellung der mittleren Opiatkonzentrationen (MW) bei den >35-Jährigen mit Standardabweichung des Mittelwertes (SEM), Medianwert und Streubereich (Gruppe I), Gesamtmorphin ist die Summe aus Morphin und MAM

Ergebnisse

Gruppe II				
	N	MW mit Standardabweichung des MW	Medianwert	Streubereich
Morphin in µg/g		3,11 ± 0,92	1,15	0,18–24,4
MAM in µg/g		4,66 ± 1,1	3,6	0,52–16,5
Gesamtmorphin in µg/g	28	5,61 ± 1,28	2,71	0,18–28,1
Codein in µg/g	14	1,31 ± 0,33	0,82	0,16–3,67
DHC in µg/g	6	4,35 ± 2,24	1,86	0,6–14,5

Tabelle 14: Darstellung der mittleren Opiatkonzentrationen (MW) bei den >35-Jährigen mit Standardabweichung des Mittelwertes (SEM), Medianwert und Streubereich (Gruppe II), Gesamtmorphin ist die Summe aus Morphin und MAM

4.3.5. Zusammenfassung der analysierten Opiatkonzentrationen bei den verschiedenen Altersgruppen

- Morphin: hier liegt kein einheitliches Bild bei den Opiatkonzentrationen vor. Bei einem Vergleich ist bei den <25-Jährigen und bei den 30-34-Jährigen ein niedrigerer Wert bei Gruppe I und bei den beiden anderen Altersgruppen ein höherer Wert in Gruppe I erkennbar.
- MAM: die höheren Werte sind durchgängig in Gruppe I zu finden
- Gesamtmorphin: tendenziell ist diese Substanz in höherem Maße in Gruppe I zu finden, nur im Kollektiv der <25-Jährigen ist der Wert in Gruppe II höher.

Gruppenvergleiche ließen sich praktisch nur bei den letzten beiden Altersgruppen anstellen, da in den anderen Gruppierungen die Fallzahlen zu gering waren. Für die jeweilige Gruppe I zeigten die Medianwerte für Morphin/Gesamtmorphin einen leichten Abfall mit zunehmenden Alter.

- Codein: vergleichbar sind hier nur die Altersgruppen der 25-29-Jährigen, die der 30-34-Jährigen und die der >35-Jährigen. Bei den 30-34-Jährigen ist bei der Gruppe I weniger Codein nachgewiesen worden als in der Gruppe II, bei den beiden anderen Altersgruppierungen wurde mehr Codein in Gruppe I gefunden.

- DHC: auch hier sind die Proben der <25-Jährigen nicht vergleichbar, da in Gruppe II kein DHC nachgewiesen wurde. Bei den anderen wurden deutlich höhere DHC-Konzentrationen in Gruppe I gefunden.

Graphisch wurden hier die Mittelwerte der Gesamtmorphinkonzentrationen der Gruppe I und II der verschiedenen Altersgruppen gegeneinander gestellt.

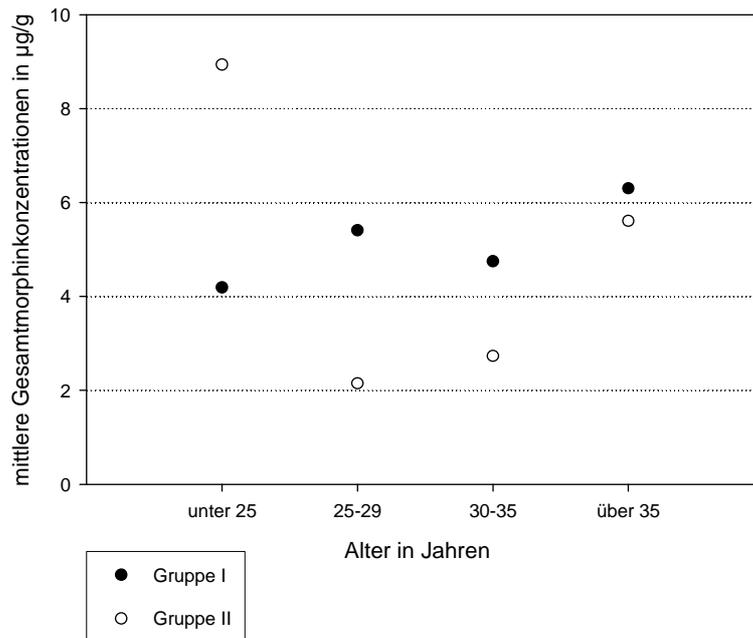


Abbildung 24: Mittelwerte der Gesamtmorphinkonzentrationen der Gruppe I und II der verschiedenen Altersgruppen

4.4. Vergleich der Opiatkonzentrationen der nur intravenös Konsumierenden und der nicht intravenös Konsumierenden

Hier steht jeweils ein Kollektiv von 200 nur i.v.-Konsumierenden einer Gruppe von 65 nicht i.v.-Konsumierenden gegenüber.

Es zeigte sich bei den i.v.-Konsumenten ein leichter Abfall der Werte in der Gruppe II feststellbar für Morphin, MAM, Gesamtmorphin und Codein. Bei den nicht i.v.-Konsumenten ließ sich dieser Trend nicht beobachten (s. Abbildung 25-28 und Tabelle 15-18). Außer dem Gruppenvergleich wurde hier auch geprüft, ob bei den nicht i.v.-Konsumierenden (als Konsum durch Rauchen oder Sniefen) wegen des etwas langsamerer Anflutung eine Veränderung des Musters Morphin zu MAM eingetreten war. Dies scheint zuzutreffen, denn während bei den i.v.-Konsumenten das Verhältnis MAM/Morphin 2,46

Ergebnisse

für Gruppe I betrug, lag es bei den nicht i.v.-Konsumenten bei 1,28 (Gruppe I) (Tabelle 15 versus Tabelle 17). Der DHC-Wert der Gruppe I ist um das 1,76fache höher als für die Gruppe II. Für DHC lässt sich ein entsprechender Vergleich wie oben angeführt auch anstellen, da vermutet werden muss, dass DHC auch bei den i.v.-Konsumenten vorwiegend peroral zugeführt wurde.

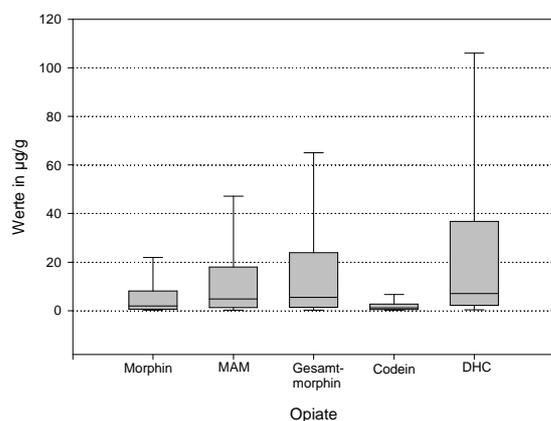


Abbildung 25: Boxplots der Opiatkonz. der i.v. Abhängigen der Gruppe I

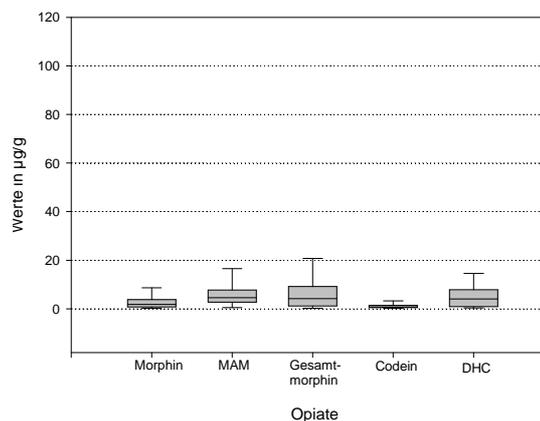


Abbildung 26: Boxplots der Opiatkonz. der i.v. Abhängigen der Gruppe II

Gruppe I				
	N	MW mit Standardabweichung des MW	Medianwert	Streubereich
Morphin in µg/g		1,96 ± 0,30	0,72	0,18–21,89
MAM in µg/g		4,8 ± 0,77	1,61	0,21–47,15
Gesamtmorphin in µg/g	148	5,5 ± 0,84	1,83	0,18–65,06
Codein in µg/g	84	1,12 ± 0,16	0,61	0,14–6,68
DHC in µg/g	102	7,08 ± 1,36	2,81	0,33–105,99

Tabelle 15: Darstellung der mittleren Opiatkonzentrationen (MW) bei den i.v.-Abhängigen mit Standardabweichung des Mittelwertes (SEM), Medianwert und Streubereich (Gruppe I), Gesamtmorphin ist die Summe aus Morphin und MAM

Ergebnisse

Gruppe II				
	N	MW mit Standardabweichung des MW	Medianwert	Streubereich
Morphin in $\mu\text{g/g}$		$1,76 \pm 0,39$	0,98	0,18–8,6
MAM in $\mu\text{g/g}$		$4,81 \pm 1,21$	3,5	0,52–16,5
Gesamtmorphin in $\mu\text{g/g}$	28	$4,16 \pm 0,19$	1,45	0,18–20,7
Codein in $\mu\text{g/g}$	14	$0,84 \pm 0,21$	0,57	0,17–3,21
DHC in $\mu\text{g/g}$	6	$4,03 \pm 2,30$	1,06	0,36–14,5

Tabelle 16: Darstellung der mittleren Opiatkonzentrationen (MW) bei den i.v.-Abhängigen mit Standardabweichung des Mittelwertes (SEM), Medianwert und Streubereich (Gruppe II), Gesamtmorphin ist die Summe aus Morphin und MAM

Gegensätzlich verhält es sich bei den nicht i.v.-Konsumenten. Hier ist die Morphinkonzentration für Gruppe II signifikant höher. Sie ist um das 2,1fache höher als die Konzentration der Gruppe I. Auch für die MAM-, Gesamtmorphin- und Codeinkonzentration liegen die Werte in der Gruppe II insgesamt höher (bei den Substanzen liegen jeweils folgenden Faktoren vor: MAM 1,26, Gesamtmorphin 1,64 und Codein 1,78). Nur der DHC-Mittelwert ist um 400% höher bei Gruppe I (s. Abbildung 27, 28 und Tabelle 17 und 18).

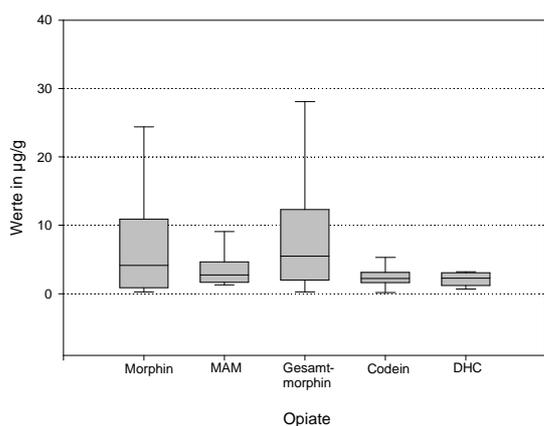


Abbildung 27: Boxplots der Opiatkonz. der nicht i.v.-Abhängigen der Gruppe I

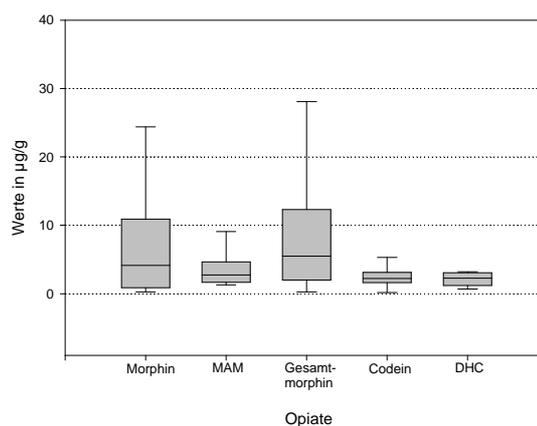


Abbildung 28: Boxplots der Opiatkonz. der nicht i.v.-Abhängigen der Gruppe II

Ergebnisse

Gruppe I				
	N	MW mit Standard- abweichung des MW	Medianwert	Streubereich
Morphin in $\mu\text{g/g}$		$1,96 \pm 0,53$	0,72	0,09–16,56
MAM in $\mu\text{g/g}$		$2,52 \pm 0,66$	0,86	0,2–15,94
Gesamtmorphin in $\mu\text{g/g}$	43	$3,33 \pm 0,78$	1,27	0,19–19,84
Codein in $\mu\text{g/g}$	25	$1,34 \pm 0,60$	0,56	0,14–15,06
DHC in $\mu\text{g/g}$	17	$8,76 \pm 2,96$	4,83	0,33–38,06

Tabelle 17: Darstellung der mittleren Opiatkonzentrationen (MW) bei den nicht i.v.-Konsumierenden mit Standardabweichung des Mittelwertes (SEM), Medianwert und Streubereich (Gruppe I), Gesamtmorphin ist die Summe aus Morphin und MAM

Gruppe II				
	N	MW mit Standard- abweichung des MW	Medianwert	Streubereich
Morphin in $\mu\text{g/g}$		$4,13 \pm 1,46$	1,09	0,28–24,4
MAM in $\mu\text{g/g}$		$3,18 \pm 0,97$	1,77	1,29–9,1
Gesamtmorphin in $\mu\text{g/g}$	19	$5,47 \pm 1,62$	2,54	0,28–28,1
Codein in $\mu\text{g/g}$	6	$2,39 \pm 0,85$	2,23	0,16–5,32
DHC in $\mu\text{g/g}$	3	$2,3 \pm 0,80$	2,99	0,7–3,2

Tabelle 18: Darstellung der mittleren Opiatkonzentrationen (MW) bei den nicht i.v.-Konsumierenden mit Standardabweichung des Mittelwertes (SEM), Medianwert und Streubereich (Gruppe II), Gesamtmorphin ist die Summe aus Morphin und MAM

Insgesamt fällt auf, dass in beiden Gruppen I und II bei nicht i.v.-Konsumenten (~1) das Verhältnis Morphin/MAM wesentlich höher liegt als bei den i.v.-Abhängigen (~0,7).

5 Diskussion

5.1. Bewertung der gewählten Analysenmethode

Zur Analytik des Gehaltes an Opiaten eignet sich die hier vorgestellte GC-MS Methodik. Demgegenüber ist der immunologische Test (RIA) nicht frei von Fehlern, eine Unterscheidung zwischen den Opiaten ist bei den meisten Immunantworten nicht möglich (s. Kapitel 1.3.1.). Dabei ist ein Heroinnachweis nicht vom Morphinnachweis abgrenzbar und keine Quantifizierbarkeit möglich. Die erarbeitete Methodik ergab hinreichend gute lineare Eichkurven (s. Kapitel 7). Problematisch bleibt, ob die Extraktion aus den Haaren reproduzierbar richtig ist. Im Vergleich zu anderen Methoden ist die Pulverisierung nach Kleinschneiden der Haare jedoch verlässlicher als die reine Methanolextraktion. Eine Solubilisierung mit NaOH ist wegen der Zerstörung von MAM nicht möglich (s. Kapitel 1.3.2.).

5.1.1. Das Probenmaterial

Nach den Untersuchungen von BALABANOVA et al (1989), CONE et al (1993), HARKEY (1993), KINTZ et al (1996), PÖTSCH (1996) und PÖTSCH et al (1997, 1997e) ist die inkorporierte Menge an Opioiden außer von der konsumierten Menge auch abhängig von der Haarfarbe, Alter, Geschlecht, Rasse, sowie vom Entnahmeort. Hieraus folgt, dass aus der Einnahme einer äquivalenten Menge Substanz unterschiedliche Substanzkonzentrationen im Haar resultieren. SKOPP et al (1997b) untersuchten den Einfluss der natürlichen Witterung (Sonneneinstrahlung, Wind und Regen) und der kosmetischen Behandlung auf den Gehalt an Opiaten in den Haaren. Die Gehalte an MAM und Morphin nehmen unter solchen Bedingungen stark ab; DHC hingegen wurde eher in höheren Konzentrationen gefunden. Vermutet wurde, dass die Schädigungen der Haarstruktur die Extrahierbarkeit des DHC verbessert. Lt. PÖTSCH et al (1997a) führen insbesondere Dauerwell- und Blondierungsbehandlung zur Abnahme von Morphin- und MAM- Konzentrationen im Haar. Aber auch bei auf diese Art kosmetisch behandeltem Haar ist ein Nachweis an Substanzen möglich. KRONSTRAND et al (1998) verglichen Opiathaarkonzentrationen mit Blutkonzentrationen bei Todesfällen und werteten Haaranalysen bei Drogentodesfällen aus. PÖTSCH et al (1996a) untersuchten die Schwankungen im individuellen Haarwachstum und die Konsequenzen für die Haaranalytik. In der vorliegenden Untersuchung wurden die Haarproben nicht nach

Haarfarbe aufgeschlüsselt, da zwischen den beiden Gruppen (1990-1992 und 2000-2002) kein Unterschied der Relativverteilung der Haarfarben anzunehmen war. Die Haarproben wurden, wenn möglich, der posterioren Vertexregion entnommen (KINTZ et al 1995b).

5.1.2. Warum erfolgt kein direkter Heroinnachweis?

Heroin ist ein instabiler Analyt, der in biologischen Geweben und wässrigen Lösungen sehr schnell hydrolysiert. Auch während der hier vorgenommenen Aufarbeitung hydrolysiert Heroin evtl. zu MAM. Der Nachweis von MAM belegt aber eindeutig, dass der Verstorbene die Muttersubstanz Heroin konsumiert hatte. Das finale Hydrolyseprodukt Morphin, das in vivo entsteht, ergibt zusammen mit MAM als Gesamtmorphin den Beweis auf das zu Lebzeiten konsumierte Heroin.

5.1.3. Bisherige Untersuchungen zur Korrelation der Opiatdosis zur Opiatkonzentration in den Haaren

NAKAHARA et al (1992) untersuchten tierisches und menschliches Haar auf Morphin und MAM, wobei ein signifikantes Dosis-Konzentrations-Verhältnis für Opiate erhalten wurde. Ausnahmen wurden erklärt mit der Ansammlung der Substanzen in unterschiedlichen Kompartimenten des Körpers, so dass der Einbau in das Haar nicht proportional zur tatsächlichen aufgenommenen Menge ist. GYGI et al bestätigten (1995, 1995a) diese Proportionalität der Opiatdosis zur Opiatkonzentration für Morphin und Codein an Rattenhaaren. Eben solche Ergebnisse erhielt CONE (1990) bei der GC/MS- Analyse menschlicher Barthaare. Allerdings untersuchte er nur zwei Individuen, so dass die Allgemeingültigkeit seiner Aussage bezweifelt werden kann. PÜSCHEL et al (1983) untersuchten die Haare von Drogenkonsumenten, Drogentoten und Karzinompatienten, sowie Meerschweinchenhaare auf Opiate. Die Studie ergab weder bei den menschlichen noch bei den tierischen Proben eine Korrelation der Konzentration zum Drogenkonsum. Hervorzuheben ist jedoch, dass in früheren Stadien die Analyse der Konzentrationen mit RIA und nicht präzise mit GC/MS erfolgte; einer Methode, die erst später möglich wurde, und dass die (fremd)anamnestischen Aufgaben über die tatsächlichen Konsummengen und Häufigkeiten in früheren Studien am Menschen äußerst fragwürdig sind. KINTZ et al (1995) analysierten die Haare von Karzinompatienten, die regelmäßige Morphingaben erhielten. Auch hier ergab sich keine Korrelation zwischen den Haaranalysewerten und den

gegebenen Dosen. Alle Patienten erhielten allerdings Cytostatika, von denen viele das Haarwachstum beeinflussen. Ähnliche Untersuchungsergebnisse bestätigten KINTZ et al (1998) für Haarproben von Drogenkonsumenten in einem kontrollierten Heroin-Abgabeprogramm. Gründe für eine fehlende Korrelation können lt. KINTZ et al allgemein bedingt sein durch:

- die Variabilität des Haarzyklus
- kosmetische Behandlungen (s. 5.1.1.)
- Fehleinschätzung der eingenommenen Dosis von den Drogenabhängigen
- Reinheit des illegal erworbenen Heroins
- interindividuelle Unterschiede bei der Drüsensekretionsrate und eine beträchtlichen Variation des Transits der Droge vom Blut in das Haar.

All diese Konfounder gelten gleichermaßen für beide Gruppen.

5.2. Bewertung der Ergebnisse der Opiatkonzentrationen der Jahre 1990-1992 (Gruppe I) und 2000-2002 (Gruppe II) in Hinblick auf die Straßenheroinqualität, die Konsumgewohnheiten, das Alter und Geschlecht der Abhängigen, sowie die Konsumart

Ogleich die Reinheit des Straßenheroins von durchschnittlich 11- 20% DAM in den Jahren 1990- 1992 auf 0- 10% DAM in den Jahren 2000- 2002 abgenommen hat, lagen die Haarkonzentrationen für das Gesamtmorphin der Gruppe II nicht signifikant niedriger als in der Gruppe I. Auch die Medianwerte unterscheiden sich praktisch nicht oder nur kaum. Signifikante Unterschiede lassen sich auch nicht erkennen, wenn man Untergruppen bildet. Weder bei der Aufschlüsselung nach den Geschlechtern, noch bei einer Differenzierung nach Alter oder nach der Applikationsweise (i.v.- Konsum versus nicht i.v.- Konsum [Rauchen oder i.m.- Injektion]) einiger Konsumenten .

Die statistische Auswertung leidet natürlich an der geringen Anzahl untersuchter Haarproben der zur Gruppe II zählenden Probanden und v.a. an der riesigen Streubreite der Kollektive.

Auch wenn keine statistisch signifikanten Unterschiede erkennbar werden, so kann man doch immerhin die Tendenz festhalten, dass in allen Proben der älter als 25- Jährigen die Haarkonzentrationen in den Jahren 2000-2002 gegenüber 1990-1992 abgesunken waren. Eine Auswertung der unter 25- Jährigen war nicht möglich, da im Zeitraum 2000-2002 nur zwei Personen verstarben.

Natürlich standen nur Haarproben von Drogentoten zur Verfügung. Ob sie repräsentativ für die Gesamtheit der Drogenkonsumenten der Zeiträume ist, bleibt selbstverständlich problematisch. Generell wird man viel mehr schließen müssen, dass bei niedriger gewordenen Heroinreinheitsgrad die Konsumenten der Gruppe II annähernd die gleiche Menge an Heroin konsumierten wie die 10 Jahre zuvor. Das bedeutet also, dass sie eine pro Dosis höhere Menge an Straßenheroin konsumierten oder die Applikationsfrequenz gesteigert haben. Dass die Zahl der in den Jahren 2000-2002 gestorbenen Drogenabhängigen drastisch gesunken ist, hat verschiedene mutmaßliche Ursachen:

- Heroin ist nicht mehr die führende Modedroge, sondern ist verdrängt worden vom Cocain, insbesondere in Form von Crack. Dies scheint zunächst überraschend, da der Cocainrausch grundsätzlich anders ausgeprägt ist als der durch Heroin. Andererseits bewirkt ein zusätzlicher Cocainkonsum eine Verstärkung der durch Heroin allein infolge der Toleranzausbildung nur noch abgeschwächt auslösbaren Euphorie (PÜSCHEL/SCHMOLDT 2006). An Cocain sterben junge Menschen nur sehr selten. Möglicherweise hat der zusätzliche Cocainkonsum auch einen protektiven Effekt, da die durch Heroin bewirkte Somnolenz antagonisiert wird. HEINEMANN et al (2002) wiesen bei den Hamburger Drogentodesfällen der letzten Jahre regelmäßig Cocainmetaboliten nach.
- Durch die Einrichtung von Fixerräumen stehen die Abhängigen unter Kontrolle von Hilfspersonal, wodurch Zwischenfälle erkannt und behandelt werden konnten. In den Anfangsjahren einer Hamburger Einrichtung konnten außer durch Laienhilfe über 100 Konsumenten durch herbeigeholte ärztliche Hilfe gerettet werden. (HEINEMANN et al 2002). Diese Entwicklung schlägt sich auch in der Anzahl der von uns untersuchten Haarproben nieder. Es konnten 216 Proben aus den Jahren 1990-1992 mit lediglich 51 Proben aus den Jahren 2000-2002 verglichen werden. Durch die Substitutionsprogramme mit Methadon ist die Frequenz der Heroinapplikationen zurückgegangen (zit. n. HEINEMANN et al 1998, 2000, 2002). Wegen der schlechten Heroinqualität des Straßenheroins wurde der Umstieg auf billigere Ausweichdrogen stimuliert, insbesondere auf Diazepam und illegal erworbenes Methadon. DARKE et al finden in ihrer Studie von 1999 und 2000 eine Häufung der Kombination von Heroin mit Alkohol und Benzodiazepinen der Drogentodesfälle in den Jahren 1992-1996. HECKMANN et al (1993) beschreiben Alkohol als das am häufigsten genutzte Mittel zum Beikonsum. Fraglich ist, ob die von uns untersuchten gestorbenen Hamburger Drogenkonsumenten heute (2000-

2002) toleranter als früher (1990-1992) waren, weil der heutige Diazepambeikonsum weniger toxisch ist als das früher konsumierte Flunitrazepam (HECKMANN et al 1993).

- Letztlich dürfte auch die gestiegene Professionalität der ärztlichen Rettungsmaßnahmen bei Drogennotfällen eine Rolle gespielt haben, dass die Zahl der Heroin- Todesfälle abgenommen hat. Es bleibt festzustellen, dass Notärzte heute wesentlich seltener schwere Fälle zu reanimieren haben als 1990-1992 (geringerer Verbrauch an Antidot [Naloxon], sowie seltenere Beatmungsnotwendigkeit) PÜSCHEL/SCHMOLDT (2006). Dieses spricht auch für den oben aufgeführten mehrfachen Konsum am Tag in jeweils kleineren Dosen.

Sieht man sich die Geschlechteraufteilung unserer Untersuchungsergebnisse an, fällt auf, dass der Anteil der weiblichen Drogentoten von 19,8% in Gruppe I auf 14,3 % in Gruppe II zurückgegangen ist. Möglicherweise erklärt sich dieser Trend durch die verbesserte Versorgung und Substitution mit Methadon. Entsprechend hat auch die Konzentration an Gesamtmorphin von 6,7 auf 3,7 $\mu\text{g/g}$ deutlich, aber nicht signifikant im Beobachtungszeitraum abgenommen, während bei den Männern die mittlere Konzentration mit 4,6 vs. 4,7 $\mu\text{g/g}$ nahezu konstant blieb (s. Ergebnisse Tab.3-6).

PÜSCHEL (1993) und DARKE et al (1997) können den durchschnittlichen Sterbezeitpunkt eines Opiatkonsumenten im späten zweiten Lebensjahrzehnt bis zur frühen dritten Lebensdekade ansiedeln. 2002 spezifizierten DARKE et al das Durchschnittsalter auf 32,3 Jahren. Die Verschiebung zu höherem Alter der Drogentoten zeigt sich auch darin, dass der Prozentanteil der über 30-Jährigen in Gruppe I 34%, in Gruppe II hingegen 83% betrug (s. N in Tab. 7-14). Bei einem Vergleich der Gesamtmorphinwerte fällt auf, dass bei den über 35-Jährigen deutlich höhere Mittelwerte sowohl in der Gruppe I als auch in der Gruppe II gefunden wurden (Abb.24). Dieses allerdings unter der Voraussetzung, dass die Einzelwerte der unter 25-Jährigen aus Gruppe II unberücksichtigt (nur 2 Werte) bleiben. Als Erklärung bietet sich an, dass diese Altersgruppe seit längerer Zeit Opiate konsumierte und deshalb eine höhere Toleranz als in den anderen Altersgruppen ausgebildet war. Bei der Obduktion lässt sich anhand der Narbenstraßen über den Venen im Allgemeinen feststellen, ob ein chronischer i.v.-Konsum betrieben wurde. Nur wenige Verstorbene unter den Drogentoten haben das Opiat nicht i.v. injiziert. Sie wiesen in der Gruppe II einen höheren Opiatgehalt auf als in der Gruppe I. Etwas überraschend lässt sich feststellen, dass die nicht i.v. Konsumenten ein anderes Verhältnis MAM zu Morphin in den Haaren aufweisen. Das Verhältnis beträgt etwa 1 (1,3 in Gruppe I, 0,75 in Gruppe II), während die

i.v.-Konsumenten ein Verhältnis von ca. 2,5 (2,7 bzw. 2,4 in Gruppe I bzw. II) zeigten (Tab.15-18). Dies erklärt sich durch die schnellere Aufnahme des noch nicht weiter hydrolisierten MAM nach der Injektion. In weiteren Untersuchungen soll geprüft werden, ob allein mit der Haaranalyse tatsächlich durch Bestimmung des Verhältnisses die Konsumart z.B. auch in forensischen Fällen differenziert werden kann.

5.3. Bewertung der Konzentrationen an Codein und Dihydrocodein

Codein und v.a. Dihydrocodein (DHC) waren 1990-1992 noch als Substitutionsmittel eingesetzt worden, ehe seit 1998 als primäres Medikament zur Substitution nur noch Methadon zugelassen war. Auch der Schwarzmarkt mit DHC brach danach zusammen. Ein Vergleich der Gruppen I und II ist somit kaum lohnenswert. Der DHC-Gehalt ist erwartungsgemäß in Gruppe I signifikant höher als in Gruppe II. Da Codein auch ein Begleitstoff des Straßenheroins ist, können aus ihm keine Rückschlüsse gezogen werden.

6 Zusammenfassung

Es sollte geprüft werden, ob die Drogentoten der Jahre 2000-2002 (Gruppe II) gegenüber denen der Jahre 1990-1992 (Gruppe I) geringere Opiatkonzentrationen (Morphin und Monoacetylmorphin) in den Haaren aufwiesen, da die Heroinkonzentrationen des Straßenheroins in diesem Zeitraum erheblich abgenommen hatte. Die Untersuchung ergab, dass kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand. Die Konzentration für das Gesamtmorphin (Morphin und Monoacetylmorphin) betrug in der Gruppe I $5,01 \pm 0,67$ und in der Gruppe II $4,56 \pm 0,85$ $\mu\text{g/g}$ Haare. Die statistische Auswertung litt naturgemäß unter den sehr großen Streubereichen in beiden Gruppen und den ungleichen Gruppengrößen Gruppe I (N=191) und Gruppe II (N=49). Die Medianwerte lagen jedoch mit 1,65 (Gruppe I) versus 2,09 $\mu\text{g/g}$ (Gruppe II) sehr eng zusammen.

Ein Trend im Sinne der Eingangshypothesen ließ sich nur bei isolierter Betrachtung der Frauen feststellen. Bei ihnen sank der Gehalt in den Haaren von 6,66 (Gruppe I) auf 3,3 $\mu\text{g/g}$ (Gruppe II). Allerdings waren die Kollektive hier sehr klein (N= 38 versus 7).

Gegenüber dem frühen Zeitpunkt wiesen die Drogentoten der Gruppe II nicht nur ein höheres Lebensalter, sondern (mit Ausnahme der <25- Jährigen) auch eine Zunahme des Heroinkonsums mit höherem Alter auf. Auch hier fanden sich in den 5- Jahresabschnitten jeweils in der Gruppe II geringere Opiatkonzentrationen als in Gruppe I.

Anhand der mit Hilfe der GC/MS Technik analysierten Haarproben kann jetzt gut unterschieden werden, ob die Abhängigen Heroin chronisch intravenös (während der Obduktion beurteilt nach multiplen alten Injektionsstellen/Narbenstraßen) oder nasal bzw. inhalativ aufgenommen hatten, denn der Quotient MAM/Morphin liegt mit ca. 2,5 erheblich höher als nach nicht i.v.- Abusus (Quotient ca. 1,0).

Insgesamt zeigt die Untersuchung somit, dass Heroinabhängige in Hamburg im Laufe von zehn Jahren trotz dramatischer Verminderung des Heroingehaltes des Straßenheroins nicht signifikant weniger Heroin konsumierten. Einschränkend muss selbstverständlich darauf hingewiesen werden, dass sich diese Aussage nur auf die Personen bezieht, die aufgrund ihres Drogenkonsums verstarben. Es muss offen bleiben, ob sie die Mehrzahl der Heroinkonsumenten repräsentieren.

7 Anhang

7.1. Analytische Grenzwerte

Die analytischen Grenzwerte (nach DIN-Norm 32645) wurden anhand aufgestockter gepoolter Humanhaarproben mit Hilfe vom B.E.N.- Programm ermittelt und ist der Tabelle 19 zu entnehmen.

	Nachweisgrenze (ng/g) α -Fehler 10%	Bestimmungsgrenze (ng/g) α -Fehler 10%
Morphin	0,179	0,667
MAM	0,187	0,694
Codein	0,14	0,526
DHC	0,322	1,17

Tabelle 19: Nachweis- und Bestimmungsgrenzen für Morphin, MAM, Codein und DHC nach DIN-Norm 32645 (Ion der stärksten Intensität)

7.2. Linearität

Die Kalibrierkurven sind im Bereich der Bestimmungsgrenzen bis mindestens zu einer Konzentration von 1000ng/ml linear.

7.3. Präzision

Die Präzision innerhalb einer Serie wurde ermittelt wie unter 3.2.7.2. erläutert.

Die erhaltenen Werte sind in der Tabelle 20 bis 24 und in den Abbildungen 29 bis 32 aufgeführt (SACHS 1984).

Anhang

	aufgestockte Konzentration (ng/g)	gemessene Konzentration (ng/g)	s (ng/g)	V.K. (%)
Morphin	50	53,8	5,4	5
MAM	50	54	8,5	7,9
Codein	50	54	6	5,6
DHC	50	49,9	6,3	6,3

Tabelle 20: Präzision in der Serie (n=16)

	aufgestockte Konzentration (ng/g)	gemessene Konzentration (ng/g)	s (ng/g)	V.K. (%)
Morphin	100	101,8	7,9	3,9
MAM	100	110,7	1,2	0,5
Codein	100	106,0	14,8	7
DHC	100	91,9	9,4	5,1

Tabelle 21: Präzision in der Serie (n=16)

	aufgestockte Konzentration (ng/g)	gemessene Konzentration (ng/g)	s (ng/g)	V.K. (%)
Morphin	250	244	24,5	5
MAM	250	240,8	13,1	2,7
Codein	250	243,8	4,5	0,9
DHC	250	225,1	9,1	2

Tabelle 22: Präzision in der Serie (n=16)

Anhang

	aufgestockte Konzentration (ng/g)	gemessene Konzentration (ng/g)	s (ng/g)	V.K. (%)
Morphin	500	480,7	38,0	4
MAM	500	461,6	47,4	5,1
Codein	500	497,8	4,2	0,4
DHC	500	464,1	23,2	2,5

Tabelle 23: Präzision in der Serie (n=16)

	aufgestockte Konzentration (ng/g)	gemessene Konzentration (ng/g)	s (ng/g)	V.K. (%)
Morphin	1000	1001,9	24,6	1,2
MAM	1000	1078,6	94,9	4,4
Codein	1000	960,8	21,4	1,1
DHC	1000	910,2	48,4	2,7

Tabelle 24: Präzision in der Serie (n=16)

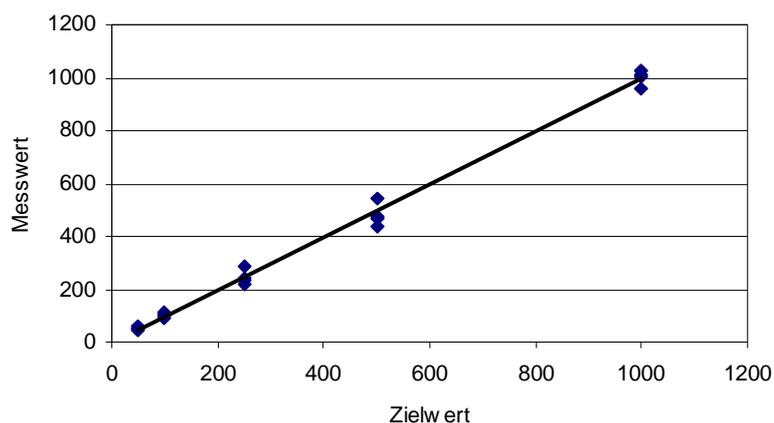


Abbildung 29: Präzision in der Serie bei Morphin

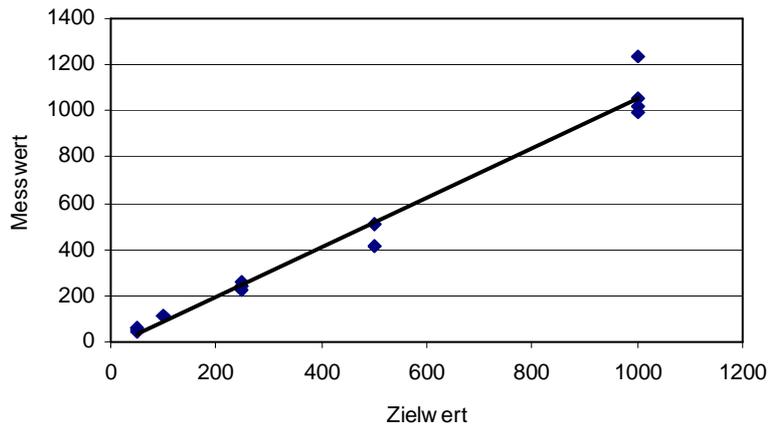


Abbildung 30: Präzision in der Serie bei MAM

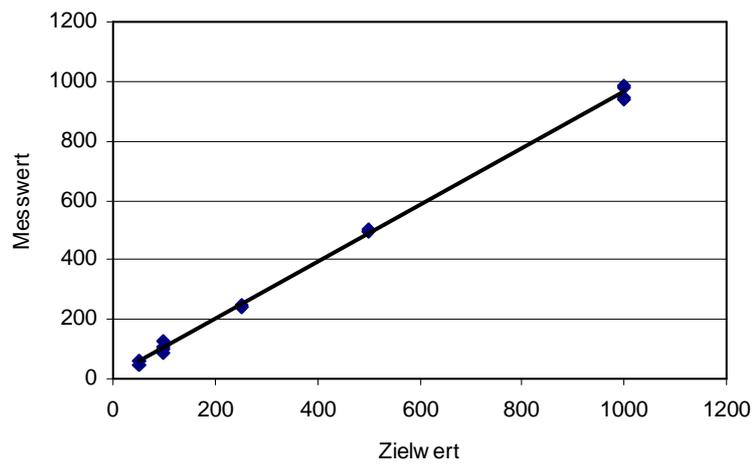


Abbildung 31: Präzision in der Serie bei Codein

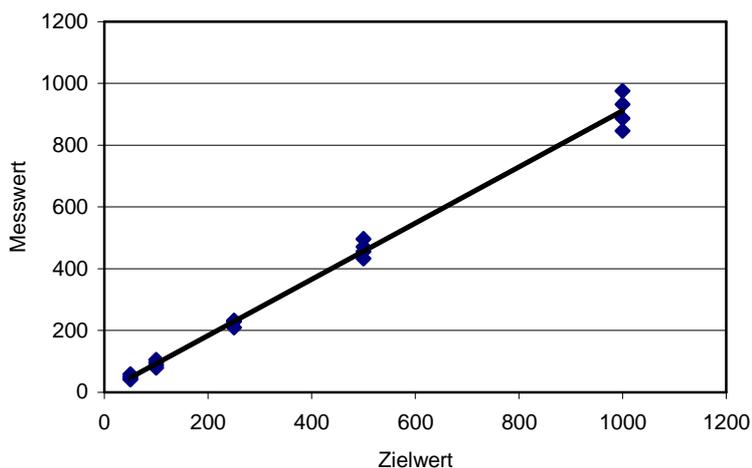


Abbildung 32: Präzision in der Serie bei DHC

Die Präzision von Tag zu Tag wurde, wie unter Punkt 3.2.7.3. erläutert, an 4 aufeinander folgenden Tagen bestimmt. Die erhaltenen Werte sind in Tabelle 25 bis 27 aufgeführt.

	aufgestockte Konzentration (ng/g)	gemessene Konzentration (ng/g)	s (ng/g)	V.K. (%)
Morphin	100	96,8	15,2	6,4
MAM	100	100,3	12,9	5,3
Codein	100	101,7	11,9	4,8
DHC	100	96,1	15,4	6,5

Tabelle 25: Präzision von Tag zu Tag (n=24)

Anhang

	aufgestockte Konzentration (ng/g)	gemessene Konzentration (ng/g)	s (ng/g)	V.K. (%)
Morphin	500	512,7	39,3	3,1
MAM	500	502	35,8	2,9
Codein	500	515,4	32,5	2,6
DHC	500	491,9	28,4	2,4

Tabelle 26: Präzision von Tag zu Tag (n=24)

	aufgestockte Konzentration (ng/g)	gemessene Konzentration (ng/g)	s (ng/g)	V.K. (%)
Morphin	1000	966,5	56	2,4
MAM	1000	1030,1	61,9	2,5
Codein	1000	962,3	41,8	1,8
DHC	1000	1007,2	64,3	2,6

Tabelle 27: Präzision von Tag zu Tag (n=24)

7.4. Wiederfindung

Die Wiederfindungsraten wurden wie unter 3.2.7.4. beschrieben ermittelt. Die Werte sind ersichtlich aus den Tabellen 28 bis 30.

	Aufgestockte Konzentration (ng/g)	Quotient Analyt (Q _A)	Quotient Reinsubstanz (Q _R)	WF (Q _A /Q _R) (x in %)
Morphin	50	0,17	0,26	65,4
MAM	50	0,22	0,34	64,7
Codein	50	0,25	0,45	55,6
DHC	50	0,46	0,66	69,7

Tabelle 28: Wiederfindung (n=16) für 50 ng/g

Anhang

	Aufgestockte Konzentration (ng/g)	Quotient Analyt (Q _A)	Quotient Reinsubstanz (Q _R)	WF (Q _A /Q _R) (x in %)
Morphin	500	1,76	2,87	61,3
MAM	500	1,72	3,24	53,1
Codein	500	2,56	3,22	79,5
DHC	500	4,91	6,71	73,2

Tabelle 29: Wiederfindung (n=16) für 500 ng/g

	Aufgestockte Konzentration (ng/g)	Quotient Analyt (Q _A)	Quotient Reinsubstanz (Q _R)	WF (Q _A /Q _R) (x in %)
Morphin	1000	2,71	5,1	53,1
MAM	1000	3,56	5,2	68,5
Codein	1000	4,07	7,17	56,8
DHC	1000	7,83	14,15	55,3

Tabelle 30: Wiederfindung (n=16) für 1000 ng/g

8 Literatur

BALABANOVA S., WOLF H.U. (1989)

Bestimmungen von Cocain, Morphin, Phenobarbital und Methadon im Kopf-, Achsel- und Schamhaar

Lab.med. 13(2), 46-7

BALABANOVA S., WOLF H.U. (1989a)

Methadone concentrations in human hair of the head, axillary and pubic hair

Z Rechtsmed 102 (5), 293-6

BALABANOVA S., ALBERT W. (1994)

Untersuchung zum Transport und zur Stabilität von Drogen im Haar

Arch Kriminol. 193 (3-4), 100-12

BAUMGARTNER W.A., HILL V.A., BLAHD W.H. (1989)

Hair analysis for drugs of abuse

J Forensic Sci. 34 (6), 1433-53

BAUMGARTNER W.A., HILL V.A. (1993)

Sample preparation techniques

Forensic Sci Int. 63 (1-3), 121-35

CHITTLEBOROUGH G., STEEL B.J. (1980)

Is human hair a dosimeter for endogenous zinc and other trace elements?

Sci Total Environ. 15, 25-35

CONE E.J. (1990)

Testing human hair for drugs of abuse.

I. Individual dose and time profiles of morphine and codeine in plasma, saliva, urine, and beard compared to drug-induced effects on pupils and behavior

J. Anal. Toxicol. 14(1), 1-7

CONE E.J., DARWIN W.D., WANG W.-L. (1993)

The occurrence of cocaine, heroin and metabolites in hair of drug abusers

Forensic Sci Int. 63 (1-3), 55-68

CONE E.J., PRESTON K.L. (2002)

Toxicologic Aspects of Heroin Substitution Treatment

Ther Drug Monit. 24(2), 193-98

DARKE S., ZADOR D. (1996)

Fatal heroin 'overdose': a review

Addict 91 (12), 1765-72

DARKE S., SUNJIC S., ZADOR D., PROLOV T. (1997)

A comparison of blood toxicology of heroin-related deaths and current heroin users in Sydney, Australia

Drug Alcohol Depend 47 (1), 45-53

DARKE S., HALL W., WEATHERBURN D., LIND B. (1999)

Fluctuations in heroin purity and the incidence of fatal heroin overdose

Drug Alcohol Depend 54 (2), 155-61

DARKE S., ROSS J., ZADOR D., SUNJIC S. (2000)

Heroin-related deaths in New South Wales, Australia, 1992-1996

Drug Alcohol Depend 60 (2), 141-50

DARKE S., HALL W., KAYE S., ROSS J., DUFLOU J. (2002)

Hair morphine concentrations of fatal heroin overdose cases and living heroin users

Addict 97 (8), 977-84

DRASCH G., VON MEYER L., KAUERT G. (1995)

Was wird neben Codein und DHC eingenommen?

Beigebrauch psychotroper Arznei- und Suchtstoffe unter einer Substitutionstherapie mit

Dihydrocodein- Theorie und Praxis

Dtsch Apoth Ztg. 135 (2), 137-38

FREYE E. (2002)

Opioide in der Medizin

Wirkung und Einsatzgebiete zentraler Analgetika

Springer-Verlag

5.Auflage

63-98, 265-73, 365-70, 377-80

FRIEBEM D.H., TÄSCHNER K.-L. (1991)

Codein und Dihydrocodein als Ausweich- und Ersatzdrogen

Fortschr. Neurol. Psychiat. 59, 164-69

FRITSCH, P. (1998)

Dermatologie und Venerologie

Springer-Verlag

22- 25

GERLACH R. (2002)

Drug-substitution treatment in Germany: A critical overview of its history, legislation and current practice

J Drug Issues 32 (2), 503-21

GOLDBERGER B.A., CAPLAN Y. H., MAGUIRE T., CONE E. J. (1991)

Testing Human Hair for Drugs of Abuse

III. Identification of Heroin and 6-Acetylmorphine as Indicators of Heroin Use

J Anal Toxicol. 15, 226-31

GOLDBERGER B.A., CONE E. J, GRANT T. M., CAPLAN Y. H., LEVINE B.S.,
SMIALEK J.E. (1994)

Disposition of Heroin and Its Metabolites in Heroin-Relates Deaths

J Anal Toxicol. 18, 22-28

GÖLZ (1995)

Der drogenabhängige Patient

Urban & Schwarzenberg

250-53, 275-76, 304-11

GYGI S.P., RAFTOGIANIS R.B., GALINSKY R.E., WILKINS D.G., ROLLINS D.E. (1995)

Dose-related distribution of codeine and its metabolites into rat hair

Drug Metab Dispos 24(3), 282-7

GYGI S.P., WILKINS D.G., ROLLINS D.E. (1995a)

Distribution of codeine and morphine into rat hair after long-term daily dosing with codeine

J. Anal. Toxicol. 19(6), 387-91

HARKEY M.R., HENDERSON G.L., ZHOU C. (1991)

Simultaneous quantitation of cocaine and its major metabolites in human hair by gas chromatography/chemical ionization mass spectrometry

J Anal Toxicol. 15, 260-65

HARKEY M.R. (1993)

Anatomy and physiology of hair

Forensic Sci Int. 63 (1-3), 9-18

HECKMANN W., PÜSCHEL K., SCHMOLDT A., SCHNEIDER V., SCHULZ-SCAEFFER W., SOELLNER R., ZENKER CH., ZENKER K. (1993)

Drogennot- und todesfälle

Eine differentielle Untersuchung der Prävalenz und Ätiologie der Drogenmortalität:

Drogentodesfälle in Berlin, Bremen, Hamburg,

Drogennotfälle in Bremen und Hamburg

Nomos Verl.-Ges.

91-97

HEINEMANN A., RIBBAT J., PÜSCHEL K., IWERSEN S., SCHMOLDT A. (1998)

Rauschgifttodesfälle mit Methadonbeteiligung (Hamburg 1990-1996)

Rechtsmedizin 8, 55-60

HEINEMANN A., PÜSCHEL V., SCHMOLDT A., KUPFERMANN N., PÜSCHEL K. (2002)

Drogentodesfälle: Die Situation in Hamburg im Jahr 2002

Institut für Rechtsmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

HENDERSON G.L., HARKEY M.R., ZHOU C. (1992)

Cocaine and Metabolite Concentrations in the Hair of South American Coca Chewers

J Anal Toxicol. 16, 199-201

HENDERSON G.L. (1993)

Mechanisms of drug incorporation into hair

Forensic Sci Int. 63, 19-29

INGS R. M. J. (1984)

The Melanin Binding of Drugs and Its Implications

Drug Metab Rev. 15 (5-6), 1183-1212

IWERSEN S., SCHMOLDT A., SCHULZ F., PÜSCHEL K. (1998)

Evidence of Gestational Heroin Exposure by Comparative Analysis of Fetal and Maternal Body Fluids, Tissues, and Hair in a Heroin-Related Death

J Anal Toxicol. 22, 296-98

JULIEN R.M. (1997)

Drogen und Psychopharmaka

Spektrum Akademischer Verlag

253-270

JUNG/ ERNST, G. (2003)

Dermatologie

Thieme

5. Auflage

8,9 und 437,438

KALASINSKY K.S., MAGLUILO J. JR., SCHAEFER T. (1993)

Hair analysis by infrared microscopy for drugs of abuse

Forensic Sci Int. 63 (1-3), 253-60

KINTZ P., MANGIN P., LUGNIER A.A., CHAUMONT A.J. (1989)

Identification by GC/MS of 6-monoacetylmorphine as an indicator of heroin abuse

Eur. J. Clin. Pharmacol 37, 531-32

KINTZ P., TRAQUI A., MANGIN P. (1992)

Detection of drugs in human hair for clinical and forensic applications

Int J Legal Med. 105 (1), 1-4

KINTZ P., CIRIMELE V., MANGIN P. (1995)

Lack of relationship between morphine intake and morphine concentration in hair of carcinoma patient

Ann. Biol. Clin. 53, 565- 7

KINTZ P., MANGIN P. (1995a)

Simultaneous determination of opiates, cocaine and major metabolites of cocaine in human hair by gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS)

Forensic Sci Int. 73, 93-100

KINTZ P., MANGIN P. (1995b)

What constitutes a positive result in hair analysis: proposal for the establishment of cut-off values

Forensic Sci Int. 70 (1-3), 3-11

KINTZ P. (1996)

Drug testing in addicts: A comparison between urine, sweat, and hair

Proceedings of the fourth international congress of Ther Drug Monit. and clinical toxicology

Ther Drug Monit. 18 (4), 450-5

KINTZ P., BUNDELI P., BRENNEISEN R., LUDES B. (1998)

Dose- concentration relationships in hair from subjects in a controlled heroin-maintenance program

J Anal Toxicol. 22, 231-6

KINTZ P., JAMEY C., CIRIMELE V., BRENNEISEN R., LUDES B. (1998a)

Evaluation of acetylcodeine as a specific marker of illicit heroin in human hair

J Anal Toxicol. 22, 425-9

KLUG E. (1980)

Zur Morphinbestimmung in Kopfhaaren

Z. Rechtsmed. 84, 189-93

KRAUSZ M., DEGKWITZ P., WERNECKE A., VERTHEIN U., CHORZELSKI G.,
BEHRENDT K. (1995)

Substitutionsbehandlung von Heroinabhängigen mit codeinhaltigen Präparaten-
Behandlungseffekte aus Sicht der Ärzte und Patienten

Psychiat. Prax. 22, 179-85

KRAUSZ M., VERTHEIN U., DEGKWITZ P., HAASEN C., RASCHKE P. (1998)

Maintenance treatment of opiate addicts in Germany with medications containing codeine-
results of a follow-up study

Addiction 93 (8), 1161-167

KRONSTRAND R., GRUNDIN R., JONSSON J. (1998)

Incidence of opiates, amphetamines, and cocaine in hair and blood in fatal cases of heroin
overdose

Forensic Sci Int. 92, 29-38

LKA Hamburg (2003)

Häufigkeitsverteilung des DAM- Gehaltes bei Strassenheroin in Hamburg (1992, 2000-
2002)

MANGIN P., KINTZ P. (1993)

Variability of opiates concentrations in human hair according to their anatomical origin:
head, axillary and pubic regions

Forensic Sci Int. 63, 77-83

MATTHES H. W. D. et al (1996)

Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice
lacking the μ -opioid-receptor gene

Nature 383, 819-23

MIGNAT C., WILLE U., ZIEGLER A. (1995)

Affinity profiles of morphine, codeine, dihydrocodeine and their glucuronides at opioid receptor subtypes

Life Sci. 56 (10), 793-99

MILHORN, H.T. JR. (1990)

Chemical Dependence

Diagnosis, Treatment, and Prevention

Springer- Verlag

167-83

MINO A., BOUSQUET A., BROERS B. (1999)

Substance abuse and drug- related death. Suicidal ideation, and suicide: a review

Crisis 20 (1), 28-35

MUTSCHLER E. (1996)

Arzneimittelwirkungen

Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

7. Auflage

188,192, 195

NAKAHARA Y., TAKAHASHI K., SHIMAMINE M., SAITOH A. (1992)

Hair analysis for drugs of abuse

IV. Determination of total morphine and confirmation of 6-acetylmorphine in monkey and human hair by GC/MS

Arch Toxicol 66, 669-74

NAKAHARA Y., TAKAHASHI K., KIKURA R. (1995)

Hair Analysis for Drugs of Abuse.

X. Effect of Physicochemical Properties of Drugs on the Incorporation Rates into Hair

Biol. Pharm. Bull. 18 (9), 1223-227

NOWAK M., SCHIFMAN R., BRINKMANN R. (1994)

Drogensucht

Entstehungsbedingungen und therapeutische Praxis

Schattauer

65-66, 83, 179

O'NEAL C.L., POKLIS A. (1998)

The detection of acetylcodeine and 6-acetylmorphine in opiate positive urines

Forensic Sci Int. 95, 1-10

ORFANOS, C.E. (1979)

Haar und Hautkrankheiten

Fischer-Verlag

25-34, 51-61, 77-92, 95-99, 115-21, 137-55

PARAKKAL P. F., GEDEON MATOLTSY PH. AND A., M.D. (1964)

A study of the differentiation products of the hair follicle cells with the electron microscope

J. Invest. Dermatol. 42, 23-34

PARAKKAL P. F. (1969)

Ultrastructural changes of the basal lamina during the hair growth cycle

J.Cell. Biol. 40 (2), 561-4

PARAKKAL P. F. (1970)

Morphogenesis of the hair follicle during catagen

Z. Zellforsch. 107, 174-86

PERNEGER T.V., GINER F., DEL RIO M., MINO A. (1998)

Randomised trial of heroin maintenance programme for addicts who fail in conventional drug treatments

Br Med J 317, 13-8

PÖTSCH L. (1996)

A discourse on human hair fibers and reflections on the conservation of drug molecules

Int. J. Legal Med. 108, 285-293

PÖTSCH L., MOELLER M.R. (1996)

On pathways for small molecules into and out of human hair fibers

J. Forensic Sci. 41 (1), 121-5

PÖTSCH L., SKOPP G., ESER H.P., MÖLLER M.R. (1996a)

Zum Suchtmittelnachweis in Kopfharen

I. Die Abschätzung und Bedeutung des individuellen Haarwachstumsfensters und des intradermalen Abschnittes anagener Haare bei der segmentweisen Haaranalyse

Rechtsmedizin 6, 156-160

PÖTSCH L., SKOPP G., MÖLLER M.R. (1996b)

Zum Suchtmittelnachweis in Kopfharen

II. Eine biochemische Erklärung für den endogenen Einbau von Pharmaka und illegalen Drogen ins Haar während der Anagenphase

Rechtsmedizin 7, 1-5

PÖTSCH L., SKOPP G., MOELLER M.R. (1997)

Influence of pigmentation on the codeine content of hair fibers in guinea pigs

J Forensic Sci. 42 (6), 1095-8

PÖTSCH L., SKOPP G., MÖLLER M.R (1997a)

Zum Suchtmittelnachweis in Haaren

III. Veränderungen des Opiat- und Kokaingehaltes in Haaren von Drogenkonsumenten nach einmaliger Blondierung oder Dauerwellbehandlung

Rechtsmedizin 7, 113-16

PÖTSCH L., SKOPP G., MÖLLER M.R (1997b)

Zum Suchtmittelnachweis in Haaren

V. Auswirkung von Sonne, Regen und Wind auf den Drogengehalt in Kopfharen von Drogenkonsumenten- ein Pilotprojekt

Rechtsmedizin 7, 176-79

PÖTSCH L., SKOPP G., MÖLLER M.R (1997c)

Zum Suchtmittelnachweis in Haaren

VI. Mögliche Einflüsse der Hautfunktionen

Rechtsmedizin 8, 2-6

PÖTSCH L., SKOPP G., MÖLLER M.R (1997d)

Biochemical approach on the conservation of drug molecules during hair fiber formation

Forensic Sci Int. 84, 25-35

PÖTSCH L., SKOPP G., ZÖRNTLEIN S., BECKER J. (1997e)

Zum Suchtmittelnachweis in Haaren

IV. Einfluß der Pigmentierung auf den Oflatoxingehalt in Haaren bei Meerschweinchen

Rechtsmedizin 7, 147-51

PÖTSCH L., ESER H. P., SKOPP G., MÖLLER M.R (1998)

Zum Suchtmittelnachweis in Haaren

VII. Untersuchungen bei Methadonpatienten unter konstanter Wirkstoffaufnahme

Rechtsmedizin 8, 47-50

PÜSCHEL K. (1993)

Drug- related death- an update

Forensic Sci Int. 62, 121-28

PÜSCHEL K. (1996)

Keine „erhöhte Sterberate“ durch Methadonsubstitution

Deutsches Ärzteblatt 93 (21), A-1372, A-1374

PÜSCHEL K., THOMASCH P., ARNOLD W. (1983)

Opiate levels in hair

Forensic Sci Int. 21(2), 181-6

PÜSCHEL K., TESCHKE F., CASTRUP U. (1993)

Etiology of accidental/unexpected overdose in drug- induced deaths

Forensic Sci Int. 62, 129-34

PÜSCHEL K., HEINEMANN A. (1995)

HIV and suicide in Hamburg

Aids Care 7, Supple.2, 129-34

PÜSCHEL K., SCHMOLDT A. (2006)

Drogennot- und Todesfälle

In Madea B. und Brinkmann B. (Hrsg)

Handbuch der Rechtsmedizin

Springer, Berlin Heidelberg N.Y.

689-735

RABINOWITZ M.B., WETHERILL G.W., KOPPLE J.D. (1976)

Kinetic Analysis of Lead Metabolism in Healthy Humans

J Clin Invest 58, 260-70

RASSNER, G. (2002)

Dermatologie

Urban & Schwarzenberg

7.Auflage

271-73

RIHS-MIDDEL M., LOTTI H., STAMM R., CLERC J. (1996)

Bundesamt für Gesundheitswesen

Ärztliche Verschreibung von Betäubungsmitteln

Wissenschaftliche Grundlagen und praktische Erfahrungen

Verlag Hans Huber

232-37, 252-66

Roche Lexikon Medizin (2003)

5.Auflage

Urban & Fischer

ROMANO G., BARBERA N., SPADARO G., VALENTI V. (2003)

Determination of drugs of abuse in hair: evaluation of external heroin contamination and risk of false positives

Forensic Sci Int. 131, 98-102

SACHS H., ARNOLD W. (1989)

Results of Comparative Determination of Morphine in Human Hair Using RIA and GC/MS

J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 27 (11), 873-77

SACHS H., DENK R., RAFF I. (1993)

Determination of dihydrocodeine in hair of opiate addicts by GC/MS

Int Leg Med 105, 247-250

SACHS L. (1984)

Angewandte Statistik

6. Auflage

Springer

57-67

SACHS H. (1995)

Theoretical limits of the evaluation of drug concentrations in hair due to irregular hair growth

Forensic Sci Int. 70, 53-61

SAITOH M., UZUKA M., AND SAKAMOTO M. (1970)

Human hair cycle

J. Invest. Dermatol. 54 (1), 65-81

SEIDENBERG A., HONEGGER U. (1998)

Methadon, Heroin und andere Opioide

Medizinisches Manual für die ambulante opioidgestützte Behandlung

Verlag Huber

21-53, 102-05, 168-69

SKOPP G., PÖTSCH L., ADERJAN R. (1996)

Experimental investigations on hair fibers as diffusion bridges and opiates as solutes in solution

J Forensic Sci. 41 (1), 117-20

SONNTAG I. (1995)

Substitutionsbehandlung Drogenabhängiger

Gesundheitswesen 57, 36-38

STRANO-ROSSI S., BERMEJO-BARRERA A., CHIAROTTI M. (1995)

Segmental hair analysis for cocaine and heroin abuse determination

Forensic Sci Int. 70 (1-3), 211-6

VERTHEIN U., RASCHKE P., KALKE J. (1995)

Methadone Therapy in Hamburg

Eur Addict Res 1, 99-105

VERTHEIN U., DEGKWITZ P., RASCHKE P., KRAUSZ M. (1996)

Die Substitutionsbehandlung Opiatabängiger mit Codein/Dihydrocodein und Methadon-
ein Kontrollgruppenvergleich

Sucht 42 (2), 108-17

VERTHEIN U., KALKE J., RASCHKE P. (1998)

Substitution treatment with methadone in Germany: politics, programmes and results

International Journal of Drug Policy 9 (1), 71-78

WANG W.-L., DARWIN W. D., CONE E. J. (1994)

Simultaneous assay of cocaine, heroin and metabolites in hair, plasma, saliva and urine by
gas chromatography- mass spectrometry

J Chromatogr B Biomed Appl. 660(2), 279-90

Literatur

WEBER I., ULMER A., LANG A., ZERDICK J. (2000)

Erste Auswirkungen des 1998 novellierten Betäubungsmittelrechts im Bereich der medikamentengestützten Behandlung von Opiatabhängigen- Ergebnisse einer Ärztebefragung

Gesundheitswesen 62, 21-24

WINKLER, K.-R. (1996)

Rechtliche Aspekte der Substitution mit Codein/Dihydrocodein (DHC)

Sucht 42 (4), 274-75

9 Danksagung

Bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Achim Schmoldt bedanke ich mich ganz herzlich für die Bereitstellung des Themas und seine sehr nette Betreuung, sowie für die in jeder Hinsicht idealen Arbeitsbedingungen für diese Dissertation.

Für die Möglichkeit, die Dissertation in seinem Institut durchzuführen, danke ich Herrn Prof. Dr. Klaus Püschel.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Sylvia Stein und Herrn Dr. Axel HEINEMANN für die unermüdliche wissenschaftliche Unterstützung und Betreuung im Rahmen dieser Dissertation.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen Mitarbeitern der Toxikologie, die mir stets bei technischen Fragen zur Seite standen.

Bei Max Steinhardt möchte ich mich für die Hilfe beim Korrekturlesen bedanken.

Bei meinen Eltern und Schwestern, Großeltern, meinem Onkel Hans Seidel und meiner Tante Birgitta Seidel möchte ich mich für die uneingeschränkte Unterstützung während des Studiums und meiner Promotionszeit herzlich bedanken.

10 Lebenslauf von Kristiin Lahmer

Geburtstag: 24.10.1977

Geburtsort: Reinbek

Eltern: Irene Johanna Lahmer
Hans- Jürgen Lahmer

Familienstand: ledig

Schulische Ausbildung: 1984- 1988 Grundschule Ashausen
1988- 1990 Orientierungsstufe Stelle
1990- 1997 Gymnasium Winsen/ Luhe
Juni 1997 Abitur

Studium: 1997- 2003 Studium in der Universität Hamburg
Juli 2003 Staatsexamen

Approbation: 01. Juli 2003

Beruflicher Werdegang: seit Oktober 2003 wissenschaftliche Mitarbeiterin in der
Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik (Direktor: Prof. Dr.
Hans- Dieter Jüde) im Zentrum für Zahn-, Mund- und
Kieferheilkunde (ZMK) des Universitätsklinikums
Eppendorf

Juni 2001 Beginn der Dissertation am Institut für
Rechtsmedizin des Universitätsklinikums Hamburg

11 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

.....