

|

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

Opiatkonzentration in den Haaren bei kontrollierter und kontinuierlicher Applikation von Heroin

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg vorgelegt von

Nejazi Merdzani

aus Shipkovica (Mazedonien)

Hamburg 2009

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg am:

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. med. Achim Schmoldt

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter: Prof. Dr. med. Klaus Püschel

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter: Prof. Dr. med. Rainer Böger

Prüfungsausschuss: Stellvertretendes Mitglied: Prof. Dr. med. Rainer Thomasius

Tag der mündlichen Prüfung: 06.05.2009

Meinen Eltern gewidmet

INHALTVERZEICHNIS **3**

1 EINLEITUNG **7**

1.1.	Haare.....	7
1.1.1.	Entwicklungsbiologie.....	7
1.1.2.	Anatomie und Haarwachstum.....	9
1.1.3.	Haarfarbe.....	11
1.1.4.	Wachstumsraten und Wachstumsphasen der Haare.....	12
1.1.5.	Möglichkeiten der Inkorporation von Fremdstoffen in den Haar.....	14
1.1.6.	Das Pigmentsystem des Haarfollikels und dessen Anteil an der Bindung von Drogen.....	17
1.2.	Illegale Rauschdrogen.....	18
1.2.1.	Historie und Gewinnung der Opiate	18
1.2.2.	Pharmakodynamik der Opioiden	19
1.2.3.	Die Pharmakokinetik des Heroins.....	21
1.2.4.	Opiatabhängigkeit und Intoxikation.....	23
1.2.5.	Substitutionstherapie und das „Heroinprojekt“	25
1.3.	Verschiedene Methoden der Haaranalyse.....	26
1.3.1.	Radio- Immunoassay (RIA).....	26
1.3.2.	Gaschromatographie mit Massenspektrometrie (GC/MS).....	27

2 FRAGESTELLUNG **28**

3 MATERIAL UND METHODEN 29

3.1.	Material.....	29
3.1.1.	Geräte.....	29
3.1.2.	Chemikalien.....	29
3.1.3.	Pufferlösung.....	30
3.1.4.	Referenzsubstanzen.....	30
3.1.5.	Extraktionssäulen.....	30
3.1.6.	Verbrauchsmaterialien.....	30
3.1.7.	Gase.....	31
3.2.	Methoden.....	32
3.2.1.	Gewinnung des Probenmaterials und Vorbereitung zur Extraktion.....	32
3.2.2.	Aufbereitung der Proben	32
3.2.3.	Aufreinigung der Extrakte.....	33
3.2.4.	Analyse der Opiate mittels GC / MS.....	33
3.2.5.	Auswertung	34
3.2.6.	Identifizierung.....	36
3.2.7.	Kontrollen.....	36
3.2.8.	Der Bravais-Pearson-Korrelationskoeffizient.....	36
3.2.9.	Graphische Darstellung.....	36

4 ERGEBNISSE 37

4.1.	Klassifikation aller untersuchten Probanden	37
------	---	----

4.2.	Codein und Dihydrocodein (DHC).....	39
4.2.1.	Codein.....	39
4.2.2.	Dihydrocodein (DHC).....	40
4.3.	Ergebnisse der Heroindosis und des Gesamtmorphins.....	41
4.4.	Korrelation des Gesamtmorphingehaltes mit der täglichen Heroindosis.....	44
4.5.	Einfluss der Haarfarbe auf die Opiateinlagerung.....	45
4.5.1.	Blonde Haare.....	46
4.5.2.	Schwarze Haare.....	47
4.5.3.	Braune Haare.....	48

5 DISKUSSION **49**

5.1.	Das Probematerial	49
5.2.	Frühere Untersuchungen zur Korrelation zwischen quantitativem Gehalt an Haaren und den Konsummengen.....	50
5.3.	Bewertung der Ergebnisse der Opiatkonzentration bei kontrollierter und kontinuierlicher Applikation von Heroin.....	51
5.4.	Vergleich unserer Ergebnisse mit den Ergebnissen von Musshoff et al. (2005).....	53
5.5.	Zusammenfügung aller Ergebnisse.....	54
5.6.	Direkter Vergleich der verschiedenen Haarfarben.....	55
5.7.	Streubereiche der schwarzen, braunen und blonden Haare.....	56
5.8.	Einfluss der Haarfarbe auf die eingelagerte Opiatkonzentration.....	57
5.9.	Faktoren, die den Drogengehalt in den Haaren beeinflussen.....	58

5.9.1.	Haarschäden / Haarstruktur.....	58
5.9.2.	Kontamination der Proben.....	59
5.9.3.	Haarfarbe / Melaniningehalt.....	60
5.9.4.	Physikalisch-chemische Eigenschaften der Drogen.....	60
5.9.5.	Ethnische Einflüsse.....	61
6	ZUSAMMENFASSUNG	62
7	FAZIT	64
8	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	65
9	LITERATUR	66
10	Danksagung	80
11	Lebenslauf.....	81
12	Eidesstattliche Versicherung.....	82

1 Einleitung

1.1. Haare

1.1.1. Entwicklungsbiologie

Die Entwicklung des Haarfollikels ist eng mit der Entwicklung der Haut verbunden. Die Haut besteht aus Epidermis und Dermis. Die Epidermis geht aus dem Ektoderm hervor, die Dermis aus dem Mesoderm. Die ersten Haarfollikel des Menschen entstehen in der 10. Embryonalwoche an Augenbrauen, Nase, Kinn und Lippen als Epithelwulst (WOLFF /KUNTE 2002). Die menschlichen Haare werden etwa in der 22. Schwangerschaftswoche angelegt.

Die Haarpapille entwickelt sich unter dem Follikel durch eine Verdichtung des Bindegewebes aus Mesenchymzellen und Fibroblasten. Der Epithelwulst wächst dann in die Tiefe, und umschließt dort nach Art eines Flaschenbodens die Papille. So entsteht der Haarbulbus. Danach bilden sich seitlich zwei solide Epithelwülste am Follikel aus. Der obere differenziert sich zur Talgdrüse, der untere bildet die Wulstregion, und entspricht der Ansatzstelle des Musculus arector pili. (s. Abbildung 1)

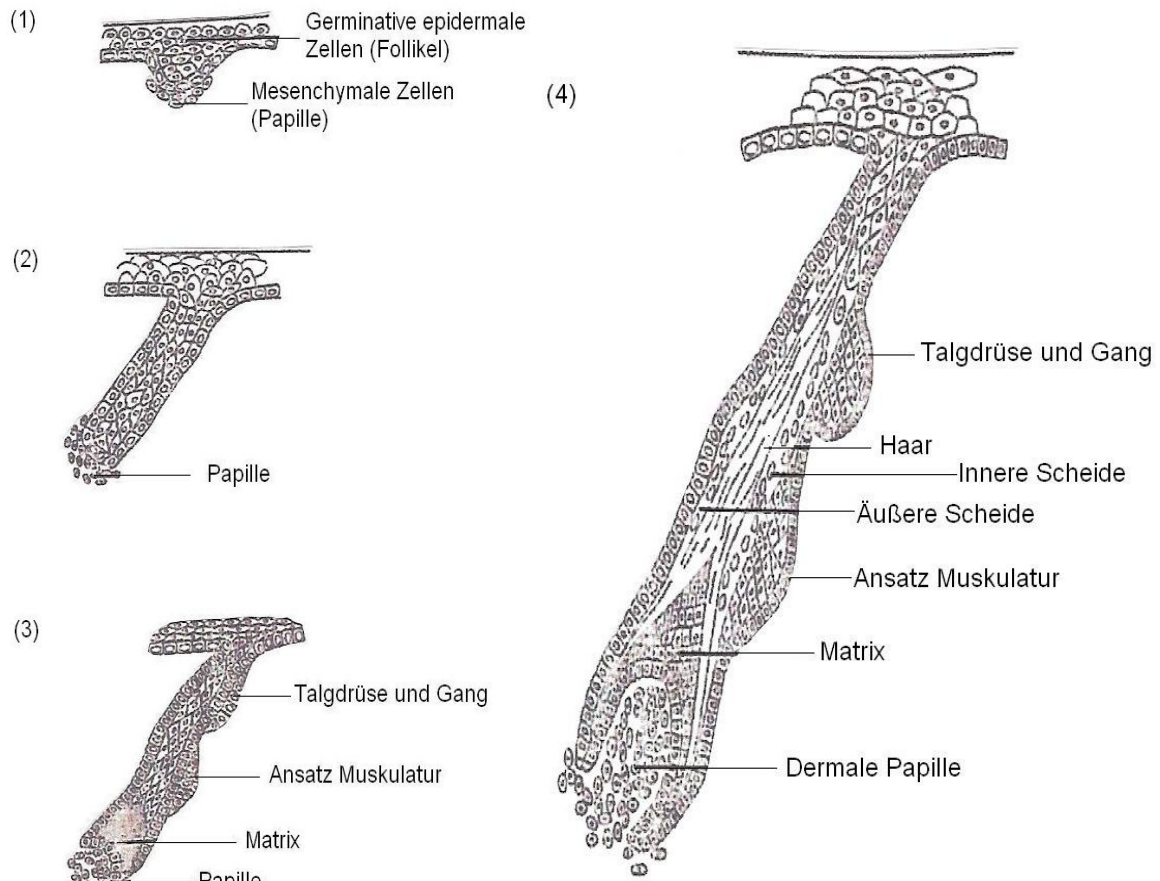


Abbildung 1: Embryonale Entwicklung der Haaranlage (WOLFF/KUNTE 2002)

Diejenigen Zellen der Haarzwiebel, die der Spitze der Papille aufsitzen, vermehren sich stark zu einer kegelförmigen Zellgruppe, dem Haarkegel (WOLFF/KUNTE 2002). Die unmittelbar der Papille aufsitzenden Zelllagen bilden auch die Haarmatrix. Von hier erfolgt das Wachstum des Haares. Die zentralen Anteile des in die Tiefe gewachsenen Epithelstranges zerfallen, so dass der Haarkanal freigegeben wird.

Der Haarkanal bildet somit eine flaschenförmige Einsenkung der Epidermis mit dem Stratum germinativum und wird umschlossen von Bindegewebe, dem Haarbalg. Die innere Wandung entspricht dem Stratum corneum und bildet die äußere Wurzelscheide.

1.1.2. Anatomie und Haarwachstum

Vom Grunde der röhrenförmigen Einsenkung der Epidermis wächst das Haar durch Zellteilung vom Bulbus (von der Matrix über die Papille) im Haarkanal senkrecht zur Hautoberfläche hinaus, indem von innen nach außen und oben die Zellen Längsfasern bilden und sich nach oben schiebend von außen nach innen verhornen. Zirkulär um die zentrale Medulla bildet sich von innen nach außen die faserreiche Haarrinde, die Haarcuticula und Epidermicula mit dachziegelartig übereinander liegenden Zellen, die Epidermicula der inneren Wurzelscheide, die Huxley'sche Schicht und die Henle'sche Schicht. Letztere bildet die Verschiebeschicht gegenüber der äußeren Wurzelscheide (s. Abbildung 2).

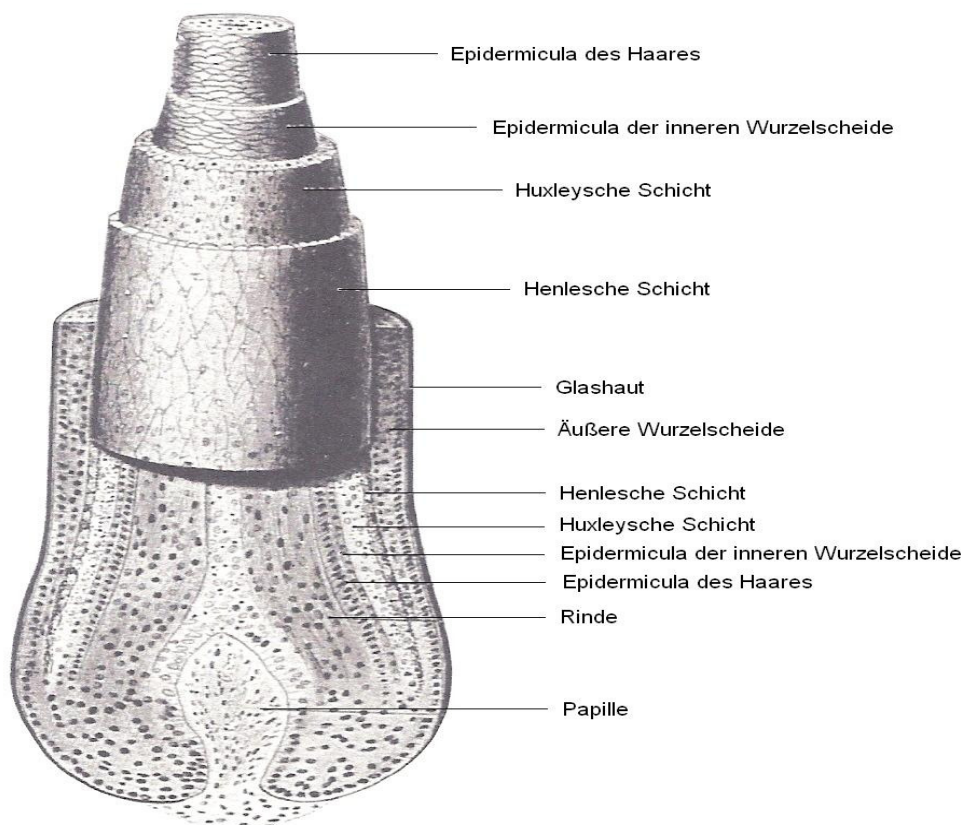


Abbildung 2: Die Schichten des Haares und seiner Wurzelscheiden (BENNINGHOFF 1960)

Mit Erreichen der Talgdrüse löst sich die innere Wurzelscheide ab und auf, so dass als Haar nur noch der Schaft, bestehend aus Spuren der Medulla, Haarrinde und Epidermicula, aus der Hautoberfläche heraus ragt. Oberhalb der Talgdrüseneinmündung ist die Durchtrittsstelle des Haares zu einem Infundibulum erweitert. Talg und Schweiß benetzen das durchtretende Haar (s. Abbildung 3).

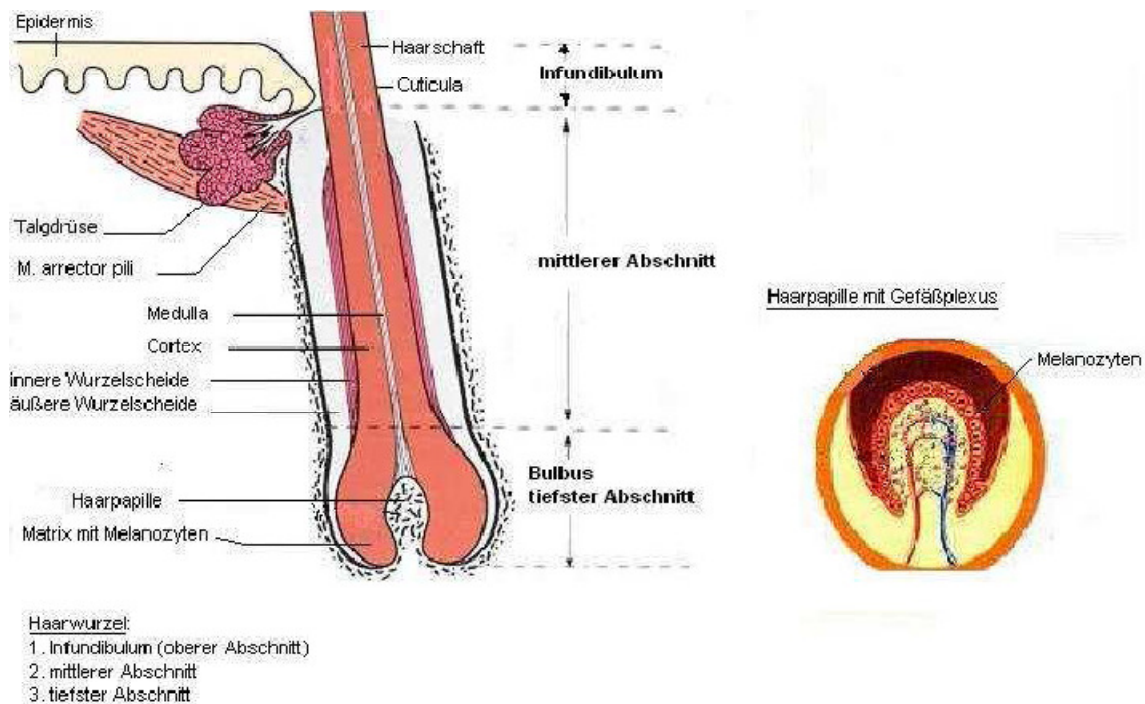


Abbildung 3: Haarfollikel (HARKEY 1993)

Die Haare sind pigmentierte Keratinfäden. Sie besitzen einen komplexen Aufbau. Mittlerweile sind die Haare des menschlichen Körpers ohne biologische Funktion (WOLFF/KUNTE 2002). Unbehaart sind nur die Handflächen und die Fußsohlen (MADEA/MUSSHOFF 2004). Das Haar dient lediglich am Kopf noch zum Schutz gegen Sonnenstrahlen. Präkanzerosen oder Tumore entstehen nicht auf dem behaarten Kopf, sondern nur auf Glatzen. Außerdem haben noch die Wimpern, Augenbrauen und Vibrissae im Naseneingang eine Schutzfunktion. Die restliche Körperbehaarung hat keine

physiologische Bedeutung mehr. Haare haben eine wichtige Bedeutung für das äußere Erscheinungsbild des Menschen (WOLFF/KUNTE 2002).

Beim Menschen beträgt die Gesamtzahl der Haarfollikel etwa fünf Millionen, wovon circa 100 000 auf die Kopfhaut entfallen (FRITSCH 1998, RASSNER 2002) (s. Tabelle 1)

Anzahl	90.000 – 150.000
Haardichte	Etwa 200/cm ²
Monatliches Haarwachstum der Kopfhaare	Ca. 1 cm
Gesamte tägliche Haarproduktion	30 m
Täglich ausfallende Haare	ca. 70-150 (bis zu 300 bei Haarwäsche)
Lebenszyklus	1. Anagenphase mit Haarwachstum: 5-7 Jahre 2. Katagenphase als Übergang: wenige Wochen 3. Telogenphase ohne Wachstum bis zum Ausfall: bis zu 6 Monaten

Tabelle 1: Kopfhaare (MADEA/MUSSHOFF 2004)

1.1.3. Haarfarbe

Die Haarfarbe des Menschen wird durch Melanin und physikalische Faktoren bestimmt. Zu den physikalischen Einflüssen gehören Lichtreflexion und Lichtabsorption. Die in der Basalzellschicht der Epidermis lokalisierten dendritisch verzweigten Melanozyten produzieren und speichern in ihren Melanosomen Melanin. Die Melanosomen werden freigesetzt, von den Keratinocyten aufgenommen und während der Keratinisierung in diesen Zellen als Melaningranula eingeschlossen. Die Melanozyten sind nur in der Anagenphase aktiv. In der Telogenphase persistieren sie auf der Papille in einer verkleinerten adendritischen Form.

Chemisch sind die Melanine Polymere des aus Dopa entstehenden Dopachrom, das zum Indolchinon decarboxyliert ist. Eumelanin ist braun-schwarz, Pheomelanin (Melanin verbunden mit Cystein) ist ein gelb bis rotbraunes Pigment. Rote Haarfarbe wird verursacht durch ein etwas anders strukturiertes Polymer des Pheomelanins.

Die Melaningranula sind verantwortlich für die Haarpigmentation. Daher erscheint das Haar bei wenigen oder fehlenden Granula grau oder weiß (PÖTSCH 1996). Die wenigsten und kleinsten Melaningranula sind im Haar des Kaukasiers vorhanden.

Die Haarfarbe ist genetisch determiniert. Sie hängt von der Qualität und Quantität des von den Melanozyten produzierten Pigments ab, sowie von der Haardicke.

Blonde haben die meisten Kopfhaare (etwa 120 000). Die Haare sind dünn, enthalten wenig Pigment und nahezu kein Mark.

Rothhaarige haben nur etwa 80 000 Kopfhaare. Ihre Haare sind dicker und enthalten die den Phäomelaninen zugehörigen Trichochrome, also rotes Melanin.

Bei *Schwarzhaarigen* beträgt die Kopfhaarzahl etwa 100 000. Die Haare sind mitteldick und haben den höchsten Melaningehalt.

1.1.4. Wachstumsrate und Wachstumsphasen der Haare

Der Haarzyklus besteht aus drei Phasen: der Anagen-, Katagen- und Telogenphase.

Die Zyklusdauer des Kopfhaares beträgt etwa 3 bis 5 Jahre (RASSNER 2002). Nach SAITOH et al. (1970) haben Haare aus anderen Körperregionen wie Augenbrauen, Hand, Ohr, Brust, Arm und Bein eine kürzere Zyklusdauer. Sie beträgt 4 bis 7 Monate.

Mit der Aktivierung von Stammzellen (undifferenzierte und pluripotente Matrixzellen) aus der äußeren Haarwurzelscheide beginnt die Anagenphase. Diese Stammzellen 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, eine neue Haarwurzelscheide und der Cortex gebildet. Die Matrixzellen im zentralen Anteil des Haarfollikels werden zu Medullazellen, die um diese herum differenzierenden Zellen

werden zu den Zellen des Cortex (PARAKKAL et al. 1964). 85-90% aller Follikel befinden sich in der Anagenphase. 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 verläuft auf einer Strecke von 1200 bis 1500 μm und dauert circa 3-4 Tage. Die Melanozyten bilden in dieser Phase Ramifikationen (Verzweigungen) mit Melaningranula aus (PÖTSCH 1996). Die Anagenphase kann laut ORFANOS (1979) 6-10 Jahre oder noch mehr und laut SACHS (1995) 4 bis 6 Jahren umfassen.

Mit der Beendigung der Melanogenese in den Melanozyten des Bulbus wird die Katagenphase eingeleitet, d.h. die Matrixzellen 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.

Die Verankerung des Haares im Follikel löst sich in der Telogenphase und das Haar fällt nach einiger Zeit aus. Der physiologische Haarausfall beträgt 60 bis 100 Kopfhare pro Tag (PARAKKAL 1970, ORFANOS 1979).

Diese drei Phasen verlaufen asynchron, d.h. beim Menschen geschieht dieses kontinuierlich und unauffällig. Für eine in einen Haarabschnitt aufgenommene Substanz bedeutet dieser Umstand, dass sie nach dem Einbau und Wachstum des Haarbüschels in unterschiedlichen Abständen zur Kopfhaut gefunden wird. Aus diesem Grund sollten Probeentnahmen optimalerweise aus Regionen erfolgen, die vorher rasiert wurden (SACHS 1995).

Der individuelle Wachstumsängenbereich anagener Haare unterliegt erheblichen Schwankungsbreiten. MANGIN et al. (1993) gehen von einem Kopfhhaarwachstum von

11,7 bis 13,2 mm/Monat aus, KRONSTRAND et al. (1998) von 9 bis 12 mm/Monat. Bei 85% der von PÖTSCH et al. (1996a) untersuchten Kopfhhaarproben lag eine Wachstumslänge von 9 bis 13 mm/28 Tagen vor, das bedeutet eine Wachstumsrate von 0,32 bis 0,46 mm/Tag. Die größte Variationsbreite bezüglich der Wachstumsrate der Haare liegt bei Kaukasiern vor (PÖTSCH et al. 1996b). Neu gebildete Haare benötigen bis zu drei Wochen um die Epidermis zu erreichen. Das heißt, dass das an der Hautoberfläche erscheinende Haar vor ca. vier Wochen gebildet wurde (PÖTSCH et al. 1996c).

1.1.5. Möglichkeiten der Inkorporation von Fremdstoffen in das Haar

Auf unterschiedliche Art und Weise können Fremdstoffe in das Haar gelangen, die wiederum einen Unterschied in der Art der Bindung und Lokalisation des Stoffes bedingen. Nach NAKAHARA et al. (1995) und PÖTSCH et al. (1997c) wird die Aufnahme von „Wirkstoffen“ bzw. Drogen durch deren Lipophilie als Schlüsselfaktor für die Membranpermeabilität und des Inkorporationsmechanismus, der Affinität zum Melanin und Keratin bestimmt. Prinzipiell kann eine Substanz in den anagenen Haarfollikel folgendermaßen aufgenommen werden (s. auch Abb. 1.4):

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

Die genaue Herkunft von Fremdstoffen ist somit, wegen sowohl endogener als auch exogener Aufnahmemöglichkeiten, nicht genau bestimmbar. Es ist davon auszugehen, dass Fremdstoffe, die während der Keratinisierung in die Cortex- Zellen aufgenommen werden und dann nicht mehr rückdiffundieren können, die analytischen Ergebnisse dominieren und

insbesondere die oben genannte Möglichkeit der exogenen Aufnahmemöglichkeit keine relevante Rolle spielt (BAUMGARTNER et al. 1993, PÖTSCH et al. 1996b). Dem entspricht auch das Multi-Compartment-Modell von CHITTLEBOROUGH et al. (1980), welches 1993 von HENDERSON erweitert und modifiziert wurde (Abb. 4). Wie aus Abbildung 4 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.

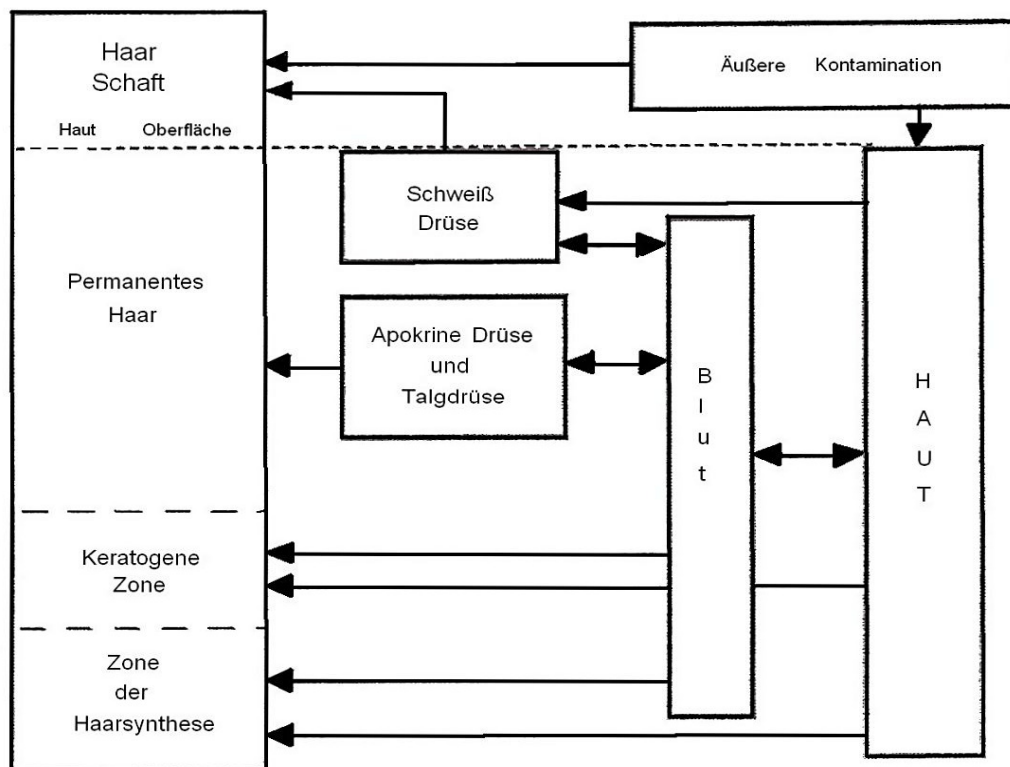


Abbildung 4: Das modifizierte Multi-Compartment-Modell nach HENDERSON (1993)

Die perifollikulären Kapillaren sind vor allem im Bereich der Haarpapille gefenstert, wodurch der Stoffaustausch erheblich erleichtert wird, da der Bulbus eine reichliche Nährstoffzufuhr benötigt (ORFANOS 1979). Es ist allgemein davon auszugehen, dass die in den Haarsegmenten vorhandenen Wirkstoffkonzentrationen eine chronologisch gespeicherte Information über die Belastung des Organismus mit einer Substanz darstellen. Über die Blutversorgung der Papille werden Fremdstoffe aus dem Blut in die noch nicht keratinisierten Zonen der Haarwurzel eingelagert, so dass später ein Nachweis der vormaligen Belastung mit den Substanzen möglich ist (HENDERSON 1993; PÖTSCH et al. 1996a). Nach Abschluss der Keratinisierung sind die Zellen von der systemischen Zirkulation abgeschnitten und können keine Fremdstoffe mehr aufnehmen oder abgeben. Die Konzentrationen der Fremdstoffe bzw. der Drogen im Haar repräsentieren den vormaligen Drogenkonsum, der sich im Blut nur kurze Zeit nachweisen lässt. Die Membranen der Blutgefäße sind besonders durchlässig für nicht proteingebundene, undissoziierte, lipophile Stoffe. Entscheidend für die passierenden Substanzen sind deren Molekülgröße und -gestalt, sowie deren Plasma-Protein-Bindung (PÖTSCH et al. 1996b, 1997c). Polare Substanzen können die Lipidmembran kaum durchqueren. Ungeladene Wirkstoffe dissoziieren innerhalb der Zelle entsprechend ihres pKa-Wertes. Die pH-Abhängigkeit von Dissoziation und Lipidlöslichkeit resultiert in einer ungleichen Verteilung der Fremdstoffe 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 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.

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. Dieses wird erklärt, mit einer geringeren Wachstumsrate und damit einhergehenden vermehrt, eingebauten Substanzmengen pro Längeneinheit. Hinzu kommt ein möglicher Einbau von Fremdschubstanzen, welche aus dem Schweiß kommen. Laut CONE et al. (1993) enthält das Armhaar ähnliche Fremdstoffkonzentrationen wie das Kopfhaar. Trotz geringerer Wachstumsrate werden keine signifikant höheren Ergebnisse gefunden.

1.1.6. Das Pigmentsystem des Haarfollikels und dessen Anteil an der Bindung von Drogen

Die von den Melanocyten produzierten Melaningranula werden ausgeschieden und in die Keratinocyten eingelagert.

Die aufgenommenen Drogen haben eine hohe Affinität zum Melanin, so dass sie als schwache Basen fest gebunden werden und ein tiefes Kompartiment darstellen. Ein Rückstrom gemäß der fallenden Konzentration im Blut während der Eliminationsphase erfolgt nur langsam und kommt zum Erliegen, sobald die melaninhaltigen Keratinocyten keratinisieren und absterben. Während der Wachstumsphase des Haares können in geringerem Umfang in Talg- und Schweißdrüsen enthaltene Drogen zusätzlich ins Haar eindringen (PÖTSCH et al. 1997 b, c).

Stärker pigmentierte Haare enthalten wegen des höheren Melaningehaltes höhere Konzentrationen als blonde oder gar graue Haare (CONE et al. 1993; PÖTSCH et al. 1997a; INGS 1984)

1.2. Illegale Rauschdrogen

Als Drogen werden umgangssprachlich berauschend wirkende Substanzen bezeichnet. Wegen ihrer Gesundheit gefährdenden Wirkungen und der potenziellen Suchtgefahr sind illegale Rauschdrogen dem Betäubungsmittelgesetz unterstellt.

Die eigentliche Bedeutung des Begriffs Drogen, nämlich getrocknete Teile definierter Pflanzen (z.B. Kamillenblätter, Pfefferminzblätter, Baldrianwurzel) zur (volks-)medizinischen Behandlung und Prophylaxe definierter Krankheiten, ist einer Verballhornisierung gewichen, wird aber in der pharmazeutischen Biologie noch verwendet. Dies ist die Folge einer falschen Übersetzung des englischen Wortes drugs (=Arzneimittel) bzw. drugs of abuse (=Rauschgift).

1.2.1. Historie und Gewinnung der Opiate

Seit ca. 3000 Jahren wird *Papaver somniferum* zur Gewinnung von Opium angepflanzt und seitdem auch medizinisch verwendet. Dieser Schlafmohn (*Papaver somniferum*) wird hauptsächlich in dem „goldenen Dreieck“ Burma-Laos-Thailand und in dem „goldenen Halbmond“ Afghanistan-Pakistan angebaut.

Opium stellt den eingetrockneten Milchsaft des Schlafmohns dar. Dieser tritt durch das Anritzen der unreifen Fruchtkapseln aus. Opium enthält ein Gemisch verschiedener Alkaloide (ca. 40), unter anderen auch Morphin und Codein. Pharmazeutisches Opium ist auf einen Morphingehalt von 10 Gew.% eingestellt.

Seit 1541 wurde Opium als Laudanum und als Medikament gegen Schmerzen, die Ruhr und Husten, sowie zur Sedation, aber auch zu anderen medizinischen Zwecken genutzt. Die toxischen Wirkungen der Überdosierungen waren bereits im ausgehenden Mittelalter bekannt, weswegen Opium medizinisch lange Zeit in Verruf war. 1803 wurde von Desrosne erstmals über sein „Opiumsalz“ (Mischung von Morphin und Narkotin) berichtet. 1806 gelang es Sertürner, aus Opium Morphin in Reinsubstanz zu isolieren. Seither wurde es neben der Anwendung als Analgetikum auch als Rauschmittel mit Suchtpotential bekannt. Wright stellte 1874 Diacetylmorphin durch Acetylierung von Morphin her. Es gehört zu den ersten halbsynthetischen Opioiden.

1898 brachte es die Firma Bayer unter dem Namen „Heroin“ auf dem Markt (SEIDENBERG et al. 1998, FREYE 2002). Heroin wurde als starkes Schmerzmittel, als Hustenmittel, sowie zur Anwendung bei Darmkoliken von Säuglingen, bei Multipler Sklerose, als Medikament gegen Asthma, sowie bei Epilepsie und Schizophrenie angeboten.

Rezeptpflichtig wurde Heroin ab 1912 und ab 1929 dem Opiumgesetz unterstellt. Das Opiumgesetz trat in Deutschland am 10. Dezember 1929 in Kraft und regelte bis zum Jahre 1972 den Umgang mit Betäubungsmitteln. Am 10. Januar 1972 trat das Betäubungsmittelgesetz, eine Neufassung des Opiumgesetzes, in Kraft. Das Betäubungsmittelgesetz (BtMG) ist ein deutsches Bundesgesetz, das den generellen Umgang mit Betäubungsmitteln regelt.

Keine andere Droge führt so stark zu Abhängigkeit wie Heroin. Sein Missbrauch hat weltweit zu den größten Problemen der Drogenabhängigkeit geführt. Deshalb wurde Heroin dem Opium- bzw. Betäubungsmittelgesetz unterstellt. Seit 1929 ist somit Handel, Einfuhr, Ausfuhr, Herstellung und medizinische Anwendung von Heroin in Deutschland verboten.

1.2.2. Pharmakodynamik der Opiode

Alle Substanzen, die eine morphinanaloge Wirkung besitzen, werden als Opiode bezeichnet. Diese wirken genauso wie die im Körper produzierten endogenen opioden Peptide (Enkephaline und Endorphine). Sowohl die exogen zugeführten Opiode, als auch die endogenen opioden Peptide wirken auf spezifische Rezeptoren des Nervensystems.

Folgende Typen von Opiatrezeptoren werden unterschieden:

μ -, δ - und κ -Rezeptoren.

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: erzeugen Euphorie, sowie supraspinale und spinale Analgesie

κ-Rezeptoren: lösen Dysphorie aus, sowie spinale Analgesie und Sedierung.

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

Die Opioide, die analgetisch wirken und hauptsächlich missbräuchlich verwendet werden, wirken überwiegend über die μ -Rezeptoren (RIEHS-MIDDEL et al. 1996, JULIEN 1997, SEIDENBERG et al. 1998). 1996 wurde von MATTHES et al. bei knock-out-Mäusen mit fehlendem μ -Rezeptor-Gen nachgewiesen, dass bei ihnen keine Abhängigkeit entsteht. Fehlt der μ -Rezeptor, vermitteln die δ - und κ -Rezeptoren keine euphorisierende Wirkung. Die Wirkung der Opioide ist besonders ausgeprägt 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 κ -Rezeptoren wirkenden Opioide erklärbar wird. Eine besonders hohe Dichte der μ -Opioidrezeptoren befindet sich im mesolimbischen Belohnungssystem des Gehirns, im Hippocampus, in der nigrostratalen Bahn, in der Amygdala und im Hypothalamus. Euphorisierendes Rauschgefühl wird erzeugt durch die Aktivierung des dopaminergen mesocorticolimbischen Systems infolge der direkten oder indirekten Freisetzung von Dopamin in diese Region, insbesondere des Nucleus accumbens.

Laut MILHORN (1990) und MUTSCHLER (1996) betreffen zusätzlich zu den analgetischen Wirkungen weitere Wirkungen:

- das Auge
 - Miosis, ausgelöst über den Edinger- Westphal- Kern
- das ZNS
 - Übelkeit und bei erstmaliger Anwendung häufig Erbrechen (Chemorezeptor- Triggerzone)
 - Sedierung und Hemmung des Atemzentrums, da im medullären Atemzentrum die Reaktion auf einen ansteigenden Kohlendioxidgehalt im Blut verringert wird
 - Schlaffördernde Wirkung der Opioide
 - Hemmung des Hustenzentrums (antitussive Wirkung von Opioiden)
 - Auftreten einer Euphorie mit Unterdrückung von Angst

- den Respirationstrakt
 - geringere Atemfrequenz
 - geringere Tiefe der Atmung
- das Herz- Kreislaufsystem
 - reduzierter peripherer Widerstand
 - periphere Vasodilatation
 - Hemmung des Barorezeptorenreflexbogens der Medulla oblongata
- den Gastrointestinaltrakt
 - spastische Obstipation und Gallenkoliken infolge einer Tonuserhöhung der Schließmuskeln und Hemmung der Propulsion
- die Haut
 - Juckreiz infolge einer Histaminfreisetzung
- das endokrine System
 - ADH, LTH und STH werden vermehrt freigesetzt
 - LH wird vermindert freigesetzt
- den Urogenitaltrakt
 - Tonuszunahme des Schließmuskels
 - Erschlaffung der Blasenmuskulatur und Behinderung der Entleerung der Blase

1.2.3. Die Pharmakokinetik des Heroins

Die gleichen Wirkungen wie Morphin besitzen auch Heroin (s. Abb. 5) und die meisten der vollsynthetischen Opioide. Die Wirkung des Heroins flutet wegen der hohen Lipophilie jedoch wesentlich schneller an und ist wesentlich stärker wirksam. Da Heroin bereits im Gastrointestinaltrakt größtenteils zu Morphin (s. Abb. 6) hydrolysiert und in der Leber glucuronidiert wird, ist es nur parenteral wirksam.

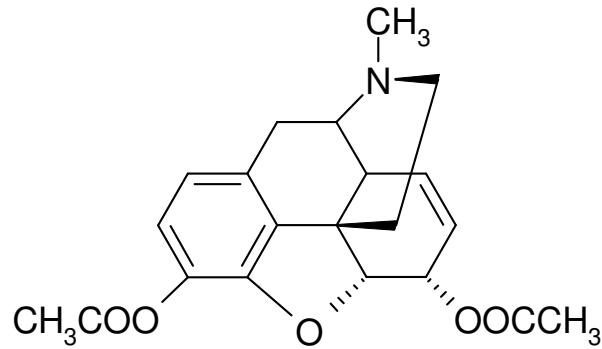


Abbildung 5: Heroin

Heroin wird nach i.v.-Injektion rasch zu 6-Monoacetylmorphin (MAM) (s. Abb. 7) ($t_{1/2} = 6-10$ min) und danach zu Morphin ($t_{1/2} = 20-30$ min) hydrolysiert. Mit ca. drei Stunden wird die Halbwertszeit des Morphins angegeben. Es wird glucuronidiert zu circa 70-80% Morphin-3-Glucuronid und zu circa 20% Morphin-6-Glucuronid. Das 6-Glucuronid ist ebenfalls analgetisch wirksam. Die Glucuronide unterliegen zum Teil einem enterohepatischen Kreislauf. Die Ausscheidung der Konjugate erfolgt überwiegend renal und zu ca. 10% biliär (MUTSCHLER 1996, SEIDENBERG et al. 1998).

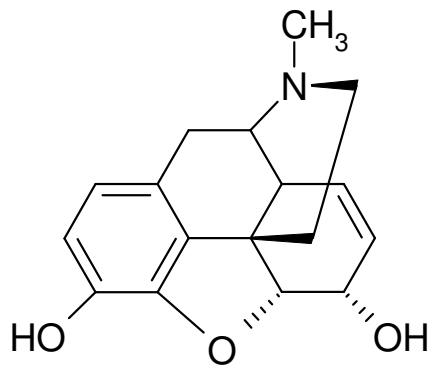


Abbildung 6: Morphin

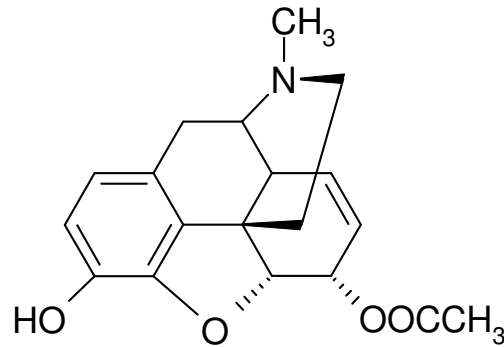


Abbildung 7: 6-Monoacetylmorphin (MAM)

1.2.4. Opiatabhängigkeit und Intoxikation

Nach der WHO-Definition ist Sucht „ein Zustand periodischer oder chronischer Vergiftung“, hervorgerufen durch den wiederholten Gebrauch einer natürlichen oder synthetischen Droge. Je nach Drogenart unterscheiden sich auch die Abhängigkeitstypen, z.B. Opiat- oder Barbiturattyp.

Durch die folgende Trias lässt sich die Drogenabhängigkeit nach FREYE (2002) charakterisieren: Toleranzentwicklung, psychische und physische Abhängigkeit.

- Toleranzentwicklung: d.h. durch Anpassung und Gewöhnung des Organismus an das Opioid muss die Dosis regelmäßig erhöht werden, um einen gleichen Effekt zu erreichen. Es können drei Entstehungsmechanismen der Toleranz voneinander differenziert werden:
 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. Die „Down-Regulation“ ist eine Abnahme der Empfindlichkeit der Opioidrezeptoren bzw. eine Verminderung der rezeptorvermittelten Signaltransduktion, so dass eine höhere Dosis zur gleich starken Stimulierung notwendig wird.

3. Eine Konditionierung und Verhaltenssensitivierung erzeugen eine „erlernte“ Toleranz gegenüber den Opioidwirkungen.

- Psychische Abhängigkeit: um das bei der Einnahme erzeugte Lustgefühl zu erhalten, besteht hierbei das Bedürfnis, eine Droge wiederholt bzw. regelmäßig einzunehmen. Erhält der Mensch überraschend eine Belohnung, so wird im Hirn der chemische Botenstoff Dopamin freigesetzt. Auch die Drogen Heroin und Kokain aktivieren im Hirn die Dopaminzellen und aktivieren auf diese Weise das Belohnungssystem des Gehirns.
- Physische Abhängigkeit bedeutet, dass bei Nichteinnahme einer Droge körperliche Entzugssymptome wie z.B. Dysphorie, Schwitzen, Tremor, Mydriasis, Übelkeit und Erbrechen auftreten.

Bei Substanzen, die starke μ -Rezeptor-Agonisten sind, liegt ein hohes Abhängigkeitspotenzial vor. Diese fluten wie beispielweise das Heroin schnell im ZNS an und werden mit kurzer Halbwertszeit eliminiert (NOWAK et al. 1994). Bei der Abhängigkeit von Opioiden werden die chronische und die akute Opioidintoxikation beobachtet.

Bei einer regelmäßigen Opioidzufuhr werden im Rahmen einer *chronischen Opioidintoxikation* Entzugssymptome bei dem Abhängigen beobachtet. Diese variieren je nach Dosis, Art und Häufigkeit der Einnahme. Körperliche Schäden sind nicht bedingt durch die Opioidaufnahme an sich, sondern sekundär durch die mangelnde Hygiene, Spritzeninfektionen (HIV, Hepatitis) und schlechte Ernährung.

Wenn der Konsument, mit der Intention einen „Flash“ zu erreichen, eine Überdosierung vornimmt, liegt eine *akute Opioidintoxikation* vor. Gekennzeichnet ist sie durch Atemdepression, Koma und Miosis. Der Tod nach einer akuten Opioidintoxikation resultiert aus einer Atemdepression (FREYE 2002).

1.2.5. Substitutionstherapie und das „Heroinprojekt“

Neben dem Nachweis von Opiaten gelingt es heute, auch fast alle anderen modernen Drogen (Extasy, Amphetamine, Cocain, Cannabis) im Haar nachzuweisen, entweder als unveränderte Substanzen oder in Form der Metaboliten.

Bei dem bundesweiten sog. „Heroinprojekt“ wurde geprüft, ob bei kontrollierter Selbstverabreichung von reinem, pharmazeutischem Heroin der Beigebrauch von Cocain zurückgeht.

(Dies wurde als ein Hauptzielkriterium dafür gewertet, dass die offizielle Vergabe von Heroin das Suchtverhalten der Heroinabhängigen bessert.) Anhand der Haaranalysen auf Cocain wurde tatsächlich festgestellt, dass die Cocainkonzentration in den Haaren nach zwölf monatiger Heroinzufuhr zurückging.

Anhand der gewonnen Haarproben bot sich hierbei an zu prüfen, wie gut sich die Opiatkonzentration der Haare zu der aufgenommenen Heroindosis korrelieren lässt. Denn bisherige Publikationen stützen sich fast ausnahmslos nur auf Selbstangaben der Heroinkonsumenten, denen ja die tatsächlich applizierte Menge des illegal in der Szene beschafften und daher verfälschten Heroins unbekannt war.

1.3. Verschiedene Methoden der Haaranalyse

Folgend werden die Methoden der Haaranalyse Radio-Immunoassay (RIA) und Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC/MS) erläutert.

1.3.1. Radio- Immunoassay (RIA)

Der erste Radio- Immunoassay wurde 1959 von Yalow und Berson entwickelt (YALLOW et al. 1959). Mit dem RIA war es erstmal möglich, sehr kleine Analytmengen nachzuweisen. Diese Nachweisgrenze reicht bis in den attomolaren Bereich (10^{-18} mol/l) herab.

Der Radio-Immunoassay besteht aus drei Komponenten und einem geeigneten Trennverfahren. Für die Durchführung wird ein radioaktiv markiertes Antigen und ein spezifisches Antikörper benötigt. Zur Konzentrationsbestimmung der unbekannten Patientenprobe wird ein genau definierter Standard und zur Trennung der gebundenen Phase von der freien Phase wird eine Trennmethode eingesetzt. Das zu messende Antigen wird zusammen mit einer bekannten Menge an radioaktiv markiertem Antigen mit spezifischen Antikörpern zur Reaktion gebracht. Die Antikörper binden sich kompetitiv (konkurrierend) an die zu messenden Antigene und an die radioaktiven künstlichen Antigene. Nach einer gewissen Reaktionszeit wird die Strahlungsaktivität des ausgespülten Antigen-Antikörperkomplexes bestimmt. Aus diesem Wert kann auf die gesuchte Antigenkonzentration in der Probe zurückgerechnet werden.

Radio-Immunoassays verwenden als Marker Radioisotope. Die Detektion erfolgt mit dem Natrium-Jodid Szintillationsdetektor (Gammacounter).

Bei der immunradiometrischen Methode wird im Gegensatz zum klassischen RIA das Antikörpermolekül mit Jod (^{125}J) markiert. Das zu bestimmende Antigen wird beidseitig von einem festkörpergebundenen und einem Jod-markierten Antikörper gebunden. Nach der Reaktion wird abgesaugt, gewaschen, abdekantiert und die zurückbleibende Aktivität im Reaktionsröhrchen gemessen. Der immunradiometrische Assay kann theoretisch noch geringere Antigenkonzentrationen messen als der Radioimmunoassay. Schwierigkeiten bei der Reinigung und Markierung von Antikörpern haben dazu geführt, dass diese Technik

nur in wenigen Testbereichen eingesetzt wird. Problematisch bleibt in allen immunologischen Methoden, dass unspezifische, andere Substanzen mit dem Antikörper reagieren können und somit das Ergebnis verfälschen.

1.3.2. Gaschromatographie mit Massenspektrometrie (GC/MS)

Die Gaschromatographie ist eine sehr wirksame Methode zur Trennung und Identifizierung von organischen Verbindungen. Die Kopplung mit einem Massenspektrometer als Detektor erhöht die Genauigkeit der Identifizierung um ein Vielfaches.

Mit der GC/MS lassen sich chemische Analysen kleinster Konzentrationen mit großer Genauigkeit durchführen. Die Probenaufgabe kann sowohl flüssig als auch dampfförmig durchgeführt werden. Die Trennung der verschiedenen Verbindungen erfolgt in Kapillarsäulen, als mobile Phase wird ein inertes Trägergas verwendet. Der Nachweis einer Substanz, die über das gaschromatographische Trennsystem in den Detektor gelangt, erfolgt aufgrund ihres Massenspektrums. Die Massenspektren für die einzelnen Verbindungen sind hochcharakteristisch. Ihre Auswertung wird mit Hilfe von Spektrenbibliotheken vorgenommen. Die Steuerung der Anlage, die Datenaufnahme und deren Auswertung erfolgen über einen PC. Diese Methode weist somit eine ausreichende Sensitivität und höchstgradige Spezifität bei der Messung von Drogen auf (POLSTER et al. 1995). Die Methode der GC/MS wurde seit Mitte der achtziger Jahre eingesetzt, um auch vor Gericht eine Akzeptanz der Ergebnisse zu erlangen (KINZ et al. 1995).

Als problematisch gilt generell, dass eine passive externe Kontamination der Haarprobe durch zum Beispiel Antragungen des Analyten an die Haare nicht ausgeschlossen werden kann. Deswegen muss eine Waschprozedur vor der Extraktion erfolgen (WANG et al. 1994, KALASINSKY et al. 1993).

2 Fragestellung

Die Untersuchung von Haaren hinsichtlich eines vorangegangenen Drogenkonsums wird mittlerweile bei verschiedenen Fragestellungen routinemäßig durchgeführt. Problematisch ist in diesem Zusammenhang eine genaue Aussage über die Dimension des Konsums anhand der eingelagerten Konzentrationen in den Haaren. Hier scheint vor allem auch die Haarfarbe der betreffenden Person eine große Rolle auf das Einlagerungsverhalten der Drogen zu haben. Zu dieser Fragestellung wurden bereits Studien durchgeführt. Hierzu wurden Probanden untersucht, die als Selbstauskunft ihren Heroinkonsum angegeben hatten. Anschließend wurde eine mögliche Korrelation hinsichtlich der eingelagerten Menge der Drogen beurteilt. Naturgemäß sind die diesbezüglichen Konsumangaben der Heroinkonsumenten nicht zuverlässig. Außerdem ist der Reinheitsgrad des konsumierten Heroins in der Regel unbekannt. Im Rahmen des „Modellprojekt zur Heroingestützten Behandlung Opiatabhängiger“ wurden Probanden mit pharmazeutisch reinem Heroin oder, zum Vergleich, Methadon in genau bekannter und dokumentierter Dosierung behandelt. Dies bot die Chance anhand dieser Probanden zu überprüfen, ob eine Korrelation zwischen aufgenommener Menge an Heroin und Opiatkonzentration in den Haaren besteht.

Diese Arbeit soll überprüfen, ob eine Korrelation zwischen Dosis und Haarkonzentration besteht:

- Korreliert die eingelagerte Opiatkonzentration (Summe aus Heroin und seinen Abbauprodukten Monoacetylmorphin und Morphin) mit der zugeführten Dosis?
- Hat die Haarfarbe einen Einfluss auf die eingelagerte Konzentration?

3 Material und Methoden

3.1. Material

3.1.1. Geräte

- GC MSD Agilent Technology, Waldbronn
- Gaschromatograph HP 5890 Agilent Technology, Waldbronn
- Gaschromatographische Kapillarsäule HP- 5 MS belegt mit 5%-Phenylmethylpolysiloxan, 0,25 μm Filmdicke, 30m Länge, 0,25 mm Innendurchmesser Agilent Technology, Waldbronn
- Massenspektrometer Agilent Technology, Waldbronn
- 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, Solingen
- Ultraschallbad Bandelin Sonorex, Berlin
- Eindampfeinheit VLM eva2

Sowie weitere standardmäßig vorhandene Laborgeräte.

3.1.2. Chemikalien

Alle Chemikalien wurden in höchster Reinheit eingesetzt und wurden, wenn nicht anders angegeben, von der Firma Merck Darmstadt bezogen.

- Aceton
- Ammoniaklösung 25%
- Aqua dest.
- Dichlormethan

- Essigsäure 0,1 mol/l
- Ethylacetat
- Methanol
- NaOH 1 mol/l
- 2,2,3,3-Pentafluoro-1-propanol 97% (PFP) Aldrich, Steinheim
- Pentafluorpropionsäureanhydrid (PFPA) Aldrich, Steinheim
- 2-Propanol

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

Die verwandten Referenzsubstanzen wurden von der Firma Cerilliant TM Texas bezogen.

- Morphin
- Morphin-d3
- 6-Monoacetylmorphin
- 6-Monoacetylmorphin-d3
- Codein
- Codein-d3
- Dihydrocodein

3.1.5. Extraktionssäulen

- Bond-Elut-Certify-Säulen, 3 ml Varian, Palo Alto USA

3.1.6. Verbrauchsmaterialien

- Chromacol-Gefäße, 1ml Volumen Varian, Palo Alto USA
- Autosamplerfläschen Varian, Palo Alto USA
- Inserts 0,1 ml Varian, Palo Alto USA

3.1.7. Gase

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

Linde AG, Ingolstadt

Linde AG, Ingolstadt

3.2. Methoden

Im Labor der Toxikologie des Instituts für Rechtsmedizin erfolgt die Aufbereitung und Messung der Proben nach der etablierten Methode von IWERSEN et al. (1998). Es wurden jedoch einige Modifikationen der Originalmethode vorgenommen, welche unter 3.2.4 erläutert werden.

3.2.1. Gewinnung des Probenmaterials und Vorbereitung zur Extraktion

Die Haarproben wurden in den Heroinambulanzen in Hamburg entnommen, indem eine oder mehrere Haarsträhnen (insgesamt die Dicke einer Kugelschreibermine) über der Kopfhaut abgeschnitten wurden, mit Garn zusammengebunden und auf Stanniolfolie fixiert, und dem Labor übersandt wurden.

Jeweils der jüngste (Kopfhaut nahe) Zentimeter der Haarproben wurde abgeschnitten, was also der Wachstumsphase der letzten 4-5 Wochen entsprach. Diese Abschnitte wurden nacheinander mit Aqua dest., Aceton und Dichlormethan gewaschen. Die getrockneten Haare wurden anschließend mit Hilfe einer Schere in etwa 2-3 mm kleine Stücke geschnitten.

3.2.2. Aufbereitung der Proben

Jeweils ca. 50 mg der geschnittenen Haarproben wurden genau abgewogen und in ein spitzkonisches Zentrifugenröhrchen gegeben. Das Haarpulver wurde mit je 200 ng deuterierten Standards (Morphin-d3, MAM-d3) und 2 ml Aqua dest. versetzt und für drei Stunden in ein Ultraschallbad gegeben. Dann erfolgte eine Zentrifugation und der Überstand wurde abgenommen und in ein neues Zentrifugenröhrchen überführt. Danach wurden erneut 2 ml Aqua dest. zu dem Haarsediment pipettiert und der Vorgang wiederholt. Die beiden Überstände wurden vereinigt, gekühlt und durch Zugabe von 500µl Certify- Puffer auf pH=7,65 gebracht.

3.2.3. Aufreinigung der Extrakte

Die Aufbereitung der Extrakte erfolgte mittels Bond-Elut-Certify-Säulen.

Die Säulen wurden zunächst mit 3ml Methanol, 3ml Aqua dest. und 2-Propanol konditioniert.

Die vereinigten Überstände der Proben wurden auf die Säulen gegeben. Um Verunreinigungen zu entfernen, wurden dann die Säulen nacheinander mit 2ml Aqua dest., 1ml Essigsäure 0,1 mol/l und 2ml Methanol eluiert. Anschließend wurden die Säulen unter Vakuum getrocknet.

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

Für die Derivatisierung wurden die Proben in 50µl PFPA und 25µl PFP aufgenommen, die Probenröhrchen verschlossen und bei 400W für 3,5 min in der Mikrowellenapparatur derivatisiert. Nach Abkühlung der Proben wurden diese mit N₂ zur Trockne eingengt und mit 70µl Ethylacetat aufgenommen. Diese Lösung wurde in die Inserts der Autosamplerfläschen überführt.

3.2.4. Analyse der Opiate mittels GC / MS

Jeweils 1 µl der Proben wurde mittels eines Probengebers in den Gaschromatographen injiziert. Mit einer Fließrate von 1 ml/min durchläuft das Trägergas Helium die Säule. Untersucht wird der Extrakt im Full-Scan-Modus.

GC-Bedingungen:

Analysedauer	14,5 min
Injektionsart	splittless
Injektor-Temperatur	250°C

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

MS-Bedingungen:

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

Folgende Ionenspuren wurden zur Quantifizierung bzw. Identifizierung genutzt:

	Target	Qualifier
Analyten	Masse/Ladung (m/z)	Masse/Ladung (m/z)
PFP-Morphin	414	577
PFP-Morphin-d3	417	580
PFP-MAM	414	473
PFP-MAM-d3	417	476
PFP-Codein	445	282
PFP-Codein-d3	448	285
PFP-DHC	447	284

3.2.5. Auswertung

Für die Auswertung der Proben wurde mit Hilfe des PC der Software Chemstation (Agilent) ein Chromatogramm (s. Abb. 8) geschrieben. Es wurde die Fläche unter dem Peak des Target-Ions unter Zuhilfenahme des zugesetzten inneren Standards berechnet. Diese ist der Konzentration der entsprechenden Komponente der Mischung proportional. Die Fläche unter dem Peak des jeweiligen Analyten wird durch die Auswertesoftware (Chemstation) integriert, aus der der „Faktor“ (Peakflächenverhältnis Analyt / interner Standard des Kalibrators) berechnet wird. Es wurden Peakflächenverhältnisse der Analyten

zum Internen Standard bestimmt. Zur Berechnung wird eine parallel durchgeführte Einpunktkalibration verwendet. Anhand dieser Formel ist dann die Menge der Analyten in der jeweiligen Probe zu bestimmen:

$$\frac{\text{Interner Standard [ng]} \times \text{Fläche Analyt}}{\text{Faktor} \times \text{Fläche Interner Standard} \times \text{Menge des Haares [mg]}} = \text{Menge Analyt [ng] pro 1mg Haar}$$

Die deuterierten Substanzen Morphin-d₃ und MAM-d₃, wurden als interner Standard genutzt. Bestimmt wurden Morphin mit Hilfe des Morphin-d₃ und MAM mit MAM-d₃. Codein und Dihydrocodein wurden über Codein-d₃ ausgewertet.

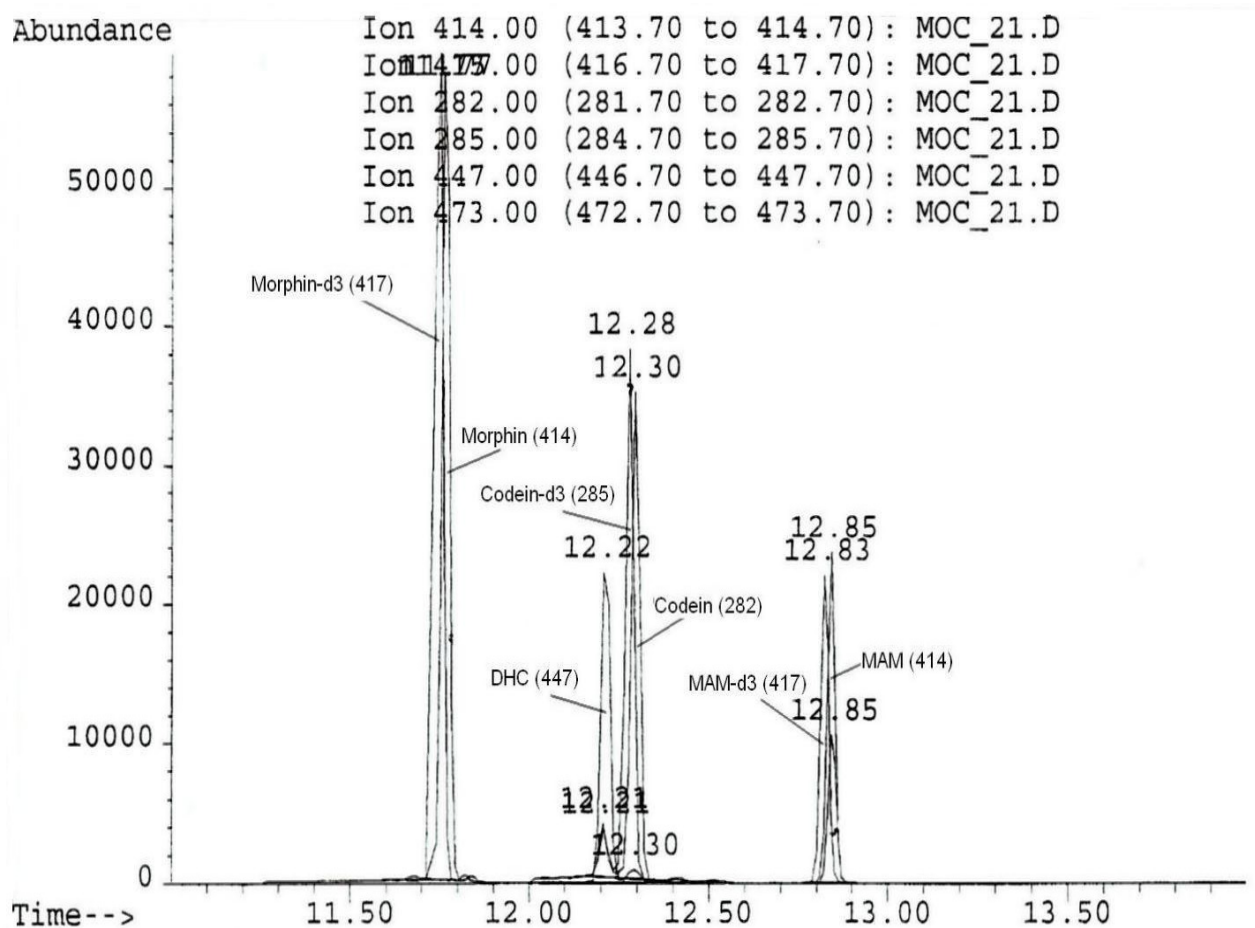


Abbildung 8: Chromatogrammausschnitt einer Haarprobe

3.2.6. Identifizierung

Die relativen Retentionszeiten, registriert auf der x-Achse (siehe Abb. 8), sind für die jeweilige Substanz charakteristisch und können mit zur Identifizierung herangezogen werden. Da die zu detektierenden Stoffmengen bei der Haaranalyse sehr gering sind und die Peaks auch durch Störpeaks überlagert sein können, dienen die Massenspektren als Beweis, dass es sich hier um die gesuchte Substanz handelt.

3.2.7. Kontrollen

Parallel zu jeder Probenaufbereitung wurden je ein Haarleerwert sowie mindestens zwei Kontrollen mitgeführt, um die Reinheit und Präzision der Analyte sowie etwaige Störungen beurteilen zu können.

3.2.8. Der Bravais-Pearson-Korrelationskoeffizient

Zur Prüfung der Werte wurde der Bravais-Pearson-Korrelationskoeffizient verwendet.

Der Korrelationskoeffizient oder die Produkt-Moment-Korrelation ist ein dimensionsloses Maß für den Grad des linearen Zusammenhangs zwischen zwei mindestens intervallskalierten Merkmalen. Er kann Werte zwischen -1 und 1 annehmen. Bei einem Wert von $+1$ (bzw. -1) besteht ein vollständig positiver (bzw. negativer) linearer Zusammenhang zwischen den betrachteten Merkmalen. Wenn der Korrelationskoeffizient den Wert 0 aufweist, hängen die beiden Merkmale überhaupt nicht linear voneinander ab. Allerdings können diese ungeachtet dessen in nicht-linearer Weise voneinander abhängen (SCHARNBACHER 2004).

3.2.9. Graphische Darstellung

Zur graphischen Darstellung wurde das Programm lin.graph.P@prison./vers.3.02 benutzt.

4 Ergebnisse

Im Rahmen des „Modellprojekt zur gestützten Behandlung Opiatabhängiger“ in Hamburg wurden Probanden mit pharmazeutisch reinem Heroin oder Methadon in konstanter Dosierung über zwölf Monate (T12) behandelt. Die Konsumenten wurden täglich mit einer definierten Menge an reinem Heroin versorgt. Die Tagesmengen wurden täglich notiert. Es ist auszuschließen, dass die hier untersuchten Probanden sich noch zusätzlich illegale Drogen besorgt haben. Denn das ausgegebene Heroin in diesem Modellprojekt wurde den Verbrauchern kostenlos zur Verfügung gestellt. Darüberhinaus wurde der Urin regelmäßig auf den Beigebrauch von „Straßenheroin“ überprüft.

4.1. Klassifikation aller untersuchten Probanden

In dieser Arbeit wurden 90 Probanden der Gruppe „Heroin“ untersucht. Die untersuchten Konsumenten wiesen unterschiedliche Haarfarben auf. 46 der Substituierten hatten braune Haarfarbe, 27 schwarze, 14 blonde und zwei der Probanden besaßen eine rote Haarfarbe. Die größte Gruppe machen die Braunhaarigen mit 52% aus, gefolgt von den Schwarzhaarigen mit 30%. An dritter Stellen stehen die Blondinen mit 16%. Und schließlich mit zwei Prozent aus den Gesamtuntersuchten erreichen die Rothaarigen den letzten Platz. (s. Abb. 9). Die zwei Rothaarigen werden nur in der Gesamtauswertung berücksichtigt. In der Auswertung der einzelnen Haarfarben wird die letztgenannte Gruppe aufgrund der geringen Anzahl (N=2) weggelassen.

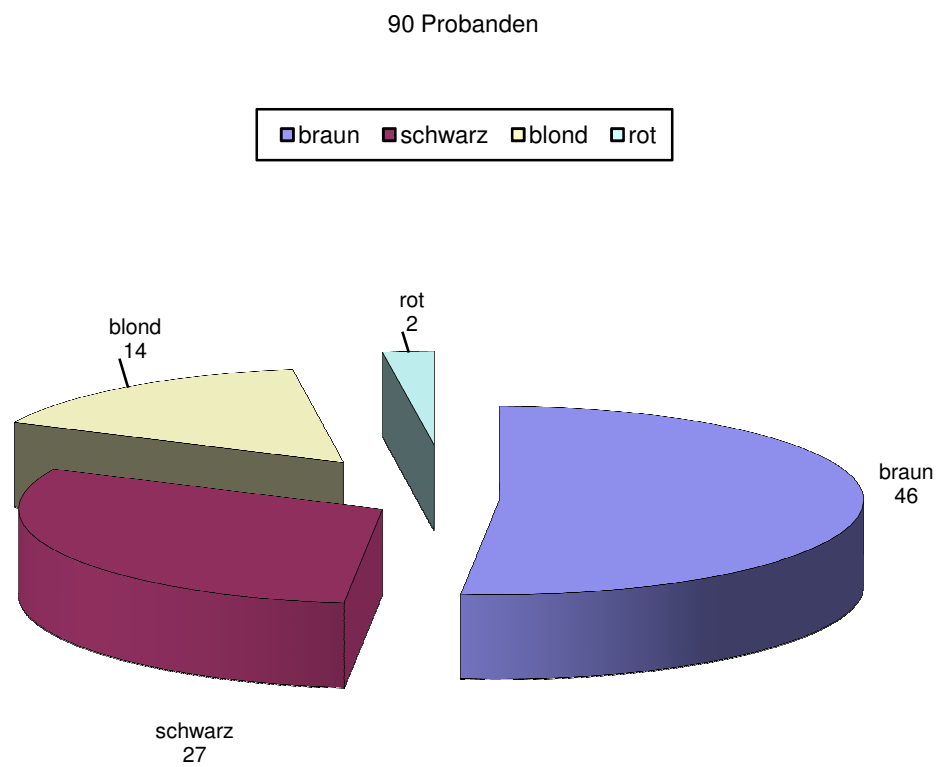


Abb. 9: Anteil verschiedener Haarfarben der untersuchten Probanden

4.2. Codein und Dihydrocodein (DHC)

Die Haare wurden zusätzlich auf das Vorhandensein von Codein und DHC untersucht. Die Ergebnisse wurden in der Tabelle 2 eingetragen. Dabei bezeichnet ein Minus „-“ in der Codein-Spalte bzw. DHC-Spalte „kein Codein“ bzw. „kein DHC“ vorhanden und bei einem Plus „+“ in der jeweiligen Spalte war Codein bzw. DHC nachweisbar.

4.2.1. Codein

Sowohl Codein als auch DHC werden in den untersuchten Haarproben in unveränderter Form nachgewiesen. Der größte Anteil (94%) der untersuchten Haare wies einen Negativbefund auf Codein auf. Nur bei sechs Prozent der Probanden konnte Codein nachgewiesen werden (s. Abb. 10).

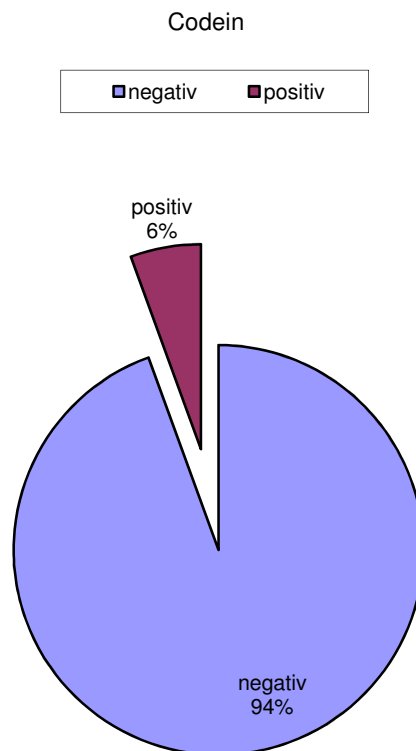


Abb. 10: Häufigkeit der Codein haltigen Haarproben

4.2.2. Dihydrocodein (DHC)

Die Untersuchung der Haare auf das Vorhandensein von DHC zeigte, dass fast alle Ergebnisse negativ waren. 98% der Probanden wiesen kein DHC in den Haaren (s. Abb. 11) auf. Lediglich zwei Probanden hatten einen Positivbefund auf DHC.

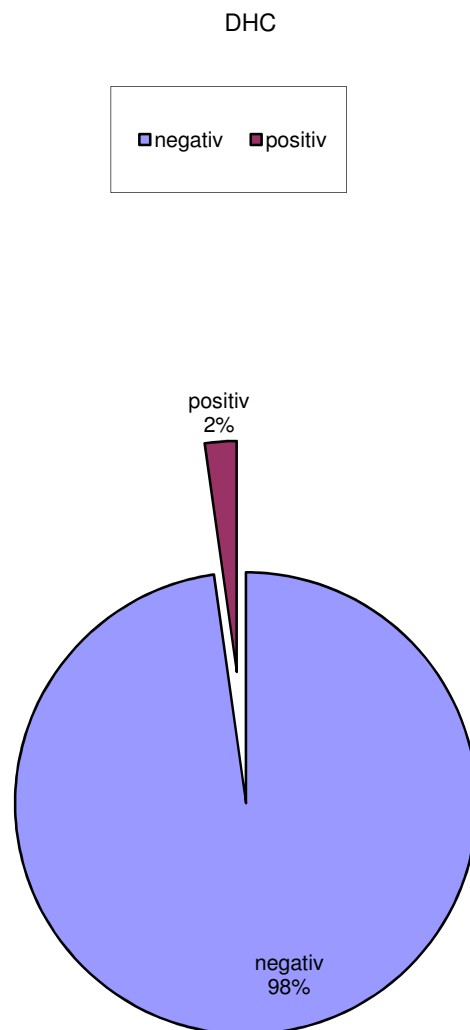


Abb. 11: Häufigkeit der DHC haltigen Haarproben

4.3. Ergebnisse der Heroindosis und des Gesamtmorphins

Die Durchschnittsmenge des konsumierten Heroins ist für einen jeweiligen Probanden aus der Tab. 2 in der Spalte „Heroindosis“ eingetragen. Als Gesamtmorphin wurden die Metabolitenmengen des Morphins und Monoacetylmorphins (MAM) zusammen addiert.

Random Nr.	Haarfarbe	Morphin µg/g	Codein µg/g	DHC µg/g	MAM µg/g	Heroindosis mg/Tag	Gesamtmorphin µg/g
10006	Blond	1,2	-	-	3,07	313	4,27
10008	Schwarz	3,37	-	-	1,93	350	5,3
10012	Schwarz	1,27	-	-	0,84	4	2,11
10016	Braun	1,41	-	-	0,86	110	2,27
10022	Braun	1,14	+	-	4,09	605	5,23
10023	Braun	8,97	-	-	6,88	619	15,85
10030	Braun	2,46	-	-	2,61	491	5,07
10037	Braun	2,6	-	-	1,26	510	3,86
10048	Braun	5,81	-	-	2,06	740	7,87
10059	Braun	3,87	-	-	1,67	550	5,54
10062	Blond	5,55	-	-	1,81	720	7,36
10073	Braun	2,55	-	-	3,33	640	5,88
10074	Braun	5,84	-	-	1,79	470	7,63
10076	Braun	3,05	-	-	0,51	357	3,56
10077	Braun	3,67	-	-	1,01	148	4,68
10088	Schwarz	1,16	-	-	0,81	170	1,97
10093	Braun	4,11	-	-	1,13	414	5,24
10109	Braun	0,71	-	-	0,48	120	1,19
10113	Braun	1,37	-	+	0,74	250	2,11
10115	Braun	2,01	-	-	0,83	150	2,84
10124	Rot	4,02	-	-	1,19	291	5,21
10126	Braun	1,14	+	-	1,31	376	2,45
10128	Braun	1,02	+	-	1,42	151	2,44
10131	Braun	1,51	-	-	0,74	116	2,25
10132	Rot	0,65	-	-	0,35	151	1
10136	Braun	2,84	-	-	2,15	420	4,99
10138	Blond	6,9	-	-	3,81	395	10,71
10139	Schwarz	8,31	-	-	2,14	519	10,45
10142	Schwarz	3,41	-	-	1,76	580	5,17

10143	Schwarz	2,16	-	-	1,63	277	3,79
10147	Schwarz	2,8	-	-	1,49	350	4,29
10148	Schwarz	6,14	-	-	3,22	607	9,36
10149	Blond	5,45	-	-	2,1	520	7,55
10153	Braun	4,98	-	-	6,66	700	11,64
10155	Schwarz	3,8	-	-	2	205	5,8
10157	Schwarz	6,91	-	-	2,36	322	9,27
10161	Braun	3,97	-	-	3,51	540	7,48
10163	Schwarz	3,76	-	-	1,11	130	4,87
10165	Braun	4,31	-	-	1,89	460	6,2
10168	Schwarz	7,73	-	-	4,75	673	12,48
10180	Braun	8,53	-	-	4,65	420	13,18
10182	Schwarz	6,05	-	-	3,83	231	9,88
10185	Schwarz	4,33	-	+	1,28	517	5,61
10187	Braun	1,06	-	-	0,53	357	1,59
10196	Schwarz	5,02	-	-	2,73	720	7,75
10197	Braun	2,84	-	-	2,83	310	5,67
10204	Schwarz	2,22	-	-	0,56	238	2,78
10205	Schwarz	3,06	-	-	1,08	266	4,14
10258	Braun	5,44	-	-	2,02	360	7,46
10259	Blond	8,67	-	-	3,06	438	11,73
10284	Braun	1,3	-	-	0,35	103	1,65
10287	Blond	5,37	-	-	3,91	595	9,28
10291	Braun	2,71	-	-	1,35	414	4,06
10300	Braun	0,64	-	-	1,05	233	1,69
10301	Schwarz	3,52	-	-	2,33	542	5,85
10302	Blond	1,21	-	-	0,8	240	2,01
10311	Schwarz	3,28	-	-	2,61	83	5,89
10314	Schwarz	1,25	-	-	0,68	211	1,93
10315	Braun	2,71	-	-	0,99	177	3,7
10320	Blond	3,29	-	-	1,46	600	4,75
10321	Blond	1,95	-	-	4,69	143	6,64
10323	Braun	2,72	+	-	0,88	520	3,6
10336	Braun	2,74	-	-	1,68	580	4,42
10339	Blond	1,15	-	-	0,5	171	1,65
10342	Schwarz	3,38	-	-	1,03	89	4,41
10348	Braun	0,39	-	-	0,61	120	1
10349	Blond	1,83	-	-	0,77	186	2,6

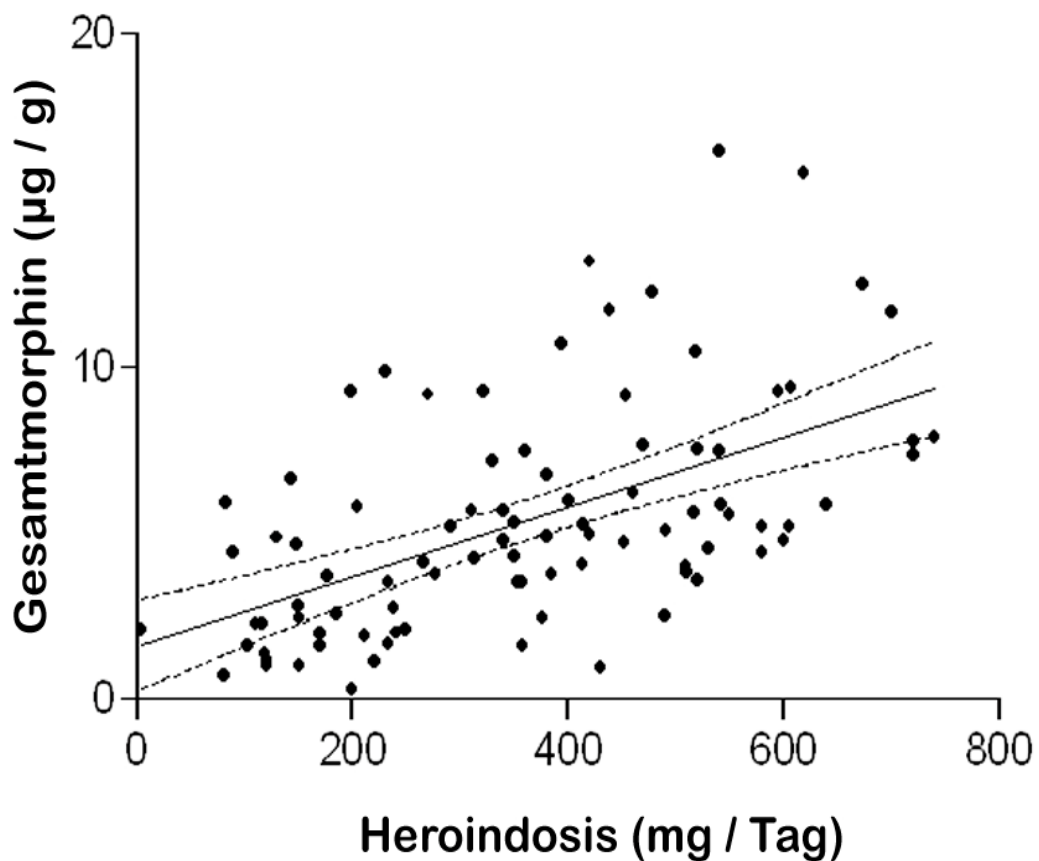
10355	Braun	2,18	-	-	1,62	385	3,8
10359	Braun	4,31	-	-	2,46	380	6,77
10378	Schwarz	0,73	-	-	0,23	430	0,96
10379	Schwarz	2,68	-	-	2,09	340	4,77
10328	Blond	3,82	-	-	5,35	270	9,17
10383	Schwarz	3,13	-	-	6	454	9,13
10387	Braun	4,14	-	-	1,82	400	5,96
10395	Braun	2,65	-	-	1,89	530	4,54
10397	Braun	0,16	-	-	0,17	200	0,33
10398	Schwarz	2,42	-	-	1,1	354	3,52
10406	Braun	2,38	-	-	1,17	233	3,55
10408	Braun	7,11	-	-	5,16	478	12,27
10410	Blond	2,98	-	-	1,93	380	4,91
10416	Blond	3,96	-	-	1,7	340	5,66
10417	Braun	2,4	-	-	1,6	509	4
10420	Schwarz	0,51	-	-	0,2	80	0,71
10424	Braun	0,63	-	-	0,72	118	1,35
10428	Schwarz	0,7	-	-	0,45	220	1,15
10429	Braun	1,78	-	-	0,73	490	2,51
10436	Braun	3,05	-	-	1,67	452	4,72
10439	Braun	4,16	-	-	2,99	330	7,15
10440	Braun	12,73	-	-	3,74	540	16,47
10442	Braun	4,64	+	-	4,64	199	9,28

Tabelle 2: Ergebnisse der untersuchten Haare

Verteilt auf die einzelnen Probanden entfällt ein durchschnittlicher Heroinverbrauch von 361 mg pro Tag. Die genauen einzelnen durchschnittlichen Tagesdosen der einzelnen Probanden können der Tabelle 2 unter der Rubrik Heroindosis entnommen werden.

4.4. Korrelation des Gesamtmorphingehaltes mit der täglichen Heroindosis

Als Gesamtmorphin wurden jeweils die nachgewiesenen Konzentrationen an Heroin, MAM und Morphin zusammenaddiert, weil Heroin und MAM während der Aufbereitung zu Morphin hydrolysiert wurde. Diese Werte wurden im unten aufgeführten Diagramm auf der y-Achse eingetragen. Die jeweils injizierte Dosis pro Tag wurde diesen Werten gegenübergestellt und auf die x-Achse eingetragen.



$$r = 0,5491$$

Diagramm 1: Abhängigkeit der Haarkonzentration von der Heroindosis

Im Diagramm 1 wird die Korrelation des Gesamtmorphins mit der Heroindosis signifikant nachgewiesen. Der Pearson-Korrelationskoeffizient liegt bei $r = 0,5491$ und liegt weit höher als die Signifikanzschwelle von 0,2050 bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% (CAVALLI-SFORZA 1969). Das bedeutet, dass ein positiv linearer Zusammenhang zwischen der Heroindosis und der Konzentration des Gesamtmorphins in den Haaren besteht.

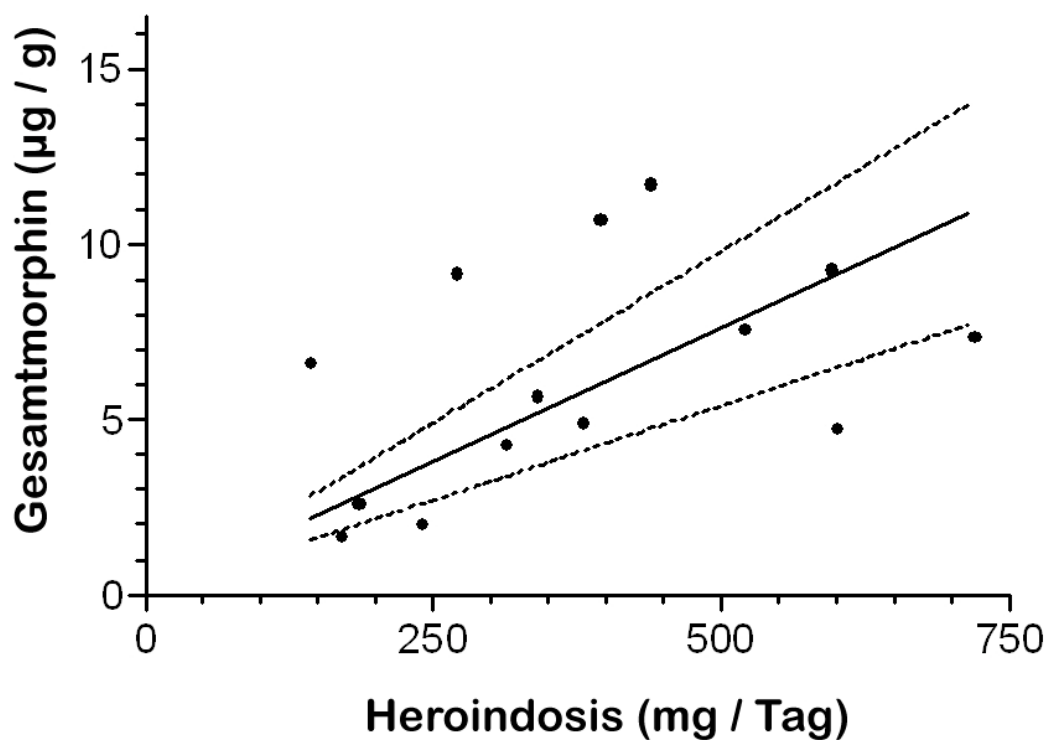
4.5. Einfluss der Haarfarbe auf die Opiateinlagerung

Die untersuchten Probanden hatten verschiedene Haarfarben. Unter den untersuchten Haaren wurden vier unterschiedliche Haarfarben klassifiziert: schwarz, braun, blond und rot. Nur zwei Prozent der Konsumenten wiesen die rote Haarfarbe auf, so dass die rote Haarfarbe bei der Untersuchung, ob die Haarfarbe Einfluss auf die Ergebnisse nimmt, außer Acht gelassen werden muss. Die Träger der anderen drei Haarfarben werden als nächste getrennt untersucht.

Die unterschiedlichen Haarfarben weisen unterschiedlich große Kollektive auf. Den kleinsten zu untersuchenden Anteil machten die Blonden mit 14 Probanden aus. Als nächst großes Kollektiv kommen die Schwarzhaarigen mit 27 Konsumenten. Schließlich machten die Braunhaarigen die größte Gruppe mit 46 Teilnehmern.

4.5.1. Blonde Haare

Die Ergebnisse der Gruppe „Blonde Haare“ wurden im unten aufgeführten Koordinatensystem eingetragen (s. Diagramm 2). Die Anzahl der Probanden beträgt 14. Bei den blonden Haaren ergab sich eine lineare Steigung der Haarkonzentration mit der verabreichten durchschnittlichen Tagesdosis vor. Der Pearson-Korrelationskoeffizient liegt aber nur bei $r = 0,4469$, und erreicht somit nicht ganz die Signifikanzschwelle von 0,4973 (Irrtumswahrscheinlichkeit 5 %).

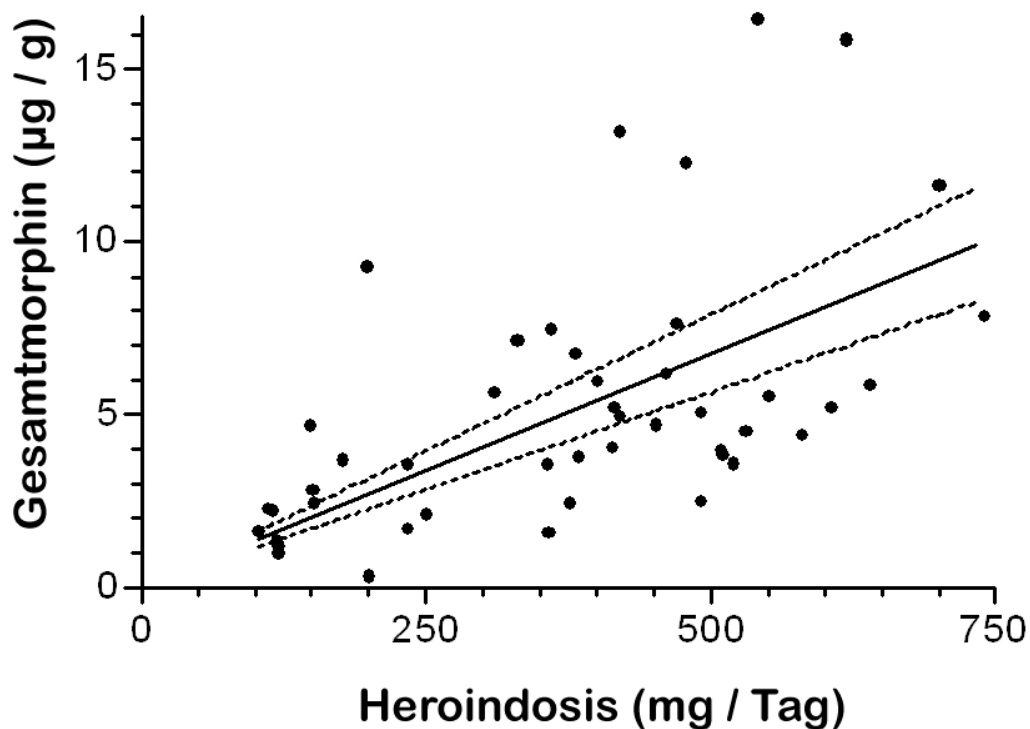


$r = 0,4469$

*Diagramm 2: Korrelation des Gesamtmorphins mit der Heroindosis
bei den Blonden*

4.5.2. Schwarze Haare

Als nächst großes Kollektiv kamen die Schwarzhaarigen mit 27 Konsumenten. Alle 27 Ergebnisse der Schwarzhaarigen wurden in das Diagramm 3 eingetragen. Bei diesen Ergebnissen lag eine lineare Steigung vor. Der Korrelationskoeffizient lag bei 0,5805, und liegt weit höher als die Signifikanzschwelle von 0,3809 (Irrtumswahrscheinlichkeit 5%).

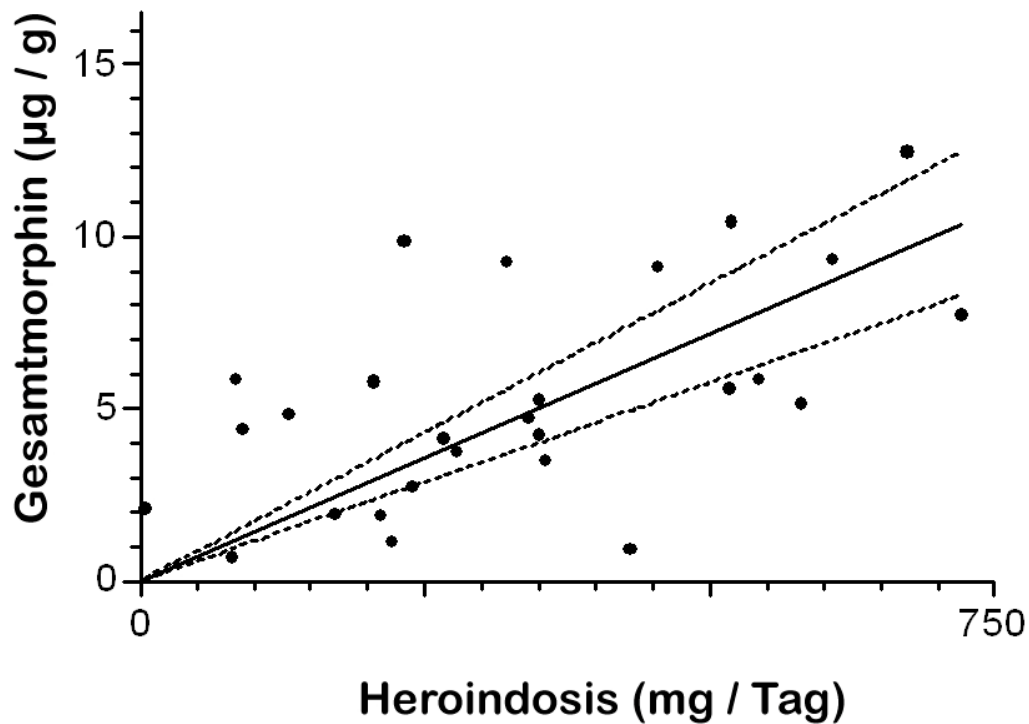


$$r = 0,5805$$

*Diagramm 3: Korrelation des Gesamtmorphins mit der Heroindosis
bei den Schwarzhaarigen*

4.5.3. Braune Haare

Der größte Anteil der untersuchten Haare entfiel auf braune Haare (s. Diagramm 4). Die Haarkonzentrationen der Braunhaarigen standen ebenfalls in einem linearen Verhältnis zur Heroindosis. Der Korrelationskoeffizient betrug 0,5528, und übersteigt die Signifikanzschwelle um mehr als das Doppelte 0,2732 bei der Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%.



$$r = 0,5528$$

*Diagramm 4: Korrelation des Gesamtmorphins mit der Heroindosis
bei den Braunhaarigen*

5 Diskussion

Es gibt viele unterschiedliche Studien zur Untersuchung der Korrelationen der Haarbefunde zu den Selbstauskünften der Konsumenten. Die Ergebnisse haben ein breites Spektrum. Es gibt Studien, die keine Korrelation oder schlechte Korrelation der Haarbefunde zu den Angaben der Probanden aufweisen, sowie andere Studien, die eine solche Korrelation bestätigen (siehe Kapitel 5.2.).

5.1. Das Probematerial

In vielen früheren Untersuchungen lautet die Behauptung, dass es davon auszugehen ist, dass die Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse in der Unzuverlässigkeit der Angaben der Probanden, in den individuell unterschiedlichen Konsumverhalten und anderen, die Ergebnisse beeinflussenden Faktoren, zu sehen ist. Für PÖTSCH et al. (1996a) ist ein wesentlicher Aspekt bei der Beurteilung unterschiedlicher Analysebefunde auch das individuelle Haarwachstum. Das Haarwachstum wird dabei von Faktoren, wie der Erbanlage, Ernährung, Alter, Hormonlage, Krankheiten und Medikamente mitbestimmt. Als mögliche Ursachen für eine mangelhafte Korrelation führt HARKEY (1993) ähnliche Punkte an: ethnische Unterschiede, Erbanlage, Alter, persönliche Hygiene (Waschverhalten) und externe Kontamination. Den größten Einfluss durfte jedoch in der Unsicherheit der Angabe über die tägliche Dosierung darstellen, da die Konsumenten beim Erwerb der Drogen auf den Schwarzmarkt nicht wissen, wie stark verfälscht die Droge ist. Gerade dieser Fehler war bei dieser Untersuchung ausgeschlossen, da jeder Proband nur reines Heroin erhielt, dass hinsichtlich der Abgabemenge und Applikation genau registriert wurde. Aus den vorliegenden Untersuchungen der Drogenambulanzen geht jedoch hervor, dass die täglich konsumierte Heroinmenge im Laufzeitende des Programms nahezu konstant blieb.

Dabei wurde überprüft, dass die Probanden sich praktisch kein Straßenheroin hinter der Szene angeschafft haben. Die Prüfung erfolgte in dem wöchentlich abgenommenen Urinproben auf Codein und Papaverin. Diese beiden Substanzen sind regelmäßig im Schwarzmarkt-Heroin auffindbar und dienen deshalb als Marker für Straßenheroin. Um

keine Missinterpretation zu begehen, war es den Probanden grundsätzlich nicht erlaubt codeinhaltige Arzneimittel einzunehmen.

5.2. Frühere Untersuchungen zur Korrelation zwischen quantitativem Gehalt an Haaren und den Konsummengen

1995 fanden COOK et al. schlechte Korrelationen der Haarbefunde zu den Angaben der Konsumenten im Rahmen einer Arbeitsplatzstudie mit 1200 Angestellten und 307 Haaranalysen, wobei Cocain, Cannabis, Opiate, PCP und Methamphetaminen nachgewiesen wurden. Im selben Jahr (1995) kommen DU PONT und BAUMGARTNER in einer Literaturstudie zu dem Ergebnis, dass keinerlei Zusammenhänge zwischen den Angaben der Probanden zu ihrem Konsumverhalten und den Haaranalyseergebnissen zustande kommen. PÜSCHEL et al. (1983) fanden trotz kontrollierter Abgabe von Opiaten an Karzinompatienten und auch im Tierversuch keine Korrelationen zwischen den Ergebnissen der Haaranalyse und den Konsummengen. Hervorzuheben ist jedoch, dass in früheren Studien die Analyse der Konzentrationen mit RIA und nicht präzise mit GC/MS erfolgte; einer Methode, die erst später möglich wurde. Auch MAGURA et al. (1992) fanden bei der Untersuchung von 150 Probanden aus einem Methadonprogramm, schlechte Korrelationen zwischen den Konsumangaben und den Analyseergebnisse der Haaranalysen.

Häufig finden sich bei der Relation von innerhalb einer Studie verabreichten definierten Drogenmengen und den entsprechenden Haarbefunden gute Übereinstimmungen. CONE (1990) verabreichte im Rahmen einer Studie zwei Probanden Morphin und wies diese in dosisabhängigen Konzentrationen im Barthaar der Probanden nach. In einer Studie von NAKAHARA et al. (1992) nahmen fünf Probanden 50 mg Methoxyphenamin für eine Woche ein. Die nachgewiesenen Methoxyphenaminkonzentrationen korrelierten auch in dieser Studie gut mit den verabreichten Mengen. In einer zweiten Untersuchung von NAKAHARA et al. (1992) an drei Affen, denen täglich Heroin und Morphin verabreicht wurde, bestätigte sich ebenfalls diese Korrelation. Auch für Codein konnten in Rattenversuchen diese Übereinstimmungen festgestellt werden (ROLLINS et al. (1995) und GYGI et al. (1995a&b)).

5.3. Bewertung der Ergebnisse der Opiatkonzentration bei kontrollierter und kontinuierlicher Applikation von Heroin

Bei der Auswertung unserer Untersuchung mit Hilfe der GC/MS wurde keine besondere Rücksicht darauf genommen, dass Heroin und MAM verlustfrei in den Haaren zu qualifizieren, da das Endprodukt der Heroinhydrolyse als Morphin gefangen und sicherer Nachweis blieb. Deshalb wurde die Auswertung letztlich über das „Gesamtmorphin“ durchgeführt.

Der tägliche Verbrauch an Heroin schwankte innerhalb des letzten Monats nur geringfügig. In der hier durchgeführten Studie wurden nur Haarproben von Studienteilnehmern analysiert, die über zwölf Monate teilgenommen hatten.

Die Haare wurden auf Morphin, Monoacetylmorphin (MAM), Codein und Dihydrocodein (DHC) untersucht.

Der Nachweis von Codein und DHC diente lediglich der Kontrolle, ob die Probanden (Codeinhaltiges) Schwarzmarkt-Heroin oder DHC konsumiert hatten, so dass der Nachweis von Codein ein Marker war für den Konsum von illegalem Heroin.

Grundsätzlich sollten die Probanden kein Codein oder DHC von anderen Ärzten verschrieben bekommen. Falls es dennoch als notwendig erachtet wurde, sollten die Ärzte das der Drogenambulanz mitteilen. Nur in sechs Prozent der Haaranalysen konnte Codein - DHC in sehr geringen Konzentrationen – nachgewiesen werden. Als wesentlicher Confounder der aufgenommenen Opiatmenge pro Tag schieden Codein und DHC somit aus.

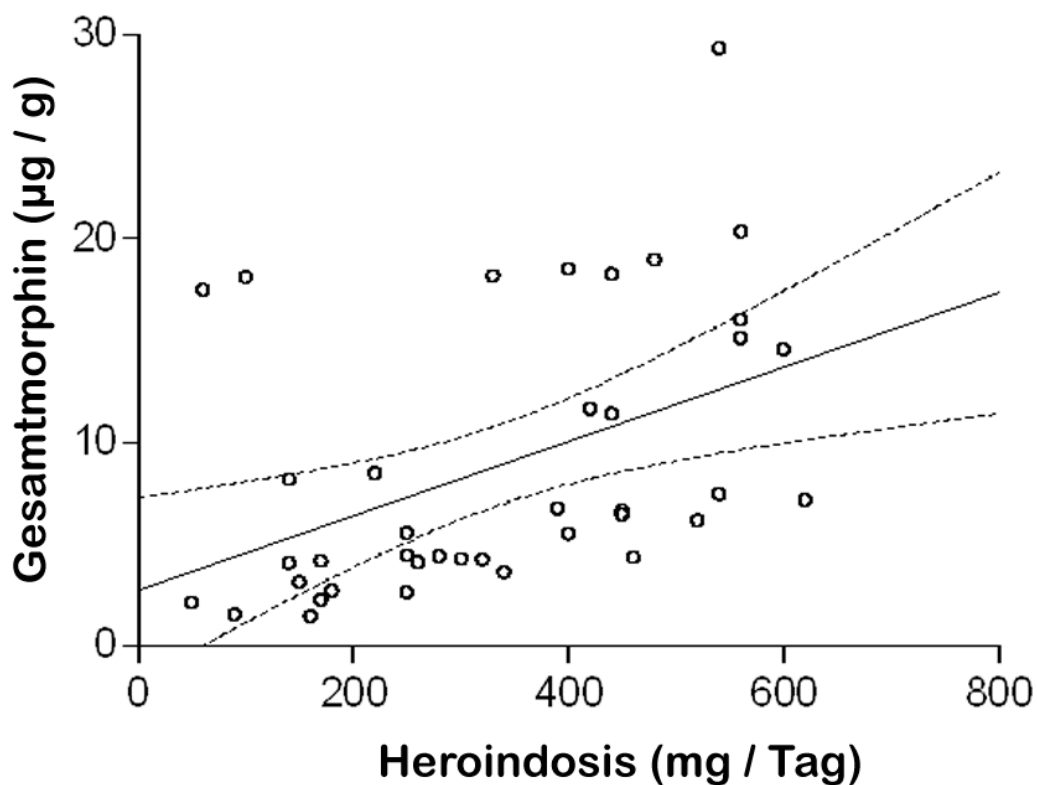
Ganz anders sind die Ergebnisse des im Körper hydrolysierten Heroins, nämlich des Morphins und Monoacetylmorphins (MAM). Wir haben die nachgewiesenen Mengen an Morphin und MAM addiert und haben so den Wert des Gesamtmorphins erhalten (s. Tab. 2). Um die Korrelation zwischen der Applikation des Heroins und den quantitativen Haarbefunden zu beurteilen, wurde die Gesamtmorphinkonzentration in den Haaren gegen die täglich injizierte Heroindosis aufgetragen. Von der errechneten Gerade wiesen die Punkte eine erhebliche Streuung auf. Dennoch bedeutet der Pearson-Korrelationsquotient von $r = 0,5491$, dass Signifikanz vorlag, also ein linearer Zusammenhang zwischen der

Heroindosis und der Haarkonzentration besteht. Mit zunehmender Heroindosis auf der x-Achse steigt die Gesamtmorphinmenge auf der y-Achse auf. Unsere Werte zeigen also eine signifikant gute Korrelation zwischen der eingenommenen Heroindosis und des Gesamtmorphins.

Die statistische Auswertung leidet jedoch an der riesigen Streubreite der Ergebnisse. Es liegen also nicht alle Werte auf einer steigenden Gerade auf. Die Steigungsgerade ist ein ermittelter Mittelwert. Es gibt viele Werte, die weiter weg von dieser ermittelten Durchschnittsgerade anzutreffen sind. Da bei den Angaben des Heroinkonsums dieser Arbeit kein Zweifel auf Manipulation besteht, ist es davon auszugehen, dass die Selbstausskünfte der Probanden der früheren Untersuchungen korrekt waren. Hiermit wird widerlegt, dass, wie von vielen Autoren behauptet wird, die Ursachen für die breite Streuung und keine Korrelation allein auf der Unzuverlässigkeit der Selbstangaben der Konsumenten beruht. Eine exakte lineare Wiedergabe des nachgewiesenen Gesamtmorphins und der zugeführten Heroindosis ist nicht möglich. Es kann also nicht endgültig behauptet werden, dass bei einer bestimmten Menge nachgewiesenem Gesamtmorphin, der Proband eine bestimmte zu nennende Menge Heroin konsumiert hat.

5.4. Vergleich unserer Ergebnisse mit den Ergebnissen von MUSSHOFF et al. (2005)

In einer vergleichbaren Studie (auch im Rahmen des selben Heroinprojekts) fanden auch MUSSHOFF et al. (2005) eine Korrelation zwischen Dosierung und Gesamtmorphin und auch eine ganz erhebliche Streuung der Werte (s. Diagramm 5).



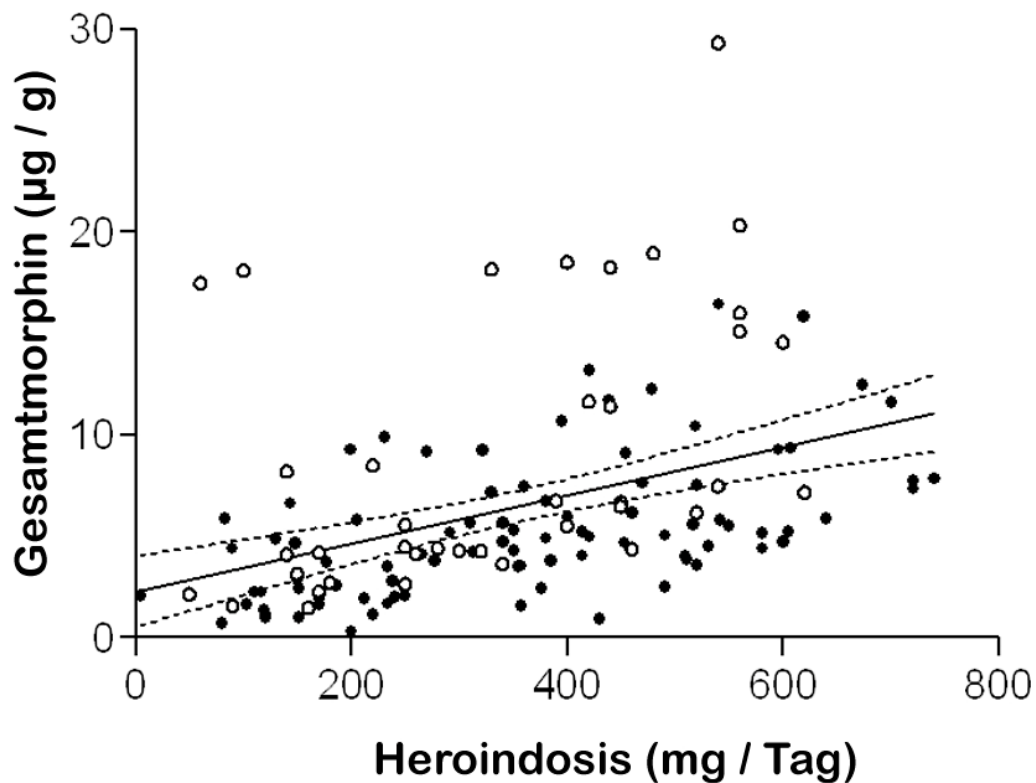
$$r = 0,4439$$

Diagramm 5: Veränderung der Achsen des Koordinatensystems mit den Werten von MUSSHOFF et al. (2005)

Die gefundenen Opiatkonzentrationen in den Haaren korrelieren mit den zugeführten Opiatdosen. Eine lineare Steigerung der Werte ist signifikant nachgewiesen. Allerdings ist der jetzige Pearson-Korrelationskoeffizient $r = 0,4439$ etwas kleiner als der ursprüngliche Korrelationskoeffizient $r = 0,65867$.

5.5. Zusammenfügung aller Ergebnisse

In Diagramm 6 wurden beide Studien zusammengelegt (130 Haarproben). Unsere Ergebnisse der Haarproben (90) wurden als schwarze Punkte dargestellt, und die Ergebnisse von MUSHOFF et al. [2005] (40) als weiße Punkte. Auf der y-Achse wurde die Gesamtmorphinmengen eingetragen und auf der x-Achse der durchschnittliche Tageskonsum der Probanden.



$$r = 0,4202$$

Diagramm 6: Gesamtmenge der Heroindosis und des Gesamtmorphins

Weißer Punkte: Musshoff'sche Ergebnisse

Schwarze Punkte: unsere Ergebnisse

Als Gesamtergebnis stehen nun 130 Proben zur Verfügung. Insgesamt ist eine lineare Steigung dieser Ergebnisse signifikant nachweisbar. Der Pearson-Korrelationskoeffizient liegt bei $r = 0,4202$. Die Schwelle von 5% Irrtumswahrscheinlichkeit liegt bei 0,1723. Die

eingenommene Tagesdosis korreliert also mit der wieder gefundenen Gesamtmorphinmenge. Die Null-Hypothese wird abgelehnt.

5.6. Direkter Vergleich der verschiedenen Haarfarben

Dies ergibt sich aus der Steigung der Korrelationsgeraden (s. Diagramm 7). Bei den am wenigsten pigmentierten Haarfarbe der Blonden liegt der Steigungskoeffizient bei $r=0,4469$. Dieser Wert liegt etwas unterhalb des Steigungskoeffizienten des Gesamtergebnisses aller Haarfarben zusammen ($r = 0,5491$). Mit $r = 0,5822$ liegt der Steigungskoeffizient der Braunhaarigen über dem Wert der Blonden und etwas höher als der Gesamthaarkoeffizient. Die größte Steigung ist bei den am stärksten pigmentierten schwarzen Haaren mit dem Pearson-Korrelationskoeffizient von $r = 0,6639$ anzutreffen. Also höher als der Koeffizient der Braunhaarigen, der Blonden und des Gesamtkollektivs (s. Diagramm 7).

Steigungen der verschiedenen Haarfarben

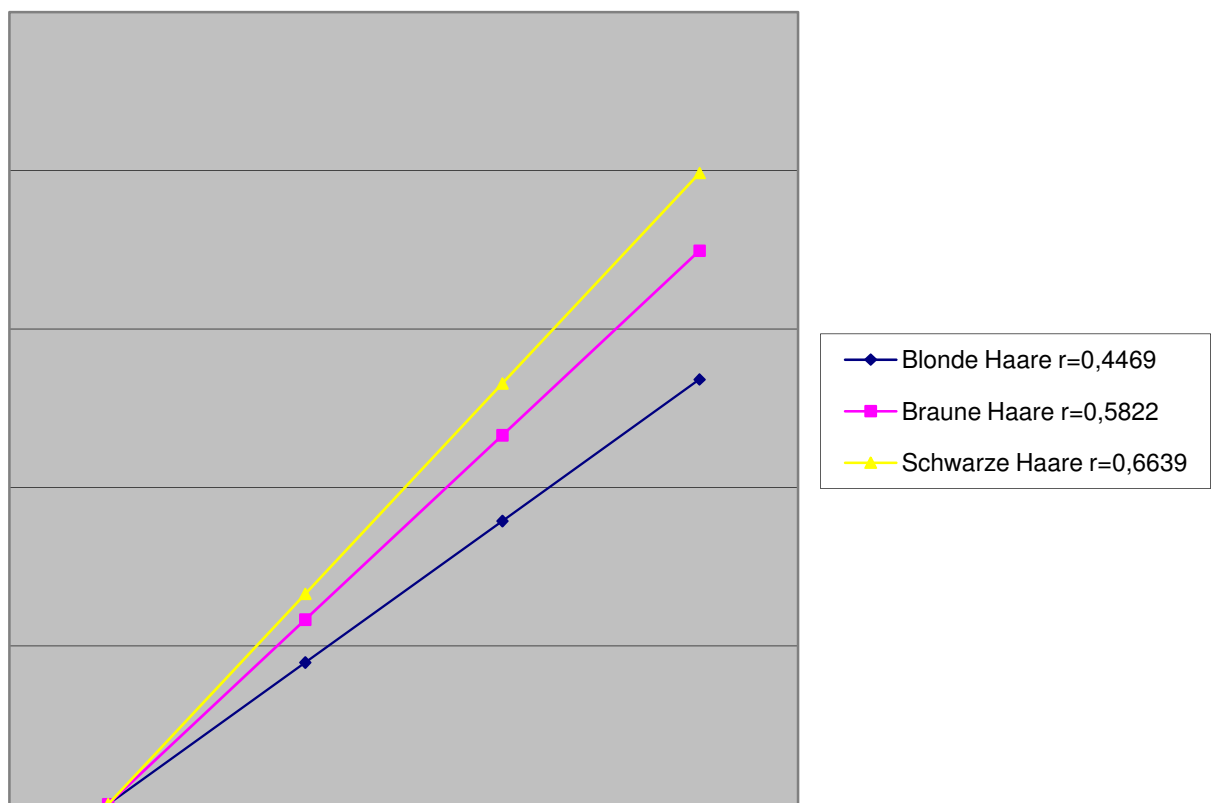


Diagramm 7: Unterschiedliche Steigungen der unterschiedlichen Haarfarben

5.7. Streubereiche der schwarzen, braunen und blonden Haare

Die Unterschiede sind jedoch keineswegs signifikant. Die Steigungen pro Dosis weisen so erhebliche Streuungen auf, dass die Streubereiche sich weitgehend überschneiden (Diagramm 8). Die Gesamtmorphinkonzentration pro Heroindosis für jeden Probanden jeder Haarfarbengruppe summiert und daraus den Mittelwert der Einlagerung pro Gruppe bildet, ergab sich das Säulendiagramm (s. Diagramm 8). Die Standardabweichung von den Mittelwerten ist dabei so groß, dass zwischen den Haarfarben in dieser Studie kein signifikanter Unterschied erkennbar ist.

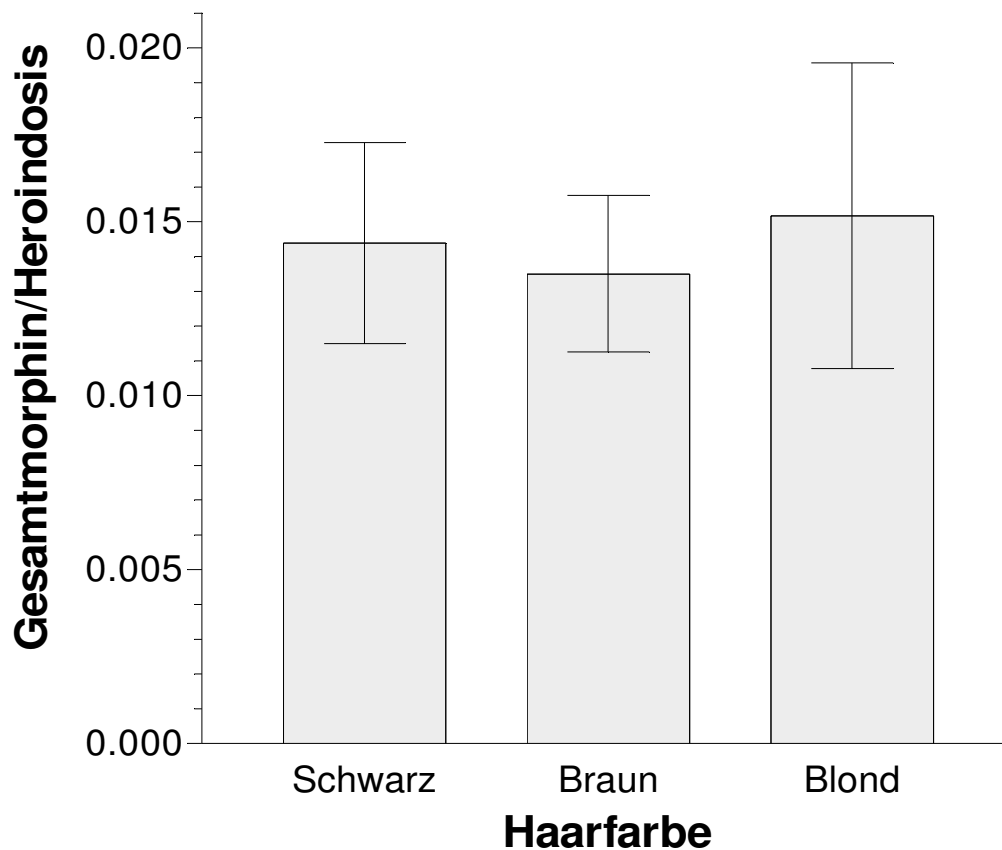


Diagramm 8: Streubereiche der verschiedenen Haarfarben

5.8. Einfluss der Haarfarbe auf die eingelagerte Opiatkonzentration

Durch UEMATSU et al. (1992) wurde an schwarzhaarigen sowie Albinoratten gezeigt, dass eine Melaniningehaltabhängige Bindung von Drogen an das Haar besteht. Bei Gabe gleicher Mengen an Haloperidol sowie Ofloxacin wurden in den Haaren von schwarzhaarigen Ratten deutlich höhere Konzentrationen dieser Stoffe nachgewiesen als bei Albinoratten. Ein Jahr später (1993) stützte UEMATSU diese Ergebnisse mit Untersuchungen bei Rauchern. Die Haare dieser Probanden wiesen unterschiedliche Nicotinkonzentrationen in Abhängigkeit vom Melaniningehalt auf.

Auch unsere Ergebnisse sprechen dafür, dass die Höhe der Haareinlagerung abhängig ist vom Melaniningehalt der Haare. Es wurden drei unterschiedliche Haarfarben bei den untersuchten Probanden klassiert. Wenig pigmentierte Haare entsprechen den Blonden, normal pigmentierte entsprechen den Braunhaarigen und stark pigmentierte Haare den Schwarzhaarigen. Bei den wenig pigmentierten zeigt sich eine Steigerung des Pearson-Korrelationskoeffizienten von $r = 0,4469$. Verglichen mit den anderen beiden Geraden ist diese Steigerung die kleinste. Die „normal“ pigmentierten Haare mit $r=0,5822$ weisen eine höhere Steigerung als die Blonden, aber eine kleinere Steigerung als die Schwarzhaarigen. Schließlich ist der Steigerungsgrad bei den stark pigmentierten Haaren mit $r=0,6639$ am größten. Das heißt, je mehr Melanin im Haar enthalten ist, desto höher ist das wieder gefundene Gesamtmorphin.

Es ergaben sich die folgenden Korrelationskoeffizienten (siehe auch das Diagramm 7):

Blonde Haare $r = 0,4469$

Braune Haare $r = 0,5822$

Schwarze Haare $r = 0,6639$

Gesamthaare $r = 0,5491$

5.9. Faktoren, die den Drogengehalt in den Haaren beeinflussen

5.9.1. Haarschäden / Haarstruktur

Untersuchungen über die Auswirkungen externer Einflüsse wie Kosmetika (Blondierung, Dauerwellbehandlung) und Witterung (Feuchtigkeit, UV-Strahlung) auf die Konzentrationen von Drogen in den Haaren weisen zumeist Abnahmen der Suchstoffkonzentrationen durch Einwirkung im Versuch nach. PÖTSCH et al. (1997e) erhielten häufig niedrigere Drogenkonzentrationen im Haar in ihrer Studie, nachdem es einer einmaligen Blondierung oder Dauerwellbehandlung unterzogen wurde. Besonders empfindlich reagierten Morphin und 6-Monoacetylmorphin, wobei Cocain und Benzoylecgonin weniger beeinflusst wurden. 1997 setzten SKOPP et al. authentische Haarproben für drei Monate der Witterung aus und zeigten auch, dass vor allem die Konzentrationen von Morphin und MAM nach Exposition abgenommen hatten, während der Benzoylecgonin- und Cocaingehalt weniger stark absank. Nach UV-Strahlung nahm insbesondere die DHC-Konzentration zu. Sie zogen daraus den Schluss, dass neben Auswascheffekten und hydrolytischem sowie oxidativem Abbau der Substanzen, die Schädigung des Haarpigments durch UV-Licht und Feuchtigkeit zu einer erleichterten Zugänglichkeit und Extraktion der an Melanin haftenden Drogen führt. JURADO et al. (1997) erhielten vergleichbare Ergebnisse bei der Untersuchung von gebleichtem oder dauergewelltem Haar. Sie nahmen dabei Haarproben von Drogenabhängigen und selektierten mikroskopisch behandeltes von unbehandeltem Haar. Die Analyse der behandelten Haare ergab zu 40% bis 60% (Cocain, Codein, BE, MAM) und zu über 60% (Morphin) geringere Konzentrationen als die der unbehandelten Haare. Diese Behandlungen des Haares können dazu führen, dass die Drogen selbst zerstört werden oder die Haarmatrix geschädigt wird, so dass die Drogen einfacher, z.B. bei der Haarwäsche herausgelöst werden. 1995 untersuchten CIRIMELE V. et al. eine braunhaarige Drogenabhängige mit gebleichten Strähnen und fanden deutlich geringere Cocain-, Benzoylecgonin-, Codein-, Morphin- und MAM-Konzentrationen im gebleichten Haar als im unbehandeltem. HENDERSON (1993) sowie PÖTSCH et al. (1996b) fordern daher, kosmetische Vorbehandlungen der Haare bei der Beurteilung der Analyseergebnisse zu berücksichtigen.

In unserer Studie wurde generell versucht, blondierte Haarsträhnen nicht als Probenmaterial zu verwenden.

5.9.2. Kontamination der Proben

HENDERSON (1993) hat experimentell nachgewiesen, dass sich durch externe Kontamination Drogen in Leerhaar nachweisen lassen. Dabei hielten Probanden für eine halbe Stunde Leerhaar in den Händen, nachdem sie Stunden zuvor Cocain-d₃ (2mg/kg) konsumiert hatten. Auch der Rauch kommt als externe Kontaminationsquelle bei dieser Art des Konsums in Betracht, wobei aktives und passives Rauchen nicht zu unterscheiden sind. Ebenfalls sind Talg und Schweiß sowie von außen durch die Haut gelangende lipophile Drogen, die dann erst zum Haarschaft gelangen, als Kontaminationswege möglich (HENDERSON (1993)).

GOLDBERGER et al. (1991) kontaminierten Haarproben und konnten mittels Methanol-Waschvorgängen nur 55-75% der Kontamination entfernen. CONE et al. (1993) fanden zum Teil höhere Drogenkonzentrationen in den Waschlösungen als in der anschließenden Haaranalyse, was für sie ein Indiz für die Bedeutung externer Kontamination war. Auch BLANK und KIDWELL (1993) sowie WANG und CONE (1995) belegten die Einlagerung von extern zugeführten Cocain in das Haar. Diese konnte auch mit Waschprozeduren nicht vollständig entfernt werden.

KOREN et al. (1992) lieferten einen weiteren Beweis für äußere Kontamination durch Cocain-Rauch (Crack). Durch Waschprozeduren konnten sie diese nachträglich wieder entfernen. Die Diffusion von Drogen in das Haar und aus ihm heraus bewiesen PÖTSCH und MOELLER (1996) und SKOPP et al. (1996) experimentell, so dass ihrer Meinung nach Kontaminationen von außen, z.B. über den Schweiß, zu Verfälschungen der Haarbefunde führt. Durch viele Studien wurden externe Kontaminationen der Haare mit Drogen belegt, so dass PÖTSCH et al. (1997d) fordern, dass die Anfertigung von zwei Analysen einer Probe durchgeführt werden sollte. Die eine sollte mit ungewaschenem und die andere mit gewaschenem Haar durchgeführt werden, so dass eine Abschätzung des Kontaminationsausmaßes erfolgen kann.

Die Haare, die im Rahmen unserer Studie untersucht wurden, sind vor Beginn der Analyse mit drei verschiedenen Lösungsmitteln (Aqua dest., Aceton und Dichlormethan) gewaschen worden, um möglichst alle Kontaminationen zu entfernen, so dass dieser Einflussfaktor keine erhebliche Rolle für den Ausfall der Untersuchungsergebnisse gehabt haben dürfte. Für forensische Analysen werden Proben der Waschlösungen zurückbehalten zur Differenzierung externer Kontamination.

5.9.3. Haarfarbe / Melaniningehalt

Die Melanin-Granula sind für die Haarfarbe bestimmend. In diesen Melaningranula werden viele Opiate (vor allem fettlösliche, basische Drogen) gebunden. Diese werden von den Keratinozyten aufgenommen und eingelagert. Je mehr Melaninpigmente das zu untersuchende Haar besitzt, desto mehr Opiate werden nachgewiesen (s. Kapitel 5.2). Die Unterschiede sind jedoch keineswegs signifikant. Die Streubreite der Opiatkonzentration in den Haaren pro Dosis Heroin ist so erheblich, dass offenbar noch andere Mechanismen für die Einlagerung eine wichtige Rolle spielen müssen.

5.9.4. Physikalisch – chemische Eigenschaften der Drogen

Für den Stofftransport und den Einbau der Drogen in das Haar sind nach PÖTSCH (1996) wichtige Faktoren:

- die Basizität
- Eiweißbindung
- Größe
- Geometrie
- Funktionelle Gruppen
- der Ionisationsgrad in einem bestimmten pH-Milieu
- die Lipophilie

NAKAHARA et al. (1992c) bestätigen durch Untersuchungen auch den Einfluss dieser Größen.

5.9.5. Ethnische Einflüsse

MIECZKOWSKI und NEWEL (1993) kommen zu höheren Cocainkonzentrationen in den Haaren schwarzer Sträflinge im Vergleich zu weißen. CONE et al. (1993) fanden im Schnitt ebenfalls höhere Cocainkonzentrationen in den Haaren von Afrikanern im Vergleich zu Kaukasiern. Sie führten dies entweder auf höhere Konsummengen der afrikanischen Gruppe oder auf ethnische Unterschiede der Drogendisposition im Haar zurück. Sie sind insbesondere wesentlich dicker.

6 Zusammenfassung

Es sollte geprüft werden, ob die eingenommene Heroindosis bei kontrollierter und kontinuierlicher Applikation in den Haaren nach zwölf Monaten (T12) mit den nachgewiesenen Opiatkonzentrationen (Morphin und Monoacetylmorphin) korreliert; sowie, ob die Haarfarbe dabei eine Rolle spielt. Die Untersuchung ergab, dass die eingelagerte Gesamtmorphinkonzentration in den untersuchten Haarproben mit der verabreichten Heroindosis signifikant korreliert. Die statistische Auswertung leidet naturgemäß unter den sehr großen Streubereichen der Ergebnisse. Der Korrelationskoeffizient des Gesamtkollektivs beträgt $r = 0,5491$.

In der vorliegenden Untersuchung wurden gaschromatographische Chromatogramme von Haaranalysen der an Heroinprojekt beteiligten Probanden auf den Gehalt an Heroin und dessen Spaltprodukten ausgewertet. So wurde geprüft ob eine Korrelation besteht zwischen der applizierten Dosis und der aufgefundenen Konzentrationen, und ob eine Abhängigkeit von der Haarfarbe besteht.

Als ein Grund für die hohe Streuung der Opiatkonzentrationen wurde bisher als wichtigster Faktor die Unzuverlässigkeit der (Straßen) Heroindosierungen gesehen. Mit dieser Studie ist dieser Faktor entfallen, gleichwohl waren die Streuungen noch immer sehr erheblich.

Bei einem Korrelationskoeffizienten von 0,5491 ist zwar eine Korrelation signifikant vorhanden, es müssen aber erhebliche, andere Faktoren eine ebenfalls wichtige Rolle bei der Heroineinlagerung spielen. Es ist daher nicht möglich in der forensischen Toxikologie mit der erforderlichen Sicherheit von einer gemessenen Opiat-Haar Konzentration auf die Höhe der zugeführten Heroindosierung zu schließen.

Auch die Aussage, die Haarfarbe trage einen wesentlichen Anteil an der Wiederfindung der Opiatkonzentrationen, lässt sich feststellen. Die unterschiedlichen Haarfarben (blond, braune und schwarze Haare) weisen unterschiedliche Korrelationskoeffizienten auf. Die weniger pigmentierten Blonden wiesen den kleinsten Koeffizientengrad ($r=0,4469$) auf. Während die Braunhaarigen mit etwas mehr Melaningehalt in den Haaren einen höheren Koeffizienten ($r=0,5822$) besitzen. Schließlich weisen erwartungsgemäß die am stärksten

pigmentierten schwarzen Haare die steilste Steigung der Mittelwertgerade mit $r=0,6639$ auf. Auch hier leiden die Ergebnisse ein wenig unter den großen Streubereichen.

Insgesamt zeigt die Untersuchung somit, dass die nachgewiesene Opiatkonzentration, mit Hilfe der GC/MS Technik analysierten Haarproben, mit den sehr zuverlässigen Angaben des Heroinkonsums signifikant korreliert. Dabei spielt das Melaniningehalt in das untersuchte Haar eine sehr große Rolle.

7 Fazit

Zwar steht die Opiatkonzentration in einem linearen Verhältnis zur Heroindosis, aber der Korrelationskoeffizient von $r = 0,5491$ ist so gering, dass noch andere Variablen einen wesentlichen Einfluss haben müssen. Da ein wichtiger Faktor die Anlagerung an das Melanin darstellt, wurden die Haarproben entsprechend ihres Melaningehaltes in blonde, braune und schwarze unterschieden und die Korrelationen für jede Gruppe getrennt geprüft. Die Gruppen der Schwarz- und Braunhaarigen lieferten signifikante, lineare Korrelationen mit einem Trend zu steileren Konzentrationszunahmen für entsprechende höhere Melaningehalte der Haare. Signifikante Unterschiede konnten aber nicht aufgefunden werden.

8 Abkürzungsverzeichnis

BtMG	Betäubungsmittelgesetz
CMC	Zell- Membranen- Komplex
DHC	Dihydrocodein
GC/MS	Gaschromatographie / Massenspektrometrie
IF	Intermediat Filamente
IFAP	Intermediat Filamente – assoziierte Proteine
LH	luteinisierendes Hormon
LTH	lipotropes Hormon, Lipotropin
MAM	6 – Monoacetylmorphin
NaOH	Natriumhydroxid, Natronlauge
PC	Personal Computer
PFP	2,2,3,3,3-Pentafluoro-1-propanol
PFPA	Pentafluorpropionsäureanhydrid
RIA	Radio-Immuno-Assay
WHO	World Health Orgaization
ZNS	zentrales Nervensystem

9 Literatur

BALABANOVA S., WOLFF H. U. (1998)

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

Lab.med. 13 (2)

46-47

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

Sample preparation techniques

Forensic Sci Int. 63 (1-3)

121-135

BEHR H. G. (1987)

Von Hanf ist die Rede

rororo

274-275

BENNINGHOFF A., GOERTTLER K. (1960)

Lehrbuch der Anatomie

Dritter Band, Nervensystem, Haut und Sinnesorgane

6. Auflage

Urban & Schwarzenberg

379-384

BLANK D. L., KIDWELL D. A. (1993)

External contamination of hair by cocaine: an issue in forensic interpretation

Forensic Sci. Int. 63

145-156

CAVALLI-SFORZA L. (1969)

Biometrie

Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik

Gustav Fischer Verlag

86-91

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

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

Sci Total Environ. 15

25-35

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

Drug concentration in human hair after bleaching

J. Anal. Toxicol. 19

September

CONE E. J. (1990)

Testing human hair for drugs of abuse

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

J. Anal. Toxicol. 14

January/February

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

COOK R. F., BERNSTEIN A.D., ARRINGTON T.L., NDREWS C.M., MARSHALL G.A. (1995)

Methods for assessing drug use prevalence in the workplace: A comparison of self – report, urinalysis and hair analysis

Int. J. Addic. 30 (4)

403-426

DU PONT R.L., BAUMGARTNER W.A. (1995)

Drug testing by urine and hair analysis: complementary features and scientific issues

Forensic Sci. Int. 70

63-76

FRITSCH P. (1998)

Dermatologie und Venerologie

Springer-Verlag

22-25

FREYE E. (2002)

Opioide in der Medizin

Wirkung und Einsatzgebiete zentraler Analgetika

Springer-Verlag

5.Auflage

63-98, 265-273, 365-370, 377-380

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

Testing human hair for drugs of abuse

Identification of heroin and 6-acetylmorphine as indicators of heroin use

J. Anal. Toxicol. 15

September/October

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

October

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

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

J. Forensic Sci. 24 No.3

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

260-265

HARKEY M.R. (1993)

Anatomy and physiology of hair

Forensic Sci Int. 63 (1-3)

9-18

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)

1183-1211

IWERSEN S., SCHMOLDT A., SCHULZ F., PÖSCHEL 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

296-298

JULIEN R.M. (1997)

Drogen und Psychopharmaka

Spektrum Akademischer Verlag

253-270

JURADO C., KINTZ P., MENENDEZ M., REPETTO M. (1997)

Influence of the cosmetic treatment of hair on drug testing

Int. J. Legal Med. 110

159-163

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

Hair analysis by infrared microscopy for drugs of abuse

Forensic Sci Int. 63 (1-3)

253-260

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., MANGIN P. (1995)

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

Forensic Sci Int. 70 (1-3)

3-11

KOREN G., KLEIN J., FORMAN R., GRAHAM K. (1992)

Hair analysis of cocaine: Differentiation between systemic exposure and external contamination

J. Clin. Pharm. 32

671-675

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

MADEA B., MUSSHOF F. (2004)

Haaranalytik – Technik und Interpretation in Medizin und Recht

Deutscher Ärzte Verlag

3-11

MAGURA S., FREEMAN R.C., SIDDIQI Q., LIPTON D.S. (1992)

The validity of hair analysis for detecting cocaine and heroin use among addicts

Int. J. Addic. 27

51-69

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

MATHES H.W.D., MALDONADO R., SIMONIN F., VALVERDE O., SLOWE S., KITCHEN I., BEFORT K., DIERICH A., LE M.M., DOLLE P., TZAVARA E., HANOUNE J., ROQUES B.P., KIEFFER B.L. (1996)

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

Nature 383

819-823

MIECZKOWSKI T., NEWEL R. (1993)

An evaluation of patterns of racial bias in hair assays for cocaine: black and white arrestees compared

Forensic Sci. Int. 63

85-98

MILHORN H.T. JR. (1990)

Chemical Dependence

Diagnosis, Treatment and Prevention

Springer-Verlag, 167-183

MUSSHOFF F., LACHENMEIER K., WOLLERSEN H., LICHTERMANN D., MADEA B. (2005)

Opiate Concentrations in Hair from Subjects in a Controlled Heroin-Maintenance Programm and from Opiate-Associated Fatalities

J Anal. Toxicol. 29

345-352

MUTSCHLER E. (1996)

Arzneimittelwirkungen

Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

7. Auflage

188-195

NAKAHARA Y., SHIMAMINE M., TAKAHASHI K. (1992a)

Hair analysis for drugs of abuse

III. Movement and stability of methoxyphenamine (As a model compound of methamphetamine) along hair shaft with hair growth

J. Anal. Toxicol. 16

July/August

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

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

669-674

NAKAHARA Y., OCHIAI T., KIKURA R. (1992c)

Hair analysis for drugs of abuse

V. The facility in incorporation of cocaine into hair over its major metabolites, benzoylecgonine and methyl ester

Arch. Toxicol. 66

446-449

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

Drogensucht

Entstehungsbedingungen und therapeutische Praxis

Schattauer

65-66, 83, 179

ORFANOS C.E. (1979)

Haar und Hautkrankheiten

Fischer-Verlag

25-34, 51-61, 77-92, 95-99, 115-121, 137-155

PARAKKAL P.F. (1969)

Ultrastructural changes of the basal lamina during the hair growth cycle

J. Cell. Biol. 40 (2)

561-564

PARAKKAL P.F. (1970)

Morphogenesis of the hair follicle during catagen

Z. Zellforsch. 107

174-186

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

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

Zum Suchtmittelnachweis in Haaren

VII. Untersuchungen bei Methadonpatienten unter konstanter Wirkstoffeinnahme

Rechtsmedizin 8

47-50

PÖTSCH L. (1996)

A discourse on human hair fibres and reflections on the conservation of drug molecules
Int. J. Legal Med. 108
285-293

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., MOELLER M.R. (1996c)

On pathways for small molecules into and out of human hair fibres
J. Forensic Sci. 41 (1)
121-125

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

Influence of pigmentation on the codeine content of hair fibres in guinea pigs
J Forensic Sci. 42 (6)
1095-1098

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

Zum Suchtmittelnachweis in Haaren

IV. Einfluss der Pigmentierung auf den Oflatoxingehalt in Haaren bei Meerschweinchen
Rechtsmedizin 7
147-151

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

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

Forensic Sci Int. 84

25-35

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

Zum Suchtmittelnachweis in Haaren

VI. Mögliche Einflüsse der Hautfunktionen

Rechtsmedizin 8; 2-6

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

Zum Suchtmittelnachweis in Haaren

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

Rechtsmedizin 7

113-116

POLSTER H., BUWERT C., HERRMANN P., PÖTKE W., TRÄTNER A., WENS R. (1995)

Sanierungsgrundlagen Plattenbau – Prüfverfahren

Gaschromatographie/Massenspektrometrie

Fraunhofer IRB Verlag

Seite 10

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

Opiate levels in hair

Forensic Sci. Int. 21

181-186

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

Kinetic Analysis of Lead Metabolism in Healthy Humans

J Clin Invest 58

260-270

RASSNER G. (2002)

Dermatologie

Urban & Schwarzenberg

7. Auflage

271-273

RIEHS-MIDDEL M., LOTTI H., STAMMER R., CLERC J. (1996)

Bundesamt für Gesundheitswesen

Ärztliche Verschreibung von Betäubungsmitteln

Wissenschaftliche Grundlagen und praktische Erfahrungen

Verlag Hans Huber

232-237, 252-266

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

Disposition of codeine into hair

J. Anal. Toxicol. 19 (6)

387-391

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. (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

SCHARNBACHER K. (2004)

Statistik im Betrieb

Lehrbuch mit praktischen Beispielen

14. Auflage

167-168

SEIDENBERG A., HONEGGER U. (1998)

Methadon, Heroin und andere Opioide

Medizinisches Manual für die ambulante opioidgestützte Behandlung

Verlag Huber

21-53, 102-105, 168-169

SKOPP G. (2007)

Spuren im Haar

Das Haar als Spur – die Bedeutung der Haaranalyse

Labor&more 02/07

26-27

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

Experimental investigation on hair fibres as diffusion bridges and opiates as solutes in solution

J Forensic Sci. 41 (1)

117-120

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

Zum Suchtmittelnachweis in Haaren

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

Rechtsmedizin 7

176-179

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

Segmental hair analysis for cocaine and heroin abuse determination

Forensic Sci Int. 70 (1-3)

211-216

UEMATSU T. (1993)

Utilisation of hair analysis for therapeutic drug monitoring with a special reference to ofloxacin and to nicotine

Forensic Sci. Int. 63

261-268

UEMATSU T., MIYAZAWA N., OKAZAKI O., NAKASHIMA M. (1992)

Possible effect of pigment on the pharmacokinetics of ofloxacin and its excretion in hair.

J Pharm Sci. 81(1)

45-48

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

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

J Chromatogr B Biomed Appl. 660 (2)

279-290

WANG W. L., CONE E. J. (1995)

Testing human hair for drugs of abuse

Environmental cocaine contamination and washing effects

Forensic Sci. Int. 70

39-51

WOLFF H., KUNTE C. (2002)

Diagnostik und Therapie von Haarerkrankungen

2.Auflage

Uni Med Science

12-18

YALOW R., BERSON S. (1959)

Assay of plasma insulin in human subjects by immunological methods

Nature 184

1648–1649

10 Danksagung

Ich möchte allen, die zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben, herzlich danken.

Insbesondere

meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Achim Schmoldt für die Bereitstellung des Themas, die uneingeschränkte und bereitwillige Zurverfügungstellung aller nur erdenklichen Hilfen und seiner sehr netten Betreuung, sowie für die in jeder Hinsicht idealen Arbeitsbedingungen für diese Dissertation,

der wissenschaftlichen Mitarbeiterin Frau Daniela Egge, für ihre unermüdliche wissenschaftliche Unterstützung und Betreuung während dieser Dissertation. Durch sie wurde diese Arbeit erst möglich,

der forensischen Toxikologin GTFCh, Leiterin des Arbeitsbereichs Toxikologie und der Abteilung Alkohologie Frau Dr. rer. nat. Hilke Andresen für ihre geduldige Betreuung, ihre sehr hilfreichen Ideen in Bezug auf die Aufbereitung der statistischen Daten und stets wertschätzende, fachkompetente und hilfreiche Unterstützung bei der Umsetzung dieser Studie,

Herrn Prof. Dr. Klaus Püschel für die Möglichkeit, diese Dissertation in seinem Institut durchzuführen,

Herrn Prof. Dr. Beck-Bornholdt für die freundliche Unterstützung in EDV-technischen Fragen,

allen Mitarbeitern der Toxikologie, die mir stets bei technischen Fragen zur Seite standen,

meiner Familie für die uneingeschränkte Unterstützung in allen Lebenslagen der letzten Jahre.

11 Lebenslauf

Zur Person: **Nejazi Merdzani**, geboren am 03.08.1975 in Shipkovica/Tetove, (Mazedonien)
Zahnarzt, verheiratet mit Feride Emsija-Merdzani, Diplom-Betriebswirtin (FH), Sohn Leart
 Deutsche Staatsangehörigkeit

Schulische Ausbildung

1982 - 1990	Grundschule „Jeta e Re“ in Shipkovica (Mazedonien)
1990 - 1991	Gewerbeschule G3 in Hamburg
1991 - 1994	Realschule „Altonaer Straße“ in Hamburg
1994 - 1997	Gesamtschule „Max-Brauer-Schule“ in Hamburg
18.06.1997	Abitur

Studium

Oktober 1997	Beginn des Studiums der Zahnmedizin in der Universität Hamburg
Oktober 1998	„Naturwissenschaftliche Vorprüfung“ in der Universität Hamburg
März 2001	„Physikum“ in der Universität Hamburg
14.07.2004	Staatsexamen in der Universität Hamburg
Approbation	23. Juni 2005

Beruflicher Werdegang

01/2005 – 09/2009	Vorbereitungsassistent/Entlastungsassistent in der Gemeinschaftspraxis Dr. N. Reinhard, M. Frömmer, O. Flachmann in Bremerhaven
10/2008 – 12/2008	Entlastungsassistent in der Zahnarztpraxis Dr. W.-D. Rehding in Hamburg
Seit Januar 2009	Niederlassung in eigener Praxis in Hamburg - Harburg
April 2005	Beginn der Dissertation am Institut für Rechtsmedizin des Universitätsklinikums Hamburg

12 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebene 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.

.....