

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Institut für Rechtsmedizin  
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf

Direktor Herr Prof. Dr. med. Klaus Püschel

## **Untersuchung zu Fentanylkonzentrationen im Haar Verstorbener nach transdermaler Applikation zu Lebzeiten**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Michèle Cathrin Lohnert  
aus Hamburg

Hamburg 2011

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 05.12.2011**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Professor Dr.med. A. Schmoldt**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Professor Dr. med. K. Püschel**

**Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Professor Dr. med. H. Beck**

Meiner Mutter gewidmet

# Inhaltsverzeichnis

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Fentanyl .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2. Opioide .....</b>	<b>1</b>
1.2.1. Opium, Opiate, Opioide .....	1
1.2.2. Endogene Opioide .....	1
1.2.3. Schmerzentstehung und Schmerzleitung .....	2
<b>1.3. Opioid-Rezeptoren .....</b>	<b>3</b>
<b>1.4. Morphin .....</b>	<b>5</b>
1.4.1. Wirkung .....	5
1.4.2. Nebenwirkungen .....	6
1.4.3. Kontraindikation .....	7
1.4.4. Intoxikation .....	7
1.4.5. Abhängigkeit .....	7
1.4.6. Toleranz .....	8
<b>1.5. Fentanyl .....</b>	<b>9</b>
1.5.1. Die Substanz „Fentanyl“ .....	9
1.5.2. Wirkung .....	9
1.5.3. Indikation .....	10
1.5.4. Pharmakokinetik .....	10
1.5.5. Darreichungsformen .....	10
1.5.6. Dosierung und therapeutische Konzentrationen .....	10
1.5.7. Nebenwirkungen .....	11
<b>1.6. Transdermale Applikation .....</b>	<b>11</b>
1.6.1. Durogesic® .....	11
1.6.2. Aufbau des Reservoirsystems .....	12
1.6.3. Aufbau des Matrixpflasters .....	13
1.6.4. Funktionsprinzip .....	14
1.6.5. Pflastergrößen .....	15
1.6.6. Anwendung .....	15
1.6.7. Kontraindikationen .....	15
1.6.8. Wechselwirkungen .....	15
1.6.9. Unterschiede gegenüber herkömmlicher Opioid-Applikation .....	16

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.7. Haar</b> .....	<b>16</b>
1.7.1. Aufbau.....	16
1.7.2. Der Haarschaft .....	17
1.7.3. Haarabschnitte.....	19
1.7.3.1. Unterer Abschnitt des Haarfollikels.....	19
1.7.3.2. Der Isthmus .....	20
1.7.3.3. Das Infundibulum .....	21
1.7.4. Haarwachstum.....	21
1.7.5. Einzelne Haarkomponenten .....	22
1.7.6. Einlagerung von Fremdschubstanzen in das Haar.....	24
1.7.6.1. Das einfache Inkorporationsmodell .....	25
1.7.6.2. Eigenschaften der Fremdschubstanzen.....	25
1.7.6.3. Melanozyten und Matrixzellen .....	26
1.7.6.4. Konservierung der Fremdstoffe .....	27
1.7.6.5. Das komplexe Inkorporationsmodell.....	28
1.7.6.6. Endogene und exogene Aufnahme von Fremdstoffen ins Haar .....	28
1.7.6.7. Fremdstoffaufnahme in das keratinisierte Haar über direkten Kontakt.....	29
1.7.7. Das Haar als „Fahrtenschreiber“ .....	29
<b>2. FRAGESTELLUNG</b> .....	<b>31</b>
<b>3. MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>32</b>
<b>3.1. Geräte</b> .....	<b>32</b>
<b>3.2. Chemikalien</b> .....	<b>32</b>
<b>3.3. Verbrauchsmaterialien</b> .....	<b>33</b>
<b>3.4. Arbeitsmaterialien</b> .....	<b>33</b>
3.4.1. Haarproben.....	33
3.4.2. Referenzsubstanzen.....	33
3.4.3. Arbeitslösungen .....	34
3.4.4. LC/MS - Materialien.....	34
<b>3.5. Software</b> .....	<b>34</b>
<b>3.6. Methoden</b> .....	<b>34</b>
3.6.1. Materialgewinnung .....	34
3.6.2. Probenvorbereitung.....	35
3.6.3. Probenaufbereitung .....	36
<b>3.7. LC/MS-Methode</b> .....	<b>37</b>

# Inhaltsverzeichnis

3.7.1. Grundlagen der LC/MS - Analyse .....	37
3.7.2. Apparative Bedingungen .....	38
<b>3.8. Auswertung.....</b>	<b>38</b>
3.8.1. Umrechnung auf 1 mg Haar.....	39
<b>3.9. Validierung der Methode .....</b>	<b>39</b>
3.9.1. Linearität der Kalibration.....	39
3.9.2. Genauigkeit .....	40
3.9.2.1. Richtigkeit und Präzision .....	40
3.9.3. Bestimmungsgrenze und Nachweisgrenze .....	40
3.9.4. Wiederfindung .....	41
<b>4. ERGEBNISSE .....</b>	<b>42</b>
<b>4.1. Nachweismethode mittels LC/MS .....</b>	<b>42</b>
4.1.1. Linearität der Kalibration.....	42
4.1.2. Überprüfung der Genauigkeit (Richtigkeit und Präzision) .....	42
4.1.2.1. Niedrige Konzentrationen 0,10 ng/mg (Tab. 2).....	43
4.1.2.2. Hohe Konzentrationen 0,40 ng/mg (Tab. 3) .....	43
4.1.3. Nachweisgrenze und Bestimmungsgrenze .....	44
4.1.3.1. Grenzwerte der Methode nach DIN 32645 .....	44
4.1.4. Wiederfindung .....	44
<b>4.2. Ergebnisse der Haarproben.....</b>	<b>45</b>
4.2.1. Überblick über das Patientenkollektiv .....	45
4.2.1.1. Gruppe der verstorbenen Patienten .....	45
4.2.1.1.1. Verteilung der Geschlechter .....	45
4.2.1.1.2. Altersrahmen.....	46
4.2.1.2. Gruppe der lebenden Patienten .....	47
4.2.1.2.1. Verteilung der Geschlechter .....	47
4.2.1.2.2. Altersrahmen.....	48
<b>4.3. Farbe der Haare.....</b>	<b>48</b>
4.3.1. Haarfarben der verstorbenen Patienten .....	48
4.3.2. Haarfarben der lebenden Patienten .....	49
<b>4.4. Erkrankungen .....</b>	<b>50</b>
4.4.1. Gruppe der verstorbenen Patienten .....	50
4.4.1.1. Onkologisch/nicht onkologische Erkrankungen .....	50
4.4.1.2. Zusätzliche Schmerzmedikation .....	50
4.4.2. Gruppe der lebenden Patienten .....	51
4.4.2.1. Onkologisch/nicht onkologische Erkrankungen .....	51

# Inhaltsverzeichnis

4.4.2.2. Zusätzliche Schmerzmedikamente.....	51
<b>4.5. Erhebungen zu den Durogesic®-Pflastern .....</b>	<b>52</b>
4.5.1. Gruppe der verstorbenen Patienten .....	52
4.5.1.1. Dosis der tatsächlich aufgeklebten Durogesic®-Pflaster.....	52
4.5.1.2. Dosis der verordneten Durogesic®-Pflaster .....	52
4.5.1.3. Applikationsorte.....	54
4.5.1.4. Therapiedauer .....	54
4.5.2. Gruppe der lebenden Patienten .....	55
4.5.2.1. Dosis der aufgeklebten/verordneten Durogesic®-Pflaster .....	55
4.5.2.2. Applikationsorte.....	56
4.5.2.3. Therapiedauer .....	56
<b>4.6. Gemessene Fentanylkonzentrationen im Haar .....</b>	<b>57</b>
4.6.1. Verstorbene Patienten .....	57
4.6.2. Korrelation von transdermal applizierter Dosis und Fentanylkonzentration im Haar der Verstorbenen .....	60
4.6.3. Lebende Patienten .....	61
<b>5. DISKUSSION.....</b>	<b>63</b>
<b>5.1. Ergebnisse der Validierung.....</b>	<b>63</b>
5.1.1. Linearität, Richtigkeit und Präzision .....	63
5.1.2. Nachweis- und Bestimmungsgrenze.....	63
5.1.3. Vergleich der ermittelten Nachweis- und Bestimmungsgrenzen mit Literaturdaten .....	64
<b>5.2. Erhebungen zu den Durogesic®-Pflastern .....</b>	<b>65</b>
5.2.1. Gruppe der Verstorbenen .....	65
5.2.1.1. Applizierte Durogesic®-Pflaster.....	65
5.2.1.2. Verordnete Durogesic®-Pflaster.....	67
5.2.1.3. Applikationsorte.....	69
5.2.1.4. Therapiedauer .....	69
5.2.2. Gruppe der lebenden Patienten .....	70
5.2.2.1. Pflastergrößen, Applikationsorte, Therapiedauer .....	70
<b>5.3. Fentanylkonzentrationen im Haar .....</b>	<b>70</b>
5.3.1. Gruppe der verstorbenen Patienten .....	70
5.3.2. Gruppe der lebenden Patienten .....	70
5.3.3. Vergleich der nachgewiesenen Fentanyl-Konzentrationen mit Literaturdaten ..	70
5.3.4. Unterschiede zwischen Ergebnissen dieser Studie und Literaturdaten.....	72
5.3.4.1. Applikation und Dosis .....	72
5.3.4.2. Fallzahlen und Informationen zum Patientenklitel .....	73

## Inhaltsverzeichnis

5.3.4.3. Vergleich der ermittelten Fentanylkonzentrationen.....	73
5.3.4.4. Auffällige Ergebnisse.....	73
5.3.5. Korrelation der Dosis mit der Fentanylkonzentration im Vergleich mit Literaturdaten.....	75
5.3.6. Fehlende Korrelation zwischen Fentanylkonzentration im Haar und Fentanyldosis – mögliche Ursachen .....	77
5.3.6.1. Berücksichtigung der Therapiezeit .....	77
5.3.6.2. Verordnete Dosierung.....	80
<b>5.4. Haarfarben der verstorbenen und lebenden Patienten.....</b>	<b>83</b>
5.4.1. Zusammenhang von Haarfarbe und Fentanylkonzentration .....	85
5.4.2. Fentanylkonzentrationen im Haar im Bezug auf die Haarfarbe (Verstorbene) ..	86
5.4.2.1. Haarfarbe Braun.....	86
5.4.2.2. Haarfarbe Grau.....	87
5.4.2.3. Haarfarbe Weiß.....	90
5.4.2.4. Haarfarbe Weiß-Grau.....	92
<b>5.5. Einfluss der körperlichen Statur der Probanden (Verstorbene) auf die Fentanylkonzentration im Haar .....</b>	<b>94</b>
5.5.1. Verstorbene mit adipöser Körperstatur und Therapiedauer von über 30 Tagen.	94
5.5.2. Verstorbene mit normaler Körperstatur und Therapiedauer von über 30 Tagen	95
5.5.3. Verstorbene mit kachektischer Körperstatur und Fentanyl-Therapiedauer von über 30 Tagen .....	97
<b>6. SCHLUSSFOLGERUNG.....</b>	<b>99</b>
<b>7. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>100</b>
<b>8. LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>102</b>
<b>9. ANHANG.....</b>	<b>110</b>
<b>9.1. Informationsblatt zur Fentanylstudie .....</b>	<b>110</b>
<b>9.2. Anamnesebogen der Verstorbenen für Hausarzt/Krankenhaus.....</b>	<b>111</b>
<b>9.3. Dokumentationsbogen der Verstorbenen im Krematorium Öjendorf.....</b>	<b>112</b>
<b>9.4. Dokumentationsbogen zu Angaben von Angehörigen der Verstorbenen .....</b>	<b>113</b>
<b>9.5. Anamnesebogen der lebendenden Patienten (Seite 1+2).....</b>	<b>114</b>

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>9.6. Einverständniserklärung der lebenden Patienten zur Fentanylstudie .....</b>	<b>116</b>
<b>9.7. Einwilligung zum Datenschutz der lebenden Patienten .....</b>	<b>117</b>
<b>9.8. Validierungsprotokoll (Seite 1-5).....</b>	<b>118</b>
<b>9.10. Posterbeitrag zur 16. Frühjahrstagung der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin in Hamburg (11.05.2007).....</b>	<b>123</b>
<b>10. DANKSAGUNG.....</b>	<b>124</b>
<b>11. LEBENSLAUF .....</b>	<b>125</b>
<b>12.EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG.....</b>	<b>126</b>

# Einleitung

## 1. Einleitung

### 1.1. Fentanyl

Fentanyl ist ein synthetisches Opioid, welches als starkes Schmerzmittel vor allem in der Anästhesie, meist zur Neuroleptanalgesie in Kombination mit Droperidol (Neuroleptikum), aber auch in der Schmerztherapie in Form eines transdermalen Hautpflasters eingesetzt wird.

### 1.2. Opioide

#### 1.2.1. Opium, Opiate, Opioide

Opium ist der Milchsaft, der aus den Kapseln des Schlafmohns, *Papaver somniferum*, durch Anritzen gewonnen und anschließend getrocknet wird. Unter den ca. 40 bekannten Alkaloiden ist das Morphin eines der bekanntesten und von medizinisch großer Bedeutung.

Bei den Opiaten handelt es sich um Substanzen, die entweder im Opium vorkommen oder chemische Strukturen aufweisen, die dem Morphin ähneln und auch morphinähnliche Wirkungen haben, wie z.B. Heroin oder Codein.

Im Gegensatz dazu ist „Opioid“ ein Sammelbegriff für halb- und vollsynthetische Substanzen wie zum Beispiel Fentanyl, aber auch körpereigene Substanzen mit morphinartiger Wirkung, wie das endogene Opioid Enkephalin.

Zum Teil werden auch Substanzen als Opioide bezeichnet, die eine partiell morphinantagonistische Wirkung am Opiatrezeptor erzeugen. Dazu gehören Pentazozin oder Nalbuphin (de Gruyter 2002).

Viele Opiate und Opioide sind zentral wirksam und hemmen im zentralen Nervensystem die Schmerzweiterleitung und -verarbeitung.

#### 1.2.2. Endogene Opioide

Im menschlichen Organismus existieren körpereigene Substanzen, die spezifisch an Opioid-Rezeptoren binden und Morphin-ähnliche Wirkungen auslösen. Es werden drei Gruppen von endogenen Opioiden unterschieden, die aus wirkungslosen Vorstufen abgespaltet werden: Enkephaline, Dynorphine und Endorphine.

Sie gehören zum antinozizeptiven System, das im Hypothalamus und im zentralen Höhlengrau (Mittelhirn) seinen Ursprung hat.

Über Bindung und Aktivierung von Opioidrezeptoren hemmen Opioide die Freisetzung von exzitatorischen Transmittern im Rückenmark und senken dadurch die Fortleitung des Schmerzimpulses (Lüllmann et al. 2004).

# Einleitung

## 1.2.3. Schmerzentstehung und Schmerzleitung

Nach einer Gewebeschädigung werden verschiedene körpereigene Substanzen, Mediatoren, freigesetzt, die die Schmerzrezeptoren im menschlichen Organismus (Nozizeptoren) erregen.

Diese Mediatoren sind unter anderem eine erhöhte Konzentration von  $K^+$ , Acetylcholin, Serotonin, Histamin, Bradykinin und  $H^+$ -Ionen. Je höher die Konzentration der  $H^+$ -Ionen ist, desto niedriger ist der pH-Wert. Ab einem pH-Wert von  $<6,0$  werden die Nozizeptoren erregt, das heißt, je mehr Ionen vorhanden sind, desto größer ist der Reiz für das Gewebe.

Die Erregung der Nozizeptoren induziert Nervenimpulse, die entweder über schnelle A- $\delta$ -Fasern (heller, stechender Schmerz) oder über langsame C-Fasern (dumpher Schmerz) zum Hinterhorn im Rückenmark weitergeleitet werden (Kuschinsky 2002).

Vom Hinterhorn des Rückenmarks aus werden die Nervenimpulse im Vorderseitenstrang (Tractus spinothalamicus lateralis) zum Thalamus geleitet. Dies geschieht, indem die Impulse auf ein anderes Neuron mittels Substanz P umgeschaltet werden (Abb. 1). Endogene Opioide, Morphin, sowie auch Opioide wie Fentanyl hemmen die Freisetzung der Substanz P aus dem präsynaptischen Nervenende und so auch die Fortleitung des Schmerzimpulses.

Im Thalamus findet eine weitere Umschaltung auf ein Neuron statt und die Schmerzsignale ziehen zur Großhirnrinde (Gyrus postcentralis), wo der Schmerz bewusst wird und lokalisiert werden kann (Kuschinsky 2002).

Der Schmerz kann in drei unterschiedliche Qualitäten eingeteilt werden. Es existiert ein Oberflächenschmerz, der hell, brennend und stechend empfunden wird und vor allem in der Haut und den Schleimhäuten ausgelöst wird.

Der sogenannte Tiefenschmerz wird in den tiefergelegenen Geweben und auch von Nozizeptoren im Bewegungsapparat ausgelöst und als ziehend, bohrend oder krampfartig empfunden (Handwerker u. Schaible 2006).

Viszerale Nozizeptoren, zum Beispiel in der Wand von Hohlorganen oder auch in den Wänden von Arteriolen und Venolen, erzeugen einen viszeralen Schmerz, der diffus und schlecht zu lokalisieren ist. Typisch für den viszeralen Schmerz ist die Ausstrahlung in Körperregionen die mit dem erkrankten Organ in keiner Beziehung stehen: der sogenannte übertragene Schmerz. Er wird regelmäßig von autonomen und motorischen Reaktionen wie Schweißausbrüchen und Muskelverspannungen begleitet (Kuschinsky 2002; Klinker u. Silbernagl 2001).

Der Oberflächenschmerz wird in der Hinterwurzel einfach umgeschaltet und unterliegt damit nicht den antinozizeptiven Effekten. Er wird nicht durch Opioide oder Morphin beeinflusst.

Der Tiefenschmerz, auch als dumpher Dauerschmerz erwähnt, kann im Gegensatz dazu über enkephaline Umschaltung hemmend beeinflusst werden. Über eine epidurale Applikation unterdrücken Morphin oder auch Fentanyl auf dieser Grundlage den dumpfen Dauerschmerz (Lüllmann et al. 2006).

# Einleitung

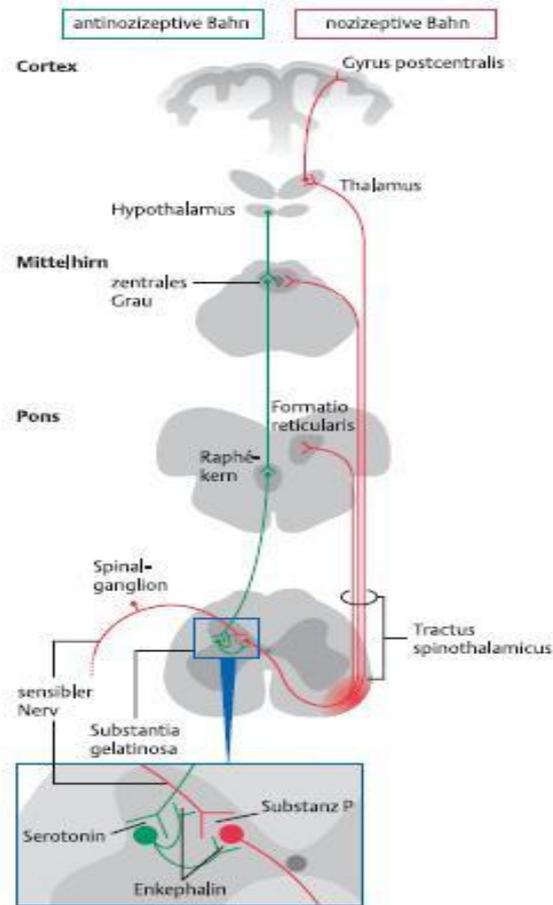


Abb. 1: Schmerzweiterleitung im ZNS (nach Lüllman et al. 2006)

## 1.3. Opioid-Rezeptoren

Opioid-Rezeptoren werden in drei Untertypen unterteilt,  $\mu$ -,  $\kappa$ - und  $\delta$ -Rezeptoren. Der sogenannte  $\sigma$ -Rezeptor wird heute nicht mehr zu den Opioid-Rezeptoren gezählt (Lüllmann et al. 2006).

Am  $\mu$ -Rezeptor werden Wirkungen wie supraspinale Analgsie ( $\mu 1$ ), Atemdepression ( $\mu 2$ ) und Abhängigkeit vermittelt. Bei der Bindung am  $\kappa$ -Rezeptor wird eine spinale Analgesie und eine Sedierung beobachtet. Mit dem  $\delta$ -Rezeptor interagieren hauptsächlich die endogenen Opioiden (Enkephaline), die eine übergeordnete regulatorische Wirkung auf die Schmerzmodulation bei Stress auslösen. Durch die bei Stress freigesetzten endogenen Opioiden wird die Schmerzschwelle angehoben und eine Analgesie ausgelöst. Darüber

## Einleitung

hinaus sind sie an der Sezernierung der Hypophysenhormone beteiligt (Freye, 2002). Bei allen drei Opioid-Rezeptoren kann eine Toleranzentwicklung beobachtet werden (Karow u. Lang 2004).

Die Opioidrezeptoren finden sich im zentralen Nervensystem (Limbisches System, Hypothalamus, Pons, im zentralen Höhlengrau einschließlich im Ductus mesencephali Sylvii (Freye 2002), Substantia gelatinosa im Rückenmark, Nucleus amygdalae) sowie auch in Nervenplexus der Darmwand (Zeilhofer u. Brune 2007). Die Beeinflussung der Schmerzverarbeitung ist im Thalamus und im limbischen System lokalisiert. Hier finden sich hohe Konzentrationen an endogenen Opioiden und eine hohe Dichte an Opioid-Rezeptoren (Lüllmann et al. 2006).

Die Opioidrezeptoren können prä- und postsynaptisch lokalisiert sein.

Die präsynaptischen  $\mu$ -,  $\kappa$ - und  $\delta$ -Rezeptoren senken die Öffnungswahrscheinlichkeit spannungsabhängiger präsynaptischer Calciumkanäle. Dadurch senkt sich der depolarisationsbedingte Calciumstrom und es kommt zu einer geringeren Freisetzung von Überträgerstoffen und somit zu einer geringeren Schmerzweiterleitung.

Durch Aktivierung postsynaptischer Rezeptoren werden Kaliumkanäle aktiviert, die zu einer Hyperpolarisation und zu einer verminderten Erregbarkeit führen (Zeilhofer u. Brune 2007).

Bei den Opioid-Rezeptoren handelt es sich um G-Proteine.

G-Protein ist die Kurzbezeichnung für Guaninnukleotide bindende Proteine. Sie gehören zu der Familie der Membranenzyme, die Guanintriphosphat (GTP) zu Guanindiphosphat (GDP) und anorganischem Phosphat hydrolysieren und spezifische Zellaktivitäten steuern. Wenn GTP an ein G-Protein gebunden ist, geht das G-Protein über eine Konformationsänderung in einen aktiven Zustand über. Wenn ein G-Protein GDP trägt, ist es in einem inaktiven Zustand (de Gryter 2002).

Im aktiven Zustand, also gebunden an GTP, bindet das G-Protein an die Adenylylcyclase. Diese produziert aus Adenosin-Triphosphat (ATP) cyclisches Adenosin-Mono-Phosphat (cAMP). Das cAMP aktiviert Proteinkinasen, mit deren Hilfe Proteine, meist Enzyme oder Membranproteine, phosphoryliert werden. Manche Proteine werden dadurch aktiviert, andere inhibiert.

Im Falle der Opioide erfährt der Opioidrezeptor bei Bindung eine Konformationsänderung und übermittelt durch ein G-Protein ein Signal in das Zellinnere. Die Adenylylcyclase wird deaktiviert, wodurch intrazellulär eine geringere Konzentration an cAMP erreicht wird.

Durch Senkung des cAMP-Spiegels wiederum findet die Aktivierung der Proteinkinasen vermindert statt. Es resultiert eine gesteigerte Zunahme der  $K^+$ -Ionen und ein verminderter Transfer von  $Ca^{2+}$ -Ionen, sodass die Zelle auf nozizeptive Reize vermindert ansprechbar wird (Freye 2002; Klinke u. Silbernagl 2001).

Die für eine pharmakologische Wirkung nötige Dosis eines Opioids ist abhängig von der Affinität (Bindungsbereitschaft) eines Opioids zum Opioidrezeptor. Zusätzlich vermitteln

## Einleitung

Opioide die wichtige Eigenschaft, durch Bindung an einen Rezeptor eine Konformationsänderung auszulösen. Dadurch wird die Umwandlung eines nachgeschalteten G-Proteins in einen funktionellen Zustand erreicht, d.h. die Öffnung eines Ionenkanals. Diese Eigenschaft wird als „intrinsische Aktivität“ bezeichnet und kann für verschiedene Opioide sehr unterschiedlich sein.

Erst wenn Affinität und intrinsische Aktivität ausreichend hoch sind, wird am Rezeptor ein analgetischer Effekt ausgelöst. Aufgrund der unterschiedlichen Affinität am Rezeptor und der unterschiedlichen intrinsischen Aktivität der verschiedenen Opioide am Rezeptor wird eine unterschiedliche analgetische Wirkungsstärke erreicht (Freye 2002).

Unter den Opioiden gibt es zum einen reine Agonisten, die alle Rezeptoren stimulieren. Zu diesen zählen die endogenen Opioide (Enkephaline), Morphin, sowie auch die synthetischen Opioide, wie Fentanyl, Sufentanil, Heroin und andere therapeutisch genutzte Opiate/Opioide.

Zum anderen gibt es sogenannte Agonist-Antagonisten, die an den verschiedenen Rezeptortypen unterschiedliche intrinsische Aktivitäten besitzen. Sie können agonistisch, partiell agonistisch oder antagonistisch wirken, abhängig vom Rezeptortyp. Zu diesen Opioiden gehören unter anderem Pentazocin, Buprenorphin und Nalbuphin.

Im klinischen Gebrauch ist eine Kombination aus Agonisten und Agonisten-Antagonisten obsolet, da sie sich in ihren Wirkungen gegenseitig aufheben können und somit gegebenenfalls stärkere Schmerzen nach Gabe eines zweiten Opioids auslösen können. Als dritte Gruppe sind die reinen Antagonisten zu erwähnen. Zu ihnen gehört Naloxon, das keine eigene intrinsische Aktivität besitzt und deshalb als Hemmstoff fungiert. Durch die Gabe von Naloxon kann z.B. die Wirkung von Morphin oder Fentanyl antagonisiert werden (Lüllmann et al. 2006; Karow u. Lang 2004).

### **1.4. Morphin**

#### **1.4.1. Wirkung**

Morphin gilt als Standardsubstanz mit der alle anderen zentral wirksamen Opioide verglichen werden.

Die in der therapeutischen Anwendung im Vordergrund stehende Morphinwirkung ist die Analgesie.

Nebenwirkungen von sind Sedierung, Atemdepression, Muskelrigidität, Hirndruckanstieg sowie Euphorie, Toleranz und Abhängigkeit (Kuschinsky 2002).

Morphin ist ein reiner Agonist am  $\mu$ -Rezeptor (Freye 2002).

Durch Bindung an präsynaptischen  $\mu$ -Rezeptoren bewirkt Morphin eine Hemmung der Freisetzung der Substanz P und hemmt somit eine Fortleitung des Schmerzreizes.

Da nur der dumpfe Schmerz von enkephalinen Neuronen beeinflusst wird, kann durch eine lokale Gabe von Morphin in den Epiduralraum eine Unterdrückung dumpfer

## Einleitung

Dauerschmerzen erreicht werden, da dort die Umschaltung des ersten Neurons auf das zweite erfolgt. Der oberflächliche, scharfe Schmerz wird nicht durch antinozizeptive efferente Neurone beeinflusst (Lüllmann et al. 2006).

### 1.4.2. Nebenwirkungen

Hauptnebenwirkung ist die Atemdepression, die bei Intoxikation zu einer zentralen Atemlähmung führen kann.

Die Atemdepression ist direkt proportional zur analgetischen Potenz des Opioids. Schmerzen stimulieren das Atemzentrum. Daher droht bei schmerzorientierter Opioidgabe keine klinisch relevante Atemdepression.

Durch den im Zusammenhang mit der Atemdepression erzeugten CO<sub>2</sub>-Anstieg resultiert zerebral eine Vasodilatation der Gefäße und folglich ein ansteigender Liquordruck. Das Hustenzentrum wird gehemmt, sodass Opioide eine antitussive Wirkung haben, die auch therapeutisch genutzt werden kann (Codein, Dihydrocodein (DHC)) (Karow u. Lang 2004).

Durch Stimulierung der Chemorezeptor-Triggerzone kann in der Frühphase der Therapie Erbrechen ausgelöst werden, ehe später die einsetzende Hemmung des medullären Brechzentrums einen antiemetischen Effekt bewirkt. Demnach wirkt Morphin bei opiatnaiven Patienten emetisch.

Wiederholte Zufuhr von Morphin bzw. Opioiden ruft eine Gewöhnung hervor, so dass eine Emesis praktisch nicht mehr auftritt (Lüllmann et al. 2006).

Besonders bei Bolusinjektionen hochpotenter Opioide kann durch Aktivierung dopaminerger Neurone ein erhöhter Muskeltonus vor allem im Thorax- und Abdomen-Bereich auftreten. Eventuell kann diese Muskelrigidität zu einer erschwerten Maskenbeatmung in der Anästhesie führen (Karow u. Lang 2004).

Peripher führen Opioide zu einer Tonussteigerung in der glatten Muskulatur und können so eine spastische Obstipation auslösen. Diese vermitteln sie sowohl über eine Magenentleerungsstörung als auch über eine intestinale Motilitätshemmung (Lüllmann et al. 2006; Freye 2002).

Die kardiovaskulären Nebenwirkungen von Morphin sind gering. Es kann eine Bradykardie mit Senkung des Blutdrucks auftreten. Dadurch sinkt der O<sub>2</sub>-Verbrauch, wodurch Morphin einen günstigen Effekt bei einem akuten Myokardinfarkt und einer akuten Linksherzinsuffizienz aufweist (Freye 2002).

Zusätzlich bewirkt Morphin durch Erregung des Okulomotoriuskerns (Westphal-Edinger-Kern) eine Miosis (Kuschinsky 2002).

# Einleitung

## 1.4.3. Kontraindikation

Kontraindiziert sind Opioide während der Schwangerschaft, bei eingeschränkter Lungenfunktion (z.B. Lungenemphysem, Asthma bronchiale), bei erhöhtem intracraniellen Druck, akuter Pankreatitis und akuter hepatischer Porphyrie (Kuschinsky 2002).

## 1.4.4. Intoxikation

Die typische Symptomen-Trias Atemdepression, Koma und Miosis weist auf eine Opiatintoxikation hin. Bei gleichzeitiger Hypoxie kann präfinal auch eine Mydriasis auftreten. Durch den Antagonisten Naloxon ist die symptomatische Intoxikation therapierbar. Zusätzlich gehört die Beatmung zur Behandlung der Atemdepression. Beachtet werden muss, dass Naloxon eine kürzere Halbwertszeit hat als z.B. Morphin und daher nachinjiziert werden muß. Zudem kann es bei bestehender Opioidabhängigkeit zu einer Entzugssymptomatik kommen (Kuschinsky 2002).

## 1.4.5. Abhängigkeit

Unterschieden werden muß zwischen der psychischen und der physischen Abhängigkeit. Bei der psychischen Abhängigkeit spielt die euphorisierende Wirkung eine wichtige Rolle, die offenbar durch die Aktivierung mesolimbischer dopaminerger Neurone induziert wird (Kuschinsky 2002). Es besteht das Bedürfnis, den durch das Opioid ausgelösten Zustand von Zufriedenheit und Glücksgefühl immer wieder zu erlangen. Bei Absetzen des Opioids oder der Gabe eines Antagonisten werden Entzugssymptome ausgelöst, die für eine physische Abhängigkeit verantwortlich sind. Dabei können durch eine Enthemmung im vegetativen Grundtonus Symptome ausgelöst werden wie Dysphorie, Schwitzen, Tremor, krampfartige Schmerzen, anfallsweise Tachykardien und Blutdruckanstieg, Unruhe bis zu Zwangsvorstellungen, Mydriasis sowie Übelkeit und Erbrechen. Das Ausmaß der Symptomatik ist nicht abhängig von der Dosis sondern von der Dauer der Opioidaufnahme.

Es gelten eher solche Opioide als abhängigkeitsfördernd, die aufgrund einer lipophilen Struktur rasch die Blut-Hirn-Schranke passieren, und dementsprechend schnell in hoher Konzentration am Zielrezeptor binden und schwallartig ihre Wirkung auslösen.

Zur Schmerzlinderung eingesetzte Opioide führen im Allgemeinen nicht zur Abhängigkeit.

Bedingung für das geringe Abhängigkeitsrisiko ist eine ausreichende und zeitkonstante Dosierung zur Aufrechterhaltung eines konstanten Blutspiegels. Dies wird erreicht durch Applikation von Retardformen des Opioids oder konstante Absorption aus einem „transdermalen“ Pflaster.

## Einleitung

Die Tatsache, dass Patienten, die während einer Operation Opioide erhalten, keine Abhängigkeit entwickeln, ist durch die fehlende Wahrnehmung zu erklären. Die euphorisierende Wirkung wird nicht gespürt, da die Patienten während der Narkose schlafen. Demnach ist Voraussetzung für eine Suchtentwicklung ein wacher Organismus, dem ohne Vorhandensein von Schmerzen, nur aus euphorisierenden Gründen, Opioide zugeführt werden.

Es ist eher der illegale, zur Erzielung einer euphorisierenden Wirkung führende Gebrauch von Opioiden, insbesondere Heroin, der ein starkes und überschießendes Glücksgefühl auslöst und zur Abhängigkeit führt.

Physisch entwickelt sich innerhalb einer wochenlangen Therapie mit Opioiden durchaus eine Abhängigkeit. Es darf jedoch bei weiter bestehenden Schmerzen deshalb nicht die Dosis reduziert oder das Opioid vollständig abgesetzt werden (Freye 2002).

### 1.4.6. Toleranz

Eine weitere Eigenschaft der Opiate und Opioide ist die Toleranzentwicklung. Sie ist dadurch charakterisiert, dass der Organismus sich an einen Wirkstoff „gewöhnt“ und zur Auslösung der gleichen Wirkung immer höhere Dosen appliziert werden müssen (Freye 2002). Diese Toleranzausbildung ist für die Analgesie und Atemdepression charakteristischer und schneller ausgeprägt als für die spasmogenen peripheren Effekte (Karow 2004). Ursachen für eine Toleranzausbildung liegen in einer Herunterregulierung (Downregulation) der Opioidrezeptoren, indem die  $\alpha$ -Untereinheit des G-Proteins über das  $\beta$ -Arrestin 2 weniger synthetisiert und so das eingehende Signal schlechter beantwortet wird. Auch wird eine Desensitivierung der Opioidrezeptoren diskutiert, wobei durch eine funktionelle Entkopplung des Rezeptors vom G-Protein die Phosphorylierung vermindert wird und Proteinkinasen in geringerem Maße aktiviert werden. Zusätzlich kommt eine Hemmung der Genexprimierung im Zellinneren ebenfalls in Betracht, sowie eine zunehmende Synthese von Phosphokinase aufgrund der langfristigen Aktivierung der Opioidrezeptoren. Dadurch wird der NMDA-Rezeptor und der  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom aktiviert, was zu einer intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ -Anreicherung und so zu einer opioidresistenten Nozizeption führt.

Untersuchungen bei Patienten mit Karzinomschmerzen, die unter einer Langzeittherapie mit Opioiden stehen, haben ergeben, dass direkt proportional zur Therapiedauer die Notwendigkeit der Dosissteigerung entfällt. Demnach wird bei Opioiden in geringerem Maße eine Toleranz entwickelt, wenn sie zum Zweck der Unterdrückung schwerer Schmerzen eingesetzt werden. Eine notwendige Dosiserhöhung beruht in diesen Fällen eher einer entsprechenden Erhöhung der Schmerzintensität. Diese Patienten erfahren nicht die Nebenwirkung der Atemdepression, da der bestehende Schmerzreiz einen Atemantrieb darstellt.

Andererseits können Konsumenten, die in missbräuchlicher Absicht über einen längeren Zeitraum Opioide verwenden, ebenfalls eine Toleranz entwickeln, sodass sie immer höhere Dosen benötigen. In diesen Fällen kann eine erhöhte Dosis an Fentanyl eine

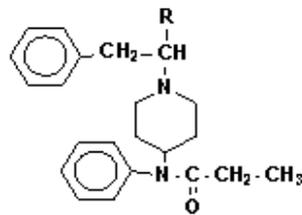
## Einleitung

Atemdepression auslösen, da der Schmerzreiz als Atemantrieb nicht besteht. Demnach können bei mißbrauchenden Patienten die oben erwähnten Nebenwirkungen eher auftreten als bei Schmerzpatienten (Freye 2002).

### 1.5. Fentanyl

#### 1.5.1. Die Substanz „Fentanyl“

Fentanyl ist ein synthetisches Opioid, das die gleichen Wirkungen aufweist wie Morphin. Die Summenformel von Fentanyl ist  $C_{22}H_{28}N_2O$  (Abb. 2).



**Abb. 2: Strukturformel von Fentanyl**

Fentanyl, auch als 1-Phenethyl-4-N-propionyl-anilinopeperidin oder N-Phenyl-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidiny]propanamide bezeichnet (Abb. 2), ist ein weißes, körniges bis kristallines, glänzendes, bitter schmeckendes Pulver und hat eine Molmasse von 336,49 g/mol. Fentanyl hat einen Schmelzpunkt zwischen 83 und 84°C (Budavari et al. 1996).

#### 1.5.2. Wirkung

Fentanyl ist ein reiner Agonist, der am  $\mu$ -Rezeptor bindet und dort eine hohe Affinität besitzt sowie eine hohe intrinsische Aktivität hat. Die Wirkmechanismen auf dieser Rezeptorebene bewirken

- supraspinale Analgesie
- Atemdepression
- Miosis
- Euphorie
- Toleranz
- Abhängigkeit

Im Gegensatz dazu hat das Fentanyl zum  $\kappa$ -Rezeptor eine geringe Affinität und führt dort somit nur zu einer geringen Sedierung. Am  $\sigma$ -Rezeptor hat es keine Affinität und dadurch keinen Einfluss auf die Kreislaufstimulation.

Morphin ist die Referenzsubstanz aller Opiode und im Vergleich dazu besitzt Fentanyl je

## Einleitung

nach Literatur eine um 50-100-fach höhere analgetische Potenz als Morphin (Anderson u. Muto 2000, Edinboro et al. 1997, Smialek et al. 1992).

### 1.5.3. Indikation

Fentanyl wird einerseits zur Analgosedierung während der intraoperativen Anästhesie sowie postoperativ eingesetzt. In Form eines Durogesic-Pflasters wird es vermehrt in der Therapie chronischer Schmerzen verwendet (Edinboro et al. 1997).

### 1.5.4. Pharmakokinetik

Fentanyl ist als schwache Base bei physiologischem pH-Wert gut wasser- und lipidlöslich, sodass es schnell im ZNS anflutet. Durch eine Umverteilung aus dem Gehirn in weniger gut durchblutete Gewebe wie Muskulatur und Fettgewebe beträgt die intravenöse Wirkdauer von Fentanyl zwischen 20 und 30 min. Es besteht eine Kumulationsgefahr bei kontinuierlicher Zufuhr zum Beispiel über einen Perfusor oder auch bei Nachinjektionen.

Die Verteilungshalbwertszeit beträgt ca. 10 min. nach i.v.-Gabe (Fachinformation Fentanyl Janssen 2008).

Die eigentliche Beendigung der pharmakologischen Wirkung von Fentanyl wird durch die Metabolisierung in der Leber entscheidend bestimmt (Freye 2002). Es wird durch N-Dealkylierung zu Norfentanyl metabolisiert (Anderson u. Muto 2000).

### 1.5.5. Darreichungsformen

Fentanyl gibt es als oral-transmukosale Lutschtablette Actiq® der Firma Cephalon mit den Dosierungen 200 | 400 | 600 | 800 | 1200 und 1600 µg pro Tablette, welches über die Mundschleimhaut aufgenommen wird (Gebrauchsinformation Diagnosia® 2007).

Relativ aktuell ist die Applikation von Fentanyl in Form eines Nasensprays von Instanyl® zur Behandlung von Durchbruchschmerzen bei bereits basistherapierten Opioidpatienten (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2009).

Parenteral werden Ampullen mit 0,1mg/2 ml und 0,5mg/10 ml zum Beispiel von Janssen-Cilag, B. BRAUN oder auch HEXAL® angeboten.

Als transdermale Applikationsform gibt es das Matrixpflaster mit den Dosierungen 12 | 25 | 50 | 75 und 100 µg/h als Durogesic® SMAT von Janssen-Cilag oder von verschiedenen Generika-Herstellern. Als Membranpflaster mit den Dosierungen 12 bzw. 25 | 50 | 75 und 100 wird es unter anderem von HEXAL® vertrieben (Rote Liste 2010).

### 1.5.6. Dosierung und therapeutische Konzentrationen

Bei der Allgemeinanästhesie unter Intubationsnarkose wird initial je nach Größe der Operation mit 2-50 µg/kg Körpergewicht begonnen und als Erhaltungsdosis mit 25

## **Einleitung**

$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  fortgeführt (Fachinformation Fentanyl Janssen 2008).

Im Falle von chronischen Schmerzen startet man oral mit  $200 \mu\text{g}/\text{d}$  und steigert in Anpassung an die Schmerzen auf bis zu  $1600 \mu\text{g}/\text{d}$ , transdermal wird initial, wenn keine Gewöhnung besteht, mit dem kleinsten Schmerzpflaster begonnen ( $12 \mu\text{g}/\text{h}$ , s. 1.6.5. Pflastergrößen) und die Dosis individuell an den erforderlichen Bedarf angepasst (Schneider u. Riechling 2006).

Therapeutische Konzentrationen liegen bei  $2\text{--}5 \text{ ng}/\text{ml}$  im Serum (Edinboro et al. 1997). Nach einer Untersuchung von Lunn et al. (1979) haben Patienten ab einer Plasma-Fentanyl-Konzentration von  $34 \text{ ng}/\text{ml}$  das Bewusstsein verloren, wobei die Plasmalevel über  $15 \text{ min.}$  auf bis zu  $50 \text{ ng}/\text{ml}$  gesteigert wurden.

Transdermal erreicht das Fentanyl eine Serumkonzentration zwischen  $0,3\text{--}1,2 \text{ ng}/\text{ml}$  innerhalb von 24 Stunden bei  $25 \mu\text{g}/\text{h}$  laut der Physicians' Desk Reference 1998 (nach Baselt 2002).

Der minimale analgetische Effekt bei opioidnaiven Patienten wird bei Serumkonzentrationen von Fentanyl zwischen  $0,3$  und  $1,5 \text{ ng}/\text{ml}$  erreicht (Janssen-Cilag 2008).

### 1.5.7. Nebenwirkungen

Serumkonzentrationen über  $2 \text{ ng}/\text{ml}$  erhöhen das Auftreten von Nebenwirkungen. Die Konzentration, bei der Opioid-induzierte Nebenwirkungen auftreten, steigt mit der Expositionsdauer des Patienten gegenüber Fentanyl (Janssen-Cilag 2008). Die Nebenwirkungen entsprechen größtenteils denen von Morphin. Besonderes Augenmerk ist auf die Atemdepression zu richten, die wie bei Morphin mit Naloxon antagonisierbar ist. Außerdem kann eine Muskelrigidität mit einer Thoraxwandstarre als typische Nebenwirkung nach Bolusinjektion auftreten. Diese ist mit einem Muskelrelaxans zu durchbrechen. Auch wurde über Bradykardien und Hypotonie berichtet (Janssen-Cilag 2008).

## **1.6. Transdermale Applikation**

### 1.6.1. Durogesic®

Bei dem transdermalen therapeutischen System (TTS, Durogesic®), von Dr. Paul Adriaan Janssen entwickelt, handelt es sich um ein ca.  $0,5 \text{ mm}$  dickes transparentes Pflaster, das durch eine Spezialmembran den Wirkstoff über die Haut in den Organismus abgibt (Freye, 2002). Mit dem niedrigen Molekulargewicht, der hohen Potenz und der hohen Löslichkeit in Fett und Wasser ist Fentanyl für den Transport durch die Haut via TTS geeignet (Muijsers u. Wagstaff 2001). Das Membranpflaster wurde erstmalig 1995 als Reservoirsystem zugelassen. 2004 hat der Hersteller (Janssen-Cilag GmbH, Neuss) dieses System durch ein neues Matrixpflaster ersetzt. Das bisherige Membranpflaster war

## Einleitung

ein Reservoirsystem, in dem der Wirkstoff mit dem Lösungsmittel Ethanol in einem gelhaltigen Reservoir gelöst ist. Eine Kontrollmembran zwischen diesem Reservoir und der Klebeschicht bestimmt die Freisetzungsrate.

Das Matrixsystem besitzt kein Reservoir, keine Kontrollmembran und keinen Lösungsvermittler. Der Wirkstoff ist direkt in die Polymermatrix der Klebeschicht eingearbeitet, die eine kontinuierliche Abgabe sichert. Das neue Matrixsystem hat eine bessere Klebeeigenschaft, erzeugt seltener Hautreaktionen, hat eine geringere Größe und eine bessere Ansmiegsamkeit an die Haut. Dadurch, dass das Pflaster theoretisch durchgeschnitten werden könnte, da der Wirkstoff nicht wie zuvor in einem Gel eingebettet ist, sondern direkt in der Polymermatrix der Klebeschicht, ist ein Missbrauch weniger wahrscheinlich (Grond 2005). Dennoch ist laut dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ein Teilen von Pflastern unabhängig vom Systemtyp (Matrix oder Membran) außerhalb der erteilten Zulassung (AMK 2008). Beide Systeme sind so aufgebaut, dass für 72 h eine kontinuierliche Aufnahme des Wirkstoffs Fentanyl über die Haut gewährleistet ist (Jansen-Cilag 2008).

### 1.6.2. Aufbau des Reservoirsystems

Das Membranpflaster (Abb. 3) beinhaltet fünf funktionell unterschiedliche Schichten. Die Oberseite besteht aus einer wasserabweisenden Polyesterabdeckfolie. Im darunter liegenden Wirkstoffreservoir befindet sich das Fentanyl, welches in einem Ethylhydroxyzellulosegel und Alkohol gelöst ist. Der Alkohol fungiert hier als Transportvermittler. Als dritte Schicht folgt eine Kontrollmembran, die mit vielen kleinen Poren versehen ist und pro Quadratzentimeter und Zeiteinheit eine genau definierte Menge Fentanyl diffundieren lässt. Die Abgabemenge ist proportional zur Pflastergröße. Die vierte Schicht ist ein auf der Porenmembran aufgebracht Kontaktkleber, der auf Silikonbasis aufgebaut ist. Die gesamte Fläche des Pflasters ist mit diesem Kleber versehen, um möglichst vollständig auf der Haut zu kleben und um eine möglichst unbeeinträchtigte Diffusion ermöglichen zu können. Die fünfte und letzte Schicht besteht aus einer Abziehfolie die mit einer Adhäsionsschicht bedeckt ist. Sie wird vor Gebrauch des Pflasters entfernt (Freye 2002).

## Einleitung



Abb. 3: Aufbau des Membranpflasters (Shah, 2008)

### 1.6.3. Aufbau des Matrixpflasters

Das Matrixpflaster besteht aus zwei funktionalen Schichten. Die obere Seite ist eine wasserundurchlässigen Trägerfolie, die aus Polyethylen-Terephthalat und Ethinylvinylacetat aufgebaut ist und zum Schutz gegen mechanische Belastung, Schmutz und Feuchtigkeit dient. Auf dieser Folie befindet sich eine fentanylhaltige Polymermatrixschicht die auch als Klebeschicht dient (untere Seite). Die Matrixschicht ist durch eine Abziehfolie bedeckt, die vor Gebrauch entfernt wird (Abb. 4) (Janssen-Cilag 2008).

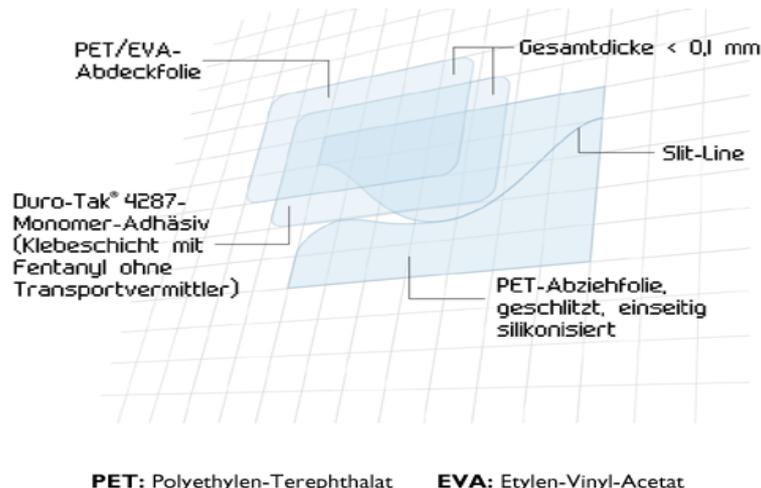


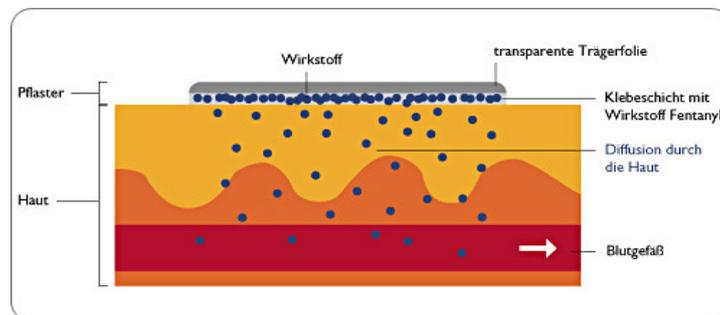
Abb. 4: Aufbau des Matrixpflasters (Janssen-Cilag, 2008)

# Einleitung

## 1.6.4. Funktionsprinzip

Entlang eines Konzentrationsgefälles zwischen dem Wirkstoffreservoir des Pflasters und der Haut gelangt das Fentanyl nach dem Prinzip der passiven Diffusion in die Haut. Durch die Poren der Membran erfolgt eine kontrollierte Mengenabgabe, die geringer ist als die, die die Haut aufnehmen könnte. Daher ist die Resorptionsrate von Fentanyl nur wenig vom Hauttyp und von der Lokalisation des Pflasters abhängig.

Unter der Haut unterhalb des Pflasters baut sich während der Diffusion langsam ein Hautdepot auf. Von dort aus erfolgt die weitere Diffusion in den Blutkreislauf. Über das Blut gelangt das Fentanyl an seinen Wirkungsort, die zentralen  $\mu$ -Rezeptoren (Abb. 5).



**Abb. 5: Funktionsprinzip (Janssen-Cilag, 2008)**

Nach erstmaliger Applikation des Pflasters steigt die Konzentration des Fentanyls im Serum graduell an. Erst nach etwa 12–24 Stunden lassen sich stabile Konzentrationen verzeichnen. Über 72 Stunden bietet ein Pflaster eine gleichbleibende und effektive Analgesie mit konstanten Plasmakonzentrationen. Nach dem Aufkleben dissoziiert Fentanyl zunächst in die Haut. Das sich bildende Hautdepot in den oberen Hautschichten muss vorab aufgesättigt werden, bevor messbare Konzentrationen im Plasma erreicht werden können. Diese Reaktion dauert im Durchschnitt zwei Stunden. Erst nachdem sich das Hautdepot voll ausgebildet hat, was nach ca. vier Stunden der Fall ist, erhöht sich die Resorptionsrate und es werden im Mittel nach acht bis 16 Stunden klinisch wirksame Konzentrationen erreicht. Nach 12–24 Stunden ist das Maximum der klinischen Wirkung erreicht. Ebenso bildet sich eine Steady-State-Plasmakonzentration nach 12–24 Stunden, die auch nach wiederholter Pflasterapplikation über jeweils 72 Stunden nachgewiesen werden kann. Durch die stete Diffusion von Fentanyl aus dem Hautdepot wird demnach auch bei Pflasterwechsel eine kontinuierliche Analgesie gewährleistet (Freye 2002). Die Serumkonzentrationen von Fentanyl, die bei opioidnaiven Patienten zu einem minimalen analgetischen Effekt führen, liegen zwischen 0,3 und 1,5 ng/ml. Nach der Entfernung einer 24-Stunden-Applikation sinkt die Fentanyl-Konzentration mit einer

## Einleitung

Halbwertszeit von ca. 17 Stunden langsam ab. Bei einer 72-Stunden-Applikation beträgt die mittlere Halbwertszeit zwischen 20 und 25 Stunden. Da die Absorption von Fentanyl aus dem Hautdepot kontinuierlich erfolgt, führt dies zu einer langsameren Elimination aus dem Organismus als nach intravenöser Infusion (Janssen-Cilag 2008).

### 1.6.5. Pflastergrößen

Das Fentanyl-TTS (Membranpflaster) steht in vier Pflastergrößen zur Verfügung: in 10, 20, 30 und 40 cm<sup>2</sup>. Dies entspricht einer Abgaberate von 25, 50, 75 und 100 µg/h, da pro cm<sup>2</sup> und pro Stunde 2,5 µg aus dem Pflaster diffundieren (Freye 2002).

Das Matrixpflaster ist in 5 Pflastergrößen erhältlich (5,25, 10,5, 21, 31,5, 42 cm<sup>2</sup> entsprechend 12, 25, 50, 75 und 100 µg/h) (Rote Liste 2010). In der Form des Matrixpflasters ist die Einführung eines Pflasters mit der Abgaberate von 12 µg/h relativ neu (Janssen-Cilag 2008). Diese Größe ist hilfreich zur Ersteinstellung von Schmerzpatienten ohne vorherige Opioidmedikation.

### 1.6.6. Anwendung

Das Fentanyl-TTS-Pflaster ist bei Patienten indiziert, bei denen chronische Schmerzen der WHO Stufe 3 klassifiziert sind. Es darf nicht zerschnitten und nicht in ein Bestrahlungsfeld geklebt werden. Da Hitzequellen die Diffusion des Fentanyls durch die Haut beschleunigen, sollte der Patient Heizkissen, Wärmelampen oder ähnliches sowie eine intensive Sonneneinstrahlung und Saunagänge vermeiden. Bei hohem Fieber bedarf es möglicherweise einer Dosisreduktion, da sich bei einer Temperatur der Haut von 40°C die Fentanylkonzentration im Blut erhöhen könnte (Freye 2002).

Bei der Schmerztherapie ist es deshalb wichtig, dass der behandelnde Arzt den Patienten über die richtige Anwendung von Schmerzplastern aufklärt. Nicht selten kommt es durch fehlerhafte Pflasteranwendung oder Missbrauch von alten Pflastern zu Todesfällen (Tank et al. 2007).

### 1.6.7. Kontraindikationen

Die Gabe von Fentanyl-TTS ist bei Patienten mit einer Tumorkachexie, bei Patienten mit Schmerzen, für die Opioide nicht erforderlich sind, bei Patienten mit Hauterkrankungen, die eine transdermale Applikation unmöglich machen und bei Patienten mit bekannten allergischen Reaktionen auf Opioide sowie Patientinnen in Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (Freye 2002).

### 1.6.8. Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Gabe von anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln wie z.B. Opioiden, Sedativa, Hypnotika, Allgemeinanästhetika, Muskelrelaxanzien,

## **Einleitung**

Phenothiazinen, Tranquilizern, sedierenden Antihistaminika und Alkohol, kann sich die sedierende Wirkung von Fentanyl verstärken. Nebenwirkungen wie Atemdepression und Blutdruckveränderungen können verstärkt werden oder in einer tiefen Sedierung, Koma oder Tod enden.

Da Fentanyl schnell und extensiv hauptsächlich über das Cytochrom-P450-3A4 metabolisiert wird, kann eine gleichzeitige Gabe von Cytochrom-P450-3A4-Inhibitoren zu einem Anstieg der Plasmakonzentration führen. Dies kann eine Verstärkung oder Verlängerung der therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen verursachen (Janssen-Cilag 2006).

### **1.6.9. Unterschiede gegenüber herkömmlicher Opioid-Applikation**

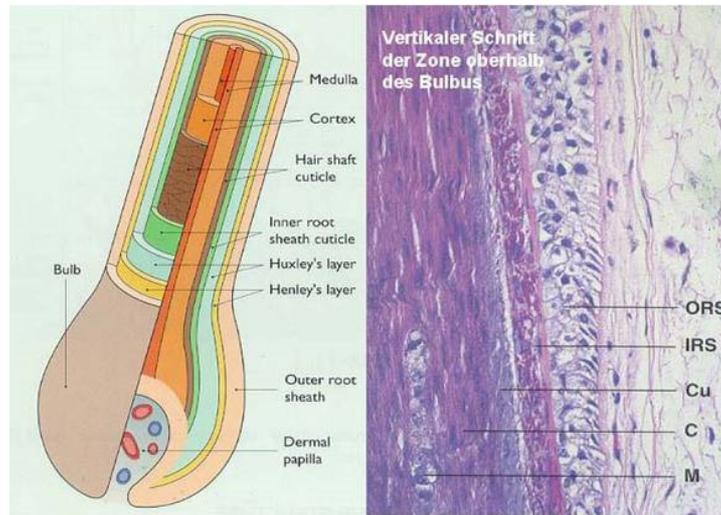
Zu beachten ist, dass die Plasmakonzentration des Fentanyls bei der transdermalen Applikation wegen des aufgebauten Hautdepots langsamer als bei parenteraler Applikation sinkt. Fentanyl-TTS ist neben Buprenorphin-TTS in der Stufe 3 des WHO-Stufenplans die einzige nicht-invasive Methode, die auch bei Schluckstörungen und gastrointestinalen Resorptionsstörungen angewendet werden kann (Freye 2002). Die unter oralem retardiertem Morphin beobachtete Opstipation ist unter der Therapie von Fentanyl-TTS deutlich geringer (Muijsers u. Wagstaff 2001). Darüber hinaus bilden sich keine pharmakologisch aktiven Metabolite, wie dies bei oralem Morphin der Fall ist. Es besteht ein langes Applikationsintervall von drei Tagen. Die Applikation ist einfach und wird daher gerne von den Patienten akzeptiert (Freye 2002).

## **1.7. Haar**

### **1.7.1. Aufbau**

Das menschliche Haar (der Haarschaft) befindet sich in einer Invagination der Epidermis, dem Haarfollikel (Fritsch 2004). Er wird in drei Kompartimente unterteilt (Abb. 6). Das untere Kompartiment beinhaltet die Region von dermalen Papille und Haarbulbus bis zum Ansatz des M. arrector pili. Das mittlere Segment, Isthmus, besteht aus dem M. arrector pili, der Wulstregion und der Talgdrüse mit Einmündung in den Haarkanal. Der obere Abschnitt, das Infundibulum, reicht von der Einmündung der Talgdrüse in den Follikelkanal bis zur Hautoberfläche. Eine Basalmembran (Glashaut) und eine bindegewebige Wurzelscheide umgeben den Haarfollikel.

## Einleitung



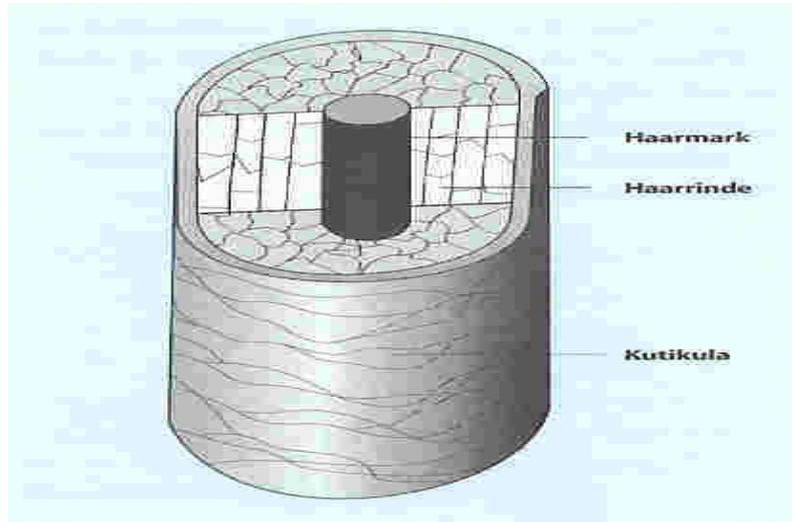
**Abb. 6 Anatomie des Haarfollikels (Powell et al., 2002)**

### 1.7.2. Der Haarschaft

Der Haarschaft liegt im Haarkanal. Er ist das Produkt des Haarfollikels und besteht aus dem Haarmark (Medulla), der Haarrinde (Kortex) und der Kutikula (Abb. 7). Distal ist die Medulla ein luftgefüllter Hohlraum, der nur bei einigen Terminalhaaren nachweisbar ist, zum Teil auch nur abschnittsweise. Die Haarrinde setzt sich aus vollständig keratinisierten, axial ausgerichteten Haarmatrixzellen zusammen, die in der suprabulbär gelegenen Keratinisierungszone verhornen. Die Haarrindenzellen bilden mit ihrer großen Anzahl die Hauptmasse des Haares.

Die äußerste Schicht bildet die Kutikula, die aus flachen, sich überlappenden Kutikulazellen besteht und die Haarrinde vollständig bedeckt. Dachziegelartig überlappen die Zellen in Wachstumsrichtung nach oben absteigend. Zum Bulbus hin liegen sie dem Kortex dicht an.

## Einleitung



**Abb. 7: Aufbau des Haarschafts (Quelle: Wolff und Kunte 2002)**

Wenn Matrixzellen, Rinden- und Kutikulazellen vollständig verhornt sind, bilden sie das sichtbare Haar (Wolff u. Kunte 2002).

Nach der Kutikula des Haarschaftes folgen nach außen dann die innere und äußere Wurzelscheide (Abb. 8) (Baden 1979).

Die Haarfollikel sind von einem dichten Netzwerk aus sensorischen und autonomen Nerven umgeben, die vom Bulbus bis zur Epidermis reichen.

Die Blutversorgung eines Haarfollikels erfolgt aus dem dermalen Gefäßplexus oder direkt durch muskulokutane Arterien und Arteriolen. Um den Haarbulbus und dicht am Isthmus entlang gibt es eine ausgeprägte quer liegende Anastomosierung der längs verlaufenden Arteriolen. In die Papille entspringt eine Gefäßschlinge aus dem subkutanen Gefäßplexus.

Das Haar besteht zu 65–95% aus Protein, einem Wasseranteil von 15–35%, abhängig von der Luftfeuchtigkeit, und einem Lipidanteil von 1–9%. Die Lipide, auch Sebum genannt, werden von den anliegenden Talgdrüsen produziert (Robbins 2002).

# Einleitung

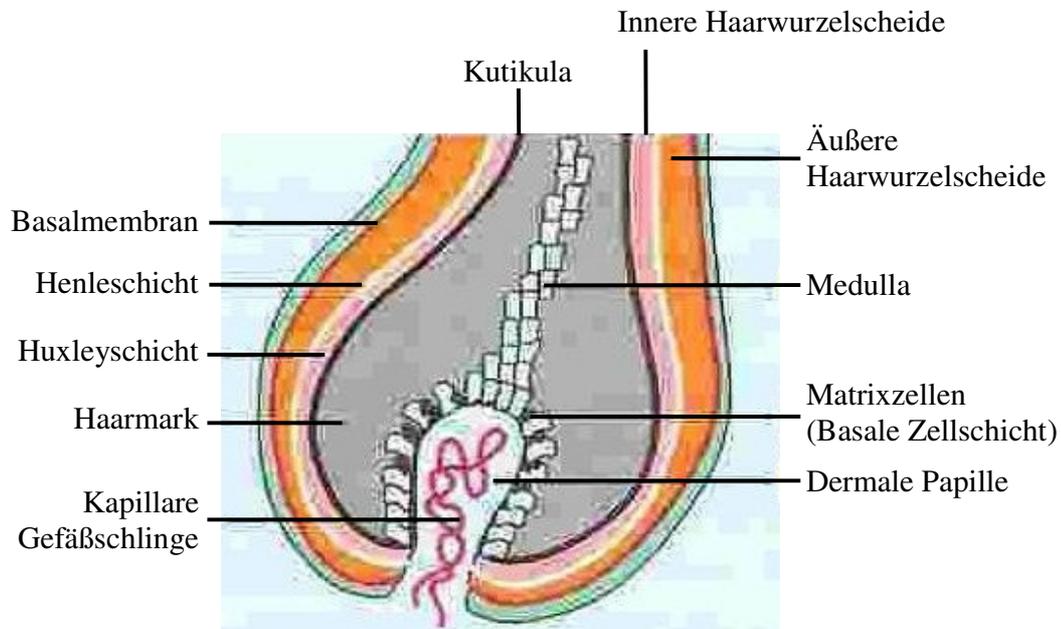


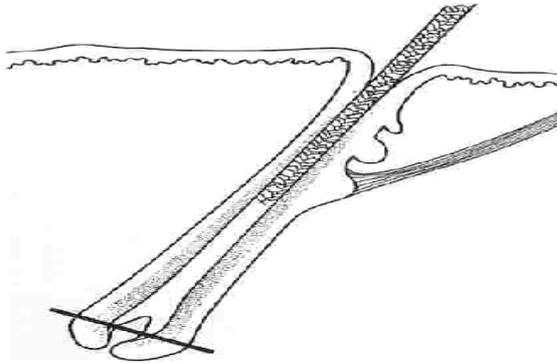
Abb. 8: Anatomie Haarbulbus (Quelle: Wolff und Kunte 2002)

## 1.7.3. Haarabschnitte

### 1.7.3.1. Unterer Abschnitt des Haarfollikels

Im Haarbulbus, dem unteren Teil des Haarfollikels, tritt im Anagenstadium ( siehe Abschnitt 1.7.4. Haarwachstum) die mesenchymale Haarpapille direkt mit der ektodermalen Haarmatrix in Kontakt. In dieser Zone findet die maximale Epithelproliferation statt. Die dermale Haarpapille ist die Steuerungszentrale des Haarfollikels, die hauptsächlich aus mesenchymalen Zellen, den Fibroblasten, besteht. Am oberen Pol ist die Papille von Haarmatrixzellen umgeben. Sie gehören zu den am stärksten proliferierenden Zellen des Menschen (siehe auch Abb. 7) (Wolff u. Kunte 2002). Der Bulbus lässt sich, wenn man im größten Papillendurchmesser eine gedachte Linie zieht, in zwei deutlich unterscheidbare Teile teilen. Dort befindet sich das „kritische Niveau“ nach Auber (Abb. 9). Unterhalb dieser Linie liegen die Matrixzellen, bleiben undifferenziert und zeigen einen raschen Auf- und Abbau. Die Zellen, die oberhalb der Linie liegen, behalten eine gewisse mitotische Aktivität, differenzieren sich und werden zu Zellen des Haarschaftes und der inneren Wurzelscheide (Serri und Cerimele 1979).

## Einleitung



**Abb. 9: Auber'sche Linie (Quelle: Serri F und Cerimele MD in Orfanos 1979)**

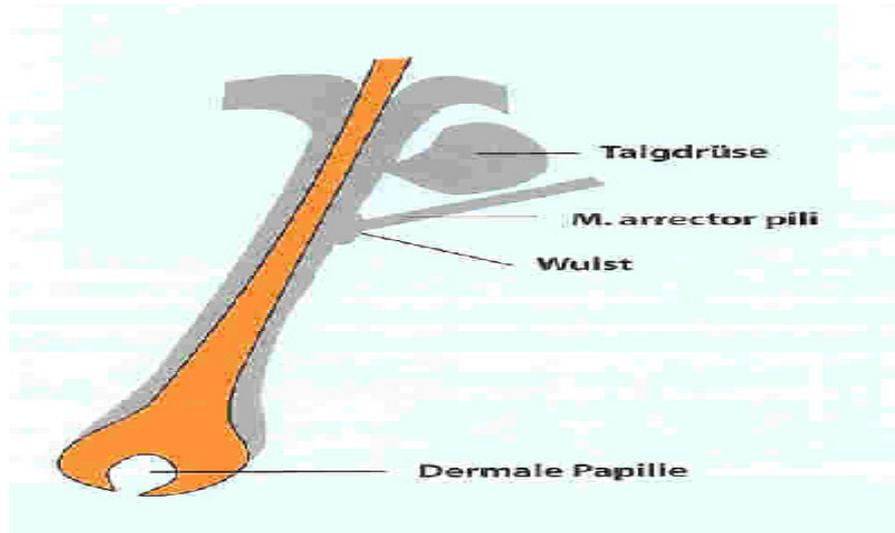
Hier ist im wachsenden Haar eine sehr hohe Zellteilungsrate nachweisbar. Zwischen den Matrixzellen finden sich am oberen Rand der Papille Melanozyten. Ihre Dendriten ragen in die Interzellularräume der Mark- und Rindenzellen der Haarmatrix (Wolff u. Kunte 2002). Das Pigment wird von vorbeiwandernden Matrixzellen aufgenommen. An der Basis des Haarfollikels liegt die Keratinisierungszone. Dort synthetisieren die Zellen Pigment (Melanin) und beginnen zu verhornen („keratinisieren“), wodurch die sogenannten Fibrillen entstehen. Es handelt sich dabei um längliche Fasern. Oberhalb der Keratinisierungszone befindet sich die Aushärtungszone. Dort sterben die Zellen unter Elimination des Zellkerns und Wasser ab (Madea u. Mußhoff 2004). Die Synthese des Melanins, die Melanogenese, findet nur während der anagenen Wachstumsphase statt. Die Farbe des Haares ist abhängig von der Zahl, Verteilung und Dichte der Melanosomen.

### 1.7.3.2. Der Isthmus

Im Isthmus sind der *M. arrector pili*, die Einmündung des Talgdrüsenganges in den Follikelkanal und die Wulstregion enthalten (Abb. 10).

Durch sympathische Kontraktion formt sich die darunter liegende Haut zu einem Hügel und es entsteht die sogenannte „Gänsehaut“, für die jedoch keine Funktion bekannt ist. Gegenüber der Insertion des *M. arrector pili* findet sich am Isthmus eine Ausstülpung der äußeren Wurzelscheide, die Wulstregion, in der die epithelialen Stammzellen des Haarfollikels sitzen.

## Einleitung



**Abb. 10: Isthmus des Haarfollikels (Quelle: Wolff und Kunte 2002)**

Die Talgdrüse liegt oberhalb des Wulstes und sezerniert Lipide und keratinöses Material in den Haarkanal. Die Lipide und das keratinöse Material dienen der Geschmeidigkeit und Stabilität des Haares.

Ab Höhe des Ausführungsganges der Talgdrüse kann die innere Wurzelscheide nicht mehr nachgewiesen werden. Von dort aufwärts wird der Haarkanal von einer epithelialisierten und verhornten äußeren Wurzelscheide ausgekleidet. Kortex und Kutikula des Haares sind im Isthmus bereits vollständig verhornt.

### 1.7.3.3. Das Infundibulum

Das Infundibulum reicht von der Einmündung der Talgdrüse in den Follikelkanal bis zur Epidermisoberfläche. Im Haarkanal befindet sich ein bereits keratinisierter Haarschaft (Wolff u. Kunte 2002).

### 1.7.4. Haarwachstum

Das Wachstum des menschlichen Haares ist kein kontinuierlicher Prozess. Es läuft vielmehr in wiederkehrenden Zyklen ab.

Nach der Bildung des Follikels in der Embryonalphase beginnt der Haarzyklus mit einer Katagenphase. Danach folgt eine Telogenphase und danach eine Anagenphase. Nach der Anagenphase folgt wieder die Katagenphase und dann die Telogenphase und so weiter. Der Haarzyklus wird einerseits durch eine jedem Haarfollikel eigene biologische Uhr gesteuert. Andererseits unterliegt er vielen externen Einflüssen. Dazu gehören

## Einleitung

verschiedene Hormone, Wachstumsfaktoren, Zytokine, Neuropeptide und auch verschiedene Jahreszeiten. Androgene spielen eine spezielle Rolle. Sie fördern in bestimmten Bereichen des Körpers das Haarwachstum, wie in der Bartregion. Sie können dagegen am Kopf Haarausfall induzieren (Wolff u. Kunte 2002).

Haare wachsen im Schnitt einen Zentimeter pro Monat. Zunächst verweilt ein Haar 5 – 7 Jahre in einer Wachstumsphase, der Anagenphase. Die meisten Haare befinden sich in dieser Phase (85-90%). In dieser Phase erhält der Follikel alle benötigten Nährstoffe über feine Blutkapillaren an der Haarpapille. Nach der Anagenphase folgt die Katagenphase von wenigen Wochen, in der sich der Haarfollikel kontrahiert und seine Keratinisierung einstellt. In dieser Phase befinden sich nur 1-3% des gesamten Haaranteils. Nachdem die Blutkapillaren eingeschmolzen sind und die Haarzwiebel degeneriert ist, ruht der Haarfollikel in der Telogenphase, die ungefähr 6 Monate dauert (7-9% der Haare). Nach dieser Zeit beginnt ein neuer Zyklus und das telogene Haar wird von einem neuen Haar aus der Haarwurzel geschoben und fällt aus (Madea u. Mußhoff 2004).

Bei Neubildung eines Haares im Anagen wird dieser Gefäßplexus für jeden Bulbus neu aufgebaut (Wolff u. Kunte 2002).

### 1.7.5. Einzelne Haarkomponenten

Der Haarfollikel lässt sich in verschiedene Regionen einteilen: äußere und innere Wurzelscheide, Kutikula, Cortex und die Medulla. Sie stammen von undifferenzierten Matrixzellen ab.

Als äußere Wurzelscheide wird die Außenumkleidung eines Follikels bezeichnet. Sie geht kontinuierlich in die Epidermis über (Baden 1979) und ist somit Teil des Haarkanals und nicht Teil des Haares. Am Bulbus ist die äußere Wurzelscheide ca. zwei Zelllagen dick, in Richtung Kopfhaut nimmt sie in der Dicke zu. In der äußeren Wurzelscheide finden sich Melanozyten. Oberhalb des Infundibulums setzt sich die Struktur der äußeren Wurzelscheide in die Epidermis fort und ist somit mit ihr identisch. In dem Bereich des Muskelansatzes des *M. arrector pili* ist sie verdickt und bildet die Wulstregion, in der die epithelialen Stammzellen sitzen.

Die innere Wurzelscheide besteht von innen nach außen aus drei Lagen, der Kutikula der inneren Wurzelscheide, die verhornt und einschichtig ist, der Huxleyschen Schicht, die mehrere Zellen breit ist und der Henleschen einlagigen Schicht. Diese drei Schichten werden durch die am äußeren Bulbusrand gelegenen Matrixzellen gebildet (siehe Abb. 7). Die Kutikula der inneren Wurzelscheide ist ebenfalls wie die Kutikula des Haarschaftes dachziegelartig angeordnet, aber ihr entgegen gesetzt, sodass beide Schichten lamellenartig ineinander greifen.

Die Matrixzellen des Bulbus werden von der inneren Wurzelscheide umgeben, die bis zur Einmündung der Talgdrüse, dem Infundibulum, hinauf reicht (Wolff u. Kunte 2002). Die ersten Zellen die verhornen, sind die der inneren Wurzelscheide. Dadurch werden sie starr, ummanteln die Masse der noch plastischen Cortex-Keratinocyten und zwingen sie

## Einleitung

durch die von ihnen gebildeten Röhre. Gleichzeitig mit dem Durchtritt verhornen die Cortex-Keratinocyten in der sogenannten keratogenen Zone, und bleiben fadenförmig permanent erhalten (Fritsch 2004).

Durch die äußere Wurzelscheide wird die innere versorgt. Wenn das Haar aus dem Follikel herauswächst, geht die innere Wurzelscheide verloren und als äußerste Schicht bleibt die Kutikula (Baden 1979).

Morphologisch können fünf Komponenten für jedes menschliche Haar unterschieden werden. Zusätzlich zu den drei Komponenten Kutikula, Cortex und Medulla kommen die Melaningranula und der Zellmembrankomplex hinzu.

Am Haarschaft werden eine äußere Kutikula (Schuppenschicht) und ein zentraler Cortex (Faserschicht) unterschieden. Sie sind untereinander durch zahlreiche Desmosomen verbunden. Dies dient einerseits dem Stoffaustausch, aber auch dem Wachstum des sich neu bildenden Haares, welches durch die Desmosomverankerung in Richtung Kopfhaut mitgezogen wird.

Die flachen keratinisierten Kutikulazellen liegen wie Schuppen dachziegelartig übereinander und bilden so eine ca. 4 µm dicke Schutzschicht. Die Kutikula ist für die tragende Form des Haares verantwortlich und trägt zu den optischen Eigenschaften des Haares, wie Glanz, bei.

Unterhalb der Kutikula befindet sich der Cortex. Er besteht aus parallel angeordneten Proteinfasern, die eine Länge von ca. 100 µm aufweisen. Diese Proteinfasern erscheinen wie teleskopartig aufgebaute Stangen, bestimmen die Dicke sowie die fibrilläre Struktur und abhängig von der Anzahl und Art der Melaningranula auch die Farbe des Haares. Zwischen den fibrillären Filamenten sammelt sich elektronendichtes Material, Intermediärfilament(IF)-assoziierte Proteine. Sie werden neuerdings als Keratin-assoziierte Proteine (KAPs) bezeichnet und bewirken vermutlich die Bündelung der Filamente zu Makrofibrillen. Die Cortexzellen verformen sich im weiteren Verlauf spindelförmig in Längsrichtung und nehmen beim Vorbeiwandern an den Melanozyten Melaningranula auf. Die Pigment- oder Melaningranula werden von den ortständigen hochdifferenzierten Melanozyten synthetisiert. Diese Zellen befinden sich im peripapillären Konus des Haarbulbus.

Im Inneren von Kutikula und Cortex befindet sich die Medulla (das Mark). Sie kann entweder unregelmäßig ausgebildet sein oder aber ganz fehlen. Das Mark ist weniger dicht angeordnet und kann Lufteinschlüsse haben. Es verleiht dem Haar zusätzlich Stabilität und verbessert durch die Lufteinschlüsse die Isolationseigenschaft. Auch das Mark differenziert sich aus den über der Papille liegenden Matrixzellen (Madea u. Mußhoff 2004).

Die Haarfarbe wird vom Gehalt und der Melaninart der Pigmentgranula bestimmt. Diese Granula befinden sich meist im Haarcortex und bestimmen anhand ihrer Verteilung im

## Einleitung

Querschnitt auch die Farbtintensität.

Dunkle Haare enthalten Eumelanin. Im Gegensatz dazu wird die blonde bzw. rötliche Farbe vom Phäomelanin bedingt. Abhängig vom dominierenden Melanintyp und vom Mischungsverhältnis der beiden Pigmente setzt sich die Haarfarbe zusammen. Allerdings kann nicht immer aus der visuellen Einschätzung der Haarfarbe auf die dominierende Pigmentkomponente oder den Gesamtmelaningehalt geschlossen werden. Nach Chevrement (1966) (nach Orfanos 1979) liegt die Ursache für weißes Haar darin, dass Pigment in der Rinde fehlt sowie die Menge an Pigment im Mark gering ist. Im grauen Haar sind die Enzymaktivitäten der Melanogenese erloschen. Es enthält noch zahlreiche Melanozyten, aber die Größe und die Zahl der Melaningranula sind verringert und ihre Reifung ist verlangsamt (Sato et al. 1973 in Orfanos 1979). Die Melanozyten sind ortständige hochdifferenzierte Zellen, die die Pigmentgranula des Haares unter genetischer Kontrolle als Melanoproteine synthetisieren. Sie sind im peripapillären Konus des Haarbulbus lokalisiert. Vorbei wandernde Cortezellen phagozytieren die Pigmentgranula und schließen diese während der Keratinisierung in sich ein (Jimbow et al. 1991 in Madea u. Mußhoff 2004).

Elias et al. (1981) haben für das Stratum corneum der Haut das Zweikomponenten-Modell mit den verhornten Korneozyten als „Backsteine“ und der Interzellulärsubstanz als „Mörtel“ als Grundelemente für die Zellstruktur entwickelt. Aufgrund dessen können wir entsprechend für das Haar als Interzellulärsubstanz den Zellmembrankomplex (ZMK) bestimmen.

Dieser Komplex umhüllt und verbindet die verschiedenartigen Zelltypen im keratinisierten Haar. Es wird davon ausgegangen, dass der ZMK aus den ursprünglichen Zellmembranen und Kittsubstanzen gebildet wird. Im Verlauf der Keratinisierungsprozesse wird der vorherrschende Teil der intrazellulär abgelagerten und sekretorisch in den Interzellulärraum ausgeschleusten Lipide gebildet (Madea u. Mußhoff 2004).

### 1.7.6. Einlagerung von Fremdstoffen in das Haar

Neben den Nährstoffen, die über die Blutkapillaren in der Haarpapille dem Haar zugänglich gemacht werden, können körperfremde Substanzen in das Haar eingelagert werden, die zum Beispiel durch Ingestion, Inhalation oder Injektion in den Organismus aufgenommen wurden. Pötsch et al. (1992) haben mittels subcutaner Depot- und Bolus-Injektion, in diesem Fall Fluorescein, anhand von Untersuchungen am Kaninchen nachgewiesen, dass sich Fremdstoffe in das Haar einlagern.

Auch können durch direkte Aufnahme aus der Umwelt in das keratinisierte Haar körperfremde Substanzen ins Haar eingelagert werden (siehe Abschnitt 1.7.6.5. Das komplexe Inkorporationsmodell).

Über Kontakt mit möglicher drogenhaltiger Emulsion wie Schweiß oder Sebum auf der

## Einleitung

Hautoberfläche oder drogenhaltigen Stäuben oder Gasen, wie zum Beispiel beim Passiv-Konsum von Nikotin oder rauchbaren Drogen, kann das Haar diese Substanzen absorbieren (siehe dazu Abschnitt 1.7.6.7. Fremdstoffaufnahme in das keratinisierte Haar über direkten Kontakt).

Die Aufnahme in das Haar sowie die Retention im Haar wird beeinflusst von der Melanin-Affinität, der Lipophilie und der Basizität der fremden Substanz. Da die Biomembranen für polare Stoffe undurchlässiger sind als für unpolare, finden sich im Haar vermehrt lipophile (polare) Substanzen als hydrophile (unpolare).

Die exakten Mechanismen der Einlagerung von Fremdstoffen in das Haar sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Es lassen sich allerdings anhand der physiologischen Eigenschaften von illegalen Betäubungsmitteln und Medikamenten eine Reihe von Gesetzmäßigkeiten erkennen. Lipophile, basische Substanzen finden sich bevorzugt im Haar, wohingegen saure oder weniger lipophile Substanzen in geringeren Konzentrationen gefunden werden. Binden körperfremde Substanzen an Melanin, lassen sie sich gut im Haar nachweisen. Dies erklärt, warum fast immer eine höhere Konzentration an Muttersubstanz als an Metaboliten im Haar nachgewiesen wird. Bei Substanzen, die eine geringe Proteinbindung aufweisen, wie zum Beispiel Opioide oder Kokain, werden höhere Konzentrationen im Haar nachgewiesen als bei Substanzen wie Cannabis oder Benzodiazepinen.

### 1.7.6.1. Das einfache Inkorporationsmodell

Zur einfachsten Vorstellung zur Einlagerung von Fremdstoffen in das Haar wird die Erklärung genutzt, dass die Fremdstoffe über den Bluttransport in einen anagenen Haarfollikel gelangen (Pötsch 1996). Da das Haar eine Vielzahl an funktionellen Gruppen wie Säuren, Basen und Peptide enthält, können kleine Moleküle gebunden werden (Madea u. Mußhoff 2004). Aus dem Haarfollikel werden die Fremdstoffe in das wachsende, keratinisierende Haar eingeschlossen und mit dem Haar an die Oberfläche transportiert. Dieses Modell basiert auf verschiedenen Regeln des Stofftransports durch Zellmembranen, den Prinzipien des Fremdstoffmetabolismus und der bekannten Melaninaffinität vieler Substanzen. Von Interesse ist vor allem der Stofftransport in die Matrixzellen und die Melanozyten des Haarfollikels. Die Hauptlokalisation der Fremdstoffmoleküle liegt bei diesem Inkorporationsmodell im keratinisierten Haar und hauptsächlich in den Haarproteinen (IFs und KAPs), im Haarpigment (Melaningranula) und in den Haarlipiden (ZMK) (Pötsch 1996).

### 1.7.6.2. Eigenschaften der Fremdstoffen

Durch die Blutversorgung und durch den direkten Anschluss der Haarwurzel an das Flüssigkeitssystem der Haut kann jede Zelle im Haarfollikel in Kontakt mit Pharmaka oder Drogenmolekülen kommen. Der Weg führt über Zellmembranen, deren wesentliches Merkmal eine gute Durchlässigkeit für nicht proteingebundene, undissoziierte, lipophile

## Einleitung

Stoffe ist. Zusätzlich bestimmt das Verhältnis von Lipidfläche zu Porenfläche der jeweiligen Zellmembran die Permeabilität. Dieses Verhältnis kann für verschiedene Zellpopulationen unterschiedlich sein. Neben der Eigenschaft der Zellmembranen und dem Verhältnis der Lipid- zur Porenfläche bestimmt die Moleküleigenschaft der jeweiligen Substanz den Stofftransport. Auch Eiweißbindung, Größe und Geometrie des Moleküls, die chemische Natur funktioneller Gruppen, der Ionisierungsgrad in einem bestimmten pH-Milieu und die Lipophilie der Substanz haben Einfluss auf die Permeabilität (Pötsch 1996).

Bhathnagar et al. (1993) haben festgestellt, dass der intrazelluläre pH-Wert von Melanozyten zwischen 3 und 5 liegt. Nach Robbins (1988) liegt der isoelektrische Punkt von keratinisiertem Haar bei pH 6. Demnach kann hier ein pH-Gradient vermutet werden. Die meisten Pharmaka und illegalen Drogen liegen bei physiologischem pH-Wert (ca. pH 7,4) als schwache Base oder schwache Säure vor. Oft zeigen sie auch eine ausgeprägte Eiweißbindung. Da nur der undissoziierte, nicht eiweißgebundene Teil durch die Zellmembranen diffundieren kann, sind die intrazellulären Konzentrationen insgesamt niedrig. Unter diesen Gesichtspunkten werden lipophile, basische Substanzen bevorzugt in den Haarfollikel aufgenommen und in höheren Konzentrationen nachgewiesen (Pötsch 1996).

### 1.7.6.3. Melanozyten und Matrixzellen

Es ist seit langem bekannt, dass zahlreiche chemisch und pharmakologisch nicht verwandte Substanzen in pigmentiertem Gewebe akkumulieren (Larsson und Tjälve, 1978; Pötsch et al., 1996). Ausschlaggebend für diese Aussage ist, im Falle der Einlagerung von Fremdstoffen ins Haar, einerseits der direkte Kontakt der Haarwurzel an das Flüssigkeitssystem der Haut, sowie andererseits der Anschluß an die Blutversorgung im Haarfollikel, worüber Fremdstoffe eingelagert werden können. Wichtig für die Aufnahme ist die gute Durchlässigkeit aller Biomembransysteme für nicht proteingebundene, undissoziierte, lipophile Stoffe. Die Permeabilität der Biomembranen wird vom Verhältnis von Lipidfläche zu Porenfläche der jeweiligen Zellmembran definiert, welches für die verschiedenen Zellpopulationen unterschiedlich sein kann. Aufgrund der unterschiedlichen Eigenschaften von Melanozyten und Matrixzellen, die einen hochdifferenziert, die anderen nicht differenziert, müssen sowohl Unterschiede im Aufbau der Zellmembran, als auch ein unterschiedliches Aufnahmeverhalten für Fremdstoffe in Betracht gezogen werden (Pötsch et al., 1996). Im Falle der Melanozyten sind diese im Gegensatz zu den differenzierten Matrixzellen des menschlichen Haares undifferenziert und wandern während der Keratinisierung von der Papille aus zum Haarschaft. Auf diesem Weg phagozytieren sie die Pigmentgranula der Melanozyten, schließen sie in sich ein und bestimmen auf diese Weise die Haarfarbe (nach Parakkal, P.F. aus Orfanos, 1979).

Nach dem Gesetz der einfachen Diffusion ist die treibende Kraft für eine Substanz durch eine Zellmembran ein bestehender Konzentrationsgradient. Bei pH-Unterschieden des

## Einleitung

Extra- und Intrazellularraumes häufen sich basische Stoffe in dem Raum mit der höheren H<sup>+</sup>-Konzentration an. Durch den intrazellulären pH-Wert von 3–5 der Melanozyten besteht zur extrazellulären Flüssigkeit ein pH-Gradient, der demnach für die Anhäufung von basischen Stoffen im Zytoplasma verantwortlich ist. Zusätzlich wird durch Bindung an Melaningranula ein permanenter Konzentrationsgradient aufrechterhalten, der zu einem weiteren erhöhten Einstrom basischer Substanzen in die Melanozyten führt (Pötsch et al., 1996).

Da Melanozyten im Gegensatz zu den Matrixzellen ortsständig sind, sind sie bei chronischer Substanzeinnahme während der Reifungsphase der Melanosomen ständig den Fremdstoffen ausgesetzt. Larsson et al. (1979) konnten durch Untersuchungen mit <sup>14</sup>C-Nicotin belegen, dass an der Haarpapille gegenwärtige Fremdstoffe mit einer Melaninaffinität während der Melanogenese an Melaninpolymere gebunden und Melanosomen damit beladen werden. Von vorbeiwandernden Matrixzellen, die zur Keratinisierungszone ziehen, werden diese reifen, mit Fremdstoffen gefüllten Melanosomen aufgenommen. Dadurch enthalten die Matrixzellen einen erhöhten Gehalt an Fremdstoffen. Da pigmentierte Haare eine höhere Konzentration an Fremdstoffen aufweisen als nicht pigmentierte Haare, kann diese Besonderheit auf diese Weise erklärt werden. Nicht pigmentiertes Haar kann jedoch auch Fremdstoffe aufweisen. Diese finden sich vorwiegend in Haarproteinen und -lipiden, wie in Abschnitt 1.7.6.4. erklärt wird (Madea u. Mußhoff 2004).

### 1.7.6.4. Konservierung der Fremdstoffe

Der Verbleib der fremden Substanzen im Haar ist hauptsächlich durch die Vorgänge bei der Keratinisierung bestimmt. Oberhalb der Auber'schen Linie bis in die Keratinisierungszone nimmt die Anzahl an Desmosomen stark ab, so dass ein Stofftransport zwischen den Haarzellen in diesem Bereich nur noch eingeschränkt möglich ist. Eine Rückdiffusion der Fremdstoffe aus den Matrixzellen oberhalb dieses Bereiches in die systemische Blutzirkulation ist nicht wahrscheinlich, hauptsächlich wegen der beginnenden und fortschreitenden Dehydratisierung sowie der Differenzierung und Keratinisierung der Matrixzellen.

Die Keratinisierung ist in ihren hochkomplexen Vorgängen im Einzelnen noch nicht vollständig aufgeklärt. Es wird davon ausgegangen, dass die Matrixzellen nahezu alle ihre Zellorganellen verlieren und die Nukleinsäuren abgebaut werden.

Mit fortschreitender Keratinisierung werden die Zellen von den Haarproteinen IFs und KAPs ausgefüllt und bieten zahlreiche Bindungsstellen für ionische Fremdstoffe. Da viele Fremdstoffe an Phospholipide binden, wird vermutet, dass sie sich auch in den Zellmembranen der Matrixzellen einlagern und letztendlich in den ZMK des Haares gelangen (Madea u. Mußhoff 2004).

## Einleitung

### 1.7.6.5. Das komplexe Inkorporationsmodell

Dem einfachen Modell gegenüber steht das Modell der komplexen Inkorporation. Dieses geht davon aus, dass nachweisbare Fremdstoffe im Haar insbesondere aus einer Belastung des Gesamtorganismus resultieren. Es impliziert einerseits die Aufnahme von Fremdstoffen über den Mechanismus des einfachen Inkorporationsmodells wie über die Blutversorgung nach aktivem Konsum oder über das interstitielle Flüssigkeitssystem der Haut. Andererseits besteht die Möglichkeit der direkten Stoffantragung an das bereits keratinisierte Haar aus der Umwelt durch Kontakt mit Körperflüssigkeiten, Stäuben, Aerosolen oder Lösungen. Dieser Gedanke beinhaltet das Eindringen der Fremdstoffe in das bereits keratinisierte Haar sowohl im intradermalen Verlauf der Haarwachstumsstrecke als auch nach Erreichen der Hautoberfläche. Prinzipiell können neben den genannten Mechanismen Fremdstoffe auch durch Talg, Schweiß oder durch die Epidermis bzw. das Stratum corneum in das Haar aufgenommen werden. Der Ionenaustauschmechanismus und das saure pH-Milieu im Inneren der Keratinfasern ermöglichen, dass schwache Basen, die in keratinisierte Haarabschnitte eingewandert sind, dort in protonierter Form vorliegen und bevorzugt an der keratinisierten Haarmatrix gebunden werden (Madea u. Mußhoff 2004). Untersuchungsergebnisse zeigten, dass organische Fremdstoffe in Gegenwart von Wasserstoffmolekülen radial ins keratinisierte Haar eindringen können (siehe Abschnitt: 1.7.6.7. Fremdstoffaufnahme in das keratinisierte Haar über direkten Kontakt).

### 1.7.6.6. Endogene und exogene Aufnahme von Fremdstoffen ins Haar

Das einfache Inkorporationsmodell erklärt die Fremdstoffaufnahme ins Haar durch endogene Prozesse, das heißt über den anagenen Haarfollikel. Ergänzend dazu verfolgt das komplexe Inkorporationsmodell die zusätzliche Möglichkeit der exogenen Aufnahme von Fremdstoffen in das schon keratinisierte Haar.

In wissenschaftlichen Diskussionen werden diese beiden Positionen weiterhin vertreten. Baumgartner et al. (1989) sind der Auffassung, dass Fremdstoffe unter Zugrundelegung des einfachen Diffusionsmodells über die Haarwurzel aufgenommen werden. Exogen zugeführte Substanzen können durch Waschprozesse herausgewaschen werden. Blank und Kidwell (1992) dagegen unterstützen durch die Ansicht der exogenen Fremdstoffaufnahme in das bereits keratinisierte Haar das Modell der komplexen Inkorporation. Hierbei sind die Stoffantragungen aus den Hautausscheidungsprodukten von den direkten aus der Umwelt durch Stäube, Aerosole, Gase oder Lösungen zu unterscheiden (Madea u. Mußhoff 2004).

Der Emulsionsfilm der Haut, der sich zu einem kleinen Teil aus epidermalen Lipiden und zu einem großen Teil aus Talglipiden, der Perspiratio insensibilis und dem Schweiß zusammensetzt, füllt die Trichteröffnung des Follikels aus und ummantelt die kopfhautnahen Abschnitte. Fremdstoffe, die sich in diesem Emulsionsfilm befinden, können auch bis zum Haarbulbus penetrieren und dort follikulär aufgenommen werden

## Einleitung

(Lademann et al. 2003). Die Ausscheidung von zum Beispiel illegalen Drogen über den Talg dauert im Gegensatz zur Ausscheidung über Schweiß viele Tage. Durchschnittlich werden in der Literatur zwischen 12 und 25 Tage angegeben (Downing et al. 1977; Plewig u. Christophers 1974). Die Ausscheidung der Fremdstoffe über den Schweiß dauert nur wenige Stunden.

### 1.7.6.7. Fremdstoffaufnahme in das keratinisierte Haar über direkten Kontakt

Fremdstoffe aus der Umwelt, die als Aerosole, Stäube oder Gase auf die menschliche Körperoberfläche gelangen, können in Körpersekreten emulgiert, solubilisiert und in dieser Form über die Haut resorbiert werden. Nach Cornelis' (1972) Auffassung verhält sich keratinisiertes Haar wie ein Ionenaustauscher. In naturbelassenem Haar liegt ein Überschuss an negativen Ionen vor, die meist durch kleine Gegenionen wie Natriumionen neutralisiert werden. Diese Natriumionen können durch andere Ionen ersetzt werden. Eine Studie von DeLauder und Kidwell (2000) mit der basischen Modellsubstanz Rhodomil hat gezeigt, dass organische Fremdstoffe in Anwesenheit von Wasserstoffmolekülen in das keratinisierte Haar eindringen können. Kijewski (1993) hat herausgefunden, dass Ionen mit einem Radius von weniger als 0,4 nm ungehindert in naturbelassenes Haar eindringen können, für größere Ionen kommt es zu einer sterischen Hemmung. Prinzipiell ist damit ein Eindringen organischer Substanzen aus Schweiß und Talg ins Haar möglich.

Die Aufnahme und das Ausmaß von Fremdstoffen aus der Umwelt hängen von der Art und Dauer der Exposition, der Konzentration und der Struktur der betreffenden Substanzen wie auch von der morphologischen Beschaffenheit der Haare ab.

### 1.7.7. Das Haar als „Fahrtenschreiber“

Als „Fahrtenschreibermodell“ gilt die Vorstellung, dass Fremdstoffe, die nach Exposition im Haarfollikel aufgenommen und während der Keratinisierung konserviert wurden, in der Haarfaser fixiert bleiben und durch das Haarwachstum weiter transportiert werden. Retrospektiv ist es dadurch möglich, einerseits Informationen über eine Fremdstoffexposition in bestimmten Zeitabschnitten zu gewinnen, andererseits kann auch der zeitliche Verlauf einer Substanzeinlagerung anhand einer Haarprobe rekonstruiert werden.

Weiterhin wird angenommen, dass es eine Beziehung gibt zwischen dem Ausmaß der Fremdstoffbelastung des Organismus und der resultierenden Konzentration im Haar. Bei chronischem Konsum wird davon ausgegangen, dass die Fremdstoffeinlagerungen in das Haar sehr dicht aufeinander folgen, und dass das Haar, welches im Expositionszeitraum gebildet wird, kontinuierlich belastet wird. In solchen Fällen können längere Haarabschnitte untersucht werden. Bei einmaligem Konsum ist die gezielte Untersuchung eines Haarsegments nötig, da bei Verwendung eines längeren Haarabschnitts ein Verdünnungseffekt durch unbelastete Haaranteile auftreten kann und

## **Einleitung**

dadurch Fremdstoffeinlagerungen nicht mehr nachweisbar sein können.

Von besonderer Relevanz ist die Annahme, dass das Kopfhaar mit einer Geschwindigkeit von einem Zentimeter pro Monat wächst. In der Praxis bestehen allerdings selbst bei haargesunden Personen große, biologisch bedingte inter- und intraindividuelle Unterschiede in der Haarwachstumsgeschwindigkeit. Es wird angenommen, dass diese Variabilität bei Drogenabhängigen und medikamentös behandelten Personen noch größer ist (Madea u. Mußhoff 2004). Zur Abschätzung des individuellen Haarwachstumsfensters helfen Blondierungsmarkierungen Irrtümer zu vermeiden, wie Pötsch et al. (1996) es durchgeführt haben. Als Ergebnis fanden sie heraus, dass es sinnvoller ist, von einem Wachstumsbereich von 9 – 13 mm in 28 Tagen zu sprechen, als pauschal eine Wachstumsrate von einem Zentimeter pro Monat anzunehmen.

# Fragestellung

## 2. Fragestellung

Gelegentlich werden bei Todesfällen so hohe Fentanylkonzentrationen im Blut gefunden, dass sie den Verdacht erwecken, als Todesursache angesehen werden zu müssen, zumindest, falls keine Toleranz vorgelegen hat.

Um diese Fälle weiter aufzuklären und um Hinweise auf eine vorbestehende Toleranzentwicklung herauszufinden, bieten sich Haaranalysen an, sofern transdermal appliziertes Fentanyl in die Haare eingelagert wird.

Hierzu sollte geprüft werden:

- Kann Fentanyl nach transdormaler Applikation in den Haaren nachgewiesen werden?
- In welchem Bereich liegen die Fentanyl-Konzentrationen im Haar nach einer Schmerztherapie mit Durogesic®-Pflastern?
- Besteht eine Korrelation zwischen der applizierten Dosis und der Konzentration in den Haaren?
- Lassen sich analytisch Anhaltspunkte für eine längerfristige, eventuell auch in steigender Dosierung durchgeführte Fentanylapplikation gewinnen?

Hierzu sollten die Haare von Patienten, die mit Fentanyl-Pflastern behandelt wurden, qualitativ und quantitativ auf Fentanyl untersucht werden.

Als empfindlichste Nachweismethode sollten die Methoden der LC/MS eingesetzt werden.

Für die Untersuchung Lebender wurde die Genehmigung der Ethikkommission eingeholt.

# Material und Methoden

## 3. Material und Methoden

### 3.1. Geräte

- LC/MS (Finnigan LCQDuo) Thermoquest, San Jose, CA, USA
- Schüttler: Schüttelmaschine LS 20, Gerhardt, Bonn, D
- Vortex: Vortex Genie 2, Scientific Industries Inc, Bohemia, N.Y. 11716 USA
- Zentrifuge: Heraeus Sepatech, Omnifuge 2.0 RS, Medstad, Quebec, CAD
- Heizblock: Thermolyne Corporation, Iowa, USA
- pH-Meter: Knick Labor-pH-Meter 765 Calimatic, Knick Elektronische Messgeräte GmbH, Berlin, D
- Laborwaage: Sartorius Research 160 P, Sartorius AG, Göttingen, D

### 3.2. Chemikalien

- Sample solvent LC/MS (10% Acetonitril, 0,05% Essigsäure, 90% Wasser), alle Lösemittel und Säuren LC/MS-reagent-grade Sigma-Aldrich, Buchs, CH
- Aceton (ACN) und Methanol p.a. Mellinckodt, Baker BV, Deventer NL

## **Material und Methoden**

- Dichlormethan, Natronlauge p.a. 1 mol/l,  
HCl p.a., Cyclohexan p.a. Merck, Darmstadt, D
- Stickstoff 5.0, verdichtet, N<sub>2</sub> 99,999% TMG GmbH, Krefeld, D
- 1-Chlorbutan p.a. Merck-Schuchardt,  
Hohenbrunn, D

### **3.3. Verbrauchsmaterialien**

- Zentrifugengläser Assistent, Glaswarenfabrik  
Karl Hecht KG, Sondheim,  
Rhön, D
- Gewindeflaschen mit konischem Boden Science Support,  
Burgwedel, D
- GC-Vials mit Inserts Varian Deutschland GmbH,  
Darmstadt, D
- Flachbodengläschen Werner Hassa GmbH,  
Lübeck, D
- Einmalpipetten Sarstedt, Nümbrecht, D

### **3.4. Arbeitsmaterialien**

#### **3.4.1. Haarproben**

- Leerhaare für Eichkurvenmessungen (siehe 3.6.1.)
- Probandenhaare (siehe 3.6.1.)

#### **3.4.2. Referenzsubstanzen**

- Fentanyl (100µg/ml) Promochem, Wesel, D
- Fentanyl-D<sub>5</sub> (100µg/ml) Promochem, Wesel, D

## **Material und Methoden**

### 3.4.3. Arbeitslösungen

- Fentanyl (1ng/μl) Stammlösung 1:100 verdünnen:  
10μl Fentanyl-Stammlösung + 990μl ACN/H<sub>2</sub>O  
50:50
- Interner Standard:  
Fentanyl-D<sub>5</sub> (1ng/μl) Stammlösung 1:100 verdünnen:  
10μl Fentanyl-D<sub>5</sub>-Stammlösung + 990μl ACN/H<sub>2</sub>O  
50:50

Alle Lösungen werden bei +4°C im Kühlschrank gelagert.

### 3.4.4. LC/MS - Materialien

- Säule: Varian Polaris 250x4,6 mm Varian Deutschland GmbH,  
Darmstadt, D
- Laufmittel (mobile Phase LC/MS):
  - Laufmittel Kanal A: Wasser/0,05% Essigsäure
  - Laufmittel Kanal B: Acetonitril 0,05% Essigsäure

### 3.5. Software

- Valistat® Arnecon GmbH, 69150  
Walldorf

### 3.6. Methoden

Das Prinzip der Methode ist die Solubilisierung der Haare in Natronlauge. Es folgt eine Flüssig-Flüssig-Extraktion und anschließende LC/MS-Analyse.

#### 3.6.1. Materialgewinnung

Das Material besteht aus Haaren von 120 Verstorbenen aus dem Krematorium Öjendorf in Hamburg und dem Institut für Rechtsmedizin Hamburg, die zu Lebzeiten mit Durogesic®-Pflastern therapiert wurden. In die Studie wurden außerdem 13 lebende Patienten aus der Schmerzklinik des UKE, die ebenfalls mit Durogesic®-Pflastern therapiert wurden, mit einbezogen.

## Material und Methoden

Den Verstorbenen wurde jeweils eine mindestens bleistiftdicke Haarsträhne möglichst nahe der Kopfhaut entnommen, um die aktuellste Konzentration an Fentanyl in den Haaren nachweisen zu können. Das kopfhautnahe Ende der Haarsträhne wurde mit einem Bindfaden markiert, um bei der Probenaufbereitung aus dem jüngsten Zentimeter die Fentanylkonzentration bestimmen zu können.

Bei den lebenden Patienten wurden mehrere kleine Strähnen entnommen, die zusammen die Dicke eines Bleistiftes ergaben. Diese Strähnen wurden am Hinterkopf unter dem Deckhaar möglichst kopfhautnah abgeschnitten, um keine sichtbaren kahlen Stellen zu hinterlassen.

Die Probandendaten sowie die Haarproben wurden pseudonymisiert und die Haare in beschrifteten Alufolienblättchen bei Raumtemperatur verwahrt.

Das Haarmaterial für die Kalibrierkurven und die Qualitätskontrollen wurde von freiwilligen Spendern gewonnen. Die sogenannten Leerhaare mussten frei von Chemikalien, Färbemitteln oder Drogen sein und wurden vor Verwendung dahingehend geprüft.

Vor der Probengewinnung bei den Verstorbenen wurde das Einverständnis der Angehörigen eingeholt. Über die Hausärzte, die ebenfalls von den Angehörigen mitgeteilt wurden, konnte die Anamnese für nahezu alle verstorbenen Probanden erhoben werden. Die Anamnese der lebenden Probanden konnte direkt erhoben werden.

### 3.6.2. Probenvorbereitung

Von den Haarproben wurde zunächst der jüngste kopfhautnaheste Zentimeter abgeschnitten und in ein beschriftetes Zentrifugenglas überführt. Je nach Haarmenge wurde eine Rückstellprobe der gesamten Haarlänge zurückgelegt. Die Schere und Pinzette wurden nach Verwendung gründlich mit Methanol gereinigt.

Der zu untersuchende Abschnitt wurde nacheinander mit Aqua destillata, Aceton und Dichlormethan gewaschen. Nach Zugabe von jeweils ca. 2 ml Lösungsmitteln wurde mit dem Schüttler für 10 min. geschüttelt und danach für 5 min. bei 5000 rpm zentrifugiert. Danach wurde der Überstand mit Einmalpipetten entnommen und im Falle von Aqua destillata und Aceton verworfen. Der Überstand des Dichlormethan wurde in ein Flachbodengläschen überführt, bei Raumtemperatur abgedampft und für mögliche weitere Untersuchungen asserviert.

Die Haare wurden unter dem Abzug für ein bis zwei Tage getrocknet.

Um das reale Gewicht der Haare zu ermitteln wurden die Zentrifugengläser vor Verwendung leer mit einer Präzisionswaage gewogen und das Gewicht notiert. Danach wurden die Zentrifugengläser mit den getrockneten Haaren gewogen und die Tara abgezogen, so dass das tatsächliche Gewicht der eingesetzten Haare ermittelt werden konnte. Die Zieleinwaage lag bei ca. 50 mg.

## Material und Methoden

### 3.6.3. Probenaufbereitung

Die Aufarbeitung der Haare erfolgte in Anlehnung an eine Methode die durch Herrn Dr. Schütz für die Rechtsmedizin Kiel etabliert wurde:

Die gewaschenen und getrockneten Haare wurden mit jeweils 10 µl Fentanyl-D<sub>5</sub> [1ng/µl] als internen Standard (I.S.) versehen, und 2 ml NaOH 1 Mol/L wurden zugegeben. Für ca. 2 Stunden wurden diese Gläser dann bei 70°C in einem Heizblock unter regelmäßigem Schwenken aufgelöst.

Nach dem Abkühlen wurden der aufgelösten Haar-NaOH-Lösung 2 ml Chlorbutan hinzugefügt und für ca. 10 min. auf einem Schüttelgerät geschüttelt.

Nach dem Schütteln wurden die Proben für 5 min. bei 5000 rpm zentrifugiert. Der Chlorbutan-Überstand (in dem das extrahierte Fentanyl und der I.S. enthalten waren) wurde in ein neues beschriftetes Zentrifugenglas überführt. Danach wurden 2 ml HCl 1 N hinzugefügt, für 10 min. geschüttelt und für 5 min. bei 5000 rpm zentrifugiert, um die Zielanalyten in die HCl-Phase zu überführen. Der Überstand in Form von Chlorbutan wurde verworfen.

Danach wurde die Probe mit ca. 2,5 ml NaOH in ein alkalisches Milieu überführt und der pH-Wert kontrolliert (Soll = pH <7,4). Gegebenenfalls wurde weiteres NaOH hinzugefügt.

Zum Schluss wurde zur weiteren Aufreinigung in die alkalische Lösung 2 ml Cyclohexan gegeben, 10 min geschüttelt, 5 min bei 5000 rpm zentrifugiert und der Überstand in Form von Cyclohexan sauber abgenommen und in ein Chromachol-Gläschen überführt. Die Cyclohexanphase mit Fentanyl und Fentanyl-D<sub>5</sub> wurde unter N<sub>2</sub> bei 40°C eingedampft. Anschließend wurden die Proben in 200 µl „sample solvent“ aufgenommen und kurz mit dem Vortex geschüttelt.

100 µl der aufgearbeiteten Probe wurden zum Schluss in ein GC-Vial mit Insert pipettiert und verbördelt.

Parallel zu jeder Versuchsreihe wurden je eine Qualitätskontrolle mit 5 ng Fentanyl/50 mg Leerhaar und je eine Qualitätskontrolle mit 20 ng Fentanyl/50 mg Leerhaar durchgeführt.

# Material und Methoden

## 3.7. LC/MS-Methode

### 3.7.1. Grundlagen der LC/MS - Analyse

Die Massenspektrometrie (MS) ist die spezifischste Methode für die Detektion und Identifizierung organisch-chemischer Verbindungen. Sie kann nicht nur Informationen über das Molekulargewicht liefern, sondern auch durch die Bildung charakteristischer Fragmente Informationen über die chemische Struktur bieten.

Durch die Kombination leistungsfähiger chromatographischer Trennverfahren wie der Flüssigchromatographie (LC) mit der MS verbinden sich hohe Trennleistung und Empfindlichkeit mit hoher Spezifität.

Die LC ist eine Trennmethode für eine große Anzahl organisch-chemischer Verbindungen. Sie erlaubt im Gegensatz zur Gaschromatographie auch die Trennung schwer flüchtiger Verbindungen wie polare und/oder höhermolekulare Stoffe.

Die Entwicklung der Massenspektrometrie (MS) ereignete sich in den Jahren von 1907 bis 1919 durch J. J. Thomson und F.W. Aston. Deren Absicht war es, Isotope zu trennen und dadurch zu identifizieren.

Um 1960 ff. wurde die MS zur Errechnung von elementaren Zusammensetzungen durch Molmassenbestimmung in die organische Chemie eingeführt. Darüber hinaus ist sie die spezifischste Methode für die Detektion und Identifizierung organischer Verbindungen. Die Bestandteile eines MS sind ein Einlasssystem, eine Ionenquelle, ein Analysator und ein Detektor.

Durch Kombination leistungsfähiger chromatographischer Trennverfahren wie die Gaschromatographie (GC) und die Flüssigchromatographie (LC) mit der MS ist es möglich, hohe Trennleistung und Empfindlichkeit mit hoher Spezifität und Universalität zu verbinden, so dass sie für die Analytik komplexer Stoffgemische in biologischer Matrix prädestiniert ist.

Gerade bei forensisch-toxikologischen Analysen, die unter anderem zur Beurteilung des Einflusses von Alkohol, Drogen oder Arzneistoffen auf z.B. die Fahrtüchtigkeit, zur Feststellung der Schuldfähigkeit von Straftätern oder auch zum Beweis von Verstößen gegen das Betäubungsmittelgesetz dienen, müssen die angewandten Methoden wegen der mitunter weitreichenden medizinischen bzw. juristischen Konsequenzen eine zweifelsfreie Identifizierung und präzise Quantifizierung ermöglichen (Maurer, 2002), welche durch die MS-Methode erreicht wird.

## Material und Methoden

### 3.7.2. Apparative Bedingungen

- Instrumentenmethode: varianpolaris\_fentanylms2.mth
- HPLC: Laufzeit 6 min., isokratische Elution mit 1,0 mit 1,0 ml/min, 60% von Laufmittel A, 40 % von Laufmittel B, Injektionsvolumen 20 µl
- MS:
  - Scanevent 1: TIC MS/MS m/z 337,2, Isolationsbreite 1,0, Scanbereich m/z 90-400 Relative Kollisionsenergie 35%
  - Scanevent 2: TIC MS/MS m/z 342,2, Isolationsbreite 1,0, Scanbereich m/z 90-400 Relative Kollisionsenergie 35%
- Tune-File: fentanyltune15032007polaris.LCQtime
- Auswertionen:
  - Fentayl: m/z 188
  - Fentanyl-D<sub>5</sub>: m/z 188

### 3.8. Auswertung

Die Auswertung der Proben erfolgte über Kalibrierkurven.

Aus der Kalibrierkurve wurden die Quotienten der Flächen von Fentanyl zum internen Standard Fentanyl-D<sub>5</sub> ermittelt und gegen die Konzentration der Kalibrierkurven aufgetragen.

Zur Erstellung der Kalibrierkurven zur Auswertung wurden 8 Proben nach zuvor beschriebener Methode aufgearbeitet. Hierzu wurde Leerhaar verwendet, welches mit 0 ng, 1 ng, 5 ng, 20 ng, 50 ng, 65 ng, 80 ng und 100 ng Reinsubstanz Fentanyl pro 50 mg Haar dotiert wurde.

## Material und Methoden

### 3.8.1. Umrechnung auf 1 mg Haar

Für die Extraktion wurden jeweils ca. 50 mg Probenmaterial eingewogen und mittels LC/MS die enthaltene Fentanylkonzentration in ng ermittelt. Um für die Auswertung die Konzentration in ng / 1 mg Haar zu ermitteln, muss auf 1 mg Haar umgerechnet werden:

$$\frac{\text{ermittelte Konzentration in ng}}{\text{-----}} = \text{Konzentration in ng / 1 mg Haar}$$

50

Um schließlich die tatsächliche Konzentration in der gemessenen Haarprobe zu erhalten, muss der Wert in ng/mg noch auf die tatsächlich eingewogene Haarmenge umgerechnet werden.

### 3.9. Validierung der Methode

Ziel der Validierung ist es, zu bestätigen, dass die eingesetzte Methode für die speziellen Anforderungen zur Bestimmung von Fentanyl im Haar geeignet ist. Außerdem zeigt die Validierung, dass das Verfahren den Erfordernissen entspricht.

Dazu wurden die Linearität, die Genauigkeit, die Präzision, die Richtigkeit, die Nachweisgrenze, die Bestimmungsgrenze und die Wiederfindung bestimmt.

Nach Auswertung der Proben wurden die Parameter der Validierung mit dem Programm Valistat® ermittelt.

#### 3.9.1. Linearität der Kalibration

Die Linearität einer analytischen Methode ist ihre Fähigkeit, innerhalb eines gegebenen Bereiches Testergebnisse zu liefern, die direkt proportional zur Konzentration des Analyten in der Probe sind.

Der Kalibrationsbereich einer analytischen Methode ist das Intervall zwischen oberer und unterer Konzentration bzw. Menge des Analyten in der Probe. Für dieses Intervall kann durch die Validierung ein geeignetes Maß an Präzision, Richtigkeit und Linearität gezeigt werden (Peters et al. 2009).

Dafür wurden 3 Kalibrierkurven mit jeweils 7 Kalibrierpunkten unter Verwendung des internen Standards Fentanyl-D<sub>5</sub> nach oben aufgeführter Methode angefertigt.

Hierzu wurde Leerhaar verwendet, welches mit 0 ng, 0,25 ng, 1 ng, 5 ng, 10 ng, 15 ng und 20 ng Reinsubstanz Fentanyl pro 50 mg Haar dotiert wurde.

## Material und Methoden

### 3.9.2. Genauigkeit

Unter der Genauigkeit versteht man den Abstand eines einzelnen Wertes vom Sollwert, der durch systematische (Bias) und zufällige (Präzision) Fehler hervorgerufen wird (Peters et al. 2009).

Die Genauigkeit wird durch Bestimmung der Präzision und Richtigkeit ermittelt. Um die Präzision und die Richtigkeit zu bestimmen, wurden zusätzlich zu den Kalibrierkurven 4 Qualitätskontrollen in 0,1 µg/g und 0,4 µg/g in Doppelbestimmung an 4 verschiedenen Tagen durchgeführt.

#### 3.9.2.1. Richtigkeit und Präzision

Die Richtigkeit stellt den Abstand des Mittelwertes vom Sollwert dar. Das Ausmaß wird gewöhnlich in Form eines systematischen Fehler (Bias) ausgedrückt. Zur Bestimmung der Richtigkeit muß eine ausreichend große Anzahl an Messwerten berücksichtigt werden.

Unter der Präzision versteht man den Grad der Streuung der einzelnen Werte um den Mittelwert (Peters et al. 2009).

#### 3.9.3. Bestimmungsgrenze und Nachweisgrenze

Die Nachweisgrenze stellt den kleinsten Analytgehalt dar, der mit einer vorgegebenen Sicherheit P vom Leerwert zu unterscheiden ist. Besitzt eine Probe genau diesen Gehalt des Analyten, so wird in 50% aller Fälle der konkrete Messwert kleiner sein als die Nachweisgrenze (beta-Fehler) (Peters et al. 2004). Erhält man bei einer Analyse Messwerte über der Nachweisgrenze, kann mit einer Sicherheit von P% bzw. Unsicherheit von 100-P% (alpha-Fehler) davon ausgegangen werden, dass das Analyt auch tatsächlich vorhanden ist.

Die Bestimmungsgrenze ist nach DIN 32645 als diejenige Konzentration definiert, ab der mit einer bestimmten Ergebnisunsicherheit quantifiziert werden kann. Dieser Wert sagt aus, ab welcher Konzentration eine verlässliche Quantifizierung des Analyten in der Probe möglich ist (Schmitt et al, 2004).

Zur Bestimmung dieser Grenzen wurden die Mittelwerte der für die Validierung angefertigten Kalibrierkurven verwendet und die Grenzen nach DIN 32645 mit dem Programm Valistat® ermittelt.

## Material und Methoden

### 3.9.4. Wiederfindung

Die absolute Wiederfindung ist definiert als kompletter Transfer eines Analyten von der Matrix in die zu vermessende Lösung. Sie wird bestimmt aus dem Verhältnis einer gleich zugesetzten Menge Standard zur biologischen Probe und einer nicht extrahierten Originallösung (100%). Die Bestimmung der Wiederfindungsrate bezieht sich immer auf absolute Messsignale (Peters et al. 2009). Bei der Wiederfindung soll ermittelt werden, in welchem Maße Verluste bei der Aufarbeitung entstehen und wie effektiv die Extraktionsmethode ist.

Für die Wiederfindung wurden je 5 Leerhaarproben mit Fentanylkonzentrationen von 5 ng/50 mg und 20 ng/50 mg Haar dotiert. Nach zuvor beschriebener Methode wurden die Haare gelöst und die Reinsubstanz extrahiert. Erst kurz vor dem Eindampfen wurde den Proben der interne Standard Fentanyl-D<sub>5</sub> zugefügt, um mögliche Verluste des I.S. direkt bei der Aufbereitung zu vermeiden. Danach wurden die Proben eingedampft und mittels LC/MS gemessen.

Parallel dazu wurden je 5 Proben ohne Haare nur mit Reinsubstanz und I.S. in denselben Konzentrationen ohne Aufarbeitung gemessen.

Anschließend wurden jeweils die Quotienten der Peak-Flächen von Fentanyl zum I.S. ermittelt und die Quotienten der aufgearbeiteten Proben mit denen der Reinsubstanzproben (die gleich 100% gesetzt werden) verglichen.

# Ergebnisse

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Nachweismethode mittels LC/MS

#### 4.1.1. Linearität der Kalibration

An drei verschiedenen Arbeitstagen wurde jeweils eine Bestimmung einer Kalibrationskurve mit sechs verschiedenen Kalibratorkonzentrationen in ng/mg durchgeführt. Die jeweiligen Peakflächenverhältnisse (Fläche Analyt/Fläche I.S.) wurden berechnet. Zudem wurde an jedem Arbeitstag ein Leerwert bestimmt (Tab. 1).

**Tab. 1: Kalibratorkonzentrationen mit den jeweiligen Peakflächenverhältnissen**

<b>Kalibratorkonzentration (ng/mg)</b>	<b>0,0</b>	<b>0,005</b>	<b>0,02</b>	<b>0,1</b>	<b>0,2</b>	<b>0,3</b>	<b>0,4</b>
<b>Peakflächenverhältnis Tag 1</b>	0,016	0,036	0,156	0,609	1,326	1,991	2,307
<b>Peakflächenverhältnis Tag 2</b>	0,000	0,015	0,122	0,609	1,378	1,907	2,451
<b>Peakflächenverhältnis Tag 3</b>	0,000	0,032	0,152	0,665	1,357	1,885	2,416

Mit Hilfe des Validierungs-Programms Valistat® wurde die Linearität der Kalibrierungskurven berechnet.

Die Prüfungen auf Linearität (Mandel-Test) sagen bei einer Signifikanz von 99,00% eine Linearität der Kalibrationskurven und somit auch eine Linearität für die in dieser Studie angewandte Methode aus.

Der F-Test ergibt mit einer Signifikanz von 99,00% eine Varianzhomogenität.

#### 4.1.2. Überprüfung der Genauigkeit (Richtigkeit und Präzision)

An vier verschiedenen Tagen wurden die Konzentrationen der Qualitätskontrollproben jeweils in Doppelbestimmung analysiert. Von der Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie (GTFCh) werden für die Richtigkeit Werte für hohe Konzentrationen innerhalb eines Intervalls von  $\pm 15\%$ , für niedrige Konzentrationen (nahe der Bestimmungsgrenze) Werte von  $\pm 20\%$  akzeptiert.

Die Wiederholpräzision und die tagesverschiedene Laborpräzision, die als die

## Ergebnisse

Standardabweichung der Messergebnisse berechnet wird, werden von der GTFCh akzeptiert, wenn die Standardabweichung nicht größer oder gleich 15%, bzw. 20% nahe der Bestimmungsgrenze ist (Peters et al., 2009).

### 4.1.2.1. Niedrige Konzentrationen 0,10 ng/mg (Tab. 2)

**Tab. 2: Nachgewiesene Konzentrationen der niedrigen Qualitätskontrollproben**

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
<b>Probe 1 (ng/mg)</b>	0,104	0,107	0,116	0,155
<b>Probe 2 (ng/mg)</b>	0,118	0,110	0,097	0,108

	Kenndaten		Wiederholpräzision		Laborpräzision		Richtigkeit
<b>MW (ges.)</b>	0,114	<b>SD</b>	0,019	<b>SD</b>	0,019	<b>Abw.</b>	0,014
<b>SD</b>	0,018	<b>RSD %</b>	16,28	<b>RSD %</b>	16,28	<b>Bias %</b>	14,38
<b>RSD %</b>	15,46						

Für die Richtigkeit wurde ein Bias von 14,38% mittels Valistat® ermittelt.

Mit einer relativen Standardabweichung (Residual Standard deviation (RSD)) von 16,28% wurde die Wiederhol- bzw. die Laborpräzision ermittelt und liegt somit, ebenso wie die Richtigkeit, innerhalb der 20%.

### 4.1.2.2. Hohe Konzentrationen 0,40 ng/mg (Tab. 3)

**Tab. 3: Nachgewiesene Konzentrationen der hohen Qualitätskontrollproben**

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
<b>Probe 1 (ng/mg)</b>	0,428	0,397	0,499	0,476
<b>Probe 2 (ng/mg)</b>	0,466	0,395	0,510	0,475

	Kenndaten		Wiederholpräzision		Laborpräzision		Richtigkeit
<b>MW (ges.)</b>	0,456	<b>SD</b>	0,014	<b>SD</b>	0,047	<b>Abw.</b>	0,056
<b>SD</b>	0,044	<b>RSD %</b>	3,07	<b>RSD %</b>	10,38	<b>Bias %</b>	13,94
<b>RSD %</b>	9,68						

Für hohe Konzentrationen wurde für die Richtigkeit ein Bias von 13,94% errechnet. Die Wiederholpräzision liegt bei 3,07%, die Laborpräzision bei 10,38% und somit befinden

## Ergebnisse

sich beide ebenfalls im vom GTFCh geforderten Bereich von max. 15%.

### 4.1.3. Nachweisgrenze und Bestimmungsgrenze

Zur Beurteilung der Messwerte von Proben mit sehr geringen Konzentrationen wird die genaue Festlegung der Nachweis- und Bestimmungsgrenze bei der qualitativen und quantitativen Analyse von Proben mit geringen Konzentrationen benötigt.

Nach der International Conference on the Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) ist die Nachweisgrenze die geringste Analytmenge in einer Messprobe, die detektiert, aber nicht quantifiziert werden kann. Die Bestimmungsgrenze ist die geringste Analytmenge, die mit der geforderten Präzision und Richtigkeit quantifiziert wird (Gottwald, 2004).

#### 4.1.3.1. Grenzwerte der Methode nach DIN 32645

Zur Bestimmung der Nachweis- und Bestimmungsgrenze wurde eine der für die Validierung angefertigten Kalibrierkurven (Tab. 1 Tag 3) verwendet und mit Hilfe des Programms Valistat® die Kenndaten gemäß DIN 32645 ermittelt.

Die Nachweisgrenze (NWGr) für Fentanyl wurde mit 0,028 ng/mg bestimmt. Die Bestimmungsgrenze (BStGr) liegt bei 0,097 ng/mg.

Werte zwischen der Nachweisgrenze und der Bestimmungsgrenze sollten nur qualitativ angegeben werden, Werte unterhalb der NWGr sollten gar nicht angegeben werden. Die in unserer Studie ermittelten Konzentrationen für Fentanyl im Haar lagen zum Teil unterhalb dieser Grenzen, sodass formal diese Konzentrationen nicht oder nicht quantitativ hätten angegeben werden dürfen.

#### 4.1.4. Wiederfindung

Zur Ermittlung der Wiederfindung wurden jeweils fünf Reinsubstanzlösungen und fünf Extrakte bei hohen (0,40 ng/mg) und niedrigen (0,10 ng/mg) Konzentrationen bestimmt. Die Wiederfindung wurde als Verhältnis der Peakflächen des Fentanyls zum Fentanyl-D<sub>5</sub> in extrahierten Proben (=Matrix) (bei denen das Fentanyl-D<sub>5</sub> nach Extraktion zugegeben wurde) zu den Peakflächenverhältnissen der Reinsubstanzlösungen (= Lösemittel) in Prozent angegeben (inkl. Standardabweichung bzw. des 95%-Konfidenzintervalls) (Peters et al. 2009).

Die Wiederfindung betrug für niedrige Konzentrationen 94,28%, für hohe Konzentrationen 88,53% und liegt damit über den von der GTFCh geforderten 50% (Tab. 4).

# Ergebnisse

**Tab. 4: Wiederfindung**

Konzentration:		0,1	ng/mg
(niedrig)			
	Lösemittel	Matrix	
1	0,619	0,659	
2	0,666	0,707	
3	0,661	0,638	
4	0,626	0,478	
5	0,687	0,590	
6			
7			
8			
9			
10			
<b>Mittelwert</b>	0,652	0,614	
<b>SD</b>	0,029	0,087	
<b>Varianz</b>	0,001	0,008	
<b>Anzahl der Werte</b>	5	5	
<b>Wiederfindung, %</b>	94,28		
<b>SD, %</b>	13,10		

Konzentration:		0,4	ng/mg
(hoch)			
	Lösemittel	Matrix	
1	2,299	2,256	
2	2,388	1,817	
3	2,138	1,780	
4	2,450	2,244	
5	2,288	2,140	
6			
7			
8			
9			
10			
<b>Mittelwert</b>	2,313	2,047	
<b>SD</b>	0,118	0,232	
<b>Varianz</b>	0,014	0,054	
<b>Anzahl der Werte</b>	5	5	
<b>Wiederfindung, %</b>	88,53		
<b>SD, %</b>	8,79		

## 4.2. Ergebnisse der Haarproben

Es wurden insgesamt 119 Haarproben von verstorbenen und exemplarisch 13 Haarproben von lebenden Patienten gesammelt, die mit Fentanyl therapiert wurden. Die Haarproben der Verstorbenen wurden im Zeitraum von Anfang Juni 2004 bis Ende November 2004 entnommen.

Die Haarentnahme bei den lebenden Patienten wurde im Zeitraum von Dezember 2004 bis Mai 2005 durchgeführt.

Vollständige Anamnesedaten lagen von 99 der 119 Todesfälle vor, wobei sich die einzelnen Informationen stark voneinander unterschieden.

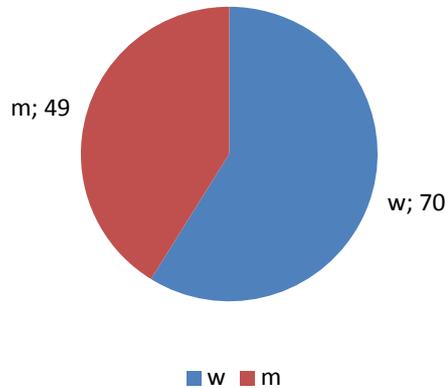
### 4.2.1. Überblick über das Patientenkollektiv

#### 4.2.1.1. Gruppe der verstorbenen Patienten

##### 4.2.1.1.1. Verteilung der Geschlechter

Bei der Gruppe der Verstorbenen handelte es sich um 49 (41,2%) männliche und 70 (58,8%) weibliche Patienten (Abb. 11).

## Ergebnisse

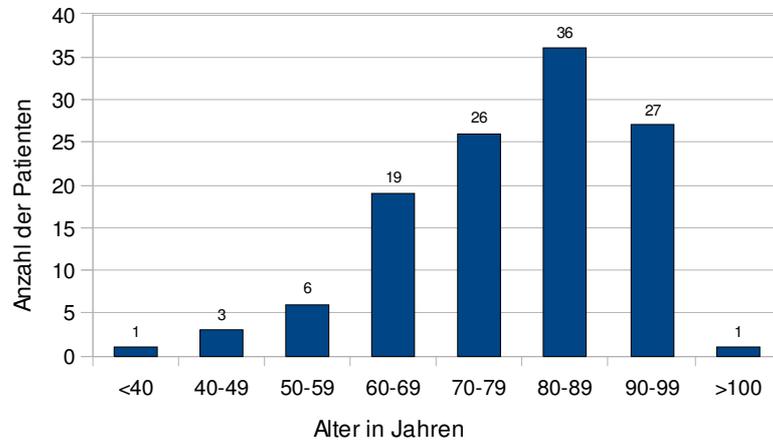


**Abb. 11: Geschlechterverteilung (verstorbene Patienten)**

### 4.2.1.1.2. Altersrahmen

Der Altersrahmen belief sich zwischen 38 und 100 Jahren. Von 118 der 119 verstorbenen Patienten war das Alter bekannt. Am häufigsten waren Patienten im Alter von 80 bis 89 Jahren vertreten ( $n = 36$ ; 30,3%). Der zweitgrößte Altersbereich lag zwischen 90 und 99 Jahren ( $n = 27$ ; 22,7%), dicht gefolgt von der Gruppe der 70 bis 79jährigen ( $n = 26$ ; 21,5%). Von den 60 bis 69jährigen waren 19 Patienten vertreten ( $n = 19$ ; 16,0%). Sechs der verstorbenen Patienten erreichten ein Alter zwischen 50 und 59 Jahren ( $n = 6$ ; 5,0%) und drei ein Alter zwischen 40 und 49 Jahren ( $n = 3$ ; 2,5%). Aus den Bereichen ab 100 und unter 40 Jahren war jeweils nur ein Patient vertreten ( $n = 1$ ; 0,8%). Der jüngste Patient war 38 Jahre alt, der älteste 100 Jahre. Im Durchschnitt waren die Patienten 78 Jahre alt (Abb. 12).

## Ergebnisse



**Abb. 12: Altersverteilung (verstorbene Patienten)**

### 4.2.1.2. Gruppe der lebenden Patienten

#### 4.2.1.2.1. Verteilung der Geschlechter

Unter den 13 lebenden Patienten waren vier ( $n = 4$ ; 30,8%) männliche und neun ( $n = 9$ ; 69,2%) weibliche Probanden vertreten (Abb. 13).



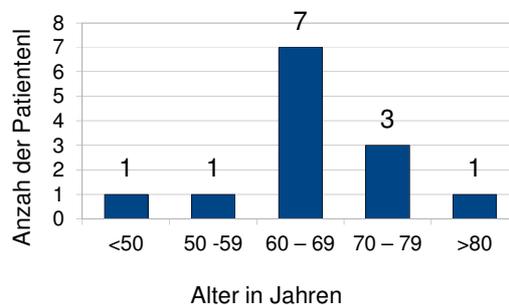
**Abb. 13: Geschlechterverteilung (lebende Patienten)**

# Ergebnisse

## 4.2.1.2.2. Altersrahmen

Die größte Gruppe der lebenden Patienten war zwischen 60 und 69 Jahre alt ( $n = 7$ ; 53,9%). Die nächstgrößere Altersgruppe war zwischen 70 und 79 Jahre alt ( $n = 3$ ; 23,1%). Von den unter 50-Jährigen, über 80jährigen und zwischen 50 und 59jährigen war jeweils nur ein Patient vertreten.

Der jüngste Patient war 48 Jahre alt, der älteste 82 Jahre. Das Durchschnittsalter betrug 66,6 Jahre (Abb. 14).



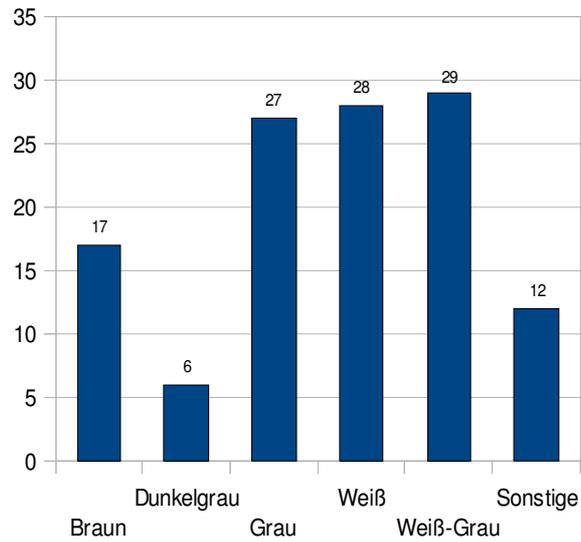
**Abb. 14: Altersverteilung (lebende Patienten)**

## 4.3. Farbe der Haare

### 4.3.1. Haarfarben der verstorbenen Patienten

Bei den Haarfarben waren die Farben Grau, Weiß und Weiß-Grau mit  $n = 27$  (22,7%),  $n = 28$  (23,5%) und  $n = 29$  (24,4%) vertreten. Braune Haare wurden 17 Mal (14,3%) und Dunkelgrau sechs Mal (5,0%) entnommen. In die Gruppe der "sonstigen" Haarfarben, in die 12 (10,1%) Verstorbene eingeteilt wurden, fielen Farben wie Blondgrau, Dunkelblond, Hellbraun oder Mittelblond (Abb. 15).

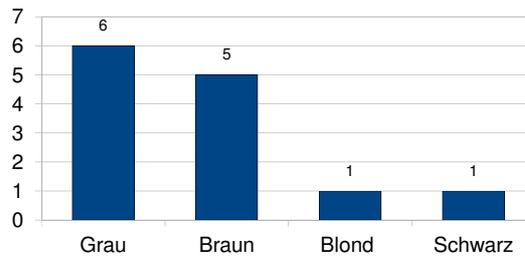
## Ergebnisse



**Abb. 15: Verteilung der Haarfarbe (verstorbene Patienten)**

### 4.3.2. Haarfarben der lebenden Patienten

Unter den lebenden Probanden war sechs Mal (46,2%) die graue Haarfarbe, fünf Mal (38,5%) Braun und jeweils ein Mal (0,8%) Blond und Schwarz vertreten (Abb. 16).



**Abb. 16: Verteilung der Haarfarbe (lebende Patienten)**

# Ergebnisse

## 4.4. Erkrankungen

### 4.4.1. Gruppe der verstorbenen Patienten

#### 4.4.1.1. Onkologisch/nicht onkologische Erkrankungen

Die Verstorbenen haben entweder wegen onkologischer Erkrankungen ein Durogesic®-Pflaster erhalten oder aus nicht onkologischer Indikation heraus. Bei 75 (63,0%) der 118 verstorbenen Patienten von denen diesbezüglich Informationen vorlagen, handelte es sich gemäß Anamnese um onkologische Patienten, bei 43 (36,4%) der 118 verstorbenen Patienten um nicht onkologische.

#### 4.4.1.2. Zusätzliche Schmerzmedikation

In Abbildung 17 ist die von den Verstorbenen zu Lebzeiten noch zusätzlich zum Fentanyl erhaltene Schmerzmedikation dargestellt.

36 der 119 Patienten erhielten zusätzlich zum Durogesic®-Pflaster Novalgin® (Metamizol) entweder bei Bedarf oder als fest angesetzte Dosierungen.

24 der 119 Verstorbenen haben zusätzlich Morphin in Tablettenform entweder unretardiert (Morphin) oder retardiert (Sevredol®) erhalten. Neun Verstorbene haben zu Lebzeiten zusätzlich Tramadol verschrieben bekommen.

Zur besseren Übersicht wurden einige Schmerzmedikamente unter verschiedenen Unterpunkten zusammengefasst:

Unter „weitere NSAR“ fanden sich Ibuprofen (n = 1), Voltaren® (Diclofenac, n = 6), und Vioxx® (Rofecoxib, n = 3), womit insgesamt 10 Patienten zu Lebzeiten zusätzlich therapiert wurden.

ASS (Acetylsalicylsäure, n = 5) und Paracetamol (n = 1) erhielten insgesamt sechs Patienten. Unter dem Punkt „Sonstige“ wurden aufgrund jeweils gering vertretener Anzahl Oxygesic® (Oxycodon, n = 2), Temgesic® (Buprenorphin, n = 1), Tilidin (n = 1) und Saroten® (Amytriptylin, n = 2) zusammengefasst.

## Ergebnisse

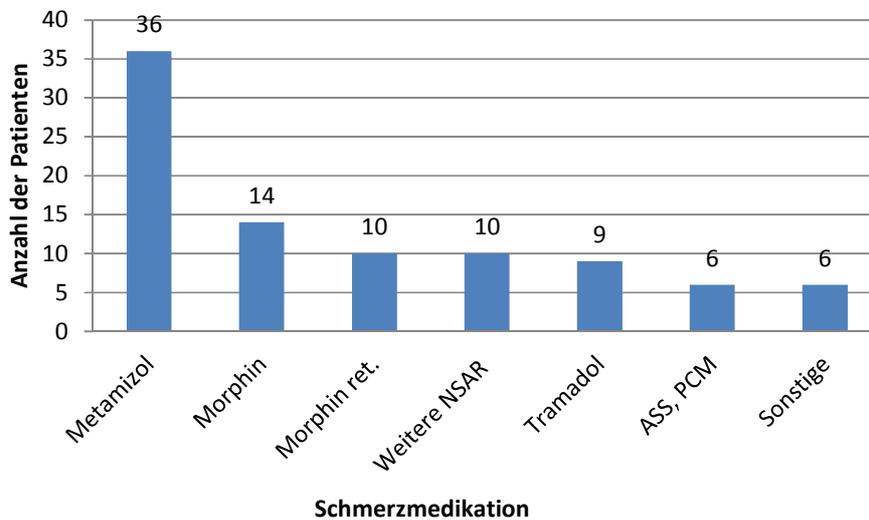


Abb. 17: Zusätzliche Schmerzmedikation (Verstorbene)

### 4.4.2. Gruppe der lebenden Patienten

#### 4.4.2.1. Onkologisch/nicht onkologische Erkrankungen

Unter den lebenden Patienten wurden vier (30,8%) wegen einer onkologischen Erkrankung mit Durogesic®-Pflastern therapiert. Neun (69,2%) Patienten hatten eine nicht onkologische Erkrankung.

#### 4.4.2.2. Zusätzliche Schmerzmedikamente

Elf der 13 lebenden Patienten erhielten zusätzlich zum Durogesic®-Pflaster eine orale Schmerzmedikation.

Von den elf Patienten wurden, wie in Abbildung 18 zu erkennen ist, sechs zusätzlich mit Metamizol (Novalin®) therapiert und acht zusätzlich mit Morphin ret. (Sevredol®). Alle sechs Patienten, die Novalgin® erhielten, nahmen zusätzlich auch Sevredol® ein. Drei Patienten wurden zusätzlich mit Saroten® (Amitriptylin) therapiert, zwei Patienten haben zum Durogesic®-Pflaster Paracetamol und zwei Patienten Neurontin® (Gabapentin) als zusätzliche Schmerzmedikation bekommen.

Unter „Sonstige“ sind die Schmerzmittel Bextra® (Valdecoxib), ein Bupivacain-PDK (Periduralkatheter) und die unspezifische Beschreibung einer „Schmerzpumpe“ aus den Anamnesedaten zu entnehmen, die jeweils von einem Patienten zusätzlich verwendet wurden.

## Ergebnisse

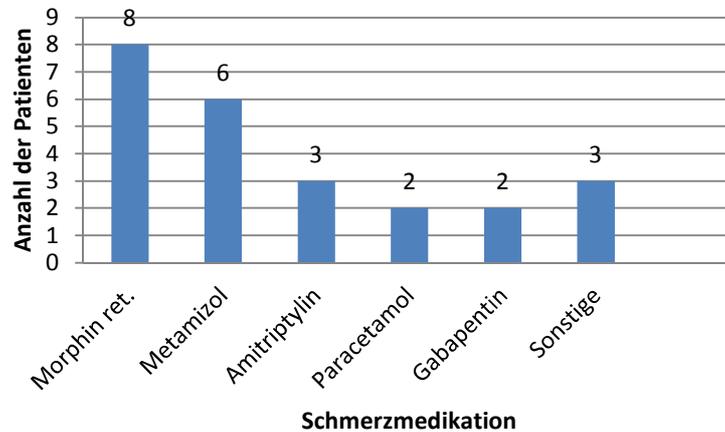


Abb. 18: Zusätzliche Schmerzmedikation (lebende Patienten)

### 4.5. Erhebungen zu den Durogesic®-Pflastern

#### 4.5.1. Gruppe der verstorbenen Patienten

##### 4.5.1.1. Dosis der tatsächlich aufgeklebten Durogesic®-Pflaster

Von den 119 verstorbenen Patienten hatten  $n = 45$  (37,8%) eine Pflasterdosierung von  $50 \mu\text{g/h}$  aufkleben. Damit war diese Dosierung am häufigsten vertreten. Die nächsthäufige Pflasterdosierung war mit  $25 \mu\text{g/h}$  auf  $n = 28$  (23,5%) Verstorbenen zu finden. Die Pflastergrößen  $75 \mu\text{g/h}$  und  $100 \mu\text{g/h}$  waren beide zahlenmäßig mit jeweils  $n = 16$  (13,5%) vertreten, sowie die Pflasterdosierung von  $125 \mu\text{g/h}$  und  $150 \mu\text{g/h}$  jeweils mit  $n = 5$  (4,2%) gleich oft vertreten waren. Drei (2,5%) Verstorbene hatten eine gesamte Fentanyl-dosis von  $200 \mu\text{g/h}$  und eine Person (0,8%)  $250 \mu\text{g/h}$ . Die  $200 \mu\text{g/h}$  wurden als  $2 \times 100 \mu\text{g/h}$  verabreicht, die  $250 \mu\text{g/h}$  als  $2 \times 100 \mu\text{g/h}$  und  $1 \times 50 \mu\text{g/h}$ .

##### 4.5.1.2. Dosis der verordneten Durogesic®-Pflaster

Von den 119 Verstorbenen konnte bei 26 keine Anamnese bezüglich der tatsächlichen Verordnung der Durogesic®-Pflaster ermittelt werden, so dass diesbezüglich nur eine Zahl von 93 Anamnesen vorlag.

Bei 36 (38,71%) Verstorbenen waren  $50 \mu\text{g/h}$  ärztlich verordnet worden, welche in dieser Studie die größte Gruppe darstellte. Die nächstgrößere Gruppe ist die Verordnung von  $25 \mu\text{g/h}$  bei 23 Verstorbenen (24,73%). Mit  $n = 15$  ist die Dosierung von  $75 \mu\text{g/h}$  vertreten

## Ergebnisse

(16,13%), eng gefolgt von 100 µg/h (n = 13; 13,98%). Die Dosierungen 125 µg/h und 150 µg/h waren jeweils zwei Mal verordnet worden (n = 2,15%), die Dosierung 175 µg/h und 200 µg/h nur je einmal (1,08%) (Abb. 19). Abbildung 20 zeigt im Vergleich die Anzahl der Patienten mit applizierter Dosis zu der Anzahl der verordneten Dosierungen.

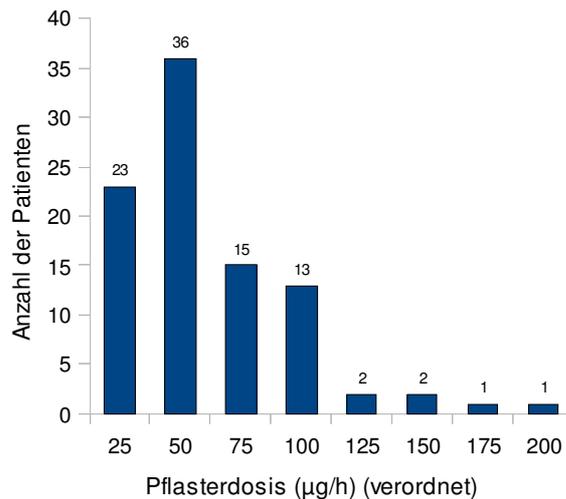


Abb. 19: Durch die behandelnden Ärzte verordnete Fentanyl-Dosis

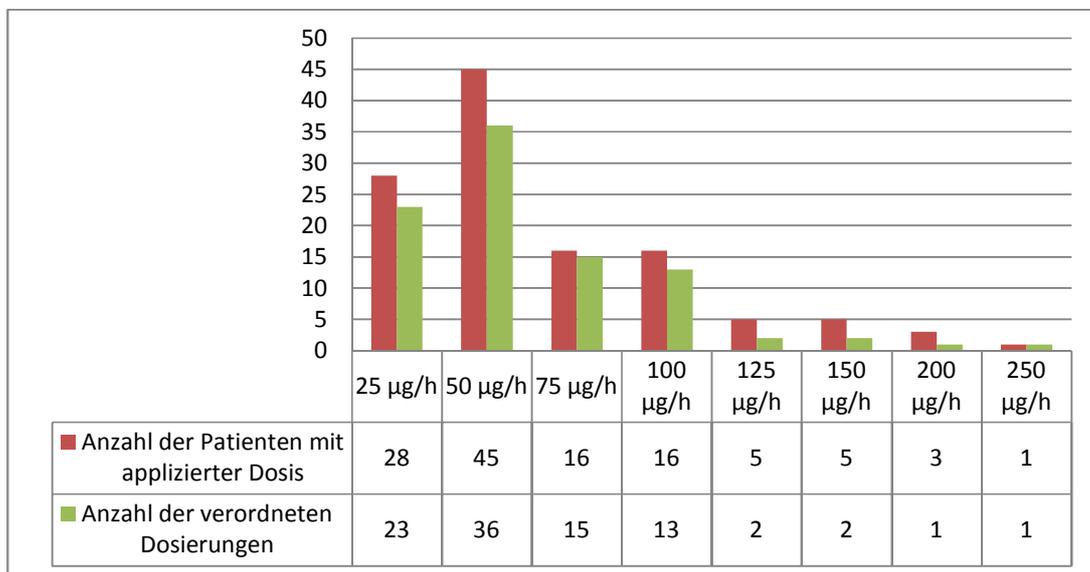


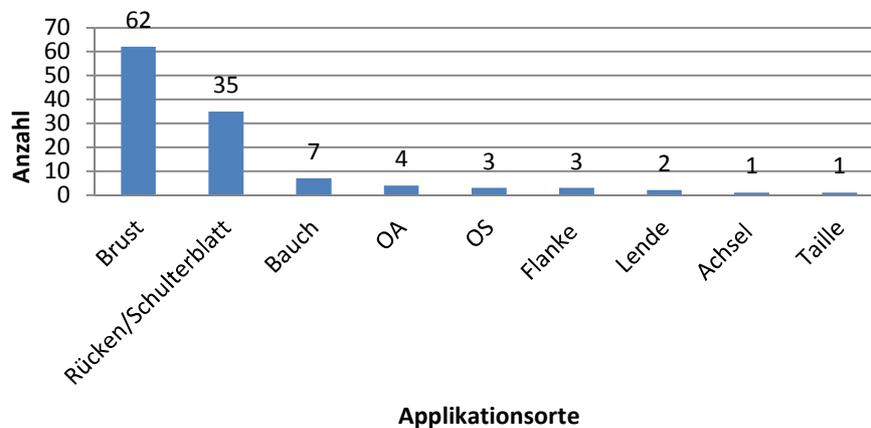
Abb. 20: Dosis der transdermal applizierten Durogesic®-Pflaster (verstorbene Patienten)

## Ergebnisse

### 4.5.1.3. Applikationsorte

Hinsichtlich der Applikationsorte standen 118 dokumentierte Fälle zur Verfügung. Die Durogesic®-Pflaster wurden bei den meisten Patienten auf die Brust appliziert (n = 62; 52,5%).

Bei 35 Patienten fanden sich auch Pflaster auf dem Rücken (29,7%). In sieben Fällen (5,93%) wurden die Pflaster am Bauch gefunden, vereinzelt auch an der Flanke, Lende, dem Oberarm (OA) oder Oberschenkel (OS) und in je einem Fall auch in der Achsel und auf Höhe der Taille. Bei vier (3,39%) Verstorbenen waren die Pflaster defekt oder zerschnitten (Abb. 21).



**Abb. 21: Applikationsorte der Durogesic®-Pflaster bei den Verstorbenen zum Zeitpunkt des Todes**

### 4.5.1.4. Therapiedauer

Die maximale Therapiedauer gemäß Anamnese betrug 1341 Tage, die minimale Dauer war nur wenige Stunden, da einige Verstorbene (n = 4) das Pflaster erst am Sterbetag erhalten haben. Bei 23 Verstorbenen konnten keine Anamnesedaten bezüglich der Therapiedauer erhoben werden. Die folgenden Daten beziehen sich daher auf die vorhandene Anzahl an Anamnesedaten (n = 96).

Im Mittel wurden die Pflaster 137 Tage getragen. Der Median liegt bei 30 Tagen Therapiedauer. Die meisten Patienten haben ihr Pflaster maximal 30 Tage getragen (n = 43; 44,8%). Die nächstgrößere Gruppe hatte eine Therapiedauer von über 90 Tagen (n = 34; 35,4%) (Abb. 22, Tab. 5).

## Ergebnisse

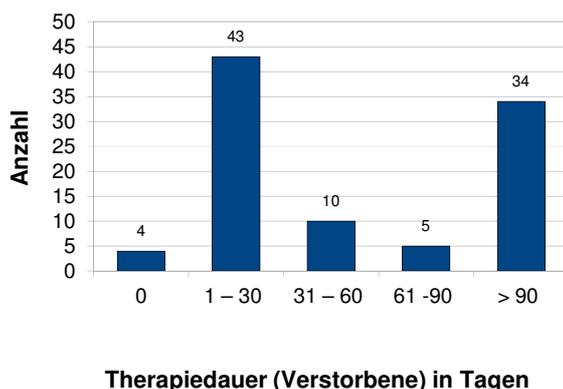


Abb. 22: Therapiedauer (Verstorbene)

Therapiedauer in d	Anzahl
0 d	4
1 – 30 d	43
31 – 60 d	10
61 -90 d	5
> 90 d	34
<b>Summe</b>	<b>96</b>
<b>keine Daten zur Therapiedauer</b>	<b>23</b>
Maximal in d	1341
Minimal in d	0
Median in d	30,5
Mittelwert in d	136,92

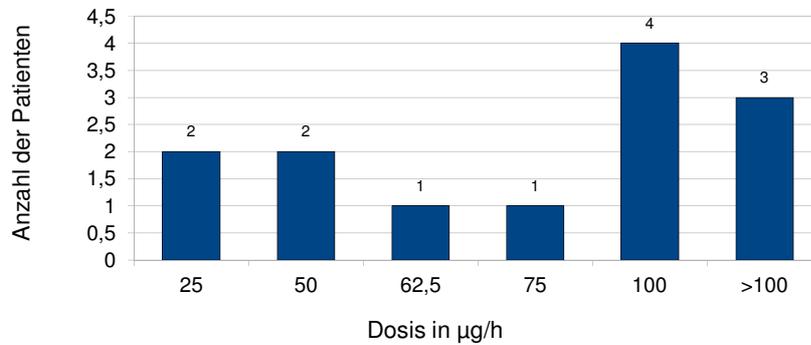
Tab. 5: Daten zur Therapiedauer

### 4.5.2. Gruppe der lebenden Patienten

#### 4.5.2.1. Dosis der aufgeklebten/verordneten Durogesic®-Pflaster

Bei den lebenden Patienten war die Pflasterstärke 100 µg/h am häufigsten vertreten (n = 4; 30,8%). Die Stärken 25 µg/h und 50 µg/h waren gleich oft bei jeweils zwei Patienten vertreten (15,4%). Jeweils einmal waren die Pflasterstärken 62,5 µg/h (als 50 µg/h + 12 µg/h, bzw. Freisetzungsrate 12,5 µg/h), und 75 µg/h vertreten. Eine Dosierung >100 µg/h war drei Mal vertreten, wobei bei einem Patienten die Pflastergrößen nicht den gängigen Durogesic®-Stärken entsprechen. Auf diesen Punkt wird im Diskussionsteil noch genauer eingegangen (Abb. 23).

## Ergebnisse

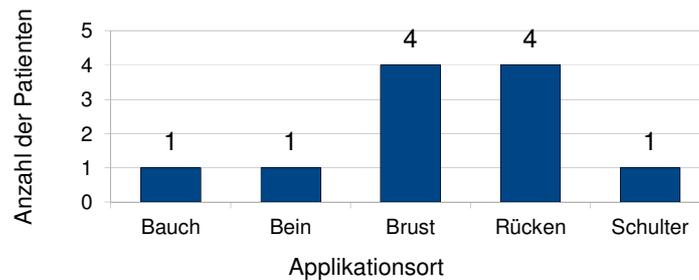


**Abb. 23: Dosis der transdermal applizierten Durogesic®-Pflaster (lebende Patienten)**

### 4.5.2.2. Applikationsorte

Unter den Applikationsorten bei den lebenden Patienten waren die Brust und der Rücken mit jeweils vier Mal gleich oft und am häufigsten zu finden (40,8%). Ebenfalls gleich oft mit je einmal waren der Bauch, das Bein und die Schulter als Applikationsorte für das Durogesic®-Plaster vertreten (7,7%) (Abb. 24).

Bei zwei Patienten waren keine Applikationsorte anamnestisch erhoben worden.



**Abb. 24: Applikationsorte der Durogesic®-Pflaster (lebende Patienten)**

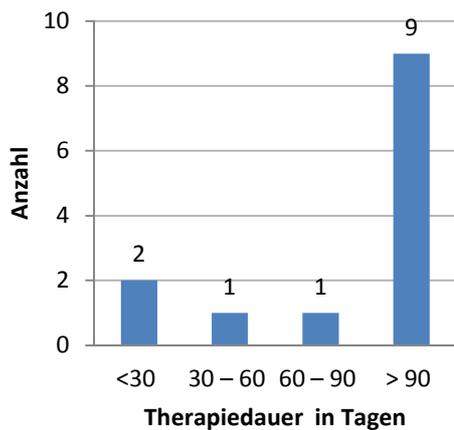
### 4.5.2.3. Therapiedauer

Bei den lebenden Patienten betrug die kürzeste Therapiedauer 13 Tage. Die längste Therapiedauer bis zum Tag der Haarentnahme lag bei 1798 Tage.

Im Mittel war die Dauer der Therapie bei den lebenden Patienten 545,9 Tage lang.

## Ergebnisse

Mit 69,2% (n = 9) wurde die größte Gruppe über drei Monate mit Fentanyl mittels Durogesic®-Pflaster therapiert. Nur jeweils eine Person wurde mittels Durogesic®-Pflaster zwischen ein und zwei Monaten bzw. zwischen zwei und drei Monaten (7,7%) therapiert. Zwei der lebenden Patienten trugen die Pflaster weniger als 30 Tage auf der Haut (Abb. 25; Tab. 6).



Therapiedauer in d	Anzahl
<30 d	2
30 – 60 d	1
60 – 90 d	1
> 90 d	9
<b>Summe</b>	<b>13</b>
Minimal in d	13
Maximal in d	1798
Mittelwert in d	545,9
Median in d	366

Abb. 25: Therapiedauer (lebende Patienten)

Tab. 6: Daten zur Therapiedauer (lebende Patienten)

### 4.6. Gemessene Fentanylkonzentrationen im Haar

#### 4.6.1. Verstorbene Patienten

In den nachfolgenden Tabellen 7 sind alle ermittelten Fentanylkonzentrationen in ng/mg im Haar und die dazugehörigen tatsächlich applizierten Dosierungen der Pflaster in µg/h der uns vorliegenden Fälle (n = 119) in anonymisierter Form aufgelistet.

## Ergebnisse

**Tab. 7: Fentanylkonzentrationen im Haar (Verstorbene Patienten)**

Fall	Konzentration (ng/mg)	applizierte Dosis (µg/h)
T 1	1	25
T 2	**0,05	50
T 3	0,13	25
T 4	*n.n.	100
T 5	0,61	50
T 6	*n.n.	50
T 7	*n.n.	50
T 8	1,75	75
T 9	0,13	50
T 10	0,15	100
T 12	0,4	50
T 13	**0,07	50
T 14	1,51	50
T 15	0,37	25
T 16	0,4	75
T 17	*0,01	50
T 18	0,83	100
T 19	*0,01	200
T 20	0,1	75
T 21	1,25	75
T 22	*n.n.	25
T 23	0,36	50
T 24	**0,09	25
T 25	*n.n.	25
T 26	0,12	125
T 27	*0,01	50
T 28	*n.n.	25
T 29	*n.n.	75
T 30	**0,09	50

Fall	Konzentration (ng/mg)	applizierte Dosis (µg/h)
T 31	0,1	75
T 32	0,12	50
T 33	**0,04	50
T 34	1,2	200
T 35	0,97	50
T 36	*0,02	
T 37	0,69	75
T 38	0,11	150
T 39	**0,03	25
T 40	*0,02	50
T 41	0,1	50
T 42	0,92	75
T 43	0,14	50
T 44	0,14	100
T 45	*0,01	25
T 46	0,66	200
T 47	0,12	25
T 48	1,29	100
T 49	*0,01	25
T 50	*0,02	50
T 51	*0,02	50
T 52	0,23	125
T 53	*n.n.	50
T 54	*n.n.	25
T 55	**0,04	150
T 56	*0,02	50
T 57	2,21	75
T 58	*n.n.	50
T 59	1,63	150

## Ergebnisse

**Tab. 7 Fortsetzung: Fentanylkonzentrationen im Haar (Verstorbene)**

Fall	Konzentration (ng/mg)	applizierte Dosis (µg/h)
T 60	*0,02	50
T 61	**0,03	50
T 62	2,39	75
T 63	1,15	150
T 64	*n.n.	50
T 65	0,47	100
T 66	0,29	25
T 67	*0,01	75
T 68	0,14	25
T 69	**0,07	100
T 70	0,3	100
T 71	*0,01	25
T 72	*0,01	75
T 73	0,21	125
T 74	2,36	100
T 75	0,8	75
T 76	*n.n.	25
T 77	*0,01	25
T 78	*n.n.	50
T 79	**0,09	75
T 80	*n.n.	25
T 81	0,92	125
T 82	*n.n.	25
T 83	*n.n.	25
T 84	*n.n.	50
T 85	*n.n.	50
T 86	**0,05	50
T 87	0,15	50
T 88	*0,02	50
T 89	0,76	100

Fall	Konzentration (ng/mg)	applizierte Dosis (µg/h)
T 90	0,33	50
T 91	*n.n.	25
T 92	*0,01	100
T 93	0,15	25
T 94	*n.n.	50
T 95	**0,04	25
T 96	*0,02	100
T 97	0,19	50
T 98	*n.n.	50
T 99	0,35	150
T 100	0,15	100
T 101	0,82	50
T 102	**0,05	50
T 103	**0,09	50
T 104	0,11	50
T 105	*n.n.	25
T 106	0,27	50
T 107	**0,04	75
T 108	*0,02	25
T 109	0,49	100
T 110	0,19	100
T 111	*0,01	75
T 112	*n.n.	50
T 113	*n.n.	50
T 114	**0,04	50
T 115	**0,07	25
T 116	**0,04	125
T 117	**0,07	25
T 118	*n.n.	25
T 119	0,21	100
T 120	**0,05	250

\* n.n.: Fentanyl nicht nachweisbar bzw. Messwert unterhalb der Nachweisgrenze (0,028 ng/mg)

\*\* Messwert unterhalb der Bestimmungsgrenze (0,097 ng/mg)

## Ergebnisse

Es konnten Konzentrationen an Fentanyl im Haar von bis zu max. 2,39 ng/mg nachgewiesen werden.

Der Mittelwert lag bei 0,29 ng/mg, der Median bei 0,07 ng/mg.

### 4.6.2. Korrelation von transdermal applizierter Dosis und Fentanylkonzentration im Haar der Verstorbenen

Die Korrelation wurde in dieser Arbeit als Zusammenhang zwischen zwei quantitativen Merkmalen bezeichnet. Eine Maßzahl für die Stärke der Korrelation ist der Korrelationskoeffizient.

Der Korrelationskoeffizient  $r$  vergleicht die Streuung der Punkte von einer Regressionsgeraden mit der Gesamtstreuung des Verfahrens. Die Werte des Korrelationskoeffizienten können zwischen  $-1$  und  $+1$  liegen (Gottwald, W., 2004).

In Abbildung 26 ist die Korrelation der Fentanylkonzentrationen mit der applizierten Dosis der Verstorbenen dargestellt.

Der Korrelationskoeffizient  $r$  beträgt 0,28259.

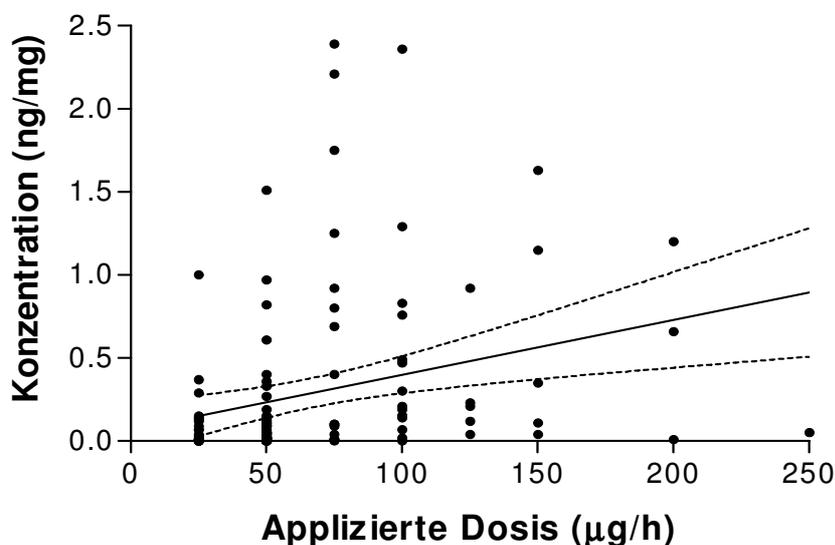


Abb. 26: Graphik zur Korrelation: Fentanylkonzentration im Haar in Bezug auf die transdermal applizierte Dosis (Verstorben)

## Ergebnisse

### 4.6.3. Lebende Patienten

Nachfolgend sind die im Haar der lebenden Patienten nachgewiesenen Fentanylkonzentrationen mit der dazugehörenden applizierten Pflasterdosis angegeben (Tab. 8).

**Tab. 8: Fentanylkonzentrationen im Haar (lebende Patienten)**

Fall	Konzentration (ng /mg)	applizierte Dosis( $\mu$ g/h)
Pat.1	**0,04	25
Pat.2	2,28	100
Pat.3	0,57	62
Pat.5	1,18	100
Pat.7	1,53	135
Pat.8	0,50	50
Pat.10	0,18	120
Pat.12	2,89	200
Pat.13	0,68	50
Pat.14	0,28	100
Pat.15	**0,08	25
Pat.17	0,16	75
Pat.18	3,08	100

\*\* Messwert unterhalb der Bestimmungsgrenze (0,097 ng/mg)

Bei den lebenden Patienten konnten Fentanylkonzentrationen zwischen 0,04 ng/mg und 3,08 ng/mg nachgewiesen werden. Der Mittelwert lag bei 1,03 ng/mg und der Median bei 0,57 ng/mg.

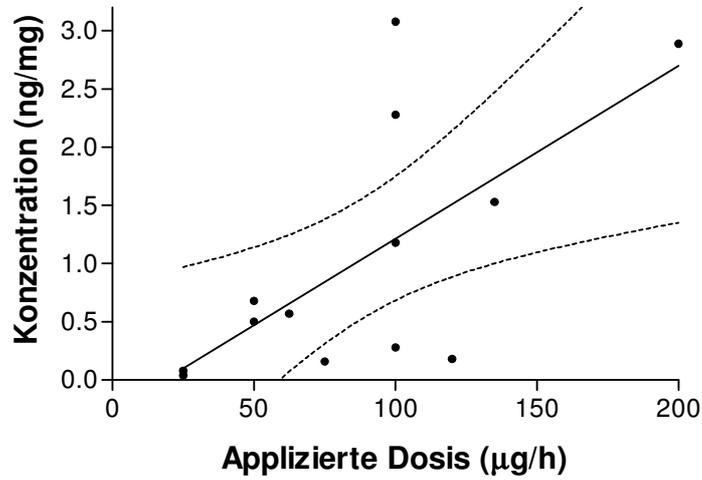
Anamnestisch wurde Patient 3 mit einem 50 $\mu$ g/h- und einem 12  $\mu$ g/h-Pflaster therapiert. Bei Patient 7 ergab die Anamnese ein 75  $\mu$ g/h- und ein 60  $\mu$ g/h-Pflaster, wobei es laut dem Arzneimittelverzeichnis für Deutschland für Fentanyl keine Pflastergröße mit 60  $\mu$ g/h gibt.

Die Pflastergrößen bei Patient 10 wurden mit 120  $\mu$ g/h angegeben, wobei es auch für diese Dosierung keine gängigen Pflastergrößenkombinationen gibt.

Bei allen dreien wurde Fentanyl im Haar nachgewiesen. Weiteres wird im Kapitel Diskussion erörtert.

Die nachfolgende Abbildung 27 zeigt die Korrelation zwischen der nachgewiesenen Fentanylkonzentration im Haar der lebenden Patienten in ng/mg und der applizierten Dosis in  $\mu$ g/h.

## Ergebnisse



**Abb. 27: Graphik zur Korrelation: Fentanylkonzentrationen in Bezug auf die transdermal applizierte Dosis (lebende Patienten)**

Aus dieser Graphik ergibt sich ein Korrelationskoeffizient  $r$  von 0,6632.

# Diskussion

## 5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wird der Frage nachgegangen, ob es einen Zusammenhang zwischen der Fentanylkonzentration in Leichenhaaren und der applizierten Dosierung mittels transdermalem Pflaster zu Lebzeiten des Verstorbenen gibt.

Die Arbeit dient zum Einen dem Ziel, zu klären, ob anhand der Fentanylkonzentration im Haar Rückschlüsse auf die applizierte Dosis gezogen werden können und zum Anderen dazu, eine Basis für forensisch-toxikologische Untersuchungen zu bieten, um bei ähnlichen Fragestellungen und Verdacht auf eine Fentanylintoxikation eine Referenzgrundlage zu haben.

### 5.1. Ergebnisse der Validierung

#### 5.1.1. Linearität, Richtigkeit und Präzision

Durch die eingesetzte Extraktionsmethode mit nachfolgender LC/MS-Bestimmung konnten die anspruchsvollen Vorgaben für diesen forensischen Nachweis erreicht werden.

Die Prüfung der Kalibrationskurven zeigt eine Linearität und Homogenität.

Auch die von der GTFCh geforderten Werte für die Richtigkeit und Präzision wurden in dieser Studie erreicht (Peters et al. 2009). Für die Wiederhol- und Laborpräzision wurde ein RSD von 16,28% für niedrige Konzentrationen (gefordert sind < 20%) und für hohe Konzentrationen ein RSD für die Wiederholpräzision von 3,07% und 10,38% für die Laborpräzision (gefordert sind < 15%) erreicht.

Die Wiederfindung lag mit 94,28% für niedrige Konzentrationen und mit 88,53% bei hohen Konzentrationen deutlich über den von der GTFCh geforderten 50%.

#### 5.1.2. Nachweis- und Bestimmungsgrenze

Die im Rahmen der durchgeführten Validierung nach DIN 32645 ermittelten Grenzen für Fentanyl im Haar liegen bei 0,028 ng/mg für die Nachweisgrenze (NWGr) und bei 0,097 ng/mg für die Bestimmungsgrenze (BStGr). Werte zwischen der Nachweisgrenze und der Bestimmungsgrenze sollten entsprechend markiert werden (z.B. mit ca. oder als „Spuren“), Werte unterhalb der Nachweisgrenze dürfen gar nicht angegeben werden, da die Substanz dann als nicht sicher nachgewiesen gilt.

Die in dieser Studie ermittelten Konzentrationen für Fentanyl im Haar lagen zum Teil unterhalb dieser Grenzen, sodass formal diese Konzentrationen nicht oder nicht quantitativ hätten angegeben werden dürfen.

Die Erklärung für die höheren analytischen Grenzwerte liegt darin, dass der gewählte Arbeitsbereich der Kalibrierkurve für die durchgeführte Validierung im Bereich der für

## Diskussion

die Praxis relevanten Konzentrationen (0,005-0,4 ng/mg) liegt. Die mit einer an den praktischen Fragestellungen orientierten Kalibriergeraden mit entsprechend höheren Konzentrationen nach DIN EN ISO 32645 errechneten Grenzwerte liegen immer über den instrumentell möglichen Werten.

Zur Ermittlung der tatsächlichen äußersten Leistungsfähigkeit der instrumentellen Methode müsste eine Kalibriergerade mit deutlich niedrigeren Konzentrationen (im Bereich um die zu erwartende Bestimmungsgrenze) eingesetzt werden. Dies wurde für diese Validierung nicht durchgeführt, wird aber in der aktualisierten Richtlinie der GTFCh von 2009 nun explizit so empfohlen („Der Bereich dieser Kalibrationskurve zur Bestimmung der analytischen Grenzen ist damit in der Regel nicht identisch mit dem vollen Kalibrations- bzw. Linearitätsbereich der Methode!“; Peters et al. 2009). So können zukünftig die Nachweis- und die Bestimmungsgrenze zusätzlich mit einer angepassten Kalibrationskurve bestimmt werden.

Gemäß aktueller Richtlinien der GTFCh ist die Nachweisgrenze bei Bestimmung über das Signal-Rausch-Verhältnis hierbei die niedrigste Konzentration des Analyten in der Probenmatrix, bei der das Signal-Rausch-Verhältnis mindestens 3:1 beträgt (Peters et al. 2009).

Die Bestimmungsgrenze ist gemäß Richtlinie die niedrigste Konzentration eines Analyten in der Probenmatrix, die mit akzeptablen Bias- ( $\pm 20\%$ ) und Präzisionsdaten ( $RSD \leq 20\%$ ) bzw. mit einer vorgegebenen relativen Ergebnisunsicherheit (33%, Signifikanz: 99%) bestimmt werden kann.

Für die vorliegende Studie wurden die Grenzen jedoch nur nach der DIN-Methode bestimmt und liegen deshalb entsprechend hoch.

Aus folgenden Gründen wurden die ermittelten sehr niedrigen Konzentrationen trotzdem zur Auswertung der Studienergebnisse einbezogen:

Es wurden nur deutlich abgrenzbare Analysensignale mit einem Signal-Rausch-Verhältnis (S/N) größer 3 ausgewertet.

Der niedrigste eingesetzte Kalibrator und somit das sog. lower limit of quantification (LLOQ) lag bei 0,005 ng/mg, also in dem Bereich der niedrigen Konzentrationen, die in den Probandenproben gemessen wurden.

### 5.1.3. Vergleich der ermittelten Nachweis- und Bestimmungsgrenzen mit Literaturdaten

Im Folgenden werden die in der vorliegenden Studie ermittelte Nachweis- und Bestimmungsgrenze (NWGr. (Lower Limit of Detection, LOD) 0,028 ng/mg, BStGr. (Lower Limit of Quantification, LOQ) 0,097 ng/mg) mit Daten aus der Literatur verglichen.

## Diskussion

Kintz et al. (2005) erhielten mittels GC/MS-MS als LOQ 0,001 ng/mg und bieten damit die niedrigste Bestimmungsgrenze in der Literatur. Ein LOD wurde nicht angegeben.

Moore et al. 2007 ermittelten per GC/MS ein LOQ von 0,005 ng/mg wobei auch in dieser Studie das LOD nicht angegeben wurde.

Im Gegensatz zu den bereits aufgeführten Studien konnte die Arbeitsgruppe um Mußhoff et al. (2007) ein LOD von 0,0008 ng/mg und ein LOQ von 0,0026 ng/mg mittels LC/MS ermitteln.

Schneider et al. (2008) erhielten per LC/MS ein LOD von 0,03 ng/mg und ein LOQ von 0,06 ng/mg.

Die in der vorliegenden Studie ermittelten Grenzen (LOD 0,028 ng/mg und LOQ 0,097 ng/mg) sind demnach mit den Methoden anderer Arbeitsgruppen vergleichbar. Die Wiederfindungsrate dieser Studie lag zwischen 88,53% und 94,28%. Diesbezüglich waren die Literaturdaten eher unvollständig, sodass ein Vergleich nicht möglich ist. Bezogen auf die o.a. Daten sind die in unserer Studie ermittelten Ergebnisse mit denen von Schneider et al. (2008) am besten vergleichbar.

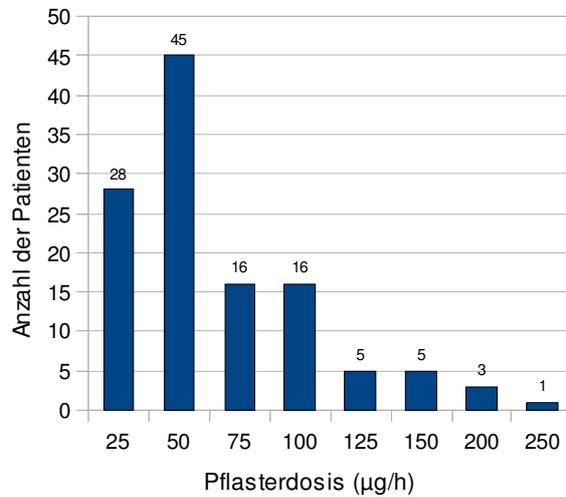
### **5.2. Erhebungen zu den Durogesic®-Pflastern**

#### 5.2.1. Gruppe der Verstorbenen

##### 5.2.1.1. Applizierte Durogesic®-Pflaster

Wie der Abbildung 28 zu entnehmen ist, hatten von den insgesamt 119 untersuchten Verstorbenen 37,82% (45) ein Durogesic®-Pflaster der Stärke 50 µg/h aufkleben. 25,53% (28) hatten ein Pflaster mit 25 µg/h.

## Diskussion



**Abb. 28: Anzahl der transdermal applizierten Pflasterdosierungen (Verstorbene Patienten)**

Hieraus kann angenommen werden, dass die meisten der Verstorbenen ein niedriges bis mittleres Schmerzniveau hatten, da sie eher niedrigere Dosierungen an Fentanyl benötigten.

Bezogen auf die Erkrankungen kann, wie in Tabelle 9 zu sehen ist, entnommen werden, dass unter den mit 50 µg/h therapierten Verstorbenen 26 von den 45 (60%) eine onkologische Erkrankung hatten. Bei zweien der 45 Verstorbenen fehlen die anamnestischen Angaben bezüglich der Erkrankungen, sodass nur von 43 Fällen, die mit 50 µg/h Fentanyl therapiert wurden, die Grunderkrankung bekannt ist.

Unter den mit 25 µg/h therapierten Verstorbenen war ca. die Hälfte onkologisch erkrankt.

## Diskussion

Tab. 9: Erkrankung in Bezug zur transdermal applizierten Pflasterdosis (Verstorbene)

Applizierte Pflasterdosis ( $\mu\text{g/h}$ )	Patientenanzahl	Onkologisch	Nicht onkologisch
25	28	13	15
50	43	26	17
75	16	11	5
100	16	12	4
125	5	4	1
150	5	4	1
200	3	3	0
250	1	1	0

Aus Tabelle 9 lässt sich zudem ersehen, dass bei höherer Pflasterstärke die onkologischen Grunderkrankungen gehäufiger anzutreffen waren, sodass bei Annahme einer höheren Schmerzintensität in fortgeschrittenen Tumorstadien eine Beziehung zwischen der Erkrankung und der Pflasterstärke aus diesen Daten zu ersehen ist.

### 5.2.1.2. Verordnete Durogesic®-Pflaster

Die anamnestisch von den Hausärzten ermittelten verordneten Dosierungen stimmen mit der Anzahl und den Größen zu den auf den Verstorbenen gefundenen Durogesic®-Pflastern zum Großteil überein. Da nicht von jedem Verstorbenen eine Anamnese bezüglich der Dosierung des Durogesic®-Pflasters ermittelt werden konnte, kann nur über die vorhandenen 93 Anamnesen eine Aussage getroffen werden. Interessanterweise ist bei einigen der Verstorbenen eine Abweichung von der applizierten Dosis zur verordneten Dosis festzustellen.

Die Tabelle 10 zeigt, dass es in 67 Fällen eine Übereinstimmung bei der aufgeklebten Dosis und der anamnestisch ermittelten verordneten Dosis gab. Von den 52 nicht übereinstimmenden Dosierungen sind von 26 keine Anamnesedaten vorhanden, sodass bei 26 Verstorbenen tatsächlich eine Abweichung von der aufgeklebten Dosis zur verordneten Dosis bestand.

## Diskussion

**Tab. 10: Übereinstimmung von verordneten zu transdermal applizierten Durogesic®-Pflastern (Verstorbene Patienten)**

<b>Gesamte Probenzahl</b>	119
<b>Anzahl der Anamnesen mit ärztlicher Fentanyl-Verordnung</b>	93
<b>Transdermal applizierte Fentanyl-dosis = ärztlicher Verordnung</b>	67
<b>Transdermal applizierte Fentanyl-dosis ≠ ärztlicher Verordnung</b>	52
<b>Anzahl der Differenzen in ärztlich verordneter zu tatsächlich applizierter Dosis trotz ärztlicher Verordnung</b>	26

Bei den 26 nicht in Applikation und Verordnung übereinstimmenden Fällen gibt es verschiedene mögliche Ursachen für diese Abweichung. Es besteht die Möglichkeit, dass dem Verstorbenen entweder Pflaster entfernt wurden oder alte Pflaster kleben blieben, die älter als drei Tage alt waren und demzufolge hätten entfernt werden sollen. Dadurch wäre entweder eine falsch hohe bzw. falsch niedrige Applikation gewertet worden.

**Tab. 11: Einteilung der nicht in Applikation und Verordnung übereinstimmenden Fälle (Verstorbene)**

<b>Einteilung</b>	<b>Anzahl der nicht übereinstimmenden Fälle</b>
Transdermal applizierte Dosis > Ärztlich verordnete Dosis	22
Transdermal applizierte Dosis < Ärztlich verordnete Dosis	4
Anzahl der Anamnesen mit ärztlicher Fentanyl-Verordnung	26
Anzahl der Anamnesen ohne bekannte ärztliche Fentanyl-Verordnung	26

Wie in Tabelle 11 zu erkennen ist, wurde tatsächlich in 22 der 26 nicht übereinstimmenden Fälle eine höhere Dosis am Leichnam klebend gefunden als verordnet wurde. Dies stützt die Überlegung, dass alte Pflaster am Körper belassen und nicht entsorgt wurden oder bewusst höhere Pflasterdosen appliziert wurden. In vier Fällen allerdings wurde auch eine niedrigere applizierte Dosis gefunden als verordnet war.

Weitere Möglichkeiten für die Abweichungen in verordneter zu applizierter Dosis sind zum Beispiel Fehler in den anamnestischen Angaben seitens der Hausärzte oder auch Incompliance seitens der Patienten.

## Diskussion

### 5.2.1.3. Applikationsorte

Der von Janssen-Cilag (2006) empfohlene Applikationsort ist ein unbehaartes oder von Haaren befreites (Haare mit einer Schere entfernt, nicht rasiert) Hautareal im Bereich des Oberkörpers (Brust, Rücken, Oberarm).

In den häufigsten Fällen (n = 62; 52,5%) wurden die Pflaster auf die Brust appliziert. Am zweithäufigsten fanden sich Pflaster am Rücken (n = 35; 29,7%).

In sieben Fällen (5,93%) fanden sich Pflaster am Bauch und vereinzelt an Flanke, Lende, Oberarm oder Oberschenkel.

Bei vier Verstorbenen (3,39%) waren die Pflaster defekt (zerschnitten) oder waren nicht mehr haftend (zwei halbiert; zwei nicht vollständig haftend). Da allerdings keine Untersuchungen zur Teilung von Membran- oder Matrixpflastern existieren, wird von einem Zerschneiden strikt abgeraten (AMK, 2008).

### 5.2.1.4. Therapiedauer

Anhand der Abbildung 22 zeigt sich, dass es zwei große Gruppen von Verstorbenen bezüglich der Therapiedauer gibt. Die eine Gruppe mit 44,8% (43 Patienten) wurde laut Anamnese maximal 30 Tage mit Fentanyl therapiert, die andere Gruppe hatte mit 35,4% (34 Patienten) eine Therapiedauer von über 90 Tagen. Vier der Verstorbenen wurden nur einen Tag bzw. einige Stunden mit Fentanyl therapiert, zehn Patienten erhielten zwischen 31 und 60 Tage eine Durogesic®-Pflaster und fünf Verstorbene hatten für 61 – 90 Tage ein Pflaster.

**Tab. 12: Fentanyltherapiedauer bezogen auf die Erkrankungen (Verstorbene Patienten)**

	Therapie max. 30 d	Therapie über 90 d	Insgesamt
<b>Onkologische Erkrankungen</b>	32	22	54
<b>Nicht onkologische Erkrankungen</b>	15	12	27
<b>Summe</b>	47	34	81

Anhand der Tabelle 12 ist ersichtlich, dass vorwiegend onkologische Patienten mit Fentanylpflastern versorgt wurden.

## **Diskussion**

### 5.2.2. Gruppe der lebenden Patienten

#### 5.2.2.1. Pflastergrößen, Applikationsorte, Therapiedauer

Bei den lebenden Patienten hatten 30,8% (n = 4) eine Pflasterstärke von 100 µg/h erhalten und waren damit die größte Gruppe. Die Erkrankungen dieser Gruppe waren zu dreiviertel nicht onkologischer Genese, im Gegensatz zu den Verstorbenen, bei denen die größte Gruppe mit 50 µg/h therapiert wurde und von denen ca. 58 % eine onkologische Erkrankung hatten.

Die Applikationsorte waren bei den lebenden Patienten gemäß den Empfehlungen von Janssen-Cilag (2006) mit Brust und Rücken gleich häufig verwendet worden (n = 4). Beine, Bauch und Schulter waren ebenfalls gleich häufig gewählt worden, allerdings nur jeweils einmal. Obwohl unter ärztlicher Kontrolle in einer Klinik aufgeklebt, wurden bei den lebenden Patienten zweimal nicht empfohlene Applikationsorte verwendet (Beine, Bauch).

Die größte Gruppe unter den lebenden Patienten hatte eine Therapiedauer von mehr als 90 Tagen (neun Patienten). Lediglich zwei Patienten hatten eine Therapiedauer von weniger als 30 Tagen und jeweils ein Patient wurde zwischen ein und zwei Monaten mit Fentanyl therapiert, bzw. zwischen zwei und drei Monaten.

### **5.3. Fentanylkonzentrationen im Haar**

#### 5.3.1. Gruppe der verstorbenen Patienten

Anhand der Auswertung Abb. 26, Kap. 4.6.2., lässt sich ersehen, dass die ermittelten Konzentrationen von Fentanyl im Haar mit den applizierten Dosen der Durogesic®-Pflaster mit einem  $r = 0,2826$  nur schlecht korrelieren.

#### 5.3.2. Gruppe der lebenden Patienten

Bei der Gruppe der lebenden Patienten korrelieren die Fentanylkonzentrationen wesentlich besser als bei der Gruppe der Verstorbenen ( $r = 0,6632$ ). Da die Gruppengröße mit 13 Patienten nur sehr klein war, kann die bessere Korrelation aber auch zufällig aufgetreten sein.

#### 5.3.3. Vergleich der nachgewiesenen Fentanyl-Konzentrationen mit Literaturdaten

Da es in der Literatur nur sehr wenige Daten zum Nachweis von Fentanyl im Haar gibt, wurden im Folgenden, wie auch beim Vergleich der Nachweis- und Bestimmungsgrenze

## Diskussion

mit Literaturdaten sowohl durch GC/MS als auch durch LC/MS nachgewiesene Konzentrationen miteinander, sowie auch intravenös und transdermal appliziertes Fentanyl mit den Ergebnissen dieser Studie verglichen. Auch wurden Daten von sowohl Verstorbenen als auch lebenden Probanden zum Vergleich hinzugezogen.

Die in der vorliegenden Studie analysierten Fentanylkonzentrationen liegen bei nicht nachweisbar bis 2,39 ng/mg bei den verstorbenen und bei 0,04 ng/mg bis 3,08 ng/mg bei den lebenden Patienten.

Wang et al. (1993) ermittelten mittels RIA-Methode (Radio-Immuno-Assay) anhand der Haarproben von 13 chirurgischen Patienten, die während der Narkose intravenös 1-6 mg Fentanyl erhielten und 7 – 273 Tage nach Gabe ihre Haarprobe abgaben, Fentanyl-Konzentrationen zwischen 0,013 und 0,048 ng/mg. Die lineare Regression ergab einen Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,46$ , sodass sich daraus keine Korrelation zwischen der Fentanyl-Konzentration im Haar und der applizierten Dosis erschließen ließ.

Selavka et al. (1995) untersuchten Haarproben von zwei Chemikern bei denen ein Fentanylmissbrauch vermutet wurde, und erhielten über die GC-NPD-Methode (Gas-Chromatographie mit Stickstoff-Phosphor-Detektion ) bei einem der untersuchten Probanden eine Fentanyl-Konzentration von 0,02 ng/mg im Haar. Auf die Dosierung konnte nicht zurückgeschlossen werden.

Bei Sachs et al. (1996) ergab sich mittels GC-MS/MS-Methode im Haar eines Tumorpatienten der über 25 Tage 15 mg Fentanyl transdermal erhielt (entspricht 0,6 mg/d bei einem Durogesic®-Pflaster Größe 25 µg/h) eine Fentanyl-Konzentration von 0,1 ng/mg.

Im Jahr 1997/1998 untersuchten Stout et al. Haare von Mäusen auf Fentanyl, welche für drei Wochen an drei Tagen in der Woche 0,02, 0,05 oder 0,1 mg/kg Fentanyl per Injektion erhielten und ermittelten mittels GC/MS Fentanyl-Konzentrationen zwischen 0,025 ng/mg und 0,05 ng/mg.

Le Beau et al. (2002, zitiert nach Kintz et al., 2005) konnten mittels LC-MS/MS-Methode eine Fentanyl-Konzentration von 0,02 -0,093 ng/mg im Haar einer Pflegeschwester ermitteln, die des Betäubungsmittel-Diebstahls und Missbrauchs verdächtigt wurde. Eine Dosierung ließ sich nicht ermitteln.

2005 untersuchten Kintz et al. Haarproben von drei Anästhesisten, die der Betäubungsmittel-Abhängigkeit verdächtigt wurden, und einer Anästhesieschwester, die tot auf der Krankenhaustoilette aufgefunden wurde, mittels GC-MS/MS-Methode und

## Diskussion

erhielten Fentanyl-Konzentrationen von 0,008 – 0,64 ng/mg. Auch in dieser Studie konnten keine Dosierungen ermittelt werden.

Die Arbeitsgruppe um Moore et al. (2007) hat zunächst eine Screening-Untersuchung mit der ELISA-Methode für Fentanyl durchgeführt, mit einer Cut-off-Konzentration von 0,02 ng/mg. Mittels anschließender GC-MS-Methode konnten Werte zwischen 0,012 und 1,930 ng/mg (0,012, 0,017, 0,490, 1,930 ng/mg) nachgewiesen werden. Bei der untersuchten Probandengruppe handelte es sich um neun Autopsiefälle, bei denen nach Schmerzmedikation in den Haaren gesucht wurde und in vier Fällen Fentanyl ohne Angabe der Dosierung oder Therapiedauer nachgewiesen werden konnte.

Mittels LC/MS haben Mußhoff et al. (2007) Haarproben von insgesamt 31 Krebspatienten untersucht, die Opioide erhalten haben. Zwölf der Patienten erhielten Fentanyl in Kombination mit einem anderen Opioid oder wurden vor der Krankenhausaufnahme bereits mit Fentanyl therapiert. Fentanyl-Konzentrationen im Haar wurden bei 17 Patienten zwischen 0,013 ng/mg und 1,787 ng/mg ermittelt. Von diesen 17 Patienten fanden sich bei sieben Patienten keine Informationen über Umfang und Dauer der Fentanylgabe.

Die Dosierungen lagen bei den übrigen zehn Patienten zwischen 0,6 mg und 7,2 mg Fentanyl. Über den Therapiezeitraum fanden sich keine Angaben, ebenso wenig über die Applikationsart und Fentanyl-Gabe pro Tag.

Schneider et al. (2008) untersuchten ebenfalls Haare von einem mit Fentanyl therapierten Patienten mit der LC/MS-Methode. Dieser erhielt bei chronischen und heftigen Zahnschmerzen an 22 aufeinanderfolgenden Tagen 25µg/h Fentanyl transdermal. Die Haarprobe wurde 90 Tage nach Beendigung der Therapie entnommen. Als Fentanylkonzentration im Haar erhielten sie 0,48 ng/mg.

### 5.3.4. Unterschiede zwischen Ergebnissen dieser Studie und Literaturdaten

#### 5.3.4.1. Applikation und Dosis

In der hier vorliegenden Studie wurden nur Fälle mit transdermaler Fentanylapplikation untersucht. Bei den zum Vergleich hinzugezogenen, vorhandenen Literaturergebnissen wurden die Patienten (bzw. Versuchstiere) entweder mittels intravenöser Gabe (Wang et al. (1993), Stout et al. (1997/98)) therapiert, oder es wurden keine Angaben zur Applikationsart gemacht.

Bei drei der zum Vergleich hinzugezogenen Studien aus der Literatur wurde transdermal appliziertes Fentanyl in Haaren untersucht (Sachs et al. (1996), Selavka et al. (1995), Schneider et al. (2008)).

In diesen Fällen beliefen sich entweder die Dosierungen auf 25 µg/h (Sachs et al. (1996), Schneider et al. (2008)), oder es konnte keine Dosisangabe zum Vergleich gefunden

## Diskussion

werden (Selavka et al. (1995)), sodass im Gegensatz zur Literatur in der vorliegenden Studie bekannte, wesentlich höhere Dosen untersucht werden konnten (25 µg/h – 200 µg/h).

### 5.3.4.2. Fallzahlen und Informationen zum Patientenkollekt

In der vorliegenden Studie stand eine höhere Proben- beziehungsweise Patientenanzahl für die Untersuchungen zur Verfügung als bisher in vergleichbaren Studien in der Literatur zu finden war. Dies lässt eine bessere Aussage über die Untersuchungsergebnisse zu.

Zudem lagen in unserer Studie mehr Angaben bezüglich des Patientenkollektels vor, die zur Beurteilung der nachgewiesenen Fentanylkonzentrationen im Haar als Einflussfaktoren mit hinzugezogen werden konnten (z.B. Therapiedauer, Haarfarbe, Applikation), wodurch eine genauere Aussage über die Dosis-Konzentrationsbeziehung möglich ist.

### 5.3.4.3. Vergleich der ermittelten Fentanylkonzentrationen

Im Vergleich zu den in der Literatur gefundenen Fentanylkonzentrationen im Haar liegen die Ergebnisse dieser Studie mit einem Bereich zwischen 0,0 – 2,39 ng/mg Haar, einem Mittelwert von 0,29 ng/mg und einem Median von 0,07 ng/mg bei den Verstorbenen und Werten zwischen 0,04 – 3,08 ng/mg, einem Mittelwert von 1,03 ng/mg und einem Median von 0,57 ng/mg bei den lebenden Patienten bezüglich des unteren Konzentrationsbereiches bei ähnlichen Werten.

Bezüglich des oberen Konzentrationsbereiches wurden in dieser Studie deutlich höhere Konzentrationen nachgewiesen.

Die maximalen Fentanylkonzentrationen im Haar in der Literatur wurden bei Moore et al. (2007) mit 1,93 ng/mg und bei Mußhoff et al. (2007) mit 1,787 ng/mg angegeben. Die übrigen zur Verfügung stehenden Literaturdaten bezüglich der Fentanylkonzentration liegen alle unterhalb dieser Werte, was sich durch die höheren Dosierungen in unserem Patientenkollektiv erklären lässt.

### 5.3.4.4. Auffällige Ergebnisse

Im Folgenden werden einige Fälle diskutiert, die hinsichtlich der Ergebnisse Auffälligkeiten aufwiesen.

In Tabelle 13 sind die Fälle aufgelistet, bei denen trotz kurzer Therapiedauer Fentanyl im Haar nachweisbar war. Es fällt auf, dass besonders Fall T75 (Therapiedauer 2 d), aber auch T5 (Therapiedauer 19 d), T34 (Therapiedauer 20 d) und T8 (Therapiedauer 23 d) im Verhältnis zu den anderen Fällen eine eher kurze Therapiedauer hatten (<30 d), jedoch relativ deutliche Fentanylkonzentrationen im Haar gemessen wurden.

## Diskussion

**Tab. 13: Fentanylkonzentration im Haar in Beziehung zu Therapiedauer und transdermalen Pflasterdosis**

Fall-Nr.	Fentanyl-Konzentration in ng/mg	Therapiedauer in d	Applizierte Dosis in µ/h	Körperstatur
T 5	0,61	19	50	Schlank
T 8	1,75	23	75	Normal
T 34	1,2	20	200	Kachektisch
T 75	0,8	2	75	Kachektisch

In der Literatur wird angegeben, dass es eine gewisse Zeit dauert, bis nach einer Applikation die Haare so weit aus der Kopfhaut herausgewachsen sind, dass die Substanz in den Haaren nachweisbar ist. Es herrscht jedoch Uneinigkeit, ob es sich um einen Zeitraum von zwei oder eher drei Wochen handelt. Die oben aufgeführten Fälle weisen darauf hin, dass eine Wartezeit von 14 Tagen ausreichend sein könnte. In dem Fall T 75 muss allerdings von einer fehlerhaften Angabe in der Anamnese ausgegangen werden. Hier hatte sicherlich bereits vorher eine Fentanylapplikation stattgefunden.

Bei 16 Verstorbenen konnte kein Fentanyl im Haar nachgewiesen werden. In Tabelle 14 sind die Fälle aufgelistet, bei denen kein Fentanyl im Haar ermittelt werden konnte, sowie die dazugehörige Therapiedauer mit der Überlegung, ob eine kurze Therapiedauer vor der Haarentnahme für den fehlenden Fentanylnachweis verantwortlich sein kann.

## Diskussion

**Tab. 14: Fentanyltherapiedauer bei Proben ohne Fentanylnachweis im Haar**

<b>Fall</b>	<b>Fentanylkonzentration im Haar (ng/mg)</b>	<b>Fentanyltherapiedauer d</b>	<b>Transdermal applizierte Dosis (µg/h)</b>
<b>T 4</b>	n.n.	459	100
<b>T 6</b>	n.n.	13	50
<b>T 7</b>	n.n.	5	50
<b>T 22</b>	n.n.	3	25
<b>T 25</b>	n.n.	2	25
<b>T 28</b>	n.n.	225	25
<b>T 64</b>	n.n.	1	50
<b>T 76</b>	n.n.	13	25
<b>T 78</b>	n.n.	395	50
<b>T 80</b>	n.n.	122	25
<b>T 82</b>	n.n.	3	25
<b>T 85</b>	n.n.	340	50
<b>T 94</b>	n.n.	13	50
<b>T 98</b>	n.n.	7	50
<b>T 105</b>	n.n.	8	25
<b>T 112</b>	n.n.	1	50

Es lässt sich ersehen, dass es sowohl Verstorbene gab, bei denen aufgrund von kurzer Therapiedauer (< 2 Wochen) kein Fentanyl im Haar nachgewiesen werden konnte, jedoch sind auch Verstorbene dabei, die gemäß Anamnese eine längere Zeit mit Fentanyl therapiert wurden (T4 – Therapiedauer 459 d, Pflasterdosis 100 µg/h, Haarfarbe Schwarzgrau; T28 – Therapiedauer 225 d, Pflasterdosis 25 µg/h, Haarfarbe Grau; T78 – Therapiedauer 395 d, Pflasterdosis 50 µg/h, Haarfarbe Grau-weiß; T80 – Therapiedauer 122 d, Pflasterdosis 25 µg/h, Haarfarbe Mittelblond; T85 – Therapiedauer 340 d, Pflasterdosis 50 µg/h, Haarfarbe Weiß-grau) und sich dennoch kein Fentanyl im Haar nachweisen ließ.

Eine Ursache für die fehlende (oder nicht nachweisbare) Einlagerung bleibt in diesen Fällen unbekannt. Die Haarfarbe spielt offenbar keine Rolle.

### 5.3.5. Korrelation der Dosis mit der Fentanylkonzentration im Vergleich mit Literaturdaten

Bezüglich der Korrelation liegt in unserer Studie der Korrelationskoeffizient bei  $r = 0,28259$  bei den Verstorbenen (siehe Abb. 26, Kapitel „Ergebnisse“), woraus sich ergibt, dass die Fentanylkonzentrationen im Haar der Verstorbenen nicht mit den zu Lebzeiten transdermal applizierten Dosierungen korrelieren.

## Diskussion

Der Korrelationskoeffizient bei den lebenden Patienten liegt bei 0,6632, womit die Korrelation der Dosis zur Konzentration bei den lebenden Patienten besser liegt, jedoch bei der geringen Fallzahl nicht ausreichend signifikant ist.

In der Arbeit von Mußhoff et al. (2007) wird über die Dosis-Konzentrations-Beziehung der Opioide gesagt, dass diese zum Einen sehr eingeschränkt sei und zum Anderen es schwer sei, zu bestätigen, dass ein Patient seine Medikamente genau wie beschrieben eingenommen hat. Zudem waren die Selbstangaben der Patienten in den meisten Fällen ergebnislos, sodass keine exakte Dosis-Konzentrations-Beziehung erstellt werden konnte.

Wang et al. (1993), eine der ersten Arbeitsgruppen, die Fentanyl in Haaren nachweisen konnte, haben bei ihren Untersuchungen mit einem Korrelationskoeffizienten  $r = 0,46$  ebenfalls keine Korrelation zwischen dem nachgewiesenen Fentanyl im Haar und der applizierten Dosis gefunden. Allerdings untersuchten Wang et al. nur eine Anzahl von 13 Patienten.

Nach Uhl et al. (1997) ist es in notwendigen Fällen möglich, in der Mehrzahl den Umfang und Zeitraum des Drogengebrauchs durch Messung der Drogenkonzentration in sequenziellen Haarsegmenten ungefähr abschätzen zu können. Bei seltenen illegalen Drogen oder in besonderen Fällen von Intoxikation seien allerdings sowohl die Dosis-Wirkungs-Beziehung als auch die Einlagerungsrate ungewiss.

Stout et al. (1997/98) untersuchten die Fentanylkonzentrationen in Mäusehaar und konnten ebenfalls keine Beziehung zwischen der verabreichten Dosis und der Konzentration an Fentanyl nachweisen.

Sie führten die fehlende Dosis-Konzentrations-Beziehung auf eine unzureichende Extraktion bei höheren Fentanylkonzentrationen im Haar zurück.

Die Arbeitsgruppe um Schneider et al. (2008) konnte bei einem untersuchten Patienten eine exzellente Korrelation zwischen der maximale Fentanylkonzentration und der Zeit der Fentanyltherapie in dem entsprechenden Haarsegment nachweisen. Da es sich um nur einen untersuchten Fall handelte, lassen sich bezüglich einer Dosis-Konzentrationsbeziehung keine eindeutigen Aussagen treffen. Diese Studie unterstützt aber die Annahme, dass vor allem die interindividuellen Unterschiede zwischen den Patienten eines großen Studienkollektivs die Korrelation stark beeinflussen.

Die Ergebnisse aus der vorliegenden Studie können die Literaturdaten bestätigen. Auch in dieser Arbeit konnte trotz der großen Patientenzahl und der zuverlässigen Dosisangaben ebenfalls keine Korrelation zwischen der Fentanyl-Dosis und der nachgewiesenen Fentanyl-Konzentration im Haar bei den Verstorbenen beobachtet werden.

Die von der Arbeitsgruppe um Stout et al. (1993) dargestellte Plateauentwicklung

## Diskussion

aufgrund der Einlagerung von Fentanyl in anderen Haarkompartimenten und der daraus resultierenden unzureichenden Fentanyl-Extraktion, konnte in dieser Studie nicht beobachtet werden (siehe Abb. 26, Kapitel „Ergebnisse“).

Mögliche Ursachen für die fehlende Korrelation zwischen der Fentanyl-Dosis und der nachgewiesenen Fentanyl-Konzentration im Haar werden im Folgenden diskutiert.

Bezüglich der lebenden Patienten ließ sich eine deutlich bessere Korrelation zwischen der applizierten Fentanyl-Dosis und der nachgewiesenen Konzentration ermitteln. Aufgrund der geringen Fallzahl (13) sind diese Angaben wie schon erwähnt unsicher.

Es wäre allerdings interessant, eine ähnliche Studie mit vergleichbaren Fallzahlen an Haaren von lebenden Patienten durchzuführen, um den Unterschied diskutieren zu können.

### 5.3.6. Fehlende Korrelation zwischen Fentanylkonzentration im Haar und Fentanyl-Dosis – mögliche Ursachen

#### 5.3.6.1. Berücksichtigung der Therapiezeit

Eine Überlegung war, dass die Therapiezeit bei einem Teil der Fälle zu kurz war um Fentanyl in den Haaren nachweisen zu können.

In der Literatur findet sich zum Teil eine Haarwachstumsrate von ca. 1 cm pro Monat (Madea u. Mußhoff, 2004, Wolff u. Kunter, 2002), andererseits wird an anderer Stelle eher von einem Wachstumsbereich von 9 -13 mm in 28 Tagen gesprochen (Pötsch et al., 1996). In einer Zeit von 14 Tagen bis maximal 3 Wochen gelangen Haare, aufgrund ihres individuellen Follikelwachstums, aus den Haarwurzeln zur Haarschnittstelle oberhalb der Kopfhaut. Um den ersten kopfhautnahen Zentimeter nach Beginn der Fremdstoffeinlagerung für den Nachweis an Fentanyl zu erhalten, benötigt es demnach weitere ca. 28 Tage, also insgesamt mindestens ca. 42 Tage.

Um diesen Zeitraum möglichst mit einzubeziehen, wurden in der nachfolgenden Tabelle 15 die Fentanylkonzentrationen im Haar der Verstorbenen zusammengetragen (n = 54), die länger als 30 Tage mit Fentanyl therapiert wurden. In der Abbildung 29 wurden diese gegen die entsprechenden applizierten Dosen aufgetragen.

## Diskussion

**Tab. 15: Fentanylkonzentration im Haar und transdermal applizierte Dosis bei einer  
Therapiedauer > 30 d**

<b>Fall</b>	<b>Fentanylkonzentration im Haar (ng/mg)</b>	<b>Transdermal applizierte Dosis (µg/h)</b>
T 1	1	25
T 2	**0,05	50
T 3	0,13	25
T 4	n.n.	100
T 5	0,61	50
T 9	0,13	50
T 10	0,15	100
T 12	0,4	50
T 14	1,51	50
T 15	0,37	25
T 16	0,4	75
T 21	1,25	75
T 27	*0,01	50
T 28	n.n.	25
T 29	n.n.	75
T 31	0,1	75
T 35	0,97	50
T 37	0,69	75
T 38	0,11	150
T 42	0,92	75
T 44	0,14	100
T 46	0,66	200
T 48	1,29	100
T 52	0,23	125
T 57	2,21	75
T 59	1,63	150
T 60	*0,02	50
T 61	**0,03	50
T 62	2,39	75
T 63	1,15	150
T 65	0,47	100
T 70	0,3	100
T 72	*0,01	75
T 73	0,21	125

## Diskussion

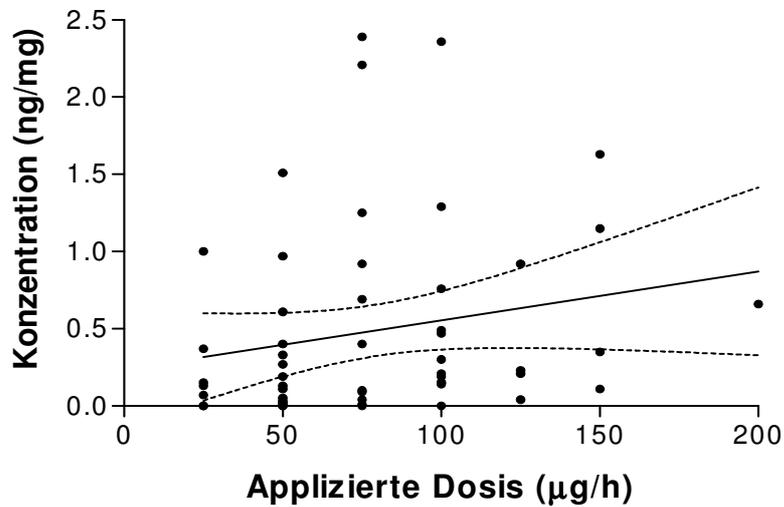
**Tab. 15 Fortsetzung: Fentanylkonzentration im Haar und transdermal applizierte Dosis bei einer Therapiedauer > 30 d**

<b>Fall</b>	<b>Fentanylkonzentration im Haar (ng/mg)</b>	<b>Transdermal applizierte Dosis (µg/h)</b>
<b>T 74</b>	2,36	100
<b>T 78</b>	n.n.	50
<b>T 79</b>	**0,09	75
<b>T 80</b>	n.n.	25
<b>T 81</b>	0,92	125
<b>T 85</b>	n.n.	50
<b>T 89</b>	0,76	100
<b>T 90</b>	0,33	50
<b>T 93</b>	0,15	25
<b>T 97</b>	0,19	50
<b>T 99</b>	0,35	150
<b>T 100</b>	0,15	100
<b>T 104</b>	0,11	50
<b>T 106</b>	0,27	50
<b>T 107</b>	**0,04	75
<b>T 109</b>	0,49	100
<b>T 110</b>	0,19	100
<b>T 116</b>	**0,04	125
<b>T 117</b>	**0,07	25
<b>T 119</b>	0,21	100

\*Messwerte unterhalb der Nachweisgrenze (0,028 ng/mg)

\*\*Messwerte unterhalb der Bestimmungsgrenze (0,097 ng/mg)

## Diskussion



**Abb. 29: Graphik zur Korrelation: Fentanylkonzentration im Haar gegen transdermal applizierte Dosis – Therapiedauer > 30 Tage**

Durch die Eingrenzung auf Verstorbene mit einer Therapiedauer über 30 Tage konnte keine bessere Korrelation zwischen Fentanylkonzentration und applizierter Dosis erzielt werden ( $r = 0,2336$ ).

### 5.3.6.2. Verordnete Dosierung

Eine andere Erwägung zur fehlenden Korrelation war, dass möglicherweise die uns bekannten ärztlich verordneten Dosierungen ( $n = 95$ ) der Durogesic®-Pflaster eher mit der Fentanylkonzentration im Haar korrelieren, als die tatsächlich zum Todeszeitpunkt aufgeklebten Dosierungen (Tab. 16, Abb. 30).

## Diskussion

**Tab. 16: Fentanylkonzentration im Haar von Verstorbenen – Ärztlich verordnete Dosis**

Fall	Ärztlich verordnete Dosis (µg/h)	Konzentration im Haar (ng/mg)	Fall	Ärztlich verordnete Dosis (µg/h)	Konzentration im Haar (ng/mg)
T 2	50	**0,05	T 59	50	*0,02
T 3	25	0,13	T 60	50	**0,03
T 4	75	n.n.	T 61	25	2,39
T 5	50	0,61	T 62	150	1,15
T 6	50	n.n.	T 63	50	n.n.
T 7	50	n.n.	T 64	25	0,47
T 8	75	1,75	T 65	50	*0,01
T 9	50	0,13	T 67	100	**0,07
T 10	50	0,15	T 69	100	0,3
T 12	50	0,4	T 70	25	*0,01
T 14	50	1,51	T 71	75	*0,01
T 15	25	0,37	T 72	125	0,21
T 16	75	0,4	T 73	100	2,36
T 17	25	*0,01	T 74	75	0,8
T 18	50	0,1	T 75	25	n.n.
T 19	75	1,25	T 76	75	*0,01
T 20	25	n.n.	T 77	50	n.n.
T 21	50	0,36	T 78	50	**0,09
T 22	25	n.n.	T 79	25	n.n.
T 23	75	0,12	T 80	125	0,92
T 25	50	*0,01	T 81	25	n.n.
T 26	25	n.n.	T 82	50	n.n.
T 27	50	**0,09	T 85	25	**0,05
T 30	75	0,1	T 86	50	0,15
T 31	25	0,12	T 87	50	*0,02
T 32	50	**0,04	T 88	100	0,76
T 33	100	1,2	T 89	100	0,33
T 34	25	0,97	T 90	25	n.n.
T 35	75	0,69	T 91	100	*0,01
T 37	50	0,11	T 92	25	0,15
T 38	25	**0,03	T 93	50	n.n.
T 39	200	*0,02	T 94	25	**0,04
T 40	50	0,1	T 95	75	*0,02
T 41	75	0,92	T 96	50	0,19
T 42	50	0,14	T 97	50	n.n.
T 43	50	0,14	T 98	50	0,35
T 44	25	*0,01	T 99	100	0,15

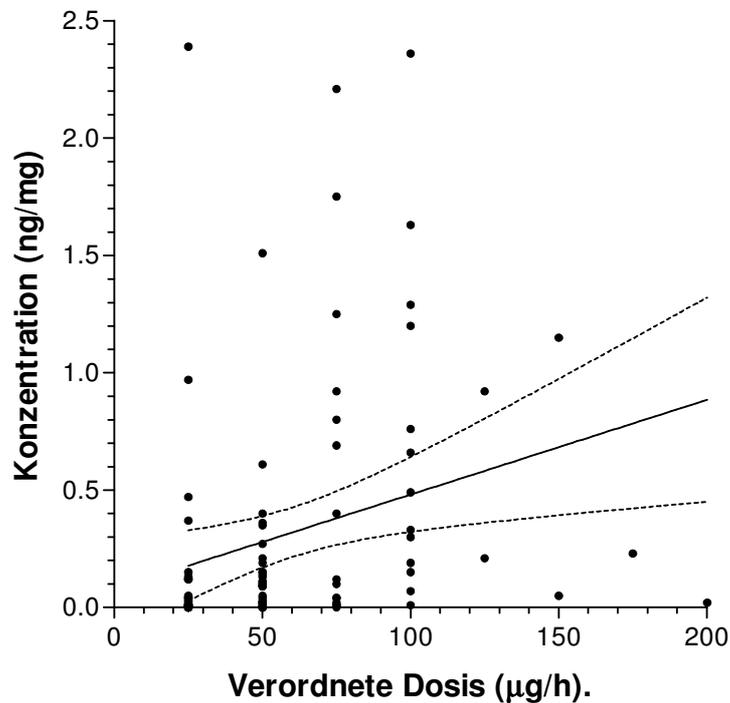
## Diskussion

**Tab. 16 Fortsetzung: Fentanylkonzentration im Haar von Verstorbenen – Ärztlich verordnete Dosis**

Fall	Ärztlich verordnete Dosis (µg/h)	Konzentration im Haar (ng/mg)	Fall	Ärztlich verordnete Dosis (µg/h)	Konzentration im Haar (ng/mg)
T45	100	0,66	T 103	50	0,11
T 46	25	0,12	T 104	25	n.n.
T 47	100	1,29	T 105	50	0,27
T 48	25	*0,01	T 106	75	*0,04
T 49	50	*0,02	T 107	100	0,49
T 50	175	0,23	T 109	100	0,19
T 52	25	n.n.	T 110	50	n.n.
T 54	75	**0,04	T 112	25	**0,04
T 55	25	*0,02	T 113	50	0,21
T 56	75	2,21	T 116	150	**0,05
T 57	100	1,63			

\*Messwerte unterhalb der Nachweisgrenze (0,028 ng/mg)

\*\*Messwerte unterhalb der Bestimmungsgrenze (0,097 ng/mg)



**Abb. 30: Graphik zur Korrelation: Fentanylkonzentration im Haar gegen ärztlich verordnete Dosis**

## Diskussion

Die ärztlich verordnete Dosis zeigt keine bessere Korrelation zur Fentanylkonzentration im Haar als die aufgeklebte Dosis (r-Wert von 0,2643).

### 5.4. Haarfarben der verstorbenen und lebenden Patienten

Ein besonderer Aspekt dieser Studie im Vergleich zu den meisten anderen in der Literatur ist die Information über die Haarfarbe des Patientenkollektivs, sowohl der lebenden Patienten, als auch der Verstorbenen, welche im Folgenden diskutiert wird.

Die Aufteilung der Haarfarben in der vorliegenden Studie gliedert sich in etwa entsprechend der Altersverteilung.

Nach Wolff und Kunte (2002) sind im Alter von 50 Jahren etwa bei der Hälfte der Menschen 50% weiße Haare sichtbar.

In Tabelle 17 wird die Haarfarbenverteilung bezüglich des Alters, der Fentanylkonzentration im Haar und Anzahl an Proben der Verstorbenen dargestellt, Tabelle 18 gibt die Kategorien bei den lebenden Patienten wieder.

**Tab. 17: Alter, Anzahl, Fentanylkonzentration im Haar unter Berücksichtigung der Haarfarbe bei Verstorbenen**

Haarfarbe	Mittelwert Alter in Jahren	Altersspanne in Jahren	Anzahl	mittlere Fentanylkonzentration (ng/mg)
Blond	72,3	43-98	6	0,38
Braun	70,8	38-93	20	0,47
Grau	76,1	52-99	22	0,33
Dunkelgrau	73,5	59-88	10	0,67
Weiß-Grau	80,4	56-98	29	0,12
Weiß	85,0	62-100	27	0,15
Sonstige	67	41-92	3	0,28
Summe			117	

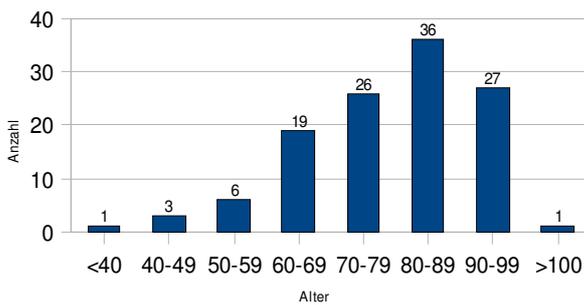
## Diskussion

**Tab. 18: Alter, Anzahl, Fentanylkonzentration im Haar unter Berücksichtigung der Haarfarbe bei lebenden Patienten**

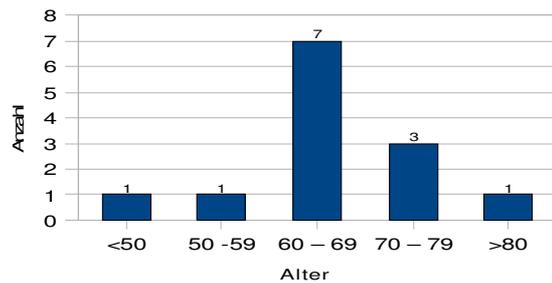
Haarfarbe	Mittelwert Alter in Jahren	Altersspanne in Jahren	Anzahl	mittlere Fentanylkonzentration (ng/mg)
blond	66	-	1	0,68
braun	62	48-69	5	2,07
grau	73	66-82	6	0,36
schwarz	52	-	1	0,28

Die größte Fallzahl bezüglich des Alters wurde zwischen 80 und 89 Jahren bei den Verstorbenen und zwischen 60 und 69 Jahren bei den lebenden Patienten dokumentiert (siehe Abb. 31 und 32).

In diesem Alter haben die meisten Menschen graue oder grau-weiße Haare. Dies spiegelt sich in der Anzahl der Haarproben wider, die in diesen Farbtönen gewonnen werden konnten.



**Abb. 31: Altersverteilung (Verstorbene)**



**Abb. 32: Altersverteilung (lebende Pat.)**

Bei den Verstorbenen waren die Farben Braun, Grau, Weiß-Grau und Weiß am häufigsten vertreten, bei den lebenden Patienten die Farben Braun und Grau.

Je älter die Verstorbenen/lebenden Patienten waren, desto eher hatten sie eine graue oder weiße Haarfarbe (Verstorbene ab 73,5 Jahren, lebende Patienten ab 73 Jahre).

Durchschnittlich waren die meisten Verstorbenen mit grauen Haaren zwischen 73,5 und 76,1 Jahre alt. Die Kategorie der weiß-grauen Haarfarbe begann mit im Durchschnitt 80,4 Jahren.

Der Median der weißhaarigen Verstorbenen lag bei 85,0 Jahren.

Unter der Kategorie „Sonstige“ sind ein verstorbener Patient mit blau-schwarzen Haaren (Fentanylkonzentration 0,05 ng/mg), ein verstorbener Patient mit weiß-braunem Haar (0,04 ng/mg) und ein verstorbener Patient mit dunkelgrau-rötlich gefärbtem Haar (0,76

## Diskussion

ng/mg) zusammengefasst.

Bei den lebenden Patienten erhielten wir die größte Anzahl zum einen unter den Braunhaarigen (n=5) mit einem Durchschnittsalter von 62 Jahren und zum anderen unter den Grauhaarigen (n=6) im Alter von durchschnittlich 73 Jahren.

### 5.4.1. Zusammenhang von Haarfarbe und Fentanylkonzentration

Bezüglich der ermittelten Fentanyl-Konzentrationen wurden bei den weißhaarigen Verstorbenen im Durchschnitt 0,15 ng/mg Fentanyl im Haar nachgewiesen. Verstorbene mit weiß-grauem Haar hatten durchschnittlich 0,12 ng/mg Fentanyl im Haar. Die höchste durchschnittliche Fentanyl-Konzentration ließ sich bei den dunkelgrauen Haaren mit 0,67 ng/mg Haar nachweisen, die braunhaarigen Verstorbenen hatten im Durchschnitt 0,47 ng/mg Fentanyl im Haar (Tab. 17).

Ähnlich verhielt es sich bei den lebenden Patienten, hier konnte bei den braunhaarigen Patienten eine Fentanylkonzentration von im Mittel 2,07 ng/mg gemessen werden. Bei den grauhaarigen Patienten wurden nur durchschnittlich 0,36 ng/mg Fentanyl nachgewiesen (Tab. 18).

Anhand dieser Daten lässt sich vermuten, dass die eingelagerte Fentanylkonzentration mit der Haarfarbe bzw. mit der Melaninkonzentration im Haar korreliert.

Pötsch et al. haben 1997 in dreifarbigen Meerschweinchenhaaren den Ofloxacin-Gehalt gemessen mit dem Ergebnis, dass die höchste Konzentration in schwarzen, die niedrigste in weißen Haarproben gefunden wurde.

Ein Jahr zuvor hat ebenfalls die Arbeitsgruppe um Pötsch et al. (1996) eine biochemische Erklärung für den endogenen Einbau von Pharmaka/illegalen Drogen ins Haar geliefert: Demnach erfolgt in pigmentiertem Haar die Bindung während der Melanogenese außer in den Matrixzellen auch in Melaninpolymere oder Melanoproteinen von Melanozyten und führt zur Beladung der Melaningranula.

Aufgrund des für die Melanozyten bestehenden pH-Gradienten zur extrazellulären Flüssigkeit, der durch die Bindung an die Melaningranula permanent den Konzentrationsgradienten aufrecht erhält, führt dieser im Vergleich zu den Matrixzellen zu einem Einstrom von basischen Substanzen.

Gegenüber nicht pigmentiertem Haar kommt es bei Vorliegen einer hohen Melaninaffinität des Pharmakons zu einem signifikant höheren Einbau dieser Substanzklasse ins anagene Haar.

## Diskussion

### 5.4.2. Fentanylkonzentrationen im Haar im Bezug auf die Haarfarbe (Verstorbene)

Da sich Fremdstoffe zur Einlagerung an das Melanin binden (siehe 1.7.6.3.) wurden die im Haar gefundene Fentanylkonzentrationen den einzelnen Haarfarben zugeordnet und getrennt ausgewertet.

Die untersuchten Haarproben wurden in die Farben Braun, Grau, und Weiß eingeteilt und darüber hinaus auch die Kombinationen aus Weiß und Grau differenziert und die Fentanylkonzentration der applizierten Dosis gegenüber gestellt.

#### 5.4.2.1. Haarfarbe Braun

In der folgenden Tabelle 19 sind die Fentanylkonzentrationen im Haar mit der applizierten transdermalen Dosis der braunhaarigen Verstorbenen (n = 17) dargestellt. Die Abbildung 33 zeigt die dazugehörige Graphik.

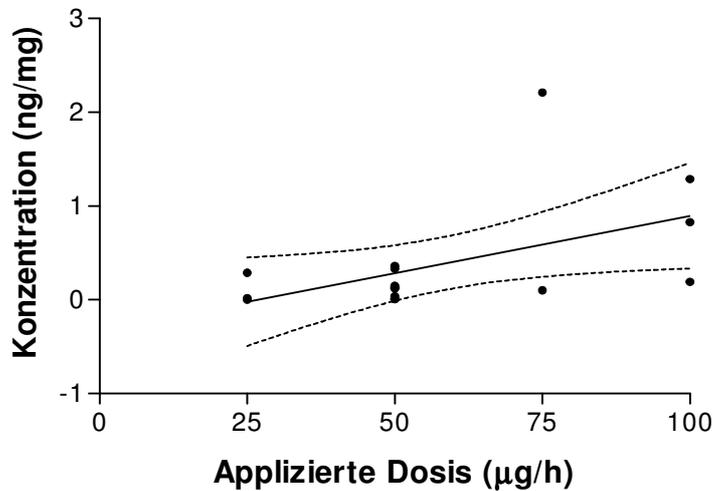
**Tab. 19: Fentanylkonzentration im Haar mit entsprechender transdermaler Dosis - Haarfarbe Braun**

Fall	Fentanylkonzentration im Haar (ng/mg)	Transdermal applizierte Dosis (µg/h)
T 9	0,13	50
T 17	*0,01	50
T 18	0,83	100
T 20	0,1	75
T 22	n.n.	25
T 23	0,36	50
T 27	*0,01	50
T 32	0,12	50
T 36	*0,02	50
T 48	1,29	100
T 57	2,21	75
T 66	0,29	25
T 87	0,15	50
T 90	0,33	50
T 108	*0,02	25
T 110	0,19	100
T 114	**0,04	50

\*Messwerte unterhalb der Nachweisgrenze (0,028 ng/mg)

\*\*Messwerte unterhalb der Bestimmungsgrenze (0,097 ng/mg)

## Diskussion



**Abb. 33: Graphik zur Korrelation: Fentanylkonzentration im Haar gegen transdermal applizierte Dosis - Haarfarbe Braun**

Mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,5193$  konnte nur eine geringe Korrelation zwischen der transdermal applizierten Fentanyl-Dosis und der nachgewiesenen Fentanylkonzentration in braunem Haar ermittelt werden.

### 5.4.2.2. Haarfarbe Grau

Nachfolgend sind die Fentanylkonzentrationen im Haar der grauhaarigen Verstorbenen ( $n = 35$ ) und die dazugehörigen transdermal applizierten Fentanyldosen aufgeführt (Tab. 20) sowie anschließend die entsprechende Graphik mit der Frage einer Korrelation (Abb. 34).

## Diskussion

**Tab. 20: Fentanylkonzentration im Haar mit entsprechender transdermaler Dosis –  
Haarfarbe Grau**

Fall	Fentanylkonzentration im Haar (ng/mg)	Transdermal applizierte Dosis (µg/h)
T 3	0,13	25
T 5	0,61	50
T 7	n.n.	50
T 8	1,75	75
T 12	0,4	50
T 13	**0,07	50
T 14	1,51	50
T 15	0,37	25
T 19	*0,01	200
T 26	0,12	125
T 28	n.n.	25
T 29	n.n.	75
T 30	**0,09	50
T 31	0,1	75
T 35	0,97	50
T 37	0,69	75
T 41	0,1	50
T 42	0,92	75
T 43	0,14	50
T 45	*0,01	25
T 46	0,66	200
T 50	*0,02	50
T 52	0,23	125
T 55	**0,04	150
T 58	n.n.	50
T 59	1,63	150
T 60	*0,02	50
T 62	2,39	75
T 65	0,47	100
T 68	0,14	25
T 69	**0,07	100
T 70	0,3	100
T 74	2,36	100
T 101	0,82	50
T 120	**0,05	250

\*Messwerte unterhalb der Nachweisgrenze (0,028 ng/mg)

\*\*Messwerte unterhalb der Bestimmungsgrenze (0,097 ng/mg)

## Diskussion

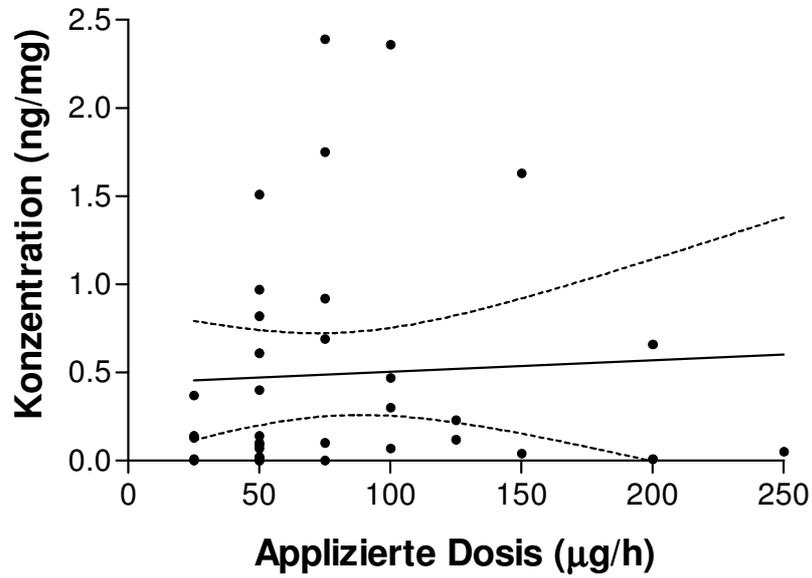


Abb. 34: Graphik zur Korrelation: Fentanylkonzentration im Haar gegen transdermal applizierte Dosis – Haarfarbe Grau

Auch unter Betrachtung nur der grauhaarigen Verstorbenen lässt sich mit einem  $r = 0,0053$  keine deutlichere Korrelation erhalten.

## Diskussion

### 5.4.2.3. Haarfarbe Weiß

Unter den weißhaarigen Verstorbenen konnten 27 Fälle dokumentiert werden (Tab. 21, Abb. 35), welche jedoch ebenfalls keine Korrelation zwischen der Fentanylkonzentration im Haar und der transdermal applizierten Dosis zeigten ( $r = 0,2978$ ).

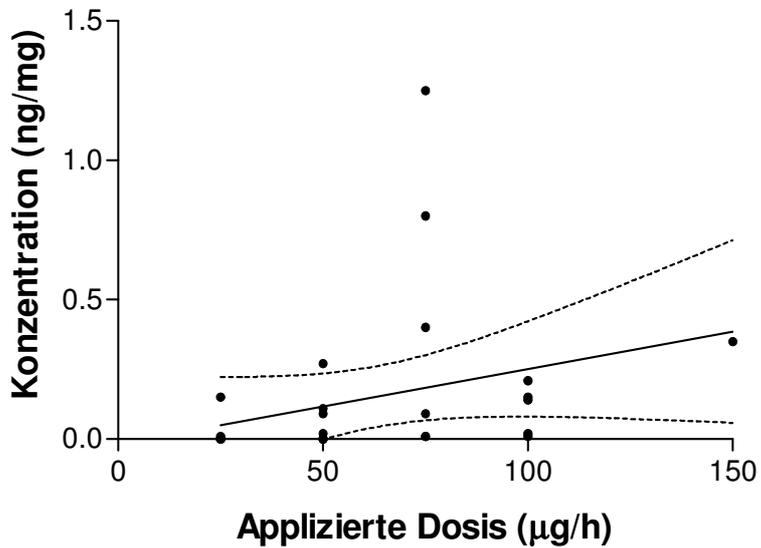
**Tab. 21: Fentanylkonzentration im Haar mit entsprechender transdermaler Dosis - Haarfarbe Weiß**

Fall	Fentanylkonzentration im Haar (ng/mg)	Transdermal applizierte Dosis ( $\mu\text{g/h}$ )
T 16	0,4	75
T 21	1,25	75
T 25	n.n	25
T 44	0,14	100
T 51	*0,02	50
T 54	n.n	25
T 64	n.n	50
T 67	*0,01	75
T 75	0,8	75
T 76	n.n	25
T 77	*0,01	25
T 79	**0,09	75
T 82	n.n	25
T 84	n.n	50
T 92	*0,01	100
T 93	0,15	25
T 94	n.n	50
T 96	*0,02	100
T 98	n.n	50
T 99	0,35	150
T 100	0,15	100
T 103	**0,09	50
T 104	0,11	50
T 106	0,27	50
T 111	*0,01	75
T 112	n.n	50
T 119	0,21	100

\*Messwerte unterhalb der Nachweisgrenze (0,028 ng/mg)

\*\*Messwerte unterhalb der Bestimmungsgrenze (0,097 ng/mg)

## Diskussion



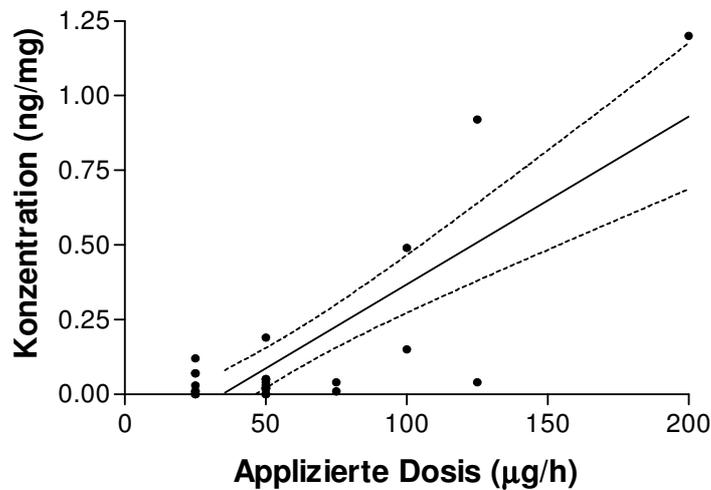
**Abb. 35: Graphik zur Korrelation: Fentanylkonzentration im Haar gegen transdermal applizierte Dosis – Haarfarbe Weiß**

Zusammenfassend wurde bei den Haarfarben Grau und Weiß ein sehr kleiner Korrelationskoeffizient  $r$  (Grau:  $r = 0,0053$ ; Weiß:  $r = 0,2978$ ) ermittelt. Die Auswertung der Haarfarbe Braun ergab zwar einen etwas größeren  $r$ -Wert ( $r = 0,5193$ ) als bei den Haarfarben Grau und Weiß, allerdings nicht ausreichend genug um eine bessere Korrelation der Fentanylkonzentration zur applizierten Dosis zu belegen, als bei der Betrachtung des gesamten Kollektivs ( $r = 0,28259$ ).

## Diskussion

### 5.4.2.4. Haarfarbe Weiß-Grau

Da bei der Kombinationsfarbe Weiß-Grau eine wesentlich bessere Korrelation in Form von  $r$  ermittelt wurde ( $r = 0,8088$ ), wurden auch diese Werte in einer Graphik dargestellt ( $n = 29$ ) (Abb. 36).



**Abb. 36: Graphik zur Korrelation: Fentanylkonzentration im Haar gegen transdermal applizierte Dosis - Haarfarbe Weiß-Grau**

In der Kombination aus den beiden Haarfarben ergibt sich zumindest rechnerisch eine Korrelation zwischen der Fentanylkonzentration im Haar und der applizierten Dosis in Form eines Durogesic®-Pflasters mit  $r = 0,8088$ .

Im Vergleich dazu ist eine Studie von Mußhoff et al. (2008) vorgestellt, in der bei einem untersuchten Patientenpool aus 17 Patienten Fentanyl in den Haaren nachgewiesen wurde. In der folgenden Tabelle sind die Aufteilung bezüglich der Haarfarbe und die dazugehörigen Fentanyl-Konzentrationen aufgeführt (Tab. 22).

## Diskussion

**Tab. 22: Haarfarbe und Fentanyl-Konzentration im Haar nach Mußhoff et al. (2008)  
(Applikationsart: k.A.)**

Haarfarbe	Anzahl	Fentanyldosierung in mg	Fentanyl-Konzentration in ng/mg	Fentanylkonzentration im Durchschnitt in ng/mg
<b>Blond</b>	1	7,2	1,397	1,397
<b>Braun</b>	5	0,6-6,1	0,013-0,345	0,097
<b>Grau</b>	3	*2,4	0,128-0,527	0,354
<b>Rot</b>	3	*2,4	0,292-1,781	0,847
<b>Schwarz</b>	5	2,4-7,2	0,159-1,181	0,537

\*Nur bei einem Patienten lag eine Angabe der Fentanyldosis vor

In der Studie von Mußhoff et al. (2008) zeigte sich, dass in braunem Haar im Durchschnitt die niedrigste Fentanyl-Konzentration (0,097 ng/mg) nachgewiesen werden konnte, in blondem Haar die höchste Konzentration (1,397 ng/mg), wobei auch der Patient mit dem blonden Haar eine hohe Fentanyldosis erhielt.

Da graues Haar eine Mischung aus weißem und farbigem Haar darstellt (Rothe et al., 1997, Pragst. F. 2004), erklärt sich, dass in unserer Studie im farbigem (inklusive dunkelgrau (Verstorbene)) Haar, möglicherweise aufgrund des höheren Melaningehaltes die höchsten Konzentrationen an Fentanyl gefunden wurden.

Dass sich in der vorliegenden Studie eine Korrelation bei nicht pigmentiertem Haar finden lässt, widerspricht allerdings der Aussage von Mußhoff und Madea (2004) und den Theorien von Pötsch et al., die eine Fremdstoffanlagerung gerade an den pigmentierten Melaningranula vertreten.

Im Vergleich mit den Ergebnissen von Mußhoff et al. (2008) lässt sich die Theorie der Melaninabhängigkeit zur Fentanyleinlagerung und der ermittelten Fentanylkonzentration nicht eindeutig belegen, wobei für deren Untersuchungen eine geringere Probandenanzahl zur Verfügung stand.

Nach Joseph et al. (1997), die Bindungsstellen für Kokain im Haar untersuchten, besteht auch die Theorie, dass sich Fremdstoffe unabhängig vom Melaningehalt an verschiedenen geladenen Bindungsstellen an- und einlagern. Dies wäre ein möglicher Erklärungsansatz für die in der vorliegenden Studie angedeutete Korrelation.

Allerdings gehen wir trotz der signifikanten Ergebnisse von einem eher zufälligen Phänomen aus.

## Diskussion

### 5.5. Einfluss der körperlichen Statur der Probanden (Verstorbene) auf die Fentanylkonzentration im Haar

Als weiterer möglicher Aspekt der Beeinflussung der Fentanyleinlagerung in das Haar wurde betrachtet, ob die körperliche Statur eine Auswirkung auf das Ausmaß der Einlagerung von Fentanyl im Haar hat.

In diese Auswertung sind darüber hinaus nur die Patienten einbezogen worden, die eine Therapiedauer von > 30 Tagen hatten, da bei kürzerer Therapiezeit die Möglichkeit besteht, dass sich das Fentanyl noch nicht konstant in den verschiedenen Kompartimenten des Körpers verteilt hat.

Die Daten der lebenden Patienten wurden nicht berücksichtigt.

#### 5.5.1. Verstorbene mit adipöser Körperstatur und Therapiedauer von über 30 Tagen

Tabelle 23 zeigt die Fentanylkonzentration im Haar gegen die transdermal applizierte Dosis der adipösen Verstorbenen (n = 11) mit einer Therapiedauer von über 30 Tagen, Abbildung 37 gibt die entsprechende Graphik wieder.

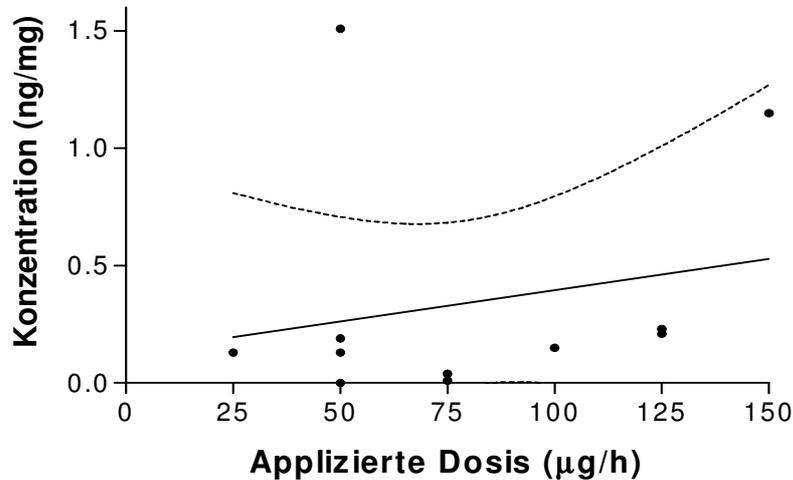
**Tab. 23: Fentanylkonzentration im Haar und transdermal applizierte Dosis – Adipöse Körperform und Therapiedauer > 30 Tage**

Fall	Fentanylkonzentration im Haar (ng/mg)	Transdermal applizierte Dosis (µg/h)
T 3	0,13	25
T 9	0,13	50
T 14	1,51	50
T 52	0,23	125
T 63	1,15	150
T 72	*0,01	75
T 73	0,21	125
T 78	n.n.	50
T 97	0,19	50
T 100	0,15	100
T 107	**0,04	75

\*Messwerte unterhalb der Nachweisgrenze (0,028 ng/mg)

\*\*Messwerte unterhalb der Bestimmungsgrenze (0,097 ng/mg)

## Diskussion



**Abb. 37: Graphik zur Korrelation: Fentanylkonzentration gegen transdermal applizierte Dosis – Adipöse Körperform und Therapiedauer > 30 Tage**

Mit einem r-Wert von 0,2127 besteht auch bei dieser Eingrenzung keine bessere Korrelation. Darüber hinaus ist wegen der geringen Fallzahl diese Auswertung unsicher ( $p=0,530$ ).

### 5.5.2. Verstorbene mit normaler Körperstatur und Therapiedauer von über 30 Tagen

Bei den Verstorbenen mit einer normalen Körperstatur wurden 25 Fälle dokumentiert und in Tabelle 24 die dazugehörigen im Haar nachgewiesenen Fentanylkonzentrationen sowie die applizierte Dosis bei denen aufgeführt, die über 30 Tage oder länger mit Durogesic®-Pflastern therapiert wurden (entsprechende Graphik in Abb. 38).

## Diskussion

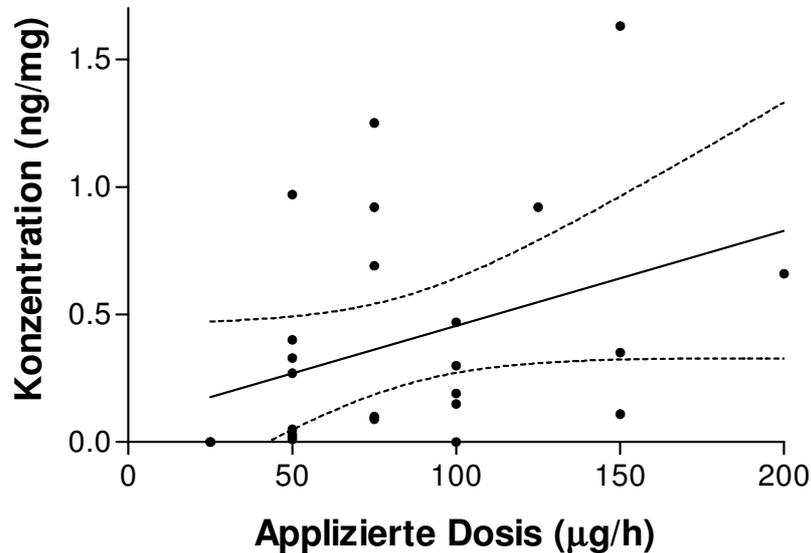
**Tab. 24: Fentanylkonzentration im Haar und transdermal applizierte Dosis – Normale Körperform und Therapiedauer > 30 Tage**

Fall	Fentanylkonzentration im Haar (ng/mg)	Transdermal applizierte Dosis (µg/h)
T 2	**0,05	50
T 4	n.n.	100
T 10	0,15	100
T 12	0,4	50
T 21	1,25	75
T 27	*0,01	50
T 28	n.n.	25
T 31	0,1	75
T 35	0,97	50
T 37	0,69	75
T 38	0,11	150
T 42	0,92	75
T 46	0,66	200
T 59	1,63	150
T 60	*0,02	50
T 61	**0,03	50
T 65	0,47	100
T 70	0,3	100
T 79	**0,09	75
T 80	n.n.	25
T 81	0,92	125
T 90	0,33	50
T 99	0,35	150
T 106	0,27	50
T 110	0,19	100

\*Messwerte unterhalb der Nachweisgrenze (0,028 ng/mg)

\*\*Messwerte unterhalb der Bestimmungsgrenze (0,097 ng/mg)

## Diskussion



**Abb. 38: Graphik zur Korrelation: Fentanylkonzentration im Haar gegen transdermal applizierte Dosis - Normale Körperform und Therapiedauer > 30 Tage**

Mit einem  $r = 0,3689$  ist die Korrelation zwischen der Fentanylkonzentration im Haar und der applizierten Dosis der normalgewichtigen Probanden etwas größer, jedoch immer noch zu gering für eine deutliche Aussage.

### 5.5.3. Verstorbene mit kachektischer Körperstatur und Fentanyl-Therapiedauer von über 30 Tagen

Die dritte Gruppe der Verstorbenen mit einer kachektischen Körperform ist mit einer Anzahl von 14 Fällen in Tabelle 25 und Abbildung 39 mit der entsprechenden Fentanylkonzentration im Haar gegen die transdermal applizierte Dosis mit einer Therapiedauer von mindestens 30 Tagen dargestellt.

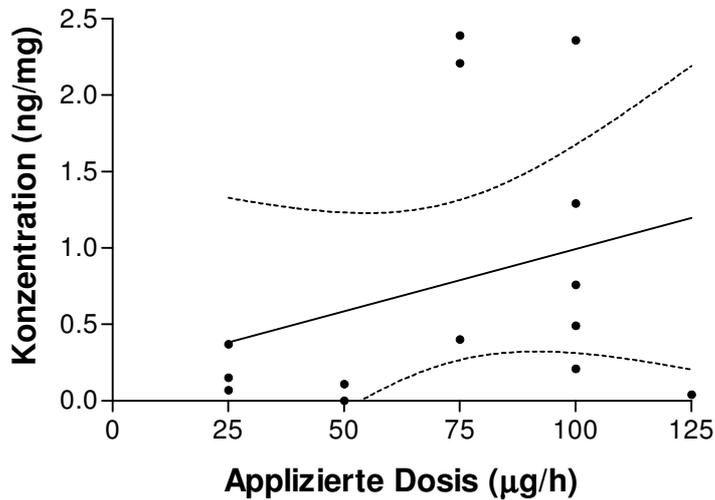
## Diskussion

**Tab. 25: Fentanylkonzentration im Haar und transdermal applizierte Dosis  
Kachektische Körperform und Therapiedauer >30 Tage**

Fall	Fentanylkonzentration im Haar (ng/mg)	Transdermal applizierte Dosis (µg/h)
T 15	0,37	25
T 16	0,4	75
T 48	1,29	100
T 57	2,21	75
T 62	2,39	75
T 74	2,36	100
T 85	n.n.	50
T 89	0,76	100
T 93	0,15	25
T 104	0,11	50
T 109	0,49	100
T 116	**0,04	125
T 117	**0,07	25
T 119	0,21	100

\*Messwerte unterhalb der Nachweisgrenze (0,028 ng/mg)

\*\*Messwerte unterhalb der Bestimmungsgrenze (0,097 ng/mg)



**Abb. 39: Graphik zur Korrelation: Fentanylkonzentration im Haar gegen transdermal applizierte Dosis –  
Kachektische Körperform und Therapiedauer > 30 Tage**

## Diskussion

Auch diese Eingrenzung lässt mit einem  $r = 0,2996$  keine deutlichere Korrelation zwischen der Fentanylkonzentration im Haar und transdermal applizierter Dosis erkennen.

Abschließend zeigen sich bei allen drei Auswertungen die Körperformen Adipös, Kachektisch und Normal betreffend, einerseits keine signifikanten Ergebnisse andererseits auch sehr kleine  $r$ -Werte. Somit konnte festgestellt werden, dass die Körperform eines Patienten keine Aussage über die eingelagerte Menge an Fentanyl in den Haaren zulässt, bzw. die Körperform keinen Einfluss auf die Korrelation der gefundenen Konzentration zur applizierten Dosierung hat.

### **6. Schlussfolgerung**

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Methode der Solubilisierung der Haare in Natronlauge sowie anschließende Flüssig-Flüssig-Extraktion und folgende LC/MS-Analyse zur Analytik von Haarproben und für die in dieser Studie verfolgte Fragestellung geeignet ist, da Fentanyl im Haar von verstorbenen und lebenden Patienten nachgewiesen werden konnte.

Anhand der Ergebnisse dieser Studie zeigt sich jedoch, dass sich keine eindeutige Korrelation zwischen der transdermal applizierten Fentanyldosis in Form eines Durogesic®-Pflasters und der nachgewiesenen Fentanylkonzentration im Haar ergibt. Auch nach gezielter Betrachtung von Einflussfaktoren wie Haarfarbe, Körperstatur oder der Therapiedauer ließ sich keine Korrelation nachweisen, sodass anhand der Fentanylkonzentration im Haar keine Rückschlüsse auf die Pflasterdosis möglich sind und eine eventuelle Überdosierung an Fentanyl als Todesursache nicht ausschließlich durch eine Haaranalyse aufgedeckt werden kann.

Letztendlich kann allerdings ein längerer Gebrauch von Fentanyl durch den Nachweis im Haar bestätigt beziehungsweise aufgedeckt werden. In solchen Fällen und einer möglichen Frage einer Fentanylintoxikation als Todesursache muss auch eine Toleranzentwicklung gegenüber dem Opioid mit berücksichtigt werden.

Aufgefallen ist, dass in einigen Fällen kein Fentanyl im Haar nachgewiesen werden konnte, obwohl es zu Lebzeiten angeblich verabreicht worden sein soll. Eine Erklärung hierfür konnte mit den in dieser Studie zur Verfügung stehenden Informationen nicht gewonnen werden und bedarf weiterer Untersuchungen.

Letztlich besteht beim Nachweis von Fremdstoffen im Haar ein Nutzen für die forensische Toxikologie, wobei die Ergebnisse jedoch vorsichtig interpretiert werden müssen und sie daher als zusätzliche unterstützende Untersuchung hinzugezogen werden sollte.

# Zusammenfassung

## 7. Zusammenfassung

Die Therapie von Schmerzen verschiedener Genese bei Schmerzpatienten durch das Opioid Fentanyl in Form eines Durogesic®-Pflasters wird immer häufiger in Anspruch genommen. Die unkomplizierte Handhabung eines Pflasters und die Umgehung des Schluckvorgangs bei Tabletteneinnahme machen die Verwendung eines Durogesic®-Pflasters besonders für Schmerzpatienten mit Schluck- und intestinalen Resorptionsstörungen immer attraktiver.

Allerdings treten auch immer wieder Fälle des Missbrauchs oder der Überdosierung mit bis zu tödlichen Folgen auf.

In der Situation, in der keine Anamnese hinsichtlich eines möglichen Fentanylgebrauchs erhoben werden kann, kann eine Haaranalyse hilfreich sein. Sie gibt Aufschluss über die Gewohnheiten des Konsumenten, ob er das Medikament zum ersten Mal verwendet hat oder es schon über einen längeren Zeitraum eingenommen hat, da sich Fremdstoffeinlagerungen in den Haaren angesammelt haben können.

In diesem Zusammenhang muss auch die Möglichkeit der Entwicklung einer Toleranz in die Überlegung mit einbezogen werden, da für einen opioid-naiven Patienten eine bestimmte Dosis schon zu erheblichen Nebenwirkungen führen kann, die für einen opioid-gewöhnten Patienten die gewünschte Wirkung hervorruft.

In dieser Studie wurden von 119 Verstorbenen, die bis zu ihrem Tode mit einem Durogesic®-Pflaster gegen Schmerzen therapiert wurden, Haarproben entnommen und auf Fentanyl untersucht.

Das Ziel dieser Studie war es, zu ermitteln, ob es einen Zusammenhang gibt zwischen der transdermal applizierten Dosis an Fentanyl in Form eines Durogesic®-Pflasters und der nachgewiesenen Konzentration von Fentanyl im Haar.

Es wurden Fentanylkonzentrationen von 0 bis zu 2,39 ng/mg im Haar gefunden, im Mittel lag die Konzentration bei 0,29 ng/mg.

Mit Hilfe der statistischen Auswertung wurde ein r-Wert von 0,2826 ermittelt, der aussagt, dass es keinen Zusammenhang zwischen der applizierten Fentanyl-Dosis und der nachgewiesenen Fentanylkonzentration im Haar gibt. Eine gezielte Auswertung unter Berücksichtigung der Haarfarben und der Körperstatur erbrachte keine nennenswerte Verbesserung in der Korrelation.

Zusätzlich zu den Verstorbenen wurden auch Haare von einer kleinen Referenzgruppe (n=13) von lebenden Fentanyl-Patienten untersucht. Der r-Wert beträgt in dieser Auswertung 0,6632, sodass eine Korrelation zwischen der applizierten Dosis und der analysierten Fentanylkonzentration im Haar besteht. Allerdings besteht die Möglichkeit, dass dieses Ergebnis aufgrund der geringen Patientenzahl nicht aussagekräftig ist und bei

## **Zusammenfassung**

einer höheren Anzahl an Proben auch eine schlechtere Korrelation errechnet werden würde.

Alleine anhand der gemessenen Haarkonzentrationen zu entscheiden, ob als Todesursache eine Intoxikation mit transdermal appliziertem Fentanyl in Frage kommt, ist nicht möglich. Es kann allerdings ein längerer Gebrauch von Fentanyl durch den Nachweis im Haar bestätigt beziehungsweise aufgedeckt werden.

## Literaturverzeichnis

### 8. Literaturverzeichnis

1. ARZNEIMITTELKOMMISSION (AMK) (2008)  
Teilung von transdermalen Pflastern. Pharm. Ztg. 135 (20): 119.
2. ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT (AkdÄ) (2009)  
Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Instanyl® Nasenspray (Fentanyl). Aktuelle Information über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union.
3. ANDERSON DT, MUTO JJ (2000)  
Duragesic® Transdermal Patch: Postmortem Tissue Distribution of Fentanyl in 25 Cases. J Anal Toxicol 24: 627-634.
4. BADEN HP (1997)  
Das Haarkeratin. In: Haar und Haarkrankheiten. Orfanos (Hrsg.) Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart, New York, 23-50.
5. BASELT RC (2002)  
Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man. In Baselt RC (Hrsg.) Biomedical Publications, Forster City, California, USA, 6th Edition
6. BAUMGARTNER WA, HILL VA, BLAHD VH (1998)  
Hair analysis for drugs of abuse. J Forensic Sci 34: 1433-1453.
7. BHATNAGAR V, ANJIAIAH S, PURI N, DARSHANAM BNA, RAMAIAH A (1993)  
pH of Melanosomes of B<sup>16</sup>-Murine Melanoma is Acidic: Its Physiological Importance in the Regulation of Melanin Biosynthesis. Arch Biochem Biophys 307 (1): 183-192.
8. BLANK DL, KIDWELL DA (1992)  
External contamination of hair by cocaine: an issue in forensic interpretation. Forensic Sci Int 63: 145-156.
9. BUDAVARI S, O'NEIL MJ, SMITH A, HECKELMAN PE, KINNEARY JF (1996)  
The Merck Index - An encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals, 12th edition, Merck Research Laboratories Division of MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, NJ, 679 – 680.

## Literaturverzeichnis

10. BURGIS E (2001)  
Intensivkurs Allgemeine und Spezielle Pharmakologie. 2. Auflage, Urban & Fischer, München, Jena, 341.
11. CHEVREMENT (1966)  
In: Cytologie et histologie, Desouer (ed.), Chap. XVI. 2e ed., Liège, 656-667.
12. CORNELIS R (1973)  
Neutron activation analysis of hair failure of a mission. J Radioanal Chem 15: 305-316.
13. DE GRUYTER W (2002)  
Psychyrembel Klinisches Wörterbuch, 259. Auflage, Berlin, New York 2002
14. DELAUDER SF, KIDWELL DA (2000)  
The incorporation of dyes into hair as a model for drug binding. Forensic Sci Int 107: 93-104.
15. DIAGNOSIA® (2007)  
Gebrauchsinformation Diagnosia®, Wien, Österreich.
16. DOWNING DT, STRAUSS JS, NORTON LA, POCHI PT, STEWART ME (1977)  
The time course of lipid formation in human sebaceous glands. J Invest Dermatol 69: 407-412.
17. EDINBORO LE, POKLIS A, TRAUTMANN D, LOWRY S, BACKER R, HARVEY CM (1997)  
Fatal Fentanyl Intoxication Following Excessive Transdermal Application. J Forensic Sci 1997 42 (4): 741-743.
18. ELIAS PM (1981)  
Epidermal lipids, membranes and keratinization. Int. J. Dermatol. 20 (1981), 1-19.
19. FREYE E (2002)  
Unterschiedliche Rezeptorpopulationen für Opioide. In: Freye E (Hrsg.) Opioide der Medizin – Wirkung und Einsatzgebiete zentraler Analgetika. 5. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.
20. FRITSCH P (2004)  
Dermatologie Venerologie. 2. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, New York, 24-26.

## Literaturverzeichnis

21. FRUHSTORFER H (2001)  
Somatoviszzerale Sensibilität. In Klinke R, Silbernagl S (Hrsg.)  
Lehrbuch der Physiologie. 3. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 570 –  
576.
22. GOTTWALD W (2004)  
Statistik für Anwender. Die Praxis der instrumentellen Analytik. Gruber U und  
Klein W (Hrsg.) WILEY-VCH Verlag GmbH, Weinheim, 126.
23. GROND S (2005)  
Wechsel zwischen verschiedenen Pflastersystemen – Sind transdermal  
therapeutische Systeme (TTS) in der Schmerztherapie austauschbar? *Kliniker* 34  
(7): 10-12.
24. HANDWERKER HO, SCHAIBLE HG (2006)  
Nozizeption und Schmerz. In: Schmidt F., Schaible H.-G. (Hrsg.) *Neuro- und  
Sinnesphysiologie*. 5. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, 229 – 242.
25. JANSSEN-CILAG (2008)  
Durogesic®-SMAT Fachinformation, Deutschland
26. JANSSEN-CILAG (2008)  
Fentanyl®-Janssen 0,5 mg Fachinformation, Deutschland
27. JIMBOW K, FITZPATRIK TB, WICK MM (1991)  
Biochemistry and physiology of melanin pigmentation. In: Goldsmith L (Hrsg.),  
*Biochemistry and physiology of skin*. Oxford University Press, Oxford, 873-909.
28. JOSEPH RE Jr., TSAI W-J, TSAO L-I, SU T-P, CONE EJ (1997)  
In Vitro Characterization of Cocaine Binding Sites in Human Hair. *J Pharmacol  
Exp Ther* 282: 1228-1241.
29. KAROW TH., LANG-ROTH R (2004)  
*Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie –  
Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden*
30. KIJEWski H (1993)  
Die forensische Bedeutung der Mineralstoffgehalte in menschlichen Kopfharen.  
Schmidt-Römhild, Lübeck.
31. KINTZ P, VILLAIN M, DUMESTRE V, CIRIMELE V (2005)

## Literaturverzeichnis

- Evidence of addiction by anesthesiologists as documented by hair analysis.  
Forensic Sci Int 153: 81-84.
32. KOBAL E (2001)  
Therapie mit Analgetika und Lokalanästhetika. In: Lemmer B und Brune K (Hrsg.), Palm F, Pharmakotherapie – Klinische Pharmakologie. 11. Auflage, Urban & Fischer, München, Jena, 73-94.
33. KUSCHINSKY K (2002)  
Opioidanalgetika. In: Oberdisse E, Hackenthal E, Kuschinsky K (Hrsg.)  
Pharmakologie und Toxikologie, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 209-221.
34. LADEMANN J, OTBERG N, RICHTER H, JACOBI U, SCHAEFER H, BLUME-PEYTAVI U, STERRY W (2003)  
Follikuläre Penetration – Ein entscheidender Penetrationsweg von topisch applizierten Substanzen. Hautarzt 54: 321-323.
35. LARSSON B, OLSSON S, SZÜTZ T, ULLBERG S (1979)  
Incorporation of (<sup>14</sup>C)-Nicotine into growing Melanin. Toxicol. Lett. 4: 199-203.
36. LARSSON B, TJÄLVE H (1978)  
Studies on the mechanism of drug-binding to melanin. Biochem Pharmacol 28 (7): 1181-1187.
37. LEBEAU MA, MONTGOMERY MA, SCHAFF JE, QUENZER CF (2002)  
Fentanyl in human hair by liquid chromatography tandem mass spectrometry. Ann Toxicol Anal 14: 218.
38. LÜLLMANN H, MOHR K, HEIN L (2010)  
Pharmakologie und Toxikologie. 17. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 294-308.
39. MADEA B, MUBHOFF F (2004)  
Haaranalytik – Technik und Interpretation in Medizin u Recht. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln.
40. MAURER HH (2002)  
Hand-Out zum Vortrag GC-MS und LC-MS zum Vergiftungsnachweis. In DGPT-Kurs „Klinische Toxikologie“, Homburg.
41. MOORE C, MARINETTI L, COULTER C, CROMPTON K (2007)

## Literaturverzeichnis

- Analysis of pain management drugs, specifically fentanyl, in hair: Application to forensic specimens. *Forensic Sci Int* 176: 47-50.
42. MUIJSERS RBR, WAGSTRAFF AJ (2001)  
Transdermal Fentanyl – An Update Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy in Chronic Cancer Pain Control. *Adis International Limited* 61 (15): 2289-2307.
43. MUBHOFF F, LACHENMEIER K, TRAFKOWSKI J, MADEA B, NAUCK F, STAMER U (2007)  
Determination of opioid analgesics in hair samples using liquid chromatography/tandem mass spectrometry and application to patients under palliative care. *Ther Drug Monit* 95 (5): 1-13.
44. PARAKKAL PF (1979)  
Katagen- und Telogenphase. In: *Haar und Haarkrankheiten*. C. E. Orfanos (Hrsg.), Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart, New York, 77-93.
45. PETERS FT, HARTUNG M, HERBOLD M, SCHMITT G, DALDRUP T, MUBHOFF F (2004)  
Anhang C: Anforderungen an die Durchführung von Analysen. Anlage zu den Richtlinien der Gesellschaft für Toxikologie und Forensische Chemie (GTFCh) zur Qualitätssicherung bei forensisch-toxikologischen Untersuchungen. *Toxichem + Krimtech* 71 (3):146-151
46. PETERS FT, HARTUNG M, HERBOLD M, SCHMITT G, DALDRUP T, MUBHOFF F (2009)  
Anforderungen an die Validierung von Analysenmethoden. Anhang B zur Richtlinie der GTFCh zur Qualitätssicherung bei forensisch-toxikologischen Untersuchungen 1-24.
47. PLEWIG G, CHRISTOPHERS E (1974)  
Renewal rate of human sebaceous glands. *Acta Dermatol Venereol* 54: 177-182.
48. PÖTSCH L, LEITHOFF H (1992)  
Fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen zum Einbau von Fluorescein in Haare. *Rechtsmedizin* 3: 14-18.
49. PÖTSCH L, SKOPP G, MOELLER MR (1996)  
Zum Suchtmittelnachweis in Haaren. II. Eine biochemische Erklärung für den endogenen Einbau von Pharmaka und illegalen Drogen ins Haar während der Anagenphase. *Rechtsmedizin* 7: 1-5.

## Literaturverzeichnis

50. PÖTSCH L, SKOPP G, ZÖRNTLEIN S, BECKER J (1997)  
Zum Suchtmittelnachweis in Haaren. IV. Einfluß der Pigmentierung auf den Ofloxacingehalt in Haaren bei Meerschweinchen. Rechtsmedizin 7: 147-151.
51. POWELL J, STONE N, DAWBER RPR (2002)  
Hair and scalp diseases. The Parthenon Publishing Group Inc., New York (2002).
52. PRAGST F (2004)  
Pitfalls in hair analysis. Toxichem + Krimtech 71 (2): 69-82.
53. ROBBINS CR (2002)  
Chemical and physical behavior of human hair. 4<sup>th</sup> Ed., Springer Verlag, New York, Berlin, Heidelberg.
54. ROTHE M, PRAGST F, THOR S, HUNGER J (1997)  
Effect of pigmentation on the drug deposition in hair of grey-haired subjects. Forensic Sci Int 84: 53-60.
55. ROTE LISTE® Service GmbH (2010) Rote Liste® 2008, Frankfurt/Main, 69.
56. SACHS H, UHL M, HEGE-SSCHEUING G, SCHNEIDER E (1996)  
Analysis of fentanyl and sufentanyl in hair by GC/MS/MS. Int J Legal Med 109: 213-215.
57. SATO S, KUKITA A, JIMBOW K (1973)  
Electron microscopic studies of dendritic cells in human grey and white hair matrix during anagen. In: Pigment Cell, Vol. 1, Mechanisms in Pigmentation. S. Karger, Basel, 20-27.
58. SCHELLHASE T, RÜBENACH SP (2006)  
Todesursachenstatistik – Methodik und Ergebnisse 2004. Statistisches Bundesamt, Wirtschaft und Statistik 6/2006.
59. SCHMITT G, HERBOLD M, PETERS F (2003)  
Methodenvalidierung im forensisch-toxikologischem Labor – Auswertung von Validierungsdaten nach den Richtlinien der GTFCh mit VALISTAT. ARVECON GmbH, Heidelberg/Walldorf: 35-39.
60. SCHNEIDER D, RICHLING F (2007)  
Fakten – Arzneimittel 2007, 3. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 4.

## Literaturverzeichnis

61. SCHNEIDER S, AIT-M-BARK Z, SCHUMMER C, LEMMER P, YEGLES M, APPENZELLER B, WENNING R (2008)  
Determination of fentanyl in sweat and hair of a patient using transdermal patches. *Journal of Analytical Toxicology* 32: 260 – 264.
62. SELAVKA CM, MASON AP, RIKER CD, CROOKHAM S (1995)  
Determination of Fentanyl in Hair: The Case of the Crooked Criminalist. *J Forensic Sci* 40 (4): 681-685.
63. SERRI F, CERIMELE D (1979)  
Embryologie und Entwicklung des Haarfollikels. In: *Haar und Haarkrankheiten*. C.E. Orfanos (Hrsg.) Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart, New York, 1-21.
64. SHAH S (2008)  
Transdermal Drug Delivery Technology Revisited: Recent Advances. *Pharmainfo.net, Latest Reviews* 6 (5): 1-14.
65. SMIALEK JE, LEVINE B, CHIN L, WU SC, JENKINS AJ (1994)  
A Fentanyl Epidemic in Maryland 1992. *J Forensic Sci* 39 (1): 159-164.
66. STOUT PR, CLAFFEY DJ, RUTH JA (1998)  
Fentanyl in hair. Chemical factors involved in accumulation and retention of fentanyl in hair after external exposure or in vivo deposition. *Drug metabolism and disposition* 26 (7): 689-699.
67. TANK S, STORK K, SKIBBA W, ZITTEL S, ANDRESEN H, GOERTZ AE, BECK H (2007)  
Akzidentelle Intoxikation durch unbeschriftete, generische transdermale Fentanylpflaster nach unzureichender Aufklärung. *Anaesthesist* 56: 1137-1141.
68. UHL M (1997)  
Determination of drugs in hair using GC/MS/MS. *Forensic Sci Int* 84: 281-294.
69. WANG WL, CONE EJ, ZACNY J (1993)  
Immunoassay evidence for fentanyl in hair of surgery patients. *Forensic Sci Int* 61: 65 – 72.
70. WOLFF H, KUNTE C (2002)  
*Diagnostik und Therapie von Haarerkrankungen*. 2. Auflage, Bremen, International Medical Publishers (London, Boston), 12 – 19.

## **Literaturverzeichnis**

71. ZEILHOFER HU, BRUNE K (2007)  
Analgetika, Antiphlogistika und Antirheumatika. In: Schmidt H (Hrsg.), Estler  
CJ, Pharmakologie und Toxikologie – Für Studium und Praxis. Schattauer,  
Stuttgart, New York, 397-394.

# Anhang

## 9. Anhang

### 9.1. Informationsblatt zur Fentanylstudie



Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf

Institut  
für Rechtsmedizin

Prof. Dr. Klaus Püschel  
Direktor des Instituts  
Dipl.-Bw. Dietmar F. Horch  
Kaufmännischer Leiter

[www.rechtsmed-hh.de](http://www.rechtsmed-hh.de)

Akkreditiert durch:  
Deutscher  
Akkreditierungs  
Rat



DAC-P-0314-04-00

Inst. f. Rechtsmedizin - Butenfeld 34 - 22529 Hamburg

Facharzt für Pharmakologie  
und Toxikologie  
Prof. Dr. med. A. Schmoltd

Telefon (040) 428 03-21 28/36 17  
Telefax (040) 428 03-86 60

[schmoltd@uke.uni-hamburg.de](mailto:schmoltd@uke.uni-hamburg.de)

[Dokument: fentanyl-patient\_neu.doc]

01.12.2004 ha/ha

Sehr geehrte Patientin,  
sehr geehrter Patient,

das toxikologische Labor des Instituts für Rechtsmedizin plant zusammen mit der Schmerzlinik des UKE eine wissenschaftliche Untersuchung. Hierdurch soll geklärt werden, ob es einen direkten Zusammenhang zwischen der im Blut nachgewiesenen Konzentration des Wirkstoffes Fentanyl mit der Menge und der Stärke der verordneten Durogesic®-Pflaster besteht, oder ob diese Konzentrationen von Mensch zu Mensch unterschiedlich sind. Hierdurch kann die Arzneimittelsicherheit erhöht und eine Therapie mit diesem Schmerzmittel optimiert werden.

Hierzu ist lediglich die Abnahme einer Blutprobe im Rahmen der Aufnahmeroutine in der Schmerzlinik nötig. Diese Blutprobe wird dann im Institut für Rechtsmedizin mit Hilfe eines speziellen Testes auf die im Blut vorhandene Fentanylkonzentration untersucht. Um diese Werte interpretieren zu können, werden von Ihrem behandelnden Arzt weitere Informationen benötigt, die Ihre Größe, Ihr Gewicht, Ihr Alter, die Krankheitsgeschichte und vor allem die Dosierung des Schmerzmittels sowie die Einnahme anderer Medikamente umfassen. Alle an der Studie beteiligten Mitarbeiter unterliegen der Schweigepflicht. Für diese Studie werden Ihre Personaldaten anonymisiert und die Proben werden nach Beendigung der Studie verworfen. Es werden keine genetischen Untersuchungen der Blutprobe durchgeführt!

Version 3, 01.12.04

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Körperschaft des öffentlichen Rechts  
Gerichtsstand: Hamburg

Vorstandsmitglieder:  
Prof. Dr. Jörg F. Debatin (Vorsitzender)  
Dr. Behrend Behrends  
Ricarda Klein  
Prof. Dr. Rolf A.K. Stahl

Bankverbindung:  
HSH Nordbank  
Kto.-Nr.: 104 364 000  
BLZ: 210 500 00

-zum Verbleib beim Patienten-

## Anhang

### 9.2. Anamnesebogen der Verstorbenen für Hausarzt/Krankenhaus

Anamnesebogen für den Hausarzt bezügl. Fentanyl-Studie

Lf. Nr.:

Name:

Vorname:

männl.:

weibl.:

Straße, PLZ, Ort:

(intern auszufüllen)

Grunderkrankung:

Seit wann:

Vorerkrankungen (akut/chronisch, OP`s im letzten Jahr):

Fentanyl: Dosierung:

Anzahl der Pflaster:

Seit wann:

Änderungen / Dosierung:

Wenn ja; seit wann:

Optional: vom Hausarzt verordnet:

von der Schmerzambulanz:

Arztbrief:

Andere Medikamente:

Datum

Unterschrift des Arztes  
Adresse, Tel.

## Anhang

### 9.3. Dokumentationsbogen der Verstorbenen im Krematorium Öjendorf

#### Angaben zu Verstorbenen in Öjendorf

Lf. Nr.:

Name:

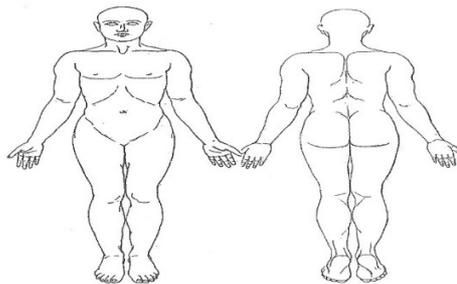
Alter:

Haarfarbe:

Allgemeinzustand:

Größe:

Körperschema; Lokalisation der Pflaster:



Pflaster/Dosis:

Anzahl:

Defekte:

Dokumentation:

Datum:

Blut: Ja: Nein:

Haare: Ja: Nein:

Wer hat abgenommen und wann:

## Anhang

### 9.4. Dokumentationsbogen zu Angaben von Angehörigen der Verstorbenen

#### Angaben der Angehörigen

Lf. Nr.:

Bestattungsunternehmen:

Angehörige ( Name; Vorname):

Familiäres Verhältnis in Bezug auf den Verstorbenen:

Str., PLZ, Ort:

Hausarzt:

Der mutmaßliche Wille des Verstorbenen steht einer Entnahme entgegen:

Blut : ja:        nein:

Haare: ja:        nein:

Einwilligung der Angehörigen zur Entnahme von Blut :    ja:        nein:

Haare:    ja:        nein:

Dokumentation:

Datum:

Uhrzeit:

Nicht erreicht:

Über Ziel, Methode und Nutzen der Studie wurde aufgeklärt.

Datum	Uhrzeit	Kürzel

Telefonisch:

Per Fax (Vordruck für Angehörige:

Unterschrift (vom Institut):

# Anhang

## 9.5. Anamnesebogen der lebenden Patienten (Seite 1+2)



Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf

Institut für  
Rechtsmedizin  
Prof. Dr. Klaus Püschel  
Direktor des Instituts

Butenfeld 34, 22529 Hamburg  
(Uniklinik: 20246 Hamburg)  
Telefon: (040) 428 03-21 27  
Telefax: (040) 428 03-39 34  
sekr@rechtsmed-hh.de  
www.rechtsmed-hh.de

Leiterin Toxikologie  
Dr. rer.nat. H. Andresen

Schmerzlinik

Fentanyl-Studie

Telefon (040) 428 03-21 28/36 17  
Telefax (040) 428 03-86 60

[h.andresen@uke.uni-hamburg.de](mailto:h.andresen@uke.uni-hamburg.de)

[Dokument: schmerzlinik\_neu.doc]

01.12.2004 ha/ha

Patienten-Anamnese

### Angaben zum Patienten:

Patienten-Nummer (Aufkleber):

männl.:  weibl:

Geburtsdatum:

### Angaben zur Probenentnahme:

Abnahme der 1. Blutprobe: am:                      um                      Uhr

Applikation eines frischen Durogesic-Pflasters: am:                      um                      Uhr

Abnahme der 2. Blutprobe: am:                      um                      Uhr

Zustimmung zur Haarproben-Entnahme ?

JA  NEIN

Entnommen am:                      (ca. ....cm)

### Angaben zum Allgemeinzustand:

Allgemeinzustand: \_\_\_\_\_

Größe:                      cm

Gewicht:                      kg

Körpertemperatur:                      °C

Hautzustand:

Version 1, 29.09.04

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Körperschaft des öffentlichen Rechts  
Gerichtsstand: Hamburg

Vorstandsmitglieder:  
Prof. Dr. Jörg E. Debatin (Vorsitzender)  
Dr. Behrend Behrends  
Ricarda Klein  
Prof. Dr. Rolf A.K. Stahl

Bankverbindung:  
HSH Nordbank  
Kto.-Nr.: 104 364 000  
BLZ: 210 500 00

# Anhang

Fentanyl-Studie

Seite 2 von 2

## Angaben zum Gesundheitszustand:

Grunderkrankung:

Seit wann:

Schmerzstärke:

Schmerzart:

Pupillenweite: Miosis  Mydriasis  mittelweit

Andere (Vor-) Erkrankungen / OP's im letzten Jahr:

(gerne mit Datum (akut/chronisch;))

## Angaben zum Durogesic-Pflaster:

Dosierung:

Wieviele Pflaster:

Seit wann:

Verwendete Applikationsorte der Pflaster (Bitte alle Orte auflisten):

Änderungen in der Dosierung:

Wenn ja, wie und wann:

## Angaben zur weiteren Medikation:

Weitere Medikamente:

---

Intern, bitte nicht ausfüllen!

Dokumentation:                      Blut 1:                      Ja                      nein

Blut 2:

Haare:

Datum:

Unterschrift:

Version 1, 19.09.04

## Anhang

### 9.6. Einverständniserklärung der lebenden Patienten zur Fentanylstudie

#### Einverständniserklärung Fentanyl-Studie

.....(Name des aufklärenden Arztes) hat mich vollständig über den Sinn und den Zweck der geplanten Studie aufgeklärt. Ich konnte dabei alle mich interessierenden Fragen stellen.

- Ich hatte Gelegenheit, das Aufklärungsblatt genau durchzulesen und Fragen dazu zu stellen.
- Ein Exemplar der Aufklärung/Einverständniserklärung ist mir zum Verbleib ausgehändigt worden.
- Ich weiß, dass ich meine Einwilligung ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass mir daraus Nachteile bezüglich einer laufenden oder zukünftigen Behandlung entstehen.
- Ich weiß, dass die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten und persönlichen Mitteilungen der ärztlichen Schweigepflicht unterliegen und zur Auswertung nur ohne meinen Namen (anonymisiert) zusammengeführt werden.
- Ich erkläre, dass ich im Rahmen der Studie mit der Aufzeichnung von Krankheitsdaten und ihrer Auswertung durch die Mitarbeiter des Instituts für Rechtsmedizin einverstanden bin.
- Ich bestätige durch meine Unterschrift, dass ich die Aufklärung verstanden habe und mich mit der Durchführung der vorgenannten Studie einverstanden erkläre.

Name:.....

Geb.-Datum.....

Datum:.....

Unterschrift:.....

Unterschrift des  
aufklärenden Arztes:.....

Version 1 29.09.04

## Anhang

### 9.7. Einwilligung zum Datenschutz der lebenden Patienten

#### Einwilligung zum Datenschutz Fentanyl-Studie

Ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen der wissenschaftlichen Studie meine personenbezogenen Daten/Krankheitsdaten aufgezeichnet und pseudonymisiert werden (d.h. ohne Namensnennung).

Die Verarbeitung und Nutzung meiner pseudonymisiert Daten erfolgt auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern für die Dauer von maximal 3 Jahren.

Außerdem bin ich damit einverstanden, dass ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Mitarbeiter des durchführenden Labors in die personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung der Studie notwendig ist.

Wenn ich meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie widerrufe, werden die bereits gespeicherten Daten gelöscht.

Name.....

Geb.-Datum.....

.....  
Unterschrift

- Zum Verbleib beim Patienten -

Version 1 29.09.04

# Anhang

## 9.8. Validierungsprotokoll (Seite 1-5)

### Validierungsprotokoll

Seite:	1 von 6	Institution:	Institut für Rechtsmedizin
Gültig ab:	17.04.07	Methode:	Fentanyl im Haar mittels LC/MS

Titel	Bestimmung von Fentanyl im Haar
ID-Code	MET/ARZ/44

#### Angaben zur Methode

Kurzbezeichnung der Methode (ggf. Nr. der SOP)	Qualitative und quantitative Bestimmung von Fentanyl in Haarproben nach flüssig/flüssig-Extraktion mittels LC/MS
Anwendungsgebiet	Fragestellungen der forensischen und klinischen Toxikologie
Arbeitsbereich	0,005-0,4 µg/g
Analyt	Fentanyl
Weitere bestimmbare Analyte	

#### Verantwortlichkeiten

Leiter der Validierung	Dr. Hilke Andresen
Beteiligte Mitarbeiter	Alexander Müller, Michèle Veselinovic (Doktorandin)
Bearbeitungszeitraum	08/05-04/07
Methode gültig erklärt am	17.04.07
Methode ungültig erklärt am	
Zusammenfassung und Bewertung	Die Methode erwies sich als linear mit einer genügenden Präzision und Richtigkeit.

#### Inhaltsverzeichnis

1. Arbeitsbereich und Kalibrationsmodell
  - A. Target
    - A.1 Prüfung auf Varianzhomogenität (F-Test)
    - A.2 Prüfung auf Linearität (Mandel-Test)
  - B. Qualifier
    - B.1 Prüfung auf Varianzhomogenität (F-Test)
    - B.2 Prüfung auf Linearität (Mandel-Test)
2. Genauigkeit
  - A. Niedrige Konzentration (QC1)
    - A.1. Wiederholpräzision
    - A.2. Laborpräzision
    - A.3. Richtigkeit
  - B. Mittlere Konzentration (QC2)
    - B.1. Wiederholpräzision
    - B.2. Laborpräzision
    - B.3. Richtigkeit
3. Grenzwerte
  - 3.1. Bestimmung der Nachweisgrenze (schwaches Ion)
  - 3.2. Bestimmung der Bestimmungsgrenze (intensives Ion)
4. Wiederfindungsrate (bei Lösungsmittelkalibrationen)
  - 4.1. Bestimmung der Wiederfindungsfunktion
  - 4.2. Linearitätsprüfung der Wiederfindungsfunktion
  - 4.3. Varianzhomogenitätsprüfung der Wiederfindungsfunktion
5. Wiederfindung
  - 5.1. Bestimmung der Wiederfindung für niedrige Konzentration
  - 5.1. Bestimmung der Wiederfindung für hohe Konzentration

# Anhang

## Validierungsprotokoll

Seite:	2 von 6	Institution:	Institut für Rechtsmedizin
Gültig ab:	17.04.07	Methode:	Fentanyl im Haar mittels LC/MS

### 1. Arbeitsbereich und Kalibrationsmodell

**A. Target**

	Messsignal: 188	Messgröße: arearatio								Einheit: µg/g
	Leerwert	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Konzentration	0,00	0,005	0,02	0,10	0,20	0,30	0,40			
1	0,016	0,036	0,156	0,609	1,326	1,991	2,307			
2	0,000	0,015	0,122	0,609	1,378	1,907	2,451			
3	0,000	0,032	0,152	0,665	1,357	1,885	2,416			
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
Mittelwert	0,005	0,027	0,143	0,627	1,353	1,927	2,391			
SD	0,009	0,011	0,019	0,032	0,026	0,056	0,075			
Varianz	0,000	0,000	0,000	0,001	0,001	0,003	0,006			
Werte	3	3	3	3	3	3	3			

Grubbs-Test auf Straggler (Signifikanz: 95%)

Extremwert	0,016	0,015	0,122	0,665	1,326	1,991	2,307			
Prüfwert	1,155	1,138	1,145	1,155	1,057	1,131	1,123			
Tabellenwert	1,153	1,153	1,153	1,153	1,153	1,153	1,153			
Straggler?	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein			

Grubbs-Test auf Ausreißer (Signifikanz: 99%)

Tabellenwert	1,155	1,155	1,155	1,155	1,155	1,155	1,155			
Ausreißer?	nein									

F-Test auf Varianzhomogenität (Signifikanz: 99%)

Kalibrator 1 und 6

Prüfwert	43,705
Tabellenwert	99,000
Homogen?	ja

Mandel-Test auf Linearität (Signifikanz: 99%)

Prüfwert	11,350
Tabellenwert	21,190
Linear?	ja

**B. Qualifier**

	Messsignal: 188	Messgröße: arearatio								Einheit: µg/g
	Leerwert	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Konzentration										
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
Mittelwert										
SD										
Varianz										
Werte										

Grubbs-Test auf Straggler (Signifikanz: 95%)

Extremwert										
Prüfwert										
Tabellenwert										
Straggler?										

Grubbs-Test auf Ausreißer (Signifikanz: 99%)

Tabellenwert										
Ausreißer?										

F-Test auf Varianzhomogenität (Signifikanz: 99%)

Kalibrator 1 und 6

Prüfwert	--
Tabellenwert	--
Homogen?	--

Mandel-Test auf Linearität (Signifikanz: 99%)

Prüfwert	--
Hinweis	--
	--

# Anhang

## Validierungsprotokoll

Seite:	3 von 6	Institution:	Institut für Rechtsmedizin
Gültig ab:	17.04.07	Methode:	Fentanyl im Haar mittels LC/MS

### 2. Genauigkeit

#### A. Niedrige Konzentration (QC-1): 0,10 µg/g

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	Tag 8	Tag 9	Tag 10
1	0,104	0,107	0,116	0,155						
2	0,118	0,110	0,097	0,108						
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
Mittelwert	0,111	0,109	0,107	0,132						
Bias, %	11,00	8,50	6,50	31,50						
SD	0,010	0,002	0,013	0,033						
RSD, %	8,92	1,96	12,62	25,27						

Kenndaten		Wiederholpräzision		Laborpräzision		Richtigkeit	
MW (ges.)	0,114	SD	0,019	SD	0,019	Abw.	0,014
SD	0,018	RSD, %	16,28	RSD, %	16,28	Bias, %	14,38
RSD, %	15,46						

#### B. Mittlere Konzentration (QC-2): 0,00 µg/g

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	Tag 8	Tag 9	Tag 10
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
Mittelwert										
Bias, %										
SD										
RSD, %										

Kenndaten		Wiederholpräzision		Laborpräzision		Richtigkeit	
MW (ges.)		SD		SD		Abw.	
SD		RSD, %		RSD, %		Bias, %	
RSD, %							

#### C. Hohe Konzentration (QC-3): 0,40 µg/g

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	Tag 8	Tag 9	Tag 10
1	0,428	0,397	0,499	0,476						
2	0,466	0,395	0,510	0,475						
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
Mittelwert	0,447	0,396	0,505	0,476						
Bias, %	11,75	-1,00	26,13	18,88						
SD	0,027	0,001	0,008	0,001						
RSD, %	6,01	0,36	1,54	0,15						

Kenndaten		Wiederholpräzision		Laborpräzision		Richtigkeit	
MW (ges.)	0,456	SD	0,014	SD	0,047	Abw.	0,056
SD	0,044	RSD, %	3,07	RSD, %	10,38	Bias, %	13,94
RSD, %	9,68						

# Anhang

## Validierungsprotokoll

Seite:	4 von 6	Institution:	Institut für Rechtsmedizin
Gültig ab:	17.04.07	Methode:	Fentanyl im Haar mittels LC/MS

### 3. Grenzwerte (DIN 32645)

Kalibrator	Target	Qualifier
	188,000000	
µg/g	arearatio	arearatio
1	0,00	0,000
2	0,005	0,032
3	0,02	0,152
4	0,10	0,665
5	0,20	1,357
6	0,30	1,885
7		
8		
9		
10		

Wertepaare	6	0
Messungen	1	1
Signifikanz	99,00	90,00
k-Wert	3,00	3,00

#### Ausreisser-F-Test

Kalibrator Nr.  
Prüfwert  
Kritischer Wert 95%  
Straggler?  
Kritischer Wert 99%  
Ausreißer?

Target	Qualifier
188,000000	
5	
14,540	
10,120	
ja	
34,110	
nein	

#### Linearitäts-Mandel-Test

Prüfwert  
Kritischer-Wert  
Linear?

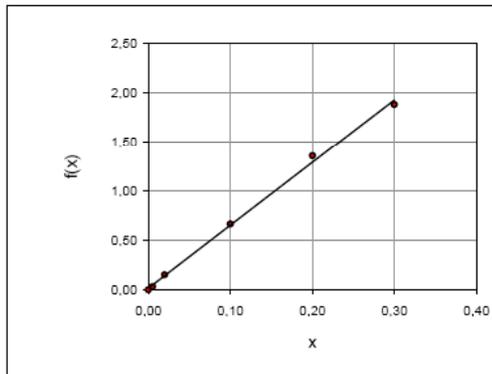
7,500	
34,110	
ja	

#### Grenzwerte

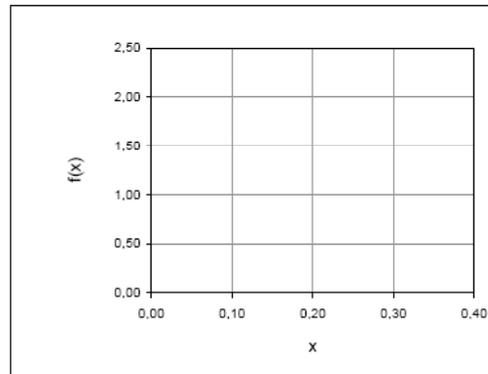
Alpha-Fehler  
Ergebnisunsicherheit  
Nachweisgrenze  
Erfassungsgrenze  
Bestimmungsgrenze  
Bestimmungsgrenze

1,00	10,00	%
33,33	33,33	%
0,028		
0,056		
0,098		(Näherung)
0,097		(exakt)

Target



Qualifier



#### Lineare Funktionen und Vertrauensbereiche

$$f(x) = a \cdot x + b$$

a = 6,378 ± 0,699  
b = 0,017 ± 0,107

#### Vertrauensbereich

a<sub>min</sub> = 7,076      b<sub>min</sub> = 0,124  
a<sub>max</sub> = 5,679      b<sub>max</sub> = -0,090

$$f(x) = a \cdot x + b$$

a =  
b =

#### Vertrauensbereich

a<sub>min</sub> =      b<sub>min</sub> =  
a<sub>max</sub> =      b<sub>max</sub> =

# Anhang

## Validierungsprotokoll

Seite:	6 von 6	Institution:	Institut für Rechtsmedizin
Gültig ab:	17.04.07	Methode:	Fentanyl im Haar mittels LC/MS

### 5. Wiederfindung

Konzentration: 0,10 µg/g  
(niedrig)

	Lösemittel	Matrix
1	0,619	0,659
2	0,666	0,707
3	0,661	0,638
4	0,626	0,478
5	0,687	0,590
6		
7		
8		
9		
10		

Mittelwert	0,652	0,614
SD	0,029	0,087
Varianz	0,001	0,008
Anzahl der Werte	5	5

Wiederfindung,%	94,28
SD, %	13,10

Konzentration: 0,40 µg/g  
(hoch)

	Lösemittel	Matrix
1	2,299	2,256
2	2,388	1,817
3	2,138	1,780
4	2,450	2,244
5	2,288	2,140
6		
7		
8		
9		
10		

Mittelwert	2,313	2,047
SD	0,118	0,232
Varianz	0,014	0,054
Anzahl der Werte	5	5

Wiederfindung,%	88,53
SD, %	8,79



## Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde im Institut für Rechtsmedizin der Universität Hamburg (Direktor Prof. Dr. med. Klaus Püschel) in der Zeit von Juni 2004 bis Juli 2011 angefertigt.

### 10. Danksagung

Bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Achim Schmoldt, Institut für Rechtsmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, möchte ich mich für die Bereitstellung des Themas und die idealen Arbeitsbedingungen bedanken.

Meiner Betreuerin Frau Dr. rer. nat. Hilke Andresen, Institut für Rechtsmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, danke ich insbesondere für die intensive Betreuung und jederzeitige Bereitschaft, für Fragen zur Verfügung zu stehen.

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

Ganz besonders danke ich Herrn Alexander Müller für die Analyse der Fentanylkonzentrationen per LC/MS und den übrigen Mitarbeitern des Fachbereichs Toxikologie für die Unterstützung während der Arbeit im Labor.

Vielen Dank auch an Herrn Prof. Dr. med. Helge Beck und Fr. Dr. med. Kamayni Agarwal, sowie ihren Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie des UKE für die Unterstützung der Studie durch Patientengespräche zum Einverständnis.

Für die Anamneseerhebung der Verstorbenen danke ich sehr meiner Mitdoktorandin Annemarie Gullans.

Herrn Dr. Sven Anders und Kollegen der Rechtsmedizin danke ich für die Übersendung der Totenscheine der Verstorbenen aus dem Krematorium Öjendorf.

Bei Herrn Prof. rer. nat. Hans-Peter Beck-Bornholdt möchte ich mich ganz besonders für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung sowie für den permanenten Antrieb zum Durchhalten bedanken.

Der Johanna und Fritz Buch Gedächtnis-Stiftung danke ich für die finanzielle Unterstützung der Studie.

Besonders meiner Mutter, Eva Veselinovic, möchte ich für die unbezahlbare und uneingeschränkte Unterstützung während Promotion und Studium danken, sowie Thomas Lohnert und Freunden fürs Korrekturlesen und zahlreiche Anregungen.

# Lebenslauf

## 11. Lebenslauf

Michèle Cathrin Lohnert

Geboren am 13. August 1976 in Hamburg

### **Schulische Ausbildung**

1983-1987      Grundschule Am Weiher, Hamburg

1987-1996      Gymnasium Sophie-Barat-Schule, Hamburg

### **Berufliche Ausbildung**

1997-2000      Kaufmännische Ausbildung zur Groß- und Außenhandelskauffrau und  
Berufstätigkeit bei Kraeber GmbH & Co., Hamburg

### **Universitäre Ausbildung**

10/00-10/07      Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg

### **Praktisches Jahr**

08-10/06      Chirurgie: Asklepios Klinik Nord, Campus Heidberg

10-12/06      Chirurgie: Kantonspital Liestal, Schweiz

12/06-04/07      Anästhesie: Universitätsklinikum Eppendorf

04-07/07      Innere Medizin: Marienkrankenhaus

### **Famulaturen**

02/04      Pathologie - Universitätskrankenhauses Eppendorf, Hamburg

08/04      Unfallchirurgie - Universitätskrankenhauses Eppendorf, Hamburg

11-12/04      Neurologie – Asklepios Klinik Altona, Hamburg

09/05      Medizinischen Notaufnahme - Innere Medizin – Asklepios Klinik St.  
Georg, Hamburg

### **Promotion**

2004-2011      Promotion im Institut für Rechtsmedizin, Bereich Toxikologie, der  
Universität Hamburg

### **Posterpräsentation**

05/2007      „Untersuchung zur Korrelation zwischen Fentanyl im Haar und der  
verabreichten transdermalen Dosis“ auf der 16. Frühjahrstagung der  
Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin – Region Nord – in Hamburg

### **Ärztliche Tätigkeit**

Seit 06/2008      Assistenzärztin Neurologie, Klinikum Itzehoe

## **Eidesstattliche Erklärung**

### **12.Eidesstattliche Erklärung**

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

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

Unterschrift: .....