

Methodik und Interpretation des Morphiat-Nachweises in Harnproben

G. Sticht, H. Käferstein und M. Staak

Institut für Rechtsmedizin der Universität zu Köln, Melatengürtel 60–62, D-5000 Köln 30, Bundesrepublik Deutschland

Evidence of Morphine in Urine Samples

Summary. In TLC screenings of 335 urine samples taken because of suspicion of heroin consumption, positive evidence of morphine was found in about 50% of the cases, which was confirmed without exception by gas chromatography-mass spectrometry.

In 66% of the positive cases, morphine and codeine were found; in about 31% only morphine was found, and the median value of 0.4 mg/l free morphine and 1.0 mg/l conjugated morphine was considerably lower than in the whole collection of samples.

Comparison of the codeine/morphine quotients (Q), especially the free bases, proves that the groups of heroine/morphine or codeine consumers can be distinctly differentiated.

The critical conditions of the conjugated bases worked out by Dutt et al. (1983) proved to be right.

Using the equation $Q_f < 0.5 \sqrt{c}$, a boundary condition for the free flare bases can also be developed, which is dependent on the sum of the codeine and morphine concentrations and which proves heroin/morphine consumption with 98% certainty.

Key words: Evidence of morphine, in urine samples – Heroine consumption, codeine/morphine quotient

Zusammenfassung. Ein dünnschichtchromatographisches Screening von 335 Harnproben, die bei Verdacht auf Heroinkonsum asserviert worden waren, ergab in ca. 50% der Fälle einen positiven Morphiat-Nachweis, der sich in allen Fällen gaschromatographisch-massenspektrometrisch bestätigen ließ. Bei ca. 66% der positiven Fälle fanden sich sowohl Morphin als auch Codein, bei ca. 31% nur Morphin, wobei die Medianwerte hier mit 0,4 mg/l für freies Morphin und 1,0 mg/l für gebundenes Morphin erheblich niedriger lagen als im Gesamtkollektiv.

Die Gegenüberstellung der Codein/Morphin-Quotienten (Q) läßt vor allem bei den freien Basen eine deutliche Trennung der Kollektive von Heroin/Morphin- bzw. Codein-Konsumenten erkennen. Bei den konjugier-

ten Basen erweisen sich die von Dutt et al. (1983) entwickelten Grenzbedingungen als zutreffend. Bei den freien Basen wird darüber hinaus in Abhängigkeit von der Summe der Codein- und Morphin-Konzentrationen (c) anhand der Gleichung $Q_f < 0,5 \sqrt{c}$ eine Grenzbedingung entwickelt, die mit 98%iger Sicherheit einen Heroin/Morphin-Konsum beweist.

Schlüsselwörter: Morphiat-Nachweis, im Urin – Heroin-Konsum, Codein/Morphin-Quotient

Der intravitale Metabolismus körperfremder Wirkstoffe kann eine Interpretation analytischer Befunde u. U. wesentlich erschweren. Dies ist von besonderer praktischer Bedeutung, wenn aus einer Substanz, die nicht dem BTM-Gesetz unterstellt ist, ein Betäubungsmittel entsteht. Auf derartige Probleme haben wir kürzlich hingewiesen (Käferstein und Staak 1982). Ein Beispiel hierfür ist Amphetamin, das aus dem normal rezeptierbaren Captagon® oder AN 1 freigesetzt wird. Dies erlangt aber auch Bedeutung bei Codein, da es während der Körperpassage teilweise zu Morphin demethyliert wird.

Schema 1 gibt die wichtigsten Morphin- und Codein-Abkömmlinge wieder, ferner deren Zugehörigkeit zu den Anlagen I–III des BTM-Gesetzes. Die renale Ausscheidung erfolgt sowohl in der Form der freien Basen als auch – überwiegend – glucuronidiert. Nach Heroin-Konsum tritt Codein im Harn in wechselnder Konzentration als Begleitalkaloid des Morphins auf, wobei letzteres deutlich überwiegt. Auch nach Codein-Einnahme kann in einem späteren Stadium, ebenso wie nach Heroin- oder Morphin-Konsum überwiegend Morphin ausgeschieden werden, wie aus experimentellen Untersuchungen von Moosmayer und Besserer (1981) sowie weiteren Autoren bekannt ist.

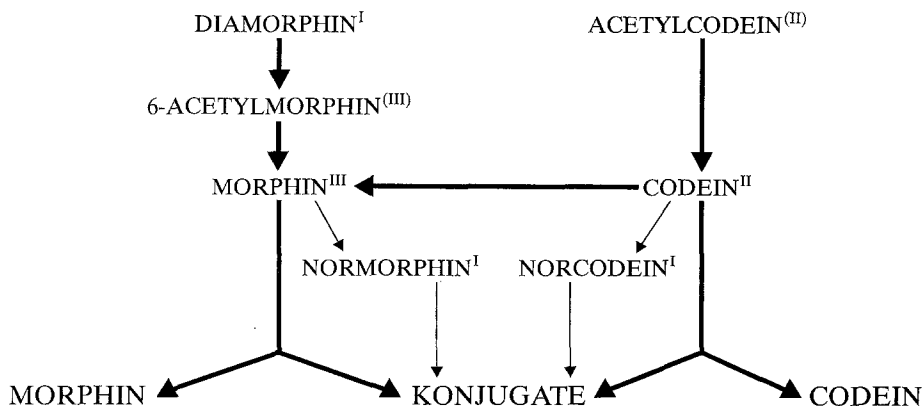
Bei derartigen Experimenten kann allerdings über die Gabe der höchsten Einzeldosis von 100 mg und insbesondere über die Tageshöchstdosis von 300 mg aus ethischen Gründen nicht hinausgegangen werden. Morphiat-Abhängige nehmen dagegen wesentlich größere Mengen ein; mehr als 20 Codein-Completten (600 bzw. 1000 mg) pro Tag sollen keine Seltenheit sein. Unter diesen Umständen kann die Ausscheidung im Harn nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ anders sein als bei geringeren Dosen.

Zur näheren Abklärung und zur Beantwortung der Frage, mit welcher Sicherheit zwischen einem Codein- und einem Heroin-Konsum differenziert werden kann, überprüfen wir unser Probenmaterial hinsichtlich der Codein/Morphin-Quotienten und der sich hieraus ergebenden Informationen. Darüber hinaus versuchten wir, in Weiterentwicklung der entsprechenden Untersuchungen von Dutt et al. (1983) eine Grenzbedingung zu formulieren, die eine Aussage über die Ausgangssubstanz Heroin/Morphin ermöglicht.

Schema 1. Stoffwechselwege von Heroin (Diamorphin + Acetylcodein) und Codein.

Zugehörigkeit zu den Anlagen des BTM-Gesetzes:

- I. Nicht verkehrsfähig, nicht verschreibungsfähig.
 - II. Verkehrsfähig, nicht verschreibungsfähig (Codein bis 100 mg pro abgeteilte Form normal rezeptierbar).
 - III. Verkehrsfähig, verschreibungsfähig auf Betäubungsmittelrezept.
- (In Klammern nicht namentlich aufgeführte Substanzen)



Untersuchungsmaterial und Methodik

Probenmaterial

Für unsere Untersuchungen standen 335 Harnproben zur Verfügung bei Verdacht auf Heroin-Konsum. Nur teilweise lagen verwertbare Angaben über Menge und Zeitpunkt des Heroin-Konsums vor. In 40 Fällen mit positivem Morphin-Nachweis lag danach der Heroin-Konsum zwischen 3,3 und 54 Stunden vor Sicherung der Harnproben ($\bar{x} = 23$ h).

Analytik

Aus 5 oder 10 ml Harn wurden nacheinander 3 Extrakte gewonnen: 1. Nach Alkalisieren mit Natronlauge mit 25 bzw. 50 ml Chloroform. 2. Nach Einstellung auf pH 9 mit 25 bzw. 50 ml Chloroform-Isopropanol-Gemisch (9 + 1). 3. Nach 30minütiger Hydrolyse mit Salzsäure (Endkonzentration 7,5%) unter Rückfluß, erneutes Einstellen auf pH 9 und Extraktion mit der gleichen Menge Chloroform wie vorher.

Die organischen Phasen wurden jeweils über Natriumsulfat entwässert, sodann wurde das Lösungsmittel in Spitzkolben am Rotationsverdampfer bis auf wenige ml abgezogen, der Rückstand quantitativ in 8 ml-Gläschen überführt. Durch Überblasen von Luft wurde ohne Erwärmung zur Trockne eingedunstet. Die Screening-Analysen erfolgten dünnschichtchromatographisch (Fertigplatten Merck 5715) im System Methanol/NH₃ (99,5 + 0,5) sowie Chloroform-Isopropanol/NH₃ (45 + 45 + 10) jeweils ohne Kammersättigung.

Detektiert wurde mit 1. Dragendorff-Reagenz und 2. nach Trocknen im Warmluftstrom mit Jodplateat.

Die Nachweisempfindlichkeit liegt bei 0,2 mg/l Harn. Bei positivem Ausfall wurde nach Derivatisierung durch 30minütiges Erhitzen mit 20 µl Pyridin und 200 µl Propionsäureanhydrid bei 140°C eine gaschromatographische Analyse mittels GC-MS angeschlossen.

Bedingungen: Hewlett-Packard 5995 A Gaschromatograph-Massenspektrometer, 90 cm × 2 mm Glassäule, 3% OV 101 auf Chromosorb W, 100–120 Mesh; 30 ml He/min; Temperaturprogramm: 200–250°C mit 10°/min.

Retentionszeiten: Propionyl-dihydrocodein 2,65 min (Basispeak 357), Propionyl-codein 2,85 min (Basispeak 355), Propionyl-6-acetylmorphin 3,45 min (Basispeak 327), Dipropionyl-dihydromorphin 3,80 min (Basispeak 343), Dipropionyl-morphin 4,05 min (Basispeak 341).

Für quantitative Bestimmungen wurde entweder der Totalionenstrom von 200–400 Masseneinheiten oder bei niedrigen Konzentrationen der jeweilige Basispeak herangezogen. Die untere sichere Erfassungsgrenze lag für Morphin und Codein je nach Reinheit der Extrakte und der Analysenbedingungen zwischen 0,05 und 0,2 mg/l Harn.

Tabelle 1. Nachgewiesene Morphiate (*N* = 166)

Morphin	+	+	+	+	–
Codein	–	+	–	+	–
Dihydrocodein	–	–	+	+	+
<i>N</i> (%):	51 (30,7%)	110 (66,3%)	2 (1,2%)	1 (0,6%)	2 (1,2%)

Tabelle 2. Häufigkeitsverteilung sowie Maximalwerte der nachgewiesenen Morphiate (*N* = 164). Konzentrationen in mg/l Harn

	10%	50%	90%	Maximalwerte
Morphin frei (<i>M_f</i>)	0,20	1,1	17	175
Morphin gebunden (<i>M_k</i>)	0,40	4,0	40	192
Codein frei (<i>C_f</i>)	0,05	0,5	16	340
Codein gebunden (<i>C_k</i>)	0,10	0,8	26	360

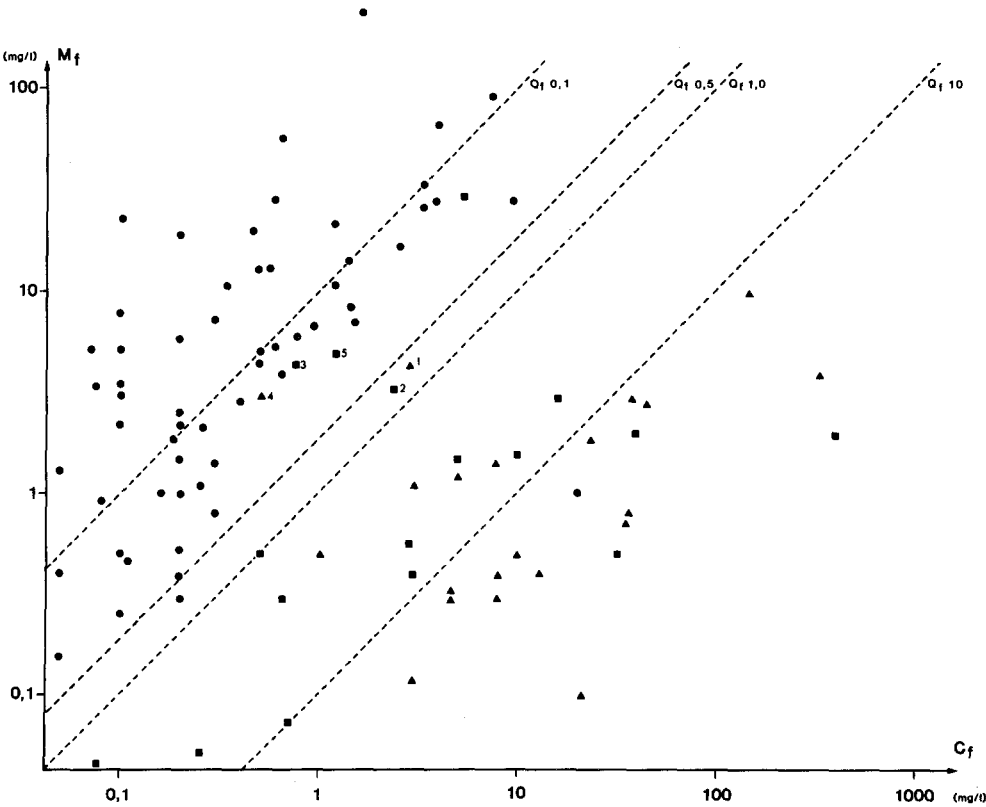


Abb. 1. Beziehung zwischen den Konzentrationen der freien Basen Codein (*C_f*) und Morphin (*M_f*) im Urin von Drogenkonsumenten. Symbole entsprechend *Q_k*: < 0,5 Punkte; 0,5–2 Quadrate; > 2 Dreiecke

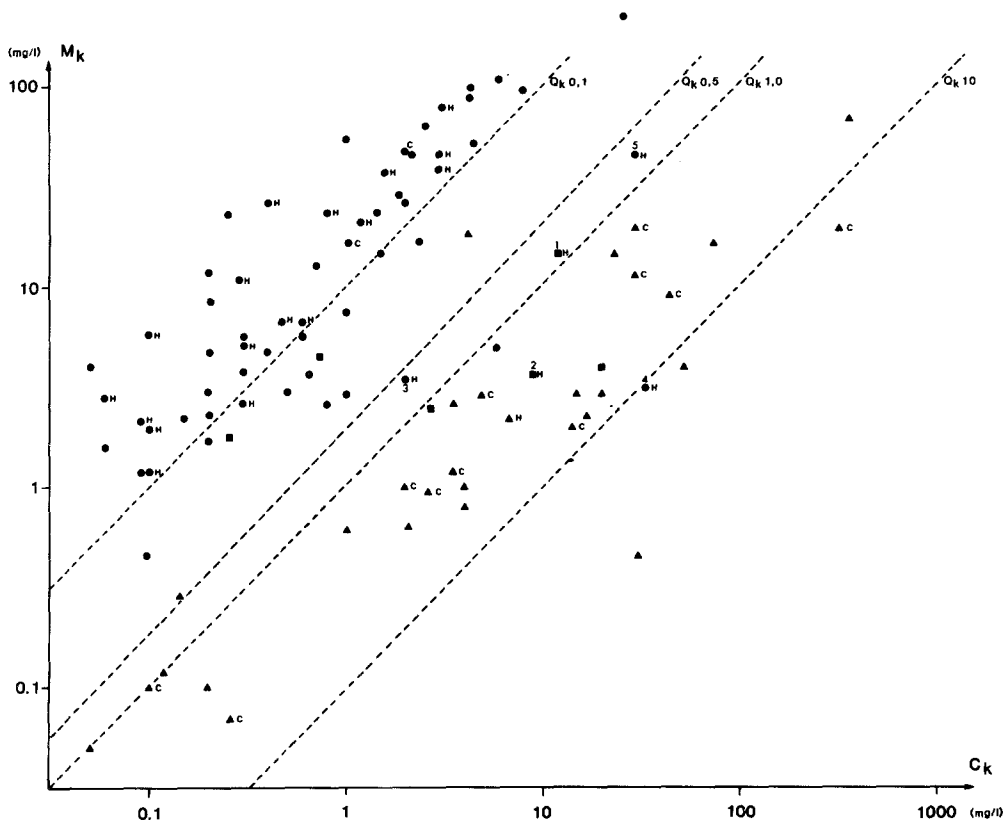


Abb. 2. Beziehung zwischen den Konzentrationen der konjugierten Basen Codein (C_k) und Morphin (M_k) im Urin von Drogenkonsumenten. Symbole entsprechend Q_f : $< 0,5$ Punkte; $0,5-2$ Quadrate; > 2 Dreiecke. Bei den mit H und C bezeichneten Punkten war Heroin- bzw. Codein-Konsum angegeben worden

Ergebnisse

Die Untersuchungen ergaben in 166 von 355 Fällen (49,6%) einen positiven Morphiat-Nachweis. In allen Fällen konnte der dünnschichtchromatographische Nachweis massenspektrometrisch bestätigt werden.

In Tabelle 1 sind die festgestellten Kombinationen von Morphin, Codein und Dihydrocodein wiedergegeben. Codein allein konnte in keinem Fall nachgewiesen werden. Auf Dihydromorphin sowie Norcodein wurde nicht untersucht.

Die Konzentrationen von Morphin und Codein erstrecken sich über einen Bereich von 4 Zehnerpotenzen (Tabelle 2). Die Dihydrocodein-Konzentrationen sind nicht berücksichtigt.*

Durchgehend überwiegen die relativ niedrigen Konzentrationen. Die Medianwerte liegen im Harn für freies Morphin bei 1,1 mg/l, für Morphin-

* Im Text verwendete Symbole: M_f = freies Morphin, M_k = konjugiertes Morphin, C_f = freies Codein, C_k = konjugiertes Codein, Q_f = Quotient C_f/M_f , Q_k = Quotient C_k/M_k

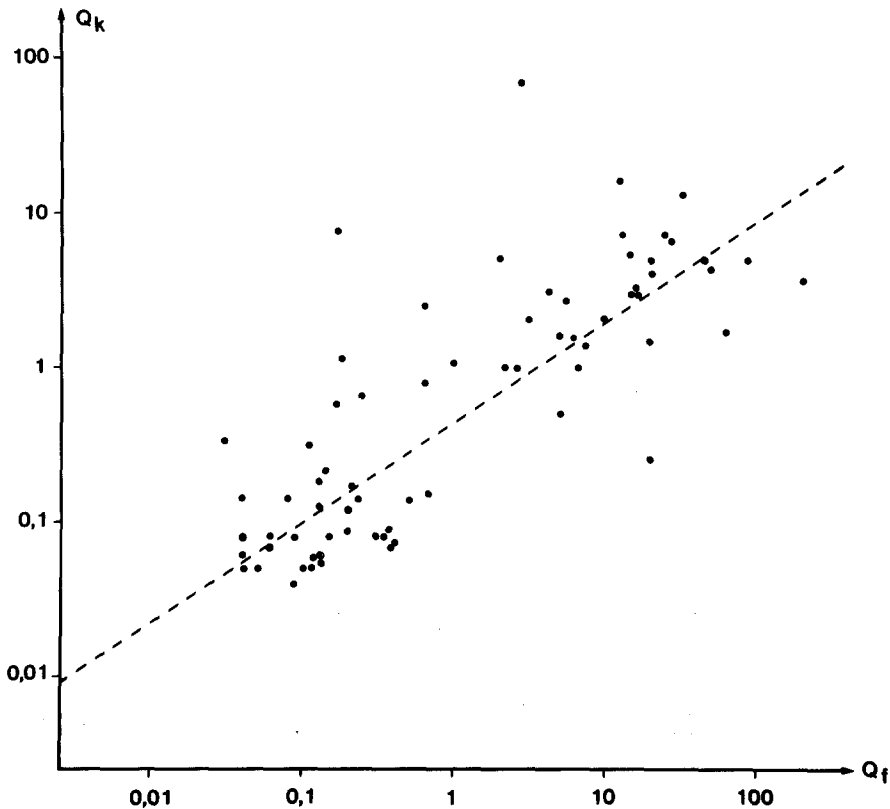


Abb. 3. Beziehung zwischen den Quotienten der freien (Q_f) und konjugierten (Q_k) Basen im Urin von Drogenkonsumenten. (Gestrichelte Linie: Regressionsgerade)

Konjugate bei 4 mg/l, für Codein sogar nur bei 0,5 bzw. 0,8 mg/l, während die Maximalwerte um 2 bis 3 Zehnerpotenzen höher liegen.

Betrachtet man nur die Fälle ohne Codein, so betragen die Medianwerte für Morphin bzw. Morphin-Konjugat 0,4 bzw. 1,0 mg/l. Generell liegen somit in derartigen Fällen die Konzentrationen erheblich niedriger als im Gesamtkollektiv.

In Abb. 1 sind die Konzentrationen M_f gegen C_f aufgetragen, wobei logarithmisches Koordinatensystem verwendet wurde. Je nach Höhe des Quotienten aus den Konzentrationen der konjugierten Basen sind die Meßpunkte unterschiedlich markiert. Deutlich zeigen sich zwei Hauptgruppen mit Codein/Morphin-Quotienten der konjugierten Basen (Q_k) größer als 2 bzw. kleiner als 0,5. 16 Fälle gehören einem Zwischenbereich mit Q_k näher an 1 an.

Bei den freien Basen weisen ca. zwei Drittel der Fälle einen Quotienten Q_f unter 1 auf. In 39% dieser Fälle lag er unter 0,1. Sofern ein Q über 1 bestimmt wurde, betrug er in 58% der Fälle sogar über 10.

Eine ähnliche Gruppenbildung beobachtet man bei den Konzentrationen der konjugierten Basen M_k und C_k (Abb. 2), auch wenn hier die Trennung der beiden Kollektive nicht so auffällig ist wie bei den freien Basen. Werte für Q_f zwischen 2 und 0,5 finden sich bei 6 Fällen.

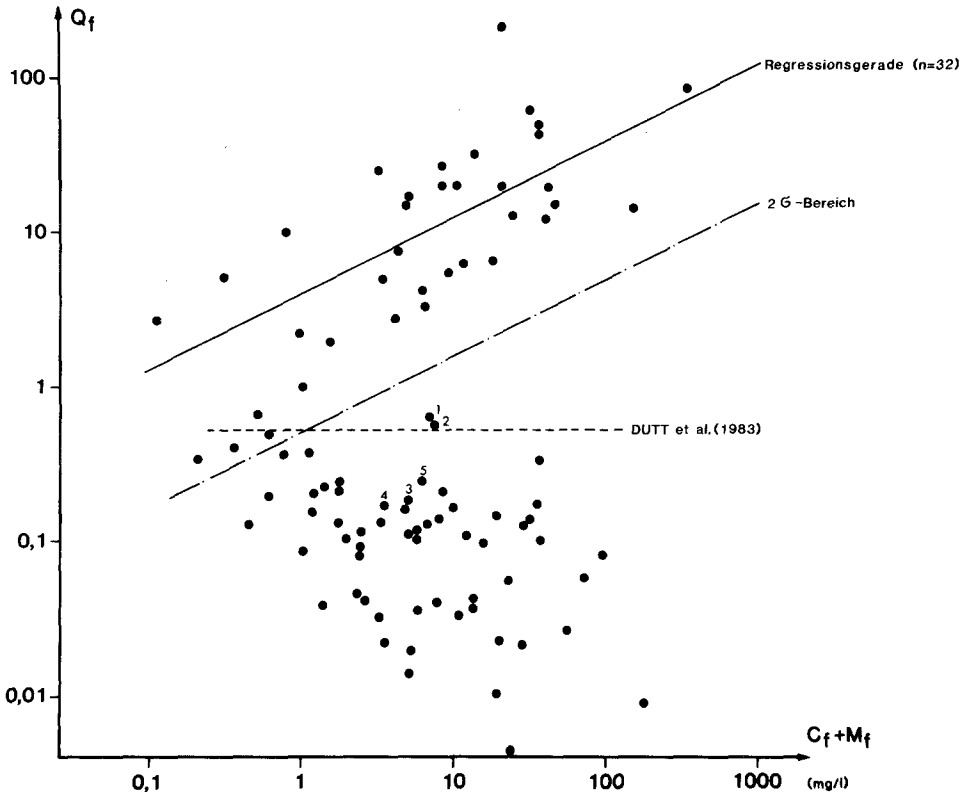


Abb. 4. Abhängigkeit der Quotienten von freiem Codein und Morphin (Q_f) von der Summe der Konzentrationen von freiem Codein und Morphin ($C_f + M_f$). Gestrichelte Linie $Q_f = 0,5$ (nach Dutt et al. 1983)

Wiederum wird überwiegend ein Q_k unter 1 beobachtet. 71% der Fälle mit Q_k unter 1 haben sogar einen Quotienten unter 0,1. Nur 15% der Fälle mit Q_k über 1 weisen einen Quotienten über 10 auf. Im Verhältnis zu den freien Basen liegt somit eine deutliche Verschiebung zu niedrigeren Quotienten vor.

Trägt man die Quotienten der freien (Q_f) und gebundenen (Q_k) Basen gegeneinander in einem doppeltlogarithmischen System auf (Abb. 3), so zeigt sich trotz erheblicher Streuung eine deutliche Korrelation. Bei Berechnung der Regressionsgeraden ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von 0,804 und eine Steigung von 0,65. Q_k ist also im Mittel niedriger als Q_f , wobei aber die Höhe des Quotienten von entscheidender Bedeutung ist. Während Q_f bei einem Wert von 100 um einen Faktor von mehr als 10 über Q_k liegt, beträgt der Faktor bei $Q_f = 10$ ca. 5 und bei $Q_f = 1$ nur ca. 2. Die Quotienten gleichen sich also mit sinkendem Absolutwert an.

Codein wird vergleichsweise in geringerem Maße als Morphin konjugiert im Harn ausgeschieden und besonders bei hoher Dosierung überwiegend als freie Base im Urin gefunden. Dieses ergibt sich auch aus Abb. 4, die eine Abhängigkeit von Q_f von der Morphiat-Konzentration ($C_f + M_f$) aufzeigt. Es stellen sich

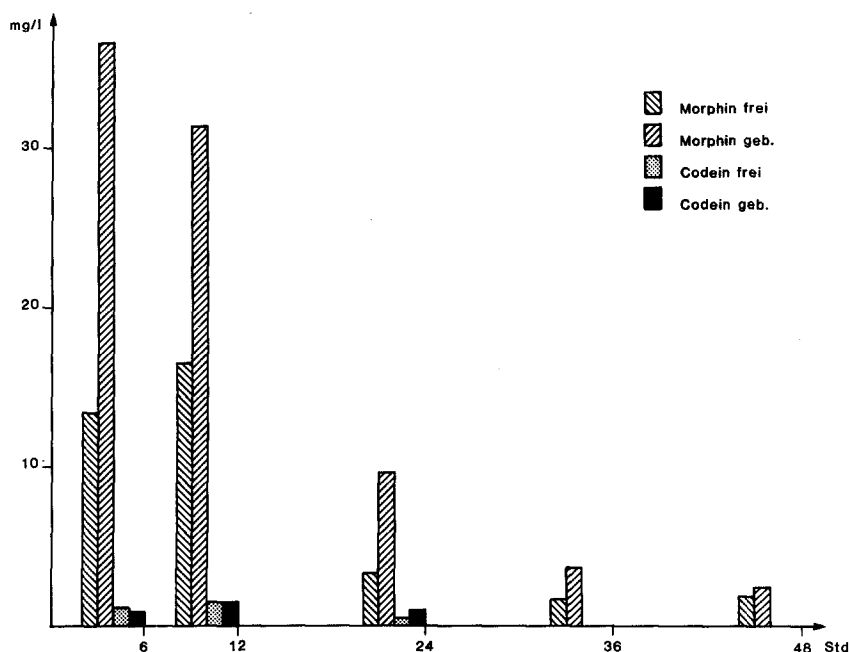


Abb. 5. Mittlere Konzentrationen von freiem und gebundenem Morphin sowie Codein in Abhängigkeit vom angegebenen Zeitintervall zwischen Heroin-Konsum und Harnproben-sicherung ($N = 40$)

wiederum die beiden Hauptgruppen dar. Mit abnehmender Gesamtmorphiatmenge werden durchweg gegen 0,5–1 gehende Codein/Morphin-Quotienten bestimmt.

In 40 Fällen mit positivem Morphin-Nachweis wurde von den Betroffenen ein Heroin-Konsum angegeben, der hinsichtlich der Harnprobensicherung zeitlich eingeordnet werden konnte. Durchschnittlich betrug die Zeitspanne 23 Stunden mit den Extremen 3,3 bzw. 54 Stunden. In den Fällen, in denen Morphin und Codein nachweisbar waren, lag das Mittel bei 19 Stunden; in den Fällen mit ausschließlich positivem Morphin-Befund bei 31 Stunden. Nach länger zurückliegendem Heroin-Konsum ist somit – bei immer niedriger werdenden Morphin-Konzentrationen – seltener mit einem positiven Codein-Nachweis zu rechnen. Auffällig sind bei Morphin die Konzentrationen der Konjugate und der freien Basen. Im Zeitintervall bis 6 Stunden liegen im Mittel die Konjugate dreimal höher als die freien Basen; im Zeitintervall 6 bis 36 Stunden beträgt der Quotient nur noch etwa 2 und im Zeitintervall 36 bis 48 Stunden liegt er bei 1,3 (Abb. 5).

Diskussion

Sowohl nach Heroin- bzw. Morphin- als auch nach Codein-Konsum werden – wie seit langem bekannt – die Morphiate in erster Linie in konjugierter Form

ausgeschieden (Adler et al. 1955; Elliott et al. 1971; Yeh 1975; Yeh et al. 1976). Verschiedene Autoren halten daher eine Hydrolyse der Konjugate zur Erhöhung der Ausbeute und Empfindlichkeit für unbedingt erforderlich (Geldmacher-v. Mallinckrodt 1976). Von einigen werden auch bei experimentellen Untersuchungen nur die Gesamtmorphiatmengen bestimmt (Nomof et al. 1977; Moosmayer und Besserer 1981; Dutt et al. 1983). Für die Konjugatspaltung werden recht unterschiedliche Verfahren beschrieben; zumeist wird sauer hydrolysiert. Erst in jüngerer Zeit wird eine enzymatische Spaltung mit β -Glucuronidase (Posey und Kimble 1983) angegeben. Ein direkter Nachweis der Konjugate mittels HPLC wird von Nelson et al. (1980) vorgeschlagen.

Goenechea und Goebel (1978) bzw. Goenechea et al. (1978) haben verschiedene Bedingungen der sauren Hydrolyse getestet und festgestellt, daß bei Kochen mit Salzsäure unterschiedlicher Konzentrationen und Temperatur die Verluste an freien Basen teilweise erheblich sind. Noch beträchtlicher sind die Verluste an Konjugaten: In 5%iger Salzsäure werden nach 30minütigem Erhitzen 60% des Morphins und ca. 80% des Codeins nicht gefunden. Es muß daher mit höheren Säurekonzentrationen oder höherer Temperatur unter Umständen im Autoklaven (Yeh et al. 1976; Budd et al. 1980; Dutt et al. 1983) gearbeitet werden. Unter diesen Bedingungen werden die freien Basen allerdings bereits merklich zersetzt. Dies bedeutet, daß vor einer sauren Hydrolyse die freien Basen extrahiert werden sollten.

Die Konjugate betreffende Konzentrationsangaben der Literatur sind, im Gegensatz zu den Konzentrationen der freien Basen, infolge unterschiedlicher Hydrolysebedingungen schwer miteinander vergleichbar. Andererseits sind exakte quantitative Bestimmungen wegen der Verstoffwechselung von Codein zu Morphin (Mannering et al. 1954; Paerregaard 1958; Redmond und Parker 1963; Ebbighausen et al. 1973; Solomon 1974; Nomof et al. 1977; Moosmayer und Besserer 1981; Goenechea und Brzezinka 1982) erforderlich. Etwa 5 bis 20% einer Codein-Dosis sollen vom Menschen zu Morphin verstoffwechselt werden (Adler et al. 1955; Paerregaard 1958; Solomon 1974).

Die Angaben zur Bildung von Codein aus Morphin sind in der Literatur dagegen widersprüchlich. Börner und Abbott (1973) nehmen aufgrund ihrer Untersuchungen an, daß bei Opiatabhängigen die O-Methyl-Transferase-Aktivität wesentlich gesteigert ist. Andererseits fanden Yeh et al. (1976, 1977) nach Morphin-Gaben bei eingehenden Analysen kein Codein. Eine Erklärungsmöglichkeit wäre darin zu sehen, daß Codein als Begleitalkaloid des Morphins und damit auch des Ausgangsmaterials des Heroins nur schwer vollständig abtrennbar ist. Nach Müller et al. (1983) weisen Heroin-Proben Acetylcodein-Anteile in stark streuendem Maße auf mit einem ausgeprägten Maximum im Bereich zwischen 6 und 8%. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen bereits Albanbauer et al. (1978).

Auch in unserem Untersuchungsmaterial werden in etwa zwei Drittel der Fälle Codein und Morphin gleichzeitig gefunden. In den restlichen Fällen war nur Morphin nachweisbar. Bei diesen sind die Morphin-Konzentrationen generell niedrig. Die Medianwerte betragen nur 0,4 mg/l (freie Basen) bzw. 1,0 mg/l Konjugate, so daß die Codein-Anteile offensichtlich bereits unter der Nachweisgrenze liegen.

Ist aufgrund der Angaben der Betroffenen ein Heroin-Konsum anzunehmen, so deuten unsere Fälle (Abb. 5) auf eine weitgehende Ausscheidung des Begleitalkaloids innerhalb von 24 Stunden nach dem Konsum hin. Hinweise für eine Codein-Bildung aus Morphin ergeben sich danach nicht. Bei angegebenen sehr langen Zeitintervallen zwischen Heroin-Konsum und Harnprobensicherung ist zumeist kein Codein mehr nachweisbar. Dies kann allerdings auch nach reiner Codein-Einnahme in einem Spätstadium der Fall sein. Auch dann ist überwiegend oder ausschließlich Morphin im Harn nachweisbar (Elliott et al. 1967; Moosmayer und Besserer 1981; Goenechea und Brzezinka 1982). Im untersten Konzentrationsbereich ist aufgrund von analytischen Befunden zwischen Heroin- und Codein-Konsum nicht mehr zu differenzieren. Eine eindeutige Unterscheidung wird erst bei höheren Konzentrationen möglich.

Rückschlüsse auf die Ausgangssubstanz über die Metaboliten sind gerade bei Heroin bzw. Morphin wegen der kurzen Halbwertszeiten mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden.

Auch wenn dem 6-Acetylmorphin-Nachweis forensisch wachsende Bedeutung zukommen wird – über erfolgreiche Analysen berichten Fehn und Megges (1985) –, so ist doch nach diesen Autoren und eigenen Erfahrungen in vielen Fällen aufgrund des Zeitablaufes nicht mit positivem 6-Acetylmorphin-Nachweis zu rechnen. Daher ist es folgerichtig, über eine statistische Diskriminierung den Versuch zu unternehmen, unter Berücksichtigung der absoluten Konzentrationen und des Quotienten aus den Codein/Morphin-Konzentrationen eine Grenzbedingung zu definieren, die einen Rückschluß auf die eingenommene Substanz ermöglicht und damit eine Rekonstruktion der pharmakokinetischen Situation zuläßt. Derartige Untersuchungen wurden von Dutt et al. (1983) an Harnprobenhydrolysaten nach Gabe von Codein durchgeführt mit dem Ergebnis, daß eine Codein-Einnahme dann als wahrscheinlich anzusehen ist, wenn bei einem Morphin-Gehalt von weniger als 0,2 mg/l der Codein/Morphin-Quotient größer als 0 sei bzw. wenn bei einer Morphin-Konzentration oberhalb von 0,2 mg/l der Codein/Morphin-Quotient über 0,5 liegt.

Letztere Grenzbedingung ist in den Abb. 1, 2 und 4 eingezeichnet. Bei den konjugierten Basen (Abb. 2) begrenzt die Linie $Q_k = 0,5$ in etwa die beiden Kollektive, die von der Vorgeschichte und von den Quotienten der freien Basen her als Heroin- bzw. als Codein-Fälle aufzufassen sind. Bei den freien Basen (Abb. 1) ist die Abgrenzung der beiden Kollektive wesentlich deutlicher ausgeprägt.

Auch ist die Anzahl der mit Quotienten zwischen 0,5 und 2 auftretenden Fälle bei den freien Basen mit 6 von 95 Fällen deutlich niedriger als bei den gebundenen Basen, die mit 16 Fällen im Zwischenbereich von 0,5 bis 2 repräsentiert sind. Einige Fälle aus dem Zwischenbereich (1, 3 und 5), bei denen ein Heroin-Konsum zugegeben wurde, sind in den Diagrammen der freien Basen (Abb. 1 und 4) im Gegensatz zu denen der gebundenen (Abb. 2) deutlich den Heroin-Fällen zuzuordnen; in gleicher Weise die Fälle 2 und 4, bei denen die Werte für die gebundenen Basen eher für einen Codein-Konsum sprechen.

Für die Klärung forensischer Fragestellungen ist die Sicherheit, mit der eine Aussage gemacht werden kann, von entscheidender Bedeutung. Bei der hier zur Diskussion stehenden Problematik betrifft das die Trennschärfe, mit der

zwischen einem Heroin- bzw. Morphin-Konsum und einem Codein-Konsum zu differenzieren ist. Aus den Grenzbedingungen von Dutt et al. (1983) ergibt sich dazu nichts.

In Abb. 4 ist für die Fälle, bei denen von einem Codein-Konsum auszugehen ist, die Regressionsgerade und – unter der Annahme einer Normalverteilung – die Gerade für 2σ errechnet. Oberhalb letzterer liegen dann ca. 98% aller zu erwartenden Codein/Morphin-Quotienten nach Codein-Konsum. Umgekehrt kann bei niedrigeren Codein/Morphin-Quotienten mit 98%iger Sicherheit von einem Heroin- bzw. Morphin-Konsum ausgegangen werden. Die Aussage-sicherheit steigt, wenn Q_f deutlich kleiner ist als dieser Grenzbedingung entsprechend.

Die bei doppeltlogarithmischer Auftragung in Abb. 4 eingezeichnete Gerade für 2σ gehorcht der Funktion $y = 0,49 x^{0,503}$. Der Fehler ist zu vernachlässigen, wenn als Prüfgröße für einen Heroin- oder Morphin-Konsum $Q_f < 0,5 \sqrt{C_f + M_f}$ gewählt wird.

Nach diesen Überlegungen ist ein Heroin- bzw. Morphin-Konsum mit einem äußerst hohen Wahrscheinlichkeitsgrad nachweisbar, auch dann, wenn Codein in höherer Konzentration als Morphin vorliegt bei einer Gesamtkonzentration der freien Basen von 4 mg/l. Bei einer Gesamtkonzentration der freien Basen von nur 0,5 mg/l müßte Morphin um den Faktor 2,8 überwiegen, wenn eine Aussage mit gleicher Sicherheit getroffen werden soll.

Eine derartige eindeutige Differenzierung ist bei den Konjugaten nicht möglich; die Punktwolken beider Kollektive liegen dichter zusammen. Für eine Beurteilung ist daher die Bestimmung der freien Basen von besonderer Bedeutung. Auf deren Quantifizierung darf nicht verzichtet werden, wenn anhand der Codein-Morphin-Konzentrationen mit möglichst großer Sicherheit zwischen einem Konsum von „nur“ Codein und einem Heroin- bzw. Morphin-Konsum zu differenzieren ist. Eine Bestimmung ausschließlich nach Hydrolyse schließt zudem einen Nachweis von 6-Acetylmorphin aus.

Die zusätzliche Konjugatspaltung sollte dennoch durchgeführt werden, da teilweise wesentliche Zusatzinformationen erhalten werden, wodurch die Interpretation von Analyseergebnissen erleichtert wird. Dies ist besonders dann der Fall, wenn die Konzentrationen der freien Basen unter insgesamt 1 mg/l Harn liegen. Die im Regelfall höheren Konzentrationen der konjugierten Basen bieten entsprechend den Grenzbedingungen von Dutt et al. (1983) zusätzliche Entscheidungshilfen für die Klärung der Frage, ob ein Codein- oder ein Heroin- bzw. Morphin-Konsum vorlag.

Literatur

- Adler TK, Fujimoto JM, Way EL, Baker EM (1955) The metabolic fate of codeine in man. *J Pharmacol Exp Ther* 114:251–261
- Albanbauer J, Fehn J, Furtner W, Megges G (1978) Quantitative Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie von Rauschgiften. *Arch Kriminol* 162:103–107
- Börner U, Abbott S (1973) New observations in the metabolism of morphine. The formation of codeine from morphine in man. *Experientia* 29:180–181

- Budd RD, Mathis DF, Leung WJ (1980) Screening and confirmation of opiates by thin-layer chromatography. *Clin Toxicol* 16:61–66
- Dutt MC, Lo DST, Ng DLK, Woo SO (1983) Gaschromatographic study of the urinary codeine-to-morphine ratios in controlled codeine consumption and in mass screening for opiate drugs. *J Chromatogr* 267:117–124
- Ebbighausen WOR, Mowat J, Vestergaard P (1973) Mass fragmentographic detection of normorphine in urine of man after codeine intake. *J Pharm Sci* 62:146–148
- Elliott HW, Nomof N, Parker KD (1967) Correlation of the nalorphine test with concentration of metabolites of codeine in the urine after single doses and continuous administration of codeine. *Clin Pharmacol Ther* 8:78–85
- Elliott HW, Parker KD, Wright JA, Nomof N (1971) Actions and metabolism of heroin administered by continuous intravenous infusion to man. *Clin Pharmacol Ther* 12:806–814
- Fehn J, Megges G (1985) Der forensisch-toxikologische Nachweis des Heroinkonsums. Vortrag auf Symposium „Forensische Probleme des Drogenmißbrauchs“, Mosbach, 26.–27.4.85; Detection of O⁶-monoacetylmorphine in urine samples by GC/MS as evidence for heroin use. *J Anal Toxicol* 9:134–138
- Geldmacher-von Mallinckrodt M (1976) Einfache Untersuchungen auf Gifte im klinisch-chemischen Laboratorium. In: Breuer H, Büttner H, Hillmann G, Stamm D (Hrsg) *Klinische Chemie in Einzeldarstellungen*, Bd 2. Thieme, Stuttgart
- Goenechea S, Goebel K-J (1978) Verhalten von Morphin-3-Glucuronid bei der Hydrolyse mit Salzsäure. *Beitr Gerichtl Med* 36:503–507
- Goenechea S, Kobbe K, Goebel K-J (1978) Verhalten von Codein und Codein-6-glucuronid bei der Hydrolyse mit Salzsäure. *Arzneimittelforsch (Drug Res)* 28:1070–1071
- Goenechea S, Brzezinka H (1982) Morphinnachweis im Harn nach Einnahme von Codein. *Fresenius Z Anal Chem* 313:331–333
- Käferstein H, Staak M (1982) Rechtsmedizinische und forensisch-toxikologische Probleme des Betäubungsmittel-Konsums. *Dtsch Ärztebl* 79:53–59
- Mannering GJ, Dixon AC, Baker EM, Asami T (1954) The in vivo liberation of morphine from codeine in man. *J Pharmacol Exp Ther* 111:142–146
- Moosmayer A, Besserer K (1981) Renale Codein- und Morphin-Ausscheidung nach Codein-Einnahme. *Beitr Gerichtl Med* 39:109–112
- Müller EM, Neumann H, Fritschi G, Halder T, Schneider E (1983) Vergleichende gaschromatographische Untersuchungen von Heroinproben. *Arch Kriminol* 173:29–35
- Nelson PE, Fletcher SM, Moffat AC (1980) A combined high-performance liquid chromatography and immunoassay method for the analysis of morphine, codeine and their metabolites in biological fluids. *J Forens Sci Soc* 20:195–202
- Nomof N, Elliott HW, Parker KD (1977) Actions and metabolism of codeine (methylmorphine) administration by continuous intravenous infusion to humans. *Clin Toxicol* 11:517–529
- Paerregaard P (1958) The liberation of morphine from codeine in man and dog. *Acta Pharmacol Toxicol* 14:394–399
- Posey BL, Kimble SN (1983) Simultaneous determination of codeine and morphine in urine and blood by HPLC. *J Anal Toxicol* 7:241–245
- Redmond N, Parker JM (1963) Metabolism of codeine: Urinary excretion rate of codeine and morphine. *Canad J Biochem* 41:243–245
- Solomon MD (1974) A study of codeine metabolism. *Clin Toxicol* 7:255–257
- Yeh SY (1975) Urinary excretion of morphine and its metabolites in morphine-dependent subjects. *J Pharmacol Exp Ther* 192:201–210
- Yeh SY, Gorodetzky CW, McQuinn RL (1976) Urinary excretion of heroin and its metabolites in man. *J Pharmacol Exp Ther* 196:249–256
- Yeh SY, Gorodetzky CW, Krebs HA (1977) Isolation and identification of morphine 3- and 6-glucuronides, Morphine 3,6-diglucuronide, morphine 3-etheral sulfate, normorphine and normorphine 6-glucuronide as morphine metabolites in humans. *J Pharm Sci* 66:1288–1293