

Das Vorhandensein von Methadon im apokrinen Schweiß beim Menschen

S. Balabanova¹, E. Schneider², G. Bühler³ und H. Krause²

¹ Institut für Rechtsmedizin der Universität Ulm, Prittwitzstrasse 6, D-7900 Ulm,
Bundesrepublik Deutschland

² Landeskriminalamt Baden-Württemberg, Taubenheimstrasse 85, D-7000 Stuttgart 50,
Bundesrepublik Deutschland

³ Abteilung Psychosomatik, Universität Ulm, Oberer Eselsberg, D-7900 Ulm,
Bundesrepublik Deutschland

Eingegangen 13. Juni 1989

The presence of methadone in human apocrine sweat

Summary. The presence of methadone was investigated in 24-h perspiration samples obtained from patients receiving daily maintenance doses of the drug. The samples were collected from the axillary region. The concentrations measured by radioimmunoassay ranged from 8.3 ng/cm^2 per 24 h up to 25.3 ng/cm^2 per 24 h. The concentrations determined by RIA are the sum of methadone and its metabolites. The presence of the drug in the perspiration samples was also revealed by GC/MS.

Key word: Methadone presence in perspiration

Zusammenfassung. Es wurden Untersuchungen zum Nachweis von Methadon im apokrinen Schweiß durchgeführt. Die Schweißproben wurden von der Achselregion von Patienten, die unter Methadontherapie standen, in einer 24-Stunden-Sammelperiode gewonnen. Die mittels RIA gemessenen Konzentrationen lagen im Bereich von $8,3 \text{ ng/cm}^2/24 \text{ Std.}$ bis $25,3 \text{ ng/cm}^2/24 \text{ Std.}$ Die Werte stellen die Summe von Methadon und Metaboliten dar. Das Vorhandensein von Methadon im Schweiß wurde zusätzlich mittels GC/MS bestätigt.

Schlüsselwort: Methadon im Schweiß

Einleitung

Vor kurzem konnten wir zeigen, daß Methadon im Kopf-, Achsel- und Schamhaar vorhanden ist (Balabanova and Wolf 1989a–b). Die Konzentrationen, die im Achselhaar nachgewiesen wurden, waren wesentlich höher als die in den Scham- und Kopfhaaren. Dies ist wahrscheinlich auf zwei Tatsachen zurückzu-

Sonderdruckanfragen an: S. Balabanova

führen: 1. die Zahl der Schweißdrüsen in der Achselhöhle ist wesentlich höher als die in der Schamhaar- bzw. Kopfhaarregion. Demzufolge ist die Durchblutung dieser Region besser, der Methadontransport ist gesteigert und die Ablagerung von Methadon im Achselhaar ist höher; 2. es wäre denkbar, daß Methadon, das mit dem Schweiß ausgeschieden wird, wieder in die Haut rückresorbiert und ins Haar transportiert und abgelagert wird.

In dieser Arbeit sind wir der Frage nach der Höhe der Methadonausscheidung im Schweiß in der Achselregion nachgegangen.

Material und Methoden

Schweißproben wurden von einem Patientenkollektiv (2 Frauen und 5 Männer, 24 bis 29 Jahre alt), die unter Methadontherapie standen, gewonnen. Die tägliche Methadondosis lag bei 20 bis 40 mg. Die Schweißproben wurden wie folgt gesammelt: nach Reinigen und Trocknen der Achselhöhle (rechts und links) wurde auf die gereinigten Flächen je ein aschfreier Rundfilter (589¹ Schwarzbänder, 45 mm Ø, Firma Schleicher und Schuell) gelegt. Die Filter wurden mit einer Plastikfolie bedeckt und mit Leukoplast befestigt. Nach Ablauf von 24 Stunden wurden die Filter abgenommen und in einen Becher mit 2 ml 0,1% Natrium Dodecylsulfat (pH 7.4) gelegt. Nach 10 Stunden (Raumtemperatur) wurden die Filter entnommen. Die Lösungen wurden nach Zentrifugieren für die Bestimmungen verwendet. Auf die gleiche Art wurden Schweißproben von 3 Probanden (2 Männer, 1 Frau), bei denen keine Methadoneinnahme vorlag, gesammelt.

Die Bestimmungen wurden mittels RIA und GC/MS durchgeführt.

RIA. Die radioimmunologischen Bestimmungen des Methadons wurden mit dem Coat-a Count RIA (Biermann, Bad Nauheim, FRG) durchgeführt. Die Eichkurve, erstellt durch Verdünnung des Standards mit Phosphat Puffer pH 7.4, erfaßte den Bereich von 2,5 ng/ml bis 500 ng/ml. Der Antikörper, erzeugt im Schaf, ist unempfindlich gegenüber anderen Drogen wie zum Beispiel Morphin, Cocain, THC, Barbituratren usw. Dieser Antikörper registriert jedoch Methadon und seine Metaboliten. Das heißt, die Ergebnisse stellen die Summe von Methadon und Metaboliten dar.

GC/MS. Die Analysen wurden mit einem GC/MS, bestehend aus einem GC-Hewlett-Packard 5890 und MS Finnigan Mat 700 ausgeführt. Die Trennung erfolgte auf einer DB-1-Kapillarsäule (10 m × 0,53 i.d.), Trägergas – Helium, Temperatur 150°C/l Min/20°C/-1 Min/280°C, IONTRAP-Detektor, Scanzeit 50–350, Zykluszeit 1 s.

Für die GC/MS-Bestimmungen wurden zu den Schweißhydrolysaten (pH 7.4) 10 µl 1 M NaOH zugesetzt. Nach Extraktion mit Chloroform (Merck, pA) wurden die Extrakte unter N₂ eingeengt und 2 µl in den GC/MS injiziert.

Ergebnisse

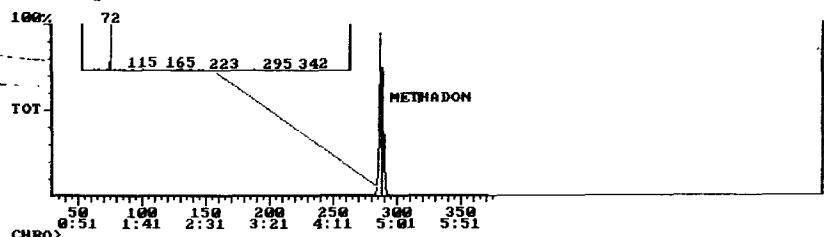
Meßbare Methadon-Äquivalente wurden in allen Patientenproben nachgewiesen. Die gemessenen Konzentrationen ($C = \text{ng/ml}$) wurden in ng/cm^2 nach der Formel $\frac{C}{r^2} \times 2$ umgerechnet ($r = \text{Radius des Rundfilters}$). Die Ergebnisse sind in der Tabelle dargestellt.

Bei den Kontrollproben konnten keine meßbaren Konzentrationen nachgewiesen werden (Zero-Standard cpm = 33.352, Kontrolle: 1) 34.931 cpm, 2) 33.856 cpm und 3) 34.254 cpm. Bei der als Probe eingesetzten Dodecylsulfatlösung wurden ebenfalls keine meßbaren Konzentrationen gefunden (cpm = 33.934).

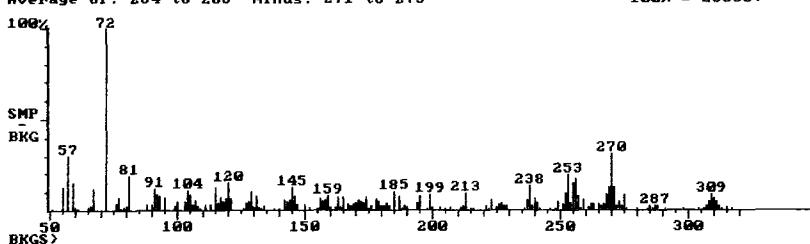
Tabelle

Patient-Nummer	Methadon-Äquivalente im Schweiß (ng/cm ² /24 Std)	
	Rechter Unterarm	Linker Unterarm
1	15,6	16,5
2	25,3	20,4
3	9,5	9,8
4	9,5	11,9
5	13,3	13,9
6	8,3	9,5
7	13,9	14,5

Chromatogram E:\SPEKTREN\METHADON
 Comment: SUBSTANZ Scan: 288 Acquired: Jun-95-1989 13:04:17
 Scan Range: 50 - 371 Int = 9895823 150 GRD/1MIN @ 20 GRD/min = 9895823
 100%



Background Subtract Filename: ULM2 Acquired: Aug-30-1989 14:04:5
 Comment: 150 GRD, 1 GRD/MIN, 280 GRD
 Average of: 284 to 288 Minus: 271 to 275 100% = 263867



Chromatogram E:\SPEKTREN\ULM2 Acquired: Aug-30-1989 14:04:52
 Comment: 150 GRD, 1 GRD/MIN, 280 GRD
 Scan Range: 50 - 349 Scan: 50 Int = 614620 @ 0:51 100% = 113366143

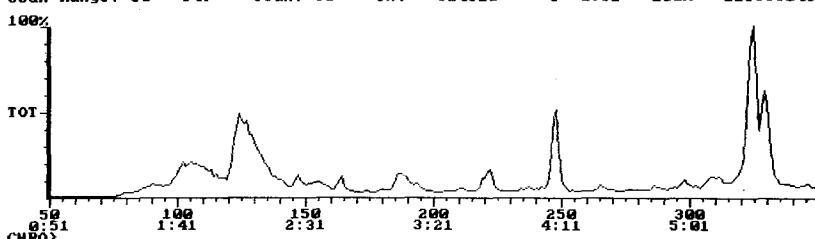


Abb. 1. Chromatogramm und Spektrum von Methadon-Standard und eines Extraktes einer Schweißprobe

Das Vorhandensein von Methadon im Schweiß wurde auch mittels GC/MS-Analyse bestätigt. Ungestörte Fullscanmassenspektren von Methadon dürften aus Direktextrakten von biologischem Material ohne verlustreiche Reinigungsschritte kaum zu erhalten sein. In Anbetracht der relativ niedrigen Methadonkonzentration im vorliegenden Schweiß sowie der geringen Menge an Schweiß wurde auf einen solchen Reinigungsschritt verzichtet. Jedoch zeigt das GC/MS-Verfahren, daß auch reines, nicht metabolisiertes Methadon im Schweiß vorhanden ist. Chromatogramm und Massenspektrum des Methadonstandards (20 ng) sowie der Schweißprobe Nr. 2 sind in Abb. 1 wiedergegeben.

Diskussion

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, daß relativ hohe Methadon-Äquivalente ($13 \text{ ng/cm}^2/24 \text{ Std}$, Mittelwert von allen Bestimmungen) mit dem Schweiß ausgeschieden werden. Bezogen auf eine Gesamtfläche der Achselhöhle von ca. 20 cm^2 bei $r = 25 \text{ mm}$, entspricht dies einer Methadonablagerung von ca. $260 \text{ ng}/\text{Achselhöhle}/24 \text{ Std}$.

Methadon zeichnet sich durch eine hohe Lipidlöslichkeit und gleichzeitig durch eine gewisse Wasserlöslichkeit ab. Substanzen mit solchen Eigenschaften besitzen die höchste Resorptionsrate bei cutancer Applikation (Mutschler 1975). Infolgedessen wäre denkbar, daß Methadon, ähnlich wie Cocain oder Nicotin, in die Haut rückresorbiert, zur Haarwurzel transportiert und entlang des Haarschaftes abgelagert wird. Da die Zahl der Schweißdrüsen in der Achselregion wesentlich höher als in der Scham- und Kopfregion ist, sind Schweißmenge, Methadonausscheidung und Hautrückresorptionsquote höher. Entsprechend sind die Methadonkonzentrationen im Achselhaar höher als im Kopf- und Schamhaar.

Methadon zeichnet sich, wie oben erwähnt, durch eine hohe Lipidlöslichkeit (Kaufmann et al. 1975) aus. Daher kommt es bei chronischer Methadoneinnahme zur Bildung von einem Methadondepot im Fettgewebe. Dieses Depot ermöglicht das Erhalten eines Plasmamethadonspiegels auch nach Unterbrechung der Einnahme (Inturrisi and Verebely 1972; Dole and Kreek 1973; Verebely et al. 1975). Ein solches Depot könnte sich möglicherweise auch in den Talgdrüsen, die im Corium um den Haarbalg angeordnet sind, bilden. Der Talg stellt kein Fettabbauprodukt der Zelle, sondern eine Fettsekretion, die zur Ölung von Haut und Haar dient, dar. Unter der Voraussetzung, daß auch diese Fettzellen ein Methadondepot darstellen, wäre es denkbar, daß bei Ölung von Haut und Haar mit dem Fett auch Methadon aufgetragen wird. Da, wie oben erwähnt, Methadon auch wasserlöslich ist, wird es durch den Schweiß aufgelöst und in die Haut rückresorbiert. Zu der hier aufgestellten Hypothese sind weitere Untersuchungen nötig.

Zusammenfassend konnten wir mittels zweier unabhängiger Methoden-RIA und GC/MS nachweisen, daß Methadon im apokrinen Schweiß bei Patienten, die unter Methadontherapie stehen, vorhanden ist.

Literatur

- Balabanova S, Wolf HU (1989a) Methadone concentrations in human hair of the head, axillary and pubic hair. Z Rechtsmed 102:293–296

- Balabanova S, Brunner H, Arnold PJ, Luckow V, Wolf HU (1989b) Detection of Methadone in human hair by gas chromatography/mass spectrometry. *Z Rechtsmed* 102: 495–501
- Dole VP, Kreek MJ (1973) Methadone plasma level: sustained by a reservoir of drug in tissue. *Proc Natl Acad Sci USA* 70:10
- Inturrisi CE, Verebely K (1972) The levels of methadone in the plasma in methadone maintenance. *Clin Pharmacol Ther* 13:633–637
- Kaufmann JJ, Koski WS, Benson DW, Demo NM (1975) Measurement of the pKa's partition and drug distribution coefficient of narcotics antagonists, their pH and temperature dependence, and their significance in clinical practice. *Proc Committee Probl Drug Depend* 433–352
- Mutschler E (1975) Arzneimittel Wirkungen, Lehrbuch für Pharmazeuten, Chemiker und Biologen, 3. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, S 10
- Verebely K, Volavka MD, Mulé S, Resnick R (1975) Methadone in man: pharmacokinetic and excretion studies in acute and chronic treatment. *Clin Pharmacol Ther* 18:180–190