

Beate Ganßmann

Dr. sc. hum.

Pharmakokinetik des Heroins nach intramuskulärer und intranasaler Applikation und Untersuchungen zu postmortalen Konzentrationen von Heroinmetaboliten

Geboren am 03.05.1969 in Stuttgart

Reifeprüfung am 11.06.1988 in Bad Homburg

Studiengang der Fachrichtung Pharmazie vom WS 1988 bis WS 1992 an der Universität Frankfurt

1. Staatsexamen am 24.09.1990 an der Universität Frankfurt
2. Staatsexamen am 20.10.1992 an der Universität Frankfurt
3. Staatsexamen am 17.01.1994 in Frankfurt

Promotionsfach: Rechtsmedizin

Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. R. Aderjan

Zur forensischen Beurteilung mutmaßlicher Herointodesfälle werden oft die Konzentrationen des Morphins und seiner Glucuronidmetabolite herangezogen, wobei von einer Vergleichbarkeit der Kinetik nach Heroingabe mit der nach Morphingabe ausgegangen wird. Konzentrations-Zeit-Verläufe der Phase-II-Metabolite Morphin-3- und Morphin-6-glucuronid wurden jedoch nach Heroinapplikation bisher noch nicht untersucht. Zudem ist unklar, welchen Einfluß Veränderungen im menschlichen Körper nach Eintritt des Todes auf die Konzentrationen der in ihren physikochemischen Eigenschaften sehr unterschiedlichen Heroinmetabolite haben.

Ziel war, die Heroinkinetik nach unterschiedlichen Applikationsarten umfassend darzustellen und zur Verbesserung der forensischen Aussagekraft post mortem bestimmter Heroinmetabolitenkonzentrationen beizutragen.

Zur Bestimmung der Heroinmetabolite M3G, Morphin und M6G in Körperflüssigkeiten wurde eine hochdruckflüssigkeitschromatographische Methode mit fluorimetrischer

Detektion auf die Analysenmaterialien Liquor und Vollblut erweitert, optimiert und validiert.

Nach intramuskulärer und nach intranasaler Heroingabe durch Cone et al. (Addiction Research Center, NIDA, Baltimore) an 4 Personen wurden die gewonnenen Plasma-proben auf 6-Acetylmorphin, Morphin und seine Glucuronide untersucht. Unter Einbeziehung der von Cone et al. bestimmten Konzentrationen an Heroin, 6-Acetylmorphin und Morphin konnten nahezu vollständige Metabolismusprofile von Heroin erstellt werden. Maximale Plasmakonzentrationen und die Gesamtmengen der pharmakologisch wirksamen Metabolite im Körper erwiesen sich nach intramuskulärer Applikation höher als nach intranasaler Gabe gleicher Dosen an Heroin. Heroin zeigte ein dem Nicomorphin und Morphin vergleichbares Metabolismusprofil bei identischer Applikationsart.

Die Konzentrationen von Morphin, M3G und M6G wurden in Blut, Liquor und Augenkammerwasser von 6 Personen, die nach einer Heroinintoxikation verstorben waren, bestimmt. Die Blutproben entstammten regional unterschiedlichen Körperbereichen und wurden zusätzlich auf Hämatokrit, Wassergehalt und pH-Wert untersucht. Blutproben aus peripheren Körperbereichen wie der Schenkelvene wiesen im Mittel niedrigere Konzentrationen in den Zentrifugationsüberständen auf als Proben aus zentralen Körperbereichen. Mit der Leichenliegezeit stiegen die Analytwerte in den Körperflüssigkeiten zumeist an.

Zwei wesentliche und bisher nicht berücksichtigte Einflußgrößen auf postmortale Konzentrationen in Körperflüssigkeiten, nämlich die Diffusion durch Gefäßwände und die Plasma-Erythrozyten-Verteilung von Morphin und seinen Glucuroniden, wurden systematisch in vitro untersucht:

Die Gefäßwände zeigten sich post mortem für Substanzen bis zur Größe des Hämoglobinmoleküls als durchlässig. Die Diffusionsgeschwindigkeit war konzentrationsabhängig und nahm mit zunehmender Gefäßdicke ab. Das zu einem hohen Anteil an Erythrozyten gebundene Morphin diffundierte aus Blut in geringerem Maße über Gefäßwände als die überwiegend im Plasma nachweisbaren Morphinglucuronide.

Konzentrationen von Morphinglucuroniden in Zentrifugationsüberständen von Blutproben zeigten in vitro eine starke Abhängigkeit vom Hämatokrit- und Wassergehalt der Vollblutproben. Diese Faktoren sollten daher generell bei einer Bewertung von Plasmakonzentrationen mit einbezogen werden. Obwohl in Leichenblut keine so strenge Korrelation zwischen Wassergehalt und Glucuronidkonzentration wie in Frischblut zu erhalten war, müssen auch hier Hämatokrit- und Wassergehalt der Blutproben berücksicht-

sichtigt werden, wenn Glucuronid-Morphin-Quotienten in die forensische Bewertung einfließen sollen.

Die Aussagekraft post mortem bestimmter Werte kann durch die Untersuchung von Vollbluten anstelle von Zentrifugationsüberständen, eine weitgehende Probencharakterisierung, eine rasche Blutentnahme nach Todeseintritt aus peripheren Gefäßen wie der Femoralisvene und eine sorgfältige Ermittlung der Fallumstände verbessert werden.

