

Susanne Lott

Dr. sc. hum.

**Isotopenverdünnungsmassenspektrometrische Primärmethode zur Analyse von delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) in Serum und Prüfung von THC-Glucuronid (THCglu) als Urinmarker für THC in Serum**

Geboren am 27.04.1980 in Freiberg

Diplom der Fachrichtung Chemie am 23.11.2004 an der TU-Bergakademie Freiberg

Promotionsfach: Rechtsmedizin

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

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Primärmethode für die quantitative Bestimmung von delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) in Serum entwickelt und validiert.

Als Methode kam die Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC/MS) unter Anwendung der Isotopenverdünnungsanalyse zum Einsatz. Der Hintergrund ist der im Dezember 2004 in Deutschland eingeführte Grenzwert im §24a des Straßenverkehrsgesetzes (StVG) von 1 ng/mL THC in Serum. Diese Konzentration lässt es als möglich erscheinen, dass eine Beeinflussung der Fahrtüchtigkeit durch Cannabis vorliegen kann. Dementsprechend war das Ziel der Arbeit, zu untersuchen wie genau THC in diesem Bereich messbar ist. Mit Hilfe eines gut charakterisierten THC-Referenzmaterials wurden erstmals eine Rückführbarkeit der Methode sowie eine genaue Betrachtung der Messunsicherheit ermöglicht. Die Unsicherheitsbetrachtung der Messmethode wurde mittels der Top-down -Methode bestimmt, die mit dem *Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement* (GUM) konform ist.

Die erweiterte relative Messunsicherheit lag für die zwei untersuchten Konzentrationsniveaus (1 ng/mL und 2,4 ng/mL THC in Serum) unterhalb von 2 %, entsprechend einem Konfidenzintervall von 95 %. Dabei zeigten die Schwankungen der GC/MS-Messung den größten Einfluss auf das Unsicherheitsbudget, gefolgt von der Reinheitsbestimmung des THC-Referenzmaterials.

Anhand der Untersuchungen wurde gezeigt, dass die THC-Konzentration im Bereich des bestehenden Grenzwertes mittels Primärmethode mit sehr geringer Messunsicherheit bestimmt werden kann. Die Primärmethode bildet somit die Grundlage für ein nationales

Normal bereitgestellt, welches eine Rückführbarkeit für THC-Messungen mit hoher Genauigkeit ermöglicht.

Die Primärmethode kann künftig zur Bestimmung von THC-Konzentrationen von Kontrollseren, Kalibrier- und Standardlösungen eingesetzt werden, welche in Routinelaboratorien Anwendung finden.

Im praktischen Probengut wurde untersucht, ob THC-Glucuronid (THCglu) als direkter Nebenmetabolit des THCs in Urin einen brauchbaren Marker für die Anwesenheit von mindestens 1 ng/mL THC in Serum darstellt. In der Praxis eingesetzte immunologische Urintests basieren auf 11-nor-9-Carboxy-THC (CTHC) und dessen Glucuronid, den Hauptmetaboliten des THCs in Urin. Aufgrund der komplexen Bildungs- und Ausscheidungsverhältnisse von CTHC besteht jedoch nur ein begrenzter Zusammenhang zu der THC-Konzentration in Serum. Für die Untersuchung wurden 211 Urinproben potentieller Cannabiskonsumenten auf THCglu und CTHC getestet.

In einem anschließenden Vergleich mittels ROC-Analyse zeigte sich, dass beide Metaboliten des THCs etwa gleichwertig als diagnostische Marker in Urin geeignet sind und THCglu keine Verbesserung gegenüber CTHC aufweist.

Für die THCglu-Messungen wurde daher ein neues Verfahren basierend auf Flüssigkeitschromatographie gekoppelt mit Tandem-Massenspektrometrie (LC/MS/MS) an einem Triple Quadrupol-Massenspektrometer entwickelt und validiert.

Die Studie ergab, dass THCglu kein besserer Marker für THC in Serum ist als CTHC.