

- [12] OSTERHAUS, E.: Zur Frage des chemischen Nachweises einer durch Medikamente bedingten Fahrunsicherheit für die forensische Beurteilung und zum Schuldvorwurf. *Arzneimittel-Forsch.* **12**, 1079—1081 (1962).
- [13] SCHEID, W., P. H. BRESSER u. A. HUEN: Erhebungen zur Frage der Häufigkeit des Medikamentenmißbrauchs. *Dtsch. med. Wschr.* **86**, 929—935 (1961).
- [14] SCHMIDT, G.: Der intravitale und postmortale Abbau von Barbitalen. *Arch. Toxikol.* **17**, 93—150 (1958).
- [15] SCHMIDT, G.: Detection and estimation of barbituric acid derivatives. In: *Methods of forensic science* (ed. F. LUNDQUIST), vol. I. New York and London: John Wiley & Sons 1962.
- [16] SCHMIDT, G.: Forensisch wichtige Fragen der Barbituratausscheidung im Harn. *Arzneimittel-Forsch.* **12**, 1081—1085 (1962).
- [17] SCHNEIDER, K.: *Klinische Psychopathologie*, 6. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme 1962.
- [18] STÄCKER, K., u. H. H. WIECK: Das psychopathometrische Verlaufsbild bei körperlich begründbaren Psychosen. *Arch. Psychol.* **116**, 386—396 (1964).
- [19] VIDIC, F.: Der Nachweis von Arzneistoffen im Körper auffällig gewordener Verkehrsteilnehmer. *Mitt. dtsh. Ges. Verkehrsmedizin* **5**, III, 51—70 (1960).
- [20] WAGNER, H.-J.: Überprüfung des Leistungsverhaltens unter der Einwirkung verschiedener Antihistaminica. *Arzneimittel-Forsch.* **12**, 1065—1070 (1962).
- [21] WAGNER, K., u. H.-J. WAGNER: Mißbrauch und Sucht im Hinblick auf den Verkehr. In: *Sucht und Mißbrauch* (Hrsg. F. LAUBENTHAL). Stuttgart: Georg Thieme 1964.
- [22] WIECK, H. H.: Zur Klinik der sogenannten symptomatischen Psychosen. *Dtsch. med. Wschr.* **81**, 1345—1349 (1956).
- [23] WIECK, H. H., H. BRILMAYER u. N. PICKA: Durchgangssyndrome infolge von Vergiftungen mit Barbituraten. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **30**, 304—324 (1962).
- [24] WIECK, H. H., u. K. STÄCKER: Zur Dynamik des „amnestischen“ Durchgangssyndroms. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **205**, 479—512 (1964).

Prof. Dr. H. H. WIECK
Neuropsychiatr. Forschungsabteilung
in der Universitäts-Nervenlinik Köln

Prof. Dr. G. DOTZAUER
Direktor des Instituts
für gerichtliche Medizin der Universität
5 Köln, Zülpicherstraße 47

E. G. DUCHO und G. BOHN (Münster): Libriumnachweis in alten Blutproben.

R. IFFLAND (Köln): Nachweis und Ausscheidung des Scandicain im menschlichen Körper.

Bei der Abklärung von Zwischenfällen [1] mit Lokalanaesthetica liegt die Aufgabe vor, diese in Geweben bzw. Körperflüssigkeiten nachzuweisen. Zur Bewertung von Meßgrößen ist Kenntnis von Resorption und Elimination des Anaestheticums erforderlich. Wir hatten einen Zwischenfall zu untersuchen, bei dem Scandicain als Lokalanaestheticum verwendet war.

Scandicain liegt zur Injektion als Hydrochlorid vor in Konzentrationen von: 0,5%, 1—2%. Außerdem sind Lösungen mit und ohne Zusatz von Adrenalin erhältlich. Da der Nachweis meist über die freie Base erfolgt, interessiert das unterschiedliche physikalische Verhalten von Hydrochlorid und freier Base.

Der Schmelzpunkt beträgt bei Normaldruck 155°C für die freie Base und beim Hydrochlorid 234°C. Der vom Herstellerwerk für das Hydrochlorid angegebene Wert von 255—262°C konnte von uns nicht bestätigt werden.

In Voruntersuchungen wurde die Löslichkeit von freier Base und Hydrochlorid bestimmt. Das Hydrochlorid ist leicht wasserlöslich, in organischen Lösungsmittel dagegen nur schwer löslich.

Die freie Base zeigt umgekehrtes Verhalten. Eine Ausnahme bilden Methanol und Äthanol aufgrund ihrer polaren Eigenschaften.

Tabelle 1. Löslichkeit des Scandicain und seines Hydrochlorids
Angaben für 1 mg Substanz

	Scandicain	Hydrochlorid
Wasser 20°C	< 5,5 ml	0,01 ml
Methanol	< 0,01 ml	0,01 ml
Äthanol	< 0,01 ml	0,04 ml
Dichlormethan	< 0,01 ml	0,3 ml
Chloroform	< 0,01 ml	2 ml
Aceton	< 0,01 ml	4,5 ml
Äther	< 0,01 ml	8,5 ml
Benzol	< 0,01 ml	> 10 ml
Tetrachlorkohlenstoff	< 0,01 ml	> 10 ml

Auch auf das Infrarotspektrum wirkt sich die angelagerte Hydrochloridgruppe aus. Eine genaue Differenzierung der CH-Schwingungsbanden im Bereich der Wellenzahl 2900 pro cm ist nicht möglich. Im bandenreichen Gebiet unterhalb 2000 pro cm erfolgt im Vergleich zur freien Base eine Verschiebung in Richtung kürzerer Wellen.

Zur Extraktion des Scandicain aus Organmaterial nutzt man die unterschiedliche Löslichkeit des Hydrochlorids und der freien Base in organischen Flüssigkeiten. Im Körper liegt das Scandicain nach der Injektion als Hydrochlorid vor. Durch Alkalisierung mittels Natronlauge erfolgt eine Überführung in die freie Base. Die freie Base läßt sich mit Chloroform, Toluol, Dichloräthan oder ähnlichen Lösungsmitteln extrahieren. Diese Auszüge können nach evt. weiterer Reinigung zur qualitativen und quantitativen Analyse verwandt werden.

Qualitativ bietet sich als schnelle und spezifische Untersuchungsmethode die Dünnschichtchromatographie an. Untersucht wurden verschiedene Laufmittel zur Auftrennung einiger gebräuchlicher Lokal-

anaesthetica und mehrere Sprühreagenzien auf ihre Nachweisgrenze für Scandicain [2, 3].

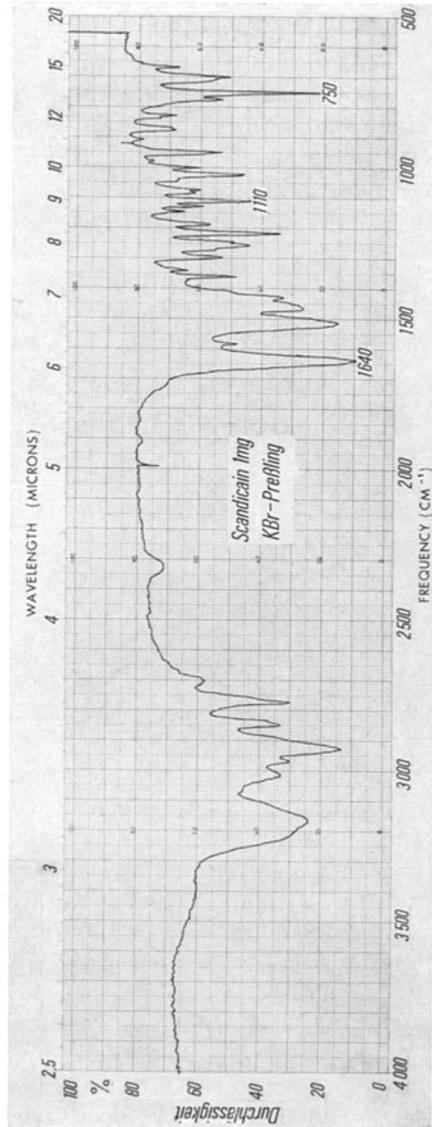
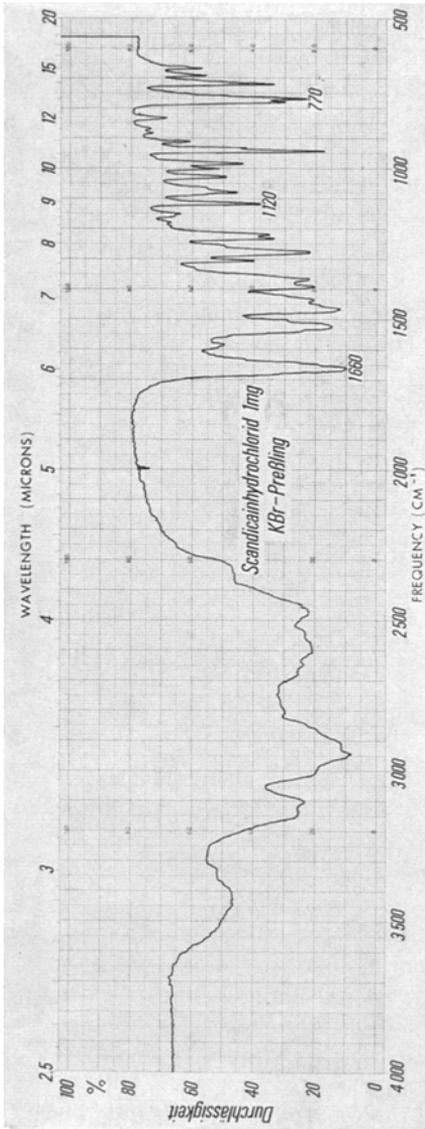


Abb. 1 a u. b

Bei den Untersuchungen für Kieselgel-G-Platten ergab sich weder im Rf-Wert noch für die Nachweisgrenze ein Unterschied zwischen dem Hydrochlorid und der freien Base. Die Färbung der Sprühreagenzien sind

nicht für Scandicain spezifisch und lassen keine Unterscheidung des Scandicain von den anderen Lokalanaesthetica zu. Zum quantitativen Nachweis des Scandicain verwendet man im wesentlichen drei Methoden.

1. Methylorangemethode nach SUNG und TRUANT [4, 5]. Dabei wird zur Extraktion des Scandicain aus dem Organmaterial Dichloräthan verwendet. Für Xylocain geben die Verfasser an, auf diese Weise nicht den

Tabelle 2. *Rf-Werte einiger Lokalanaesthetica. Kieselgel-G-Schichten*

Laufmittel:	I Methanol			
	II Chloroform : Aceton	90 : 10		
	III Chloroform : Äther	85 : 10		
	IV Chloroform : Cyclohexan : Diäthylamin	40 : 50 : 10		
	V Methanol : Aceton : Triäthanolamin	50 : 50 : 1,5		
	VI Benzol : Chloroform : Diäthylamin	70 : 20 : 10		

Laufmittel	Scandicain	Xylocain	Novocain	Pantocain
I	0,62	0,68	0,37	0,38
II	0,17	0,67	0,00	0,00
III	0,16	0,72	0,00	0,00
IV	0,78	0,80	0,38	0,64
V	0,68	0,79	0,47	0,51
VI	0,91	0,93	0,51	0,80

Tabelle 3. *Nachweisgrenzen einiger Sprühreagenzien für Scandicain*

Sprühreagenz	Färbung	Nachweisgrenze
Jodplateat	violett	5
Dragendorff nach MUNIER	orange	2
Dragendorff nach SCHUTE	orange	1
Tolidin	gelb-rot	1
UV-Licht	blau	50

Metaboliten des Xylocain zu erfassen. Für Scandicain kann diese Angabe — wie dünnschichtchromatographische Untersuchungen ergaben — nicht bestätigt werden. Vielmehr wurde durch den Dichloräthanextrakt auch der Metabolit erfaßt. Dem gereinigten Lösungsmittel-extrakt wird eine schwachsaure gesättigte Methylorangelösung zugesetzt. Dabei lagert sich das Methylorange an die im Extrakt vorhandenen Amine an. Die Farbtintensität wird durch Ansäuern mit schwefelsaurer alkoholischer Lösung verstärkt. Die Fehlerbreite des Verfahrens beträgt nach unseren Feststellungen 10—15%, die Nachweisgrenze 0,2—0,4 j/ml.

2. Das Verfahren nach WOODS [6] arbeitet mit Bromkresolpurpur. Es hat den Vorteil, daß weniger Material an den Glaswänden absorbiert

wird. In Nachweisgrenze und Fehlerbreite soll es dem Methylorangeverfahren entsprechen.

3. PALUMBO [7, 8, 9] verwendet zum Nachweis tertiärer Amine cis-Aconitsäure. Cis-Aconitsäure spricht nur auf tertiäre, nicht jedoch auf primäre und sekundäre Amine an. Auch bei diesem Verfahren sollen sich Nachweisgrenze und Fehlerbreite nicht wesentlich von den beiden anderen Methoden unterscheiden.

Die größte Spezifität besitzt das Verfahren von PALUMBO. Damit werden die Metaboliten und viele Fremdstoffe ausgeschlossen. Allerdings

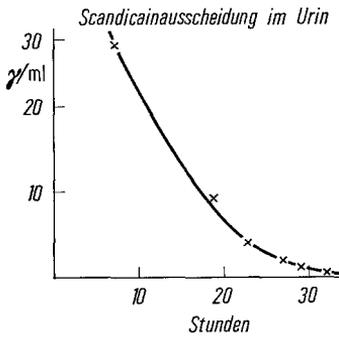


Abb. 2

werden andere tertiäre Amine wie etwa Dolantin, das in vielen Fällen vor der Operation gegeben wird, mit erfaßt. Daher empfiehlt es sich, vor jeder Messung dünnschichtchromatographisch die Anwesenheit anderer Medikamente zu überprüfen.

Zu unseren bisherigen Untersuchungen wurde das Methylorangeverfahren angewandt. Zur Klärung einiger Fragestellungen wurden Versuche an Patienten der II. Chirurgischen und der Orthopädischen Uni-

versitätsklinik durchgeführt. In allen Untersuchungen war Scandicain mit Adrenalinzusatz 1:200 000 injiziert.

Bei percutaner Plexusanaesthesie nach KULENKAMPFF und PATRICK wurde nach der Injektion von 400 mg Scandicain in 2%iger Lösung nach 15 min ein maximaler Scandicain Spiegel im Blut festgestellt. Ca. 3—4 Std nach der Injektion lag die Scandicainkonzentration unterhalb der Nachweisgrenze.

Bei intravenöser Regionalanaesthesie einer Extremität nach BIER wurden nach Anlegung einer Blutleere 200 mg Scandicain in 0,5%iger Lösung injiziert. Wird die Abschnürung der Extremität ca. 20—40 min nach der Injektion geöffnet, strömt das Scandicain aus dem Depot in den Körper und erreicht innerhalb der ersten 5 min nach Öffnung der Blutleere bereits eine maximale Konzentration. Auch bei der zur Anaesthesie verwandten relativ geringen Menge eines Anaestheticums können sich wegen der raschen Anflutung gewisse Gefahrenmomente ergeben. Der anfänglich steilere Abfall als bei percutaner Plexusanaesthesie führte 3—4 Std nach der Öffnung ebenfalls zu Konzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze. Da ein Teil des Scandicain über den Urin unabgebaut ausgeschieden und vor allem dort angesammelt wird, läßt sich Scandicain wegen der wesentlich höheren Konzentrationen qualitativ besser nach-

weisen als im Blut. Dünnschichtchromatographisch konnte in Urinen, die 25—30 Std nach einer Injektion entnommen werden, kein unabgebautes Scandicain mehr festgestellt werden. Der Metabolit war noch 48 Std nach der Injektion nachzuweisen. Nach unseren bisherigen Messungen werden ca. 7—10% des injezierten Scandicain teils als Hydrochlorid teils als Metabolit durch den Urin ausgeschieden.

Eine Identifizierung des Scandicain ist aus Blut, Gewebe und Urin möglich. Bei Todesfällen kurz nach oder während einer Anaesthetie mit Scandicain oder anderen Lokalanaesthetica ist es zweckmäßig, infiltrierte Gewebe, Blut Urin und evtl. Organe zu asservieren.

Zusammenfassung

Scandicain (Carbocain) und sein Hydrochlorid wurden auf ihre chemischen und physikalischen Eigenschaften untersucht. Zum qualitativen Nachweis und zur Trennung von anderen Lokalanaesthetica wurde die Dünnschichtchromatographie angewandt. Drei Farbereaktionen zum quantitativen Scandicain-Nachweis wurden diskutiert. Die Ausscheidung des Scandicain im Urin wurde in verschiedenen Zeitabständen nach der Anaesthetie bestimmt.

Summary

The chemical and physical properties of Scandicain (Carbocain) and its hydrochlorid were determined. Thin layer chromatography was used for qualitative analysis and for separation of Scandicain from other local anaesthetics. Three colour reactions were described for quantitative determination. The excretion of Scandicain in urine was tested at various times after anaesthesia.

Literatur

- [1] HARRFELDT, P.: Mschr. Unfallheilk. **68**, 331—334 (1965).
- [2] SUNSHINE, I.: New Engl. J. Med. **271**, 487—489 (1964).
- [3] FRAHM, M.: Anaesthesist **7**, 44—46 (1958).
- [4] CHEN-YU SUNG and A.P. TRUANT: J. Pharmacol. exp. Ther. **112**, 432—443 (1954).
- [5] BROMAGE, P.R.: Anaesthesia **16**, 461—478 (1961).
- [6] WOODS, L.A.: J. Pharmacol. exp. Ther. **101**, 188—199 (1951).
- [7] CROMWELL, B.T.: Biochem. J. **46**, 578—581 (1950).
- [8] PALUMBO, M.: Farm. sci. e tec. (Pavia) **3**, 675 (1948).
- [9] SASS, S.: Analyt. Chem. **30**, 529—531 (1958).

Dipl.-Phys. R. IFFLAND
 Institut für gerichtliche Medizin
 der Universität
 5 Köln, Zülpicherstraße 47