

## Zum Beweiswert der Sucht- und Dopingmittelanalysen mit der Kombination Gaschromatograph-Massenspektrometer

Gerhard Döring, Jožef Marsel, Gerd Remberg und Gerhard Spiteller

Organisch-Chemisches Institut der Universität Göttingen (BRD)

Eingegangen am 5. Mai 1972

### *The Value of the Combination of Gas-Chromatograph — Mass Spectrometer for the Analysis of Drugs of Addiction and Doping Substances*

*Summary.* Some stimulants and anorectics with phenylethylamine structure cannot be definitely distinguished in urine extracts, even by gas chromatographic/mass-spectrometric methods. Besides, some of these substances are metabolized to amphetamine or methamphetamine in humans (demonstrated on 3 fenetylline cases) and their detection in urine, therefore, does not necessarily prove the intake of amphetamines, which are controlled substances in the group of narcotics and dangerous drugs.

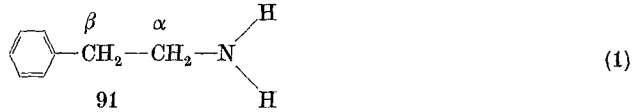
*Zusammenfassung.* Einige Stimulantien und Appetitzügler mit Phenyläthylaminstruktur (1) können aus Urinextrakten auch mit der Kombination Gaschromatograph-Massenspektrometer nicht eindeutig unterschieden werden. Überdies werden verschiedene Appetitzügler und Psychotonica — wie sich jetzt auch am Beispiel des Fenetyllins (Captagon®) (2) zeigen ließ — beim Menschen zu Amphetamin bzw. Methamphetamin metabolisiert. Daher ist der Nachweis kleiner Mengen beider Verbindungen im Urin noch kein sicherer Beweis für eine Einnahme von Stoffen, die unter die Betäubungsmittelverschreibungsverordnung fallen.

*Key words:* Gaschromatograph-Massenspektrometer Analyse — Suchtmittel — Dopingmittel-Nachweis — Amphetamin, als Fenetyllin-Metabolit.

Die Kombination Gaschromatograph-Massenspektrometer (GC-MS) eignet sich hervorragend zur Analyse geringer Mengen von biologischen Stoffgemischen. Daher wird vielfach erwartet, daß die hohe Trennleistung des Gaschromatographen und der substanzspezifische Detektor Massenspektrometer in jedem Fall eindeutige Aussagen ermöglichen. Diese Annahme ist in der Regel gerechtfertigt, in speziellen Fällen liefert jedoch auch die GC-MS-Kombination mehrdeutige Ergebnisse. Da die Erwartungen, die in dieses Analysenverfahren insbesondere für den Nachweis von Sucht- und Dopingmitteln gesetzt wurden, vielfach hoch waren (Robinson, 1972), soll in der vorliegenden Arbeit auf einige Begrenzungen der Methode hingewiesen werden, die eine sehr kritische Beurteilung der erzielten Resultate erforderlich machen.

Bei Sucht- und Dopingmitteln mit Phenyläthylamin-Struktur (1), die sich zum großen Teil vom Grundgerüst der Formel (1) durch Methyl-Substitution am  $\alpha$ -C-Atom ableiten, findet man z. B. im Massenspektrum kaum ein Molekülion. Von herausragender Intensität ist dagegen das N-haltige Bruchstück, das je nach Substitution am Stickstoff bei den Massenzahlen  $m/e$ : 30, 44, 58, 72 etc. auftritt. Die-

ses Bruchstück ist zwar leicht erkennbar (Hunneman, 1971), hat jedoch — wenn andere Schlüsselbruchstücke fehlen — für die Gesamtstruktur des Moleküls nur wenig Aussagekraft, weil derartige Ionen aus Aminen der verschiedensten Strukturen gebildet werden können.



So sind z. B. die Massenspektren der Basen Phentermin (Abb. 1 a) und Methamphetamin (Abb. 1 b) auch für einen Fachmann nicht zu unterscheiden. Die gleiche Schwierigkeit bei der Identifizierung hat man bei den Basen N-Äthylamphetamin (Abb. 2 a) und Dimethylamphetamin (Abb. 2 b). In beiden Fällen tritt bevorzugt ein Bruch der C-C-Bindung zwischen  $\alpha$ - und  $\beta$ -C-Atom auf, der zum Basispeak bei  $m/e$  58 bzw.  $m/e$  72 führt. Als zusätzliches Schlüsselion findet man fast nur noch ein Fragment der Masse  $m/e$  91 (Gegenion zum Fragment der Masse  $m/e$  58 bzw.  $m/e$  72). Da sich derartige Ionen ebenfalls in einer Vielzahl von Wirkstoffen und deren Metaboliten finden, ist somit über die Struktur der Ausgangsverbindung keine sichere Aussage möglich.

Auf ähnliche Schwierigkeiten wiesen Blomquist *et al.* (1971) hin, die beim Amtriptylin ebenfalls nur ein Ion bei  $m/e$  58 fanden. Sie schlugen vor, die Aufnahme der Massenspektren bei niedriger Elektronenenergie vorzunehmen, um neben den Molekülonen auch charakteristische Bruchstücke zu erhalten (Spiteller *et al.*, 1965). Hierzu ist anzumerken, daß Blomquist *et al.* Aufnahmen von Reinsubstanzen machten. Bei der Sucht- und Dopingmittelanalyse liegen hingegen Stoffgemische vor, so daß eine Trennung im Kombinationsgerät nötig ist. Die Qualität derartiger Spektren ist im allgemeinen schlechter als beim Direkteinführverfahren.

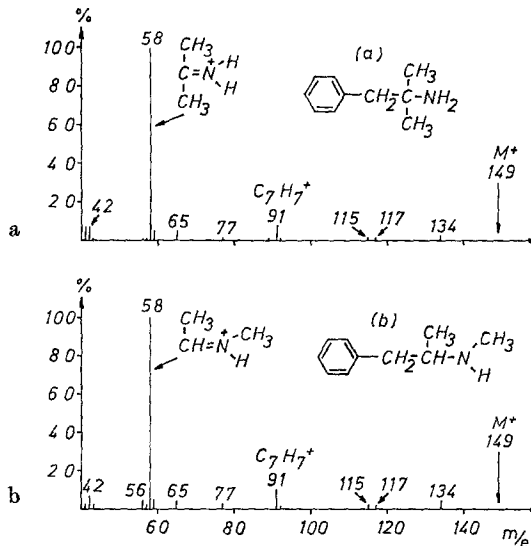


Abb. 1. Massenspektrum von Phentermin (a) und Methamphetamin (b); aufgenommen bei 70 eV mit einem CH 7 Kombinationsgerät der Fa. Varian MAT

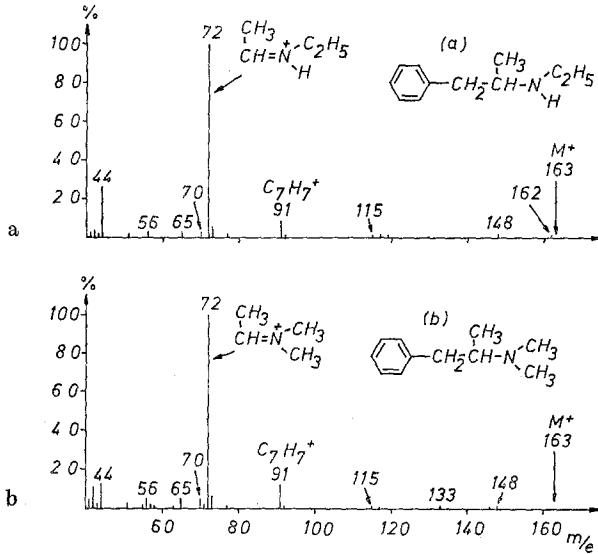


Abb. 2. Massenspektrum von N-Äthylamphetamin (a) und Dimethylamphetamin (b); aufgenommen bei 70 eV mit einem CH 7 Kombinationsgerät der Fa. Varian MAT

Setzt man die Elektronenenergie herab, so geht dies auf Kosten der Empfindlichkeit, so daß unter Umständen die Probenmenge nicht mehr zur Aufnahme auswertbarer Spektren ausreicht. Außerdem setzt dieses Verfahren wegen des Fehlens anderer Bruchstücke einen einwandfrei anzeigenden Massenmarkierer bzw. ein Datensystem voraus. Alle diese Schwierigkeiten erlauben nur eine beschränkte Anwendung des vorgeschlagenen Verfahrens.

Eine Unterscheidung der in Abb. 1 und Abb. 2 dargestellten Basenpaare mit Hilfe der gaschromatographischen Retentionszeiten ist ebenfalls schwierig (Abb. 3 und Abb. 4). Die hier verwendeten Reinsubstanzen werden zwar noch getrennt; Chromatogramme der aus Urin isolierten Basenfraktion sind durch zahlreiche begleitende Verunreinigungen aber häufig so unübersichtlich, daß eine sichere Identifizierung unmöglich wird.

Zieht man neben der GC-MS-Kombination noch die Dünnschichtchromatographie zu den Nachweisen heran, liefern auch  $R_f$ -Wert und Anfärbbarkeit oft nur dann eindeutige Befunde, wenn man mehrere der in der Literatur beschriebenen Systeme zur Identifizierung von Sucht- und Dopingmitteln benutzt. So war z. B. das in den Abb. 1 und 3 dargestellte, mit der GC-MS-Kombination nicht unterscheidbare Basenpaar — der als harmlos geltende Appetitzügler Phentermin und das unter die Betäubungsmittelverschreibungsverordnung fallende Methamphetamin — auch in den Systemen von Waldi *et al.* (1961) und Machata (1966) nicht deutlich aufzutrennen. Erst wenn zusätzlich zu diesen Systemen weitere Trenngemische verwendet wurden (Clarke, 1969; Eberhardt *et al.*, 1965; Paulus *et al.*, 1965), ließen sich alle Phenyläthylamin-Derivate eindeutig identifizieren. Ein derartiges Vorgehen ist umständlich und erfordert schon etwas größere Mengen an Untersuchungsmaterial. Ferner können gelegentlich Verunreinigungen aus dem Urin den Nachweis stören.

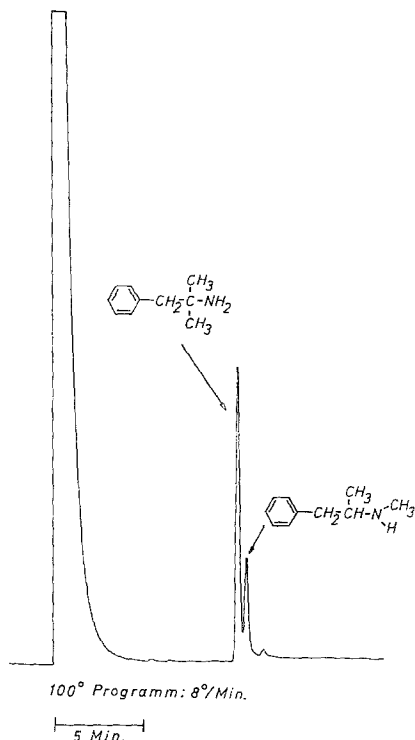


Abb. 3. Gaschromatogramm eines Gemisches aus Phentermin und Methamphetamin (vgl. Abb. 1); aufgenommen mit einem Varian Aerograph 1700; 170 cm Glassäule (Innendurchmesser: ca. 2 mm), 10% KOH, 10% Apiezon L auf Chromosorb W, AW-DMCS, 80/100 mesh; Einspritzblocktemp.: 250°; FID-Detektortemp.: 270°

Zur weiteren Absicherung der Struktur der isolierten Basen sollte daher möglichst die Herstellung von Derivaten versucht werden. Alfes *et al.* (1969) stellten zum Nachweis Dansylderivate her. Diese haben aber den Nachteil, daß sie einmal das Molekulargewicht beträchtlich erhöhen und damit eine GC-Analyse erschweren. Zum anderen liefern sie eine Menge zusätzlicher Bruchstücke, die insbesondere bei der Auswertung von Massenspektren aus noch verunreinigten Extrakten stören können. Über gute Erfahrungen mit der Umwandlung in Isothiocyanate berichteten kürzlich Brandenberger *et al.*

Der Nachweis von Suchtmitteln mit Phenyläthylamin-Struktur im Urin ist jedoch nicht nur aus rein analytischen Gründen problematisch, sondern vor allem auch deswegen, weil im Stoffwechsel aus als harmlos geltenden Derivaten Methamphetamin und Amphetamin, d. h. Stoffe, die unter die Betäubungsmittelverschreibungsverordnung fallen, entstehen können. So wiesen Hoffmann (1971) sowie Besserer (1971) kürzlich im Urin Amphetamin nach AN 1-Einnahme nach. Der gleiche Befund wurde von uns unter Anwendung der GC-MS-Kombination erhalten (Remberg *et al.*, 1972). Ferner fanden wir bei früheren Untersuchungen Methamphetamin als Stoffwechselprodukt des Benzphetamins und Furfenorex (Marsel *et al.*, 1972). Diese Ergebnisse ließen vermuten, daß noch weitere ähnlich

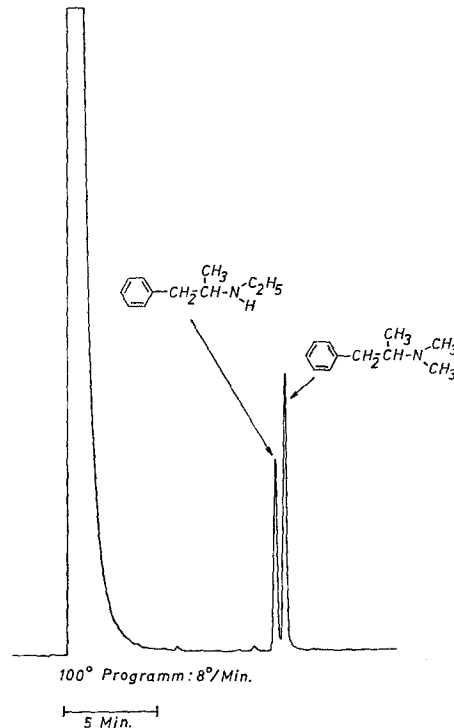
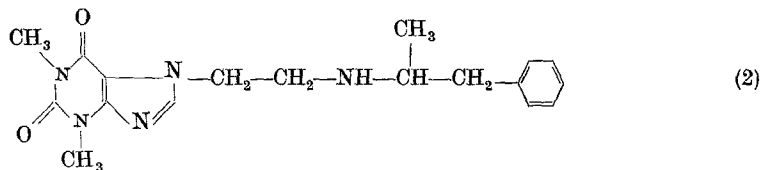


Abb. 4. Gaschromatogramm eines Gemisches aus N-Äthylamphetamin und Dimethylamphetamin (vgl. Abb. 2); gleiche Bedingungen wie in Abb. 3

strukturierte Verbindungen, z. B. Fenetyllin (7-(2-( $\alpha$ -Methyl-phenyläthyl)-theophyllin (= Captagon) (2)), ebenfalls Amphetamin-Derivate im Stoffwechsel liefern würden.



Wir arbeiteten daher Urinproben einer Versuchsperson, die 50 mg Fenetyllin eingenommen hatte, nach unserem schon früher beschriebenen Verfahren (Marsel *et al.*, 1972) auf Basen auf und untersuchten den Urinextrakt mit der GC-MS-Kombination. Dabei wurde eine Base gefunden, welche die gleiche Retentionszeit und dasselbe Massenspektrum wie Amphetamin hatte.

Bei einer weiteren Versuchsperson, die 100 mg Fenetyllin eingenommen hatte, wurde die Ausscheidung 31 Std lang verfolgt und die ausgeschiedene Amphetaminmenge über das Gaschromatogramm quantitativ bestimmt (s. Tabelle 1).

Da in einem aus Fenetyllin-Tabletten gewonnenen Extrakt kein Amphetamin festgestellt wurde, muß das im Urin nachgewiesene Amphetamin als Stoffwechsel-

Tabelle 1. *Nachweis von Amphetamin als Fenetyllin-Metabolit im Urin nach Einnahme von 100 mg Fenetyllin*

Zeit nach der Einnahme	Ausgeschiedene Amphetamin-Menge $\mu\text{g}/11$
0—10 Std	162
10—23 Std	150
23—31 Std	20

produkt des Fenetyllins aufgefaßt werden. Bei beiden Versuchspersonen war unverändertes Fenetyllin im Urin nicht nachweisbar.

In einem Begutachtungsfall, in dem die Einnahme einer hohen Fenetyllin-Dosis (16 Tabletten) behauptet worden war, wurden außer einer Amphetamin-Konzentration von etwa 13  $\gamma\%$  auch größere Mengen des unveränderten Wirkstoffes im Urin gefunden. Das Vorliegen von Fenetyllin ließ sich in diesem Fall auch dünn-schichtchromatographisch und UV-spektroskopisch bestätigen.

Unsere neuen Befunde zeigen noch einmal, daß aus dem Nachweis kleiner Mengen von Amphetamin und Methamphetamin im Urin nicht immer der Schluß auf die Einnahme eines unter die Betäubungsmittelverschreibungsverordnung fallenden Präparates gezogen werden kann. Dieser Trugschluß liegt besonders nach Einnahme kleiner Dosen von Benzphetamin, Furfenorex und Fenetyllin nahe, weil in diesen Fällen die unveränderten Ausgangsverbindungen nur in kaum nachweisbaren Spuren im Urin auftreten.

### Literatur

- Alfes, H., Clasing, D.: Identifizierung geringer Mengen Methamphetamins nach Körperpassage durch Kopplung von Dünnschichtchromatographie und Massenspektrometrie. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* **64**, 235—240 (1969).
- Besserer, J.: Zur Analytik von Alpha-Phenyl-Alpha-N-(1-phenyl-isopropyl-amino-acetonitril). Vortrag auf der 50. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin in Köln vom 3. bis 7. 10. 1971.
- Blomquist, M., Bonnichsen, R., Fri, C.-G., Marde, Y., Ryhage, R.: Gas Chromatography-Mass Spectrometry in Forensic Chemistry for Identification of Substances isolated from Tissue. *Z. Rechtsmedizin* **69**, 52—61 (1971).
- Brandenberger, H., Schnyder, D.: Toxikologischer Spurennachweis von biologisch wirksamen Aminen (Amphetamine, Catecholamine, Halluzinogene) durch Gas-Chromatographie und massenspezifischer Detection (GC-MD). Vortrag auf der Analytica in München 1972.
- Clarke, E. G. C.: Isolation and Identification of Drugs. The Pharmaceutical Press 1969. Modifiziert nach Sunshine, I.: *Amer. J. clin. Path.* **40**, 576 (1963).
- Eberhardt, H., Debackere, M.: Der Nachweis von zentral stimulierenden Substanzen in reiner Form und nach Körperpassage mit der Dünnschichtchromatographie. *Arzneimittelforsch.* **15**, 929—930 (1965).
- Hoffmann, H.: Zur Frage der Stabilität von Amphetaminil. *Dtsch. Apoth. Ztg.* **111**, 680—681 (1971).
- Hunnemann, D. H.: GC-MS bei der Drogenmißbrauch-Kontrolle. *Beitr. gerichtl. Med.* **XXVIII**, 268—276 (1971).
- Machata, G.: Der chemische Nachweis des Dopings beim Sport. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* **57**, 335—341 (1966).
- Marsel, J., Döring, G., Remberg, G., Spitteller, G.: Methamphetamin — ein Metabolit der Appetitzügler Benzphetamin und Furfenorex. *Z. Rechtsmedizin* **70**, 245—250 (1972).

- Paulus, W., Goenechea, S., Wienert, V.: Der dünnschichtchromatographische Nachweis einiger Adrenalinderivate. *Arch. Kriminologie* **135**, 84—89 (1965).
- Remberg, G., Marsel, J., Döring, G., Spiteller, G.: Amphetamin — ein Metabolit von AN 1. Ein Beitrag zur Problematik von Dopinganalysen. *Arch. Toxikol.* **29**, 153—157 (1972).
- Robinson, A. E.: Forensic toxicology of psychoactive drugs. *Chemistry Britain* **8**, 118—123 (1972).
- Spiteller, G., Spiteller-Friedmann, M.: Zur theoretischen Deutung der Massenspektren organischer Verbindungen. *Ann. Chem.* **690**, 1—8 (1965).
- Waldi, D., Schnackerz, K., Munter, F.: Eine systematische Analyse von Alkaloiden auf Dünnschichtplatten. *J. Chromatog.* **6**, 61 (1961).

Erst nach Abschluß unserer Arbeiten wurde uns eine Veröffentlichung von Donike und Stratmann bekannt (*Sportarzt und Sportmedizin* **21**, 287—289 (1970)), in der über den gaschromatographischen Amphetamin-Nachweis nach Captagon-Einnahme berichtet wird.

Dr. Gerhard Döring  
Institut für Rechtsmedizin  
D-3400 Göttingen, Geiststraße 7  
Bundesrepublik Deutschland