

---

## **2. GTFCh Journal-Club - „Einschätzung des zeitlichen Konsums von Amphetaminderivaten über stereoselektive Analytik und Aussagemöglichkeiten bei forensischen Fragestellungen“**

**Cornelius Hess<sup>1,2</sup> und Moritz Losacker<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Referenzinstitut für Bioanalytik, Friesdorfer Str. 153, 53175 Bonn, c.hess@spmd-rfb.de

<sup>2</sup>Institut für Rechtsmedizin Mainz, Forensische Toxikologie, Pulverturm 3, 55131 Mainz

---

Am 15.10.2021 fand bereits die zweite Ausgabe des GTFCh Journal Clubs online statt. 35 Teilnehmer hatten sich für die Veranstaltung angemeldet.

Nachdem sich die erste Veranstaltung der Zeiteinschätzung eines Cannabiskonsums über die Huestis-Formeln gewidmet hatte, sollte diese Veranstaltung die Möglichkeiten der zeitlichen Einschätzung eines Konsums von Amphetaminderivaten betrachten. Dazu wurden insgesamt 6 Publikationen vorgestellt.

Die Problematik dieser Fragestellung wurde anhand einer Publikation von Schnabel et al. [1] gezeigt, in der die Schwierigkeit der Einschätzung der akuten Beeinflussung anhand von absoluten Amphetamin- und MDMA-Konzentrationen dargelegt wird. Aufgrund der sehr variablen Pharmakokinetik von Amphetaminderivaten und der unbekannt konsumierten Dosis scheint eine Zeiteinschätzung des Konsums über die absolute Stimulantien-Konzentration in Serumproben nur schwer möglich zu sein.

Eine Möglichkeit bietet der enantioselektive Metabolismus von Amphetaminderivaten. Voraussetzung für die Nutzung des Verhältnisses der Konzentrationen von (R)- und (S)-Enantiomer ist, dass die Substanzen immer in einem Verhältnis von 1:1 aufgenommen werden. Dazu existieren aus Deutschland erstaunlicherweise relativ wenige Daten in der Literatur. Losacker et al. konnten kürzlich zumindest für das in Rheinland-Pfalz kursierende Amphetamin und MDMA zeigen, dass beide als Racemat vorliegen. Für Methamphetamin ist diese Voraussetzung nicht gegeben, liegt es doch in der großen Mehrheit der Fälle als reines (S)-Enantiomer vor [2]. So ließen sich angesichts unterschiedlicher Pharmakokinetik der Enantiomere die (R/S)-Enantiomeren-Verhältnisse grundsätzlich zur zeitlichen Einschätzung nutzen. Dazu bedarf es allerdings kontrollierter Studien nach Aufnahme dieser Substanzen.

Für MDMA konnte der enantioselektive Metabolismus bereits durch Fallon et al. [3] und Steuer et al. [4] in kontrollierten Studien gezeigt werden. Diese Studien wurden vorgestellt und beleuchtet. Fallon et al. [3] schlugen anhand eines Kollektivs von 8 Probanden, welche 47,5 mg

MDMA-Racemat einnahmen und welchen bis zu 24 Stunden nach Aufnahme Blutproben entnommen wurden, ein Modell vor, anhand dessen aus dem (R/S)-Verhältnis auf die Einnahmezeit geschlossen werden könne. Es werden aber auch große interindividuelle Unterschiede aufgezeigt. Steuer et al. [4] zeigen anhand von Blutproben von 16 Probanden, welche 125 mg MDMA peroral einnahmen, ähnliche Daten. Über die enantioselektive Analytik von MDMA-Metaboliten, bei denen sich die (R/S)-Verhältnisse anders verhielten als bei MDMA selbst, war laut Steuer et al. ebenfalls eine grobe Aussage darüber möglich, ob der Konsum kurzfristig oder länger zurückliegend stattgefunden hatte.

Losacker et al. [5] konnten dann bei insgesamt 12 Patienten den enantioselektiven Metabolismus von 4-Fluoramphetamin zeigen. 2 Dosen (100 mg und 150 mg) wurden verabreicht. Bei allen Probanden stieg das (R/S)-Verhältnis linear an, unabhängig von der Dosis, allerdings mit großen interindividuellen Unterschieden. Nichtsdestotrotz wurde ein Cut-Off vorgeschlagen, ab dem unter Annahme einer Wirkdauer von maximal 6 Stunden nicht mehr von einer akuten Wirkung von 4-Fluoramphetamin auszugehen ist.

Die Daten von 4-Fluoramphetamin können nicht direkt auf das am häufigsten missbrauchte Stimulans Amphetamin übertragen werden. Für diese Substanz liegen keine kontrollierten Studien vor, bei denen (R/S)-Verhältnisse gebildet wurden und aus denen analoge Cut-Offs entnommen oder gar ein Modell errechnet werden könnte. Gleichwohl zeigten Losacker et al. in einer weiteren Studie [6] über Daten aus Realproben und aus Proben, bei denen Konsumenten Eigenangaben zum Konsumzeitpunkt tätigten, dass die maximalen (R/S)-Verhältnisse von Amphetamin denen des 4-Fluoramphetamins ähnlicher sind, als denen des MDMA, bei dem sich ein schnellerer Anstieg der (R/S)-Verhältnisse zeigte.

Die Zuhörer wurden einerseits auf die Möglichkeit der Bestimmung des (R/S)-Verhältnisses aufmerksam gemacht und es wurden Fallbeispiele aufgeführt, bei denen eine Bestimmung der beiden Enantiomere hinsichtlich einer Zeiteinschätzung des Konsums tatsächlich hilfreich sein kann. Gleichwohl ist die Datenlage noch sehr dünn und vor allem bei angegebenem Mehrfachkonsum („Binge-Konsum“) sollte Abstand von einer Interpretation genommen werden.

## Literatur

- [1] Schnabel A, Neiss C, Kauert G. The state of exhaustion after consumption of amphetamine and the ability to drive. *Rechtsmedizin* 2000;10:86-89.]
- [2] Losacker M, Zoerlein S, Schwarze B, Staudt S, Roehrich, Hess C. Determination of the enantiomeric composition of amphetamine, methamphetamine and 3,4-methylenedioxy-N-methylamphetamine (MDMA) in seized street drug samples from southern Germany. *Drug Test Anal* 2021, <https://doi.org/10.1002/dta.3118>.
- [3] Fallon JK, Kicman AT, Henry JA, Milligan PJ, Cowan DA, Hutt AJ. Stereospecific analysis and enantiomeric disposition of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) in humans. *Clin Chem* 1999; 45:1058-1069.
- [4] Steuer AE, Schmidhauser C, Schmid Y, Rickli A, Liechti ME, Kraemer T. Chiral plasma pharmacokinetics of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and its phase I and II metabolites following controlled administration to humans. *Drug Metab Dispos* 2015;43:1864-1871.
- [5] Losacker M, Toennes SW, Sousa Fernandes Perna Ebd, Ramaekers JG, Roehrich J, Hess C. Chiral serum pharmacokinetics of 4-fluoroamphetamine after controlled oral administration: Can (R)/(S) concentration ratios help in interpreting forensic cases? *J Anal Toxicol* 2020, <https://doi.org/10.1093/jat/bkaa156>.
- [6] Losacker M, Krämer M, Dücker K, Philipsen A, Dreimüller N, Engelmann J, Röhrich J, Hess C. Enantioselective quantification of amphetamine and metabolites in serum samples: Forensic evaluation and estimation of consumption time. *Metabolites* 2021;11(8): 521.