

## 1. Untersuchungsgut bei Vergiftungen

Beim geringsten Vergiftungsverdacht ist immer Untersuchungsgut aus den möglichen Giftwegen (z. B. Urin, Mageninhalt, Blut, Asservate) in ausreichender Menge sicherzustellen.

- Urin

Urin ist speziell für Screeninguntersuchungen geeignet, da die Konzentration der Substanzen bzw. ihrer Metabolite im Urin häufig höher ist als im Blut. Aus diesem Grund sind immunchemische Gruppenteste meist nur für Urin verfügbar. Nach Möglichkeit sollten mindestens 20 ml Urin ohne Konservierungsmittelzusatz eingesandt werden.

- Mageninhalt bzw. erste Magenspülflüssigkeit

Mageninhalt bzw. erste Magenspülflüssigkeit ist vor allem für den Nachweis oral aufgenommener Substanzen geeignet, da in diesem Asservat, sofern es bald nach der oralen Aufnahme gewonnen wurde, die Giftstoffe noch in hoher Konzentration und nicht metabolisiert vorliegen.

- Venenblut

Zur Abnahme von Venenblut eignen sich vor allem **Serum-Röhrchen (weiß, ohne Gelseparator)**, aber auch Heparin- oder EDTA-Röhrchen u.A.. Diese ermöglichen „Spiegelbestimmungen“ der Substanzen und eine Verlaufskontrolle. Die Blutentnahme soll möglichst vor Einleitung einer spezifischen Therapie erfolgen.

- Asservate

Asservate wie Giftreste, Tabletten usw. sind im Originalgefäß zu belassen. Sichergestellt werden sollen bei entsprechendem Verdacht z.B. (auch geleerte) Trinkgefäße, Speisereste, Medikamentenpackungen, Spritzen mit Kanüle etc.!

## 2. Besondere Abnahmevorschriften

- **Röhrchen mit Trenngel sind grundsätzlich für klinisch-toxikologische Untersuchungen nicht geeignet!** Deshalb Entnahme in Serum-Monovette, weiß, ohne Gel.
- Urin bedarf keiner weiteren Vorbehandlung. Bitte mindestens 2 Urin - Monovetten (je 10 ml) einsenden.
- **Ethanol, Methanol, Isopropanol, Aceton, Ethylenglykol:** Probe möglichst luftblasenfrei abnehmen und Probengefäß vor dem Einsenden in das Labor **nicht öffnen**.
- **Kohlenmonoxid-Hämoglobin, Methämoglobin:** Probengefäß: Spezialgefäße für Blutgasbestimmung (Monovette safePICO A Fa. Radiometer).

## 3. Probennahme

Nach Möglichkeit ist noch vor Therapiebeginn je eine Probe aus jedem Giftweg (z. B. Mageninhalt bei oraler Aufnahme) sicherzustellen. Für einzelne Substanzen gelten folgende besonderen Abnahmeregeln:

- **Paracetamol:** Blutentnahme sofort nach Klinikaufnahme noch vor Therapiebeginn. Diese ist indiziert, wenn die Konzentration in Abhängigkeit des Ingestionszeitpunktes laut dem Rumack-Nomogramm im hepato-toxischen Bereich liegt.
- **Salicylate:** Blutentnahme sofort nach Klinikaufnahme noch vor Therapiebeginn. Es besteht eine Korrelation zwischen Konzentration und Schwere der Vergiftung in Abhängigkeit des Ingestionszeitpunktes.
- **Kohlenmonoxid-Hämoglobin:** Probengefäß: Spezialgefäße für Blutgasbestimmung (Monovette safePICO A Firma Radiometer).

### 4. Identitätssicherung

Bei der Gewinnung der Proben und der Kennzeichnung von Probengefäßen ist unter allen Umständen eine Verwechslung auszuschließen. Jedes Probengefäß ist vor der Befüllung mit dem Probenmaterial unverwechselbar zu kennzeichnen und muss dem Untersuchungsantrag eindeutig zuzuordnen sein. Für klinisch-toxikologische Untersuchungen sind folgende Angaben erforderlich:

- Vor- und Zuname sowie Geburtsdatum der Patientin/des Patienten,
- Auftragsnummer zur zweifelsfreien Identifizierung der Probe,
- Probenart (z. B. Serum, Vollblut, Spontanurin, Katheterurin, Asservat usw.),
- Abnahmezeitpunkt (vor allem bei Abgabe mehrerer Proben zum Antrag),
- Einsender,
- Telefon- bzw. Faxnummer für die Befundübermittlung.

### 5. Untersuchungsantrag

Untersuchungsanforderungen für toxikologische Untersuchungen sind über Lauris möglich. Für Einsender, die keine Möglichkeit haben, Anträge über Lauris anzulegen, stehen Antragsformulare bei Kh/ZL zur Verfügung. Auch aus dem Untersuchungsantrag sollen Vor- und Zuname des Patienten, Geburtsdatum, Antragsnummer, Probenart und Abnahmezeitpunkt eindeutig hervorgehen. Aus dem Antrag muss klar hervorgehen, wer für die Probennahme und die Untersuchungsanforderung verantwortlich ist. Eine Unterschrift der anordnenden Ärztin/des anordnenden Arztes ist deshalb ebenfalls erforderlich.

Ferner sind folgende Angaben hilfreich:

- Dringlichkeit der Untersuchung,
- Fragestellung (z.B. V. a. akute/chronische Vergiftung, Medikamenten- oder Drogenabusus, Beikonsum, Therapeutic Drug Monitoring),
- vermuteter Giftstoff (Art und Menge),
- vermutete Aufnahmeart (oral, percutan, inhalativ, i.v.),
- vermuteter Zeitpunkt der Giftaufnahme,
- Zeitpunkt der Auffindung,
- Datum und Uhrzeit der Probennahme,
- anamnestische Angaben (z.B. Auffindungssituation, Dauermedikation),
- vor der Probennahme verabreichte Medikamente (Notarzt, Akutversorgung),
- bereits erbrachte Laborerhebungen, die den Verdacht einer Intoxikation erhärten (z.B. Laktatacidose, Osmolalität, osmotische Lücke, Anionenlücke etc.),
- klinische Symptome (z.B. Miosis, Krämpfe, Bewusstseinszustand, Speichelfluss, Cyanose, Koma),
- gewünschte Untersuchungen,
- Rufnummer zur Abklärung eventueller Unklarheiten,

- Faxnummer zur Befundübermittlung bzw. genaue Angaben, auf welchem Weg und an wen der Befund übermittelt werden soll (Name, Station),
- exakte postalische Absenderadresse.

### 6. Befund

Im Institut für Klinische Chemie werden immunochemische Verfahren zum schnellen Screening auf diverse Substanzen im Urin eingesetzt (Immunoassay). Diese unterliegen sowohl falsch positiven als auch in sehr seltenen Fällen falsch negativen Ergebnissen. Darüber hinaus kann die Ansprechempfindlichkeit gegenüber einzelnen Vertretern einer Substanzklasse stark variieren. Deshalb sind Ergebnisse aus immunochemischen Analysenverfahren grundsätzlich als vorläufig zu betrachten, die einer Bestätigung mittels eines anderen, sensitiveren Verfahrens bedürfen. Bei unplausiblen Ergebnissen oder vermuteten Kreuzreaktivitäten bitten wir um Rücksprache.

Im Institut für Klinische Chemie wird die Gaschromatographie gekoppelt mit der Massenspektrometrie (GC-MS) zur Bestätigung, aber auch zur Detektion unbekannter, toxikologisch relevanter Substanzen, eingesetzt.

### 7. Aufbewahrungsdauer für Proben und Asservate

Urin-, Serum-, Plasma-, Mageninhalts- und Asservatproben, die zum Zweck klinischtoxikologischer Untersuchungen im Institut für Klinische Chemie eintreffen, werden ca. 1 Monat bei  $-20^{\circ}\text{C}$  tiefgefroren aufbewahrt. Beschränkungen der Lagerkapazität im tiefgefrorenen Zustand erlauben derzeit keine längere Aufbewahrungsdauer.

Hierzu wird jedoch ein Hinweis auf dem Untersuchungsantrag, bzw. eine telefonische Rücksprache (Toxikologielabor Tel. 11 25 78), innerhalb von 4 Wochen benötigt.

Sollte sich im Verlauf der Behandlung eine **forensische Fragestellung** ergeben, so ist das Toxikologielabor unverzüglich zu informieren (Tel. 11 25 78). In Folge werden die Restproben tiefgefroren ( $-20^{\circ}\text{C}$ ) bis zu 2 Jahre aufbewahrt und können ggf. der Polizei ausgehändigt werden.

### 8. Hinweise zur Nachweiszeit einiger Drogen und Medikamente im Urin mit immunchemischen Gruppentesten

Die Konzentration von Drogen und Medikamenten im Urin ist von sehr vielen Faktoren abhängig, z. B. individuelle Toxikokinetik, Urinvolumen, Organschädigung von Leber oder Niere, Zeitpunkt der Zuführung der Substanz, etc.

Die folgenden Nachweiszeiten können nur als Anhaltspunkt dienen. Sie sind naturgemäß abhängig von der aufgenommenen Menge und der Art des Missbrauchs (chronischer Abusus oder einmalige Einnahme).

Substanz	Nachweiszeit im Urin	Kommentar
<b>Amfetamine</b>	1 - 5 d	
<b>Barbiturate</b>		
Secobarbital	bis zu 24 h	
Phenobarbital et al.	10 - 20 d	
<b>Benzodiazepine</b>		
Alprazolam, Bromazepam, Clonazepam, Flunitrazepam, Midazolam, Nitrazepam, Triazolam	0 - mehrere d	
Clobazam, Flurazepam, Lorazepam, Lormetazepam, Medazepam	1 - mehrere d	
Nordazepam, Oxazepam, Prazepam, Chlordiazepoxid, Temazepam	mehrere d	
Diazepam	bis zu 2 Wochen	
<b>Benzoyllecgonin (Cocain-Metabolit)</b>	1 - 5 d	
<b>Buprenorphin</b>	1 - 5 d	
<b>Cannabinoide</b>	1 - 3 d	nach einmaligem Konsum
	bis zu 60 d	bei regelmäßigem Konsum
<b>Ethylglucuronid</b>	bis zu 80 h	
<b>Methadon (+ EDDP)</b>	2 - mehrere d	

---

<b>Opiate</b>		
6-Monoacetylmorphin	< 1 d	
Morphin et al.	1 - 5 d	

## 9. Untersuchungsverfahren

### (1) Immunoassays

Im Institut für Klinische Chemie werden zum einen immunchemische Gruppenteste eingesetzt. Diese ermöglichen den qualitativen Nachweis von Substanzen aus bestimmten Substanzklassen (zum Beispiel Benzodiazepine, Opiate, Barbiturate, Amfetamine). Diese wurden zu einem schnellen Screening auf die entsprechende Substanzklasse konzipiert. Unterschiedliche Vertreter einer Substanzklasse können durchaus in unterschiedlicher Reaktionsstärke mit dem Immunoassay interagieren. Darüber hinaus unterliegen Immunoassays häufig gesteigerter unspezifischer Kreuzreaktionen.

Zum anderen kommen Immunoassays zum spezifischen Einzelsubstanznachweis zum Einsatz (zum Beispiel Methadon-Metabolit, Buprenorphin-Metabolit). Diese erfassen lediglich eine bzw. wenige Substanzen. Auch hier besteht die Gefahr von Kreuzreaktivitäten, deshalb sind die Ergebnisse dieser Teste grundsätzlich als semiquantitativ anzusehen.

Um der gesteigerten Anfälligkeit von Immunoassays für Kreuzreaktivitäten zu begegnen, wurden für Gruppenteste sogenannte cut-off-Werte definiert. Diese wurden so gewählt, dass ein aktueller Konsum sicher durch ein positives Ergebnis angezeigt wird und eine Kreuzreaktion nahezu ausgeschlossen werden kann. Sie sind somit nicht analytisch begründet.

Im Institut für Klinische Chemie werden Immunoassays mit folgenden cut-off-Werten verwendet:

- Amfetamine (Urin): 500 ng/ml
- Benzodiazepine (Urin): 200 ng/ml
- Barbiturate (Urin): 200 ng/ml
- Opiate (Urin): 300 ng/ml
- Cocain - Metabolit (Benzoylecgonin) (Urin): 300 ng/ml
- Cannabinoide (Urin): 50 ng/ml
- Methadon - Metabolit (EDDP) (Urin): 100 ng/ml
- Buprenorphin - Metabolit (Urin): 5 ng/ml

Wie bereits erwähnt, sollten alle immunchemischen Analysen durch eine andere Methode bestätigt werden.

### **(2) GC-MS**

Die Ergebnisse aus Immunoassays sollten generell mit einer anderen Methode bestätigt werden. Hierzu wird im Institut für Klinische Chemie die Gaschromatographie mit einem Massenspektrometer (GC-MS) als Detektor eingesetzt. Es handelt sich hierbei um einen ungezielten Suchtest bei Intoxikation mit unbekannter/n Substanz/en (general unknown screening). Dabei wird eine Vielzahl von Drogen und Medikamenten sowie deren Metabolite mit unterschiedlichen Nachweisgrenzen erfasst. Aufgrund einer sehr unterschiedlichen chemischen Natur der nachzuweisenden Substanzen kommen verschiedene Aufarbeitungsmethoden der Urinproben zum Einsatz (z.B. Hydrolyse für Benzodiazepine, Propionylierung bei Opiaten etc.). Prinzipiell können alle mit der oben genannten chromatographischen Methode zu detektierenden Substanzen erfasst werden, die folgende Kriterien erfüllen:

- a) genügend flüchtig bzw.
- b) einer Extraktion mit organischem Lösungsmittelgemisch zugänglich (dies trifft für Pharmaka in aller Regel zu) und
- c) im Bereich toxischer Wirkungen in einer Konzentration im biologischen Material zu erwarten, die die jeweilige Nachweisgrenze des Verfahrens übersteigt. Diese Daten sind naturgemäß substanzbezogen unterschiedlich, so dass generelle Aussagen zur Erfassbarkeit schwer zu treffen sind.

Im Einzelfall können Fragen zur Erfassung bestimmter Substanzen im toxikologischen Labor (Tel. 11 25 78) beantwortet werden.

Die GC-MS kommt darüber hinaus auch zum gezielten Nachweis (target screening) und zur Quantifizierung von Ethylenglycol im Serum zum Einsatz.

### **(3) HS-GC-MS**

Die flüchtigen Substanzen Aceton, Isopropanol und Methanol im Serum werden mit dem Verfahren der gaschromatographischen Dampfraumanalyse (head space, HS) nachgewiesen und quantifiziert.

### **(4) HPLC-MS, HPLC-DAD, HPLC-UV**

Die Flüssigkeitschromatographie (*high performance liquid chromatography*, HPLC) in Verbindung mit verschiedenen Detektoren (Massenspektrometer, MS; Diodenarraydetektor, DAD; Ultraviolett-Detektor, UV) kommt zur Spiegelbestimmung diverser Medikamente und fettlöslicher Vitamine im Serum zum Einsatz. Dabei können sowohl therapeutische als auch toxische Bereiche erfasst werden.