

II – 2.1.4.4 Immunochemische Testverfahren

Kriterien für den Einsatz immunochemischer Tests*

1. Es soll ein hinreichend großer *Bedarf* für eine spezielle Analyse vorhanden sein: analytische Notwendigkeit; genügend hoher Probendurchsatz; Fragestellung chemisch mit vergleichbarem Aufwand und vergleichbarer Zeit nicht lösbar.
2. Die analytische *Spezifität* des Tests soll so gut sein, daß nicht über 0,5% falsch-negative Resultate und nicht über 5% falsch-positive Resultate zu erwarten sind.
3. Die analytische *Empfindlichkeit* soll so gut sein, daß Normaldosierungen noch ohne Schwierigkeiten erfaßt werden können.
4. Die *Übermittlung der Resultate* muß den Hinweis einschließen, daß es sich beim Test um ein Screening-Verfahren mit nicht 100%iger Treffsicherheit handelt. Für forensisch signifikante Fragestellungen oder für schwerwiegende therapeutische Entscheidungen müssen die Ergebnisse durch eine zweite, unabhängige Methode (chemisch) bestätigt werden.

Besonderheiten:

1. Opiat-Test

Er darf nicht als Morphin-Test bezeichnet werden, denn es handelt sich um eine Gruppenreaktion auf Opiate. Bei seinem Einsatz soll ferner berücksichtigt werden, daß ihn gewisse Pharmazeutika, insbesondere Pyrazolone, positiv verfälschen können. Für quantitative Bestimmungen kann die Kalibration mit Morphin erfolgen.

2. Cocain-Test

Er ist für den Hauptmetaboliten, das Benzoylcegonin, geschaffen worden, spricht aber auch auf Cocain an. Dieses kann für die Kalibration verwendet werden.

3. Methadon-Test

Er spricht insbesondere auf die nicht metabolisierte Verbindung an, mit welcher auch kalibriert werden soll.

Für die Bestimmung von Opiaten, Cocain und Digoxin empfehlen wir, sofern instrumentell durchführbar, die *RIA-Tests* mit Radio-Iod-Markierung. Sie sind bedeutend empfindlicher als die entsprechenden EMIT-Tests und erlauben es, nicht nur relativ frischen Urin, sondern auch Blut und gealterte Körperflüssigkeiten zu analysieren.

Das *EMIT-Verfahren* soll eingesetzt werden, falls ein Laboratorium nicht die Möglichkeit besitzt, mit radioaktiven Substanzen zu arbeiten, dann selbstverständlich auch für Methadon, da dafür kein RIA-Test existiert.

Wir glauben nicht, daß die Anwendung der häufig eingesetzten immunochemischen Tests auf *Amphetamine* und *Barbiturate* im Lichte der vorerwähnten Kriterien empfohlen werden kann.

Der im Handel befindliche EMIT-Test auf *Benzodiazepine* spricht auf Oxazepam, Diazepam und Chlordiazepoxid bzw. deren Metaboliten stark, auf gewisse andere Benzodiazepine nur schwach und auf andere gar nicht an. Neue immunochemische Tests auf Benzodiazepine (spezifische und Gruppentests) befinden sich im Stadium der Erprobung.

Schlußbemerkungen

Gegenwärtig sind immunochemische Tests noch Screening-Methoden. Sie besitzen folgende Vorteile:

1. Negative Fälle lassen sich rasch erkennen. Sie brauchen dann chemisch nicht untersucht zu werden. Das spart unnötige Arbeit.
2. Positive Resultate bilden, in Kombination mit anderen Analysen-Techniken, nützliche zusätzliche Befunde. Sie können z.B. quantitative Aussagen bringen, die chemisch nur schwer erhältlich sind.

* Quelle: DFG-Empfehlung zur klinisch-toxikologischen Analytik. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. Vol. 20. pp. 695-696 (1982)

3. In Ausnahmefällen können immunochemische Verfahren die einzige realisierbare Analysenmöglichkeit sein, z.B. für die Erfassung von Digoxin oder Insulin und für die Untersuchung von sehr kleinen Asservaten.

Emit-Tests

Nachweiszeit einiger Drogen und Medikamente im Urin mit Emit

Die vorliegende Liste gibt einen groben Überblick darüber, wie lange Medikamente oder Drogen mit dem Emit-ST-System im Urin nachgewiesen werden können.

Diese Werte sind Erfahrungswerte und können nur als Anhaltspunkt dienen. Eine genaue Aufstellung für jedes Medikament ist nicht möglich, da die Konzentration einer Substanz im Urin von sehr vielen Faktoren abhängig ist (z.B. unterschiedliche Metabolisierung, Urinvolumen, Organschädigung von Leber oder Niere etc.) und zum Zeitpunkt der Analyse weder bekannt ist, welches Medikament noch wann dieses Medikament eingenommen wurde.

Substanz	Nachweiszeit
Cannabis ¹⁾	3–4 Tage (bei starken Rauchern bis > 7 Tage)
Amphetamine ²⁾	1–3 Tage
Opiate ³⁾	1–4 Tage
Cocain	1–2 Tage
Barbiturate ⁴⁾	1–7 Tage (abhängig vom eingenommenen Barbiturat)
Benzodiazepine	1–4 Tage
Phencyclidin	1–2 Tage
Methaqualon	bis zu 5 Tagen

¹⁾ ca. 4–5 Stunden nach Cannabis-Gebrauch erstes positives Ergebnis (bei starken Gewohnheitsrauchern evtl. schon früher). Untersuchungen* mit extrem starken Marihuana-Rauchern (3 Jahre lang 3–4 Joints/Tag) haben ergeben, daß beim Emit-ST-System nach spätestens 12–14 Tagen kein positives Resultat mehr beobachtet werden kann. Nach diesem Zeitraum werden (auch bei einem Flashback) anscheinend keine Urinkonzentrationen mehr erreicht, die ausreichen, ein Signal hervorzurufen, das größer als die Absorptionsänderung des Emit-ST-Kalibrators ($c = 100 \text{ ng/ml}$) ist.

* (Bei diesen Untersuchungen wurden täglich Urinkontrollen über einen Zeitraum von 20 Tagen nach letztem Cannabis-Abusus durchgeführt.)

²⁾ Ca. 30% des Medikamentes werden in den ersten 24 Stunden über den Urin ausgeschieden, bei basischem Urin aber nur 1%, während bei stark saurem Urin bis zu 70% ausgeschieden werden.

³⁾ Max. Urinkonzentration bei Heroinsucht nach ca. 5–8 Stunden erreicht.

⁴⁾ Secobarbital ca. 1 Tag; Phenobarbital bis zu 7 Tagen.

Tabelle* Nachweisgrenzen der Diazepine ohne Hydrolyse im Emit ST und in der DC. Angegeben ist jeweils die niedrigste Konzentration, bei der der Test positiv ausfiel. s steht, wenn zuerst der saure, h, wenn zuerst der basische Extrakt positiv wurde. Bei s/b zeigten beide Extrakte die gleiche Nachweisempfindlichkeit. Sprühreagenz für die DC war Kaliumjodoplatinat

Name	Emit ST Konzentration mg/l							DC Konzentration mg/l						
	0,5	1	2	5	10	20	50	0,5	1	2	5	10	20	50
Alprazolam	+									b				
Bromazepam	+											b		
Brotizolam	+									b				
Camazepam						+						s		
Clorazepat	+									s/b				
Chlordiazepoxid		+								b				
Clobazam		+											s	
Clonazepam		+											s	
Clotiazepam	+									s/b				
Diazepam	+									s/b				
Flunitrazepam	+										s			
Flurazepam	+									b				

Name	Emit ST Konzentration mg/l							DC Konzentration mg/l						
	0,5	1	2	5	10	20	50	0,5	1	2	5	10	20	50
Ketazolam	+									b				
Lorazepam		+											s	
Lormetazepam		+										s/b		
Medazepam	+								b					
Midazolam	+											b		
Nitrazepam		+											s	
Oxazepam	+											s/b		
Oxazolam				+								b		
Prazepam	+									s/b				
Temazepam		+										b		
Tetrazepam	+												s/b	
Triazolam	+										b			

*Quelle: GRÜN, H.: Zum Screening der Benzo- und Thienodiazepine im Urin mit dem Emit ST und der DC im Rahmen eines Suchtests auf Medikamentenmissbrauch. Z Rechtsmed 98:221–228 (1987)

EMIT Qualitätskontrolle

Alle Tests wurden untersucht, nur wenige Tests zeigten Kreuzreaktivität auf nichtsteroidale Antirheumatika (Ibuprofen, Fenoprofen, Naproxen):

Test	kein Effekt	gewisser Effekt*	falsch positiv
ST:			
Alkohol	x		
Amphetamine	x		
Barbiturate		x	
Benzodiazepine		x	
Cocain	x		
Methadon	x		
Methaqualon		x	
Phencyclidin	x		
Opiate	x		
Cannabinoide	x		
DAU:			
Amphetamine			x
Barbiturate		x	
Benzodiazepine			x
Cocain	x		
Methadon	x		
Methaqualon		x	
Phencyclidin	x		
Opiate	x		
Cannabinoide 20			x

* Gewisser Effekt bedeutet:

Extinktionsrate ca. 30% über dem negativ Kalibrator, aber niemals über dem cutoff Kalibrator.

Literatur:

- Emit Cannabinoid Assay. Clinical Study No. 74. Summary Report. Syva Co., USA (1980)
 Drugs of Abuse Series. Marijuana and the Emit Cannabinoid Assay. Syva Co., USA (1981)
 Clinical Summary Addendum. Emit-DAU and Emit-ST. Urine Cannabinoid Assays. Syva Co., USA (1982)
 MUTSCHLER, E.: Arzneimittelwirkungen. Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 6. Auflage
 BASELT, R.C.: Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man. Vol. 1 – centrally acting drugs Biomedical Publications. USA (1978)